

5.10

an Wissenschaftlern für Wissbegierige
Biotechnologie und Pharmaforschung

Kampf gegen Krebs

Salmonellenpiraten, die Tumore entern, sind keine Erfindung von labor&more. Wissenschaftler am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, kennen Bakterien, die mit ihren Säbeln Tumoren das Fürchten lehren.

Kampf gegen Viren

Nobelpreisträger zur Hausen legte den Grundstein für einen Impfstoff gegen Krebs. PD Dr. Dr. Angelika Riemer führt mit Ihrem Forschungsteam die Entwicklung fort. labor&more gab sie ein exklusives Interview.

Kampf gegen Öl

Heißhungrige Mikroben sollen den Golf von Mexico retten. Prof. Dr. Frieder Schauer von der Universität Greifswald kennt sich aus mit den winzigen Ölfressern.

AppliChem
Augen auf!



Ihr Partner für Chromatographie



Von Spritzen bis Säulen

• Hochpräzise Spritzen zugeschnitten für Ihre Anwendung

• Temperaturstabile, langlebige HPLC Polymer-Säulen für verschiedene Applikationen

• Jahrelange Erfahrung im Bereich Liquid Handling und Probenvorbereitung

• Besuchen Sie uns für mehr Informationen: www.hamiltoncompany.com/HPLC

HAMILTON 

Schatten und Licht

Es ist wohl nicht mehr zu übersehen – Versprechen aus der Politik, die uns über die Medien erreichen, fordern von uns ein gewisses Maß an Toleranz. Eines der jüngsten Beispiele ist Gorleben. Die Opposition übt scharfe Kritik an der Fortsetzung der „Erkundung“ des Salzstocks Gorleben als atomares Endlager. Dabei ist längst bekannt, der Standort werde „gegen erhebliche wissenschaftliche Zweifel politisch durchgesetzt“. Bei der Festlegung auf Gorleben „sei es nicht um geologische Kriterien gegangen“, ist zu hören. Um was denn sonst? Schwarz-Gelb brauche den maroden Salzstock als „Entsorgungsnachweis“ für die Laufzeitverlängerung der Atomkraftwerke, ist zu lesen und das kann ich nachvollziehen. Niemand glaube allerdings wohl ernsthaft, dass diese Stollen, die jetzt schon unter Wassereintrüben leiden, viele tausend Jahre halten. Aber das liegt in weiter Ferne. Ein Problem nachfolgender Generationen. Na und bis dahin werde der Forschung, der Industrie schon was eingefallen sein, das hoffen wohl einige. – Und vielleicht ist es für Herrn Rösler in ein paar Jahren ein Glücksfall, dass er an den Verhandlungen zur Laufzeitverlängerung nicht teilgenommen hat. Man weiß ja nie...

Linguistische Hohlräume auch zum Thema Hindukusch, an dem wir, laut Herrn Peter Struck, unsere Freiheit verteidigen. In „einer Mission“, in einem „Konflikt“, der mittlerweile sich ganz verschämt in einen Krieg verwandelt hat, der allerdings nach dem Völkerrecht keiner ist, weil ihn kein Staat erklärt hat. Die Worthülsen mit denen man sich aus der Verantwortung winden will, helfen den Toten nicht – die gehen aber auch nicht mehr zur nächsten Wahl. Verschärft wird das Problem durch den Mangel an Ausrüstung. Wie bitte? Ein Land wie Deutschland hat kein Geld, um ein paar tausend Soldaten richtig auszurüsten? Dabei kön-

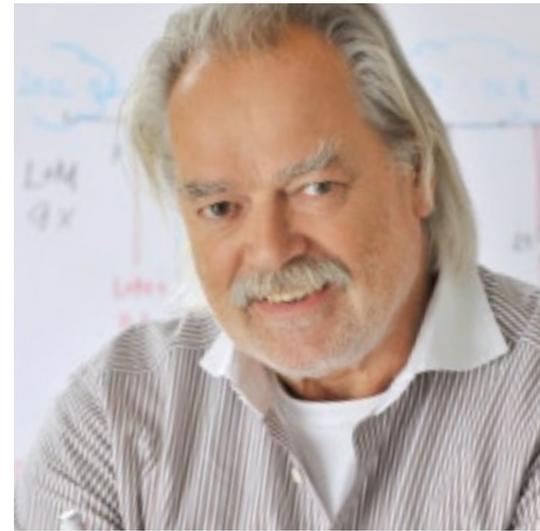
nen wir mal eben 140 Milliarden in eine Bank stecken - nur weil sie „systemrelevant“ sein soll – wer immer das festlegt.

Es gibt Lichtblicke – Deutschland hat sich immerhin sehr schnell, am schnellsten, von der Krise erholt. Die Zahlen sind beeindruckend. Die deutsche Wirtschaft steht besser da denn je und hat die Nase vor den meisten anderen Europäern und auch der USA. Seit gut einem Jahr wächst die Industrieproduktion ständig und die Arbeitslosenquote sinkt. Der Wirtschaft wird von Experten auch noch eine sehr gesunde Struktur bescheinigt, so ist in Deutschland der Anteil aus dem Hightech-Bereich deutlich höher als in den USA, Japan oder den anderen Industriestaaten Europas.

Weltweit wird „Made in Germany“ beklatscht. Nur bei uns, in der Bevölkerung, in den Medien, gewinnt die Unzufriedenheit mehr und mehr an Bedeutung. Und selbst ein „Hardliner“ wie der ehemalige Hessen-Präsident Koch beklagte, dass in keinem anderen Land die Leistung und das Ansehen der Politik so weit auseinander liegen. – Unser Rat an die Damen und Herren in Berlin wäre deshalb, sich an den Fähigkeiten der Wirtschaft, an unseren Wissenschaftlern, an ihren Leistungen ein Beispiel zu nehmen. Klagen, Jammern, Bedauern, Nicht-Zuständig-Sein, die „Anderen“ in die Pflicht zu nehmen und selbst nichts zu tun – das ist nicht die richtige Strategie.

Nach vorne Denken und Handeln hat es schon immer gebracht. Wir machen das so. Gegen den Trend vieler Verlage entwickeln wir uns gut. Mit neuen Ideen und dem Ausbau der vorhandenen Medien. Unser Plus liegt über 40% in diesem Jahr – und wir denken, es wird noch besser werden. Geht doch ...

→ **Jörg Peter Matthes**
Verleger



Diese Ausgabe labor&more enthält Beilagen von AppliChem, Berner International und Omnilab.



biophysikalisches

- 08 nmr
DNA im Visier
Prof. Dr. Klaus Weisz
Andrea Eick



bakteriologisches

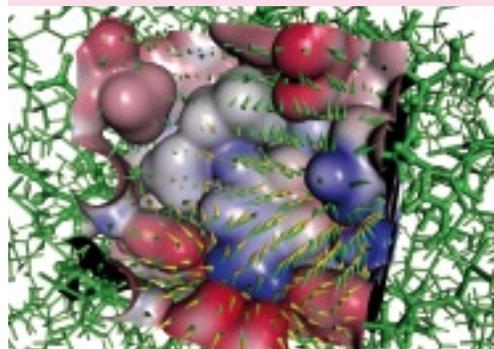
- 14 immunologie
Bakterielle Infektion auf Rezept
Dr. Sara Leschner
Kathrin Wolf
Dr. Siegfried Weiß

informationstechnologisches

- 18 bioinformatik
Tumorspionage
Dr. Hubert Hackl
Prof. Dr. Zlatko Trajanoski

computerchemisches

- 24 drug design
Die Nadel im Heuhaufen
Prof. Jürgen Brickmann



Computer-Aided Drug Design mit Moleküloberflächen

- 26 **Wissenschaftler und Wahrsager**
Prof. Dr. Tim Clark

virologisches

- 32 krebsforschung
Therapeutische Impfstoffe
Dr. Dr. Angelika Riemer

biotechnologisches

- 36 malaria
Süße Medizin für Moskitos
Prof. Dr. Heribert Warzecha



- 40 malaria&more

ornithologisches

- 42 neurobiologie
Sex im Gehirn
Prof. Dr. Manfred Gahr,
Benjamin Wasmer

ökologisches

- 50 mikrobiologie
Bakterien als Umweltengel
Prof. Dr. Frieder Schauer,
Dr. Rabea Sietmann

maritimes

- 54 meer
Ressourcen am Meeresboden
Dr. Valerie Wilms

- 56 meer&mehr

kryologisches

- 58 umwelt
Seven steps to heaven
Prof. Dr. Thomas Vilgis



analytisches

- 66 chromchat
Trennung von Steviolglykosiden
René Borstel

basics

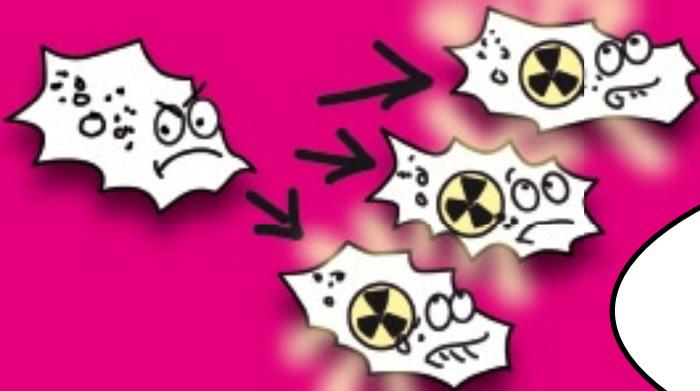
- 01 editorial
Schatten und Licht
Jörg Peter Matthes
- 04 vom dach
aus der Redaktion – Impressum
- 06 researched
- 12 unternehmen
- 46 Schillings Ecke
Schmerz lass nach!
Dr. Gerhard Schilling
- 62 naturstoff
- 63 PinkSurfer
- 64 messen
- 70 aus der industrie
- 72 was es alles gibt
- 80 Ende.



Ersetzen Sie Ihren radioaktiven Zellproliferations-Assay!



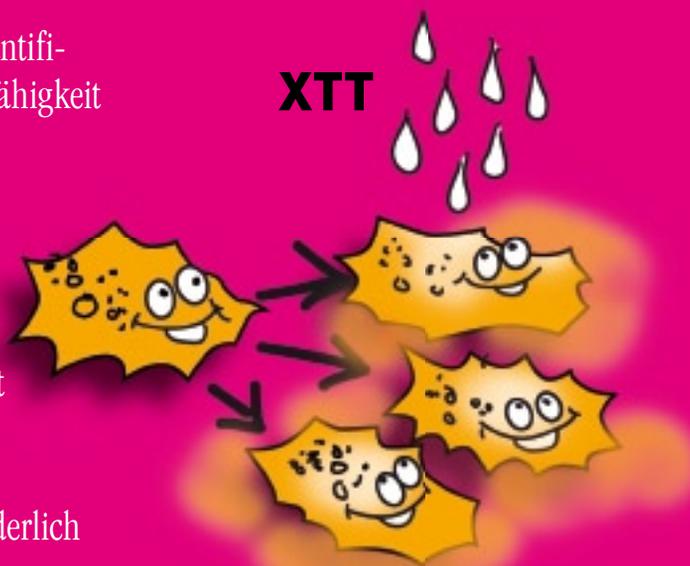
In der Zellbiologie dienen Zellproliferations-Tests der Untersuchung von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Medienzusätzen, zum Screening von zytotoxischen Agentien und der Lymphozyten-Aktivierung.



Wir empfehlen AppliChems
Zellproliferations-Testkit XTT:
ganz sicher und einfach
und schnell!

Zellproliferations-Testkit XTT für die Quantifizierung der Zellproliferation und Lebensfähigkeit ohne Einsatz von radioaktiven Isotopen.

- Die Absorption durch den Farbstoff ist zur Zellzahl proportional
- Ein-Stufen-Prozess mit Ergebnissen innerhalb von 2-5 Stunden
- Im ELISA-Reader: der Test wird direkt auf der Mikrotiterplatte ausgeführt
- Keine zusätzlichen Reagenzien und/oder Zell-Waschprozeduren erforderlich
- Kit enthält XTT-Reagenz und Aktivierungsreagenz (PMS)



AppliChem

Darmstadt hat eine weitere Topadresse:



Impressum

AppliChem GmbH
 Ottoweg 4 · D-64291 Darmstadt
 Tel. 06151/93 57-0 · Fax 06151/93 57-11
 www.applichem.com

Verlag

succidia AG
 Rösslerstr. 88 · 64293 Darmstadt
 Tel. 06151/360 560 · www.succidia.de

6. Jahrgang – 6 Ausgaben p.A. + 4 internationale Ausgaben

z.Zt. gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 3 vom Oktober 2009.

Herausgeber

Jörg Peter Matthes [JPM]
 Dr. Markus Fräsch [MF]
 Dr. Wolfram Marx [WM]
 Dr. Johannes Oeler [JO]

Redaktion

Prof. Dr. Jürgen Brickmann [JB]
 Dr. Wolfram Marx [WM]
 Jörg Peter Matthes [JPM]
 Jutta Maur [JM]
 Dr. Mario Mehmel [MM]
 Masiar Sabok Sir [MSS]
 Claudia Schiller [CS]
 Dr. Gerhard Schilling [GS]



Autorenkontakt

Claudia Schiller,
 schiller@4t-da.de

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Helmut Böhme
 Dr. Peter Christophliemk
 Prof. Dr. Horst Hahn
 Prof. Dr. Rüdiger Knip

Auslandskorrespondent Frankreich

Prof. Dr. Philippe Bopp
 Philippe.Bopp@u-bordeaux1.fr

Objektleitung

Robert Erbedinger, succidia AG,
 erbedinger@succidia.de

Sales

Timo Dokkenwadel, succidia AG,
 dokkenwadel@succidia.de

Bezugspreis

Einzelheft 10 € | Jahresabo (6 Hefte) 45 €

Marketing Assistenz

Iris Ladewig, succidia AG,
 ladewig@succidia.de

Konzeption, Layout, Produktion

4t Matthes+Traut Werbeagentur GmbH
 www.4t-da.de



Jutta Maur
 maur@4t-da.de



Helen Voigt
 voigt@4t-da.de

Druck

Frotscher Druck · www.frotscher-druck.de

Heftbestellung

heft@laborandmore.de

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Nachdruck – auch auszugsweise – ist nur mit schriftlicher Genehmigung und Quellenangabe gestattet. Der Verlag hat das Recht, den redaktionellen Beitrag in unveränderter oder bearbeiteter Form für alle Zwecke, in allen Medien weiter zu nutzen. Für unverlangt eingesandte Bilder und Manuskripte übernehmen Verlag und Redaktion sowie die Agentur keinerlei Gewähr. Die namentlich gekennzeichneten Beiträge stehen in der Verantwortung des Autors.

Druckauflage 21.000
 IWW geprüft II. Quartal 2009

ZKZ 75010

ISSN 1866-5217

Nur keine Langeweile!

Bereits im Editorial hat unser Verleger darauf hingewiesen, es gibt immer Möglichkeiten und Chancen – man muss diese einfach nutzen. So haben wir uns auch in diesem Jahr und für 2011 neue Aufgaben gestellt.

Mittlerweile haben Sie sich daran gewöhnt – labor&more hat sich seit Beginn des Jahres in einem neuen Format entwickelt und wie sie sehen mit Erfolg. Wir verwöhnen unsere Autoren auch weiterhin mit einer anspruchsvollen Gestaltung und Sie mit Themen, die Sie in den üblichen Labor-Po- stillen nicht finden.

Mit dem neuen Titel chemie&more haben wir mit unserem Partner AppliChem aus Darmstadt eine „Schwester-Zeitschrift“ auf den Markt gebracht, die neben den meist sehr trockenen Chemie-Blättern die wunderbaren Fähigkeiten der Chemie Ihnen und den Kolleginnen und Kollegen mal ganz anders nahe bringen wird. Chemie kann wirklich schön sein – das lerne ich gerade...

Ein Bereich, in dem ich direkt „zu Hause“ bin, ist die Sportmedizin. Wir machen mit MedicalSportsNetwork ein wunderbares Magazin, das in den Kreisen der Sportmediziner mittlerweile an-

erkannt ist. Deshalb haben wir uns entschlossen einen ersten Kongress zu organisieren:

1. MedicalSportsNetwork-Sportmedizin-Kongress am 9.10.2010 in der ARCUS Sportklinik in Pforzheim

Innovationen und Entwicklungen der Sportmedizin werden zuerst für den Spitzensport entwickelt und dort getestet. Was sich bewährt, wird dann auch im Breiten-sport angewendet. So können auch Sie als Hobbysportler oder Amateur von moderner Sportmedizin profitieren. Die Sportmedizin ist in den letzten Jahren aus einer Art „Schattendasein“ herausgetreten und beweist sich als auch wirtschaftlich bedeutendes Innovationsfeld. Genau da setzt unser Kongress an. Wir werden in einem exklusiven Rahmen die neuesten Trends und Innovationen vorstellen, den Teilnehmern zeigen, was „state-of-the-art“ ist, und Denkanstöße für die weitere Entwicklung geben. Prominente Sportmediziner, Teamärzte und Therapeuten (Spezialisten des operativen und konservativen Bereichs) werden diese Innovations-Themen vorstel-



**Robert Erbedinger, succidia AG
 Head International Sales & Marketing**

len. Für die Teilnehmer besteht dazu noch die Möglichkeit, Networking auf höchstem Niveau zu betreiben. Es soll so ein exklusives Netzwerk für die Sportmedizin entstehen.

Sie sehen, es wird nicht langweilig. Denn so ganz nebenbei – das dürfen die Kollegen jetzt nicht lesen – sind wir auch noch im Energiebereich erfolgreich unterwegs. Unsere zwei Titel werden im nächsten Jahr ergänzt. Und falls Sie Hund, Katze oder Pferd zuhause haben – keine Sorge, wenn mal was passiert. Wir machen das Magazin für den Tierarzt.

Robert Erbedinger
Ihr Robert Erbedinger



Claudia Schiller, Redaktion



Robert Erbedinger, Sales



Timo Dokkenwadel, Sales

Wir sind auf der Biotechnica!

**Jetzt anfordern – kostenfrei
 heft@chemieandmore.de**

...denn ohne Chemie sähe die Welt ganz anders aus.



Seitenblick

Science is fun!

Das ist das Motto von Prof. Dr. Reinhard Renneberg, dem es gelingt, Wissenschaft mit Leichtigkeit zu vermitteln. In seinem jüngsten Buch „Ein Löffelchen voll Biotechnologie“ serviert er kompetent und unterhaltsam 60 Häppchen Biotechnologie.

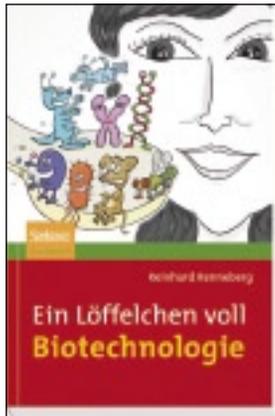
Grünteer zur Förderung der Karriere. Messung Ihrer Fitness über Lactat-Sensoren. Curry fürs Gedächtnis. Pillen für ein längeres Leben. Oder Sie interessiert, wie Reinhard Renneberg in Hongkong testet, ob er schwanger ist? In diesem kurzweiligen Buch berichtet er über aktuelle und interessante wissenschaftliche Erkenntnisse, über Personen, die dahinter stehen und auch über Wege und Irrwege der Biotechnologie.

Rennebergs Anspruch ist es, nicht zu langweilen, wie er im Vorwort gesteht und sich klar zu seinem Credo „Avoid boring people!“ bekennt. Dieses ist der genial doppeldeutige Titel eines Memoirenbuches des Nobelpreisträgers und DNA-Entschlüsslers Jim Watson, eines seiner wissenschaftlichen Vorbilder. Auch dies ist nachzulesen im Kapitel „Nenn mich Jim Watson!“.

Alles andere als langweilig ist nun die zweite Sammlung seiner „Biolumnen“. Sein lockerer Schreibstil, sein Humor und seine mit vielen Aha-Erlebnissen gespickten Betrachtungen garantieren erstklassiges Lesevergnügen. Cartoons des bekannten chinesischen Zeichners Ming Fai Chow ergänzen das liebenswürdige Buch.

Also: Bitte lesen, genießen und schmunzeln!

→ CS



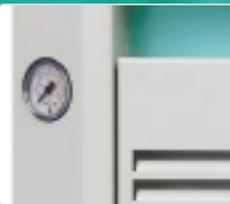
Ein Löffelchen voll Biotechnologie

von Reinhard Renneberg

Taschenbuch, 196 Seiten
Spektrum Akademischer Verlag, 2010
Preis: € 9,95

Jetzt bis 20 kW!

NEU!



Umweltfreundlich und Wirtschaftlich kühlen

JULABO Umlaufkühler sind eine wirtschaftliche und umweltschonende Lösung für Kühlaufgaben in Labor und Industrie.

Neue Modelle mit
Kälteleistungen bis
20 kW erhältlich.



Win mit labor&more

Weil das Motto von Reinhard Renneberg so gut zu labor&more passt, verlosen wir 5 Exemplare von „Ein Löffelchen voll Biotechnologie“.

Schicken Sie einfach eine E-Mail mit Ihrer Anschrift unter dem Betreff „**Science is fun!**“ bis zum 14.10.2010 an

win@laborandmore.de



Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Julabo

THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

JULABO Labortechnik GmbH
Eisenbahnstrasse 45
77960 Seelbach / Germany
Telefon +49 7823 51-0
www.julabo.de

Kunsthaut mit Tastsinn

Zwei kalifornische Forschergruppen entwickelten berührungsempfindliche Membranen, die ähnlich sensibel und reaktionsschnell sind wie menschliche Haut. Die Studien wurden als Meilensteine in der Entwicklung ultrasensitiver Berührungstechnologien bewertet.



Der flächige Sensor soll bereits die Berührung eines 20 mg leichten Schmetterlings erkennen.

Foto: L.A. Cicero, Stanford University

Die Oberflächen der Membranen sind mit einem dichten Netz von Sensoren überzogen. Beide Materialien erreichen eine Reaktionszeit von weniger als 100 Millisekunden. Nur so lässt sich verhindern, dass eine Roboterhand beim Greifen eines Gegenstands zu fest zu drückt. Die Sensibilität der künstlichen Hautvarianten lag zwischen 0,5 bis 20 Kilopascal.

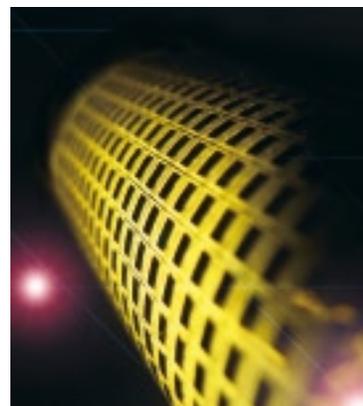
Die vom Team um Ali Javey von der University of California, Berkeley entwickelte Elektrohaut besteht aus 3 Schichten: einem Gerüst aus Nanodrähten aus den Materialien Silizium und Germanium, das auf einen Kunststoffträger aufgebracht wird, darauf Nanotransistoren und darüber eine Gummischicht.

Die Gruppe um Zhenan Bao von der Stanford University entwickelte hingegen einen Gummiuntergrund mit eingebauten Widerständen, der entsprechend des Drucks seine

Stärke verändert. Bei beiden Varianten werden kleinste Drucksignale in elektrische Impulse umgewandelt.

Veröffentlichungen:
Nature Materials, 2010/doi:10.1038/nmat2834 und 28355

Quelle: www.berkeley.edu,
www.stanford.edu



Elektronische Haut:

Während des Herstellungsprozesses bleiben die Nanodrähte an der Fläche kleben, es entsteht eine dünne und flexible leitfähige Platte.

Foto: Ali Javey und Kunibaru Takei,
UC Berkeley

Wie Nickelallergien entstehen

Einen wesentlichen Beitrag zur Entschlüsselung der allergiefördernden Eigenschaften von Nickel haben jetzt Wissenschaftler der Universität Gießen gemeinsam mit Kollegen aus Mannheim, Freiburg, Münster und München geleistet. Die Gruppe um M. Goebeler und M. Schmidt konnte zeigen (*Nature Immunology* 2010; DOI: 10.1038/ni1919), wie Nickel eine Hautentzündung hervorruft, die einem sichtbaren Ekzem vorausgeht.

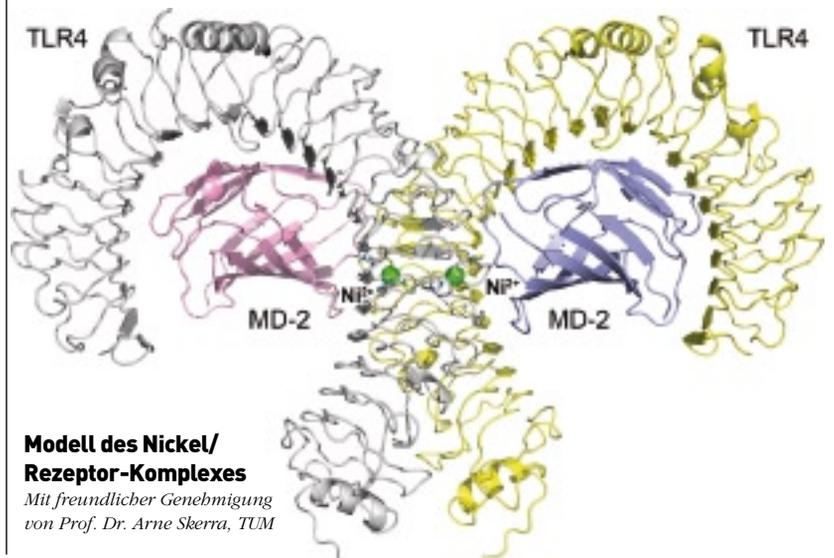
Danach aktiviert Nickel einen Rezeptor der so genannten „natürlichen Immunität“ und setzt intrazelluläre Signalübertragungswege in Gang, die zur Bildung von entzündungsfördernden Botenstoffen führen. In der Folge kann das spezifische Immunsystem aktiviert werden und über Vermittlung von T-Lymphozyten kann ein Ekzem entstehen. Der jetzt identifizierte Rezeptor TLR4 (toll-like receptor 4) wurde bereits 1998 entdeckt, ist aber bislang nur als Erkennungsstruktur für bestimmte, von Bakterien frei gesetzte entzündungsfördernde Lipopolysaccharide bekannt. TLR4 spielt eine Schlüsselrolle bei der Abwehr von Bakterien und verhindert durch Aktivierung des Immunsystems ihre erhöhte Vermehrung.

Nickel vermittelt seine entzündungsfördernden Eigenschaften über TLR4, das Target für Nickel ist aber nicht identisch mit dem von bakteriellen Lipopolysacchariden. Diese Beobachtung könnte einen Durch-

bruch bei der Therapie der Nickelallergie bedeuten, da es prinzipiell möglich erscheint, spezifische TLR4-Hemmstoffe zu entwickeln.

Überraschenderweise ergaben weiterführende Untersuchungen, dass nur humane TLR4-Rezeptoren, nicht aber solche aus der Maus, durch Nickel aktiviert werden. Dies könnte eine Erklärung für die bislang mysteriöse Beobachtung sein, dass Mäuse keine Nickelallergien entwickeln und es bisher nicht gelungen ist, ein experimentelles Mausmodell für diese häufigste aller Kontaktallergien zu etablieren. Jetzt konnte erstmals ein Mausmodell etabliert werden, in dem Tiere mit dem menschlichen TLR4-Rezeptor eine allergische Reaktion auf Nickel entwickelt haben. Die Daten identifizieren mit Nickel das erste Allergen, das den immunologisch wichtigen TLR4-Rezeptor des angeborenen Immunsystems direkt aktivieren kann.

→ GS



Stumm wie ein Fisch

Sind Fische taub und stumm und machen höchstens mal „blubb“? „Ganz und gar nicht“, sagt Prof. Dr. Friedrich Ladich von der Universität Wien. Er erforscht mit seiner Arbeitsgruppe die Lautkommunikation von Fischen. Tatsächlich wird unter Wasser gequitscht, gegrunt und geknurr. Ob auch gequatscht wird, weiß er nicht. „Die Ohren der Fische sind den unseren sogar prinzipiell ähnlich“, erklärt Ladich, „nur Ohrmuscheln haben sie eben keine.“ Die brauchen sie aber auch nicht, denn im Wasser überträgt sich der Schall direkt auf das Hörorgan.

„Im Prinzip muss man sich die Lautkulisse unter Wasser ganz ähnlich vorstellen wie über Wasser“, sagt Ladich. Auch Fische nutzen Laute, um ihr Revier zu verteidigen, Partner anzulocken oder Feinde einzuschüchtern. Allerdings sind es meist gepulste Laute. Trommeln, Knarzen, Grunzen und Knurren – auf der Homepage der Arbeitsgruppe kann jeder hören, wie es beispielsweise klingt, wenn ein Piranha sich Gehör verschafft oder ein Wels stocksauer vor sich hin meckert. Sogar außerhalb des Wassers ist das hörbar, erzählt Ladich: „Wenn man Welse aus dem Wasser holt, fangen sie gleich an, sich aufzuregen und das kann man hören.“

Für die Lauterzeugung unter Wasser haben Fische eine ganze Reihe unterschiedlicher Techniken entwickelt. Viele trommeln beispielsweise mit kleinen Muskeln auf ihrer Schwimmblase, andere lassen ihre Flossengelenke knarzen. Das Grunzen und Knurren hat einer kuriosen Fischfamilie sogar ihren Namen eingebracht: Die Vertreter der Knurrhähne sind ausgesprochen laute Fische. Das hat sogar schon der Philosoph und Naturbeobachter Aristoteles vor rund 2400 Jahren in seinen Aufzeichnungen erwähnt.

„Wir erforschen die Lautkommunikation bei Fischen vor allem unter dem Einfluss von Lärm“, sagt Ladich. Schall breitet sich in Wasser viel weiter und intensiver aus als in Luft. „Das ist einerseits ein Vorteil

bei der Kommunikation, andererseits aber auch ein Nachteil“, sagt Ladich. Vor allem der Mensch sorgt durch die Schifffahrt zunehmend für „fischohrenbetäubenden“ Lärm unter Wasser. Wie die Fische darauf reagieren, sollen die Untersuchungen der Forscher zeigen.

→ JPM

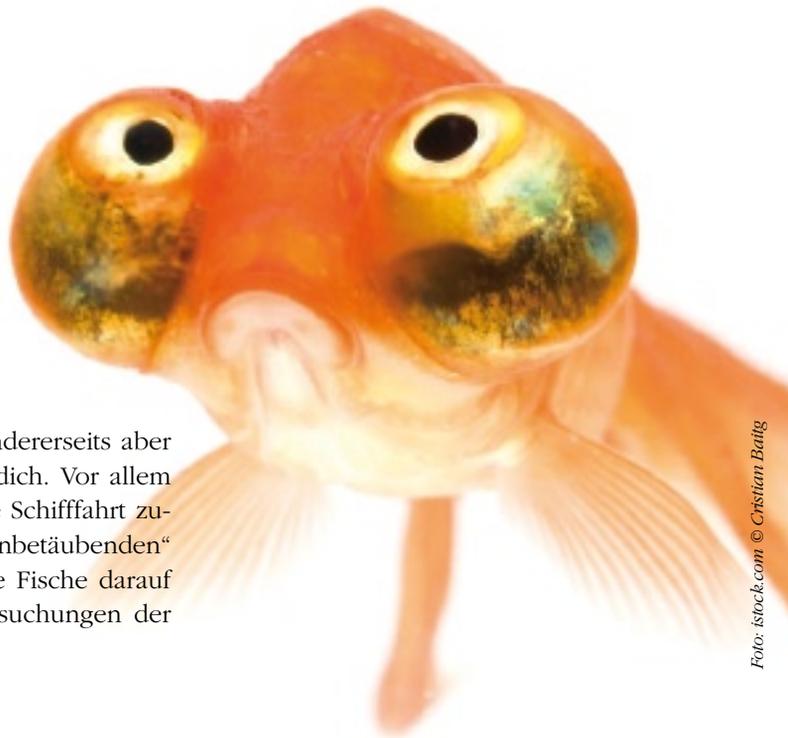


Foto: istock.com © Cristian Bațig

LICHT, DAS OHNE WÄRME BRENNT? GIBT'S NUR IN EINEM BINDER.

An einem heißen Tag stöhnt jeder unter der unbarmherzigen Kraft der Sonne. Man hält die Hand vors Gesicht, obwohl man gar nicht exakt unterscheiden kann, ob es die Helligkeit oder die Hitze ist, vor der man sich schützen möchte. Im BINDER Konstantklima-Schrank hat man die freie Wahl: optimale homogene Lichtintensität bis in jeden Winkel und gleichzeitig eine Temperatur, die Ihr Testergebnis nicht verfälscht. Wie BINDER das macht, erfahren Sie unter www.binder-elements.com.



WWW.BINDER-ELEMENTS.COM

KBF P | KBF LQC - Die neuen
BINDER Konstantklima-Schränke
mit optimaler Lichthomogenität

BINDER

Best conditions for your success

DNA im Visier

Alternative DNA-Strukturen eröffnen neue Angriffspunkte

Prof. Dr. Klaus Weisz und Andrea Eick,
Institut für Biochemie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Viele Krankheiten lassen sich unmittelbar auf die Mutation einzelner Gene oder auf parasitäre DNA mit einer dadurch einhergehenden Bildung inaktiver oder meist schädlich wirkender Proteine zurückführen. Ein möglicher Therapieansatz besteht in der äußeren Regulation des zellulären Informationsflusses, wobei als Ziel in aller Regel Proteine als Endprodukte der Genexpression, aber auch transkribierte mRNA oder genomische DNA in Betracht kommen. Da Letztere als Speicher der Erbinformation die oberste Hierarchieebene einnimmt, bietet sie im Vergleich zu der durch Transkription und Translation stark amplifizierte Menge an gebildeten RNA- und insbesondere Proteinprodukten eine wesentlich geringere Zahl an zu bekämpfenden Angriffszielen. Dies kann eine notwendige Wirkstoffdosis stark verringern und damit evtl. auftretende, schädliche Nebenwirkungen minimieren.

DNA in doppelhelikaler Form ist Ziel der meisten DNA-bindenden Wirkstoffe

Bei der in zellulärer Umgebung vorherrschenden, doppelhelikalen B-DNA erzeugen die helikale Anordnung der beiden antiparallelen Polynukleotidstränge und die direkt auf der Helixachse liegenden Watson-Crick Basenpaare auf der DNA-Oberfläche eine kleine und eine große Furche ähnlicher Tiefe, über die die Nukleobasen von außen zugänglich werden. Die Art und Anordnung von in den Furchen

exponierten Funktionalitäten mit Wasserstoffdonoren und Wasserstoffakzeptoren hängt von der Basenpaarabfolge ab und ist damit für eine sequenzspezifische Erkennung für Liganden von erheblicher Bedeutung.

Ausgehend von einfacheren natürlichen und synthetischen Wirkstoffen wurden zur Verbesserung von Bindungsaffinität und Sequenzspezifität in den letzten Jahren zunehmend aus mehreren DNA bindenden Einheiten modular aufgebaute Liganden entwickelt. So erlauben sog. Lexitropsine,

die auf der Polyamidstruktur der natürlichen Wirkstoffe Netropsin und Distamycin basieren, ein relativ genaues Lesen einer kürzeren DNA-Sequenz über spezifische Wasserstoffbrücken zwischen ihren linear angeordneten Struktureinheiten und den in der kleinen Furche der Doppelhelix exponierten Funktionalitäten der Basenpaare. Eine Kombination verschiedener Bindungsmodi zeigen demgegenüber Hybridliganden mit Pyrrolo-[2,1-c],[1,4]-benzodiazepinen, Wirkstoffe mit cytotoxischen Eigenschaften, die in der kleinen Furche



ein kovalentes Addukt mit Guaninbasen bilden. Durch chemische Kopplung eines Pyrrolbenzodiazepins mit einem Naphthalimid zu einem bifunktionalen Konjugat konnten für die DNA-Anbindung erhebliche synergistische Effekte erzielt werden. Die drei-dimensionale NMR-Struktur eines entsprechenden DNA-Wirkstoff Komplexes zeigt die dafür verantwortlichen, stark erweiterten Kontaktflächen (Abb. 1). Allerdings ist hier die Sequenzselektivität durch das Fehlen einer größeren Zahl von spezifischen Wechselwirkungen zwischen Funktionalitäten der DNA-Basen und dem Konjugat eingeschränkt [1].

Tripelhelikale DNA steht im Fokus vielfältiger Anwendungsmöglichkeiten

Generell unterliegt die Sekundärstruktur der DNA *in vivo* dynamischen Veränderungen, wobei intermediär strukturelle Übergänge in andere alternative DNA-Formen auftreten können. So sind vielfach in regulatorischen Genabschnitten spiegelbildlich angeordnete DNA-Sequenzwieder-

holungen von Homopurin- bzw. Homopyrimidinbereichen in der Lage, tripelhelikale Strukturen, so genannte H-DNA, auszubilden. Bislang vorliegende Studien deuten darauf hin, dass eine solche alternative H-DNA nicht nur eine regulatorische Funktion bei der Expression bestimmter, mit Krankheiten assoziierter Gene ausübt, sondern auch verstärkt zu Mutationen im Genom beitragen kann [2]. Triplexselektiven Liganden könnte deshalb als Sonden für das Aufspüren von Triplexstrukturen in der Zelle eine wichtige Bedeutung zukommen.

Die Beobachtung, dass sich auch ein synthetisches Oligonukleotid unter Tripelhelixbildung über einen definierten Basenerkennungscode an eine doppelhelikale Zielsequenz anlagern kann, hat zu weiteren Aspekten der Tripelhelix-Erkennung geführt (Abb. 2). Prinzipiell sollte sich durch Bildung von spezifischen Wasserstoffbrücken zwischen den Basenpaaren und den Basen des dritten Stranges jede beliebige doppelhelikale Zielsequenz erkennen lassen, ein Ansatz, der auch als Antigenstrategie bezeichnet wird. Leider ist

jedoch einerseits der Tripelhelix-Erkennungscode begrenzt und weitgehend auf Homopurinabschnitte innerhalb des Duplex beschränkt. Andererseits sind Triplex-Stabilitäten oft gering und stark von Sequenz und äußeren Bedingungen abhängig. Durch Zugabe eines spezifisch bindenden Triplex-Liganden können Stabilitäten gebildeter Tripelhelices aber gerade unter physiologischen Bedingungen

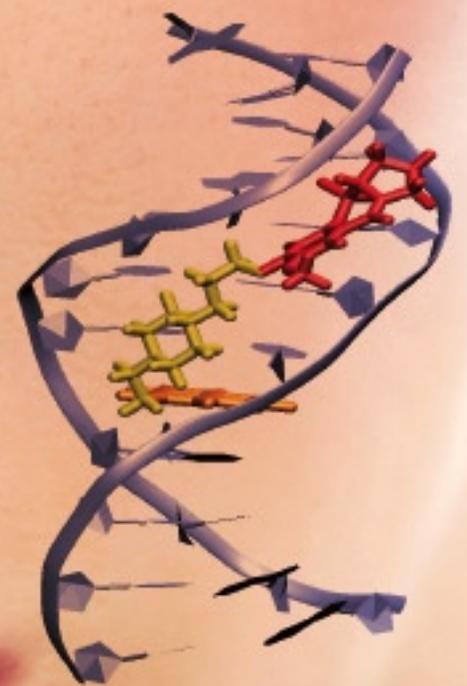


Abb. 1 Anbindung eines bifunktionalen Liganden an doppelhelikale DNA.

Ein Wirkstoffkonjugat bindet durch Interkalation eines Naphthalimids (orange) und gleichzeitiger kovalenter Verknüpfung eines Pyrrolbenzodiazepins (rot) mit der Aminogruppe einer Guaninbase in der kleinen Furche einer DNA-Doppelhelix. Die beiden Einheiten sind durch den einen Piperazinring enthaltenden Linker (gelb) miteinander verbunden (PDB ID 2KY7) [1].

Foto: istockphoto.com © aldra

NMR

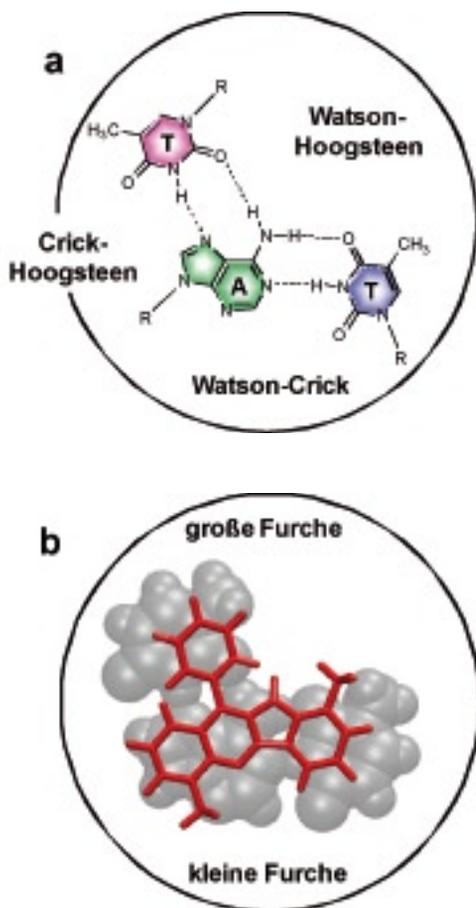


Abb. 2 Geometrie eines Basentriplets. (a) Bei der Bildung einer Tripelhelix bindet ein dritter Oligonukleotidstrang an eine DNA-Doppelhelix in deren großer Furche. Thymin- und protonierte Cytosinbasen eines dritten Pyrimidinstranges erkennen durch Ausbildung von Hoogsteen-Wasserstoffbrücken zur Purinbase spezifisch ein AT bzw. GC Basenpaar. Spezifische Basenpaarerkenntnis wird auch durch einen dritten Purinstrang ermöglicht. Neben der Watson-Crick-Furche werden bei der Tripelhelixbildung zwei neue Furchen gebildet: eine kleinere Crick-Hoogsteen- sowie eine Watson-Hoogsteen-Furche, die beide für spezifische Wechselwirkungen mit Liganden genutzt werden können. (b) Eine Triplex-Erkennung basiert in den meisten Fällen auf starken Stapelwechselwirkungen durch Interkalation eines ausgedehnten, planaren Ringsystems geeigneter Geometrie zwischen zwei Basentriplets. Gezeigt ist ein substituiertes Phenyl-Indolochinolin [rot] über einem TAT-Triplett.

wesentlich erhöht werden. Ebenso kann durch kovalente Verknüpfung eines geeigneten Liganden an den sequenzspezifisch bindenden dritten Strang dieser als Vehikel benutzt werden, damit der Ligand an eine bestimmte Stelle der doppelhelikalen DNA herangeführt werden kann, um dort z.B. Strangbrüche oder andere chemische Modifikationen zu induzieren.

Synthetische, phenylsubstituierte Indolochinoline zeichnen sich bei einer wachsenden Zahl von Triplex-bindenden Wirkstoffen durch eine sehr hohe Diskriminierung von Triplex- gegenüber Duplex-DNA aus. Sie leiten sich von natürlichen Benzo- δ -Carbolinen ab, deren breites Wirkungsspektrum antitumorale, antibakterielle, antithrombotische und eine Anti-Malaria-Aktivität umfasst. Durch kovalente Verknüpfung eines solchen Indolochinolins an einen dritten Oligonukleotidstrang konnte eine erhebliche Stabilisierung der gebildeten Tripelhelix erzielt werden [3]. Spektroskopische und kalorimetrische Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass sich das Indolochinolin mit seinem flexiblen, nicht annellierten Phenylsubstituent in die tripelhelikale Struktur unter Optimierung von Stapelwechselwirkungen einschleibt. Für die Entwicklung entsprechender Liganden der 2. Generation gilt es, über weitere Substituenten am Wirkstoff eine Verstärkung der Wechselwirkungen unter physiologischen pH-Werten zu erzielen.

