



succidia

ZKZ 75010

Fokus Humangenetik

labor & more

03.15

Von Wissenschaftlern für Wissbegierige
in der Chemie, der Biotechnologie und Pharmaforschung



*Gene verschlüsseln keine Geheimnisse,
sondern offenbaren sie.*

Prof. Dr. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger

Relevant statt Junk

Mobile genetische Elemente

Weltraumtauglich

DNA auf großer Reise

Der neue Maßstab.

Mikroplatten-Reader mit bahnbrechender LVF Monochromator™-Technologie

Fluoreszenz, Fluoreszenz-Polarisation, TRF, TR-FRET/HTRF®,
Lumineszenz, Alpha-Technologie und Absorption

Entdecken Sie den weltweit sensitivsten Monochromator-Mikroplatten-Reader.

CLARIOstar® - Alle Wellenlängen. Alle Bandbreiten. Alle Assays.

CLARIOstar

biochemisches

10 endokrinologie



Das Risiko aus der Umwelt

Prof. Dr. Günter Vollmer

biopharmazeutisches

34 molekulare pharmakologie

Am Türsteher vorbeigemogelt

Johannes Flamm, Stefan Carle, Martina Stützle, Prof. Dr. Katharina Schindowski Zimmermann

optisches

40 kommentar

Das Erfassen der realen Welt ...

Prof. Dr. Boris Mizaikoff



INTERNATIONAL
YEAR OF LIGHT
2015

42 biophotonik

Greifen ohne Berühren

Robert Meißner, Christina Alpmann, Álvaro Barroso, Prof. Dr. Cornelia Denz

48 aus der industrie

Ohne Kompromisse

Dr. Tobias Pusterla

molekularbiologisches

Im Fokus: Humangenetik

16 andrologie



Was zeichnet einen Winner-Typ aus?

Prof. Dr. Klaus Steger

22 evolution

Mobile Elemente im Genom

Prof. Dr. Jens Mayer

28 space life sciences



Ins Weltall und zurück

Dr. Cora S. Thiel,
Prof. Dr. Dr. Oliver Ullrich

basics

02 editorial

05 wissenswert

06 researched

08 markt & forschung

27 Buchtipp

39 naturstoff

47 Steckbrief

48 was es alles gibt

55 Impressum

56 Ende.

„Gene verschlüsseln keine Geheimnisse, sondern offenbaren sie.“

Prof. Dr. Hans-Jürgen Quadbeck-Seeger (*1939), deutscher Chemiker, Mitglied der Enquête-Kommission für Gentechnik des Deutschen Bundestages, wurde für sein Engagement mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet.

Quelle: „Im Labyrinth der Gedanken“, Books on Demand, 2005



*Von disrupter DNA,
potenten Spermien und
zerebralen Hintertürchen*

Können wir´s denn noch hören, das Fundamentalgestreite zwischen wortgetreuen Kreationisten („nachdem der Herrgott vor gut sechstausend Jahren mal sechs Tage ordentlich ran gelangt hatte, konnten Adam und Eva fröhlich auf einem Dino durch ihren Garten Eden reiten“), den Evolutionsfanatikern („die Ursuppe wird´s schon richten“) und anderen Leichtgläubigen (solche, die jeden noch nicht verrauchten Furz aus der Forschung gleich als letzte Wahrheit nehmen)?

Weil es mit der Wahrheit halt so eine Sache ist, kann ich oft nicht umhin, die Hindus ein wenig zu bewundern. Mit ihrem Götterzirkus können sie sich zu jeder Gelegenheit immer den richtigen sprich den „wahren“ Gott aussuchen. Dennoch fragen auch viele Hindus, woher das Leben eigentlich stammt. Wie entstand die erste lebende Zelle, woher kamen die dazu notwendigen Bausteine? Gab es vor der DNA zunächst die RNA und Enzyme? Viele Hypothesen, aber welche ist denn wahr? Irgendwie vom Kleinen zum Großen eben, von Zyklen zu Hyperzyklen! Oder ist das Leben doch von Außerirdischen hierher verpflanzt worden? Nicht wenige glauben ja, dass sie schon längst unter uns weilen, die grünen, kleinen Außerirdischen! Andere wiederum lassen ihre Eier bzw. Spermien tiefgefrieren, um sich dann später mal, wenn die Apokalypse so richtig Fahrt aufgenommen hat, auf einen anderen Planeten beamen zu lassen. In jedem Fall geht´s hier doch um die grundsätzliche Frage, ob unser genetisches Material – und dies ist, solange die synthetische Biologie noch nichts anderes erfunden hat, immer noch die DNA – solche strapaziösen Weltraumfahrten überhaupt mitmachen könnte. Immerhin zeigen die Experimente von Dr. C. Thiel und Prof. O. Ullrich (siehe Beitrag S. 28 ff. in diesem Heft), dass die DNA doch ein sehr stabiles, weltraumtaugliches Gebilde ist. Man kann sie in den Weltraum hinausschießen und sie kommt unversehrt wieder auf unsere kleine Erde zurück: ein weiteres Abfallprodukt der Weltraumforschung, aber mindestens so bedeutend wie die Erfindung der Teflonbratpfanne!

Als hätten wir mit der Genetik noch nicht genug Probleme (s. oben), so wird mit der Epigenetik nun alles noch schwammiger: Vor ihrem Aufkommen schien die Genetik eine exakte Wissenschaft zu sein. Ihre Kernaussage war das sogenannte molekularbiologische Dogma: Aus einem Stück DNA wird in der Zelle eine entsprechende Boten-RNA hergestellt (Prozess der Transkription), diese wird in ein zugehöriges Protein übersetzt (Translation) und jedes Protein dient dann einer ganz bestimmten Funktion (das Ein-Gen/ein-Protein/eine-Funktion-Dogma). Wenn jeder Organismus nur eine genügend große Anzahl von Genen besäße (insgesamt als

Genom bezeichnet), könnte er in all seiner Individualität vollständig erklärt werden, wäre somit genetisch strikt „determiniert“. Ist dies tatsächlich so? Oder ist unser Genom, das in jeder unserer Zellen in gleicher Weise vorliegt, vielleicht gar nicht so autonom, wie es die frühen Genetiker und Evolutionsbiologen angenommen hatten? Auf diese Möglichkeit hatten Embryologen oft und leider vergeblich hingewiesen, jedoch erst die moderne Entwicklungsbiologie konnte dies unumstößlich nachweisen. So sind es während der Embryogenese von Mensch und Tier u. a. hormonartige Stoffe, die eine Normalentwicklung massiv beeinträchtigen sprich das genetische Programm durcheinanderwirbeln können. Unter dem verqueren Namen „endokrine Disruptoren“ (EDCs) firmieren etwa polychlorierte Biphenole, die z. B. als Pestizide, als Antimalaria-Mittel, als Schmiermittel in Flugzeugölen oder auch als Weichmacher für Kunststoffe in vielen Bereichen des Alltagslebens nach wie vor weit verbreitet sind. Skurril, ja humoristisch, wie die damit verbundenen Episoden oft anmuten, verbirgt sich dahinter möglicherweise jedoch eine ökologische und gesellschaftliche Zeitbombe (siehe dazu z. B. T. Colborn et al. (1999) „Our stolen future“, Abacus; D. Cadbury (2000) „The estrogen effect“, St. Martin's Press). Sie wollen ein Beispiel? In einem Swamp in Florida haben sich die Alligatoren nicht mehr vermehrt. Der Grund? Unter dem Einfluss giftiger Abwässer aus einer Chemiefabrik waren offenbar ihre Penisse für eine erfolgreiche Kopulation zu klein ausgebildet. Eine traumatische Vorstellung für uns Männer (und wohl auch Frauen?) in einer Zeit, in der erfolgreicher Sexvortrag in der Leistungsskala des Humankapitals ganz oben steht. Oder: Warum findet man nach Einwirkung der genannten Stoffe bei vielen Männern körperliche Anzeichen der Verweiblichung (fehlgebildete Geschlechtsteile, Brustvergrößerung, Zwitterbildung etc.)? Noch beängstigender: Warum ist die Spermienzahl bei Männern in Europa innerhalb der letzten 50 Jahre fast auf die Hälfte gesunken? Mediziner und Toxikologen spekulieren schon darüber, ob der Mann ganz aussterben könnte. Solange es aber noch Männer gibt, scheint es unter den geschilderten Umständen durchaus angebracht, die Qualität

der Spermien schon vor einer künstlichen Befruchtung beurteilen zu können (siehe Beitrag Prof. K. Steger). Wie man an dem heftigen Disput zwischen Elton John und Dolce & Gabbana erahnen konnte, wird der Markt für genderfreundliche Reproduktionstechniken wohl weiter anwachsen. Sei´s drum. Auf jeden Fall hat auch die EU – lange nach den USA – die möglichen Gefahren der EDCs erkannt und investiert nun mächtig in deren Erforschung. Solche Stoffe können nämlich nicht nur die Entwicklung des Menschen im Mutterleib oder in seinen jungen Jahren beeinträchtigen (siehe die einschlägige Forschung im Beitrag von Prof. G. Vollmer, S. 10ff.), sondern selbst im hohen Alter noch zu Krankheiten führen. So ist es sehr wahrscheinlich, dass bestimmte Pestizide (z. B. solche, die Cholinesterasen hemmen) die Gehirnfunktionen massiv stören und im Alter zur Entwicklung von Demenzen beitragen. Und wieder sind wir bei einem riesigen Problem in unserer alternden Gesellschaft. Wie können wir den vielen Parkinson- und Alzheimerpatienten helfen? Selbst wenn man effektive Arzneistoffe entwickelt hätte, so müssen diese ins Gehirn des Patienten gebracht werden. Und hier steht häufig die Blut-Hirn-Schranke im Wege. Wie man diese Schranke eventuell intelligent durch eine „Hintertür“ umgehen könnte, damit befasst sich der Beitrag aus der Gruppe um Prof. K. Zimmermann (S. 34ff.).

Sie erwartet also, lieber Leser, in diesem Heft ein durchaus bunter Strauß von Forschungsgeschichten, alle spannend, brandneu, hoch informativ und – wie immer bei uns – reich bebildert, die aber doch im Gebinde ein Ganzes darstellen, indem sie schlaglichtartig in ein Leitthema heutiger biologischer Forschung leuchten. Ein Thema, das im Englischen auch unter „Nature versus Nurture“ verhandelt wird, will eine ausschließlich führende Rolle der Gene in der belebten Natur hinterfragen.

→ **Prof. Dr. Paul Gottlob Layer**
Beiratsmitglied

Bild: Jürgen Brickmann



Auf Empfang

In der letzten Kolumne ging es um den ehrlichen Umgang miteinander und die Manipulationsmöglichkeiten des Internets. Heute möchte ich über eine andere Facette des Umgangs schreiben: Kommunikationsstörungen, die wir selbst verursachen. In den 1980er-Jahren kam der „Walkman“ auf, ein tragbarer Kassettenrekorder. Die Jüngeren unter uns werden jetzt sicher fragen: Kassetten, was ist das? Das sind die Dinger, die nach häufigem Hören im Rekorder ächzten, oft in Bandsalat endeten, vom Besitzer dann wieder vorsichtig entwirrt wurden; manchmal musste auch ein zerstörtes Stückchen herausgeschnitten werden und das Band wurde einfach wieder zusammengeklebt. Dann konnte man weiterhören. Das Neue daran war: Man hat nur für sich gehört und konnte den Walkman überall hin mitnehmen. Es war der Beginn davon – obwohl man sich in der öffentlichen Gemeinschaft aufgehalten hat –, in seine eigene kleine Welt unterzutauchen, sich abzukapseln. Dem Trend folgte Anfang der 1990er-Jahre dann das Mobiltelefon und für eine weitere Steigerung sorgt seit 2001 der iPod. Zu toppen vielleicht nur noch durch Google Glasses, wenn nicht nur die akustische Aufmerksamkeit, sondern auch die visuelle Wahrnehmung beansprucht wird.