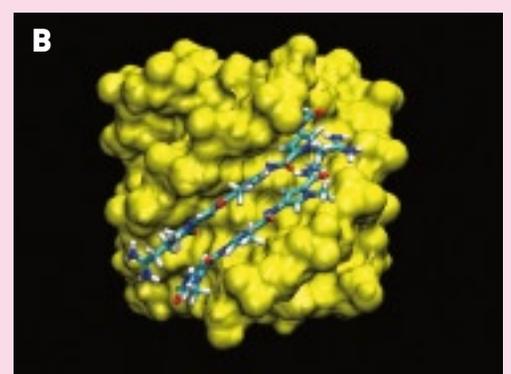
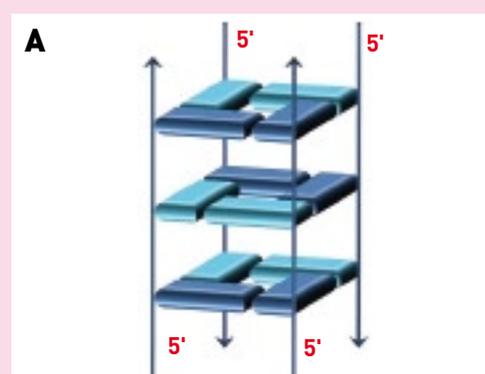
Quadruplexe: neue medizinische Erkenntnisse beschleunigen die Entwicklung von quadruplexspezifischen Wirkstoffen

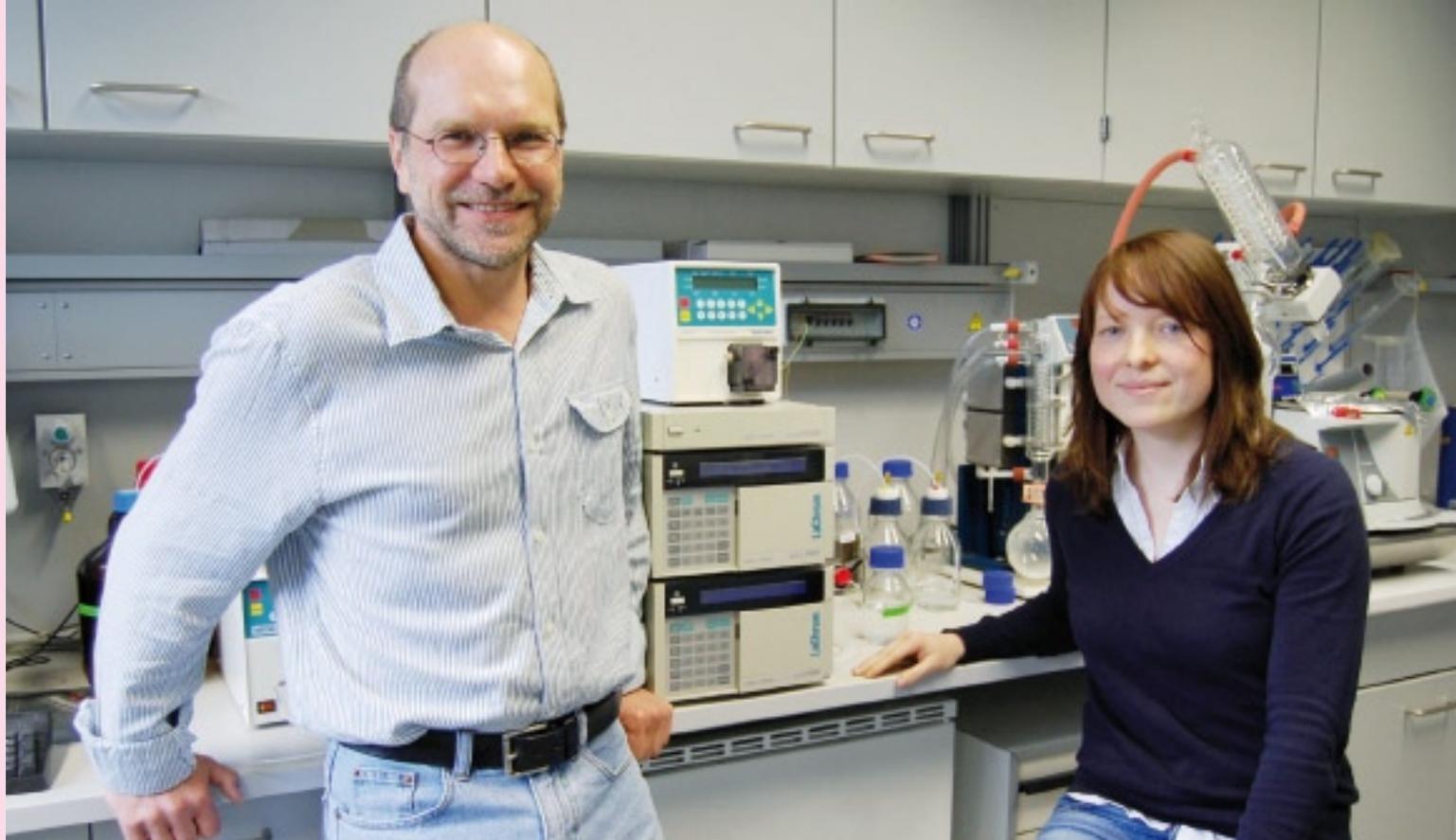
Die Enden der menschlichen Chromosomen (Telomere) bestehen aus sich wiederholenden guaninreichen Sequenzmotiven. Die Erhaltung dieser Telomer-Enden

ist essenziell für die Stabilität des Chromosoms und wird durch das Enzym Telomerase, eine reverse Transkriptase, sichergestellt. Von Interesse ist dabei die Beobachtung, dass sich diese guaninreichen DNA-Abschnitte in eine zusätzliche alternative DNA-Struktur, einen sog. G-Quadruplex, falten können (Abb. 3). Eine Stabilisierung der sich bildenden Quadruplexe könnte somit die Funktion der reversen Transkriptase inhibieren. Dies stellt einen besonderen Ansatz für die Krebstherapie dar, da die sich schnell teilenden Krebszellen auf eine hohe Telomerase-Aktivität angewiesen sind. Daneben werden solche GC-reichen DNA-Abschnitte aber auch in einigen, die Genexpression regulierenden Promotorregionen gefunden. Ob diese alternative DNA-Struktur wichtige regulatorische Funktion *in vivo* besitzt, ist noch strittig, es wird ihr aber eine Rolle in der Meiose und der DNA-Rekombination zugeschrieben.

Quadruplexspezifische Liganden können Quadruplex-Strukturen stabilisieren und damit potenziell in verschiedene biologische Prozesse eingreifen. Bekannte G-Quadruplex bindende Stoffe mit antiproliferativer Wirkung umfassen beispielsweise synthetische Bis-Chinoline, Porphyrine oder auch den Naturstoff Telomestatin. Entsprechend diesen Liganden werden vor allem große planare und starre Ringsysteme als mögliche, sich auf G-Tetraden stapelnde Wirkstoffe untersucht. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass das rationale Wirkstoffdesign oft nicht ausreicht, um Liganden mit definierten Bindungsmotiven voraussagend zu generieren. Untersuchungen an Porphyrinen zeigten in diesem Zusammenhang, dass der vermeintliche Interkalator zusätzlich zu Stapelwechselwirkungen auch Wechselwirkungen über die gebildeten Furchen der Quadruplex-Struktur eingehen kann [5]. Eine rationale Wirkstoffentwick-

Abb. 3 Quadruplex-Struktur. (a) Im Zentrum eines Guanin-Quadruplex befinden sich gestapelte, planare Tetraden aus vier Guaninbasen, die über ein zyklisches Netzwerk von Wasserstoffbrücken assoziiert sind und durch zusätzliche Koordination mit Metallionen, insbesondere Na^+ und K^+ , stabilisiert werden. (b) Die fassartige Oberfläche eines Quadruplex weist charakteristische Furchen auf, die zusätzlich zur planaren Tetradenebene als Erkennungselement für eine Wirkstoffanbindung dienen können. Das Bild zeigt ein gebundenes, antiparalleles Dimer von Distamycin A (PDB ID 2JT7) [4].





Klaus Weisz, studierte Chemie an der Universität Stuttgart und als DAAD-Stipendiat an der University of Cincinnati, USA. Nach der anschließenden Promotion am Physikalisch-Chemischen Institut in Stuttgart arbeitete er von 1990 bis 1993 als Postdoc im Department of Pharmaceutical Chemistry der University of California in San Francisco auf dem Gebiet der NMR-Strukturaufklärung von Nukleinsäuren. Er habilitierte sich von 1993 bis 2000 an der FU Berlin und wurde 2001 an die Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald als C3-Professor für Analytische Biochemie berufen. Sein Hauptinteresse gilt der Struktur und molekularen Erkennung von DNA und deren Charakterisierung mittels biophysikalischer Methoden.

Andrea Eick, geb. 1982 in Königs Wusterhausen, studierte Biochemie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und arbeitet dort seit 2007 an ihrer Promotion im Fachbereich Analytische Biochemie. Ihre Forschungstätigkeit beinhaltet die Synthese von Wirkstoff-DNA Konjugaten sowie deren spektroskopische und thermodynamische Charakterisierung bei Interaktionen mit ausgewählten DNA-Zielsequenzen.

lung wird ferner dadurch erschwert, dass Quadruplexe relativ flexible Strukturen darstellen und abhängig von äußeren Faktoren unterschiedliche Topologien aufweisen können.

Was bringt Wirkstoffe dazu, an DNA zu binden?

Die spezifische Anbindung von Liganden an eine DNA-Struktur wird durch eine vorteilhafte freie Enthalpie der Assoziation ermöglicht. Der Beitrag von energetisch günstigen Wechselwirkungen in einem DNA-Ligand-Komplex wie beispielsweise Wasserstoffbrücken lässt sich zumindest qualitativ mithilfe einer dreidimensionalen Struktur erfassen und bietet den Rahmen für eine rationale Optimierung des Wirkstoffs bezüglich seiner Geometrie, der Ladungsverteilung sowie der Orientierung verschiedener Funktionalitäten. Allerdings wird die Bindungsaffinität oft zu einem erheblichen Teil von zusätzlichen Desolvationseffekten und der Freisetzung von Ionen und Wassermolekülen während des Assoziationsprozesses bestimmt. Ein beobachteter, vollständiger Verlust der Assoziationsfähigkeit eines typischen DNA-In-

terkalators in nichtwässrigen Lösungsmitteln unterstreicht eindrucksvoll die Bedeutung des wässrigen Mediums auf die DNA-Erkennung [6]. Es ist deshalb für ein umfassenderes Verständnis der Ligand-DNA-Wechselwirkung im Rahmen eines rationalen Wirkstoffdesigns wichtig, strukturelle Informationen mit detaillierten thermodynamischen Daten aus spektroskopischen und insbesondere kalorimetrischen Untersuchungen zu verbinden.

Fazit

Insbesondere die Entwicklung von modular aufgebauten Liganden, die mehrere DNA-bindende Strukturelemente vereinen, hat in jüngerer Zeit zu erheblichen Fortschritten in der Erkennung doppelhelikaler DNA-Bereiche durch ein verlässliches Lesen auch längerer Basenabfolgen geführt. Es bleibt aber für die Zukunft eine Herausforderung, mit niedermolekularen Liganden eine ausreichende Sequenzselektivität zu erzielen, um beispielsweise die Ausschaltung einzelner Gene innerhalb des gesamten Genoms erzielen zu können. Andererseits können alternative DNA-Strukturen mit ihren teilweise sehr unterschiedlichen

Struktureigenschaften als weitere, mögliche Ziele für ein Struktur-basiertes Wirkstoffdesign genutzt werden. Eine zunehmend detailliertere Charakterisierung von solchen nichtkanonischen DNA-Strukturen, ihrer sequenzabhängigen Bildung in der Zelle und ihrer möglichen biologischen Funktion, beispielsweise als Intermediate während eines bestimmten Zellstadiums, könnte somit in Zukunft neben dem potenziellen Ein- oder Ausschalten definierter Genabschnitte auch den direkten Eingriff in verschiedene biologische Aktivitäten ermöglichen.

→ andrea.eick@uni-greifswald.de
 → weisz@uni-greifswald.de

Literatur

- [1] Rettig, M., Langel, W., Kamal, A. & Weisz, K. (2010) *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 3179-3187.
- [2] Wang, G. & Vasquez, K. M. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 13448-13453.
- [3] Eick, A., Riebert-Krause, F. & Weisz, K. (2010) *Bioconjugate Chem.*, **21**, 1105-1114.
- [4] Martino, L., Virno, A., Pagano, B., Virgilio, A., Di Micco, S., Galeone, A., Giancola, C., Bifulco, G., Mayol, L. & Randazzo, A. (2007) *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 16048-16056.
- [5] Wei, C., Jia, G., Zbou, J., Han, G. & Li, C. (2009) *Phys. Chem. Chem. Phys.* **11**, 4025-4032.
- [6] Xiao, Z. & Weisz, K. (2010) *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 3862-3869.

unternehmen

OMNILAB-LABORZENTRUM

75. Geburtstag

Am 20. August feierte die OMNILAB-LABORZENTRUM GmbH & Co. KG ihr 75-jähriges Firmenjubiläum. Mit Kunden, Lieferanten und Dienstleistern stießen die Geschäftsführer Joachim Jürgens, Horst Jürgens, Manfred Pützer und Günter Klann in der Bremer Zentrale an. In 75 Jahren baute OMNILAB kontinuierlich sein Renommee als kompetenter Laborfachgroßhändler im In- und Ausland aus.

→ www.omnilab.de

DGKI und ABBOTT

Kooperation

Mit einer offiziellen Vertragsunterzeichnung bestätigten Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und der Initiative Labs are Vital heute in Wiesbaden eine längerfristige Kooperation. Ziel der Zusammenarbeit ist die verbesserte Darstellung des Stellenwertes von Labormedizin im deutschen Gesundheitswesen gegenüber Fachkreisen und Öffentlichkeit.

Dr. Jens Klabunde, Geschäftsführer der DGK, zu der Zusammenarbeit: „Labormedizin leistet heute einen unverzichtbaren Beitrag in der Gesundheitsversorgung. Mit ihren Diagnosen unterstützen die Labormediziner Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Patienten dabei, Krankheiten schnell zu erkennen und Leben zu retten. Das beste Beispiel dafür ist die schnelle Erkennung des Herzinfarktes durch den Marker Troponin. Auf diesen wichtigen Beitrag wollen wir aufmerksam machen.“

Der von Abbott ins Leben gerufenen und unterstützten Initiative Labs are Vital geht es im Rahmen der Kooperation auch darum, dem in der Labormedizin tätigen Menschen ein Gesicht zu geben: „Wir haben es hier mit hoch qualifizierten Profis zu tun, deren Arbeit im Gesundheitswesen und speziell für den Patienten genauso bewertet und anerkannt werden sollte wie vergleichbare medizinische Tätigkeiten“, so Dr. Karl-Heinz Pick, Regulatory Scientific Affairs Manager von Abbott als Vertreter für Labs are Vital. Vom 29. September bis 2. Oktober 2010 findet in Mannheim die Jahrestagung der DGKL statt.

→ www.dgkl.de • www.abbott.com

Dionex Corporation und Merck Millipore

Vertriebsvertrag

Die Dionex Corporation und Merck Millipore, die Life-Science-Sparte der Merck KGaA* in Deutschland, haben die Unterzeichnung eines weltweiten Vertriebsvertrags für das Merck Millipore ICW-3000 Wasseraufbereitungssystem für Dionex Ionenchromatographie-Systeme mit RFIC-EG-Technologie bekannt gegeben.

Die Dionex Corporation kann nun das ICW-3000 Wasseraufbereitungssystem und zugehöriges Verbrauchsmaterial direkt an Kunden weltweit verkaufen. Das ICW-3000 System wurde von Merck Millipore speziell als eine Reinstwasserquelle für Dionex Reagent-Free IC-Systeme entwickelt, die mit der leistungsstarken und praktischen Just Add Water-Technologie ausgestattet sind und keine Eluentvorbereitung erfordern. Durch seine einfache Installation und die Steuerung über das Dionex IC-System ist das Wasseraufbereitungssystem äußerst anwenderfreundlich.

Das ICW-3000 System ermöglicht eine kontinuierliche Reinstwasserversorgung des Eluentengenerators und der Regenerierungsleitungen des Suppressors von bis zu zwei IC-Analysesystemen. Dieses System eignet sich ideal für die Kapillar-Ionenchromatographie.

→ www.dionex.com

→ www.millipore.com

CS-Chromatographie Service GmbH

Firmenjubiläum

Am 1. Oktober 2010 jährt sich das Gründungsdatum des Unternehmens zum 25. Mal. In diesen 25 Jahren haben die Gesellschafter und Geschäftsführer Alice Büttner, Gerhard Deuster, Günter Dräger und Helmut Römer, zusammen mit derzeit 25 Mitarbeitern die CS zu einem der führenden Chromatographie-Unternehmen entwickelt.

Ein Viertel Jahrhundert produziert und vermarktet das in Langerwehe ansässige Unternehmen, Trennsäulen für die CE, GC und HPLC, Derivatisierungsmittel für die GC sowie ein weit gefächertes Zubehörprogramm für die Chromatographie.

In dieser Zeit entwickelte die CS zahlreiche innovative Produkte, wie die Supreme®- und INNOPEG®-Phasen in der

GC oder die Multo-Phasen in der HPLC, welche die Analysen in vielen Labors verbessert und vereinfacht haben. Neueste Produkte aus der eigenen Forschungs- und Entwicklungsabteilung sind die MultoHigh®-UHPLC-Säulen für die moderne, schnelle HPLC.



„Wir haben uns immer am Bedarf und den Wünschen unserer Kunden orientiert“, resümiert Helmut Römer das Erfolgsrezept der CS. Daher verwundert es auch nicht, dass gerade der Bereich exklusiver Dienstleistungen zum Wachstum der letzten Jahre erheblich beigetragen hat.

Leistungen wie „Liner-Regenerierung“, Silanisierung und Silikonisierung von Vials und anderen Glasprodukten, sowie die Reinigung von PU-Schaumfiltern für die Gasprobennahme ermöglichen es den Kunden, sich auf ihr Kerngebiet, die Analytik, zu konzentrieren.

Abgerundet wird das Lieferprogramm durch Produkte der Partnerunternehmen, die sich wie das „Who is who“ der instrumentellen Analytik lesen: Agilent, CRS, Gerstel, Hamilton, Restek, Rheodyne, SGE, Upchurch, VICI, Varian und viele andere.

„Wir konzentrieren uns auf unsere Stärken und möchten unseren Kunden immer eine optimale Lösung bieten. Daher war und ist das Verhältnis zu unseren Partnern von größter Bedeutung für uns“, stellt Gerhard Deuster fest.

Das CS-Team blickt auf eine aufregende, aber auch sehr erfolgreiche Reise zurück und freut sich auf die nächsten Herausforderungen.

→ www.cs-chromatographie.de

"LAB-SUPPLY EUREGIO 2010"

AGIT-Technologiezentrum, Aachen
29.09.2010 ab 16:00 Uhr
Jubiläumsempfang im Klubraum K4, 1.Etage

Manche Dinge möchte man auch noch in 20 Jahren haben.

Bricht alle Regeln und ist hier, um zu bleiben.

Kinetex Core-Shell-Partikel definieren neu was möglich ist und liefern ultra-hohe Leistung auf jedem LC-System. Tausende Chromatografeure weltweit nutzen bereits Kinetex, um die Vorteile ultra-hoher Trennleistung ohne die Nachteile ultra-hoher Drücke auszunutzen. Durchbrechen auch Sie die Grenzen des bisher Möglichen mit Kinetex Säulen.

Optimieren Sie mit dem Kinetex
Kalkulator Ihre LC-Methoden.

www.phenomenex.com/optimize

Phenomenex Produkte sind weltweit verfügbar. Senden Sie uns ein Email an international@phenomenex.com

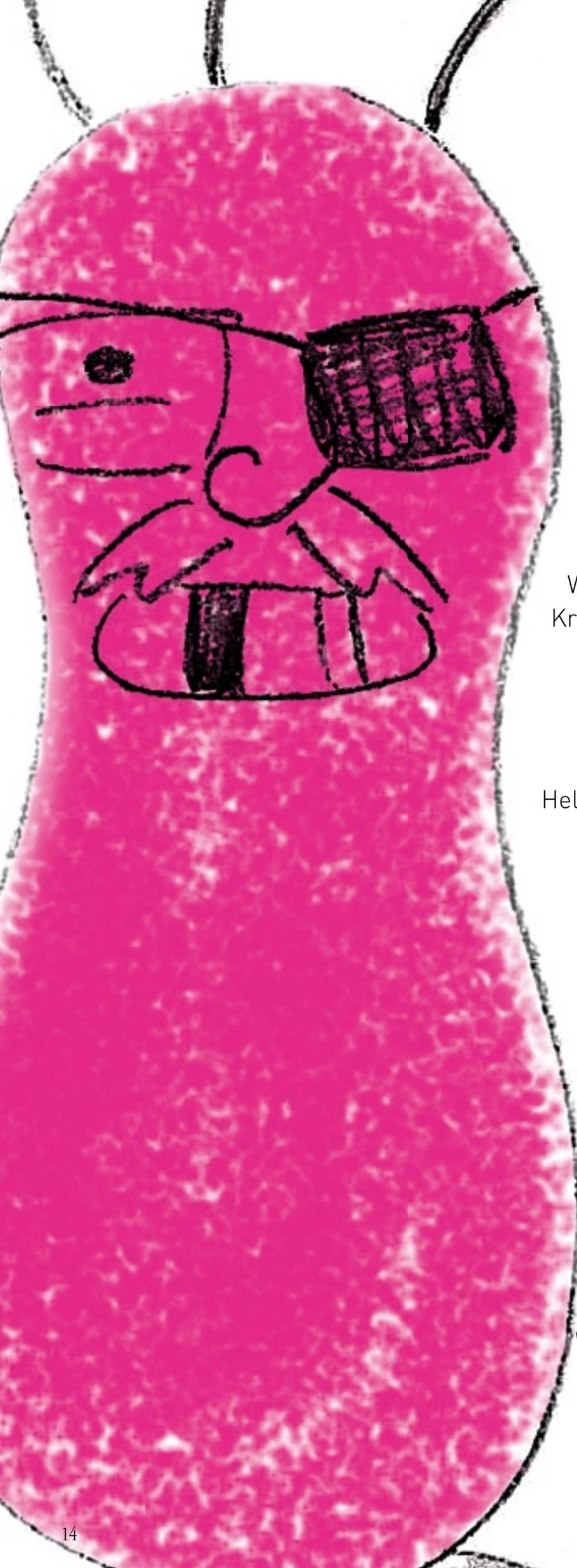
Deutschland
Österreich

• Tel: 06021-58830-0
• Tel: 01-319-1301

• Fax: 06021-58830-11
• Fax: 01-319-1300

• Email: anfrage@phenomenex.com

 **phenomenex**[®]
...breaking with traditionSM



Bakterielle Infektion auf Rezept

Wie pathogene Bakterien im Kampf gegen Krebs zu nützlichen Helfern werden können

Dr. Sara Leschner, Kathrin Wolf und
Dr. Siegfried Weiß,
Arbeitsgruppe Molekulare Immunologie,
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung,
Braunschweig

Einen Patienten mit einem soliden Tumor absichtlich mit Bakterien infizieren? Klingt verrückt, könnte aber möglicherweise in Zukunft als eine alternative Therapie bei Krebspatienten zum Einsatz kommen. Grundlage dafür ist die Eigenschaft verschiedener Bakterien, nach einer systemischen Infektion selbstständig zum Tumor zu gelangen, sich darin anzusiedeln und zu vermehren. Teilweise führt alleine diese Kolonisierung zu einem Wachstumsstopp oder gar zum Rückgang des Tumors. Unabhängig davon könnten solche Bakterien als Shuttle für Krebstherapeutika verwendet werden.



Der Salmonellenpirat von Kathrin Wolf und Sara Leschner: Er trägt an seinen 6 Flagellen jeweils einen Säbel und lehrt Tumorzellen das Fürchten.

Auf den ersten Blick wirkt die Idee durchaus etwas absurd, Krebs mithilfe einer Bakterieninfektion zu heilen. Sie geht jedoch zurück auf eine Beobachtung, die bereits Anfang des 19. Jahrhunderts gemacht wurde. Spontane Rückgänge von Krebsgeschwüren wurden und werden immer wieder beobachtet. Vaultier erkannte allerdings, dass es einen Zusammenhang zwischen manchen „Spontanheilungen“ und der Tatsache gab, dass diese Patienten an Gasgangrän litten [1].

Was er allerdings zu diesem Zeitpunkt nicht wissen konnte: Die Infektion wird vom Bakterium *Clostridium perfringens* ausgelöst, das offensichtlich für den Rückgang der Tumore verantwortlich war. Es war der deutsche Arzt Busch, der 1868 als vermutlich Erster bei einer Krebspatientin eine Infektion absichtlich herbeiführte, um diese von ihrem Tumor zu befreien. Nachdem er ihr inoperables Sarkom zuerst ausgebrannt hatte, legte er sie in ein Bett, das zuvor von einem Patienten benutzt worden war, der an Wundrose (*Streptococcus pyogenes*) litt. Der Erfolg war leider nur von kurzer Dauer. Zwar bildete sich der Tumor wie erhofft zurück, aber die Patientin starb neun Tage später an den Folgen der Infektion. Weitere Mediziner versuchten sich an dieser Therapiemöglichkeit, unter anderem der amerikanische Arzt Coley. Das von ihm entwickelte „Coley’s toxin“, eine Mischung

Tab. 1 Verschiedenste Bakterien wurden bereits auf ihr Potenzial für die bakterienvermittelte Krebstherapie hin untersucht. Die Tabelle listet sie abhängig von ihrer Möglichkeit auf, in sauerstoffreichem Milieu zu wachsen.

Fakulativ anaerobe Bakterien

Salmonella spp.

Escherichia coli

Shigella flexneri

Pseudomonas spp.

Vibrio cholerae

Listeria monocytogenes

Streptococcus pyogenes

Bacillus subtilis

Lactobacillus bulgaricus

Obligat anaerobe Bakterien

Clostridia spp.

Bifidobacteria spp.

aus inaktivierten Streptokokken und *Serratia marcescens*, ist den Medizinern auch heute noch ein Begriff. Doch auch hier sind die Patienten häufig an den Nebenwirkungen der Behandlung gestorben. Solche Komplikationen waren zur damaligen Zeit aufgrund fehlender Kenntnisse schlichtweg nicht beherrschbar. Sie waren auch der Grund, warum dieser Ansatz nur sporadisch weiterverfolgt wurde und der große Durchbruch ausblieb.

Viele Bakterien können Tumore kolonisieren

In der Zwischenzeit wissen wir wesentlich mehr über Bakterien, das Immunsystem und über zu Grunde liegende molekulare Mechanismen der Wirt-Pathogen-Wechselwirkung. Jetzt sollte es möglich sein, die ursprünglichen Probleme der bakteriellen Infektion zu kontrollieren. Entsprechend wird seit einigen Jahren wieder intensiv an der bakterienvermittelten Krebstherapie geforscht und für viele verschiedene Keime konnte gezeigt werden, dass sie nach systemischer Verabreichung selbstständig in Tumore einwandern und sich dort vermehren (Tab.1). Teilweise führt die Besiedelung dazu, dass der Tumor sein Wachstum einschränkt oder zurückgedrängt wird. Dies gilt für obligat anaerobe Bakterien wie Clostridien oder Bifidobakterien, aber auch für fakultativ anaerobe wie Salmonellen oder *E. coli*. Die Betonung der Lebensweise ist deshalb relevant, weil die meisten größeren Tumore Regionen aufweisen, die schlecht mit Blut versorgt werden und in denen deshalb ein niedriger Sauerstoffpartialdruck herrscht. Dort sterben die Tumorzellen ab und es bilden sich Nekrosen. Obligat anaerobe und fakultativ anaerobe Bakterien finden dort aber optimale Wachstumsbedingungen und sind weitgehend vor dem Immunsystem geschützt. Für die Verwendung von Clostridien zur Krebstherapie bedeutet dies auch einen entscheidenden Anreicherungsfaktor. Dabei werden die Bakterien nicht in ihrer vegetativen Form, sondern als Sporen verabreicht. Diese benötigen, um keimen zu können, anaerobe Bedingungen, wie sie im Körper nur in einem nekrotischen Tumor zu finden sind. Durch die Kombination von einem in Liposomen eingeschlossenen Chemotherapeutikum und speziell selektionierten Clostridien, die eine Liposomase sekretierten, konnte das Therapeutikum direkt und aus-

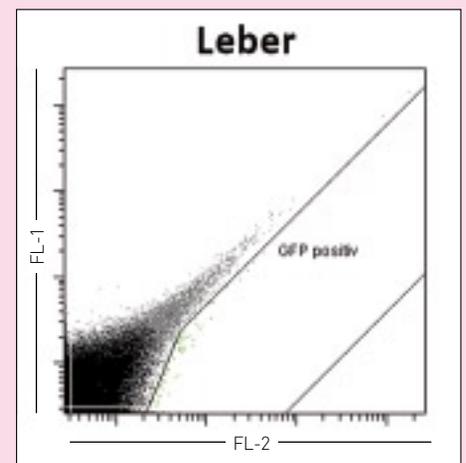
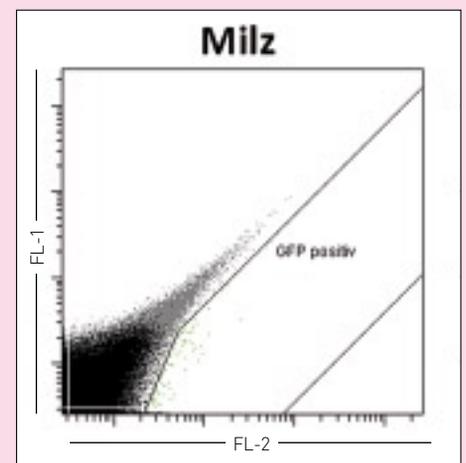
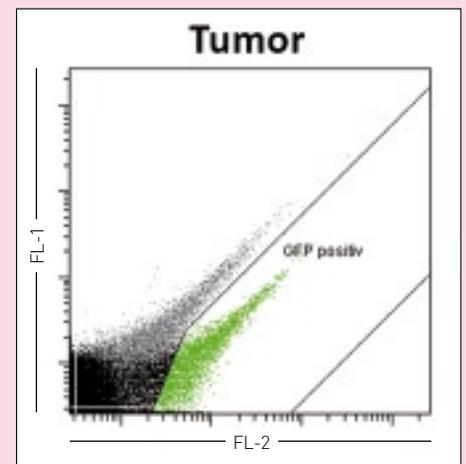


Abb. 1 Tumorspezifische Expression. Durchflusszytometrische Analyse von Tumor-, Milz- und Lebergewebe einer Maus, die zuvor mit einem als tumorspezifisch definierten Klon der „promoter-trap-library“ infiziert wurde. Um das GFP-Signal von der Autofluoreszenz des Wirtsgewebes unterscheiden zu können, wird die Fluoreszenzintensität (dargestellt in einer willkürlichen Einheit) des grünen Kanals (FL-1) gegen den orangefarbenen (FL-2) Kanal gemessen. Die Unterscheidung ist möglich, da die Autofluoreszenz ein wesentlich höheres orangefarbenes/grünes Emissionsverhältnis aufweist als die GFP-positiven Salmonellen.



Kathrin Wolf, studierte Biologie an der Technischen Universität Braunschweig. Ihre Diplomarbeit führte sie zur Arbeitsgruppe „Molekulare Immunologie“ am HZI. Hier entwickelte sie eine Methode zur Isolierung von bakterieller RNA aus murinem Gewebe, die sie während ihrer Doktorarbeit über die differenzielle Genexpression von *Salmonella typhimurium* im Tumorgewebe anwenden konnte.

Siegfried Weiß, studierte Biologie an der Freien Universität, Berlin und schrieb seine Doktorarbeit am Basel Institut für Immunologie in Basel, Schweiz. Seine weiteren Stationen waren das Salk Institute in San Diego, USA, das Friedrich-Miescher-Laboratorium der MPG in Tübingen, wiederum das Basel Institut und die Universität Oslo in Norwegen. Derzeit leitet er die Arbeitsgruppe Molekulare Immunologie am HZI, Braunschweig. Sein Interesse gilt der Interaktion von bakteriellen Krankheitserregern mit dem Immunsystem. Er versucht dabei, auch Strategien zu entwickeln, um Bakterien gegen Tumore einzusetzen.

Sara Leschner, studierte Biologie an der Universität Hohenheim. Nachdem sie sich während ihrer Diplomarbeit am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung HZI (damals noch GBF) in Braunschweig mit der Nutzung von Salmonellen als Impfstämme beschäftigt hat, konzentrierte sich ihre Doktorarbeit auf die Anwendung dieser Bakterien in der Krebstherapie. Seit 2009 arbeitet sie als PostDoc in der Arbeitsgruppe „Molekulare Immunologie“ am HZI.

schließlich im Tumor freigesetzt werden. Mit dieser Kombinationstherapie konnten bisher im Maussystem spektakuläre Erfolge erzielt werden [2]. Allerdings bedeutet die Beschränkung der Clostridien auf nekrotische Tumorbereiche auch eine Einschränkung der Effektivität der Behandlung. Nicht besiedelte Tumorbereiche können häufig weiterwachsen. Hingegen können sich fakultativ anaerobe Bakterien wie Salmonellen grundsätzlich über das komplette Tumorgewebe ausbreiten. Dies könnte einen entscheidenden Vorteil für die Verwendung derartiger Bakterien darstellen.

Die Herausforderung einer sicheren bakterienvermittelten Tumorthherapie

Für eine klinische Anwendung spielt zunächst einmal die Sicherheit des Therapieansatzes eine entscheidende Rolle. Deshalb ist die Abschwächung der bakteriellen Pathogenität durch entsprechende Mutationen essenziell.

Ein Beispiel für eine solche Mutante, ist der häufig verwendete *S. typhimurium* Sicherheitsstamm VNP20009, mit dem bereits

zwei klinische Studien durchgeführt wurden, allerdings mit geringem Erfolg. Die Tumore der Patienten wurden kaum oder gar nicht kolonisiert [3,4]. Bei VNP20009 ist das Lipopolysaccharid in der Außenmembran verkürzt. Dies führt nach einer Infektion im Vergleich zum Wildtypstamm zu einer dramatisch verringerten Ausschüttung des Zytokins TNF- α und somit zu einer wesentlichen Reduktion der Gefahr eines toxischen Schocks. Wir konnten in der Zwischenzeit jedoch zeigen, dass TNF- α eine maßgebliche Rolle bei der Besiedelung des Tumors spielt [5]. Somit ist nun die offensichtliche Herausforderung, ein Bakterium zu konstruieren, das ausreichend pathogen ist, um erfolgreich Tumore zu besiedeln und zu bekämpfen, dabei aber möglichst geringe toxische Nebenwirkungen auslöst.

Gezielte Expression von therapeutischen Stoffen – Bakterien als Transporter

Mit wenigen Ausnahmen reicht die Besiedelung von Tumoren mit abgeschwächten Bakterien nicht aus, um den Tumor kom-

plett zu entfernen. Die Mikroorganismen können aber als Transporter für therapeutisch wirksame Stoffe verwendet werden. Solche Moleküle könnten zum Beispiel bakterielle Toxine oder „pro-drug converting enzymes“ sein, die Vorstufen in toxische Substanzen umwandeln, aber auch Zytokine. Um zu verhindern, dass diese Moleküle nicht bereits auf dem Weg der Bakterien zum Tumor oder in gesunden Organen Schaden anrichten, ist es wichtig, die Expression dieser Moleküle auf das Tumorgewebe zu beschränken. Dazu können bakterielle Promotoren genutzt werden, die Genexpression ausschließlich im Tumorgewebe gewährleisten. Zur Definition derartiger Promotoren haben wir zwei komplementäre Methoden verwendet. Einerseits wurde eine so genannte „promotor-trap-library“ untersucht. Sie besteht aus transformierten Salmonellen, die Expressionsplasmide besitzen, auf denen zufällige Stücke des Salmonellengenoms einen GFP-Reporter kontrollieren. Werden tumortragende Mäuse mit derartigen Bakterien infiziert, können durch mehrere positive und negative Selektionsschritte Transformanten heraus-

sortiert werden, die den GFP-Reporter ausschließlich im Tumor exprimieren. Sequenzieren der Plasmide führte bisher zur Definition von 14 regulatorischen Genomsequenzen, die eine tumorspezifische Genexpression ermöglichen (Abb. 1).

Im zweiten Ansatz haben wir das Transkriptom von tumorbesiedelnden Salmonellen mit dem Transkriptom von Salmonellen verglichen, die die Milz besiedelt hatten (Abb. 2). Daneben wurden auch verschiedene *In-vitro*-Bedingungen in die Analysen einbezogen. Mit diesem Ansatz konnten wir verschiedene Gene definieren, deren Expression auf den Tumor beschränkt war und deren Promotoren nun weiter charakterisiert werden. Einige dieser Gene hatten wir bereits mithilfe der „promotrapp-library“ gefunden. Darüber hinaus wurden aber weitere sehr hochexprimierte tumorspezifische Gene detektiert. Möglicherweise war die metabolische Belastung der tumorspezifischen Expression für die entsprechenden Transformanten der Bibliothek zu hoch, sodass sie die Plasmide verloren haben. Dies zeigt auch die Notwendigkeit des komplementären Ansatzes.

Ursprünglich hatten wir erwartet, dass wir ausschließlich Gene bzw. Promotoren finden würden, die für das anaerobe Wachstum und Überleben der Bakterien im Tumor notwendig sind. Dies war aber nicht der Fall. Zwar fanden wir tatsächlich solche Elemente, darüber hinaus aber auch Gene und Promotoren, die beispielsweise im Aminosäuremetabolismus eine Rolle spielen. Somit hilft der von uns verwendete Ansatz nicht nur die Tumorthherapie mit rekombinanten Bakterien spezifischer zu machen, sondern wir lernen dabei auch viel über die Physiologie der Bakterien und ihre Anpassungsfähigkeit an verschiedene Wachstums- und Umweltbedingungen. Dies wird schlussendlich entscheidende Hinweise liefern für maßgeschneiderte, sichere, therapeutisch effiziente Bakterien. Die identifizierten Kontrollelemente werden es erlauben, auch hochtoxische, therapeutische Moleküle zu verwenden und effizient im Tumor zu exprimieren. Somit ist mit unserer Arbeit ein wichtiger Schritt gelungen, die bakterienvermittelte Krebstherapie tatsächlich weiter in die Nähe der Anwendung zu bringen.

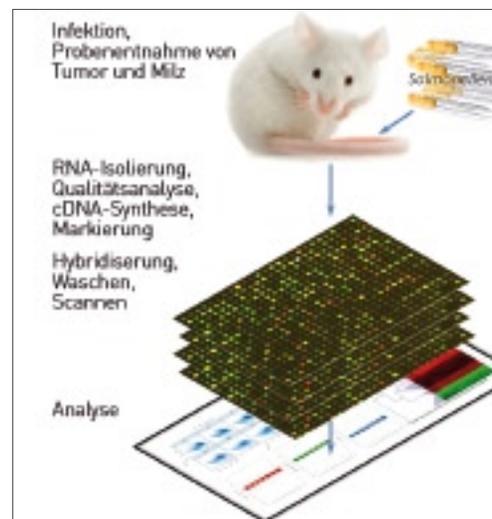


Abb. 2 Schematische Darstellung der Genexpressionsanalyse. Normale und tumortragende Mäuse werden intravenös mit Salmonellen infiziert. Dem Schema entsprechend wird von Gewebeproben die bakterielle RNA für die Expressionsanalyse isoliert und weiterverarbeitet. Die tumorspezifische Expression der Gene wird durch qPCR bestätigt.

- sara.leschner@helmholtz-hzi.de
- kathrin.wolf@helmholtz-hzi.de
- siegfried.weiss@helmholtz-hzi.de

Literatur

- [1] Barbe, S. et al. (2006) *J. Appl. Microbiol.* 101, 571-578
- [2] Cheong, I. et al. (2006) *Science* 314, 1308-1311
- [3] Toso, J.F. et al. (2002) *J. Clin. Oncol.* 20, 142-152
- [4] Heimann, D.M. & Rosenberg, S.A. (2003) *J. Immunother.* 26, 179-180
- [5] Leschner, S. et al. *PLoSOne* 4:e6692



Pipettendoktor

akkreditiert und zertifiziert
DIN EN ISO 17025, DIN EN 9001, DIN EN 13485

Das BIOHIT Servicecenter kalibriert und repariert alle Pipettenfabrikate und Volumennach DIN EN ISO 8655.



DKD
Deutscher Kalibrierdienst
DKD-K-49901

Wir reparieren und kalibrieren alle Fabrikate von

- Pipetten
- Dispenser
- Pipettierhilfen
- Stepper
- Büretten und Spritzen
- Abimed
- Biohit
- Biomérieux
- Brand
- Dr. Lange
- Eppendorf
- Finnpipette
- Gilson
- Hamilton
- Hirschmann
- Jencons
- Matrix
- Ortho Biovue
- Rainin
- Roth
- Socorex . . . und andere.

Desinfektion mit Sicherheit! HERBSTAKTION Barrycidal 36 zum absoluten Sonderpreis!

Ihr Vorteilspaket beinhaltet:
3x 1 Liter Sprühflasche Barrycidal 36 (PZN 4472546)
100 Barrycidal Desinfektionstücher in praktischer Spenderdose (PZN 4382352)

Ihr Vorteilspreis € 59,-

Preis zuzügl. MwSt.



www.pipettendoktor.de

BIOHIT Deutschland GmbH • Raiffeisenstraße 1a • 61191 Rosbach v. d. Höhe
Telefon (06003) 8282 0 • Telefax (06003) 8282 22 • Email: servicecenter@biohit.com

bioinformatik

Tumorspionage

Auf dem Weg zu individualisierten Krebstherapien

Dr. Hubert Hackl und Prof. Dr. Zlatko Trajanoski

Sektion für Bioinformatik, Medizinische Universität Innsbruck, Biozentrum

Krebs ist eine multifaktorielle Erkrankung mit hoher Prävalenz auch in Westeuropa. Obwohl bereits umfangreiche Charakterisierungen von möglichen Umgebungseinflüssen und Mechanismen bekannt sind [1], ist die Identifizierung von Markern für Krebsprozesse, die eine gute Prognose zulassen oder verlässlich im klinischen Gebrauch sind, noch nicht ausreichend. Neue Erkenntnisse zur molekularen Pathogenese von Krebs haben jedoch die Entdeckung und Entwicklung neuer Tumortherapeutika grundlegend verändert. Die Hoffnung ist, dass diese Therapien in Zukunft besser auf einzelne Patienten zugeschnitten werden können [2–3].

Ziel von Oncotyrol ist es, Erkenntnisse der Krebsforschung im Bereich der Zellbiologie, der Genetik und der Entzündungsforschung in den klinischen Alltag zu übertragen und innovative, individualisierte und kosteneffiziente Zugänge bei der Prävention, der Diagnose und der Therapie von Krebserkrankungen zu erarbeiten, wobei ein Hauptaugenmerk auf Brustkrebs, chronische Leukämien (CML, ALL) sowie Prostatakrebs gelegt wird (www.oncotyrol.at).

Die Erfassung der gesamten, äußerst umfangreichen genetischen Information (und ihrer epigenetischen Modulation) trägt wesentlich zur Erforschung komplexerer Krankheiten insbesondere von Krebs und seinen molekularen Mechanismen bei. Neueste Entwicklungen von Hochdurchsatzmethoden, nämlich neuer Sequenziertechnologien, ermöglichen es, die gesamte genomische Information (Genom) von gesunden oder Tumorzellen eines Menschen mit erschwinglichem Aufwand zu bestimmen. Während die Bestimmung des ersten menschlichen Genoms noch mehr als 100 Millionen Dollar verschlang, liegen die Kosten für die Sequenzierung eines mensch-

lichen Genoms mit einer 30-fachen Abdeckung momentan bei ca 5000 Dollar mit stark fallender Tendenz und die Untersuchung ist in wenigen Tagen durchführbar. Damit ist es auch möglich, genetische Variationen wie zum Beispiel Translokationen oder Punktmutationen im Genom, die Auslöser für die Entstehung von Krebs sein könnten, zu detektieren [4]. In Zukunft sollte es daher möglich sein, das Genom eines Patienten zu sequenzieren – vergleichbar der momentanen Anwendung bildgebender Verfahren wie der Computertomografie. Obwohl natürlich noch weitere technologische und kosteneffektive Verbesserungen erforderlich sind und die Sequenzierung hunderter Genome für genetische Studien komplexer Erkrankungen benötigt werden, ist es der Anfang einer neuen Ära: der personalisierten Krebsmedizin.