Wahrscheinlich jeder Zweite läuft heute mit Stöpseln im Ohr auf der Straße rum. Man wird von dieser Spezies angerempelt, weil man einfach nicht mehr wahrgenommen wird. Am schlimms-

ten finde ich das Phänomen, wenn Mutter, Vater oder Großeltern den Kinderwagen vor sich herschiebt und gleichzeitig Musik hört oder mit jemand anderem kommuniziert, per iMessages, SMS oder telefoniert, aber nicht bei seinem Baby ist. Nicht mit ihm kommuniziert. Es wahrscheinlich auch nicht mehr schreien hört. Ein Baby oder generell ein Kind ist absolut auf Zuwendung angewiesen. Es muss das Kommunizieren lernen. Es lernt, wie die Umwelt auf seine eigenen Signale reagiert. Ein Lächeln erzeugt beim Gegenüber ein Lächeln. Trauer, Sorge und Schmerz erzeugen Mitleid und hoffentlich noch mehr Zuwendung. Ein wichtiger Teil der Kommunikation zwischen Menschen läuft in unserem Unterbewusstsein ab. In Bruchteilen von Sekunden nehmen wir Stimmungen wahr und reagieren. Es reicht also aus, sein Gegenüber einfach nur wahrzunehmen. Und wenn das nicht mehr stattfindet? Wie sieht denn der Abend in vielen Familien aus? Die Eltern rufen noch mal schnell die E-Mails aus der Firma ab und führen noch ein wichtiges dienstliches Telefonat. Auch die kleinsten Kinder sind schon mit ihrer elektronischen Fessel verkabelt oder sitzen vor dem Fernseher, sind also ruhiggestellt. Dieser soziale Autismus wird noch zu einer großen Belastung der Gesellschaft. Daniel Goleman hat in seinen beiden Büchern „Emotional Intelligence“ und „Social Intelligence“ brillant die neurobiologischen Grundlagen für die Interaktion des Menschen

mit seiner Umwelt und die Folge von Störungen beschrieben, besonders der von Empathie. Je unaufmerksamer wir uns durch die Welt bewegen, desto weniger Empathie empfinden wir für andere Menschen. Häufig werden Schäden bereits im Kleinkindalter verursacht, die einfach vermeidbar wären und die später nur schwer zu reparieren sind. Goleman spricht von einem Teil unserer Gehirnfunktion als „wired to connect“ – „verdrahtet, um Verbindung herzustellen“. Biologisch und – aus heutiger Sicht – auch technisch absolut auf den Punkt gebracht.

Es geht in unserer gesamten Arbeit um Kommunikation und Wahrnehmung, neudeutsch „attention getting“: Der Wissenschaftler möchte seine Daten publizieren, der Werbende möchte seine Produkte präsentieren und wir als Medium bewegen uns zwischendrin. Als Verlag für Kommunikation ist es unser tägliches Geschäft, die Anliegen unserer Leserschaft und Kundschaft zu verarbeiten und daraus ein ansprechendes Produkt zu machen. Das labor&more-Team der succidia AG verändert sich von Zeit zu Zeit, der Gedanke und das Ziel bleiben konstant dasselbe. Unsere gesamte Aufmerksamkeit gehört Ihnen: Wir hören Ihnen zu, wir beraten Sie und wir sehen Sie auch gerne.

→ **Dr. Wolfram Marx**

Bild: © istockphoto.com/volkankovancisoy

Nachhilfe für Nachwuchsforscher

Paul Layer wird zum Forschungsmentor an der TU Darmstadt berufen

Von Prof. Dr. Jürgen Brickmann

Professorenstellen an wissenschaftlichen Hochschulen werden heute im Prinzip noch nach dem gleichen Verfahren besetzt wie schon vor hundert Jahren: Wird eine Stelle frei, bildet die Fakultät, der diese Stelle zugeordnet ist, eine Berufungskommission, die nach sorgfältiger Prüfung von potenziellen Kandidaten der Obrigkeit (Landesregierung, Hochschulpräsidium) eine Liste vorlegt (in der Regel drei Personen), aus der diese dann einer Kandidatin oder einem Kandidaten ein Berufsangebot macht, über das dann verhandelt wird. Wie gesagt: Im Prinzip hat sich nichts geändert. Geändert haben sich die Kriterien, die bei der Auswahl zur Anwendung kommen. Dieser Punkt soll hier nicht allumfassend diskutiert werden. Nur so viel: Ein erfolgreicher Kandidat wird zunehmend nach seiner Mitgift beurteilt: Wie viel bringt er oder sie mit? Gemeint sind personenbezogene Drittmittelprojekte, finanziert aus öffentlichen und industriellen Quellen, die die Forschungsetats der Hochschule aufstocken. Ein erfolgreicher Nachwuchswissenschaftler muss nicht nur ein guter Forscher sein und über belegbare Fähigkeiten als Hochschullehrer verfügen, er (oder sie) muss auch belegen können, dass er (oder sie) in der Lage ist, diese Forschung zu einem nicht unerheblichen Teil durch eingeworbene Mittel selbst zu finanzieren.

Hier setzt eine Initiative der Technischen Universität Darmstadt (TUD) ein: Sie etablierte ein Gremium aus vier ehrenamtlichen „Forschungsmentoren, langjährig erfahrene und in der Forschung herausragende Professoren“ als besonderen Ratgeber für den wissenschaftlichen Nachwuchs. In einer Verlautbarung der TUD vom 9. Februar 2015 heißt es dazu: „Vier Professoren im Ruhestand agieren seit Anfang Februar



Vizepräsident Jürgen Rödel, Prof. Paul G. Layer, Prof. Christof Dipper, Prof. Dietmar Gross, Prof. Dietmar K. Hennecke und Präsident Hans Jürgen Prömel (v. l. n. r.).
Bild: Sandra Junker

2015 ehrenamtlich als Forschungsmentoren an der TU Darmstadt. Hinter diesem vom Präsidium eingesetzten Instrument verbirgt sich eine individuelle Beratung von Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftlern bei der Anfertigung von Forschungsanträgen zur Einzelförderung. Dieses Angebot ist als Ergänzung zu verstehen, vorwiegend werden Prinzipien, Tipps und Tricks der Drittmittelwerbung weitergegeben. Die Forschungsmentoren sind hoch angesehene Wissenschaftler aus den Geistes-, Sozial-, Natur- und Ingenieurwissenschaften und greifen bei der Hilfestellung auf ihre eigene langjährige Erfahrung bei Antragsstellungen und Begutachtungen als Mitglied von Auswahlkommissionen zurück.“

Die ersten vier Forschungsmentoren sind die Professoren Christof Dipper (Geschichte), Dietmar K. Hennecke (Maschinenbau), Dietmar Gross (Mechanik) und Paul G. Layer (Biologie).

Wir freuen uns ganz besonders darüber, dass unserem Freund und Beiratsmitglied von labor&more, Professor Paul Layer, die Ehre einer solchen Berufung zuteil wurde und gratulieren herzlich.

Näheres siehe: www.tu-darmstadt.de/vorbeischaue/aktuell/einzelansicht_113728.de.jsp; www.tu-darmstadt.de/forschen/wissenschaftler_innen_1/forschungsmentoren_1.de.jsp

→ JB

Wirkstoffforschung

Die Gegenspieler bei Krebs

Der Hedgehog-Signalweg reguliert wichtige Vorgänge während der Entwicklung eines Lebewesens. Bei Insekten etwa steuert er die Einteilung in Segmente, bei Wirbeltieren sorgt er für die Orientierung an einer symmetrischen Rechts-Links-Achse und spielt – auch im ausgewachsenen Organismus – eine wichtige Rolle bei der Regeneration von Gewebe. Das Protein Hedgehog gibt dabei Signale über ein weiteres Protein mit dem Namen Smoothed weiter. Auffallend ist, dass eine sehr hohe Aktivität von Smoothed zu Tumoren führen kann und in einige Krebsarten involviert ist. Es gibt körpereigene Substanzen, die diese Signalkette blockieren können, bisher waren diese Moleküle aber kaum

erforscht. Wissenschaftlern am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik ist es mit biochemischen Methoden gelungen, hemmende Substanzen zu identifizieren: Es handelt sich dabei um sogenannte Endocannabinoide. Als zukünftiges Therapieprinzip könnten diese Stoffe gezielt als Gegenspieler zu Smoothed eingesetzt werden. In unserem Körper imitieren sie die Effekte, die auch Cannabinoide hervorrufen, die in der Natur in der Hanfpflanze Cannabis vorkommen.

Quelle: www.mpg.de
Originalpublikation: PNAS, 2015 DOI: 10.1073/pnas.1416463112

Verbundprojekt

Knappe Bausteine bei der Wirkstoffherstellung

Um Naturstoffe wirksam nutzen zu können, müssen sie in größerer Menge als in der Natur vorhanden „nachgebaut“ werden. Einzelne Bausteine dieser Stoffe sind manchmal kaum verfügbar und erschweren die Herstellung. Sie müssen künstlich erzeugt werden. Im Leibniz Research Cluster (LRC) finden sich Wissenschaftler aus fünf Leibniz-Instituten zusammen, um ihre Expertise auf unterschiedlichen Gebieten zu bündeln und an biotechnologischen Methoden für die Produktion von Wirkstoffen zu forschen. Beteiligt am Verbundprojekt sind neben dem Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung

und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI) in Jena als Sprecher des LRC das Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften (ISAS) in Dortmund, das Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie (IPB) in Halle, das Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden (IPF) und das Leibniz-Institut für Neue Materialien (INM) in Saarbrücken. Die Forschung wird vor allem von fünf Nachwuchsgruppen in den einzelnen Instituten betrieben, die von jungen Wissenschaftlern geleitet werden.

Quelle: www.leibniz-bki.de

Bioanalytik

Sogar Vitamine lassen sich sichtbar machen

Eine Möglichkeit, die im Organismus stattfindenden Vorgänge sichtbar zu machen, ist die bildgebende Lasermassenspektrometrie. Mit einer Matrix als Hilfssubstanz spricht man von matrix-unterstützter Laserdesorption/Ionisation, kurz: MALDI. Ein Team um Prof. Klaus Dreisewerd und Dr. Jens Soltwisch von der Universität Münster ist es gelungen, die analytische Empfindlichkeit und darstellerische Genauigkeit der Technologie deutlich zu verbessern. Durch Abstrahieren von Gewebeschnitten mit einem feinfokussierten Laserstrahl und durch Analyse des Gewichtes der elektrisch geladenen Teilchen in einem Massenspektrometer pro bestrahltes Pixel ermöglicht die MALDI-Technologie, die räumliche Verteilung der einzelnen Stoffe mit einer Auflösung im Bereich eines hundertsten Millimeters sichtbar zu machen. Dafür setzen die Forscher einen zweiten intensiven, ultravioletten