Angesichts der Tatsache, dass dabei unglaubliche Datenmengen anfallen (1 Lauf eines Sequenzierens liefert 160 Millionen 100 Basen lange Sequenzen und der benötigte Speicherbedarf liegt dafür bei 1TB) ist es nicht verwunderlich, dass der Bioin-

formatik eine immer zentralere Bedeutung zukommt.

Die wesentlichen Aufgaben der Bioinformatik in diesem Zusammenhang sind der Aufbau einer entsprechenden Infrastruktur, das gemeinsame Datenmanagement von Hochdurchsatzdaten und klinischen Daten, integrative Datenanalyse, Netzwerkanalyse und mathematische Modellierung, um etwa Biomarker für Diagnose und Therapie vorhersagen zu können.

Der Schlüssel zur personalisierten Medizin: Management und Integration von klinischen und genomweiten Daten.

Wir haben heute noch nie da gewesene experimentelle Möglichkeiten, krebsspezifische molekulare Prozesse genomweit zu untersuchen: die Aktivität von Genen und Proteinen, Protein-Protein-Interaktionen, genomische und genetische Variationen, epigenetische Modifikationen (z.B. Methylierungsmuster), Stoffwechselprodukte, Zellcharakterisierungen, regulatorische RNA. Darüber hinaus gibt es entsprechend klinische, patientenbezogene Informationen, deren Verwendung aus technischer, ethischer oder rechtlicher Sicht oftmals

schwierig ist. Die Menge und Diversität beider, der experimentellen und klinischen Daten, verlangen es, diese systematisch und gut organisiert zu verwalten und dem Wissenschaftler für die Analyse und Interpretation über Computer zugänglich zu machen. Die ersten Schritte sind meist die Datenerfassung und Eingabe: und die muss im Labor erfolgen. Dabei stützt man sich auf ein Laborinformationsmanagementsystem (LIMS). Die anschließende Datenvorverarbeitung ist gerade bei Sequenzierungsdaten eine große Herausforderung nicht nur sowohl in der Speicherung der Daten als auch in der Verarbeitung (Algorithmen zum Zusammensetzen und Mappen von Sequenzen sowie Detektion von Variationen), dies geschieht mit neuesten Methoden des High Performance Computing wie zum Beispiel Cloud Computing, wo entsprechend externe Computer-Cluster genutzt werden können. Für die Datenintegration bedient man sich informationstechnischer Lösungen wie zum Beispiel in der Konzeption eines Datawarehouse, wo Daten einzelner Datensätze (das sind im Allgemeinen verarbeitete Daten und keine Rohdaten) und Datenbanken zusammengefasst werden, um systematisch übergreifende Datenabfragen durchführen zu können. Dies erlaubt auch den Zugriff auf Daten für die Anwendung analytischer Methoden und Modellierungen, die erst die Identifizierung diagnostischer Marker, Ziele für Therapien und molekularer Mechanismen ermöglichen.

Die zentrale Frage ist, wie man verfügbare Daten über eine größere Population mit personalisierter Medizin komplementieren könnte. Die Antwort liegt genau in der geschilderten Herangehensweise im Design und der Entwicklung massiver Datenspeicherung, dem Datamining und effektiver webbasierter Abläufe [3], wobei entsprechend klinische Informationen und individuelle Reaktionen und Daten in das System rückgeführt werden müssen (siehe Abb.1).

Unserer Erfahrung nach ist heutzutage in der Wissenschaft die Hypothesenbildung getrieben von einer großen Datenmenge, deshalb sollte das Datenmanagement ein integraler Teil der Forschungsaktivitäten sein. Retrospektives Datenmanagement ist nicht nur mit viel Aufwand verbunden, sondern oftmals nicht möglich. Es muss für einen längeren Zeitraum eine Verbindlichkeit für das Datenmanagement geben, da

der Aufwand für Infrastruktur und Personal nicht unerheblich sind. Iterative Zyklen zwischen Computeranalysen und Experimenten können nicht nur die Methoden verbessern und entsprechende Daten liefern, sondern ermöglichen auch die Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen [5].

Biomolekulare Netzwerke als Beispiel für integrative Datenanalyse

Biomolekulare Netzwerke ermöglichen eine Integration von medizinischen Informationen. Es lässt sich damit, basierend auf genomweiten Daten, ein größeres Verständnis der Zusammenhänge der Krankheit gewinnen. Zum Beispiel ist es damit möglich, Faktoren, die einen großen Einfluss auf das Krebsgeschehen aufweisen, zu identifizieren, ersichtlich im erstellten Netzwerk, wo diese mit vielen anderen Faktoren verbunden sind. Eine Reihe

bioinformatik

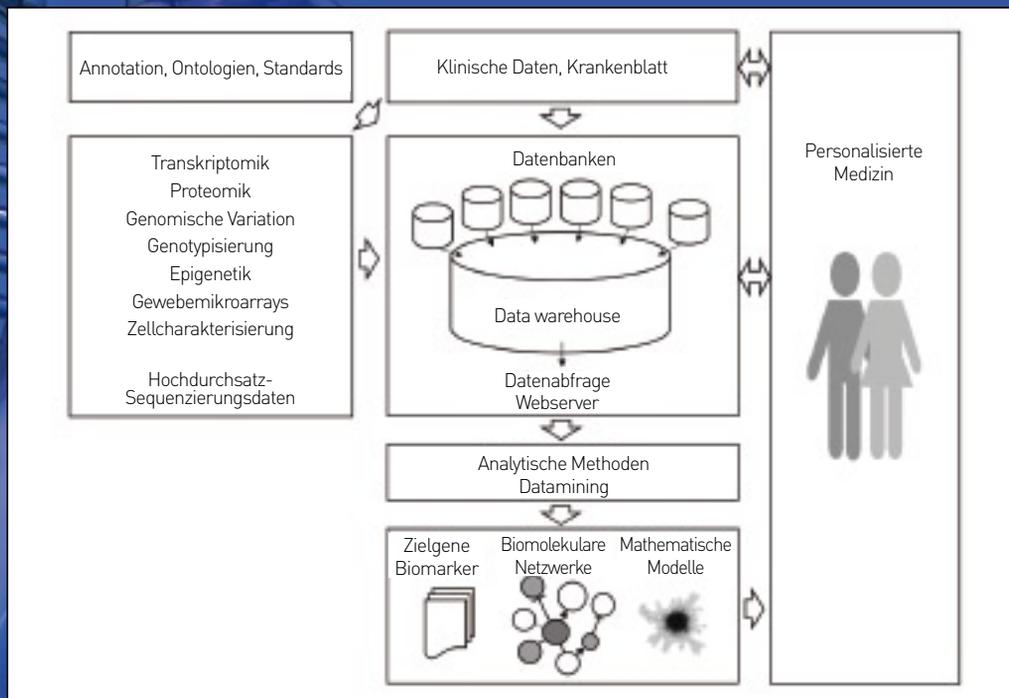


Abb. 1 Informationstechnologische Lösung und Ablauf des Datenflusses für personalisierte Medizin
 Schema teilweise angepasst nach: Hackl H, Stocker G, Charoentong P, Mlecnik B, Bindea G, Galon J, Trajanoski Z. *Information*

von Ansätzen der Netzwerkmodellierung hat sich gerade bei Krebs als viel versprechend herausgestellt [6-8].

Der erste Schritt in der Modellierung von Netzwerken besteht normalerweise darin, ein Gen-Netzwerk zu bilden, dabei werden zwei Knoten (Gene) verbunden, sollte ihre Aktivität über eine Reihe von unterschiedlichen Tumorproben/Patienten (signifikant) ähnlich sein. Zusätzlich zur Genexpression kann eine Reihe anderer Ressourcen und experimenteller Daten herangezogen werden, um in das Netzwerk integriert zu werden und neue Einsichten

zu gewinnen, die sonst in den komplexen Datensätzen verhüllt blieben. Im Speziellen eignen sich Protein-Protein-Interaktionen (Assoziationen) als komplementäre Datenquelle, aber auch Informationen über Punktmutationen im Genom oder regulatorische Interaktionen. Es können auch klinische Patientendaten wie die Prognose in das Netzwerk integriert werden. So können Tumorproben/Patienten, basierend auf der Aktivität eines Faktors (z.B. Gen), in 2 Gruppen geteilt werden, um zu bestimmen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Zeiträu-

men ohne ein Wiederauftreten der Krankheit besteht.

Eine andere Möglichkeit der Integration besteht, wenn man quantitative Daten (z.B. Expressionsdaten von Genen mit ähnlichem Profil) bereits bekannten und im Labor bestätigten Interaktionen zuordnet und visualisiert. Das können zu einem Verbund zusammengefasste enzymatische Stoffwechselreaktionen sein (Pathways) oder etwa auch Signaltransduktionspfade.

Nicht nur, dass es nahezu unmöglich ist, kausale Zusammenhänge vorherzusagen, es gibt ein weiteres Problem: fehlende oder inkorrekte Daten. Deshalb ist es von größter Bedeutung, zumindest einige dieser Zusammenhänge experimentell zu testen. Nichtsdestotrotz erfreuen sich Pathway- und Netzwerkanalysen großer Beliebtheit, da Proteine „sozial“ sind und nicht individuell im zellulären Kontext agieren, bei komplexen Krankheiten ganze Pathways und nicht nur einzelne Gene dereguliert sind und in vielen Fällen eine robuste Vorhersage der Interaktionen möglich ist, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einer experimentellen Prüfung standhält.

Können Immunzellen Auskunft über Tumor und Prognose geben?

Wir haben kürzlich biomolekulare Daten mit klinischen Daten bei Dickdarmkrebs integriert, um neue prognostische Biomarker zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurde eine Datenbank implementiert, die vorverarbeitete und normalisierte Daten (klinische Daten, Genexpression (qPCR), FACS-Daten zur Zellcharakterisierung und

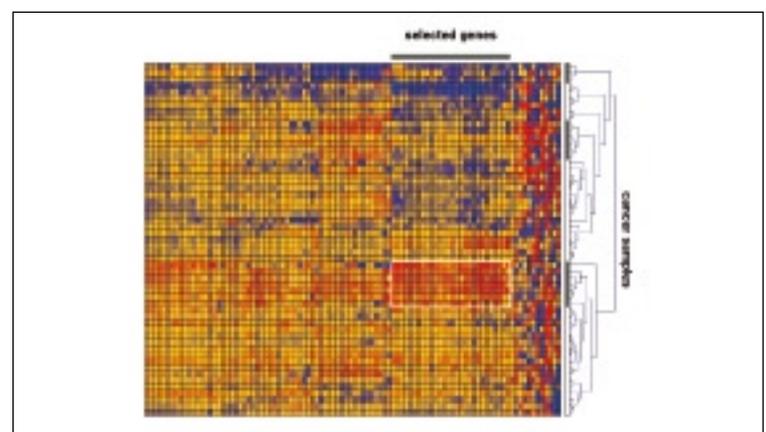
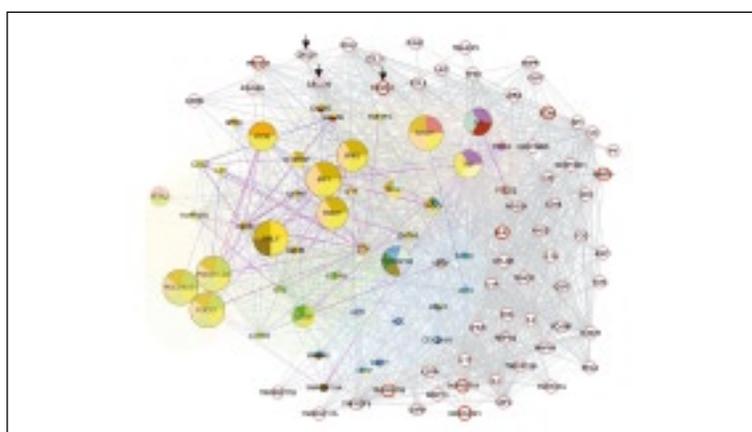
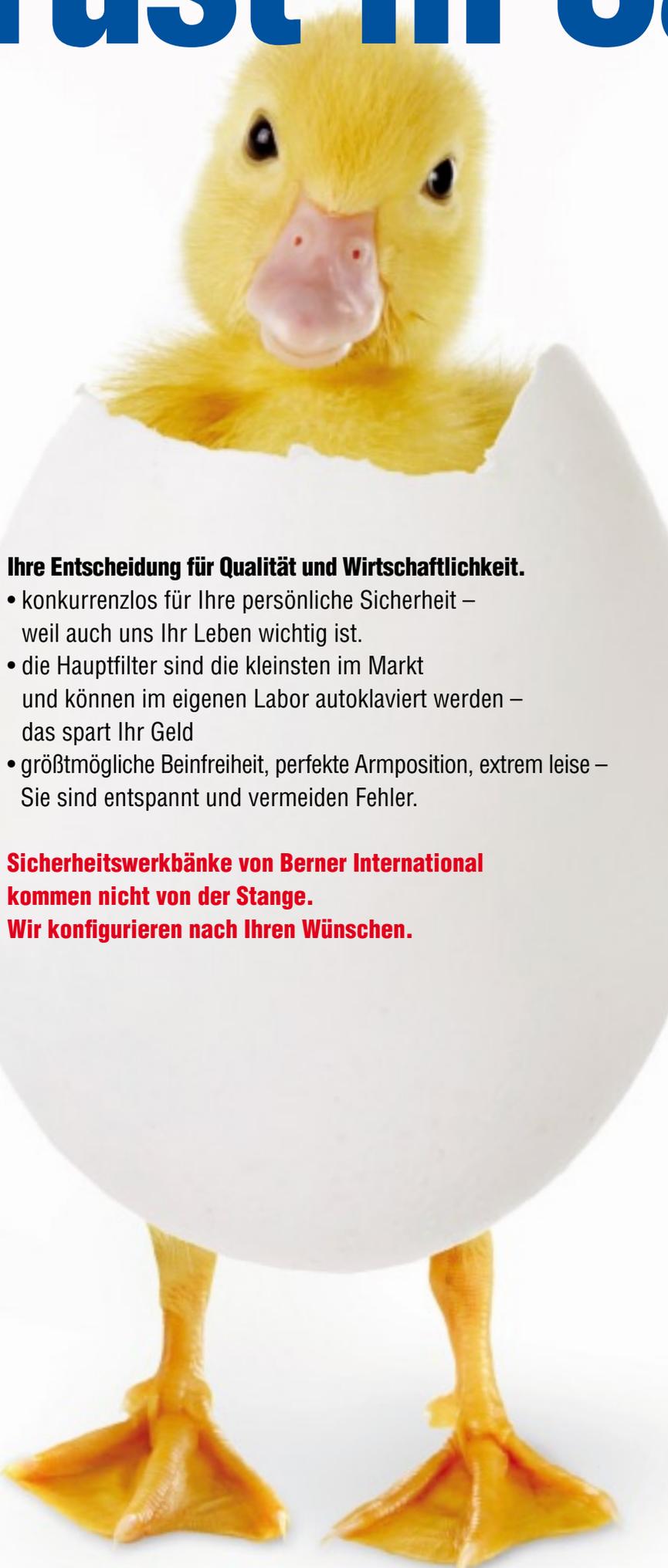


Abb. 2. Beispiel für ein biomolekulares Netzwerk und eine Heatmap für Genexpressionsprofile von Krebsproben

Angepasst nach Mlecnik B, Tosolini M, Charoentong P, Kirilovsky A, Bindea G, Berger A, Camus M, Gillard M, Bruneval P, Fridman WH, Pages F, Trajanoski Z, Galon J. Biomolecular network reconstruction identifies T cell homing factors associated with survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010. 138:1429-1440

Daten von Verbaak RG, Wouters BJ, Erpelinck CA, Abbas S, Beverloo HB, Lugtbart S, Löwenberg B, Delwel R, Valk PJ. Prediction of molecular subtypes in acute myeloid leukemia based on gene expression profiling. *Haematologica*. 2009. 94:131-4 Gene Expression Omnibus GEO (GSE 6891) clustered (hierarchical clustering) und visualisiert mittels Genesis (Sturn A, Quackenbush J, Trajanoski Z. *Genesis: cluster analysis of microarray data*. *Bioinformatics*. 18: 207-208 (2002))

Trust in Safety



Ihre Entscheidung für Qualität und Wirtschaftlichkeit.

- konkurrenzlos für Ihre persönliche Sicherheit – weil auch uns Ihr Leben wichtig ist.
- die Hauptfilter sind die kleinsten im Markt und können im eigenen Labor autoklaviert werden – das spart Ihr Geld
- größtmögliche Beinfreiheit, perfekte Armposition, extrem leise – Sie sind entspannt und vermeiden Fehler.

**Sicherheitswerkbänke von Berner International kommen nicht von der Stange.
Wir konfigurieren nach Ihren Wünschen.**

Aus der Forschung:
Validierungszertifikat
für H₂O₂
Begasung



BERNER

safety systems
made in Germany

Telefon + 49(0) 41 21/43 56-0
www.berner-international.de



Zlatko Trajanoski geb. 1962 in Skopje, absolvierte Studium und Doktorat in Biomedizinischer Technik an der Technischen Universität Graz. Ab 1995 war er Universitätsassistent an der TU Graz und als Postdoc am Department of Internal Medicine, Yale University, New Haven, CT/USA (1997-1998) tätig, habilitierte 1999 in Biomedizinischer Technik und gründete eine Arbeitsgruppe für Bioinformatik an der TU Graz. Er war 2000-2001 Visiting Scientist am National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD/USA. 2003 wurde er Universitätsprofessor für Bioinformatik an der TU Graz und Leiter des Instituts für Genomik und Bioinformatik. 2010 wurde er als Universitätsprofessor für Bioinformatik an das Biozentrum der Medizinischen Universität Innsbruck berufen und leitet die Sektion für Bioinformatik. Er ist Koordinator des Bioinformatik Integrationsnetzwerkes des österreichischen Genom-Programms (GEN-AU) und übernahm die Leitung des Bereichs „Bioinformatik und Systembiologie“ von Oncotyrol.

Hubert Hackl geb. 1969 in Kirchdorf a.d. Krems, studierte Elektro- und Biomedizinische Technik an der Technischen Universität Graz und promovierte dort 2004 im Fachgebiet Bioinformatik. Er war als Visiting Scientist an der Forschungseinrichtung The Institute for Genomic Research (TIGR) (jetzt J. Craig Venter Institute), Rockville, MD, USA tätig. War anschließend als wissenschaftlicher Mitarbeiter und seit 2007 als Universitätsassistent am Institut für Genomik und Bioinformatik der TU Graz beschäftigt. Seit 2010 ist er als Universitätsassistent an der neugegründeten Sektion für Bioinformatik am Biozentrum der Medizinischen Universität Innsbruck tätig. Er beschäftigt sich mit integrativer Datenanalyse, transkriptioneller Regulation und Computational Biology.

Daten von Gewebemikroarray-Untersuchungen) einer Kohorte von mehr als 1700 Patienten beinhaltet [9]. Die hohe Dimensionalität und Komplexität der Daten führten allerdings wahrlich zu einer Herausforderung in der Datenanalyse. Durch geeignete statistische (Überlebensanalyse) und bioinformatische Methoden (Netzwerkanalyse)

konnten neue Hypothesen formuliert werden, z.B. dazu, dass ein Einfluss der Umgebung des Tumors (Tumormicroenvironment) auf den Tumor besteht. Und in der Tat konnte gezeigt werden, dass die Dichte und Lokalisierung von Immunzellen, die den Tumor umgeben und durch bestimmte Oberflächenmarker charakterisiert werden können, eine deutlich bessere Prognose für Dickdarmkrebs erlauben als die bis dahin verwendete Klassifizierungsmethode, beruhend auf Tumorhistopathologie [10].

Die nächste große Herausforderung wird darin bestehen, die biomolekularen Interaktionen zwischen Tumor- und Immunzellen besser zu charakterisieren. Die ultimative Frage aus bioinformatischer Sicht ist jedoch, ob durch ein mathematisches Modell, basierend auf Informationen über die Immunzellen in der Umgebung eines Tumors, das Tumorgeschehen (z.B. die Größe des Tumors) vorhergesagt werden kann. Es handelt sich dabei um ein mehrskaliges Problem, das heißt, dass das Modell mehrere Skalen umfassen muss (molekulare Interaktion in den Zellen und zwischen den Zellen, Anzahl, Lokalisierung unterschiedlichster Zelltypen und Gewebe innerhalb eines und zwischen mehreren Organen). Dabei ist nicht nur die räumliche, sondern auch die zeitliche Komponente zu berücksichtigen [11] (siehe Abb. 3).

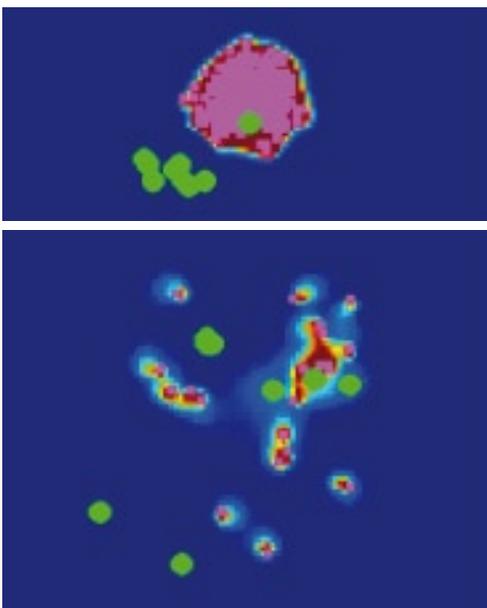


Abb. 3 Simulation von Tumor-Immunzell-Interaktionen, anhand eines 2-dimensionalen Tumorwachstumsmodells dargestellt (Tumor ist magenta und Immunzellen (CD4 und CD8+ T-Zellen) sind grün gefärbt)

nach Anderson AR, Quaranta V: Integrative mathematical oncology. *Nat Rev Cancer*. 2008. 8:227-234. (nicht publiziert)

Literatur

- [1] Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* (2000) **100**:57-70.
- [2] Ocana A, Pandiella A: Personalized therapies in the cancer „omics“ era. *Mol Cancer* (2010) **9**:202.
- [3] Deisboeck TS: Personalizing medicine: a systems biology perspective. *Mol Syst Biol* (2009) **5**:249.
- [4] Drmanac R, Sparks AB, Callow MJ, Halpern AL, Burns NL, Kermani BG, Carnevali P, Nazarenko I, Nilsen GB, Yeung G, Dabl F et al: Human genome sequencing using unchained base reads on self-assembling DNA nanoarrays. *Science* (2010) **327**:78-81.
- [5] Hackl H, Stocker G, Pornpimol C, Mlecnik B, Bindea G, Galon J, Trajanoski Z: Information technology solutions for integration of biomolecular and clinical data in the identification of new cancer biomarkers and targets for therapy. *Pharmacol Ther* (2010) in press.
- [6] Pujana MA, Han JD, Starita LM, Stevens KN, Tewari M, Abn JS, Rennert G, Moreno V, Kirchhoff T, Gold B, Assmann V et al: Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction. *Nat Genet* (2007) **39**:1338-1349.
- [7] Kreeger PK, Lauffenburger DA: Cancer systems biology: a network modeling perspective. *Carcinogenesis* (2010) **31**:2-8.
- [8] Mlecnik B, Tosolini M, Charoentong P, Kirilovsky A, Bindea G, Berger A, Camus M, Gillard M, Bruneval P, Fridman WH, Pages F et al: Biomolecular network reconstruction identifies T-cell homing factors associated with survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* (2010) **138**:1429-1440.
- [9] Mlecnik B, Sanchez-Cabo F, Charoentong P, Bindea G, Pages F, Berger A, Galon J, Trajanoski Z: Data integration and exploration for the identification of molecular mechanisms in tumor-immune cells interaction. *BMC Genomics* (2010) **11 Suppl 1**:S7.
- [10] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Page C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindoube F et al: Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* (2006) **313**:1960-1964.
- [11] Anderson AR, Quaranta V: Integrative mathematical oncology. *Nat Rev Cancer* (2008) **8**:227-234.

→ zlatko.trajanoski@i-med.ac.at
 → www.icbi.at



Sicherheit durch Containment



Eine erfolgreiche Symbiose

Skanair® Sicherheits-Workbench HFC-S MT:
präzises Wägen und Personenschutz im
Umgang mit aktiven und toxischen Substanzen.

Skan AG

Postfach

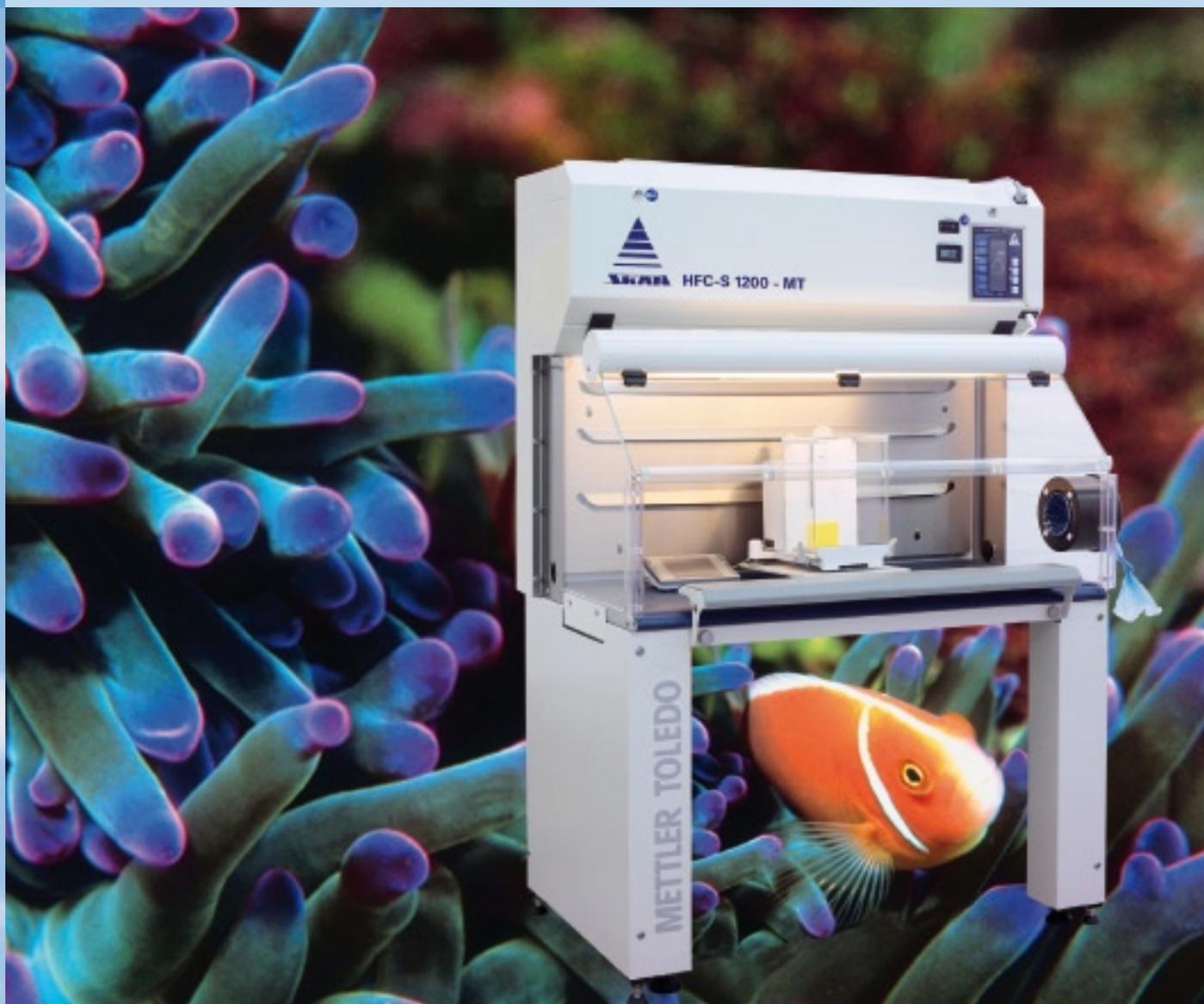
4009 Basel, Schweiz

Tel. 061 485 44 44

Fax 061 485 44 45

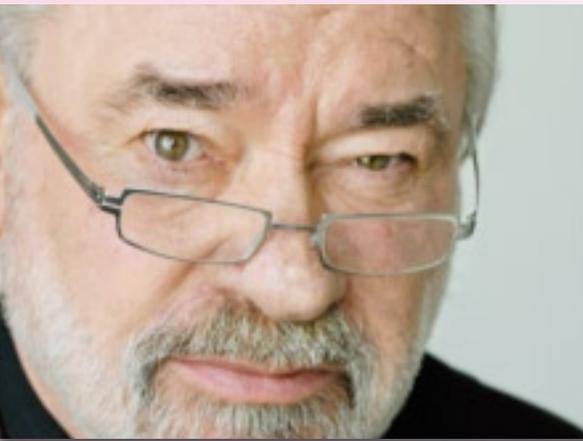
info@skan.ch

www.skan.ch



drug design

Die Nadel im Heuhaufen



→ Professor Jürgen Brickmann

Wir sind es gewohnt zu sehen und zu hören, dass Produkte unseres täglichen Lebens (Elektroherde, Waschmaschinen, Automobile etc.) kleine, aber leistungsfähige Computer enthalten, ohne die nichts mehr zu funktionieren scheint. Wir sind es aber auch gewohnt, dass Computer bei der Pla-

nung und Erzeugung in vielen Fällen eine große Rolle spielen. Die Automobilindustrie lässt etwa mit dem Slogan „Vom Computer entwickelt“ werben – oder zumindest so ähnlich. Suggestiert werden soll damit, dass computerunterstützte Entwicklungen schneller gehen, zuverlässiger sind als Menschen und kostspielige Experimente häufig durch Simulationen ersetzt werden können. Auch die pharmazeutische Industrie setzt Computermodelle und -simulationsverfahren ein, um schneller und effektiver zu neuen Verkaufsschlägern – so genannten Blockbustern – zu kommen. Galt es noch bis vor gar nicht langer Zeit, dass die Erwähnung des Einsatzes von Computern bei der Entwicklung eines neuen Medikaments zur Ablehnung von Patenten führte, da alles, was aus dem Computer kommt, „im Prinzip keine neue Erkenntnis sein kann“ und somit auch nicht patentfähig ist, hat sich diese Haltung zumindest abgeschwächt. Trotzdem: Man ist immer noch auf der sicheren Seite mit der Formulierung, dass etwas „zufällig gefunden wurde“. Prof. Tim Clark

vom Computer-Chemie-Centrum in Erlangen setzt sich in seinem Beitrag mit der Rolle von Computersimulationen in der Wirkstoffentwicklung auseinander.

Dem soll hier nicht vorgegriffen werden. Wir wollen vielmehr der Frage nachgehen, welche Einflussfaktoren bei weltweit erfolgreichen Medikamenten wichtig waren. Wenn man sich die Entwicklungsgeschichte einiger Blockbuster (auf der Basis von Umsatz und Erlös) ansieht, dann kommt dem Einsatz von Computern eher eine untergeordnete Rolle

zu. Dies lässt sich am eindrucksvollsten durch ein Beispiel belegen: Im Jahre 1985 wurde beim Pharmakonzern Pfizer beschlossen, ein Medikament zur Behandlung von Herzfehlern zu entwickeln. Man suchte nach einer Wirksubstanz, die Arterien erweitert, den Blutdruck senkt und die Herzlast reduziert. Die Idee bestand darin, einen Stoff zu finden, der auf ein Enzym wirkt, das man in den Wänden von Blutgefäßen gefunden hatte. Hunderte von Molekülen wurden synthetisiert und in Laborexperimenten getestet. Hier kamen sicherlich auch Methoden des computer-aided design zum Einsatz, dies ist für den endgültigen Erfolg aber eher von marginaler Bedeutung. Man fand schließlich eine Substanz, der man den Codenamen UK-92,480 gab. Diese Substanz zeigte ein hohes Potenzial zur Behandlung von angina pectoris, einer häufig auftretenden Erkrankung des Herzens. Kurzenschlossen wurde die Zielrichtung der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten auf diesen Wirkungsbereich umgestellt. Sechs Jahre später konnte das Medikament an gesunden Testpersonen im Hinblick auf die Sicherheit und zur Aufklärung des Metabolismus erprobt werden. Männliche Teilnehmer an dieser Testreihe berichteten übereinstimmend über einen Nebeneffekt: Nach Einnahme des Anginamedikaments verspürten sie häufige Erektionen. Die Planer von Pfizer witterten den Blockbuster und änderten erneut die Entwicklungsrichtung und folgten dem Nebeneffekt. 1998, dreizehn Jahre nach Beginn der Planungsphase und nach Kosten, die in der Größenordnung von einer Milliarde Dollar liegen dürften, hatte man eine Stecknadel im Heuhaufen gefunden, nach der man eigentlich nicht gesucht hatte: UK-92,480 wurde in Viagra umbenannt. Das neue Medikament zur Behandlung von Erektionsstörungen wurde in den ersten drei Monaten fast 3 Millionen Mal verschrieben. Hätte ein Computer diesen Entwicklungsprozess vorhersehen und planen können? Auf der Basis der bestehenden Modelle sicherlich nicht. Schon wegen der Programmierung der erwähnten Nebeneffekte!



Timothy Clark, wurde 1949 in Südengland geboren. Er studierte Chemie an der University of Kent in Canterbury und promovierte 1973 an der Queen's University Belfast. 1976 ging er an das Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg wo er heute noch lehrt und forscht. Gegenwärtig ist Prof. Clark Technischer Direktor des Computer-Chemie-Centrum in Erlangen. Seine Forschungsgebiete sind die Entwicklung und Anwendung klassischer und quantenmechanischer Simulationsmethoden in der anorganischen, organischen und biologischen Chemie, die Elektronen-Transfer-Theorie und die Simulation von Reaktionsmechanismen.

Er ist wissenschaftlicher Berater der Boehringer Ingelheim Pharma AG. Seine Forschungsergebnisse führten zu 300 Artikeln in wissenschaftlichen Zeitschriften und zwei Büchern. Er ist der Gründungseditor des angesehenen Journals of Molecular Modeling. Seine Forschungen wurden 2009 durch die Klaus-Wilhelm-von-der-Lieth-Medaille der Molecular Graphics and Modeling Society ausgezeichnet. Er ist Projektleiter in zwei Sonderforschungsbereichen der DFG und Mitglied des Direktoriums des Excellence Clusters Engineering of New Materials.

Wissenschaftler und Wahrsager

Computer-Aided Drug Design mit Moleküloberflächen

Prof. Dr. Tim Clark, Computer-Chemie-Centrum,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Wir kennen die Argumente – in silico-Wirkstoffdesign hilft, die Synthese auf die viel versprechendsten Verbindungen zu beschränken und spart Geld sowie Tierversuche. Kaum ein Antrag auf Fördergelder auf diesem Gebiet lässt die Tatsache unerwähnt, dass computer-aided drug design (CADD) ein fester Bestandteil der Entwicklung von new chemical entities (NCEs) sei. Fast alle F&E-Abteilungen bei großen Pharmaunternehmen beschäftigen eine große Anzahl von Computerchemikern.

drug design

Wir liegen zu 95% falsch

Objektiv gesehen ist die Situation weniger rosig. Fachleute wissen, dass zum Beispiel die Trefferquote in prospektives high-throughput virtual screening selten 5 % übersteigt. Anders ausgedrückt – wir liegen zu 95 % der Zeit falsch. Es gibt viele weitere Beispiele, die zeigen, dass heutige in silico-Techniken höchstens als semi-quantitativ einzu-stufen sind. Warum? Die Antwort liegt in der Komplexität biologischer Systeme und im Rausch-niveau sowohl von computerbasierten als auch experimentellen Techniken in der Wirkstoffentwicklung. Idealerweise sollte CADD genau so zuverlässig sein wie Crashesimulationen in der Autoindustrie, die als prädiktiv anzusehen sind und es uns wirklich ersparen, dass endlos Autos gegen harte Gegenstände gefahren werden müssen. Crashesimulationen basieren aber auf relativ einfachen physikalischen Prinzipien. Darüber hinaus liefern zwei oder mehr vorsichtig hergestellte Autos innerhalb von engen Grenzen die gleichen Ergebnis wenn sie mit der gleichen Geschwindigkeit im gleichen Winkel gegen den gleichen harten Gegenstand gefahren werden. Biologische Systeme sind nicht so brav – insbesondere in Testreihen, die mit hohem Durchsatz gemessen werden.

Viele Fehlerquellen sind unvermeidbar. Experimentelle Daten zum Beispiel sind selten zuverlässig genug, um wirklich prädiktive in silico-Modelle zu bauen. Das Ergebnis ist eine Reihe von verschiedenen Computermodellen, die, obwohl sie

auf ganz verschiedenen Prinzipien aufgebaut sind, alle ähnlich zuverlässige Ergebnisse liefern. Selbst grundlegende Eigenschaften wie wässrige Löslichkeit leiden unter diesem Problem. Die mangelnde Qualität von experimentellen Daten begrenzt die Genauigkeit von Computermodellen im recall-Modus auf ungefähr $\pm 0,5$ log Einheiten. [1] Selbst einfache Klassifizierungsmodelle („löslich“, „moderat löslich“ oder „unlöslich“) können nur höchstens zu 70 % der Zeit richtig liegen. [2]

Der Fluch der Vereinfachung

Schlechte Daten sind aber nicht das einzige Problem. CADD leidet unter seiner eigenen Geschichte. Die erste Ausgabe von Yvonne Martin's Quantitative Drug Design: A Critical Evaluation [3] wurde vor drei Jahrzehnten veröffentlicht. Zu dieser Zeit dauerte eine MNDO-Optimierung der Ascorbinsäure auf einem „Mini-Supercomputer“ vierzig Minuten (bei einem Listenpreis von 1,2 Millionen Dollar) im Vergleich zu weniger als einer Sekunde auf einem modernen Laptop. Beschränkungen in der Computerleistung bedeuteten deshalb, dass Techniken, die für dutzende oder hunderte von Verbindungen eingesetzt werden sollten, sehr schnell sein mussten, was zu extremen Vereinfachungen in den Methoden führte. Die Graphentheorie war Königin und sehr einfache 2D-Techniken waren die einzige praktische Möglichkeit für echte Anwendungen.

Das Problem mit dem modernen CADD liegt wahrscheinlich in der Tatsache, dass raffiniertere Techniken gewöhnlicherweise nicht zu besseren Ergebnissen als die ur-

sprünglichen geführt haben. Manchmal funktioniert 3D-CADD besser als einfache 2D-Techniken, aber nicht oft. Dies geschieht, weil 3D-CADD nur dann richtig funktionieren kann, wenn die biologisch-aktive Konformation zur Vorhersage der Aktivität benutzt wird (oder eine Gleichgewichtsverteilung der Konformationen für physikalische Eigenschaften). Die Motivation, „raffiniertere“ (und langsamere) Rechen-techniken einzusetzen, bleibt deshalb gering. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die über die Jahre ständige Tendenz, immer größere Anzahlen von Verbindungen zu behandeln. Die hohe Leistung moderner Hard- und Software wurde überwiegend benutzt, um Antwortzeiten zu verkürzen und um Millionen von Verbindungen behandeln zu können. Das Ergebnis ist eine Vielzahl von Techniken (fast so viele wie die Anzahl der Anwendungen), von denen keine als wirklich prädiktiv für alle Ziele oder in allen Situationen angesehen werden kann [4].

Das Problem der Wechselwirkungen

Die jetzige Situation ist ungewöhnlich. Das Problem der Berechnung der Wechselwirkungsenergie zwischen zwei Molekülen ist komplett verstanden – selbst wenn eins davon ein Makromolekül ist. Klassische Kraftfelder von hoher Qualität beherrschen solche Aufgaben problemlos. Moderne Kombinationen von Hard- und Software können biologische Systeme in relativ kurzen Zeiten berechnen. Dieses Wissen für biologische Systeme umzusetzen, ist aber aufgrund zweier Hauptprobleme sehr

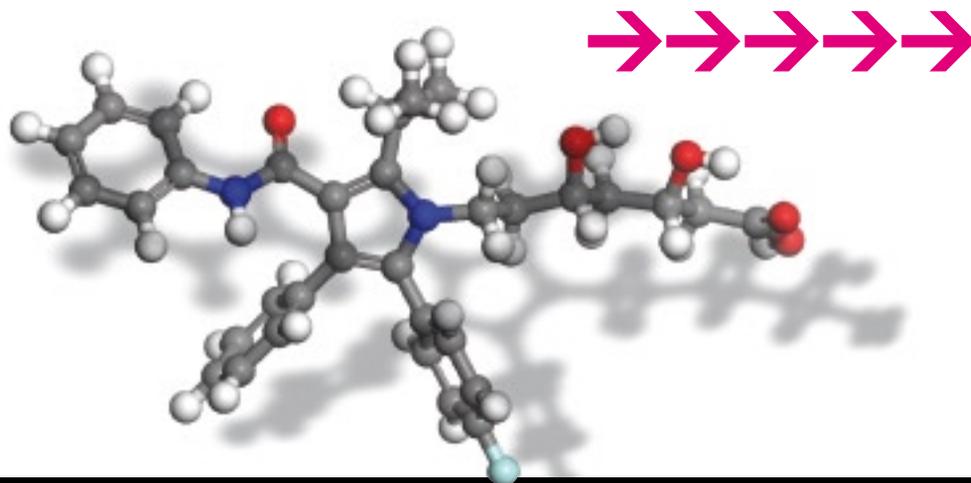
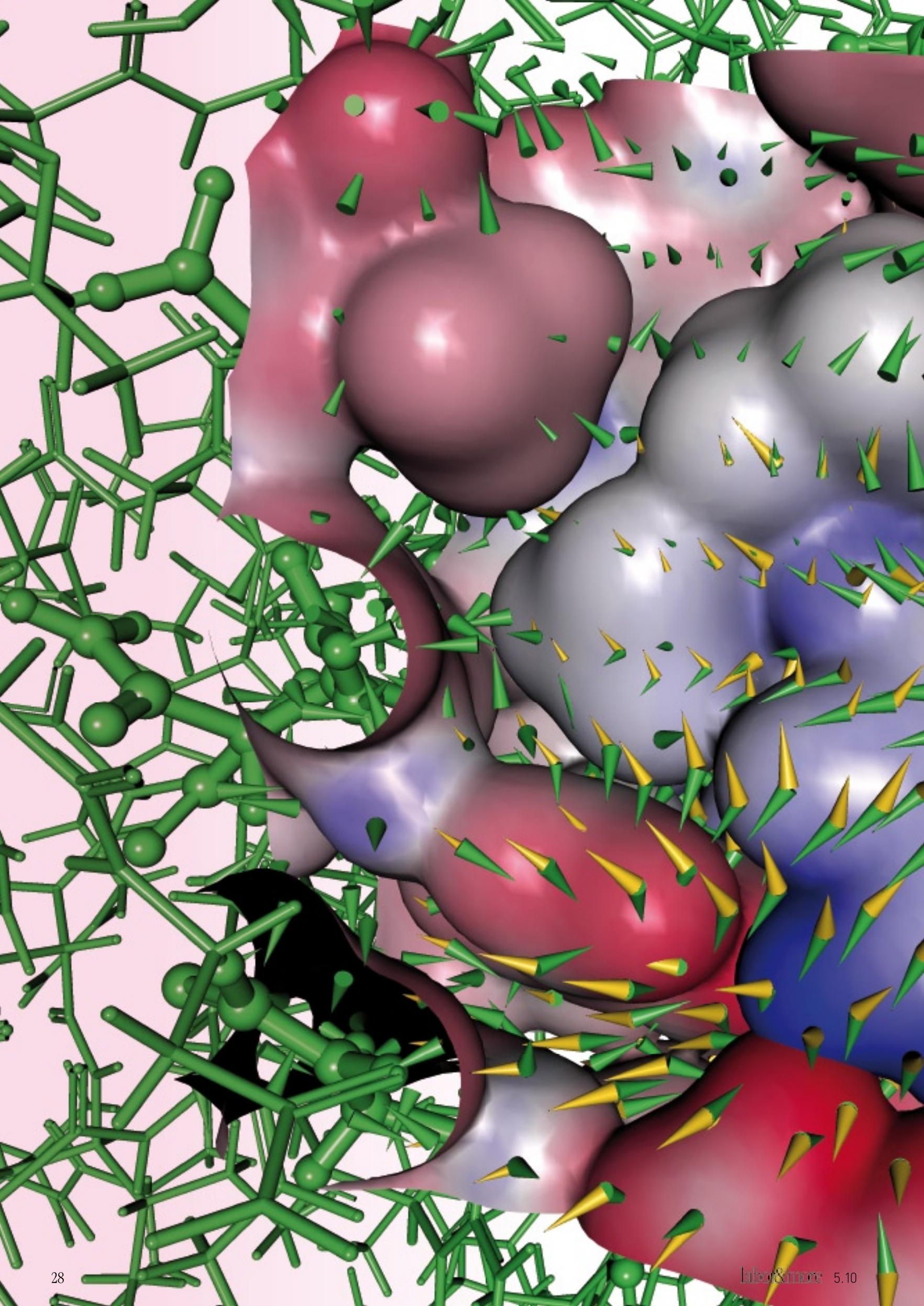
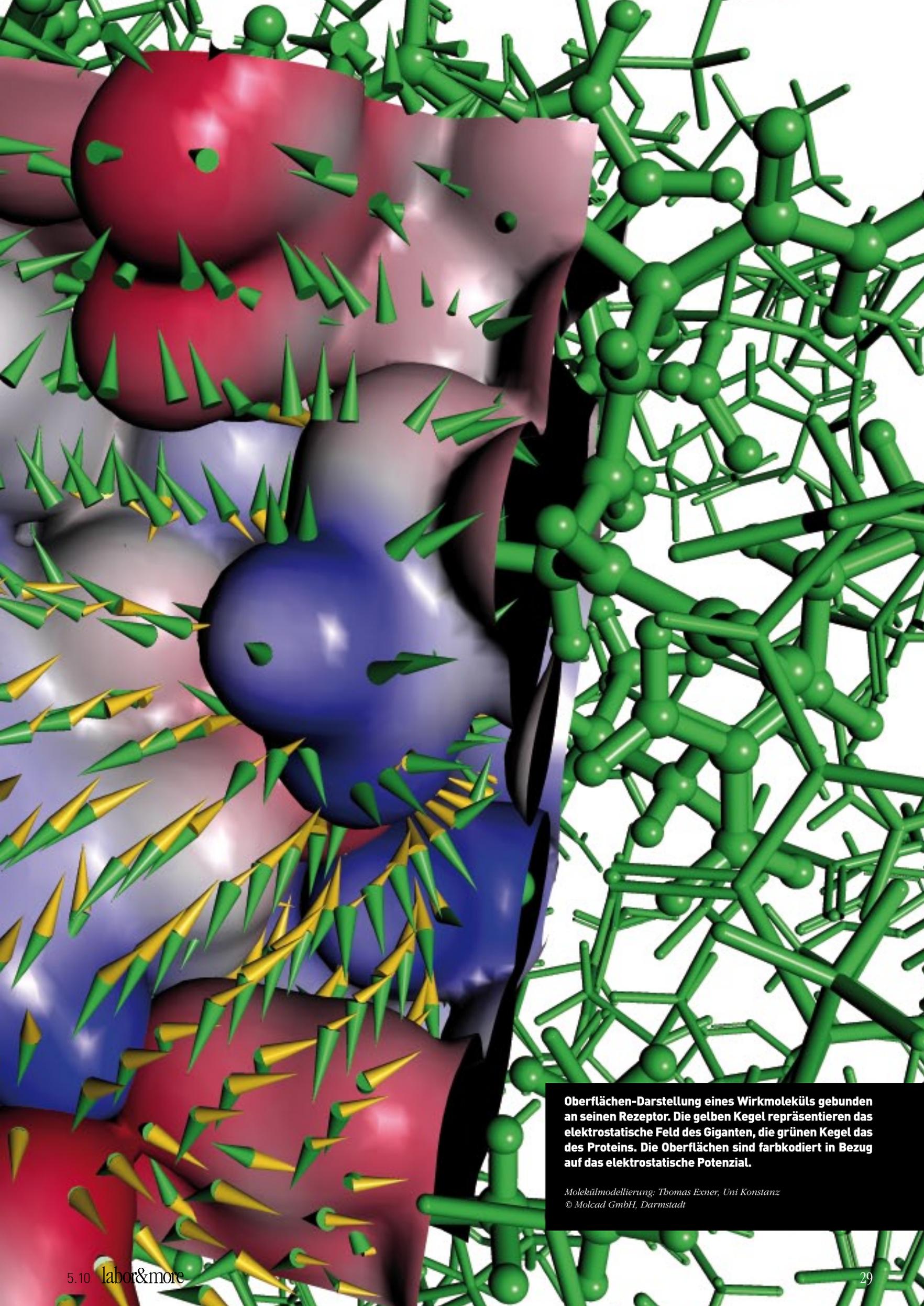


Abb. 1 „Balls and sticks“ Darstellung einer möglichen Konformation von Lipitor.

In der Realität sind weder die Atome noch die Bindungen eindeutig innerhalb des Moleküls definiert. Molekülmodellierung: Thomas Exner, Uni Konstanz © Molcad GmbH, Darmstadt





Oberflächen-Darstellung eines Wirkmoleküls gebunden an seinen Rezeptor. Die gelben Kegel repräsentieren das elektrostatische Feld des Giganten, die grünen Kegel das des Proteins. Die Oberflächen sind farbkodiert in Bezug auf das elektrostatische Potenzial.

*Molekülmodellierung: Thomas Exner, Uni Konstanz
© Molcad GmbH, Darmstadt*

drug design

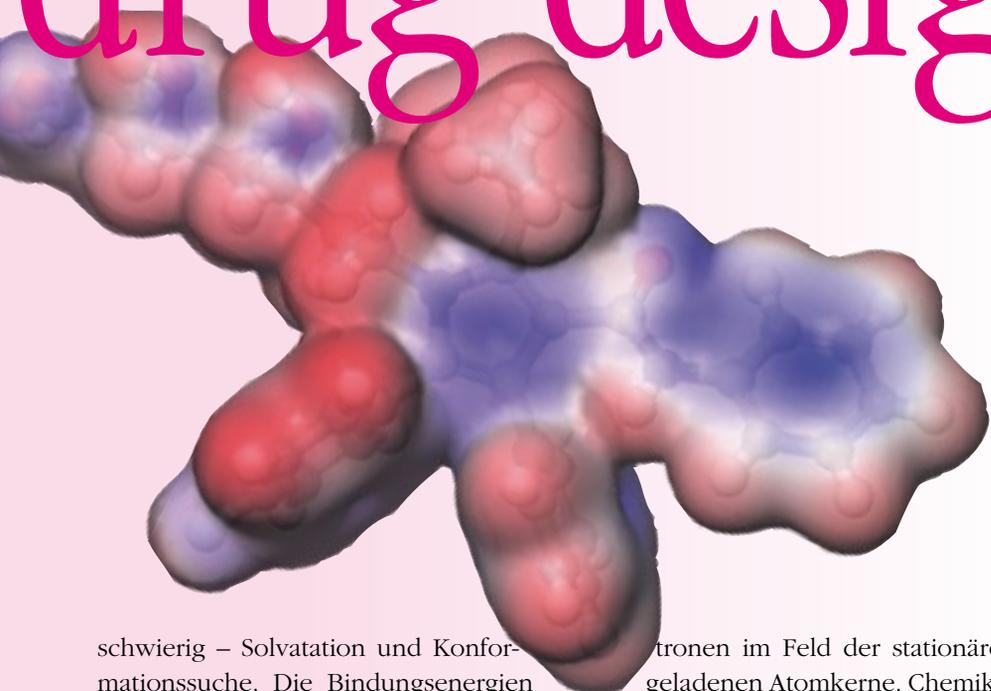


Abb. 2 Eine Moleküloberflächen-Darstellung der Konfirmation von Lipitor (siehe Abb. 1).

Die Oberfläche wurde berechnet als ISO-Fläche der Elektronendichte basierend auf AM1-Molekülorbital-Rechnungen. Die Oberfläche ist farbcodiert entsprechend dem molekularen elektrostatischen Potential. (rot ist positiv, blau ist negativ)

Molekülmodellierung: Thomas Exner, Uni Konstanz
© Molcad GmbH, Darmstadt

schwierig – Solvation und Konformationssuche. Die Bindungsenergien von modernen Wirkstoffen stammen überwiegend aus hydrophoben Wechselwirkungen, die eng mit der Wechselwirkung des Wirkstoffes mit Wasser verknüpft sind. Dies ist ein Hauptgrund, dass scoring functions, die in Docking eingesetzt werden, nur für sehr begrenzte Typen von Rezeptoren funktionieren. Mit wenigen lobenswerten Ausnahmen [5] basieren sie auf spezifischen Wechselwirkungen wie Wasserstoff-Brückenbindungen innerhalb des Rezeptors, die aber nur für einen kleinen Teil der Bindungsenergie zuständig sind. Der Rest ist im Grunde genommen in Essenz ein Desolvationsterm. Das Problem der Konformationssuche wird zusätzlich durch die Anwesenheit des Lösungsmittels kompliziert, sodass wir sowohl das biologische System als auch das Lösungsmittel explizit behandeln müssen. Bis heute ist keine Simulationstechnik in der Lage, absolute freie Bindungsenergien für biologische Systeme zuverlässig vorherzusagen – selbst mit heutigen vereinfachten Kraftfeldern. Neue Ansätze zur Abschätzung der freien Bindungsenergie sind dringend notwendig.

Moleküle sind anders

Ein Problem der heutigen Techniken ist, dass sie auf nichtphysikalischen Molekülmodellen basieren. Streng genommen existieren Atome und Bindungen nicht innerhalb von Molekülen. Kraftfelder funktionieren, weil die Eigenschaften von Atomen oder Gruppen innerhalb von Molekülen normalerweise transferierbar sind – aber auch weil wir frei sind, so viele verschiedene Atomtypen zu definieren, wie wir brauchen. Innerhalb der Born-Oppenheimer-Näherung sind „echte“ Moleküle ein Meer von nicht unterscheidbaren Elek-

tronen im Feld der stationären, positiv geladenen Atomkerne. Chemiker können wenig mit dieser Beschreibung anfangen. Sie führt aber zu einer Sicht von Molekülen als unregelmäßigen flexiblen Festkörpern, die über die bekannten intermolekularen Kräfte (Pauli-Abstoßung, Coulomb-Wechselwirkungen, Dispersion und Ladungstransfer) mit ihrer Umgebung (einschließlich mit anderen Molekülen) wechselwirken.

Durch diese veränderte Sichtweise mutiert das „ball and stick“-Modell (Abb. 1) in eine Darstellung der Moleküloberfläche (Abb. 2). Abbildung 2 zeigt auch die weit verbreitete Kolorierung der Oberfläche, um eine lokale Eigenschaft darzustellen (in diesem Fall das molekulare elektrostatische Potential, MEP). Das MEP, das Coulomb-Wechselwirkungen zwischen Molekülen beschreibt, stellt nur eine einer Reihe von lokalen Eigenschaften dar, die die verschiedenen intermolekularen Wechselwirkungen beschreiben [6]. Diese Eigenschaften können eingesetzt werden, um Funktionen zu konstruieren, die die Solvation des Moleküls in Wasser, seine Hydrophobizität und seine intermolekularen Bindungseigenschaften beschreiben. Diese Funktionen können wiederum für Analyse- oder Visualisierungszwecke auf Moleküloberflächen projiziert werden.

Das Ende vom Lied – Moleküle als Felder

Molekulare Felder beinhalten noch mehr Information. Das elektrostatische Feld zum Beispiel wird als die erste Ableitung des MEP gerechnet. Da das Feld eine Vektoreigenschaft darstellt, beinhaltet es Richtungsinformation, die im MEP nicht enthalten ist. Die doppelseitige Abbildung zeigt das Beispiel der Überlagerung des elektrosta-

tischen Feldes eines Wirkstoffmoleküls (gelbe Pfeile) und seines Rezeptors (grüne Pfeile) im Ligand-Rezeptor-Komplex. Die Komplementarität der Felder der zwei Komponenten kodiert Information über ihre Coulomb-Wechselwirkung.

Gewöhnlich stellen Moleküloberflächen unhandliche mathematische Objekte dar, sodass neue Methoden vonnöten sind, um sie kompakt analytisch darzustellen. Eine solche Methode stellt das Anpassen der Oberfläche an eine Reihe von sphärischen Kugelfunktionen dar. Dies ermöglicht gleichzeitig sehr kompakte Speicherung der Oberfläche und schnelle analytische Handhabung im Computer mit der zusätzlichen Möglichkeit, die räumliche Auflösung der Oberfläche zu ändern [7]. Die ersten Schritte Richtung eines umfassenden oberflächenbasierten Modellierungssystems sind schon gemacht – es bleibt aber viel zu tun.

→ tim.clark@chemie.uni-erlangen.de

Literatur

- [1] *Modelling the Chemistry: time to break the mould?*, T. Clark in *EuroQSAR 2002: Designing drugs and crop protectants*, M. Ford, D. Livingstone, J. Dearden and H. V. d. Waterbeemd (Eds) Blackwell Publishing, Oxford, 2003, 111-121.
- [2] *Insolubility classification with accurate prediction probabilities using a MetaClassifier*, C. Kramer, B. Beck and T. Clark, *J. Chem. Inf. Model.*, 2010, 50, 404-414.
- [3] *Quantitative Drug Design: A Critical Introduction*, Y. Connolly Martin, Second Edition, CRC Press, Boca Raton, 2010.
- [4] *Virtual screening: An endless staircase?* G. Schneider, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010, 9, 273-276.
- [5] *Towards an Integrated Description of Hydrogen Bonding and Dehydration: Decreasing False Positives in Virtual Screening with the HYDE Scoring Function*, I. Reulecke, G. Lange, J. Albrecht, R. Klein and M. Rarey, *ChemMedChem*, 2008, 3, 885-897.
- [6] *Biological Communication via Molecular Surfaces*, T. Clark, K. G. Byler, and M. J. de Groot in *Molecular Interactions - Bringing Chemistry to Life (Proceedings of the International Beilstein Workshop, Bozen, Italy, May 15-19, 2006)*, Logos Verlag, Berlin, 2008, 129-146 (<http://www.beilstein-institut.de/bozen2006/proceedings/Clark/Clark.pdf>).
- [7] *An Analytical, Variable Resolution, Complete Description of Static Molecules and Their Intermolecular Binding Properties*, J.-H. Lin and T. Clark, *J. Chem. Inf. Model.*, 2005, 45, 1010-1016.



AKTUELL

Neues vom Profi
für Sicherheit
in Labor und Technikum



www.scat-europe.com

Sicherheitstrichter

Sicherheitstrichter mit optimiertem Design für besseres Handling



Gemeinsam mit unseren Anwendern haben wir die SCAT Sicherheitstrichter weiter optimiert. Das neue Design passt unter Flächen mit niedriger Bauhöhe. Die Trichter aus PE-HD eignen sich zum Umgang mit Chemikalien aller Art. Die Modelle in schwarz sind zudem elektrisch leitfähig und werden mit einer Erdungsange geliefert.

Durch das integrierte Kugelventil bei den Modellen ohne Deckel bleiben die Behälter nach der Befüllung sicher verschlossen. Die Schraubkappe ist frei drehbar, das erleichtert das Aufschrauben des Trichters. Für die Anwendung auf Fässern gibt es spezielle Adapter.



SCHMUTZ-SIEB
HERAUSNEHMBAR



Krebsforschung

Therapeutische Krebsimpfstoffe

Impfstoffe gegen viral induzierte Tumoren

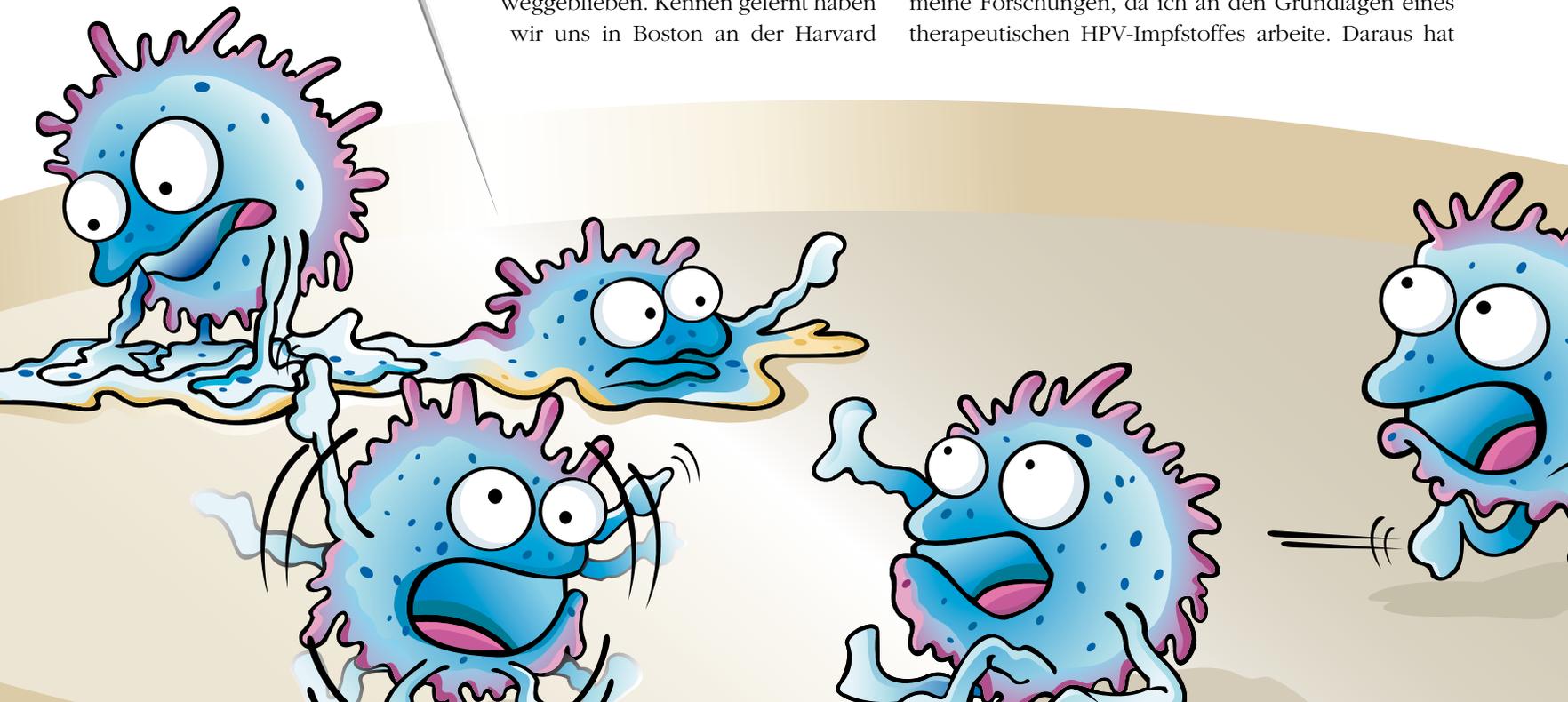
Als Prof. Dr. Harald zur Hausen 2008 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurde, bot Dr. Manfred Lautenschläger spontan an, die wissenschaftliche Arbeit des Nobelpreisträgers durch den Aufbau eines Forschungsteams zu unterstützen. Diese Förderung – eine Million Euro über vier Jahre – kommt nun PD Dr. Dr. Angelika Riemer zugute: Die Nachwuchswissenschaftlerin will im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) die Entwicklung eines Impfstoffs vorantreiben, der auch bereits bestehende Infektionen mit krebserregenden humanen Papillomviren (HPV) heilen kann.

Masiar Sabok Sir sprach für labor&more mit der ambitionierten Forscherin.

Sehr geehrte Frau Dr. Dr. Riemer, im Februar dieses Jahres bekamen Sie von Herrn Prof. zur Hausen das Angebot, am DKFZ die Nachwuchsgruppe „Immuntherapie und -prävention“ aufzubauen. Was dachten Sie in diesem Moment und wie ist es dazu gekommen?

Angelika Riemer Im ersten Moment ist mir natürlich schon ein wenig die Luft weggeblieben. Kennen gelernt haben wir uns in Boston an der Harvard

Medical School. Das war Mitte 2008, also noch vor dem Nobelpreis. Damals erhielt Prof. zur Hausen den Preis einer Harvard-Stiftung und hielt dazu einen Vortrag. Es besteht nicht oft die Möglichkeit, den Begründer seines Forschungsfeldes persönlich zu sehen, also ging ich natürlich hin. Am Ende des Vortrags war es mir ein Bedürfnis, mich bei ihm vorzustellen. Es war einfach eine Ehre, ihn kennen zu lernen. Bei der nächsten Konferenz unterhielten wir uns ausführlicher über meine Forschungen, da ich an den Grundlagen eines therapeutischen HPV-Impfstoffes arbeite. Daraus hat





Angelika Riemer

absolvierte ein Medizinstudium an der Universität Wien (mit Auslandssemestern in Australien und England) und promovierte 2002 zur Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.). Daraufhin begann sie ein Doktoratsstudium der Molekularbiologie und promovierte 2005 zur Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.). 2007 habilitierte Angelika Riemer im Fachgebiet Immunologie mit der Habilitationsschrift „From passive to active tumor immunotherapy: Mimotope vaccination for epitope-specific induction of trastuzumab-like anti-Her-2 antibodies“. Nach einem Postdoctoral Research Fellow-Aufenthalt am Dana-Farber Cancer Institute/Harvard Medical School in Boston (2008-2009) machte sie den Abschluss der Facharztausbildung Immunologie. Seit Juli 2010 ist Angelika Riemer Gruppenleiterin der Nachwuchsgruppe „Immuntherapie und -prävention“ am DKFZ in Heidelberg.

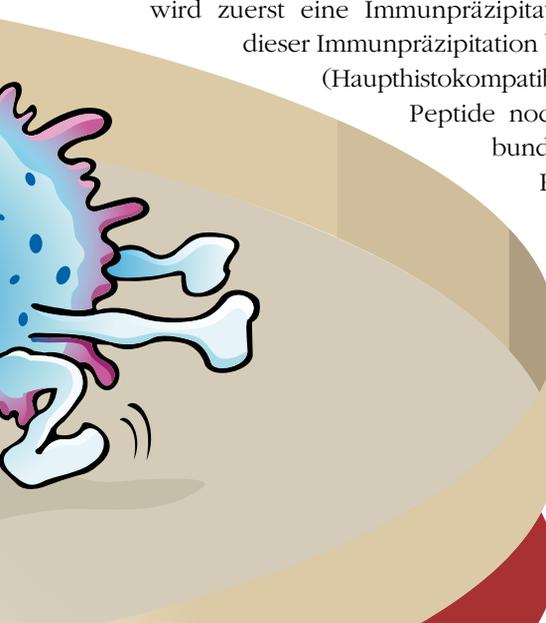
sich wohl die Einladung zu einem Symposium des DKFZ in Heidelberg im Februar ergeben. Hier erzählte er mir, dass anlässlich des Nobelpreises die Lautenschläger-Stiftung eine Million Euro zur Verfügung gestellt habe, um eine neue Gruppe aufzubauen und er auswählen dürfe, wer diese neue Gruppe leiten soll. Er fragte mich, ob ich daran Interesse hätte.

Welche Ziele hat Ihre im Juli gegründete Nachwuchsgruppe und wie sehen Ihre Forschungsergebnisse bisher aus?

Das große Ziel ist die Entwicklung eines therapeutischen HPV-Impfstoffes. HPV ist ein idealer Testfall für die Entwicklung von Krebsimpfstoffen, weil man bei allen anderen Krebsarten eigentlich immer das Problem hat, dass man sich gegen körpereigene Antigene richten muss. Bei HPV-induzierten Tumoren hat man sozusagen „das Glück“, dass die Tumor-Antigene virale Antigene sind, bei denen es einfacher ist, eine Immunantwort zu induzieren. Aus diesem Grund ist der prophylaktische Impfstoff so erfolgreich, weil er die Infektion verhindern kann. Er hilft aber nur bei Personen, die noch nicht mit dem Virus in Kontakt gekommen sind, daher soll er wenn möglich Kindern gegeben werden. Sitzt der Virus schon in den Zellen, helfen Antikörper nicht, weil sie dort gar nicht hinkommen. Man benötigt in diesem Fall also einen Impfstoff, der eine zelluläre Immunantwort induziert. Unser Ansatz ist, dass wir mittels Massenspektrometrie direkt nachweisen möchten, welche Epitope wirklich auf den Zielzellen vorhanden sind. Dazu wird zuerst eine Immunpräzipitation durchgeführt. Während

dieser Immunpräzipitation bleiben die von MHC-Klasse-I (Haupthistokompatibilitätskomplex) präsentierten Peptide noch an das MHC-Molekül gebunden und werden dann eluiert.

Parallel wird mittels Computerapplikationen vorhergesagt, welche Peptide an einen gewissen MHC-Typ überhaupt binden können. Diese werden synthetisch hergestellt und Massenspektrometrie-Referenzspektren er-



Laborbau | Systeme

HEMLING.de

Wir haben uns viel vorgenommen



Wir verbessern die Arbeitswelt

Die Laborbau Systeme Hemling GmbH + Co. KG in Ahaus

Eine Laborausstattung, in die Sie heute investieren, darf morgen nicht veraltet sein. Wir legen Wert darauf, Ihre Ansprüche und Voraussetzungen ganz genau zu kennen und Ihnen eine Ausrüstung zu liefern, die alle Eventualitäten berücksichtigt. Deshalb sind individuelle Beratung und gewissenhafte Planung für uns keine Formalitäten, sondern solides Fundament eines jeden Projekts.

Sie suchen einen Labormöbel-Spezialisten, der Professionalität und Individualität, internationale Erfahrung, ein überragendes Qualitätsniveau und einen perfekten Service auf höchstem Niveau vereint?

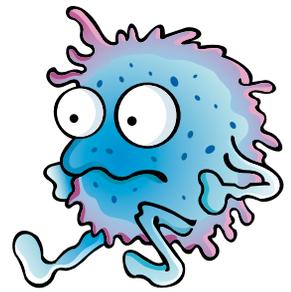
Voraussetzung für ein effizientes und wirtschaftliches Labor ist eine systematische Planung. Gerne übernehmen wir die Laborplanung für Ihre Einrichtung und bauen für Sie Ihr maßgeschneidertes Labor.

Laborbau | Systeme

HEMLING.de

Laborbau Systeme Hemling GmbH + Co. KG.
Siemensstraße 10 · 48683 Ahaus · Telefon 02561/956-860
info@laborbau-systeme.de · www.laborbau-systeme.de

Hintergrund?



stellt. Dann wird mithilfe statistischer Methoden überprüft, ob das Referenzspektrum in dem eluierten Spektrum enthalten ist. Wenn ja, kann man sagen, dieses Peptid ist wirklich auf der Zelloberfläche.

Was wäre dann der nächste Schritt?

Bis jetzt wurden Epitope meistens nur für den häufigsten MHC-Typ identifiziert. So ein Impfstoff könnte dann nur Menschen gegeben werden, die genau diesen MHC-Typ haben. Im Hinblick auf einen universell einsetzbaren therapeutischen Impfstoff ist es das Ziel, Epitope für mehrere MHC-Typen, so genannte Supertypen, einzuschließen, die gemeinsam über 95 % der Bevölkerung abdecken. Bis zur Impfstoffformulierung ist es aber noch ein sehr weiter Weg. Das nächste Ziel ist die Epitop-Identifizierung für die verschiedenen MHC-Typen.

Um welche Krebsarten geht es überhaupt bei HPV?

HPV kann verschiedenste Krebsarten auslösen. Meistens wird es in die weibliche Richtung verschoben, das ist aber nicht einmal die halbe Wahrheit. Natürlich ist Gebärmutterhalskrebs die am häufigsten auftretende Krebsart in puncto HPV. Prinzipiell können aber sämtliche Schleimhäute in diesem Bereich durch HPV infiziert und transformiert werden, also auch im Analbereich – oder es kommt z.B. zu Peniskarzinomen. Was mehr und mehr im Kommen ist, sind Krebsarten im Hals-Nasen-Ohr-(HNO)-Bereich. Vor allem an den Tonsillen kommt es vermehrt zu einer eigenen Subgruppe von HNO-Tumoren, die durch HPV ausgelöst werden. Das betrifft natürlich beide Geschlechter.

Wäre es in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll, auch Männer zu impfen?

Das wäre absolut sinnvoll, gerade in Richtung Ausmerzung des Virus. Es ist schlicht und einfach eine Preisfrage. Solange der Impfstoff noch so teuer ist, versucht man zurzeit nur die zu schützen, die wahrscheinlich eher eine Erkrankung entwickeln.

Welches Zwischenfazit können Sie über die Rahmenbedingungen am DKFZ nach zwei Monaten ziehen?

Für mich ist es eine enorme Chance und Herausforderung, die ich bestmöglich nutzen möchte. Im Rahmen des DKFZ und in der engen Nähe zu den anderen Institutionen wie z.B. der Uni Heidelberg ist etwas ganz Besonderes spürbar. Es herrscht eine Konzentration von Personen, die von etwas begeistert sind und etwas herausfinden und bewegen wollen. Das macht das Arbeiten hier extrem angenehm und bildet die perfekte Grundlage für erfolgreiches Forschen.

Wir bedanken und für dieses Gespräch und wünschen Ihnen für die Zukunft viel Erfolg!

Weitere Informationen finden Sie unter:

→ www.dkfz.de/de/immuntherapie-immunpraevention/index.html



© Murbach + Thum Darmstadt



Bessere Immunoassays

- **CrossDown Buffer** minimiert Kreuzreaktivitäten.
- **Blocking Buffer I** optimiert die Blockierung.
- **Die optimale Kombination** für minimalen Hintergrund!

AppliChem

Darmstadt hat eine weitere Topadresse:

AppliChem GmbH Ottoweg 4 64291 Darmstadt

Fon 0049 6151/93 57-0 Fax 0049 6151/93 57-11 service@appliChem.com www.appliChem.com

Weltweit die richtige Temperatur

LAUDA

LAUDA ECO.

Gebaut aus Ihren Wünschen.



Der neue Standard für ökonomisches
Temperieren von -50 bis 200 °C.

Einfachste Bedienung durch intelligente Menüführung
Extrem hohe Kälte- und Heizleistung, starke Variopumpe
USB-Schnittstelle serienmäßig, vorbildliche Energieeffizienz
Varianten Silver und Gold für hohe und höchste Ansprüche
Solutions by LAUDA. Inspired by You.

www.lauda.de



malaria

Süße Medizin für Moskitos

Neue Wege im Kampf gegen Malaria

Prof. Dr. Heribert Warzecha,
Institut für Botanik,
Technische Universität Darmstadt

Zahlreiche Infektionskrankheiten werden von Moskitos übertragen und besonders in tropischen Gebieten ist man den fliegenden Plagegeistern fast hilflos ausgesetzt. Malaria als prominentes Beispiel fordert jedes Jahr unzählige Todesopfer und viele der verfügbaren Maßnahmen bieten keinen ausreichenden Schutz. Zeit, sich auch über unkonventionelle Ansätze zur Eindämmung der Erkrankung Gedanken zu machen.



Sommerzeit ist Leidenszeit. Zahlreiche stechende und saugende Insekten plagen uns und lassen eine noch lange juckende Einstichstelle zurück. Doch manchmal kommt es noch schlimmer. Neben dem für den Juckreiz verantwortlichen Speichel hinterlassen die Plagegeister häufig auch weitere ungeliebte Gäste: Krankheitserreger wie Viren, Bakterien und Protozoen, die bei Mensch und Tier eine Vielzahl von Erkrankungen hervorrufen können. Malaria, Schlafkrankheit, Gelbfieber sind hier nur einige der berühmtesten tropischen Erkrankungen, die von Moskitos übertragen werden. In unseren Breiten sind es vor allem die durch Zecken übertragenen Erkrankungen FSME und Borreliose.

Während man sich vor den Viruserkrankungen Gelbfieber und FSME wirksam durch einen Impfstoff schützen kann, existieren solche Prophylaxen für Er-

krankungen wie zum Beispiel Malaria derzeit noch nicht. Im Gegenteil, gerade bei Malaria verlieren viele der potentesten Therapeutika ihre Wirksamkeit wie z.B. Mefloquin, gegen das Plasmodien, die Erreger der Malaria, in vielen Regionen der Welt schon Resistenzen entwickelt haben. Auch die neue Wunderwaffe, der Naturstoff Artemisinin, bleibt neuerdings immer häufiger wirkungslos [1]. Strategien zur Bekämpfung des Vektors sprich der Moskitos waren anfänglich viel versprechend und haben dazu geführt, dass Malaria aus einigen Regionen der Welt verschwunden ist. Allerdings birgt der großflächige Einsatz von Insektiziden Risiken für die Umwelt und auch Moskitos entwickeln Resistenzen gegen die verwendeten Bekämpfungsmittel.

Vielleicht wäre ein wenig Mitleid für die Moskitos angebracht

Dabei sind auch die Moskitos Opfer der Parasiten, denn auch sie werden von den Plasmodien infiziert. Nach einer Blutmahlzeit durchlaufen die Erre-

Wir schaffen
Lösungen.

15
JAHRE

Bei Schadstoffen
**genau
hinsehen**



Unsere Schadstoffabsaugungen bei Färbereien oder auch Xylo- und Alkoholdämpfen sorgen für eine deutliche Geruchsreduzierung und erhöhen damit Ihre Arbeitssicherheit. In der Summe ein wichtiger **Gewinn für Ihre Gesundheit!** Unsere Systemlösungen halten die Anforderungen der AGW ein, sind DIN/EN-gerecht und -konform – damit Sie Ihre Arbeit ein Stück weit leichter gestalten können. **Sprechen Sie mit uns – wir beraten Sie gerne!**

KUGEL
medical



**KUGEL Medizintechnik
Vertriebs GmbH**

Hermann-Köhl-Straße 2A
DE-93049 Regensburg

Telefon 09 41/20 86 48-0
Telefax 09 41/20 86 48-29



Heribert Warzecha studierte Pharmazie an der Universität Mainz und promovierte dort 1998 in pharmazeutischer Biologie. Nach einem zweijährigen Postdoc-Aufenthalt am Boyce Thompson Institute for Plant Research an der Cornell University in Ithaca, NY ging er als wissenschaftlicher Assistent an die Universität Würzburg. Seit 2007 ist H. Warzecha Professor für Botanik an der TU Darmstadt. Mit seiner Arbeitsgruppe beschäftigt sich H. Warzecha im weitesten Sinne mit der Produktion von Arzneistoffen in Pflanzen. Sowohl die Modifikation des pflanzlichen Sekundärstoffwechsels als auch die Produktion von Proteintherapeutika und Impfstoffen spielen dabei eine Rolle. Das von der Bill & Melinda Gates Foundation geförderte Malaria-Projekt wird in Zusammenarbeit mit Gabriele Pradel (Würzburg) und Harald Kolmar (TU Darmstadt) durchgeführt.

ger im Körper der Insekten einen komplexen Entwicklungszyklus, bevor sie bei der nächsten Blutmahlzeit wieder auf einen Menschen übertragen werden können. Manche Mosquito-Gattungen haben Resistenzen gegen die Erreger entwickelt und können sich wirksam schützen, aber andere können der Plasmodien-Invasion keine wirksame Abwehr entgegenstellen. Von den fast 500 Arten der Gattung Anopheles gelten nur etwa 40 als Überträger der gefürchteten Krankheit. Mit der Blutmahlzeit nehmen die Moskitos aus dem

Blut Infizierter auch die sexuellen Stadien der Plasmodien, die so genannten Gametozysten auf. Nach Bildung von Ookineten durchdringen diese relativ rasch die peritrophe Matrix (sozusagen ein Verdauungsraum für Blut im Mitteldarm der Moskitos) und nisten sich im Darmepithel ein. Aus den hier gebildeten Oozysten formen sich nach einiger Zeit Sporozysten, die durch das Hämozel in die Speicheldrüsen wandern und von hier wieder einen weiteren Wirt des Moskitos infizieren können.

Viele der Prozesse, die hierbei ablaufen, werden noch nicht im Detail verstanden. Allerdings bieten die molekularen Interaktionen, die zu einer Erkennung von Zelloberflächen und zur Invasion durch Plasmodien führen, eine mögliche Interventionsmaßnahme in den Entwicklungszyklus und könnten damit eine Verringerung des Infektionsrisikos für den Menschen bedeuten. Antikörper, die an Oberflächenproteinen der entsprechenden Plasmodien-Entwicklungsstadien binden und so eine Invasion des Mosquito-Mitteldarms verhindern, sind hierfür sehr viel versprechende Kandidaten. Doch wie verabreicht man solche Antikörper an Moskitos? Eine Impfkampagne für Insekten? Wohl kaum! Dabei liegt nichts näher, als den Menschen selbst als Produzent und Darreicher für diese Antikörper zu nutzen. Seit geraumer Zeit werden deshalb bereits Impfstoffe entwickelt und getestet, die einen eben solchen Ansatz verfolgen. Anders als bei klassischen Vakzinen bildet der Rezipient Antikörper, die nicht ihn selbst vor einer Infektion schützen, sondern die lediglich eine weitere Übertragung verhindern. Der Impfling erkrankt nach wie vor, nur die nachfolgende Infektionskette über die Moskitos wird unterbrochen. Deshalb werden diese „transmission blocking vaccines“ (die Übertragung blockierende Impfstoffe) auch oft als „altruistische Impfstoffe“ bezeichnet, denn sie verlangen dem Impfling ein gehöriges Maß an Selbstlosigkeit ab. Es steht leider zu erwarten, dass die Akzeptanz für einen solchen Impfstoff nicht besonders hoch sein wird, vor allem wenn das Risiko von Nebenwirkungen am Anfang noch nicht abzuschätzen ist.

Die etwas andere Art, Moskitos einen Antikörper zu verabreichen

In einem von der Bill & Melinda Gates Foundation unterstützten Projekt [3] soll nun untersucht werden, ob solche Inhibitoren der Plasmodienübertragung auch durch alternative Methoden den Moskitos verabreicht werden können. Hilfreich bei diesem Ansatz ist, dass Anopheles-Moskitos neben Blut auch andere Nährstoffquellen aufsuchen. Sowohl die Männchen als auch die Weibchen (nur die Letzteren saugen Blut) nehmen Zucker auf, den sie in der freien Wildbahn aus unterschiedlichsten Quellen beziehen können. Pflanzenteile, Früchte, Nektar und Honigtau, aber auch

malaria



Abb 1. Mosquito auf der Suche nach Nektar aus extrafloralen Nektarien eines Rizinus-Blattes (*Ricinus communis*, Euphorbiaceae).

künstlich ausgebrachte Zuckerlösungen laden die Moskitos zur Mahlzeit ein. Versetzt man die Zuckerlösung mit dem zu untersuchenden Protein oder Antikörper, kann man anschließend die Wirkung auf den Entwicklungszyklus der Plasmodien untersuchen. Im Idealfall wird die Übertragung blockiert und der Entwicklungszyklus unterbrochen, ohne dass Menschen involviert sind. Bleibt das Problem, Antikörper in ausreichender Menge und kostengünstig herzustellen, sodass eine solche Anwendung möglich wird. Hier bieten sich ebenfalls Pflanzen an, denn durch biotechnologische Methoden lassen sich funktionelle Antikörper leicht und in ausreichender Menge in Pflanzen produzieren [4]. Fügt man nun beides zusammen, die Produktion

eines geeigneten Antikörpers in Pflanzen und die Verabreichung in einer Zuckerlösung, dann bieten Pflanzen auch hier interessante Optionen. Was wäre, wenn man den Antikörper gleich in den Nektarien und damit in den für die Moskitos zugänglichen Zuckerlösungen produzierte? Dann hätte man vielleicht eine weitere Möglichkeit, die Infektionsraten der Malaria zu senken.

Auch in Zukunft wird es aller Wahrscheinlichkeit nach nicht ein einzelnes Mittel geben, das alleine vor Malaria schützt. Wegen der Komplexität des Erregers und

der Erkrankung werden wahrscheinlich nur Kombinationen aus verschiedensten Interventionsmaßnahmen hilfreich sein. Und vielleicht kommt ja eines Tages zu den Impfstoffen, Insektiziden und Therapeutika auch eine süße Medizin für Moskitos hinzu.

→ warzecha@bio.tu-darmstadt.de

Literatur:

[1] Enserink, M. (2010) *Science* **328**, 844-846

[2] Vogel, G. (2010) *Science* **328**, 847-848

[3] <http://www.grandchallenges.org>

[4] De Mutynck et al. (2010) *Plant Biotech. J.* **8**, 529-536



ATOLL
convenience in bioscience

Atoll develops, manufactures and distributes MediaScout[®], an innovative chromatographic column technology platform for the ever increasing demands in the modern biopharmaceutical industry.

mediascout MiniColumn

Parallel chromatography in a 96-array format for fully automated workflow with liquid handling stations, resulting in faster results and major cost savings:

- 30% less manpower
- 80% reduced project duration
- 70% lower consumable costs

Applications include: Resin Screening, Methods Development for Downstream Processing, Process Analytics and Protein Drug Development



mediascout MiniChrom

Individual columns in logical, convenient geometries for LC, HPLC or Äkta[®] systems. Volumes from 0.2 to 10 ml for detailed method optimisation and resin performance studies. Extremely good column to column reproducibility.



mediascout MaxiChrom

Fully incinerable/disposable columns up to 300 mmID and 450 mm length for pilot scale preparations, small scale production or guard column use. Fully documented and made to GMP standards.



mediascout ValiChrom

Individual purpose designed columns with alternative diameters (5, 8, 11.3, 16 and 25 mm) for reliable scale down experiments and precisely the same length as production columns. For virus removal and CIP validation studies, resin lifetime studies etc, as well as medium scale preparative tasks. Fully documented, optionally available to cGMP.

www.atoll-bio.com

Atoll GmbH • Ettishofer Str. 10 • D-88250 Weingarten • Phone +49(0)751 56121-0 • info@atoll-bio.com

steril!



G418-Lösung

- sterilfiltriertes G418-Disulfat
- ready-to-use
- hohe Stabilität

AppliChem



Darmstadt hat eine weitere Topadresse:

AppliChem GmbH · Ottoweg 4 · 64291 Darmstadt

Fon 0049 6151/93 57-0 Fax 0049 6151/93 57-11 service@appliChem.com www.appliChem.com

malaria



Eine alte Krankheit

Die frühesten Berichte von Malariaepidemien sind uns von den alten Ägyptern (u.a. aus dem Papyrus Ebers) erhalten. Die ältesten DNA-Funde wurden neuerdings dann auch von Münchener Pathologen um Andreas Nerlich in zwei ägyptischen Mumien aus Theben gefunden, die ca. 3500 Jahre alt sind [1].

Im Mittelalter bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts war die Malaria nicht nur in Süd-, sondern auch in Mitteleuropa verbreitet. Erst durch die Trockenlegung von Sumpfgebieten und durch den systematischen Einsatz von Insektiziden konnte die Malaria in den 1960-er Jahren in Europa ausgerottet werden.

Gegenmittel aus Südamerika

Aus Nord- und Südamerika sind die ersten Malariafälle erst im 16. Jahrhundert dokumentiert. Man geht heute davon aus, dass Malaria durch die Europäer bzw. durch den von ihnen organisierten Sklavenhandel dort eingeschleppt worden ist. Doch ausgerechnet von dort kam ein Heilmittel, das heute noch verwendet wird: die Rinde eines Baumes aus der Familie der Rötengewächse, zu denen auch die Kaffeepflanze gehört. In Pulverform kam sie erstmals 1640 nach Europa – wo sie „Jesuitenpulver“ genannt wurde. Der Baum wurde später als „Chinarinde“ (Cinchona) bekannt, das Medikament als „Chinin“.

Chinin wird als Aromastoff für Tonicwater und Bitter Lemon verwendet. Bis heute hält sich die Legende, regelmäßiges Trinken von Gin Tonic schütze vor Malaria. Jedoch ist heutzutage die Chininkonzentration in einem Gin-Tonic-Drink viel zu gering.