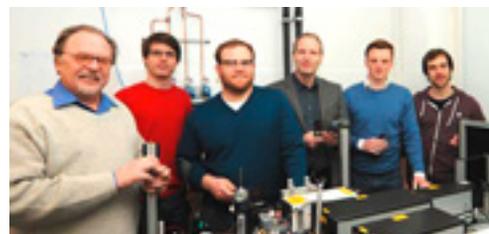


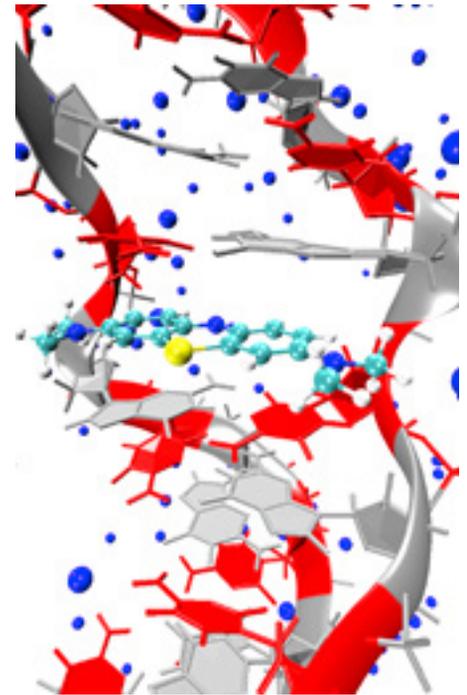
Abb. 1 Das Forscherteam am Institut für Hygiene (v.l.n.r.): Prof. Johannes Müthing, Dipl.-Physiker Hans Ketting, Dr. Jens Soltwisch, Prof. Klaus Dreisewerd, Dipl.-Chemiker Simeon Vens-Cappell und M.Sc. Physiker Marcel Wiegelmann
Bild: FZM, Thomas

Laserpuls ein, der die expandierende Teilchenwolke aus Matrix und Biomolekülen ein zweites Mal bestrahlt.

Quelle: www.campus.uni-muenster.de
Originalpublikation: Science, 2015, DOI: 10.1126/science.aaa1051

Krebstherapie

Tumorzellen mit Farbe besiegen



Dem Forscherteam ist es gelungen, den Mechanismus der Singlettsauerstofferzeugung von Methyleneblau, eingebettet in den DNA-Strang, aufzuklären. Dadurch lassen sich Hinweise ableiten, wie das Medikament durch gezielte Modifikation in seiner Wirksamkeit im Rahmen der photodynamischen Therapie verbessert werden kann.

Als wirksame Alternative zur konventionellen Entfernung von Tumoren haben sich photodynamische Therapien bewährt. Einem internationalen Team um Juan J. Nogueira, Markus Oppel und Leticia González vom Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien ist es gelungen, die Anlagerung von Methyleneblau – eine der gängigsten Substanzen der photodynamischen Therapie – an die DNA von Krebszellen zu simulieren. Die gewonnenen Erkenntnisse können helfen, die Wirksamkeit des Stoffes zu erhöhen und den Heilungserfolg zu optimieren. Dabei wird dem Patienten eine durch Licht aktivierbare Substanz verabreicht, die sich in den Tumorzellen anreichert. Durch anschließende Bestrahlung werden toxische Substanzen, insbesondere Sauerstoffradikale, erzeugt, die Krebszellen abtöten und damit den Tumor vernichten.

Quelle: www.medienportal.univie.ac.at
Originalpublikation: Angewandte Chemie, 2015, DOI: 10.1002/ange.201411456 und Biochemistry, 2014, DOI: 10.1021/bi500068z

Immunologie

Riechhirn wehrt eigenständig Viren ab

Das Gehirn ist einer der am besten geschützten Bereiche unseres Körpers. Unter anderem sorgt die Blut-Hirn-Schranke dafür, dass nur ausgewählte Stoffe aus dem Blutkreislauf in das zentrale Nervensystem übergehen können und schirmt unser Gehirn vor Krankheitserregern, Gift- und Botenstoffen ab. Gelingt es unerwünschten Besuchern, diese Schranke zu überwinden, ist die Folge eine Gehirnentzündung – eine sogenannte Enzephalitis. Oft wird sie durch Viren hervorgerufen. Wissenschaftler vom Institut für Experimentelle Infektionsforschung am Twincore haben den Weg des Vesikuläre Stoma-

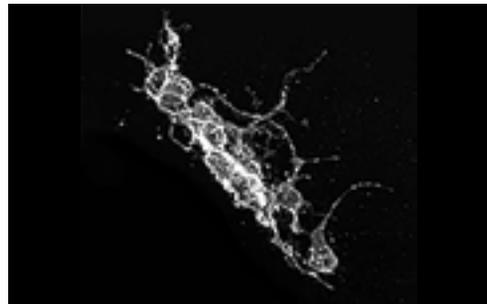
titis Virus (VSV) sowie die Abwehrstrategie des Gehirns erforscht und dabei entdeckt, dass Gehirnzellen Multitalente sind, die bei einem Virenangriff schnell die Rolle wechseln und den Signalstoff Interferon-beta (IFN-beta) produzieren. IFN-beta ist ein Protein, das die Ausbreitung der Viren bremst und weitere Reaktionen des Immunsystems einleitet. Es ist der erste und meist auch entscheidende Abwehrmechanismus gegen Viren.

Quelle: www.twincore.de
Originalpublikation: *J Virol.*, 2015,
DOI: 10.1128/JVI.02044-14

Neurobiologie

Stammzellen im Gehirn sind kein ewiger Jungbrunnen

Stammzellen im Gehirn können Nervenzellen nachbilden und gelten daher als therapeutische Hoffnungsträger. Ein Forscherteam des Helmholtz Zentrums München und der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) hat nun herausgefunden, dass die Selbsterneuerungsrate der Stammzellen begrenzt ist und ihre Anzahl im Laufe des Lebens sinkt. Die Bildung von Nervenzellen (Neurogenese) ist beim Menschen überwiegend auf die Entwicklungsphase beschränkt und findet im Erwachsenenstadium in wenigen Regionen des Vorderhirns statt. In diesen Regionen sind neurale Stammzellen vorhanden, die über Zwischenstufen Nervenzellen bilden. Bisher ging man davon aus, dass die Erhaltung des Stammzell-Pools auf der Selbsterneuerung einzelner Stammzellen beruht. Das Wissenschaftlerteam um Dr. Filippo Calzolari, Dr. Jovica Ninkovic und Prof. Dr. Magdalena Götz zeigt, dass sowohl die Selbsterneuerungs-



Subklon einer vorübergehend vergrößerten Vorläuferzelle in der Subependymalzone des Gehirns.
Bild: J.Michel, ISF/Helmholtz Zentrum München

rate als auch die Diversität der gebildeten Nervenzellen aus den Stammzellen begrenzt sind und die Anzahl der Stammzellen mit der Lebensdauer abnimmt.