Entdeckung des Erregers

Am 6. November 1880 entdeckte der französische Militärarzt Alphonse Laveran den Malariaerreger bei einem Einsatz in Algerien. Er erhielt dafür 1907 den Nobelpreis für Medizin. Im Blut von an Malaria verstorbenen Menschen erkannte er die Parasiten, die sich im menschlichen Blut eingemischt hatten. Anfangs schenkte man seiner Theorie wenig Glauben.



Der britische Arzt Ronald Ross ging der Sache systematisch nach. Im Jahr 1897 stellte er in Indien fest, dass die Malaria dort ver-

schwand, wo man die Mücken vernichtet hatte und erkannte den Zusammenhang zwischen den Mücken und der Krankheit. Am 20. August 1897 fand er im Magen einer Anophelesmücke seltsame kugelförmige Fremdkörper: eine Form des Malariaparasiten Plasmodium. Der komplizierte Kreislauf des Malariaerregers war entdeckt.

→ JPM

Quelle: Wikipedia

[1] Malaria bei den Alten Ägyptern. in: *Epos. Spektrum, Heidelberg 2009, 1, 10. ISSN 1865-5718*

Schlechte Luft

Der italienische Medizinprofessor Francesco Torti veröffentlichte 1709 ein umfassendes Werk über die Krankheit, die man bis dahin als „Wechselfieber“ kannte. Die Ursachen des Wechselfiebers sah Torti in der schlechten Luft, auf Italienisch: „Mal'aria“. Er schuf so einen neuen Namen für eine Krankheit, die seit Jahrhunderten in Europa wütete.

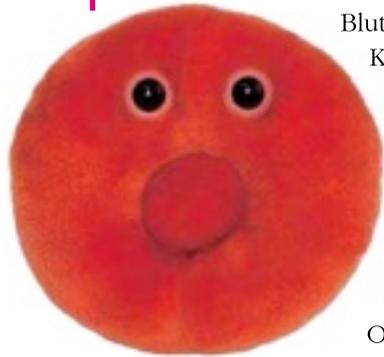
Quelle: www.planet-wissen.de

Signal zur Invasion roter Blutkörperchen

Wissenschaftler des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin (BNI) und des Burnet Instituts in Melbourne, Australien, haben die biochemische Reaktion entschlüsselt, die ein Signal für das Eindringen von Malariaparasiten in rote Blutkörperchen des Menschen ab gibt.

Die Parasiten heften sich dazu zunächst fest an die Blutkörperchen an und senden dann eine Art inneres Signal, das die Invasion in die Zellen auslöst. Wenn es gelänge, diesen Mechanismus zu unterbinden, würden Malariaerreger keine Chance mehr haben, Menschen zu infizieren. Deshalb wollen Malariaforscher den Prozess der Invasion roter

Blutkörperchen im Detail verstehen. In Kooperation mit Wissenschaftlern des Burnet Instituts in Melbourne, Australien, haben die Malariaforscher des BNI nun einen entscheidenden Aktivierungsprozess der Invasionsmaschinerie entschlüsselt.



Am Invasionsprozess ist ein Protein (AMA1) beteiligt, das sich auf der Oberfläche des Malariaparasiten befindet. Dieses Oberflächenprotein bindet den Malariaparasiten eng an das rote Blutkörperchen. Die Wissenschaftler fanden heraus, dass der Parasit dieses Oberflächenprotein zunächst enzymatisch aktivieren muss. Dazu ist die so genannte Proteinkinase A notwendig, die das Oberflächenprotein mit einer Phosphatgruppe markiert und dadurch das notwendige Signal für die Invasion auslöst. Dabei hat jeder Malariaparasit nur eine einzige Chance, eine geeignete Zelle zu infizieren, oder er ist zum Sterben verurteilt. Die Inhibierung der Schlüsselprozesse dieses Vorgangs stellt einen attraktiven Ansatzpunkt für Impfstoffe und Medikamente dar.

Originalveröffentlichung: Leykauf K, et al., *PLoS Pathog.* 2010, Jun 3;6(6):e100094
Quelle: BNI



Foto: © Dr. Norbert Blüm

„Die Pharmaindustrie gibt weltweit doppelt so viel Forschungsmittel im Kampf gegen Haarausfall und Erektionsschwächen aus wie gegen Malaria, Gelbfieber und Bilharziose. Das ist marktwirtschaftlich konsequent, denn die Kunden mit Erektionsschwächen und Haarausfall haben in der Regel mehr Kaufkraft als die Malaria- und Gelbfieberkranken.“

Norbert Blüm, *Süddeutsche Zeitung* - 7. Oktober 2003



Besuchen Sie uns auf der...

Security, 05.10.10-08.10.10, Essen, Halle 3 Stand 715
Maintain, 12.10.10-14.10.10, München, Halle 1 Stand 508

GEFAHRSTOFFLAGERTECHNIK



- Begehbare Gefahrstofflager
- Begehbare Brandschutzlager
- Regallager für Gefahrstoffe
- Brandschutz-Regallager
- Schlüsselfertige Gefahrstofflager
- Individuallösungen

» Gesetzeskonforme Lösungen zur Lagerung von Gefahrstoffen «

Fordern Sie jetzt die neue DENIOS-Broschüre "Gefahrstofflagertechnik" inkl. aktueller Informationen zur Gesetzgebung kostenfrei an:

Tel. 0800 753-0002 oder www.denios.de

Mini
Sicherheitswerkbank
Klasse II

BIOTECHNICA
Hannover
5.-7. Oktober 2010
Halle 009/Stand A14

steckerfertig
für
3.585,-€
zzgl. Versand/MWST

HMC Europe GmbH
www.hmc-europe.com
info@hmc-europe.com
Kellerstr. 1, D-84577 Tüßling
Tel.: 0049 8633 50 54 205
Fax: 0049 8633 50 54 210

Breite: nur 700mm!



SEX im Gehirn

Geschlechtsunterschiede im Verhalten und im Gehirn

Prof. Dr. Manfred Gahr, Benjamin Wasmer,
Abteilung für Verhaltensneurobiologie,
Max-Planck-Institut für Ornithologie, Seewiesen

Geschlechtsunterschiede im Verhalten sowie in sensorischen und kognitiven Leistungen sind aus allen Wirbeltiergruppen, den Menschen eingeschlossen, bekannt. Obwohl die ersten Geschlechtsunterschiede im Gehirn von Wirbeltieren erst 1969 von G. Raisman und P.M. Field entdeckt wurden, gibt es inzwischen mehrere tausend Publikationen, die „Sex im Gehirn“ auf allen Organisationsniveaus, sei es in der Größe von Gehirnarealen, der Neuronenzahl von Arealen oder zellulärer oder molekularer Komponenten von Neuronen, bei Arten aller Wirbeltierklassen beschreiben. Allerdings ist die funktionelle Bedeutung dieser Strukturunterschiede von männlichen und weiblichen Gehirnen nur schwer fassbar und die Entwicklungsmechanismen, die diese Unterschiede hervorbringen, sind erst in Anfängen verstanden.

Cool.

Gefriertrocknung mit System von Christ

Erfolgsmodell Singvogel

Im Zentrum unserer Forschung stehen die sexuelle Differenzierung des Gehirns und damit jene Mechanismen, die bei der geschlechtsspezifischen Entwicklung des Gehirns eine Rolle spielen. Weiterhin interessieren wir uns für die Bedeutung von intra- und inter-sexueller Variabilität in der Ausbildung von Gehirnteilen hinsichtlich der Partnerwahl und des Fortpflanzungserfolgs. Diese neuronalen Mechanismen untersuchen wir bei Singvögeln, eine der erfolgreichsten Wirbeltiergruppen, zu der etwa die Hälfte aller lebenden Vogelarten gehören. Partnerwahl und Fortpflanzungserfolg sind bei Singvögeln maßgeblich vom Gesang beeinflusst: Männchen werben mit ihrem Gesang um die Weibchen, Weibchen wiederum wählen ein Männchen nach der Güte seines Gesangs aus. Dabei spielt Lernen sowohl bei der Gesangsentwicklung als auch bei der Bevorzugung von Gesängen eine wesentliche Rolle. Unsere wesentlichen Modelle zur Untersuchung der sexuellen Differenzierung von Gehirn und Verhalten sind der Gesang des Zebrafinken und des Kanarienvogels.

Hormone, Genetik und Sex im Hirn

Geschlechtshormone, insbesondere Testosteron und dessen androgener Metabolit 5α -Dihydrotestosteron und östrogenen Metabolit 17β -Östradiol, haben einen enormen Einfluss auf die Entwicklung und das Auftreten von geschlechtsspezifischen Verhaltensmustern. Z.B. lässt sich in vielen Wirbeltierarten männliches Verhalten durch Kastration reduzieren oder durch Testosteron bzw. anabole Steroide hervorrufen. Die geschlechtsspezifischen neuronalen Schaltkreise der Wirbeltiere sind allgemein durch die vorübergehende oder dauerhafte Expression von Rezeptorproteinen für Androgene und Östrogene charakterisiert. Diese Rezeptoren sind als Transkriptionsfaktoren in zahlreiche Differenzierungsprozesse eingebunden, die schließlich zur geschlechtsspezifischen Ausprägung des Gehirns führen. Natürliches Doping durch eine endogen- oder umweltbedingte drastische Erhöhung der Testosteronproduktion wirkt sich daher nicht nur auf die Muskelentwicklung aus, sondern auf das Gehirn. Die molekularen Mechanismen, die die für bestimmte Gehirnregionen spezifische Expression von Androgen- und Östrogenrezeptoren festlegen, sind unbekannt, aber hirnautonom. D.h., es gibt ein Zusammenwirken von genetischen, nicht hormonabhängigen und hormonabhängigen Mechanismen, die zur geschlechtstypischen Ausprägung des Gehirns führen.

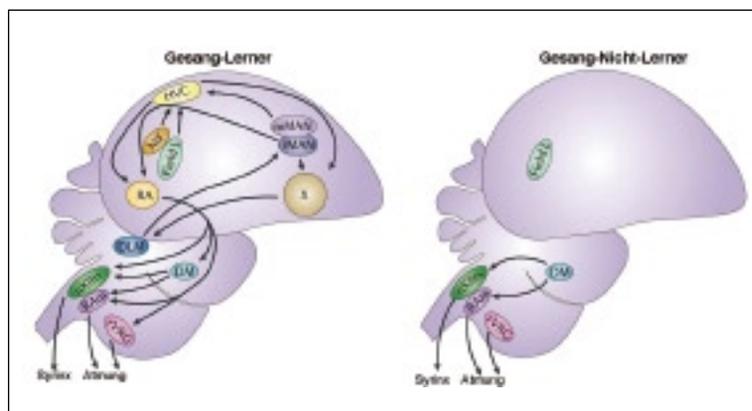


Abb. 1 Das Gesangssystem der Singvögel (Gesang-Lerner)



Gefriertrockner Beta 2-4 LT
· Speziell für Lösemittel-Trocknung
· -105° C

CHRIST 

Martin Christ
Gefriertrocknungsanlagen GmbH
Postfach 1713
D-37507 Osterode am Harz
Tel. + 49 5522 5007 - 0
Fax + 49 5522 5007 - 12

www.martinchrist.de
info@martinchrist.de



Manfred Gahr, geb. 1959 in Mehlingen bei Kaiserslautern, studierte Biologie und Mathematik in Kaiserslautern, wo er auch promovierte. Nach Forschungsaufenthalten in Austin/Texas und in Harvard leitete er in Seewiesen eine unabhängige Nachwuchsgruppe der Max-Planck Gesellschaft und ging dann als Leiter der Entwicklungs- und Verhaltensneurobiologie an die Vrije Universität Amsterdam. 2005 kehrte er als Direktor ans MPI für Ornithologie nach Seewiesen zurück und leitet dort seither die Abteilung Verhaltensneurobiologie. Sein Forschungsinteresse gilt Mechanismen, die zur geschlechtsspezifischen Entwicklung von Verhalten und Sinnesleistungen führen.

Benjamin Wasmer, geb. 1979 in Loßburg bei Freudenstadt, studierte Biologie an der Universität Freiburg und untersuchte in seiner Diplomarbeit das Gruppenverhalten von Trübschen an der Universität Konstanz. Seit 2007 ist er Doktorand bei Manfred Gahr und forscht über den Einfluss von Geschlechtshormonen auf die Genexpression bei Zebrafinken.

Hormone und das Gesangssystem

Die im Vogelreich begrenzte Verbreitung von Gesangslernen spiegelt sich im Aufbau des Gehirns der Vögel wider. Gesang lernende Gruppen haben Gehirnzentren, die den Gesang nicht lernenden Gruppen fehlen (Abb. 1). Diese Gehirnzentren, in der Summe als Gesangssystem bezeichnet, sind wesentlich für das Gesangslernen und die Produktion des gelernten Gesangs. Insbesondere sind die Gesangszentren durch die Expression von Androgenrezeptoren und, im Falle des HVC (Eigenname; ein zentrales Gesangszentrum) zusätzlich durch Östrogenrezeptoren, Zielgebiete von Sexualhormonen. Diese Rezeptoren sind während

der Ontogenese und im Adulter in Neuronen des Gesangssystems nachweisbar. Daher können Testosteron und Östrogene die Differenzierung des Gesangssystems und dessen Funktionalität sowohl in der Entwicklung als auch im erwachsenen Vogel direkt modulieren.

Die Entwicklung der Gesangszentren ist bei den Singvögeln durch Testosteron und Östradiol artunterschiedlich im Jugendalter und im Adulter modulierbar. Dabei verändern diese Hormone in der Jugendentwicklung vor allem das langfristige Überleben der Nervenzellen, während im Adulter vor allem der Phänotyp von Gesangsneuronen betroffen ist (Abb. 2). Be-

handeln wir Zebrafinkenweibchen, deren Gesangssystem sich normalerweise nicht entwickelt und die nicht singen, nach dem Schlupf mit Testosteron oder Östradiol, dann entwickelt sich das Gesangssystem teilweise und die Tiere können gesangsähnliche Vokalisationen hervorbringen. Überleben diese Nervenzellen, dann bilden sie molekulare Eigenschaften aus, die sie in der Summe als Gesangsneurone charakterisieren. Insbesondere bleiben sie im Erwachsenenalter sensibel für Testosteron, sodass morphologische und elektrophysiologische Veränderungen der Gesangsneurone im Adulttier möglich sind. Wie die Sexualhormone die Gesangsneurone dauerhaft oder transient verändern und wie die durch Testosteron hervorgerufenen Veränderungen der Gesangsneurone dazu führen, dass sich zeitlich befristet oder dauerhaft Meistersänger herausbilden, bleibt im Detail zu klären.

Vom Testosteron zum sexuell attraktiven Gesang

Ein Ansatz zur Untersuchung der Kausalkette von molekularer Hormonwirkung zur Gesangsphysiologie ist die Untersuchung von einschlägigen Kandidatengenen, z.B. von Neurotrophinen wie dem BDNF (brain derived neurotrophic factor). BDNF wird im HVC durch Testosteron (bzw. nach lokaler Aromatisierung durch Östradiol) vermehrt gebildet. Normalerweise singen erwachsene Kanarienvogelweibchen nicht, lassen sich aber durch Testosteronbehandlung innerhalb von 5–12 Tagen transient zum Singen bringen. Diese Weibchengesänge ähneln denen der Männchen in der Brutzeit. Dabei induziert Testosteron zunächst eine Zunahme des Vaskulärensystems, das dann östrogenabhängig BDNF freisetzt. Verhindert man die vaskuläre Wirkung des Testosterons durch die Blockade von VEGF (vascu-

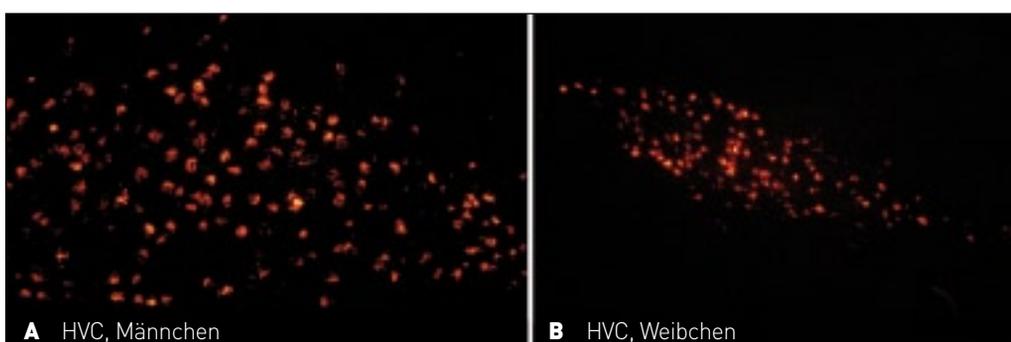


Abb. 2 Geschlechtsunterschiede in der Größe des Gesangsareals HVC des Zebrafinken

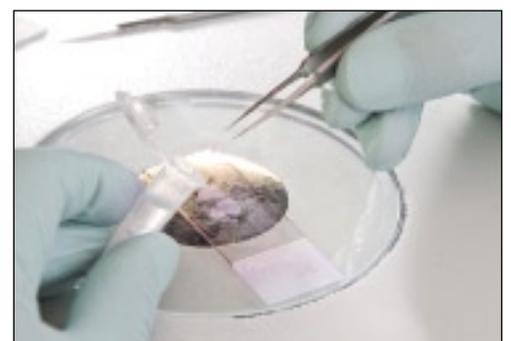


Abb. 3 Herauspräparieren eines Gesangszentrums aus Gehirnschnitten

lar endothelial growth factor)-Rezeptor-Funktionen, entwickeln die Tiere zwar eine Zunahme des HVC-Volumens, können aber nicht singen. Durch eine lokale Überexpression von BDNF im HVC kann diese Gesangsblokade überwunden werden; d.h. BDNF ist notwendig für das testosteroninduzierte Singen. Insbesondere fördert BDNF jene Gesangsmuster (die Anzahl verschiedener Gesangssilben und hohe Silbenwiederholungsraten), die, wenn von Männchen gesungen, sexuell attraktiv sind.

Um nun weitere (unbekannte) Proteine aufzuspüren, die am hormoninduzierten Singen beteiligt sind, verfolgen wir einen zweiten Ansatz, die Analyse aller testosteron- und östrogenabhängigen Veränderungen in der Genexpression des HVCs. Aufbauend auf dem erst kürzlich sequenzierten Genom des Zebrafinken haben wir ein Exon-Microarray entwickelt, das wir für diese Analysen beim Zebrafinken und anderen Singvogelarten einsetzen. Exon-Microarrays haben gegenüber herkömmlichen 3'IVT Microarrays den Vorteil, dass jedes Gen durch Sonden, die über alle Exone eines Gens verteilt sind, repräsentiert ist. Dies verspricht eine erhöhte Sensibilität der Transkriptomanalyse, aber auch die Möglichkeit, Splice-Varianten eines Gens zu detektieren. Dazu werden zunächst mikroskopisch kleine Gewebeproben aus den Gesangszentren präpariert, was durch die außergewöhnlich gute anatomische Abgrenzbarkeit des Gesangssystems möglich ist (Abb. 3). Dann wird die mRNA aus diesen Proben isoliert und zur Hybridisierung mit den Exon-Arrays eingesetzt. Dieser Ansatz liefert beispielsweise neben der bereits bekannten Regulation von BDNF (siehe oben) mehrere hundert Gene, die östrogenabhängig im HVC reguliert werden. Aus diesem Pool können nun ausgewählte Kandidatengene, wie oben für BDNF skizziert, lokal und zeitlich befristet durch transgene Methoden im HVC manipuliert werden. Als Phänotypen untersuchen wir dabei die Anatomie der Gesangsneurone, deren elektrophysiologische Eigenschaften und das Gesangsverhalten der Tiere. Insbesondere der eindeutige Zusammenhang zwischen neuronalen Gesangszentren und dem Gesang macht das Gesangssystem der Singvögel zu einem einflussreichen Modell der Verhaltensneurobiologie.

- gahr@orn.mpg.de
- wasmer@orn.mpg.de

Max-Planck-Institut für Ornithologie, Seewiesen und Radolfzell

Das Max-Planck-Institut für Ornithologie entstand aus dem ehemaligen Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie, an dem unter anderem der Nobelpreisträger Konrad Lorenz geforscht hat. Dieses Institut wurde Ende der 1990er-Jahre geschlossen, nur der Forschungszweig der Ornithologie bestand als Max-Planck-Forschungsstelle weiter. Erst im Jahre 2004 wurde Seewiesen auf Beschluss der Max-Planck-Gesellschaft wieder zum Institut, zu der die Vogelwarte Radolfzell als Teilinstitut gehört. Inzwischen wurden umfangreiche Neu- und Umbaumaßnahmen in Seewiesen durchgeführt und in Radolfzell gerade der Grundstein für einen Institutsneubau gelegt.

In Seewiesen gibt es zwei Direktoren, Manfred Gahr leitet die Abteilung

Verhaltensneurobiologie und Bart Kempenaers die Abteilung Verhaltensökologie und Evolutionäre Genetik. Martin Wikelski ist dritter Direktor in Radolfzell, Leiter der Abteilung Tierwanderungen und Immunökologie und zugleich Lehrstuhlinhaber an der Universität Konstanz. Neben den Abteilungen gibt es sechs unabhängige Forschungsgruppen in Seewiesen und Radolfzell.

In Kooperation mit der Universität Konstanz wurde im letzten Jahr die „International Max Planck Research School for Organismal Biology“ gegründet. Sie bietet Studenten aus dem In- und Ausland unter exzellenten Bedingungen die Möglichkeit zu promovieren.

- www.orn.mpg.de

turbulent.

Laborzentrifugen von Sigma



Laborzentrifuge 1-14 K

SIGMA  [®]
Laborzentrifugen

SIGMA
Laborzentrifugen GmbH
Postfach 1713
37507 Osterode am Harz
Tel. +49 5522 5007-0
Fax +49 5522 5007-12

www.sigma-zentrifugen.de
info@sigma-zentrifugen.de

Schmerz lass nach!

– mit Conotoxinen?

Schneckenflüsterer

Während der Arbeiten zu Conotoxinen hat sich Dr. Gerhard Schilling mit seinen mehr gefräßigen als giftigen Gartenbewohnern angefreundet.

Foto: Gerda Schuebler

Aus den 20 natürlichen Aminosäuren hat die Natur im Laufe der Evolution bis heute eine Unzahl von Makromolekülen mit einer Vielzahl unterschiedlicher Funktionen und Eigenschaften hervorgebracht. Proteine übernehmen strukturelle, immunologische, enzymatische, rezeptorische, regulatorische und inhibitorische Aufgaben. Neben den Eiweißen mit hohen molaren Massen sind es vor allem die kleineren Peptide, die als Hormone, Neuropeptide, Peptidantibiotika oder Peptidtoxine schon immer das Interesse geweckt haben.

Eine Trennlinie zwischen Proteinen und Polypeptiden ist schwierig zu ziehen. Als ein wichtiges Kriterium kann die Ausbildung einer definierten Tertiärstruktur angesehen werden, denn Proteine müssen eine Faltung aufweisen, während kleinere Peptide keine Vorzugskonformation einnehmen. Aber es gibt auch Ausnahmen, zu denen Moleküle gehören, die über Cystinbrücken konformativ so fixiert sind, dass sie trotz ihrer geringen Größe dreidimensionale Strukturen mit hoher Stabilität ausbilden.

Cystin-Knoten-Mikroproteine

Zusammengefasst werden diese Peptide unter dem Begriff Cystinknoten-Mikroproteine. Eine Gruppe davon enthält als zentrales Strukturelement das sog. Inhibitor-Cystinknoten-Motiv (*inhibitor cystine knot*, ICK), das durch Cystinbrücken gebildet wird. Diese bilden das strukturelle, an einen Knoten erinnernde Rückgrat für eine im Eukaryontenreich weit verbreitete Gruppe kleiner Proteine, die fast ausschließlich inhibitorische Funktionen erfüllen (Abb. 1). Zwei weitere Gruppen bilden die Wachstumsfaktor Cystinknoten- und die cyclischen Cystinknoten-Proteine. Die ICK-Mikroproteine sind Gegenstand intensiver Forschung, zeigen sie doch herausragende physiologische Eigenschaften und können aufgrund ihrer geringen Größe auch mit den üblichen Methoden der Peptidsynthese synthetisiert und chemisch variiert werden.

Kegelschnecken

Skorpione, Spinnen, Quallen und Schnecken produzieren ICK-Mikroproteine, die sie als Jagd- und Verteidigungsgifte einsetzen. Vor allem die Kegelschnecken der Gattung *Conus* stellen mit etwa 600–1000 Arten



sowohl die größte Gattung räuberischer Gastropoden als auch die größte Gattung giftiger Tiere überhaupt dar. Man vermutet zudem, dass es sich bei *Conus* um die Gattung mariner Invertebraten mit der größten Diversität handelt.

Wegen ihrer besonders schönen Zeichnung sind Kegelschnecken bei Sammlern sehr begehrt und wurden schon im Altertum zur Herstellung von Schmuck verwendet. Als Bewohner tropischer und subtropischer Gewässer leben Kegelschnecken in der Brandungszone bis in etwa 1000 m Tiefe auf sandigem Untergrund, meist in der Nähe von Korallenriffen. Zum Beutefang haben sie hoch spezialisierte Strategien entwickelt, um ihre Opfer zu vergiften und bewegungsunfähig zu machen. So locken einige Fisch jagende Arten ihre Beute mit einem beweglichen Stechrüssel an, der einen Wurm vortäuscht. Bei ausreichender Nähe zum Opfer wird der Inhalt einer Giftdrüse unterhalb des Rüssels injiziert, der den Fisch sofort paralyisiert.

Conotoxine

Bei den Conotoxinen der Kegelschnecken handelt es sich um kleine, meist basische cysteinreiche Peptide mit Kettenlängen von 10 bis über 30 Aminosäuren vom ICK-Typ, die aus längeren Präpropeptiden mit Kettenlängen von ca. 70–120 Aminosäuren synthetisiert werden. Etwa 20 % der Conotoxine enthalten posttranslational gebildetes γ -Carboxyglutamat. Als weitere posttranslationalen Modifikationen findet man die Hydroxylierung von Prolinen, die Bromierung von Tryptophan, die Glykosylierung von Serinen und Threoninen, die Sulfatierung von Tyrosin oder die Isomerisierung von L-Tryptophan zu D-Tryptophan.

Conotoxine sind durch Stränge antiparalleler β -Faltblattstrukturen charakterisiert, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. In den letzten Jahren hat man erkannt, dass tausende unterschiedlich strukturierte Conotoxine existieren. Wegen der bemerkenswerten interspezifischen Divergenz der Peptidsequenzen selbst zwischen homologen Conopeptiden verwandter Conusarten besitzt jede Kegelschneckenart ihr eigenes Repertoire von 50 bis zu 200 Peptidgiften. Daraus ergeben sich etwa 50 000 verschiedene pharmakologisch aktive Substanzen, die in wenige sog. Gen-Superfamilien eingeteilt werden

können (B. M. Olivera, J. Biol. Chem. 281, 2006, 31173-31177; Tab. 1). Peptide der gleichen Superfamilie zeigen eine charakteristische Anordnung der Cysteine und jedes dieser Cysteinmuster entwickelt definierte Disulfidbrücken und damit auch definierte Konformationen. Die Anordnung kann sich aber ändern, wenn sich der Abstand zwischen den Cysteineneinheiten z.B. durch zusätzliche Aminosäuren verändert. Bei der Peptidsynthese solcher Substanzen und der sich anschließenden Oxidation unter Bildung von Cystinbrücken entstehen alle möglichen Isomere, aus denen die native Substanz isoliert werden muss.

Mitglieder einer Toxinfamilie besitzen zwar ein charakteristisches Cysteinmuster, unterscheiden sich aber häufig in ihrer biologischen Aktivität und Spezifität. Als kleine Moleküle erreichen die Toxine schnell den Zielort des Beutetiers und interagieren dort mit Rezeptoren und Ionenkanälen.

Die Giftwirkung der Conotoxine

Conotoxine interagieren mit spannungsabhängigen Natrium-, Kalium- und Calciumkanälen. Bei den Fischfangenden Kegelschnecken, z.B. *Conus purpurascens*, genügen geringe Mengen des Toxincocktails, um die Beute in wenigen Sekunden zunächst in einen Erstarrungsschock und dann in einen Lähmungszustand verfallen



Verschiedene Conusarten

Bilder aus Heinemann S.A., Tierisch giftig, I&M2006, 5, 6-7

Tab. 1 Die Superfamilien der Conustoxine

Superfamilie	Cystein-Muster	Pharmakologische Familie	Target
A	CC-C-C	α	Nicotinrezeptoren
		ρ	α -adrenerge Rez.
M	CC-C-C-C-C	$\alpha\Box$	Nicotinrezeptoren
		$\kappa\Box$	K ⁺ -Kanäle
		$\kappa\Box$	Na ⁺ -Kanäle
		ψ	Nicotinrezeptoren
O	C-C-CC-C-C	ω	Ca ²⁺ -Kanäle
		κ	K ⁺ -Kanäle
		δ	Na ⁺ -Kanäle
T	CC-CC	nicht definiert	nicht bekannt
		CC-CPC	χ
S	C-C-C-C-C-C-C-C	σ	Serotonin (5HT3)rezeptor
		$\alpha\Box$	Nicotinrezeptoren


Tab. 2 Therapeutische Anwendung von Conuseptiden

Zielort	Conuseptid	Anwendung
N-Typ Ca^{2+} -Kanal ($\text{Ca}_v2.2$)	ω -MVIIA	Schmerz
	ω -CVID	Schmerz
Neurotensinrezeptor	Contulakin-G	Schmerz
Noradrenalinrezeptor	χ -MrIA	Schmerz
Nicotinrezeptor	α -Vc1.1	Schmerz
N-Methyl-D-aspartat Rezep.	Conantokin-G	Epilepsie, Schmerz
K^+ -Kanäle Kv1 Unterfamilie	κ -PVIIA	Myokardinfarkt
Na^+ -Kanäle	μ O-MrVIB	Schmerz

zu lassen (I. Putzier, S. Frings, Chemie in unserer Zeit **2002**, 148-158). Dabei wird zunächst die elektrische Signalübertragung verhindert, indem die beteiligten Ionenkanäle durch spezifische Toxine blockiert werden. δ - und κ -Conotoxin lösen in den sog. Ranvier-Schnürrigen der Nervenleitbahnen, indem sie die Natriumkanäle überaktivieren und die Kaliumkanäle hemmen, Daueraktionspotenziale in den Motoneuronen aus, was einem elektrischen Schock entspricht. ω -Conotoxin verhindert am präsynaptischen Spalt die Freisetzung von Acetylcholin, während α -Conotoxin die Acetylcholinrezeptoren besetzt. μ -Conotoxin schließlich sperrt die postsynaptischen Natriumkanäle, sodass keine Aktionspotenziale am Muskel aufgebaut werden können – er wird gelähmt.

Von Conotoxinen zu Medikamenten

Die hohe Affinität und Spezifität zu Rezeptoren und Ionenkanälen sowie die Zielgenauigkeit zu bestimmten Strukturen dieser Elemente macht Conotoxine zu wichtigen Werkzeugen pharmakologischer Forschung (siehe auch S. H. Heinemann, Labor&more **2006**, 5, 6-7). Als Medikamente sind ω -Conotoxine in der klinischen Erprobung bzw. im US-Markt und in Europa bereits eingeführt. Die Substanzen (ω -Conotoxin MVIIA, ω -Conotoxin GVIA) werden zur Behandlung chronischer Schmerzen eingesetzt. Sie unterbrechen die Schmerzweiterleitung zum Gehirn, indem sie die präsynaptischen Calciumkanäle an sensorischen Nervenenden (Nozizeptoren) blockieren. Die bisher bekannten, analgetisch wirk-

samen Conotoxine interagieren alle an verschiedenen Rezeptoren (Tab. 2), keiner aber wird wie Morphin an Opioidrezeptoren wirksam. Während bei Morphin schon nach kurzer Zeit eine Morphintoleranz auftritt, bleibt das Conustoxin auch über längere Zeiträume in geringsten Dosen wirksam.

Bei allen Erfolgen bleibt aber eine Schwachstelle: der relativ schnelle hydrolytische Abbau der Conotoxine im Körper und ihre mangelhafte Aktivität bei oraler Einnahme. Die Medikamente, die zurzeit über intrathekale Injektionen verabreicht werden, haben deshalb noch keine weite Verbreitung gefunden. Die Arbeitsgruppe von Richard J. Clark (Angew. Chem. Int. Ed. **2010** 49, 1-5) zeigt nun einen Weg auf, wie Conotoxine gegenüber Hydrolyse stabilisiert werden können. Schon früher hatten sie an einem Model-Conotoxin (MII) gezeigt, dass durch Cyclisierung des Peptids die Konformation stabilisiert und die Proteolyseempfindlichkeit deutlich verringert werden kann. Nun wandten sie diese Strategie auch bei dem α -Conotoxin Vc1.1 aus *Conus victoriae* an und erhielten ein stabiles, oral verfügbares Peptid, ein bemerkenswerter Befund für ein auf Peptidbasis aufgebautes Molekül. Vc1.1 ist ein Peptid aus 16 Aminosäuren mit zwei Cystinbrücken und der für α -Conotoxine typischen α -Helix (Abb. 2). Über einen Linker mit der Peptidsequenz GGAGG wurde das C- und N-terminale Ende verknüpft. NMR-Daten ergaben, dass sich bei dieser Operation die Basiskonformation nicht verändert. Die Substanz erwies sich beim Standardtest mit Ratten hundertmal wirksamer als Gabapen-

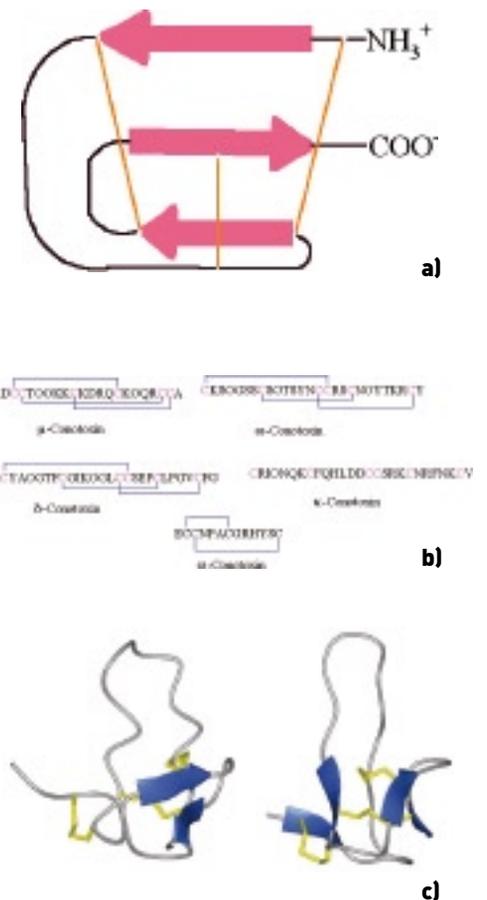


Abb. 1 a) Schematische Darstellung der Topologie des ICK-Knotenmotivs; rot: antiparallele β -Faltblattstrukturen, gelb: Cystinbrücken. **b)** Primärstrukturen von Mitgliedern der Conotoxinsuperfamilien. **c)** Beispiele dreidimensionaler Raumstrukturen von Conotoxinen



Abb. 2 Primärstrukturen von α -Conotoxin Vc1.1 und seinem cyclisierten Derivat; grün Cystinbrücken

tin. Bleibt nur noch zu hoffen, dass bei dieser Substanz die von ω -Conotoxin MVIIA bekannten Nebenwirkungen, nicht auftreten.

→ GS

Literatur
zu *Conopeptide/Ionenkanäle*: H. Terlau, B.M. Olivera; *Conus Venoms: A Rich Source of Novel Ion Channel-Targeted Peptides*; *Physiol. Rev.* **2004**, 84, 41-68.



Das ist mal ein schnuckeliges Schneck'chen

Sagt eine Schnecke zur anderen

„Warum hast Du denn ein blaues Auge?“
Die andere Schnecke:
„Ich war im Wald joggen, da ist auf einmal ein Pilz aus den Boden geschossen.“



Snail Mail

22 Jahre für die Postzustellung

Mehr als zwei Jahrzehnte zu spät überreichte die Post im US-Staat Oregon einer Frau die Einladung zum Highschool-Abschluss ihres Neffen. Jahrelang witzelten die Absender über die offenbar saumselige Empfängerin – die Post ringt nun um Erklärungen.

Das Schreiben lag im Januar 2009 im Briefkasten, abgestempelt am 2. Juni 1987. Dass seine Schwester auf die Einladung nicht geantwortet habe, sei zwar aufgefallen, die Familie habe aber gedacht, die Tante habe wegen der großen Entfernung einfach nicht kommen können. Üblicherweise habe sie zu solchen Gelegenheiten ein Geldgeschenk geschickt, „und daher haben wir Witze gemacht, dass sie später welches schicken würde, inklusive der Zinsen für die vergangenen Jahre“, erklärte der

Vater des Jungen, der inzwischen an einer Schule im Raum Atlanta arbeitet.

Die Post sprach von einer „sehr unüblichen und sehr unglücklichen“ Verzögerung bei der Zustellung. Der Umschlag sei möglicherweise in einer Anlage hängengeblieben oder an die falsche Adresse ausgeliefert und dort geöffnet worden, sagte Sprecher Peter Hass. Aber egal wie alt ein Brief sei, „wenn er abgestempelt ist, müssen wir ihn zustellen“.

Quelle: cpa/AP

Der Schatz des Südens

Die Schnecke'nud'l

Ob in Baden, im Schwäbischen, im Saarland oder in der Pfalz – hier wird gern gegessen. Die Schneckennudel (die Ähnlichkeit mit einem Schneckenhaus ist unverkennbar) ist dabei eine ganz besondere Leckerei und hat mit ihrem schleimigen Namensvetter so gar nichts gemein. Rezepte dafür gibt es so viele wie Großmütter im Land. Für die Neugierigen unter unseren Lesern gibt's hier ein ganz klassisches Rezept. Und immer dran denken:

Die Schneckennudel schmeckt sehr gut, wenn man sie auch essen tut.

für 12–14 Stück

- 325 g Mehl
- 20 g frische Hefe
- ½ TL Salz
- 50 g Zucker
- 1 Päckchen Vanillezucker
- Etwas abgeriebene Zitronenschale
- 1 Ei
- 1/8 l lauwarme Milch
- 50 g Butter
- Für die Füllung:
- Etwas 25 g zerlassene Butter
- 2–3 EL Zucker
- ½ TL gemablenes Zimtpulver
- 50 - 80 g Rosinen
- Für den Zuckerguss:
- Etwas 100 g Puderzucker
- Wenig kaltes Wasser und Zitronensaft

Hefe ansetzen und 10–15 Minuten gären lassen. Mehl mit Zucker, Vanillezucker, Zitronenschale, Salz, Ei und Hefe vermengen. Butter in warmer Milch auflösen und dazugeben. Alles kräftig kneten und gehen lassen. Mit einem Nudelholz zu einem Rechteck von ca. 1 cm Dicke ausrollen, mit flüssiger Butter bestreichen und mit Zucker, Zimt und Rosinen bestreuen. Teig zu einer Rolle rollen und von der Teigrolle ca. 2 cm dicke Scheiben abschneiden und auf ein Blech legen. Im vorgeheizten Backofen bei 200°C ca. 15 Minuten hellbraun backen. Aus Puderzucker, Wasser, Zitronensaft, einen etwas zähen Zuckerguss herstellen und über das noch warme Gebäck verteilen.

mmmmhhhh!!!!!!



Foto: © Roland Martin

KUNSTSTOFF-PRODUKTE

Tausende nützliche Artikel für Ihr Labor sind frei ab Lager innert weniger Tage verfügbar. Messgefäße, Behälter, Entsorgungsartikel, Sicherheitsprodukte, Liquid Handling, zahlreiche Verbrauchsartikel und vieles mehr.



Semadeni®

PIONEER IN PLASTICS

Semadeni (Europe) AG
Kunststoffartikel und -verarbeitung

D-40219 Düsseldorf | Telefon +49 211 3003 423
WWW.SEMADENI.COM



Aspergillus niger

Bakterien als Umweltengel

Zur Rolle von Mikroorganismen bei der Eliminierung von Ölverunreinigungen

Prof. Dr. Frieder Schauer und Dr. Rabea Sietmann,
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald,
Institut für Mikrobiologie

Die Ölhavarie im Golf von Mexiko hat uns deutlich vor Augen geführt, dass Ökosysteme verletzlich sind und sowohl auf beabsichtigte als auch ungewollte Eingriffe des Menschen empfindlich reagieren. Nicht nur die Bevölkerung an den Küsten der USA und anderer, an den Golf angrenzender Gebiete war den Ölverunreinigungen in belastender Weise ausgesetzt, auch viele Tiere, Pflanzen und mikroskopisch kleine Organismen, wie sie im Plankton der Meere vorkommen, wurden durch die austretenden Ölmengen geschädigt.

Dennoch existieren unter der Vielzahl von Millionen Arten von Organismen auf unserer Erde einige Spezialisten, die in der Lage sind, solche Schäden durch Ölkontaminationen zu beheben und die Natur sukzessive wieder in den annähernden Ausgangszustand zurückzusetzen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch vom „Selbstreinigungspotenzial“ der Natur. Zu diesen Organismen, deren vorrangige ökologische Funktion im Abbau von organischen Stoffen – sei es im Boden, in Seen oder in den Ozeanen – liegt, gehören Erdöl-abbauende Bakterien, Hefen sowie fadenförmige Pilze, die sich durch eine besondere Enzymausstattung auszeichnen und in der Lage sind, wasserunlösliche und chemisch weitgehend inerte Kohlenwasserstoffe, wie sie in Erdöl oder Erdölprodukten vorkommen, einer Stoffumwandlung und einem effektiven Abbau zu unterziehen.

Erdöl als mikrobielles Substrat

Erdöl stellt ein Gemisch aus ca. 2.000 Einzelsubstanzen dar. Je nach Förderregion des Erdöls variiert die chemische Zusammensetzung stark. Kohlenwasserstoffe stellen mit 50–98% den Hauptanteil dar. Dabei dominieren als Stoffgruppen mit 35–75% die Paraffine (meist n-Alkane, seltener Isoalkane), gefolgt von so genannten Naphthenen (meist substituierte Cycloalkane) mit 20–45% und den Aromaten (vor allem Phenylalkane) mit 15–25%. Erdöl stellt eigentlich ein Naturprodukt dar, da es natürlicherweise in Bodenschichten vorkommt. Dennoch kann es zu einem gefährlichen Schadstoff werden, wenn es in größeren Mengen in Kulturböden oder Oberflächengewässer gelangt. Die weite Verbreitung von Erdölprodukten und der zunehmende Eintrag von Erdöl, Dieselkraftstoff oder Benzin in Böden und Gewässer hat dazu geführt, dass Rohöl und dessen Destillations- und Verarbeitungsprodukte heute – rein von der Menge her gesehen – die mit Abstand bedeutsamsten Umweltschadstoffe darstellen. Neben den nahezu alljährlich auftretenden Havarien durch Öltanker oder im Rahmen der Erdölförderung kommt dem weltweit zunehmenden Verkehr, sei es durch Schiffe, Kraftfahrzeuge oder Flugzeuge, eine beträchtliche Rolle bei der Umweltbelastung durch Erdölprodukte zu.

mikrobiologie

Verbreitung und Eigenschaften Erdöl abbauender Mikroorganismen

Erdöl abbauende Mikroorganismen sind auf unserem Erdball nahezu überall und somit ubiquitär verbreitet. Man findet sie nicht nur in ölkontaminierten Arealen, sondern auch auf wachshaltigen Oberflächenschichten von Pflanzenblättern.

Die meisten Erdöl-abbauenden Mikroorganismen sind auf bestimmte Substanzgruppen des Erdöls spezialisiert und oxidieren beispielsweise entweder n-Alkane, Cycloalkane oder Aromaten, wobei durch jede Mikroorganismenart zwischen 10 und 100 Einzelsubstanzen umgesetzt werden können. Aufgrund der großen Vielzahl der im Erdöl vorkommenden Komponenten kann Rohöl daher nur durch eine gemeinsame Aktion verschiedenartiger Kohlenwasserstoff-abbauender Mikroorganismen angegriffen und beseitigt werden [1].

Man unterscheidet ölpositive und ölnegative Kohlenwasserstoff-Oxidierer. Die ölpositiven lagern sich aufgrund ihrer lipophilen Zellwandoberfläche direkt in die

Ölphase ein, während die ölnegative Mikroorganismen in der Wasserphase verbleiben und nur kleinste Tröpfchen des hydrophoben Öls aufnehmen und verwerten können. Aus dieser Tatsache ergibt sich die Notwendigkeit einer feinen Verteilung des Öls, wozu von vielen Bakterien und Pilzen emulgierend wirkende Stoffe, so genannte Biodetergentien, in die Zellumgebung abgegeben werden [2].

Nach Eintritt der Ölsubstanzen in die Mikroorganismenzelle ist der entscheidende Schritt die Primäroxidation der Erdölkohlenwasserstoffe. Dabei führen hydroxylierende Enzyme (Oxygenasen) molekularen Sauerstoff in das relativ inerte und hydrophobe Kohlenstoffgerüst ein, so dass zunächst aliphatische Alkohole, Cycloalkanole oder phenolartige Produkte entstehen, die weiter oxidiert und schließlich in CO₂ und Wasser überführt werden. Solche Oxygenasen besitzen unter den Bakterien nur relativ wenige Arten. Sie gehören beispielsweise zu den Gattungen *Alcanivorax*, *Marinobacter*, *Oleispira* oder *Thalassolituus*, die ebenso wie die vor

allem auf aromatische Kohlenwasserstoffe spezialisierten *Neptunomonas*- und *Cycloclasticus*-Arten im marinen Milieu zu finden sind [3]. In Böden dominieren meist grampositive Bakterien der Gattungen *Mycobacterium*, *Gordonia*, *Rhodococcus*, *Nocardia*, *Dietzia*, *Arthrobacter* oder thermophile *Geobacillus*-Arten. Andere Bakterien wie *Pseudomonas*-, *Acinetobacter*- oder *Thermophilum*-Arten leben bevorzugt im Süßwasser. Innerhalb der Pilze sind viele Hefen (z.B. *Candida*-, *Pichia*-, *Yarrowia*-, *Rhodotorula*- sowie *Trichosporon*-Arten), aber auch zahlreiche Schimmelpilze der Gattungen *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Cunninghamella*, *Fusarium*, *Mucor* oder *Penicillium* zum Abbau von Erdöl-Kohlenwasserstoffen befähigt. Bei Pilzen ist an der Primäroxidation meist das mikrosomale Cytochrom-P450 beteiligt [4].

Ökologische Faktoren, die den Ölabbau beeinflussen

Erdöl und dessen Verarbeitungsprodukte (Dieselkraftstoff, Benzin) unterliegen im

Transferpette® S - Ein- und Mehrkanalpipetten!

Die perfekten manuellen Pipetten für anspruchsvolle Anwendungen im Labor!

- Echte Einhandbedienung
- 4-stellige Volumenanzeige, mit Volumenverstellungsschutz, stets gut sichtbar!
- Leichtes Justieren ohne Werkzeug durch Easy Calibration-Technik
- Komplette bei 121 °C autoklavierbar – hoher Schutz vor Kontamination!
- Einkanal-Geräte von 0,1 µl bis 10 ml, 8- und 12-Kanal-Geräte von 0,5 µl bis 300 µl



Leicht, präzise, zuverlässig!



BRAND GMBH + CO KG
97877 Wertheim (Germany)
Tel.: +49 9342 808-0
www.brand.de · info@brand.de





Dr. Rabea Sietmann studierte von 1992–1998 Biologie in Rostock und Greifswald. Seit 2004 ist sie Leiterin des Laboratoriums für Elektronenmikroskopie der Fachrichtung Biologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Prof. Dr. Frieder Schauer studierte von 1967 – 1972 Biologie in Greifswald. Seit 1992 ist er Leiter der Abteilung Angewandte Mikrobiologie am Institut für Mikrobiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Meer starken Veränderungen ihrer Zusammensetzung. Vielfach wird von einer „Verwitterung“ oder einer Alterung von Öl und Ölprodukten gesprochen, da neben dem biologischen Abbau eine Vielzahl von physikalischen Prozessen und chemischen Reaktionen auf die an der Wasseroberfläche befindliche Ölphase einwirken. Der erste diesbezügliche Prozess ist die sofort einsetzende Verdunstung. Das Öl wird dadurch in der Menge bereits deutlich reduziert, wird dunkler und zähflüssiger. Gleichzeitig setzt neben einer Photooxidation von aromatischen Komponenten

(Chemooxidation) eine biologische Oxidation (Biodegradation) von leicht verwertbaren Ölbestandteilen (z.B. n-Alkanen) durch die im Meer vorkommenden Mikroorganismen ein. Bei Ölhavarien, die i.d.R. mit dem Eintrag von sehr großen Mengen an Öl verbunden sind, sind die Öl-abbauenden Mikroben allerdings zunächst überfordert und reichern sich nur langsam an, sodass die mechanische Abschöpfung durch Spezialschiffe oder der Einsatz von Absaugvorrichtungen in dieser ersten Phase die effektivere Variante der Öl-beseitigung darstellen.

Zunehmend findet eine horizontale Verbreitung und Ausverdünnung der Ölphase auf der Wasseroberfläche statt und die Bedeutung des mikrobiellen Abbaus der im Meer verteilten Ölanteile verstärkt sich. Der mikrobielle Angriff wird durch effektive Emulgierung ebenso beschleunigt wie durch hohe Wasserturbulenzen, verbunden mit stärkerem Sauerstoffeintrag an der Oberfläche. Daneben stellen eine geeignete Wassertemperatur (optimal sind 26 °C), die chemische Zusammensetzung der Ölkomponenten, die Lichtintensität und die Verfügbarkeit von zusätzlichen Nährstoffen (aufgrund eines lokalen Mangels an Stickstoff und Phosphor im Bereich des Ölüberschusses) wichtige Regulationsprozesse für die Effizienz des Ölabbau dar [5].

Durch teilweise Polymerisierung aromatischer Substanzen sowie durch den Abbau leichter verwertbarer Ölbestandteile verändern sich die Konsistenz und die chemische Zusammensetzung. Schließlich liegt das Öl in Form von schwimmfähigen dunklen Emulsionen („mousse“ oder „Schokoladenpudding“) und später in Form von Teerklumpen („tar balls“) an der Meeresoberfläche vor. Letztere können einige Millimeter bis mehrere Zentimeter Größe aufweisen und als relativ stabile Verwitterungsprodukte jahrelang im Meer persistieren, teilweise in die Sedimente absinken oder benachbarte Strandregionen verunreinigen.

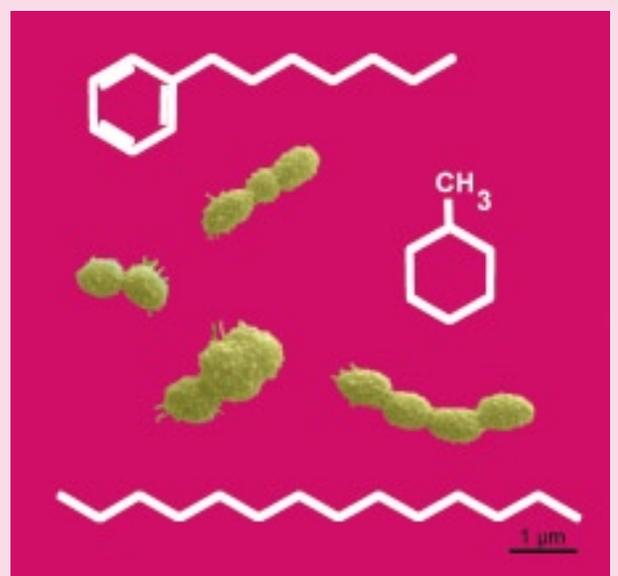
Bei der Ölkatastrophe im Golf von Mexiko hat man von vornherein mit verschiedenen Mitteln versucht, diesen Ölteppich von der Oberfläche abzusenken, um die

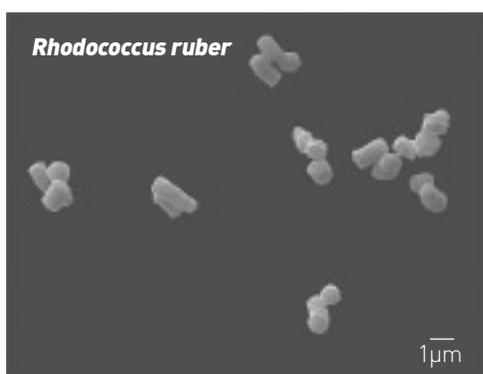
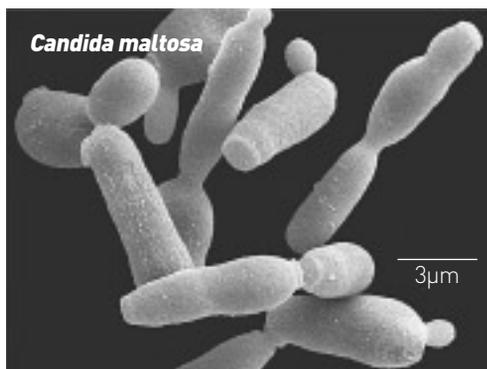
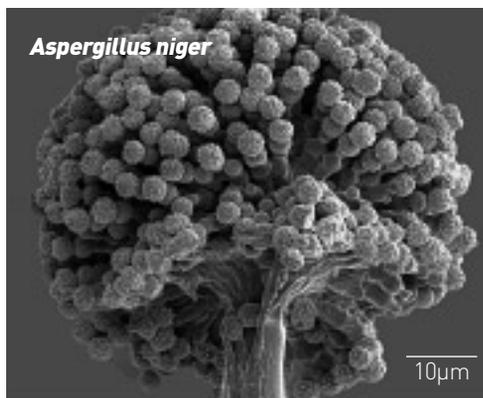
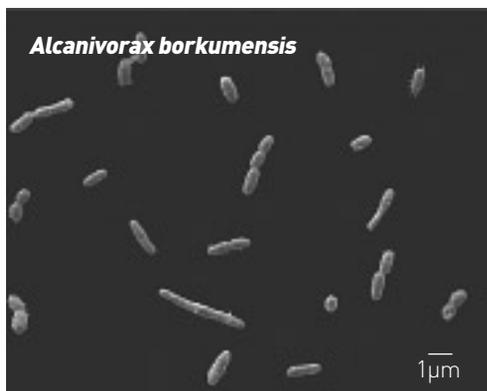
Erdöl

setzt sich aus etwa 2000 Einzelsubstanzen zusammen, wobei Kohlenwasserstoffe den Hauptanteil darstellen. Zu dieser Stoffgruppe zählen Paraffine (hauptsächlich n-Alkane), Cycloalkane und Aromaten (besonders Phenylalkane). Unterschiedliche Mikroorganismen, z.B. Hefen wie *Candida maltosa*, filamentöse Pilze wie *Aspergillus niger* und Bakterien wie *Alcanivorax borkumensis* (siehe Abb.) können ausgewählte, im Erdöl vorkommende Kohlenwasserstoffe oxidieren. So kann im Zusammenspiel verschie-

denster Mikroorganismen ein effektiver Abbau dieses Substanzgemisches ermöglicht werden, für den besondere katabole Fähigkeiten und Umweltfaktoren von Bedeutung sind.

Am Institut für Mikrobiologie der Universität Greifswald wird die in Deutschland größte Sammlung von Mikroorganismen mit Fähigkeiten zum Abbau von Erdölprodukten aufbewahrt. Seit den 1970er-Jahren wurden in der Abteilung Angewandte Mikrobiologie technisch nutzbare Bakterien, Hefen und fadenförmige Pilze gesammelt.





können nach einigen Wochen und Monaten bereits das Öl substanziell dezimieren. Eine externe Zufuhr von Öl abbauenden Laborstämmen ist prinzipiell möglich, erfordert aber infolge hoher Kosten der nur in begrenzter Artenzahl kultivierbaren Biomasse und der von vornherein nicht möglichen effektiven Anpassung an das jeweilige Einsatzgebiet noch eine weitere, erhebliche Optimierung – vor allem im Vergleich zu einer am Havarieort möglichen Förderung der im Meer lebenden, an das jeweilige Areal optimal angepassten Mikroorganismen.

→ schauer@uni-greifswald.de
 → sietmann@uni-greifswald.de

Literatur

- [1] Schauer, F. (2001) *Bodden* **11**, 3–31
- [2] Satpute, S.K., et al. (2010) *Biotechnol. Adv.* **28**, 436–450
- [3] Yakimov, M.M. et al. (2007) *Curr. Opin. Microbiol.* **18**, 257–266
- [4] Scheller, U. et al. (1998) *J. Biol. Chem.* **273**, 32528–32534
- [5] Vyas, T.K. & Dave, B.P. (2010) *Indian J. Mar. Sci.* **39**, 143–150

sichtbaren Auswirkungen des Öls auf Seevögel bzw. Strandregionen zu minimieren, zumal solche Bilder von der Presse sehr schnell aufgegriffen werden und die öffentliche Meinung beeinflussen. Der Ölabbau erfolgt in der Tiefe jedoch verlangsamt, da der für die Primäroxidation notwendige Sauerstoffanteil geringer wird. Jedoch existieren auch Bakterien, die einen anaero-

ben Kohlenwasserstoffabbau bewerkstelligen können. Dieser verläuft nach bisherigen Erkenntnissen jedoch erheblich langsamer und kann daher den negativen Auswirkungen des Öls auf die Meeresumwelt nur verzögert entgegenwirken.

Normalerweise entwickeln sich die Öl abbauenden Mikroorganismen in der Nähe von austretendem Öl relativ schnell und

Kuhner shaker perfect shaking



Besuchen Sie uns auf der Biotechnica
Halle 9, Messestand F60

Adolf Kühner AG • since 1949

Dinkelbergstrasse 1
CH-4127 Birsfelden (Basel)
Switzerland

phone +41 (0) 61 319 93 93
fax +41 (0) 61 319 93 94
office@kuhner.com
www.kuhner.com



Der Kampf nach der Katastrophe

Ressourcen am Meeresboden

Dr. Valerie Wilms, Mitglied des Bundestages



Foto: Rainer Kurzedler

Valerie Wilms wurde 1954 geboren und ist seit 2009 Mitglied des Deutschen Bundestages in der Fraktion Bündnis 90/ Die Grünen. Nach dem Studium des Maschinenbaus an der Technischen Universität Hannover promovierte sie 1981 am Fachbereich Maschinenbau der Helmut-Schmidt-Universität Hamburg. Vor ihrem Einzug in den Bundestag war Valerie Wilms langjährig als Ingenieurin im Arbeitsschutz und als Fachautorin tätig sowie Lehrbeauftragte an der Hochschule für Technik und Wirtschaft in Dresden.

Die Tiefsee ist weniger erforscht als der Mond. Gerade einmal ein Prozent ist bisher bekannt, der Rest ist weitgehend unberührt – und ein wahres Dorado für moderne Schatzsucher. Nachdem an Land immer weniger Rohstoffe zu finden sind, werden zunehmend die Claims im Meer abgesteckt. Dabei geht es nicht nur um Öl oder Gas, sondern auch um Möglichkeiten, Edelm-

talle wie Mangan oder Methaneis zu fördern. Das Problem hierbei: Während es an Land wenigstens ein Mindestmaß Kontrolle gibt, bleibt im Meer vieles unsichtbar. Viele Staaten haben eher lasche Umweltauflagen und ringen darum, immer größere Gebiete zur alleinigen Nutzung zugesprochen zu bekommen, indem sie versuchen, den Meeresboden als Festlandsockel zu definieren. Ohne Öffentlichkeit und den Zwang zur internationalen Abstimmung, ohne Umweltschutzorganisationen oder Bürgerinitiativen kann ungestört nach den Schätzen gesucht werden.

In der so genannten ausschließlichen Wirtschaftszone von 200 Seemeilen vor der Küste stehen alle Ressourcen – also Fischbestände und Rohstoffe – ausnahmslos dem angrenzenden Land zu. Alles darüber hinaus zählt als gemeinsames Erbe der Menschheit, für deren Nutzung die UN-Meeresbodenbehörde (ISA) zuständig ist und die erstmals im Westpazifik Claims an einzelne Staaten verteilt hat. Hier ist es den Staaten für 15 Jahre erlaubt, Rohstoffe zu erkunden. Auch Deutschland ist dabei und hat sich zwei Gebiete von je 75 000 Quadratkilometern Größe im Pazifik gesichert. Es sollen so genannte Manganknollen abgebaut werden, die auf dem Meeresboden liegen und reich an Kupfer, Nickel, Kobalt, Eisen und Mangan sind.

Was mit diesem Recht verbunden ist, bleibt aber weitgehend unklar: Zwar wurde für Mangan im Jahr 2000 ein Tiefseebaubaukodex verabschiedet. Für andere Rohstoffe jedoch wartet ein vergleichbarer Kodex auf die Ratifizierung. International wird erst dann gehandelt, wenn Unternehmen oder Länder Interesse an der Ausbeutung von bestimmten Bodenschätzen an-

melden. Hinzu kommt, dass sich die Vereinigten Staaten grundsätzlich weigern, das internationale Seerecht anzuerkennen und in der Festlandsockel-Kommission in New York ständig darum gerungen wird, ob bestimmte Meereszonen zum Festlandsockel gehören und Staaten damit über die 200 Seemeilen vor der Küste hinaus exklusiv ausbeuten dürfen.

Derzeit stehen wir vor einem Flickenteppich von nationalen Regelungen und nach der Katastrophe im Golf von Mexiko kann ein Moratorium für Ölbohrungen im Meer nur ein Anfang sein. Insgesamt brauchen wir neue international verbindliche Vereinbarungen, wie mit den Schätzen der Tiefe umgegangen werden soll. Der Tiefseebaubaukodex muss weiter entwickelt und von den einzelnen Staaten auch national in die Tat umgesetzt werden. Es muss ein Grundsatz entwickelt werden, an dem sich jegliche Nutzung des Meeresbodens orientiert, damit nicht erst gehandelt wird, wenn Firmen oder Länder Tatsachen schaffen. Eine Regelung darf nicht nur die Rohstoffe im Blick haben, sondern muss auch die vielfältigen Tiere und Pflanzen schützen. Dazu muss der Kodex eine international verbindliche Umweltverträglichkeitsprüfung enthalten und vor dem Seegerichtshof einklagbar sein.

Der Weg zum Schutz der Tiefsee wird lang sein und ist kaum von heute auf morgen zu bewältigen – aber dieses Problem kennen wir von allen internationalen Vereinbarungen. Nur sollte uns immer bewusst sein, dass Meere keine klaren Grenzen kennen und Eingriffe sehr schnell Folgen für alle haben. Das gemeinsame Erbe der Menschheit muss es wert sein.

→ valerie.wilms@bundestag.de



Foto: wikipedia.de

Metall aus der Tiefe

Manganknollen

Manganknollen, blumenkohlartige Gebilde, liegen in allen Ozeanen in 4000–6000 m Tiefe im Sediment. In großen Massen kommen sie vor allem im Peru-becken, einem sich über mehrere tausend Kilometer von Hawaii bis Mexiko erstreckenden Gebiet (die sog. Clarion- und Clipperton-Frakturzonen) und im Indischen Ozean vor. In über 10 Millionen Jahren haben sich schätzungsweise 300 Milliarden Tonnen Mangan in Knollen gesammelt.

Mangan ist mit 20–40% in den Knollen vorhanden, außerdem die Buntmetalle Kobalt, Kupfer und Nickel mit etwa 3%. Die Metallvorkommen in den Knollen reichen nach Expertenangaben aus, um den Bedarf an diesen Metallen mindestens für das gesamte 21. Jahrhundert zu decken. Man hat hochgerechnet, dass alleine in den Manganknollen des Pazifischen Ozeans mehr Nickel und Kobalt enthalten sind als in allen heute ausgebeuteten Lagerstätten.

Die Knollen bilden sich um feste, kleine Kerne, an denen Metallionen aus dem weichen Sediment und dem Meerwasser gebunden werden. Nach den Vorstellungen der Geologen stammen die Metallsalze aus dem mittelozeanischen Rücken, in dessen sich stetig neu bildender Kruste Wasser eindringt und Elemente aus dem Gestein herausgelöst. An den Austrittskaminen, den „vents“, tritt das heiße Wasser wieder aus und kühlt sich ab, wobei die Salze ausfallen und in die angren-

zenden Tiefseeebenen verfrachtet werden.

Ein Teil der Elemente in den Manganknollen stammt vermutlich auch von abgestorbenen Organismen. Beim Erreichen der sog. Calcium-Kompensationsstufe (CCD, Calcide Compensation Depth), lösen sich alle kalkhaltigen Schalenreste von Meerestieren, die darunter liegenden Sedimente sind dann völlig kalkfrei. Die Löslichkeit von CaCO_3 steigt bei Zunahme des Wasserdrucks und der Konzentration an CO_2 . Hauptquelle von CO_2 in der Tiefsee ist die Zersetzung organischer Materie am Meeresboden. Bei diesem Vorgang werden auch die in den Kalkschalen enthaltenen Elemente wie Mangan freigesetzt.

Nach X. Wang und W.E.G. Müller (Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie, Uni Mainz) entstehen Manganknollen nicht nur durch Mineralisierung sondern auch durch den von Mikroorganismen angetriebenen Prozess der Biomineralisierung (Trends in Biotechnology 2009, 6, 375–378). Als Bio-Keime fungieren endolithische Mikroorganismen, an deren Außenwand eine zusätzliche Proteinschicht sitzt, der so genannte S-Layer. Die äußerste Schicht des S-Layers ist eine ideale organische Matrix, die nicht nur die Mikroorganismen vor schädigenden Umwelteinflüssen schützt, sondern als Kristallisationskeim für den Mineralisierungsprozess dient.

→ GS



sartorius stedim
biotech

SENSOLUX®

1ter Platz für das Schüttel-
tablar zur nicht-invasiven
Bestimmung von pH und pO_2



SENSOLUX® ist ein mit einem optischen Sensorsystem ausgestattetes Schütteltablar zur Messung von pH-Werten und der Konzentration von gelöstem Sauerstoff während der Kultivierung tierischer Zellen.

Das System beinhaltet Einweg-Erlenmeyerkolben mit vorkalibrierten Sensoren und Software zum Monitoring der Messparameter.

Fragen Sie uns auf der:
Biotechnica, 5.10. – 7.10.
Hannover, Halle 9, Stand E34



www.sartorius-stedim.de/sensolux

garantiert biologisch sicher



**Achtung:
NEU!!!**

bioconfident grade

**Expression rekombinanter Proteine im
pflanzlichen Gerstenkorn
(Gerste ist von der FDA als sicher eingestuft
worden – G.R.A.S. Generally Recognised As Safe).**

- frei von human- oder tierinfektiösen Agentien
- frei von anderen endogenen Säuger-Wachstumsfaktoren
- frei von tierischen Produkten
 - Serum-frei
 - Endotoxin-frei
 - Antibiotika-frei

AppliChem


Darmstadt hat eine weitere Topadresse:

AppliChem GmbH Ottoweg 4 64291 Darmstadt

Fon 0049 6151/93 57-0 Fax 0049 6151/93 57-11 service@appliChem.com www.appliChem.com

meer&

Phytoplankton der Meere schwindet

Beunruhigend

Das Phytoplankton produziert als Anfangsglied der maritimen Nahrungskette etwa die Hälfte der organischen Biomasse unseres Planeten. Es beeinflusst das Vorkommen und die Diversität mariner Organismen, es treibt dieses Ökosystem an und bestimmt die obere Grenze für den Fischfang. Phytoplankton beeinflusst entscheidend Klimaprozesse und biogeochemische Kreisläufe, vor allem den CO₂-Kreislauf. Über die Photosynthese produziert die „biologische Pumpe“ etwa die Hälfte des Sauerstoffs in der Atmosphäre und fixiert täglich 100 Millionen Tonnen CO₂ als organische Substanz, die entweder abgeweidet und verdaut wird oder beim Absterben des Phytoplanktons auf den Meeresboden sinkt.

Die Menge an Phytoplankton variiert stark in Abhängigkeit von Jahreszeiten und örtlichen Gegebenheiten und erschwert deshalb die Erfassung von Langzeittrends. M. Behrenfeld et al. (Nature **2006**, 444, 752–755) sammelten zwischen 1997 und 2006 Satellitendaten über die Konzentration des Chlorophylls und leiteten daraus einen Zusammenhang zwischen Klima und der Produktivität von Phytoplankton ab. B. Worm (Nature **2010**, 466, 591–596) und seine Arbeitsgruppe von der Universität Halifax Kanada haben nun alle vorliegenden Satellitendaten, kombiniert mit historischen Messdaten über die Transparenz des Meerwassers und damit seinen Chlorophyllgehalt, die bis in die Anfänge der Ozeanografie um 1899 zurückreichen.

Die Daten zeigen, dass der globale Phytoplankton-Gehalt in den oberen Meeresschichten

jährlich um 1% abnimmt. Alleine seit 1950 verringerte sich die Biomasse an Algen um etwa 40%, wahrscheinlich als Folge der Erwärmung der Ozeane. Und dieser Trend hat sich in den letzten Jahren sogar verstärkt. Die größten Veränderungen betreffen den Süd- und Äquatorial-Atlantik, die Arktis und den Südpazifik. Nur im Indischen Ozean stieg der Gehalt an Phytoplankton seit 1899 leicht an.

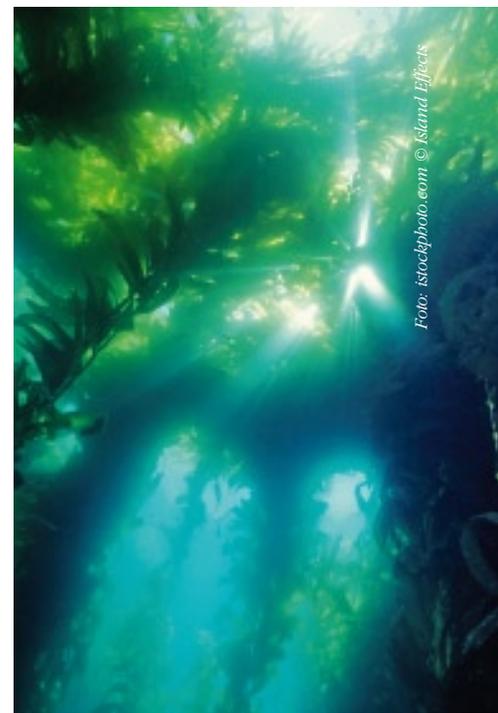


Foto: istockphoto.com © Island Effects

Die Abnahme ist offenbar mit der Erwärmung der oberen Ozeanschichten um 0,5–1,0°C im letzten Jahrhundert korreliert. Kritiker merken aber dazu an, dass die Erwärmung andererseits auch zu einer vertikalen Stabilisierung von Wasserschichten führt und dadurch der Austausch tieferer, Nährstoffreicher Schichten verhindert wird. Die Erwärmung erklärt auch nicht die geringere Algenproduktion in Regionen wie der Arktis, wo das Wachstum hauptsächlich durch das Sonnenlicht begrenzt wird.

→ **GS**

mehr

Joseph-von-Fraunhofer-Preis 2010

Und der Haifisch, der hat ...

Das Vorbild für die Struktur des Lacks kommt aus der Natur: Die Schuppen schnell schwimmender Haie sind so aufgebaut, dass sie den Strömungswiderstand deutlich verringern. Die Herausforderung war, dieses Wissen in einen Lack zu übertragen, der den extremen Anforderungen in der Luftfahrt Stand hält: Temperaturschwankungen von -55 bis $+70^{\circ}\text{C}$, intensive UV-Bestrahlung und hohe Geschwindigkeiten.



Yvonne Wilke, Dr. Volkmar Stenzel und Manfred Peschka entwickelten ein Lacksystem, das den Strömungswiderstand bei Flugzeugen und Schiffen reduzieren kann. Das spart Treibstoff.

Foto: © Fraunhofer / Dirk Mahler

Yvonne Wilke, Dr. Volkmar Stenzel und Manfred Peschka vom Fraunhofer-Institut für Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung IFAM in Bremen haben mit ihren Teams ein innovatives Lacksystem mit dazugehöriger Applikationstechnik entwickelt, das in der Lage ist, den Strömungswiderstand zu reduzieren: Die „Haifischhaut“ für Flugzeuge, Schiffe und Windenergieanlagen ermöglicht es, die Energieeffizienz zu erhöhen, zugleich Kosten sowie Kohlendioxid-Ausstoß zu reduzieren. Für ihre Leistungen wurde das Team mit dem Joseph-von-Fraunhofer-Preis 2010 ausgezeichnet.

Ein Beitrag zur Forschung des Teams um Dr. Stenzel ist in labor&more erschienen: Rehfeld N., Grunwald I., Stenzel V., Natürlich beschichtet – Die Bionik ist in der Lack- und Oberflächentechnik angekommen, l&m 2009, 1, 26–27.

Joseph-von-Fraunhofer-Preis – Forschen für die Praxis

Seit 1978 verleiht die Fraunhofer-Gesellschaft alljährlich Preise für herausragende wissenschaftliche Leistungen ihrer Mitarbeiter, die anwendungsnahe Probleme lösen. Mehr als 200 Forscherinnen und Forscher haben diesen Preis inzwischen gewonnen. In diesem Jahr wurden drei Preise mit jeweils 20.000 € vergeben.

→ www.fraunhofer.de/ueber-fraunhofer/wissenschaftliche-exzellenz/fraunhofer-wissenschaftspreise/Joseph-von-Fraunhofer-Preis



Peptide unsere Spezialität

Sie benötigen spezielle Peptide für die Forschung?

Von Amyloid Peptiden bis Xenopsin synthetisieren wir alle Peptide nach Ihren Wünschen. Ob acetyliert, biotinyliert, cyclisiert, Fluoreszenzmarkiert, phosphoryliert, DOTA/DTPA-markiert oder für eine Immunisierung an Antigen-konjugiert. Schnell, kostengünstig und von höchster Qualität.

Ihre Wunschpeptide entwickeln wir schnell,
zuverlässig und wirtschaftlich.



Peptide Specialty Laboratories

PSL GmbH

Im Neuenheimer Feld 583 | D-69120 Heidelberg | www.peptid.de | info@peptid.de

A man with short brown hair and a white lab coat is looking towards the camera. He is holding a dark, porous, granular material in his right hand, which is raised towards the top left of the frame. The material appears to be a complex, interconnected network of dark particles, possibly a cryopreserved biological sample. The background is slightly blurred, showing what appears to be a laboratory setting with a window.

Thomas Vilgis ist Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz und lehrt an der Universität Mainz. Am Max-Planck-Institut leitet er derzeit zwei Arbeitsgruppen, eine zur Theorie der weichen Materie sowie eine experimentelle Gruppe, die sich mit molekularer Lebensmittelphysik beschäftigt.

Seven steps to heaven

Hintergrund, Physik und Materialwissenschaft der Kryobestattung

Prof. Dr. Thomas Vilgis,
Max-Planck-Institute for Polymer Research, Mainz

Sterben müssen wir alle. Die Art der Bestattung allerdings obliegt unserer Wahl. Neben Erd- und Feuerbestattung wird auch die Kryobestattung angeboten. Dabei wird der Leichnam in flüssigem Stickstoff glasig erstarrt und anschließend zu Granulat zertrümmert, das anschließend gefriergetrocknet wird. Als molekular intaktes Biomaterial kann es unter Bäumen kompostieren. Das Reizvolle – zumindest für Naturwissenschaftler – an dieser Methode sind auf jeden Fall die vielen Prozesse der Materialphysik, die post mortem auf die Verstorbenen zukommen.

Sterbliche Überreste und Biomaterial

Ist das genetische Lebensprogramm erst einmal abgelaufen, geht es rasch dem Ende entgegen. Vor dem Tod gibt es kein Entrinnen. Was von uns letztlich, abgesehen von geschaffenen Werten und vielen Erinnerungen, bleibt, ist nichts weiter als durchschnittlich 70 kg Biomasse aus Wasser, einer Vielzahl von unterschiedlichen Proteinen, Fetten, Membranlipiden, eingelagerten Metallionen, Salzen und noch ein paar Kleinigkeiten mehr. Andererseits eine ganze Menge, umschreiben diese Begriffe doch die wichtigsten molekularen Vertreter des Forschungsgebiets der biologischen weichen Materie [1]. Im Trauerfall erscheint diese eher nüchterne Betrachtung der sterblichen Überreste fehl am Platz, dennoch gehört es zu den Pflichten der Hinterbliebenen, dieses Biomaterial rasch zu entsorgen. Leichen auf Friedhöfen zu begraben ist zwar mit unserer kulturell verankerten Tradition nach einem ehrfürchtigen Gedenken an die Verstorbenen zu vereinen, aber andererseits tritt immer häufiger der Wunsch nach einer ökologisch korrekten Bestattung zutage, die sich mit Würde und angemessenem Totenkult vereinbaren lassen muss.

Mit wachsender Verantwortung für das Klima wird selbst die gegenwärtig häufig gewählte Methode des Verbrennens infrage

gestellt. Nach der Karbonisierung des organischen Materials verbleiben Asche, gasförmige Oxide und natürlich das als Treibhausgas in Verruf gekommene Kohlendioxid. Selbst bei idealen Bedingungen sprich hohen Temperaturen und optimierter Sauerstoffzufuhr, wie sie moderne Krematorien gewährleisten, lässt sich ein Schadstoffausstoß kaum unterbinden. Andererseits ist die Verbrennung nicht die einzig mögliche Umsetzung des christlichen Fundamentalprinzips der Genesis: „Gedenke, oh Mensch, dass du aus Staub bist und zu Staub wieder zurückkehrst.“ (Kapitel 3,19) Der Weg zum Staub ist allerdings lang, denn ein gemeinsames Problem aller Bestattungsmethoden ist das Wasser, das etwa 70 % des Leichengewichts ausmacht. Für die Erdbestattung ist Wasser Grundlage der Fäulnis. Bei der Feuerbestattung muss es durch einen hohen Energieaufwand erst verdampft werden, bevor die Karbonisierung eintreten kann.

Es gibt aber Möglichkeiten, das Wasserproblem auf andere Weise zu lösen, denn seit einiger Zeit wird ein Hightechverfahren eines schwedischen Bestattungsunternehmens angeboten, das modernste Kryotechnik mit Vakuumtrocknungsmethoden kombiniert. Die dabei anfallenden Überreste sind mehr als Asche: gefriergetrocknetes, amorphes Leichenpulver, das in Böden schnell und rückstandsfrei kompostiert werden kann.

Der Schock der Kälte

Naturgemäß erfordert die Kryobestattung mehrere Schritte. Der erste folgt dem herkömmlichen Schema. Der Leichnam wird in einen Sarg gelegt und um die bei der Erdbestattung notwendige Fäulnis zu vermeiden, wird der Leichnam – wie manch frisch gekaufter Sonntagsbraten zur späteren Verwendung – bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ für eine gewisse Zeit eingefroren. Das körpereigene Wasser friert dabei zu Eiskristallen und chemische Reaktionen und biologische, enzymatische Verfallsprozesse verlangsamen sich dabei dramatisch. In einem zweiten Schritt wird der Leichnam samt Sarg in flüssigen Stickstoff getaucht, dessen Temperatur von $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ als Schockfroster dient. Bei Leichen hat er eine ganz besondere Aufgabe. Die bereits eingefrorenen Totenkörper werden dadurch noch weiter abgekühlt. Es mag auf ersten Blick vollkommen unsinnig erscheinen, bereits eingefrorene organische Materialien noch weiter zu frosten. Allerdings ist dies für die Kryobestattung allein aus physikalischen Gründen unverzichtbar. Dazu müssen wir uns in der dritten Stufe einen kleinen Ausflug in die molekulare Welt gestatten. Muskelfasern, Bindegewebe und Knochenmaterial bestehen letztlich aus den verschiedensten Proteinen und diese sind nichts anderes als lange, kettenförmige Moleküle. Dazwischen befinden sich noch, je nach voraus-

Biotechnica Halle 9 · C26

Biochromatografie

- Beschleunigen Sie Ihre Bioseparationen um Faktor 3 mit KNAUER Bioline LC-Systemen und hochauflösenden Glassäulen.
- Sparen Sie Kosten und Platz durch die einzigartige Benchtop-Kühlung für das gesamte System.

forward-thinking

KNAUER Bioline

KNAUER

Wissenschaftliche Gerätebau
Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH
Berlin, Germany
Tel: +49 (0)30 809727-0

www.knauer.net

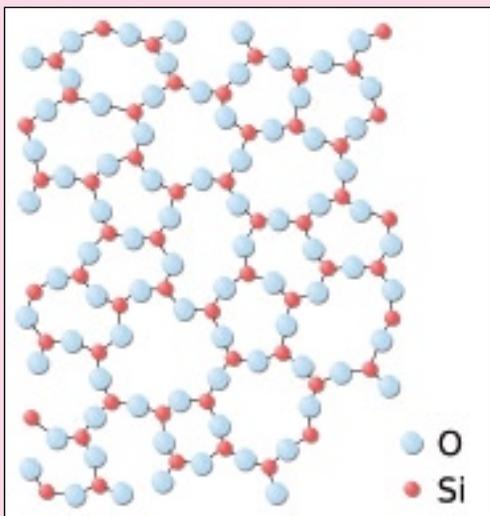
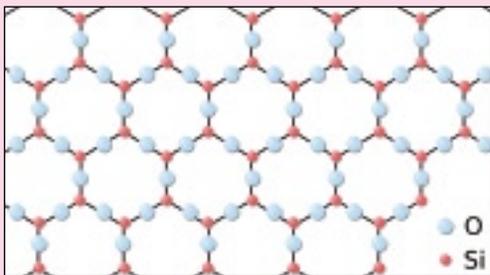


Abb. 1 SiO_2 Fensterglas, kristalline vs. amorphe Struktur. Die Anordnung der Atome ist in amorphen Strukturen nicht regelmäßig. Die Atom- und Molekülpositionen entsprechen einer „eingefrorenen Flüssigkeit“. Aus der dadurch sehr eingeschränkten Moleküldynamik ergibt sich immer ein sehr sprödes Bruchverhalten. Gläser brechen leicht.

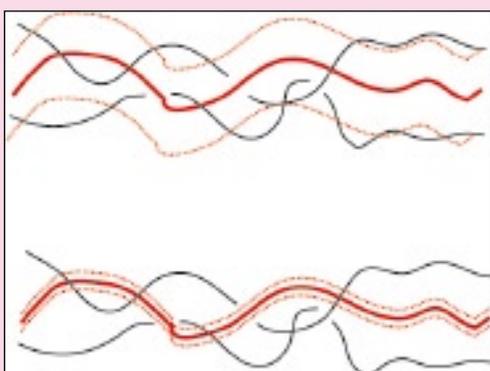


Abb. 2 Der Glasübergang bei langen kettenförmigen Molekülen: Die Moleküle können sich bei hohen Temperaturen auf großen Skalen bewegen, wie etwa durch die dicke „Röhre“ angedeutet. Im eingefrorenen Zustand ist dies nicht mehr der Fall, die „Röhre“ wird immer enger, die Ketten unbeweglicher. Das Material wird dabei spröde, denn die eingebrachte Energie, etwa durch hochfrequente Deformationen, kann nicht mehr schnell genug „dissipieren“, d.h. von der Umgebung aufgenommen werden. Schnelle Deformationen, ausgelöst durch bestimmte Frequenzen in einer externen Bewegung, bringen das Material daher zum Brechen.

gegangenem Lebensstil, Fette und andere kleine Moleküle als „Lösungsmittel und Weichmacher“. Wie bei allen Materialien bestimmt die Molekülbewegung deren Elastizität und somit die Beweglichkeit des ganzen Körpers [2,3]. Je stärker sich die Moleküle bewegen können, desto deformierbarer und elastischer ist der ganze Materialkörper. Selbst bei -18°C bewegen sich diese Moleküle noch kräftig hin und her.

Der Glasübergang der Leiche

Durch weitere Absenkung der Temperatur während des Frostens im flüssigen Stickstoff wird aber dieses Molekülgewackel noch weiter eingeschränkt, bis bei sehr tiefen Temperaturen die Moleküle fast unbeweglich erscheinen. Die sichtbare Folge ist so dramatisch wie simpel: Die Körper werden extrem spröde und brechen wie Glas. Ein kleines Experiment zeigt dies. Ein flexibler und dehnbarer Gummischlauch wird nach dem Eintauchen in flüssigen Stickstoff hart und spröde. Kein Wunder, denn wie soll sich Gummi dehnen lassen, wenn dessen Moleküle starr auf ihren Plätzen verharren? Physiker sprechen daher vom „Glasübergang“ [3]. Schlägt man dann mit einem Hammer auf den so verglasten Schlauch, zerbirst dieser in viele kleine Trümmer. Wie Fensterglas. Der Stickstoffbestatter unterzieht also den Leichnam einem Glasübergang. Der tote Körper „erstarrt glasig“ und wird dabei spröde. Somit ergibt sich die vierte Stufe von selbst. Am Leichnam wird im glasigen Zustand mit wohl definierten Kräften, Auslenkungen und Frequenzen gerüttelt. Der spröde Körper zerspringt da-

bei weitgehend. So bleibt nichts weiter übrig als ein Granulat.

Wasserentzug durch Gefriertrocknen mit anschließender Reinkarnation

Im fünften Schritt wird dieses Granulat gefriergetrocknet [4]. Hierbei wird dem organischen Pulver unter Vakuum das Wasser entzogen. Während dieses Prozesses sublimiert das Wasser vollständig. Aus Eis wird Dampf – eine flüssige Phase wird vermieden. Das Granulat wird somit staubtrocken. Der sechste Schritt ist wieder profaner. Das trockene Pulver muss noch von metallischen Rückständen – etwa Prothesen, Zahnersatz und dergleichen – mithilfe von Sieben und Metallabscheidern befreit werden. Schon reduzieren sich die Lebensspuren dabei auf etwa 25 kg organisches Trockenpulver in kompostierbarer Zusammensetzung.

Im siebten und letzten Schritt können die gereinigten, gefriergetrockneten und vollkommen geruchsfreien sterblichen Überreste begraben werden. Sinnigerweise schlagen die Stickstoffökobestatter dazu einen kleinen Sarg aus Mais- oder Kartoffelstärke vor, der praktisch klimaneutral innerhalb eines Jahres vollkommen verrottet. Einer „Reinkarnation“ auf molekularer Ebene steht nichts mehr im Wege und die über das Grab gepflanzten Rosen recken sich, human-biodynamisch gedüngt, stramm gen Himmel. Abgesehen von der spannenden Wissenschaft um die Kryobestattung mag dies für viele ein tröstlicher Gedanke sein.

Abb 3 Bruchstücke eines Hähnchenschenkels, der in einem Laborexperiment in flüssigem Stickstoff gefroren und mit einem Hammer zerschlagen wurde. Die Bruchstücke mit sehr unterschiedlicher Größe wurden danach gefriergetrocknet.



Fazit

Die Methode der Kryobestattung ist eine faszinierende Anwendung moderner Methoden der Materialforschung. Andererseits sind viele Prozesse auf molekularer Ebene noch nicht verstanden, sodass sich der Ablauf noch optimieren ließe.

Literatur:

- [1] Glaser, R. (2004). *Biophysics: An Introduction*, Springer, Berlin, Heidelberg, Wien
- [2] Matsuoka, S. (1976) *Advances in Chemistry*, **154**, 1-7
- [3] Elliott, S.R. (1983) "Physics of Amorphous Materials", London: Longman Group Ltd
- [4] Rey, L., May, JC (2004) eds. "Freeze drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products" Marcel Dekker, New York.



→ vilgis@mpip-mainz.mpg.de



Molekulare Hintergründe und physikalische Probleme

Glas und Leiche

Mit dem physikalischen Begriff „Glas“ wird meist Fensterglas assoziiert, das im Wesentlichen aus Siliziumdioxid SiO_2 besteht und zu einem „Netzwerk“ verknüpft ist. Das Besondere an Gläsern ist ihre amorphe unregelmäßige Struktur. Die Atome sind nicht regelmäßig als Gitter angeordnet, sondern ihr Abstand zueinander unterliegt einem gewissen Zufallsprinzip. Gläser sind spröde und brechen leicht.