Quelle: www.helmholtz-muenchen.de
Originalpublikation: *Nat. Neurosci.*, 2015,
DOI: 10.1038/nn.3963

Gewinnspiel

„Bienenwelt“ aus l&m 01.15

Mit dem Gewinnspiel aus der labor&more 01/2015 erzielten wir einen Teilnehmerrekord – 55 Leser wollten gerne das vom Autor Prof. Dr. Jürgen Tautz handsignierte Buch „Die Erforschung der Bienenwelt – Neue Daten – neues Wissen“ erhalten.

Das Losglück fiel auf Frau Doris Höpner-Heitmann, Forschungszentrum Jülich.

Wir gratulieren der Gewinnerin und bedanken uns herzlich bei allen Teilnehmern.

Herzlich bedanken wollen wir uns ebenfalls nochmals bei Herrn Prof. Tautz für die Bereitstellung des Buches und Frau Helga Heilmann, die uns freundlicher Weise die Abbildungen zur Verfügung gestellt hat.



Er kann

einfach alles

PAL RTC

Fully Automated Prep and Load Systems

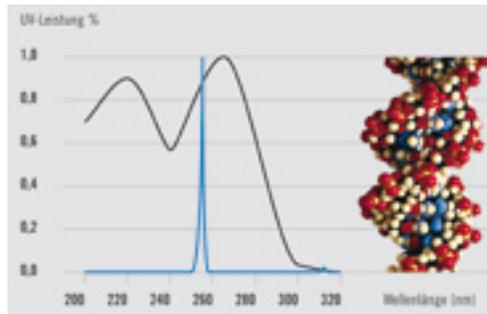
Prep and Load Platform

www.chromtech.de

Weltwassertag 2015

Heraeus: UV-Licht gegen „Blinde Passagiere“ an Bord

„Wasser und nachhaltige Entwicklung“ lautet das Thema des Weltwassertages 2015, den die Vereinten Nationen (UN) jährlich am 22. März durchführen. Der diesjährige Weltwassertag ruft international zum Schutz der Wasservorkommen und deren nachhaltiger Nutzung auf. Dies gilt auch für Ballastwasser, das große Schiffe zur Stabilität und für den Gewichtsausgleich benötigen. Durch Ballastwasser werden jedoch auch regelmäßig winzige Organismen aufgenommen und in fremde Ökosysteme eingeschleppt. Auf diese Weise reisen viele Meeresbewohner und Krankheitskeime als blinde Passagiere um die Welt. Die von der IMO (International Maritime Organisation) festgelegten Standards für sauberes Ballastwasser sollen nach der Ratifizierung, spätestens ab 2016, in Kraft treten. Umweltschonende Behandlungsanlagen für Ballastwasser sollen zukünftig auf allen Seeschiffen Vorschrift sein. Eine mögliche Behandlungsmethode ist die Wasseraufbereitung durch intensives UV-Licht. Das spezielle Licht desinfiziert das Wasser. Es zerstört im UVC-Bereich bei einer Wellenlänge von 254 Nanometern die Erbsubstanz (DNA) der Bak-



Das 254 nm-Spektrum eines UV-Strahlers (blau) und Wirkungsspektrum zur Inaktivierung von Mikroorganismen (schwarz).

Bild: Heraeus Noblelight GmbH

terien, Krankheitserreger und Kleinstlebewesen, inaktiviert sie und verhindert damit ihre Vermehrung. Für diesen Prozess entwickelt und fertigt Heraeus UV-Spezialstrahler sowie komplette Module und Vorschaltgeräte zur Integration in moderne Ballastwasseranlagen.

→ www.heraeus-noblelight.com

Erbgutanalyse

DKFZ baut größte Sequenzereinheit Deutschlands

Um Krebserkrankungen besser verstehen und zukünftig gezielter behandeln zu können, sind umfassende Untersuchungen des Erbguts von Krebszellen unerlässlich. Am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) wird dafür mit Unterstützung durch das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ein Gerätepark aus zehn Sequenziergeräten der neuesten HiSeq X-Ten-Generation aufgebaut. Die Geräte der Firma Illumina

erlauben es, in kürzester Zeit alle genetischen Veränderungen, die zu Krebs führen können, zu identifizieren. Deutschlandweit handelt es sich bei dieser Anlage um das erste Beispiel einer im Kontext des DKTK und des DKFZ betriebenen Forschungsplattform.

→ www.dkfz.de

Ars legendi-Fakultätenpreis für Chemie

Professor aus Göttingen für exzellente Hochschullehre ausgezeichnet

Am 5. März wurde in Berlin zum zweiten Mal der Ars legendi-Fakultätenpreis in der Kategorie Chemie verliehen. Ausgezeichnet wurde Prof. Dr. Dietmar Stalke, Fakultät für Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen. Durch seinen konsequenten und professionellen Einsatz moderner Medien – wie Videomitschnitte der Vorlesung, VideoClips der Experimente, Diskussionsforen in zugehörigen Lehr-Lern-Portalen – werden neue Standards für die experimentelle Chemievorlesung

gesetzt. Weitere Ars legendi-Fakultätenpreise gingen an Simone Karrie, Reinhard Köster und Martin Korte von der Technischen Universität Braunschweig (Biowissenschaften), Norbert Henze vom Karlsruher Institut für Technologie (Mathematik) sowie Jürgen Sum und Bernd Jödicke von der Hochschule Konstanz Technik, Wirtschaft und Gestaltung (Physik).