Ein Leichnam unterscheidet sich von diesem einfachen Glas in vielerlei Hinsicht. Der chemische Aufbau von Fensterglas ist relativ einfach: Siliziumoxidmoleküle sind zu einem molekularen Netzwerk verknüpft. Daher ist dessen Glasübergangstemperatur (oder Erstarrungstemperatur) genau festgelegt. Der tote menschliche Körper besteht allerdings aus einer Vielzahl von Molekülen unterschiedlicher Größe und Zusammensetzung, etwa den fibrillären Muskelproteinen wie Aktin oder Myosin, dem Bindegewebe Kollagen, eingelagerten Fetten und vielen weiteren Komponenten. Die Glastemperatur eines derartigen komplex strukturierten, molekularen Mischsystems gibt es gar nicht, der Glasübergang erstreckt sich über einen breiteren Temperaturbereich. Zwar kommen

beim Einfrieren bei -196°C die meisten thermischen Molekülbewegungen praktisch zum Stillstand, dennoch ergeben sich aus der molekularen Zusammensetzung Probleme. Etwa für das Rütteln, mit dessen Hilfe der gefrorene Leichnam pulverisiert werden soll. Dabei wird je nach Frequenz und Amplitude Energie eingetragen, die sich aufgrund molekularer Reibungsprozesse und Resonanzen wiederum in Wärme umwandelt. Für räumliche Bereiche mit sehr niedriger Glastemperatur ist lokales „Auftauen“ nicht ausgeschlossen. Dies steht wiederum einer feinkörnigen Pulverisierung im Wege. Aus Sicht der Physik wäre es daher besser, die Gefriertrocknung würde vor der Pulverisierung erfolgen.

Das Problem der Knochen

Stabilität und Bruchverhalten der porösen Knochenstruktur sind von unterschiedlicher Natur. Röhrenknochen lassen sich im Vergleich zu platten Knochen, auch bei sehr tiefen Temperaturen nur sehr schwer in feinkörniges Granulat brechen. Daher muss das Frequenzspektrum wohl ausgewählt werden. Versuche etwa mit in Stickstoff getauchten Hähnchenschenkeln zeigen diese Probleme deutlich: Es bilden sich beim Zerschlagen mit einem Hammer relativ große Bruchstücke. Siehe Foto auf Seite 60.

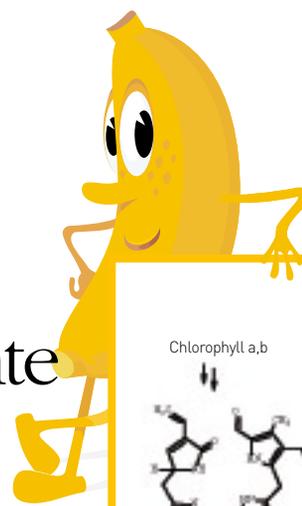
Höchste Qualität zum fairen Preis!

- Lösungsmittel
- Säuren & Laugen
- Salze
- Biochemikalien
- Reagenzien & Standards
- Maßlösungen
- Fertignährmedien
- Kundenspezifische Lösungen
- Bulk- / Produktionschemikalien

PROLABO[®]

Weitere Informationen unter
<http://de.vwr.com>
oder
chemie@de.vwr.com

VWR International GmbH
Hilpertstraße 20A
64295 Darmstadt
Tel.: 06151/3972-0



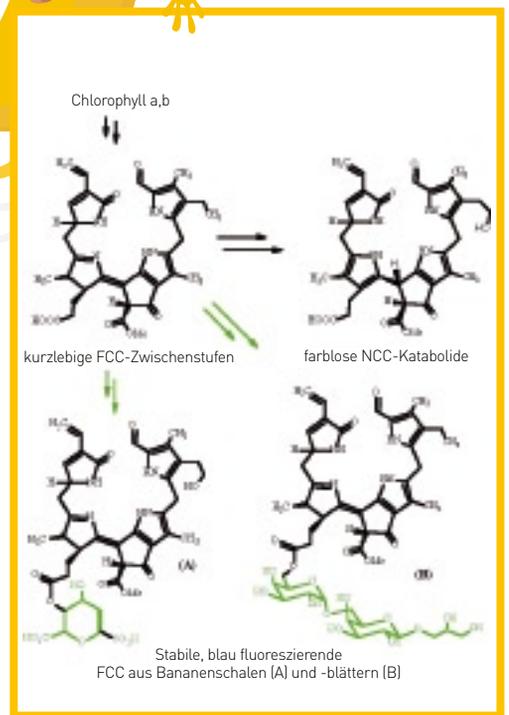
Luminiszierende Bananenfrüchte – Chlorophyll-Katabolide

Das Grün der Pflanzen im Frühling und das Herbstlaub mit seinen herrlichen Farben ist ein eindrucksvolles Naturschauspiel, dem sich wohl niemand entziehen kann. Gleichwohl fragt man sich, wo das grüne, Xanthophylle und Carotinoide überdeckende Chlorophyll verblieben ist. Etwa 10^9 t Chlorophyll werden jedes Jahr von Pflanzen synthetisiert und wieder abgebaut. Seit einiger Zeit weiß man, dass zunächst farblose, nicht fluoreszierende Katabolide (NCC) entstehen. Alle NCCs, die bisher aus verschiedenen, senszenten Blättern isoliert wurden, sind metallfreie, lineare Tetrapyrrole mit dekonjugierten Pyrroleinheiten, entstanden durch oxidative Ringöffnung des Porphyrin-systems und Verlust des zentralen Magnesiums.

Die Entwicklung von gelben und roten Farben während des Reifungsprozesses von Äpfeln und Birnen sind ein Hinweis für den Abbau von Chlorophyll in den zunächst grünen Früchten. Tatsächlich konnten von der Arbeitsgruppe von B. Kräutler NCC-Abbauprodukte auch in den Fruchtschalen

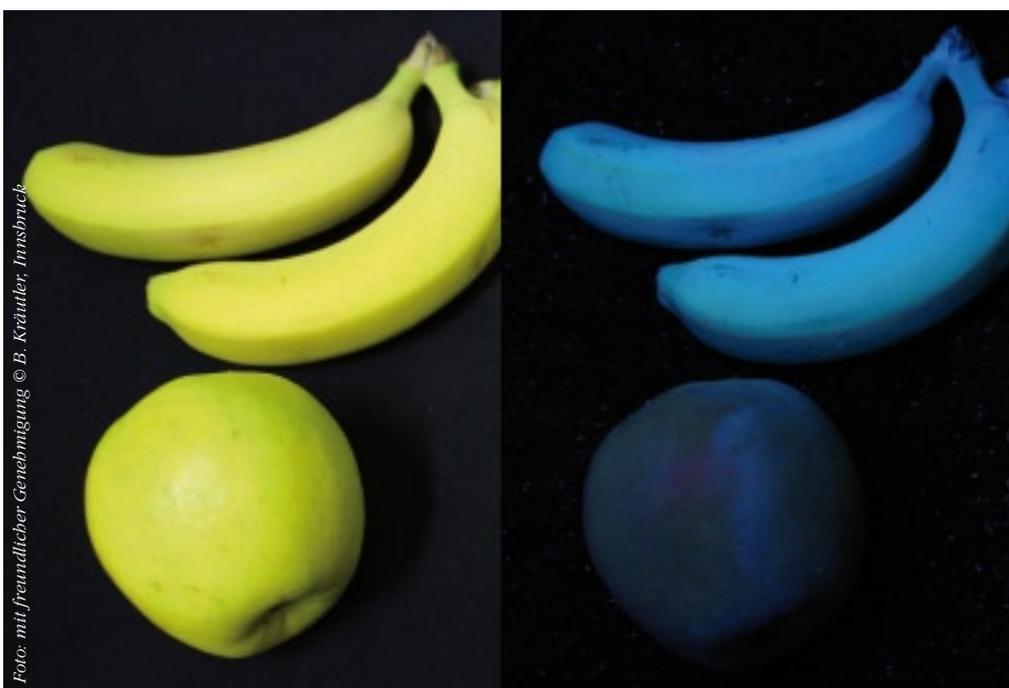
identifiziert werden (Eur. J. Org. Chem. **2009**, 21–31), nachdem schon in den alternden Blättern von Apfel- und Birnbäumen dieselben Substanzen identifiziert worden waren.

Während des Chlorophyllabbaus treten in alternden Blättern auch fluoreszierende Katabolide (FCC) als kurzlebige Intermediate auf, die aber in einem nicht enzymatischen Prozess rasch unter Säurekatalyse zu NCCs isomerisieren. Im Gegensatz dazu werden, wie wieder die Gruppe um B. Kräutler herausfand (Angew. Chem. **2010**, 122, 5300–5304), in alternden, gelben Blättern von Bananestaude stabilen Chlorophyll-Katabolide (FCC) angereichert, die unter UV-Licht eine intensive blaue Lumineszenz zeigen. Ähnliche Substanzen werden auch in reifenden Bananenschalen gefunden (B. Kräutler et al. Angew. Chem. **2008**, 120, 9087–9091). Auch sie fluoreszieren blau und werden nicht weiter in NCCs umgewandelt. Bemerkenswert ist außerdem, dass in den alternden Blättern und in Bananenschalen nur Spuren von NCCs gefunden werden.



Die Analyse ergab, dass bei den bisher identifizierten FCCs die Propansäurefunktion des Tetrapyrrols mit einer Dihydropyran-(Daucinsäure) bzw. einer Digalactosylglyceryl-Einheit verestert ist. Sie sind damit ein neuer Typ eines mehrfach funktionalisierten Tetrapyrrols und damit ein neuer Vertreter beständiger („persistenter“) FCCs. Die Existenz veresteter Propansäureseitenketten erklärt das Fehlen von NCC in den Bananenblattextrakten, denn die freie Propansäurefunktion ist essenziell für die Bildung von NCCs aus FCCs.

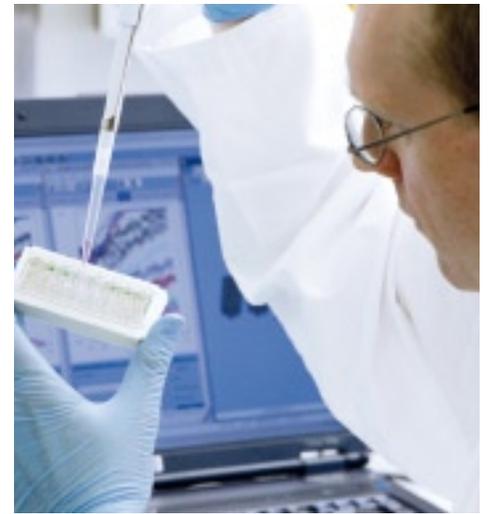
Bis heute liegen noch keine gesicherten Befunde für eine physiologische Funktion der linearen Tetrapyrrole vor. Das ist erstaunlich, denn die Abbauprodukte des mit dem Chlorophyll verwandten Häms erfüllen wichtige physiologische Funktionen. Der Chlorophyllabbau scheint hauptsächlich ein Entgiftungsprozess zu sein. Immerhin haben aber die Arbeiten von B. Kräutler gezeigt, dass die Abbauprodukte vom NCC-Typ bemerkenswerte antioxidative Eigenschaften besitzen und bei Obst möglicherweise von größerer Bedeutung sind. Mit der Entdeckung der FCCs muss jedenfalls die bisherige Auffassung revidiert werden, dass Chlorophylle über einen allgemeinen Weg zu NCCs als Endprodukten abgebaut werden. Und es bleibt die Frage, ob FCCs und andere Chlorophyllkatabolide nicht doch eine physiologische Bedeutung haben könnten.



Photos von Bananen und eines Golden Delicious Apfels

bei Tageslicht (links) und unter ‚Schwarzlicht‘ (bei Bestrahlung mit einer Laboratoriums-UV-Lampe, bei 366 nm, rechts). Die Banane zeigt – im Gegensatz zum Apfel – eine deutliche blaue Lumineszenz, die man bei UV-Licht sehen kann.

→ GS



Er erkennt, was bei wem am besten wirkt.

Jeder Mensch ist anders – auch genetisch.

Deshalb setzen wir auf Personalisierte Medizin: Unsere Bereiche Pharma und Diagnostics arbeiten gemeinsam an Tests und Wirkstoffen, um Therapien besser auf die Bedürfnisse von Patienten abzustimmen.

Unsere Innovationen helfen Millionen Menschen, indem sie Leid lindern und Lebensqualität verbessern. Wir geben Hoffnung.

www.roche.de



Innovation für die Gesundheit

Online puzzeln für die Wissenschaft



Menschen vertun am Computer eine Menge Zeit mit Spielen und Surfen. Könnte man mit der dafür aufgewendeten Energie nicht auch etwas Sinnvolleres anfangen? Wie wäre es zum Beispiel, wenn man ganz nebenbei knifflige wissenschaftliche Probleme lösen würde?

► **foldit – Origami mit Aminosäuren**
<http://fold.it/portal/>

Die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von Proteinen gehört zu den großen Herausforderungen der Biochemie. Proteine sind aus Aminosäuren aufgebaut, die wie Perlen einer Kette miteinander verknüpft sind. Allein die bekannte Reihenfolge der Aminosäuren sagt noch nichts über die räumliche Struktur des gefalteten Proteins aus. Proteine drängt es, ihre hydrophoben Bereiche im Innern zu verbergen, möglichst weit weg vom Wasser, das sie umgibt. Einzelne Aminosäuren richten sich nach ihren Nachbarn aus, Ladungen beeinflussen sich gegenseitig und Wasserstoffbrückenbindungen werden ausgebildet. Maximiere solche Interaktionen, dann ist die beteiligte Energie minimiert – ein typisches Minimierungsproblem.

Für theoretische Vorhersagen von Proteinstrukturen braucht es gewaltige Rechenkapazitäten, die schnell die größten Computer überfordern. Denn schon bei einer kurzen Aminosäuresequenz ist eine astronomische Anzahl von möglichen Konfigurationen zu testen.

Alles hatte mit Rosetta@home angefangen. Die Entwickler hatten zur Berechnung von Proteinstrukturen ein Netzwerk aus vielen privaten PCs eingesetzt, um Rechnerkapazität zu gewinnen. Foldit zapft nun auch die Bediener als intelligente Ressource an, denn Menschen können dank ihrer Intuition, was Computer nicht vermögen. So errechnet der Rosetta-Algorithmus gute erste Vorschläge, das weitere fine-tuning gelingt aber dem menschlichen Gehirn viel besser. Und besser noch als ein Kopf ist die Kooperation von vielen. So schneiden Online-Groups bei der Lösung der gestellten Aufgaben regelmäßig am besten ab.

Die besten Lösungen werden ausgewertet und schließlich für die Interpretation von kristallografischen Daten zu Grunde gelegt. Die Fähigkeit zur visuellen Problemlösung bereichert am Ende alle, Spieler, Entwickler und Biochemiker.

Literatur: Seth Cooper et al. (2010) Predicting protein structures with a multiplayer online game. Nature 466, 756-760. Besonders nett: als Letztes werden in der Autorenlite „Foldit players“ genannt.

→ MM

Foldit geht einen neuen Weg. Das Onlinecomputer-spiel lässt die beste aller Strukturen durch Spieler finden, die dazu kein biochemisches Grundwissen mitbringen müssen.



Foldit – einfache Regeln, klares Ziel. Es gilt der energetisch optimierten Proteinstruktur so nahe wie möglich zu kommen. Einzelspieler oder Teams wetteifern um smarte Lösungen.

LOUNGES 2011
15. bis 17. Februar 2011 · Messe Karlsruhe

HygieniCon
FACILITY LOUNGE
GMP LOUNGE
OUTSOURCING LOUNGE
PHARMTECH LOUNGE
REINRAUM LOUNGE
WASSER LOUNGE

Neue Lounge-Themen
ANALYTIC LOUNGE
IPM LOUNGE
POWDER LOUNGE

Willkommen zu den Lounges 2011

Das erfolgreiche Kommunikationskonzept mit der besonderen Atmosphäre

- mehr als 200 Aussteller und Partner
- über 100 Vorträge für Experten und Neueinsteiger
- Aktionsbühnen zum Mitmachen
- informative Produktshows mit vielen Neuheiten

Die innovative Fachveranstaltung mit dem einzigartigen Ambiente. An drei Tagen heißt es auf über 12.000 m² Fläche networken und sich weiterbilden.

Alle Informationen und die Ausstellerregistrierung finden Sie unter:

WWW.NEW-LOUNGES.DE

messen

Neuheiten + Fachwissen + Community = die LOUNGES 2011

Neuheiten sehen, Innovationen bewerten, Vorführungen miterleben, an vielfältigen Fachvorträgen teilnehmen, die eigenen Netzwerke pflegen und ausbauen sowie das neueste Branchengeflüster hören – das sind die LOUNGES 2011 vom 15. bis 17. Februar 2011, die bereits zum fünften Mal in Karlsruhe stattfinden.

„Den Erfolg unserer Veranstaltung messen wir an der Zufriedenheit der Fachbesucher. Nur ein entspannter, gut aufgelegter Teilnehmer ist ein idealer Gesprächspartner“ sagt Jennifer Würsching, die Geschäftsführerin des Veranstalters INSPIRE GmbH. Über 4.800 Besucher im Jahr 2010 geben ihr recht.

Neben den „Klassikern“ der LOUNGES der „HygieniCon“, der „Facility-Lounge“, der „GMP-Lounge“, der „Wasser-Lounge“, der „Outsourcing-Lounge“ und der „Reinraum-Lounge“ gibt es wieder neue Themenbereiche.

Erstmals findet in 2011 die „Analytik-Lounge“ statt

Hier werden in Zukunft u.a. die Themen von Auftragsanalytik, Automatisierung über Element- und Spurenanalytik, Filtration, GLP (Good Laboratory Practice) bis hin zur Lebensmittelanalytik und Online-Analytik sowie Pharmazeutische Analytik, Prozessanalytik/PAT behandelt. Das begleitende Vortragsprogramm Analytik stellt u.a. GLP, Prozessanalytik, Auftragsanalytik, Mikrobiologische Kontrollen, Analysensysteme, LIMS und Labor-IT, von Fachleuten vorgetragen, vor.

Ebenfalls neu in 2011 ist die „IPM-Lounge“

In diesem Bereich des Integrierten Pest Managements geht es um Hygiene und Schädlinge in der Lebensmittel- und Phar-

maproduktion. Hierfür sollen u. A. Materialien gegen Vorrats-, Material- und Gesundheitsschädlinge, Insektizide, Rodentizide, Biozide und Monitoringsysteme vorgestellt werden.

Neue Wege mit der „Powder-Lounge“

Künftig werden hier die Themen der Herstellung fester Produkte mit allen notwendigen Produkten und Dienstleistungen bis hin zur Qualitätskontrolle, gezeigt. Die dazu vorbereiteten Vorträge behandeln die Herstellprozesse, die Prozessautomation, die Verpackungsprozesse sowie Containment und noch weitere Themen aus der „Pulver-Welt“.

Über 100 Einzelvorträge

Alle Lounge-Themen sind hier mit namhaften Referenten aus der Praxis abgebildet. Wie bisher sind die Aktionsbühnen ein Fach-Publikumsmagnet. Innerhalb der Ausstellungs-Lounge gibt es an allen 3 Veranstaltungstagen über 20 Aktionsbühnen und Bereiche mit Vorführungen. Auf den Aktionsbühnen können Besucher direkt ins Geschehen eingreifen und mit Experten über Vorgehensweisen diskutieren. „Learning by Doing“ wird hier großgeschrieben.

→ **Weitere Infos und Registrierung als Aussteller oder Fachbesucher unter www.new-lounges.de**

Erste Key-Player angemeldet

analytica Vietnam jetzt in Ho Chi Minh City

Nach der erfolgreichen Premiere 2009 geht die analytica Vietnam vom 7. bis 9. April 2011 in die zweite Runde. Die vietnamesische Tochter der internationalen Leitmesse analytica findet 2011 erstmals in Ho Chi Minh City, im Saigon Exhibition & Convention Center (SECC), statt.



Damit stärkt die analytica ihre Präsenz auf dem vietnamesischen Markt und baut zugleich ihr Netzwerk in Asien weiter aus. Bereits jetzt haben sich zahlreiche Branchenführer wie Analytik Jena, Merck, JSC, Shimadzu und Tramet angemeldet. Ausgerichtet wird die analytica Vietnam 2011 von der Messe München International (MMI) und deren Tochtergesellschaft IMAG (International Fair and Exhibition Service) sowie der National Agency for Science and Technology Information (NASATI).

Wachstumsmarkt Vietnam

Der Importwert bei Laborgeräten sowie in der Chemie- und Pharmaziebranche lag 2009 bei insgesamt 17 Milliarden US-Dollar

und in der ersten Jahreshälfte 2010 bei 8,8 Milliarden US-Dollar. Weiteres Zukunftspotenzial wird zudem in der Biotechnologie gesehen.

analytica Vietnam Conference

Auch 2011 wird die analytica Vietnam von einer wissenschaftlichen, hochkarätig besetzten Konferenz begleitet. Internationale und vietnamesische Referenten stellen ihre aktuellen Studien vor und präsentieren Forschungs- und Entwicklungstrends aus den Bereichen Analytik, Labortechnik und Biotechnologie.

→ **analytica Vietnam unter**
www.analyticavietnam.com

On the road again

Das Team von succidia ist viel unterwegs – Sie werden darüber noch einiges lesen können. Unsere Hefte kommen sehr gut an – das gibt uns Power für die neuen Pläne im kommenden Jahr.

ETA und ETA green mit der ersten internationalen Ausgabe waren auf der EU PVSEC – European Photovoltaic Solar Energy Conference, dem weltgrößten Solarstromkongress in Valencia. Anschliessend mit neuen Erfolgen auf der HUSUM WindEnergy an der Nordsee.

Ein ganz anderes Publikum haben wir in der Schweiz, in Basel auf der ILMAC getroffen. Internationaler Treffpunkt für die Pharma- und Chemiebranche sowie für Fachleute

aus der Biotechnologie. Wir waren aktiv mit LABOR&MORE, der neuen Schwester Zeitschrift CHEMIE&MORE und einem ganz neuen Magazin für das Proben Management QUANTOS.

Aktuell sind wir auf der BIOTECHNICA in Hannover. Nach Hannover treffen Sie uns wieder im Verlag – ganz kurz – denn dann steht unser 1. SPORT-MEDIZINKONGRESS auf dem Stundenplan in der ARCUS Sportklinik in Pforzheim. Lesen können Sie darüber in den nächsten Ausgaben von MedicalSportsNetwork - dem spannenden Magazin für Medizin und Profisport.

→ **JPM**

Evolution of business and research



Diagnosics and Therapeutics

Conferences@BIOTECHNICA:

- 1st Molecular Diagnostics Europe
- 2nd PEGS Europe – Protein & Antibody Engineering Summit
- Stem Cells
- Forensics

Cambridge
Healthtech
Institute
Your Life Science Network

Life Science Research
Unternehmen
im Verband der
Diagnostica-Industrie VDGI

Europe's No. 1 in Biotechnology
and Life Sciences

TRADE FAIR | CONFERENCES
PARTNERING | CAREER | AWARD

BIO
TECHNICA

Hannover, 5–7 October 2010

www.biotechnica.com

Trennung von Steviolglykosiden

René Borstel, Abteilung Säulen, Phasen, Applikationen, KNAUER

Steviolglykoside sind verantwortlich für den süßen Geschmack der Blätter der Stevia-Pflanzen (ca. 200 Arten), die schon seit Jahrhunderten bei den Einwohnern von Brasilien und Paraguay bekannt sind. Die Süßkraft dieser Substanzen ist etwa 75- bis 450-fach stärker als die von Saccharose und sie zeigen auch nicht den bitteren Nachgeschmack vieler bekannter Süßstoffe. Steviolglykoside sind praktisch kalorienfrei und unterliegen keiner Zersetzung durch Mikroorganismen. Daher unterdrücken diese Substanzen auch die Bildung von Karies und Plaque.

Die vier wichtigsten Vertreter der Steviolglykoside (Abb. 1) in den Blätterextrakten sind das Steviosid mit einem Anteil von 5–10%, das Rebaudiosid A mit einem Anteil von 2–4%, das Rebaudiosid C mit einem Anteil von 1–2% und das Dulcosid A mit einem Anteil von 0,5–1% der gelösten Substanzen.

Bisher sind die Steviolglykoside in der EU offiziell nicht als Lebensmittelzusatz zugelassen. Im Frühjahr 2010 wurde jedoch von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine positive Bewertung zur Sicherheit von Steviolglykosiden veröffentlicht, die eine baldige Zulassung in der EU höchstwahrscheinlich macht. Daher wird eine robuste und sensitive Quantifizierungsmethode für gereinigte Stevia-Extrakte mit den 4 Steviolglykosiden benötigt.

Methode

Eine geeignete Methode zur Bestimmung der Steviolglykoside aus Pflanzenextrakten wird nachfolgend beschrieben.

Probenvorbereitung

Etwa 2g getrocknete und gemahlene Stevia-Pflanzenblätter, genau gewogen, werden mit 20ml Wasser bei 70 °C unter Rühren extrahiert. 1ml dieser Mischung wird dann auf eine vorkonditionierte C2-SPE-Kartusche gegeben und mit Wasser sowie einer 20%igen Methanolmischung gewaschen. Anschließend wird die Kartusche so lange mit 80%igem Methanol gespült, bis ein Volumen von 62ml erreicht wird.

Herstellung der Standardlösungen

Je 2,5mg von Steviosid und Rebaudiosid A werden in einen 10ml Messkolben gewogen, in einer kleinen Menge einer 80%igen wässrigen Methanolmischung gelöst und der Kolben mit einer 80%igen wässrigen Methanolmischung bis zur Marke aufgefüllt. Von dieser Stammlösung (250µg/ml) werden Verdünnungen der Konzentration 100µg/ml, 50µg/ml, 10µg/ml und 1µg/ml hergestellt.

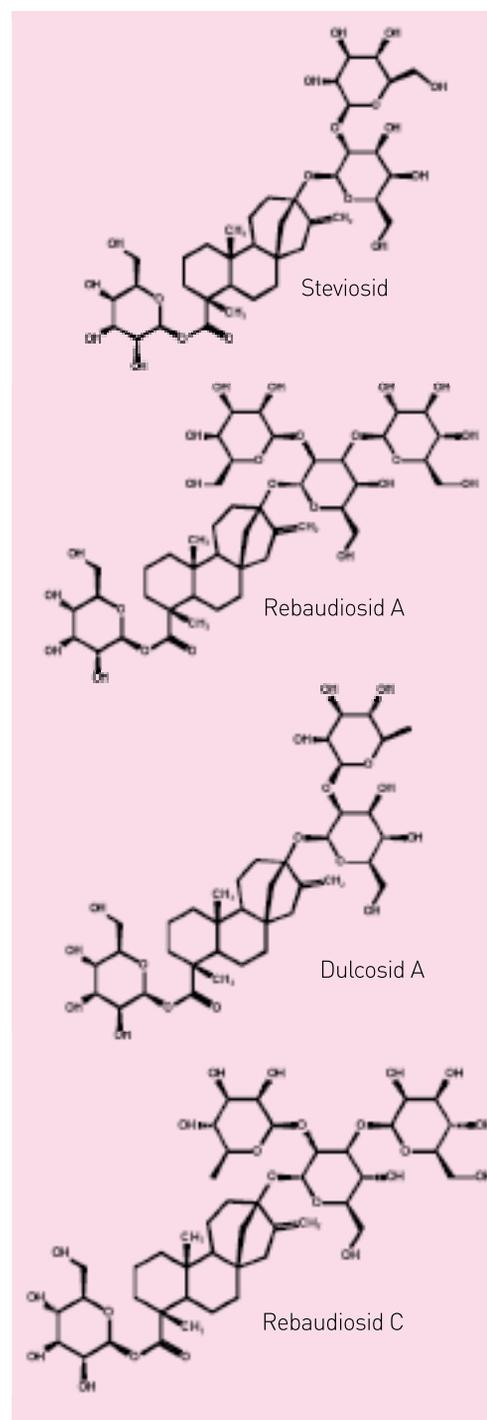


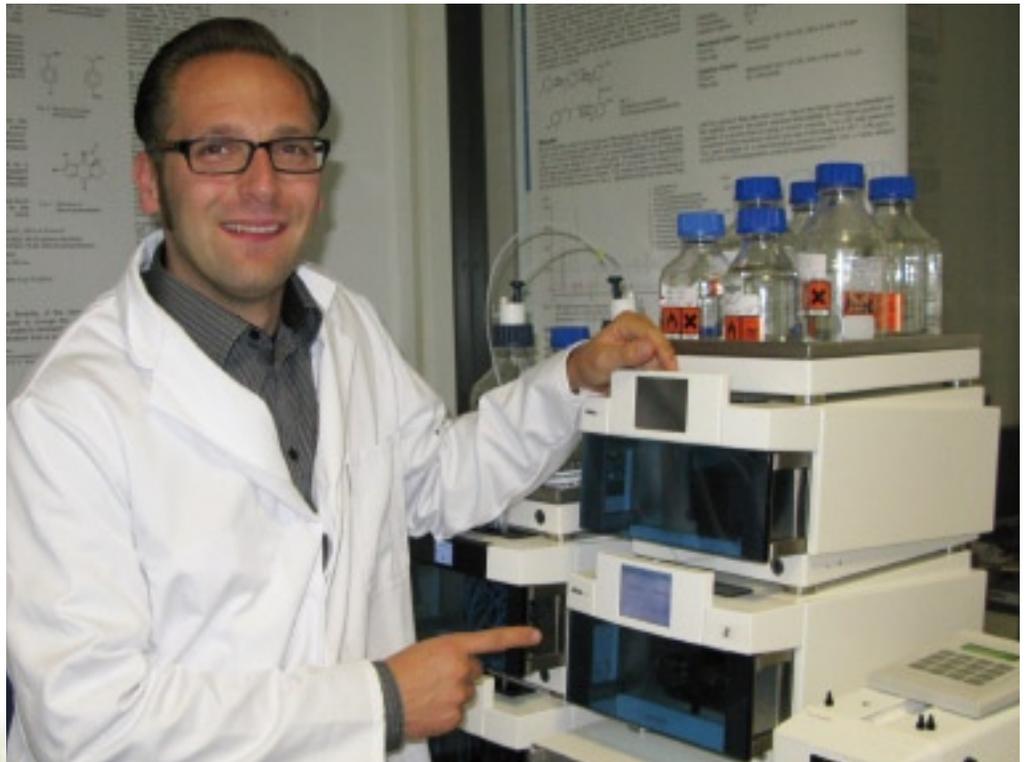
Abb. 1
Chemische Struktur der Steviolglykoside

Empfohlene Gerätekonfiguration

Diese Applikation benötigt ein isokratisches HPLC-System, welches mit einem Degasser, einem Autosampler, einem Säulenofen und einem PDA-Detektor ausgerüstet ist. Hier wurden ein Smartline HPLC-System (Knauer) mit Smartline Pumpe 1000, inkl. 10ml Pumpenkopf, ein Smartline Manager 5000 mit Degaser, ein SmartMix statischer Mischer, ein Autosampler 3950, ein Smartline Ofen 4050, ein Smartline PDA Detektor 2800, eine 10mm Flusszelle und der ChromGate Software eingesetzt.

HPLC-Methodenparameter

Säule	Eurospher 100-5 NH ₂ , 150 x 3 mm (Knauer)
Mobile Phase	Acetonitril/Wasser 80:20 (v/v)
Flussrate	1,0 mL/min
Injektionsvolumen	10 µL
Säulentemperatur	35 °C
Systemdruck	50 bar
Detektion	UV bei 210 nm
Laufzeit	10 min



René Borstel geb. 1978, studierte Chemie mit der Spezialisierung Analytische Chemie an der Hochschule Aalen und beschäftigte sich in seiner Abschlussarbeit mit der Automatisierung von SFC-Methodenentwicklungen an pharmazeutischen Wirkstoffen mit anschließender Methodvalidierung. Nach dem beruflichen Einstieg in die instrumentelle Analytik arbeitet er seit 2007 in der Abteilung Säulen, Phasen und Applikationen der Firma KNAUER als HPLC – Applikationsspezialist und bearbeitet damit die Gebiete der Entwicklung von Kundenmethoden für die (U)HPLC und der HPLC-Säulenberatung.

Referenzstandards und HPLC-Servicedienste für die Analytik von *Stevia rebaudiana*

Möchten Sie etwas essen oder trinken, von dem Sie nicht wissen, was darin enthalten ist?

Die Diskussion um *Stevia rebaudiana*-Glycoside als Zuckeraustauschstoffe ist deshalb begründet, weil in den Blattextrakten eine beträchtliche Anzahl von Glykosiden vorliegt, die im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens auf Unbedenklichkeit hin geprüft werden müssen. Unabhängig davon, welche steviahaltigen Lebensmittel künftig verzehrt werden, ist die Prüfung auf Inhaltsstoffe unerlässlich. Beispielsweise ist Rebaudiosid A die am wohlschmeckendste Substanz in Bezug

auf „Süße“ – daher muss dieses Glykosid auch in einer hohen Reinheit vorliegen, um als Standardsubstanz zu dienen. Für diesen Zweck bietet LGC-Standards das beste Know-How in Bezug auf Standardsubstanzen und -kits rund um die Stevia-Pflanze an. Damit wird die Identifizierung und Quantifizierung von z.B. Rebaudiosid A, B, C, Steviosiden und Isosteviol in Pflanzenextrakten und Fertigerzeugnissen mittels HPLC sicher.

Weitere Informationen unter:
www.lgcstandards.com

ChromChat

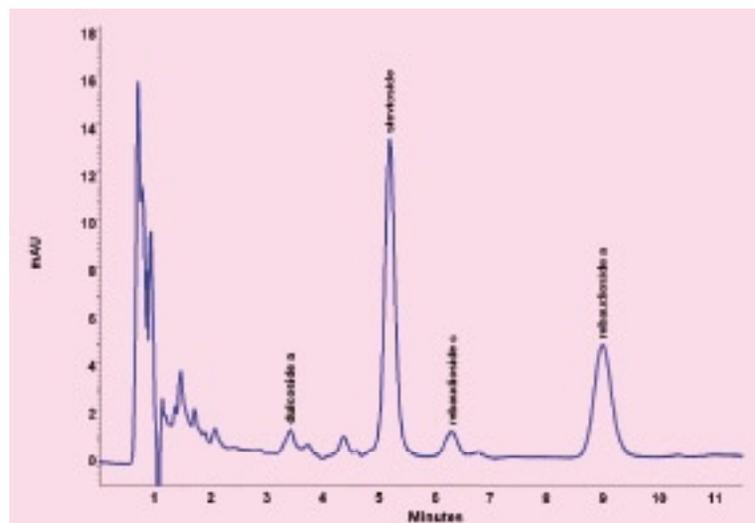


Abb. 2 Trennung eines Stevia-Pflanzenextraktes

Substanz	t _R (min)	C _{absolut}	C _{Pflanze}
Steviosid	5,197	69,248 µg/ml	42.93 mg/g Pflanze
Rebaudiosid A	9,017	50,211 µg/ml	31.13 mg/g Pflanze
Rebaudiosid C *	6,300	6,591 µg/ml*	4.09 mg/g Pflanze
Dulcosid A *	3,417	5,773 µg/ml*	3.58 mg/g Pflanze

* berechnet über Kalibration von Steviosid

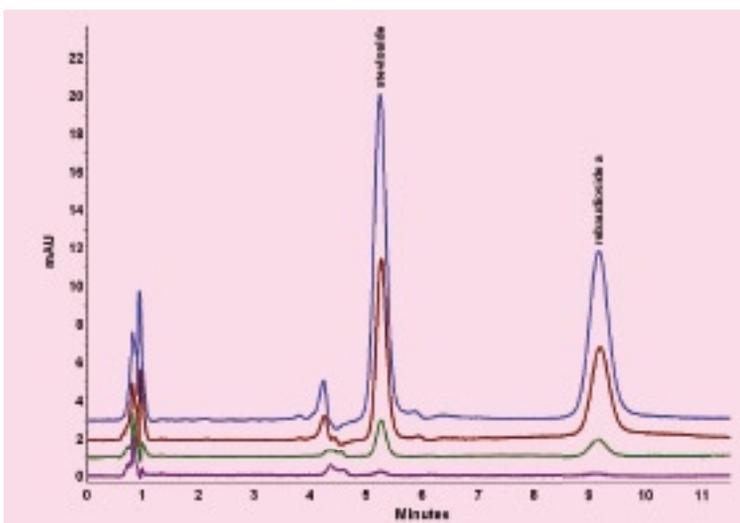


Abb. 3 Überlagertes Chromatogramm unterschiedlicher Probenkonzentrationen

Substanz	t _R (min)	LOD (ng)
Steviosid	5,197	7,5
Rebaudiosid A	9,017	16,0

Ergebnisse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der chromatographischen Trennung eines Stevia-Pflanzenextraktes (Abb. 2) und die überlagerten Chromatogramme der vier Steviolglykoside (Abb. 3) mit unterschiedlichen Konzentrationen dargestellt. Die schnelle Trennung erfolgte mit einer Eurospher NH₂-Säule im RP-Modus (Smartline HPLC-System, Knauer); dabei wurden exzellente Peaksymmetrien erhalten. Die Eurospher NH₂-Phase eignet sich ausgezeichnet, um sehr polare Substanzen im RP-Modus zu trennen und kann genauso als schwacher Anionentauscher verwendet werden. Weiterhin ist diese Phase auch für den Normalphasen- und den polar-organischen Modus geeignet.

Tabelle 1: Methodeigenschaften

Detektionsgrenze	ng Bereich (S/N = 3)
Linearität (r²)	0,9996-0,9998
Linearitätsbereich	1 bis 100 ng Steviosid 5 bis 100 ng Rebaudiosid A
Präzision der Retentionszeit*	<0,2 % RSD Steviosid <0,2 % RSD Rebaudiosid A
Präzision der Peakfläche*	<2,7 % RSD Steviosid <1,4 % RSD Rebaudiosid A

* berechnet über 9 Wiederholungsmessungen

Die hier beschriebene einfache isokratische Trennmethode mit sehr moderaten Methodenparametern ist sehr robust und empfindlich, auch über einen langen Analysenzeitraum. Dies verdeutlichen die in der Tabelle 1 aufgeführten Methodenergebnisse.

Weiterhin ist die Auflösung zwischen den Zielanalyten und den auftretenden Matrixpeaks ausreichend groß. Die Methode kann daher auch für die quantitative Bestimmung dieser Zielanalyten in anderen Matrices eingesetzt werden.

Zusammenfassung

Eine robuste, selektive und empfindliche Trennmethode für die Bestimmung von vier Steviolglykosiden in Pflanzenblättern der Stevia-Pflanze wurde entwickelt. Abgesehen von zwei durch ihre Standards nachgewiesenen Substanzen wurden mittels LC-MS noch zwei weitere Glykoside in den Extrakten der Stevia-Blätter identifiziert. Diese beiden Substanzen wurden mit den Kalibrierfunktionen der bekannten Substanzen quantifiziert. Mit kurzen HPLC-Säulen und einem KNAUER Smartline HPLC System wurde eine schnelle und einfache Methode für die Trennung komplexer Stevia-Extrakte erstellt. Hierbei garantieren die gewählten Methodenparameter in Verbindung mit der etablierten Eurospher NH₂-Phase eine sehr günstige und sehr gut reproduzierbare Analysenmethode.

→ borstel@knauer.net



© Olivier Le Moal - Fotolia.com



Von Experten profitieren

METTLER TOLEDO & Dionex Corporation präsentieren:



Dr. Bernd Renger, Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Abweichung und „Out-of-Specification“-Ergebnisse in der pharmazeutischen Analytik

Dieses Seminar fokussiert auf die Herausforderungen in der Probenvorbereitung für die pharmazeutische Qualitätskontrolle.

Ort/Datum: **Berlin** **Mittwoch, 27. Oktober 2010**
 Basel **Dienstag, 02. November 2010**
 München **Mittwoch, 10. November 2010**

Apéro: 13.15 Uhr
Seminarbeginn: 14.00 Uhr
Dauer: bis 17.00 Uhr mit anschließendem Abendessen
Teilnahmegebühr: 400 Euro

Die Teilnahmegebühr beinhaltet:

- Dokumentationsunterlagen
- Apéro und Abendessen
- Übernachtung im Hotel
(optional auch ohne Übernachtung möglich)

**Limitierte Anzahl
an Plätzen verfügbar!**

Registrierung sowie weitere Informationen
unter www.mt.com/seminar-vetter

**Profitieren Sie vom Wissen des Chairman der European Qualified Person Association!
Nutzen Sie diese einmalige Gelegenheit, um mit kompetenten Experten Ihre Erfahrungen in
der pharmazeutischen Analytik auszutauschen und Ihr soziales Netzwerk weiter auszubauen.**

METTLER TOLEDO



Neue Standards in der klinischen Mikroskopie

Das Institut für Neuropathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter Führung von Prof. Dr. med. Frank Heppner ist als einzige neuropathologische universitäre Institution in Berlin und Brandenburg Dienstleister für zahlreiche klinische Einrichtungen innerhalb und außerhalb der Charité. Zusätzlich zu den 10.000 jährlich aufgearbeiteten und analysierten Gewebeproben werden ca. 900 autoptische Untersuchungen des Gehirns und Rückenmarks durchgeführt.

SPEZIALISTEN in Sachen

- **Qualifizierung**
- **Wartung**
- **Messtechnik**
- **Strömungs-
visualisierung**
- **Monitoring**
- **Service**
- **Beratung**
- **Schulung**

... wir kennen uns aus!

Kernelement nahezu jeder einzelnen getroffenen Diagnose und auch innerhalb der Forschungsaufgaben von Professor Heppners Gruppe ist die Mikroskopie. Obwohl der Einsatz molekularer Tests immer mehr zunimmt, eröffnet nur die Mikroskopie die einzigartige Möglichkeit, die Pathophysiologie einer Krankheit zu beobachten – die Krankheit sozusagen in Aktion zu sehen. Ein geeignetes Mikroskopiesystem zu finden, ist von entscheidender Bedeutung. Am Institut für Neuropathologie wurden Olympus Mikroskope ausgewählt.

Neue BX3-Serie

Dabei etabliert die neue BX3-Serie von Olympus einen neu-

en Standard in der klinischen Mikroskopie: Das neuartige True-Colour-LED-Beleuchtungssystem besitzt ein einzigartiges Wellenlängenprofil mit einer Farbwiedergabe, die dem einer Halogenbeleuchtung mit Tageslichtfilter entspricht. Dadurch bietet es über das gesamte Farbspektrum von Hellfeldfärbungen eine ausgezeichnete Farbtreue und ist somit herkömmlichen LED-Beleuchtungssystemen weitaus überlegen. Zusätzlich zum bewährten „Ergo-Tubus“ bietet die BX3-Serie den weltweit ersten Beobachtungstubus, der in drei Richtungen justierbar ist. Neben den marktführenden UIS2-Optiken gibt es optische Optimierungen, die den Workflow verbessern. Beispielsweise gestattet

der neue Kondensator auch ohne ausklappbare Frontlinse Vergrößerungen von 2-100x.

Die BX3-Serie klinischer Mikroskope von Olympus deckt selbstverständlich alle gegenwärtigen klinischen Anforderungen und Protokolle ab. Was aber noch wichtiger ist: Sie ist auch bestens für die Zukunft gerüstet. Der modulare Charakter des BX43 ermöglicht verschiedenste Anwendungen wie zum Beispiel ausgezeichnetes Fluoreszenz-Imaging. Der Fluoreszenzkondensator ist mit einem einzigartigen Fly-Eye-Linsensystem ausgestattet, das für eine unübertroffen homogene Ausleuchtung sorgt.

→ www.olympus.de

BSR Ingenieur-Büro
Beratung & Service im Reinraum

Marienstraße 156
68794 Oberhausen-Rheinhausen
eMail blattner@reinraum.info
Tel. 07254/959 590
Fax 07254/959 5929





Die RETSCH CryoMill im Einsatz

für Proben mit leichtflüchtigen Bestandteilen

Bei vielen Materialien ist es vorteilhaft, für die Zerkleinerung eine Kryomühle einzusetzen, statt einer Labormühle, die bei Raumtemperatur arbeitet. Die Probe wird durch den eingesetzten flüssigen Stickstoff versprödet und kann darum besser durch Schlag, Druck und Reibung zerkleinert werden; außerdem bleiben leicht flüchtige Bestandteile erhalten. Die RETSCH CryoMill gehört zu den modernsten und sichersten Kryomühlen im Markt und liefert zudem hervorragende Mahlergebnisse.

Die CryoMill überzeugt durch Leistung, Sicherheit und einfache Bedienung. Der Stickstoff befindet sich in einem offenen Kreislauf und muss nicht per Hand nachgefüllt werden. Dank des Autofill-Systems wird Stickstoff immer genau in der Menge nachdosiert, die zur Temperaturkonstanz bei $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ nötig ist. Die automatische Kühlung garantiert, dass mit der Vermahlung erst dann begonnen wird, wenn die Probe vollständig durchgekühlt ist – das reduziert den Verbrauch und garantiert reproduzierbare Mahlergebnisse. Mit einer Schwingfrequenz von 25 Hz zerkleinert die CryoMill sehr effektiv innerhalb weniger Minu-

ten. Der dominierende Zerkleinerungsmechanismus ist die Prallbeanspruchung, daneben findet aber auch Reibung statt, so dass deutlich höhere Endfeinheiten erreicht werden als mit Vergleichsmühlen für kryogenes Vermahlen. Durch Programmierung der verschiedenen Zerkleinerungsparameter werden Routinevermahlungen vereinfacht. Über Leuchtdioden auf dem Display kann jederzeit kontrolliert werden, welcher Schritt aktuell bearbeitet wird. Die Mühle erlaubt auch den Betrieb ohne Kühlung.

→ www.retschede

Vorteile

- ▶ Schnelle, effiziente Kryogenvermahlung bei $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$
- ▶ Hohe Endfeinheiten unter $5\text{ }\mu\text{m}$ durch Zerkleinerung mit Prall und Reibung
- ▶ Besonders effektiv und sicher dank integriertem Kühlsystem mit Autofill
- ▶ Verschraubbare Mahlbecher sichern verlustfreie Zerkleinerung
- ▶ Geringer Stickstoffverbrauch
- ▶ Programmierbare Kühl- und Mahlzyklen

Temperiersysteme

Kompromisslose Thermodynamik
für Labor und Produktion!



Hochdynamische Temperiersysteme in Highend Qualität:
Unistat® · Tango · Petite Fleur

Hochdynamische Temperiersysteme der Unistat®-Reihe geben Ihnen die Sicherheit, dass temperaturabhängige Prozesse genau so ablaufen, wie Sie das wollen – ohne Kompromisse und mit maximaler Prozessstabilität zu jeder Zeit.

- Arbeitstemperaturen von $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $+425\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Unerreicht leistungsfähige Thermodynamik
- Hochgenaue, intelligente Temperaturregelung
- Kürzeste Aufheiz- und Abkühlzeiten
- Hohe Kälteleistungen von 0.7 bis 130 kW
- Große Temperaturbereiche ohne Fluidwechsel
- Erhöhte Lebensdauer der Temperierflüssigkeit
- Ungewöhnlich klein in den Abmessungen
- Farbiges TFT-Display zeigt alle Prozessparameter
- Umfangreiche Warn- und Sicherheitsfunktionen

Weitere Informationen unter www.huber-online.com oder im aktuellen Katalog, erhältlich unter Telefon 0781 9603-0.

huber

high precision thermoregulation

Peter Huber Kältemaschinenbau GmbH • Werner-von-Siemens-Str. 1 • 77656 Offenburg
Telefon +49 (0) 781 9603-0 • Fax +49 (0) 781 57211 • www.huber-online.com



ACQUITY UPLC® H-Class Bio-System zur Analyse von Makromolekülen

Mit dem neuen ACQUITY UPLC H-Class Bio-System können die Vorteile der UPLC®-Technologie auch bei der Analyse von Makromolekülen genutzt werden. Die Strukturcharakterisierung von Biomolekülen wird verbessert, was z.B. eine schnellere Entwicklung von Biotherapeutika ermöglicht. Das neue System wurde mit inertem, korrosionsbeständigen Materialien konstruiert. Dadurch ist das System besonders gut geeignet für die wässrigen mobilen Phasen mit hoher Ionenstärke, die für Proteintrennungen üblicherweise verwendet werden. Durch entsprechende Tests wurde sichergestellt, dass unerwünschte Proteinwechselwirkungen und ein Ausbluten von Materialien in die mobile Phase so gering wie möglich gehalten werden.

www.waters.com/germany



Schnellster Muffelofen der Welt In Zukunft lösen drei Qualitätsklassen der europäischen Pelletsnorm alle bisherigen Normen ab: Klassen A1, A2 und B. Für den Endverbraucher ist die Klasse A1 relevant. Sie weist die strengsten Werte auf und basiert auf der hohen DINplus-Qualität. A1-Holzpellets dürfen einen Aschegehalt unter 0,5% beim Einsatz von Nadelhölzern und unter 0,7% bei der Verwendung anderer Hölzer aufweisen. Die vorgeschriebenen Aschegehalte lassen sich mithilfe des High-Tech Muffelofens Phönix von CEM binnen 10 min. überprüfen. Dazu kommt noch die extrem schnelle Abkühlzeit der CEM-Verachtungstiegel, so dass die Rückwaage nach wenigen Sekunden erfolgen kann. Die CEM Kundenberater kommen mit den Phönix Muffelofen zu den Kunden und bearbeiten dort die Kundenproben!

www.cem.de

Crossflow-Filtrationssystem

SARTOFLOW® Alpha plus SU

Sartorius Stedim Biotech, ein international führender Anbieter für Labor- und Prozesstechnologie, bringt die SARTOFLOW® Alpha plus SU auf den Markt. SARTOFLOW® Alpha plus SU ist ein neues Crossflowsystem, das höchste Filtrationsleistungen und Single-Use Technologie miteinander kombiniert. Das System ist leicht zu bedienen und flexibel einsetzbar bei der Ultrafiltration, Mikrofiltration und Diafiltration, welche bei der Aufreinigung monoklonaler Antikörper, rekombinanter Proteine und in der Impfstoff-Produktion Verwendung finden.

SARTOFLOW® Alpha plus SU ist für den Einsatz in cGMP-Umgebungen bei der Prozessentwicklung, bei klinischen Versuchen und bei der Produktion kleinerer Chargen konzipiert worden. Die kompakte Filtrationsanlage eignet sich insbesondere für auftragsbezogene Produktionen, Forschungs- und Entwicklungsabteilungen sowie für Anwendungen mit häufig wechselnden Kampagnen.

Alle produktberührenden Teile des Systems werden steril geliefert und sind aus Single-use Komponenten aufgebaut und damit direkt einsatzbereit. Das System ist mit einem gekapselten, gammasterili-

sierten Bag-Loop ausgestattet, der die Crossflow-Kassetteneinheit für Ultrafiltration- oder Mikrofiltration Applikationen, Pumpenschläuche, Druckdome, Durchflussmesser, Ventile, Beutel und Schläuche enthält. Durch das kompakte Design können auch kleine Volumina unter aseptischen Bedingungen am Arbeitsplatz aufgereinigt werden.

"SARTOFLOW Alpha plus SU verbindet vorsterilisierte Single-Use Technologie mit Prozesskontrolle über Crossflow-Applikationen. Innovative Prozesslösungen aus den Bereichen Kassettenerfertigung, Anlagenbau und Entwicklung von Single-Use Technologien charakterisieren dieses Produkt und positionieren Sartorius Stedim Biotech als total solution provider," erklärt Dr. Marc Jenke, Produktmanager Crossflow-Systeme bei Sartorius Stedim Biotech.

Das SARTOFLOW® Alpha plus SU und sein Touch-Screen am DCU4-Tower sind spritzwassergeschützt und können dem Dauereinsatz im Labor und in der Produktion Stand halten. Die Kontrolleinheit sowie das Filtrationsmodul sind separate Komponenten, um eine komfortable Bedienung zu gewährleisten.



Sartorius Corporate Administration GmbH

www.sartorius-stedim.com

les gibt...

So ist das Aufräumen leichter

Kleckern Sie ruhig!

Ein großer Vorteil gegenüber üblichen Edelstahlwannen ist das geringe Gewicht der PE-HD Wannen. Vermeiden Sie Lösungsmittel auf dem Boden, wenn der Kanister mal überläuft oder beim Umfüllen etwas daneben geht. Der Sockel-

einsatz in der Wanne sorgt dafür, dass der Kanister im Trocknen steht.

SCAT-Europe GmbH

www.scat-europe.com



**DIE WAHL PAR EXCELLENCE
FÜR DAS FORSCHUNGS-
ODER ROUTINE-PIPETTIEREN**

Hochleistungs-Mikropipetten neu

Acura® manual XS 826 - Reduziert in Gewicht und Länge, handliche Silhouette sowie optimierter Aktivierungskomfort garantieren eine effiziente Instrumentenführung. **Die kompetente Forschungsspezialistin für anspruchsvolle Anwendungen.**

Universelle Mikropipetten

Acura® manual 825 - Die klassische Linie, welche Ergonomie, regulierbaren Spitzenabwurf und Langlebigkeit mit der XS 826 gemein hat. **Die zuverlässige Sieger-Pipette für Routine Applikationen.**

- 3 JAHRE GARANTIE
- LIGHT WEIGHT
- ERGONOMISCHE COMFORT
- 121°C
- WORLDWIDE COVERAGE

WEITERE INFORMATIONEN
SOCOREX ISBA SA
 Champ-Colomb 7
 1024 Ecublens / Lausanne
 Schweiz
 Tel. +41 (0)21 651 6000
 Fax +41 (0)21 651 6001
socorex@socorex.com
www.socorex.com



Assistent® -Laborrührer und -Mischer

Assistent® hat die perfekten Produkte für nahezu alle Labor-Aufgaben.

Messen, Mischen, Rühren und Schütteln: Assistent® bietet eine Vielzahl modernster Geräte. Labor-erprobt, weitgehend verschleißfest und elektronisch gesteuert. Die Abbildung zeigt einige Beispiele:

Laborrührer (bis zu 10 Litern Flüssigkeit).
 Minirührer – für kleine Mengen.
 Handrührer – zum Mischen in Gefäßen.
 Reamix – für Reagenzgläser/ kleine Kolben.
 Magnetrührer – mit und ohne Heizplatte.
 Taumelrollenmischer mit fünf PVC-Rollen.

Ihr Fachhändler nennt Ihnen alle Details und zeigt Ihnen den Assistent®-Katalog.

Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH & Co KG
 97647 Sondheim/Rhön - Germany
 Telefon (09779) 808-0 - Telefax (09779) 808-88



Es gibt mehrere tausend Präzisions-Instrumente und -Geräte mit dem Markenzeichen Assistent®



Assistent®-Präzisions-Instrumente & -Geräte für Arzt und Labor
 Niederlassungen in Frankreich, Österreich und in der Schweiz

Alle Assistent-Produkte auch im Internet: <http://www.hecht-assistent.de> E-Mail: info@hecht-assistent.de

MEDICA in Düsseldorf (17.-20.11.2010): Sie finden uns in Halle 1, Stand C 26

Neu: Mikropipetten Acura® manual XS

Ein raffiniertes Talent in der Metrologie

Socorex bringt eine neue Mikroliterpipette auf den Markt. Die Acura® manual XS Linie wurde gezielt für die wissenschaftliche Forschung entwickelt. Dank extrem sanfter Betätigungen sowie Reduktion in Länge und Gewicht, entsprechen die Eigenschaften der acht Modelle selbst den Erwartungen der anspruchsvollsten Anwender.

Das innovative Dichtring-Konzept eliminiert jeglichen Reibungswand und ermöglicht somit eine sanfte Betätigung des Kolbens, ohne Handermüdung. Der deutlich spürbare, sensible Hubanschlag erhöht zusätzlich die messtechnischen Leistungen. Das patentierte Justip™ Spitzenabwurfkonzept ermöglicht eine exakte Justierung der Schafthöhe und bietet somit eine umfangreiche Selektion an Spitzenmarken.

Die Pipetten sind, ohne neuerliche Justierung, komplett autoklavierbar. Das so genannte Swift-set-System, mit integriertem Schlüssel, ermöglicht jedoch jederzeit eine einfache Kalibrierungsprozedur durch den Anwender. Der Kalibrierungsschieber ist mittels einer selbstklebenden Siegelkette gut geschützt.



Socorex
www.socorex.com

PCR Starter Kits

Pipetten von Biohit

Die neuen PCR Starter Kits von Biohit leisten eine vielseitige Unterstützung bei allen PCR-Anwendungen. Die Kits beinhalten drei mechanische Pipetten (mLine Kit) bzw. drei elektronische Pipetten (eLine Kit) mit dem passenden Volumenbereich. Dazu werden sterile zertifizierte Filterspitzen angeboten, die kontaminationsfrei und sicheres Pipettieren ermöglichen.

Weiteres Zubehör sind: Pipettenhalter, farbcodierte Reaktionsgefäße, Kalibrierwerkzeug, Kühlblock, Kryopen sowie weiterführende Literatur.

Das mLine PCR Starterkit bietet leichtgängiges und akkurates manuelles Pipettieren. PCR-Anwendungen mit dem eLine Starterkit bringen aufgrund des elektronischen Pipettierens eine Zeiterparnis von bis zu 50%. Beide Kits gewährleisten in jedem Fall eine sichere und schnelle Durchführung von PCR-Prozessen.

Fordern Sie noch heute unter info@biohit.de Ihre Information zu den Starterkits an!



Biohit Deutschland GmbH
www.biohit.de

Neue Stanz-Biege-Linie

Investitionen in den Standort Deutschland

Im August 2010 liegt man bereits im hohen zweistelligen Bereich über dem Vorjahresumsatz und damit auf einem gesunden Wachstumskurs. Geschäftsführerin Christiane Riefler-Karpa stellte während der feierlichen Inbetriebnahme der neuen Stanz-Biege-Linie klar, dass auf die in der Vergangenheit so erfolgreiche Firmenpolitik weiter aufgebaut werde. Man werde die Spitzenposition bei der technologischen Weiterentwicklung von Temperiergeräten verteidigen und die Marktführerschaft bei energieeffizienten Kühlbrutschränken sowie Klimakammern mit Peltier-technologie noch weiter ausbauen.

Institut für Produktionstechnik und Automatisierung in Stuttgart wurde die Fertigung mit dem Ziel umstrukturiert, noch schneller auf Wünsche nach individueller Geräteausrüstung eingehen zu können, möglichst viele Neuentwicklungen zügig in die Serienfertigung zu überführen und vor allem wesentlich schneller als in der Vergangenheit zu liefern.

Mit 60 bis 85% Zeitersparnis rechnet man in Zukunft pro gefertigtem Blechteil, bei gleichzeitig größtmöglicher Flexibilität. Sonderwünsche können ohne Veränderungen des Produktionsablaufs problemlos integriert werden, da



Blick ins neue Memmert-Prüfzentrum für die Endprüfung der Geräte

3 Mio. Euro Investitionssumme beanspruchte die neue Salvagnini Bearbeitungslinie für das Stanzen und Biegen von Blechen. Mit 36 Metern Gesamtlänge ist sie die größte und modernste Installation dieser Art in Europa. Zusammen mit bereits abgeschlossenen Großinvestitionen wie beispielsweise einem neuen Geräteprüfzentrum, stellt es einen zentralen Faktor für die Wettbewerbsfähigkeit dar und sichert damit in Folge 160 Arbeitsplätze am Standort Deutschland – mit steigender Tendenz.

Die neue Bearbeitungslinie steht am Ende eines 2-jährigen innerbetrieblichen Projektes. In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer

die neue Anlage auch bei einer Stückzahl von 1 rentabel arbeitet. Betriebswirtschaftliche Vorteile sind darüber hinaus Einsparungen bei Logistik und Platzbedarf sowie die Verschnittreduzierung um 50%. „Die optimale Ausnutzung wertvoller Rohstoffe trägt somit in erheblichem Maß auch zur Verkleinerung unseres CO₂-Fußabdrucks bei“, unterstreicht Christiane Riefler-Karpa das Bekenntnis von Memmert zu energiesparenden Produkten und Herstellverfahren.

Memmert GmbH + Co. KG
www.memmert.com

mehr



digital gesteuerte Spritze

Weltweit die Einzige

eVol® ist die Kopplung von zwei für ihre Präzision bekannten Bauteilen: ein digital gesteuerter Antrieb und die durch das XCHANGE® System unterstützte analytische Spritze. Das Resultat ist der digital kontrollierte Dispenser eVol®, der nach dem Funktionsprinzip der Direktverdrängung arbeitet und die Durchführung vieler verschiedener Methoden mit unterschiedlichen Flüssigkeiten mit einer hohen Reproduzierbarkeit und Genauigkeit ermöglicht. eVol® erleichtert den Arbeitsablauf im Labor und macht das Berichtswesen auch in Hinsicht auf GMP, FDA etc. verlässlicher. Durch gravimetrische Kalibration kann eVol® sehr leicht kalibriert werden, um jederzeit ein genaues Dispensieren

zu gestatten. Die Vorteile für Labor-Mitarbeiter, die manuell Flüssigkeitsmessungen vornehmen müssen, liegen in verbesserten Ergebnissen, vereinfachtem Arbeitsablauf, mehr Sicherheit sowie Kosteneinsparung. Anders als bei Luft-Verdrängungssystemen wie z. B. Pipetten, ist eVol® die perfekte Lösung für das Aspirieren und Dispensieren von wässrigen und nichtwässrigen Flüssigkeiten.

Die analytischen Spritzen können einfach und schnell gewechselt werden und sind spezifisch für individuelle Flüssigkeiten einsetzbar. Somit wird die Kreuzkontamination von Reagenzien vermieden.

LGC Standards GmbH

www.lgcstandards.com

Sicherheitswerkbanke

Sicherer ans Ziel

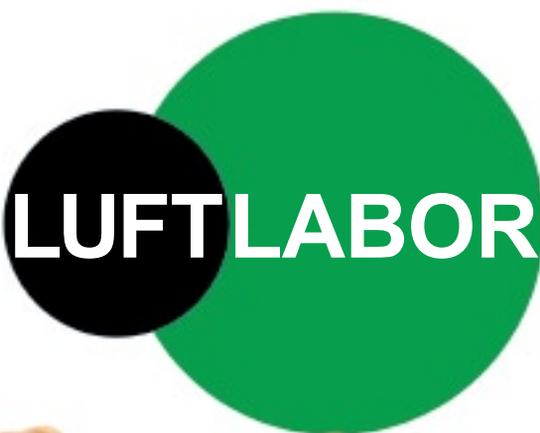
In vielen Ländern ist die Dekontamination von mikrobiologischen Sicherheitswerkbanken durch H₂O₂-Begasung (Wasserstoffperoxid) schon lange üblich. Die Vorteile: deutlich geringere Gesundheits- und Sicherheitsprobleme gegenüber Formaldehyd, schnelles und validiertes Verfahren, sicher, rückstandsfrei bei enormer Zeit- und Kostenersparnis. BERNER International ist der erste zertifizierte Anbieter in Deutschland mit TÜV-zertifizierten, eigenen Service-Technikern.



BERNER INTERNATIONAL GmbH

www.berner-international.de

Sie benötigen spezielle Industrie-Dienstleistungen?



infraser
höchst

Dienst. Leistung.

Sie finden uns vom 5.-7. Oktober
auf der Expo Real in München
Halle C1, Stand C1.230

Von Luft bis Labor – wir machen's möglich.

Sie möchten die Emissionen Ihres Unternehmens jederzeit im Blick haben? Oder benötigen Sie jemanden, der Ihnen Laborräume plant, baut und mit der entsprechenden Sicherheitsstufe ausrustet? Kein Problem. Wir von Infraserv Höchst verwirklichen spezielle Kundenwünsche so maßgeschneidert wie nur möglich. Insbesondere für Chemie, Pharma, Biotechnologie und verwandte Prozessindustrien. Unser Leistungsspektrum ist einzig auf Ihre Bedürfnisse ausgerichtet. Egal wann und in welchem Umfang Sie einen umsetzungsstarken Partner zum Betreiben anspruchsvoller Infrastrukturen benötigen – nehmen Sie Dienstleistung bei uns einfach wortwörtlich. Sprechen Sie uns an: 069 305-6767, Kundenservice@infraserv.com, www.infraserv.com/info

Energien Medien	Entsorgung	Raum Fläche	IT Kommunikation	Gesundheit	Umwelt Schutz Sicherheit	Logistik	Bildung
Betrieb anspruchsvoller Infrastrukturen							

..viele

Präzisions-Instrumente und -Geräte

Assistent® Liquid Handling Produkte



Präzisionsinstrumente und -geräte für die Laborarbeit gibt es mit dem Markenzeichen Assistent® der Firma Karl Hecht GmbH & Co KG aus Sondheim. Auch ein vielseitiges Liquid Handling-Sortiment steht zur Verfügung: z.B. die bewährten Assistent-Assipetten und -Assipettoren = Kolbenhubpipetten (konformitätsbescheinigt; auch „digital“ mit stufenloser Volumen-

Einstellung) Mehrkanalpipetten digital und Dispenser „digital“ sowie „variabel“. Digital-Büretten – und verschiedene Pipettierhelfer für Pipetten und Mikropipetten. Komplette Beratung und Belieferung durch den Labor-Fachhandel.

Nächste Assistent®-Präsentation

17.–20. November | MEDICA
Halle 1, Stand C26

Zebtron™ ZB-1XT SimDist

Neue Metal GC-Säulen

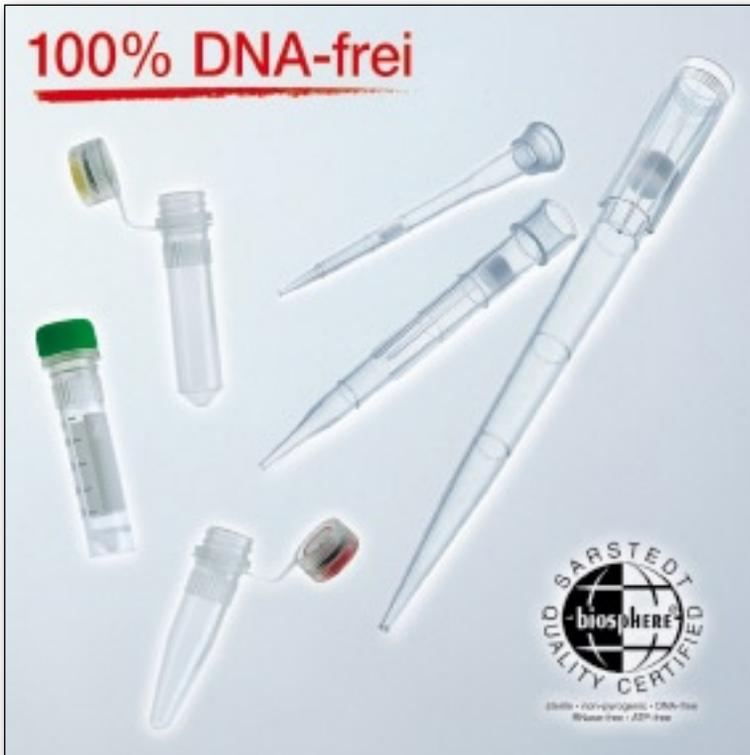
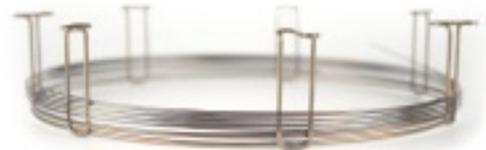
Zebtron™ ZB-1XT SimDist, ist eine Metal GC-Säule, die speziell für simulierte Destillationsanalysen für petrochemische Anwendungen entwickelt wurde. Diese neue Säule basiert auf der neuartigen Glass Infusion™ Technologie von Phenomenex, welche eine gleichmäßige Phasenbeschichtung und Reproduzierbarkeit gewährt. Zebtron ZB-1XT SimDist-Säulen sind robust und bieten dokumentierte Effizienzsteigerung bis zu 70%.

„Traditionelle Metal GC-Säulen, die für diese Anwendung verwendet wurden, zeigten un-

gleichmäßige Phasenbelegung, was die Leistung und Reproduzierbarkeit negativ beeinflusst“, erklärt Kory Kelly, GC-Produktmanager bei Phenomenex, Inc. „Unsere proprietäre Bindungstechnologie stellt eine gleichmäßige Belegung und damit eine hohe Qualität sicher.

Phenomenex

www.phenomenex.com



Die DNA-Freiheit von Biosphere® Filterspitzen/ Mikroröhren wird durch einen unter strengsten Reinheitsbedingungen kontrollierten Produktionsprozess erreicht. Durch einen zusätzlichen validierten Behandlungsschritt wird sicher gestellt, dass kleinst mögliche DNA-Rückstände irreversibel abgebaut werden. Damit wird gewährleistet, dass jedes einzelne Produkt als DNA-frei ausgewiesen werden kann. Durch diese validierten Bedingungen kann man also nicht nur von einer statistischen Sicherheit sprechen, sondern von 100% DNA-freien Produkten. Dies wurde in einem unabhängigen Report, vergleichend zu einem Mitbewerberprodukt in einer hochsensitiven, universellen 16S-DNA-PCR auf Spuren von bakterieller DNA, belegt (auf Anfrage erhältlich).

www.sarstedt.com

VWR und Vileda in Kooperation

Neues Reinigungssystem

VWR und Vileda haben in einer Kooperation ein reinraumgeeignetes Reinigungssystem, basierend auf dem erfolgreichen Swep System, entwickelt. Es wurde besonders der Kun-

denwunsch nach leichten, ergonomisch handhabbaren Produkten berücksichtigt. Das sächsische Textilforschungsinstitut hat einen Helmke-Drum-Test durchgeführt, dieser entspricht der Partikelabgabe – vergleichbar mit Reinraumbekleidung, Kategorie II.

VWR International GmbH

www.vwr.com



► NOVIA HPLC-Tage

10

mehr . . .

Homogenisieren mit dem Geno/Grinder® 2010

Bessere Ergebnisse mit der QuEChERS-Methode

Auf deutschen Äckern werden pro Jahr mehr als 30.000 Tonnen verschiedenster Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, zusammengefasst unter der Bezeichnung Pestizide, verteilt und können pflanzliche und tierische Erzeugnisse belasten. Untersuchungslabore arbeiten z.B. bei der Untersuchung von Obst und Gemüse vermehrt mit der so genannten QuEChERS-Methode.

QuEChERS umfasst nur wenige Probenvorbereitungsschritte. Darin enthalten ist eine Anzahl Misch- und Extraktionsschritte, die gemäß Standardprotokoll manuell per Hand ausgeführt werden. Dazu kommt noch eine vorbereitende Probenhomogenisierung. Dies alles ist zeitaufwändig und arbeitsintensiv. Jetzt können diese einzeln abzuarbeitenden Schritte mit dem neuen Geno/Grinder® 2010 (Abb.1) von der Firma SPEX SamplePrep (Vertrieb und Betreuung durch C3 Prozess- und Analysetechnik GmbH) zusammengefasst und in höherem Durchsatz bearbeitet werden. Mit diesem Gerät werden die Proben in Einzelröhrchen unter Zugabe von Mahlmedien (Mahlkugeln, Mahlzyylinder) in einer Minute gleichzeitig homogenisiert und mit dem Extraktionsmedium gemischt. Die hier gezeigten Beispiele sollen den Nutzen und die Vorteile beim Einsatz des Geno/Grinder® 2010 im Gegensatz zum manuellen Arbeiten verdeutlichen. Es wurden frische Erdbeeren, Äpfel und Sellerie

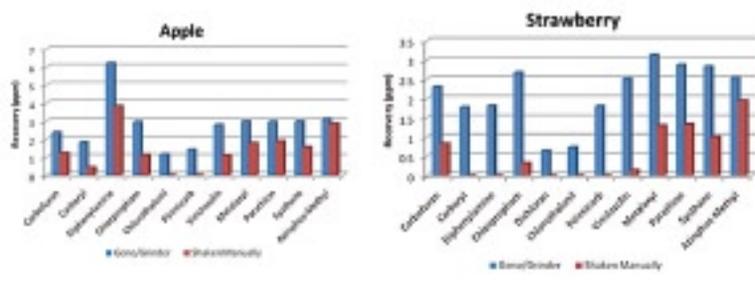


Abb.1

(jeweils 15g Einwaage) in 50ml-Zentrifugenröhrchen mittels QuEChERS-Methode bearbeitet. Die Darstellungen zeigen die erzielten Ausbeuten an verschiedenen Pestiziden, wobei die Proben zum Vergleich jeweils manuell bzw. mit dem Geno/Grinder® 2010 aufbereitet wurden (Abb. 2). Es wird deutlich, dass bei Einsatz des Geno/Grinders die Ausbeute an Pestizid signifikant höher und damit die Extraktion wesentlich effektiver ist als bei manuellem Arbeiten. Außerdem werden bearbeiterabhängige Einflüsse (Schütteltechnik, Schüttelzeit etc.) eliminiert und der Anwender hat gleichzeitig einen höheren Probendurchsatz.

C3 Prozess- und Analysetechnik GmbH
www.c3-analysetechnik.de

Abb. 2



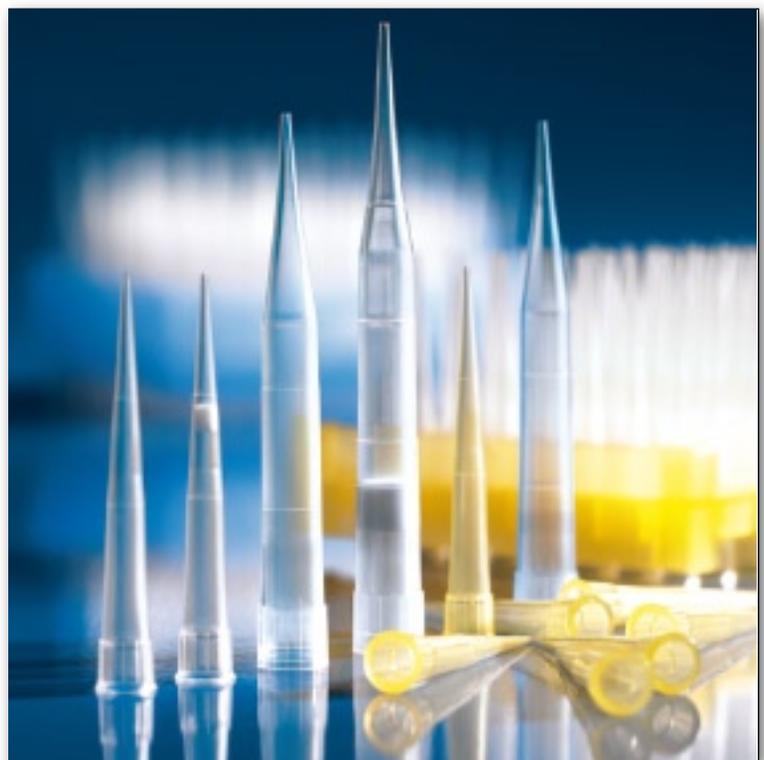
chemsolute®

Laborchemikalien und Reagenzien

NEU: LC-MS Lösemittel

Fordern Sie jetzt unseren aktuellen Katalog an:
Telefon 0800 4393784
Telefax 0800 8443937
www.thgeyer.de

Th. Geyer



Neue Pipetten- und Filterspitzen Die Bedeutung von Pipettenspitzen wird beim Pipettieren oft unterschätzt. Gerade die optimale Passfähigkeit zwischen Pipetten und Spitzen in Kombination mit optimalen Oberflächeneigenschaften der Einmalartikel ist entscheidend, um exzellente Ergebnisse zu erzielen. Die neue Generation von 200 µl und 1000 µl Universalspitzen und 20 µl Filterspitzen zeichnet sich aus durch: Reinheit, Volumenkontrolle und Dünnwandigkeit. Zusätzlich wurde das Pipettenspitzen-System erweitert durch:

- Filterspitzen 0,1 - 1 µl, passend für die Transferpette® 0,1 - 1 µl
- Umweltfreundliche, sterile Nachfüllpackungen aus PET
- Neue Tip-Stacks für 20 µl, 200 µl und 1000 µl

www.brand.de

... das auch noch



Optimale Kultivierungsbedingungen

Die Kühner AG entwickelt und produziert seit über 60 Jahren Schüttelmaschinen für die Biotechnologie und Pharmaindustrie. Kühner-Kunden schätzen weltweit die hohe Zuverlässigkeit der Schüttler, die durch eine 5 Jahres Garantie reflektiert wird. Seit über 10 Jahren werden Kühner-Maschinen mit CO₂- und Feuchteregelelung für Zellkulturen ausgestattet. Dieses Jahr stellt Kühner, die für Ihre Bedürfnisse bei der Kultivierung von tierischen und pflanzlichen Zellen optimierte Maschinenserie „XC“ vor. Mehr erfahren Sie am Stand der Kühner AG (Halle 9 F60) auf der Biotechnica oder stellen Sie ihre Frage an:

office@kuhner.com

Modular Protection System – eine zertifizierte Systemlösung

Sicherheit für Sicherheitsschränke

Das System MPS ermöglicht eine moderne physikalische Zugriffskontrolle auf Ressourcen bzw. Gefahrstoffe. Die Identifizierung ermöglicht, dass nur autorisierte Personen Zugang zu den entsprechenden Gefahrstoffen erhalten. Nur in Verbindung mit der Identifizierung wird ermöglicht, dass eine Ver- bzw. Entriegelung der Türen erfolgt. Somit kann die Autorisierung auf den Zugang zu den Sicherheitsschränken erweitert werden. Das MPS ist ein wichtiger Baustein zur Erfüllung der steigenden Anforderungen der Gefährdungsanalyse hinsichtlich Zugangskontrolle. So kann ein Einsatz in der Praxis bedeuten, dass Arbeitsanweisungen zum sicheren und kontrollierten Umgang mit Gefahrstoffen vereinfacht werden können. Die funktionelle Anwendung des MPS beinhaltet zusätzlich die Möglichkeit, Sicherheitsschränke mit der neuen Einhand-Türtechnik ONE mit automatischer Türschließung auszustatten. Dies kann über PIN-Eingabe und über viele andere Identifizierungs-

geräte wie Transponder, Biometrische Auswertegeräte usw. ermöglicht werden.



DÜPERTHAL SICHERHEITSTECHNIK

www.dueperthal.com

Katalog 2010/2011

Biohit Liquid Handling

Der neue Katalog 2010/2011 steht ab sofort zum Download sowie als gedruckte Version zur Verfügung. Auf fast 100 Seiten werden Ihnen neben innovativen Pipetten und hochreinen Pipettenspitzen auch weitere nützliche Dinge rund um das Liquid Handling präsentiert.

Bestellen Sie noch heute kostenlos Ihr neues Exemplar unter bestellung@biohit.com oder besuchen Sie unsere Homepage und laden Sie Ihr Exemplar unter www.biohit.de in der Rubrik Liquid Handling herunter. Biohit mit Hauptquartier in Finnland ist seit vielen Jahren ein

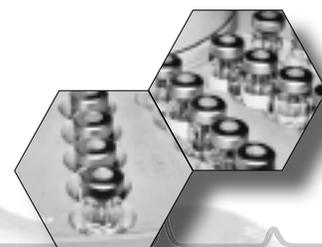
weltweit operierender Hersteller von Liquid Handling Systemen wie Pipetten inklusive Zubehör sowie Anbieter von diagnostischen Kits für den Gastrointestinaltrakt.

Biohit Deutschland GmbH

www.biohit.de



► **8. bis 9. November 2010**
in Frankfurt am Main



N-STORM Mikroskope

Verbesserte Auflösung um Faktor 10x

Die Nikon Corporation, Japan, hat ein Abkommen mit der Harvard Universität unterzeichnet, das Nikon die exklusive Nutzung der so genannten Stochastic Optical Resolution Microscopy (STORM) Technologie für die Fertigung höchstauflösender Mikroskope zusichert. Diese Superresolutionsmikroskopie übertrifft die Auflösung herkömmlicher Lichtmikroskope um den Faktor 10.

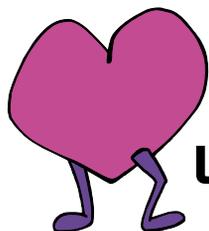
Die Lichtmikroskopie ist nach wie vor die am meisten verwendete Methode der bildgebenden Analyse in der biomedizinischen Forschung. Allerdings ist die räumliche Auflösung von Lichtmikroskopen durch die Beugung des Lichts auf einige 100 Nanometer begrenzt und übersteigt die Abmessungen vieler zellulärer Strukturen um ein

Vielfaches. Solche Strukturen entziehen sich somit der detailgenauen lichtmikroskopischen Untersuchung. STORM überwindet nun diese Grenzen, indem die Fluoreszenzsignale von Molekülen aus sich räumlich überlappenden Strukturen zeitlich voneinander getrennt werden. Diese zeitliche Trennung benachbarter Fluoreszenzsignale wird durch die Verwendung photoaktivierbarer Fluorophore erreicht, die in mehreren Phasen „stochastisch“ angeregt werden. Aus solchen Aufnahme sequenzen lassen sich mit spezieller Software Bilder mit hoher Auflösung rekonstruieren. Auf diese Weise können mehrfarbige 2D- und 3D-Aufnahmen von Molekülkomplexen, Zellorganellen und -cytoskelettstrukturen mit einer Auflösung von wenigen 10 Nanometern erstellt werden. Diese neue Technik der Fluoreszenzmikroskopie gestattet das Imaging von Molekül- und Zellinteraktionen in Nanometerdimensionen.



Nikon

www.nikoninstruments.eu



**Produktinformationen in
labor&more finden neue User.**



Neue Ionenaustauscher für die effiziente Aufreinigung von Biomolekülen

Zwei Ionenaustauscher mit hoher Bindekapazität ergänzen die Palette der Tosoh Bioscience Chromatographiemedien für die Proteinreinigung. Toyopearl Q-600C AR, ein Anionenaustauscher mit hoher Stabilität gegenüber alkalischen Lösungen wurde speziell für das effiziente Capturing aus konzentrierten Lysaten entwickelt. Der Kationenaustauscher TSKgel SP-3PW, ein Polishing Harz mit kleinem Partikeldurchmesser, bietet eine besonders hohe Kapazität für Peptide und kleine Proteine. Die neuen Prozessmedien ergänzen die erfolgreichen Toyopearl GigaCap IEC Harze. Die breite Auswahl an Toyopearl und TSKgel Medien deckt die unterschiedlichsten Anforderungen im Downstream Processing moderner Biopharmazeutika ab.

www.tosohbioscience.com

bareiss®

Innovative Prüfgeräte für gesicherte Qualität bei Ihren Gummi-, Kunststoff- und allen elastischen Materialien.

Entwicklung · Herstellung · Vertrieb

Heinrich Bareiss Prüfgerätebau GmbH
D-89610 Oberdischingen

Amtliches **DKD**
Kalibrierlaboratorium

Fon 07305/96 42-0 Fax 07305/96 42-22
www.bareiss.de sales@bareiss.de

► www.hplc-tage.de

Ende.

Die Wunderbeere



Verblüffender Party-Spaß! Hat man von der selber recht geschmacklosen Wunderbeere genascht, schmeckt für mindestens eine Stunde alles Saure angenehm süß. Zitronen munden wie leckere reife Orangen, Pampelmusen brauchen keinen Zucker – scheinbar, denn die „Wunderbeere“ verändert nicht die Speisen, sondern manipuliert den Geschmackssinn.

Der Stoff, der das Wunder bewirkt, ist das Miraculin, ein Glycoprotein, das keine Hitze verträgt. Während der Wirkung schmeckt nicht nur Saures süß, sondern auch Scharfes: Selbst Tabascosauce oder Chilischarten können ohne Tränen in den Augen pur gegessen werden.

In der EU ist allerdings Miraculin und auch die Wunderbeere nicht als Nahrungs- oder Süßungsmittel zugelassen. Pflanzenfreunde können den Beerenbusch jedoch als Zimmerpflanze kultivieren, müssen dann allerdings Geduld haben: es soll über drei Jahre dauern, bis man die ersten Früchte ernten kann.

Quelle: wikipedia.de



Im Berlin wird eine Frau überfallen und mit einer Pistole bedroht. „Überfall! Gib mir dein Geld und zwar zackig!“

*Die Frau ruft empört:
„Das dürfen Sie nicht machen!
Ich bin Bundestagsabgeordnete!“
„Wenn das so ist,
dann gib mir mein Geld!“*



Jeder Fehler erscheint unglaublich dumm, wenn andere ihn begehen.

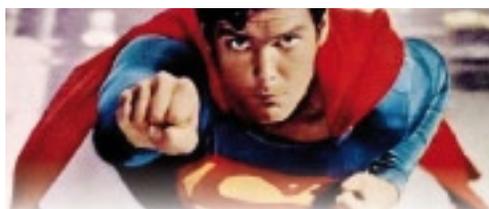
Georg Christoph Lichtenberg



Fisch sucht Fahrrad.

Wie unsere Redaktion erfahren hat, steht das Ergebnis dieser Kontaktanzeige kurz vor der Marktreife. Ein erster Prototyp wurde bereits in Husum auf dem Deich gesichtet.

Pferd fand Fahrrad.



Hinweis auf einem Superman-Kostüm: „Das Tragen dieses Kleidungsstücks ermöglicht es nicht, zu fliegen“.

scurrile Fakten

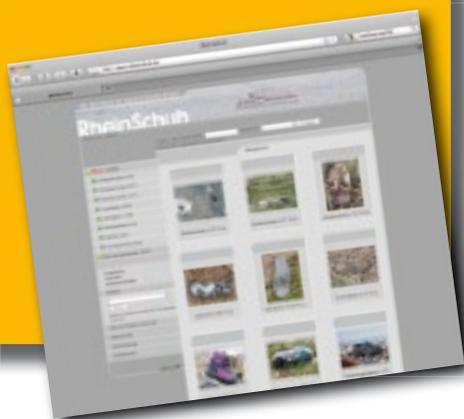
- Die Geschmacksrichtung Grüner Gummibärchen ist „Erdbeere“
- Der Weltrekord im Kirschkernelweitspucken steht bei 21,71 Metern
- Heringe kommunizieren

MAUSFLUG

Die Datenbank der angeschwemmten Schuhe im Rhein.

Es ist eine Dokumentation von Strandgut! Die schicken Fundstücke mit Ihrem ungefähren Fundort am Rheinufer werden auf dieser Website festgehalten. Es ist Spass und Neugier zugleich, denn man kann über die Schönheit der Exemplare auch abstimmen.

→ www.rheinschuh.de



Die labor&more Brille für Leser, die sich mögen.

Höchstleistung

Größenausschluss-Chromatografie (Gelfiltration)

Anwendung z.B. „dye terminator removal“

in automatisierten DNA-Sequenzierprozeduren

- **saubere Peaks**
- **über 90 % Ausbeute**
- **einfache Handhabung**
- **hohe Auflösung**
- **hohe chemische Stabilität**
- **Probenvolumen max. 15 µl/well**



DextraSEC

AppliChem

Darmstadt hat eine weitere Topadresse:

AppliChem GmbH Ottoweg 4 64291 Darmstadt Fon 0049 6151/93 57-0 Fax 0049 6151/93 57-11 service@applichem.com www.applichem.com



Die besten Lösungen sind immer
gleich: für jeden anders.

Das neue BX3-System für Ihre Forschung – built by your needs.

Wer nach der ultimativen Lösung sucht, muss schnell erkennen, dass wir in einer Welt voller Individuen leben. Was kann man schon machen, um wirklich jedem einzelnen gerecht zu werden? Die Antwort ist so einfach wie optimal: ein Mikroskop-System, das sich Ihnen und Ihren Aufgaben anpasst und nicht umgekehrt. Mit der neuen BX3-Serie begegnen Sie ständig wechselnden Anforderungen mit Gelassenheit. In Kombination mit der intelligenten Imaging-Software cellSens ist die neue BX3-Serie in der Lage, sich maximal auf Ihre individuellen Ansprüche einzustellen – sogar dann, wenn sich diese mit der Zeit ändern.

**Besuchen Sie uns auf der BIOTECHNICA,
5.–7. Oktober 2010, Halle 9/Stand F26.**

Für weitere Informationen: mikroskopie@olympus.de, www.olympus.de

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