→ www.gdch.de

Forschungskooperation

Evotec arbeitet mit Second Genome

Evotec gab eine Forschungskooperation mit Second Genome bekannt, die Forschungs- und Entwicklungsbemühungen für die Behandlung von mikrobiomvermittelten Erkrankungen durch kleine Moleküle umfasst. Die Zusammenarbeit schließt die Identifizierung und Optimierung neuer Substanzen sowie Lizenzvereinbarungen für von Evotec bereits entwickelte Substanzen ein. Second Genomes Ansatz, die Signalwege von Mikrobiomen zu identifizieren und zu verändern, wird durch den Einsatz von Evotecs integrierter Forschungsplattform erweitert.

→ www.evotec.com

Veranstaltungsreihe

Nanotechnik für die Wasserpraxis

Zum sechsten Mal traf sich bei Fraunhofer UMSICHT (Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik) die Fachwelt der Nano- und Wasserbranche unter dem Motto „nANO meets water“. Welche Nanomaterialien für die Wassertechnik gibt es? Wo liegt das Anwendungspotenzial? Wo werden sie bereits eingesetzt? Die Vorträge sollen einen Einblick in die Forschung geben: Über Nanopartikel, die in der Natur vorkommen; eine Nanofolie, die vorrangig für die Gasseparation eingesetzt wird, jedoch auch im Wasserbereich Verwendung finden kann; Nanokomposit-Filter, die Fraunhofer UMSICHT zusammen mit weiteren Projektpartnern entwickelt hat, mit denen photokatalytisch Spurenstoffe aus Wasser eliminiert werden können. Des Weiteren gibt es Varianten, die vom Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf mit selektiven Proteinschichten versehen werden und Wertstoffe wie Seltenerdmetalle und Platingruppenelemente aus Abwasser gewinnen können. Ein Vortrag von Prof. Johannes Feitzinger mit dem Titel „Woher kommt das Wasser im Universum und wie kommt es auf die Erde?“ bildet den Abschluss.

→ www.umsicht.fraunhofer.de

Zu diesem Thema erscheint übrigens ein Beitrag von Herrn Prof. Feitzinger in der nächsten labor&more-Ausgabe. Der Physiker und Astronom der Ruhr-Universität Bochum beschreibt anschaulich und sehr eindrucksvoll den Weg des Wassers aus dem Universum auf die Erde.

” HÖCHSTE SICHERHEIT UND EFFIZIENTES ARBEITEN AUF EINEN MODERNEN NENNER GEBRACHT

[Jury des German Design Awards 2015]



PREMIUM QUALITÄT &
PURISTISCHES DESIGN
Made in Germany

EINFACHE BEDIENUNG
mit intuitivem
Touch Screen

HÖCHSTE SICHERHEIT
durch direkte
Gefahrenvisualisierung

BESTE ERGONOMIE
durch flexible
Arbeitsplatzhöhen

SENSORTECHNIK
mit Bewegungserkennung

endokrinologie

Das Risiko aus der Umwelt

Umweltfaktoren in besonders empfindlichen Phasen der Entwicklung

Prof. Dr. Günter Vollmer

Molekulare Zellphysiologie & Endokrinologie,
Fachrichtung Biologie Technische Universität Dresden

Organismen sind in jeder Lebensphase, von der Empfängnis bis zu ihrem Tod, einer Vielzahl von Umweltfaktoren ausgesetzt, die für sie teilweise mit hohem Gesundheitsrisiko verknüpft sind. In aktuellen Forschungsarbeiten soll aufgeklärt werden, welche Bedeutung besonders empfindliche Phasen der Organentwicklung („Developmental Windows of Disease“) besitzen. In diesen Zeitfenstern besteht die Möglichkeit, genetisch determinierte Entwicklungsvorgänge derart zu verändern, dass durch die resultierenden Umprogrammierungen sich das Risiko etwa für metabolische Erkrankungen, für eine eingeschränkte Reproduktionsfähigkeit oder gar eine Tumorgenese im späteren Leben bzw. in der Nachkommenschaft verändert.

Die Individualentwicklung eines Säugetieres vom frühen Fötus bis ins Erwachsenenalter ist genetisch determiniert. Der Ablauf dieses Programms unterliegt aber zusätzlich dem Einfluss zahlreicher Umwelteinflüsse, wobei speziell Toxine, Stress- bzw. Verhaltensfaktoren sowie die Ernährung hervorgehoben werden sollen (Abb. 1). Die Nahrung nimmt in dreierlei Hinsicht Einfluss, wobei Hunger und Überernährung, besonders wenn diese zu Übergewicht führt, eher

generellere Einflüsse darstellen, während Lebensmittelinhaltsstoffe in der Regel spezifisch auf individuelle molekulare Strukturen wie z. B. Rezeptoren oder Enzyme einwirken. Der Einfluss von Umweltfaktoren auf ablaufende entwicklungsbiologische Programme ist so stark, dass er die Gesundheit des betroffenen Individuums lebenslang beeinflussen kann. Über epigenetische Mechanismen wird ein Teil der Umwelteinflüsse vererbbar, sodass auch die Gesundheit

weiterer Folgegenerationen beeinflusst werden kann, dem so genannten „Developmental Programming of Disease“.

Umwelteinflüsse haben Auswirkung auf mehrere Generationen

Mechanistisch betrachtet scheinen Umwelteinflüsse vor allem über epigenetische Mechanismen entwicklungsbiologische Prozesse umzu-



endokrinologie

programmieren (zur Übersicht siehe Gerhäuser [1]). Dies kann Folgen für die direkt betroffene Generation, aber auch für die darauf folgenden haben, obwohl diese dem Umwelteinfluss, etwa einer Chemikalie, nicht mehr direkt ausgesetzt waren. In einem schwangeren/trächtigen Organismus können im ungünstigsten Fall gleichzeitig die Mutter, die Nachkommen und auch deren Keimzellen, also die F0-, F1- und F2-Generation, direkt betroffen sein. Prägt sich der ent-

stehende Effekt neben der Mutter in der F1- und/oder der F2-Generation aus, spricht man von einem Multigenerationseffekt. Persistiert dieser Effekt in der F3- oder späteren Generation, also in Generationen ohne direkten Chemikalieneinfluss, spricht man von einem Transgenerationseffekt. Beide, Multi- und Transgenerationseffekte, konnten z. B. in tierexperimentellen Studien unzweifelhaft für sogenannte „Endocrine Disrupting Chemicals (EDC)“, bezogen auf eine einge-

schränkte männliche Reproduktionsfähigkeit, gezeigt werden. Dabei wurde das Epigenom der Keimbahnzellen umprogrammiert und die dadurch veränderten entwicklungsbiologischen Prozesse als epigenetische Veränderungen über die männliche Keimbahn an männliche Nachkommen weitervererbt [2,3].

Daraus ergibt sich die Frage, ob derartige Mechanismen auch für den Menschen relevant sind. An den Folgen des holländischen Hungerwinters von 1944/1945 konnte dies belegt werden. Wissenschaftler der Universität Leiden analysierten Schicksale der damaligen Schwangeren und ihrer Kinder. Anhand der Ergebnisse wissen wir, dass die Töchter der von Hunger betroffenen Mütter ein klar erhöhtes Risiko besitzen z. B. an einer Stoffwechselerkrankung (darunter Fettsucht, erniedrigter Glukosetoleranz, Bluthochdruck), an neuronalen Störungen oder an hormonabhängigen Tumorerkrankungen wie z. B. der Brustdrüse zu erkranken. Dieser Effekt bleibt auch in der Enkelgeneration bestehen. Diese Beispiele belegen, dass Umwelteinflüsse (hier Verfügbarkeit von Nahrung), die auf entwicklungsbiologische Abläufe einwirken, das Risiko für Erkrankungen später im Leben und in nachfolgenden Generationen beeinflussen können. Inzwischen gibt es zusätzlich aus epidemiologischen Erhebungen und tierexperimentellen Studien erste Hinweise darauf, dass Inhaltsstoffe aus Nahrungsmitteln über die Modulation entwicklungsbiologischer Abläufe auch zur Prävention von Erkrankungen führen könnten [4,5].

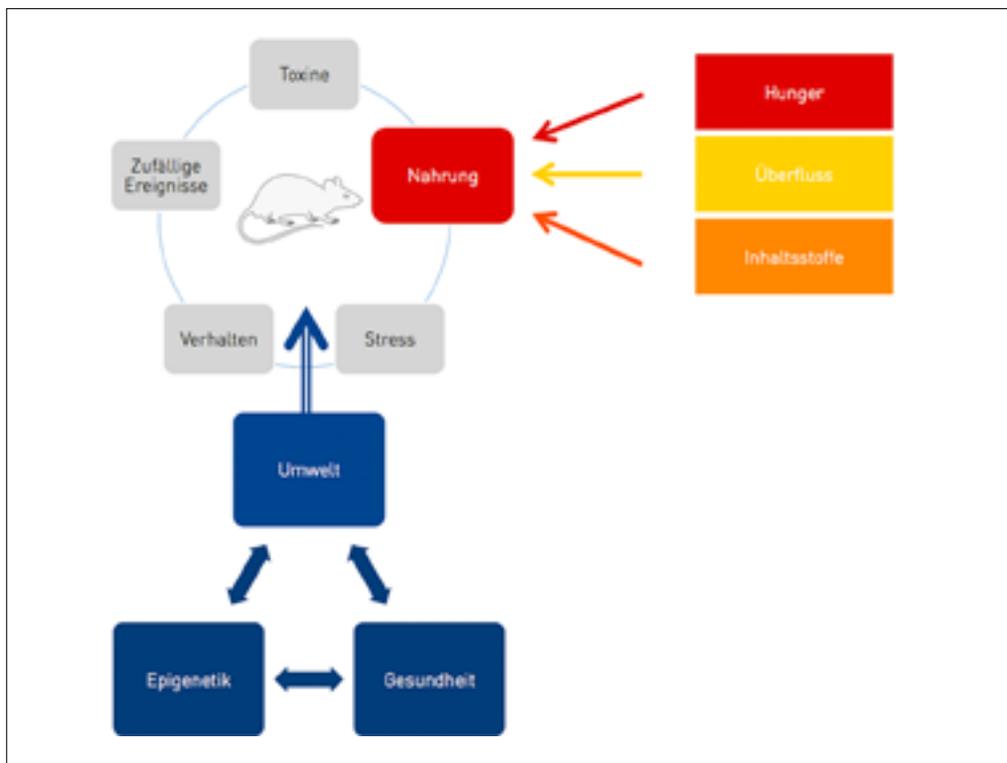


Abb. 1 Umweltfaktoren und Gesundheit: Umweltfaktoren wie Stress, Toxine, Veränderungen im Verhalten und bei der Ernährung sind in der Lage, über die Modulation entwicklungsbiologischer Abläufe die Gesundheit im späteren Leben oder die Gesundheit von Nachfolgegenenerationen zu beeinflussen. Dabei scheint insbesondere der Modulation von epigenetischen Mechanismen eine wichtige Rolle zuzukommen. Bezüglich des Einflusses der Ernährung muss einerseits zwischen Effekten, ausgelöst durch die Verfügbarkeit und die (kalorische) Qualität von Nahrungsmitteln (Hunger/Überfluss), und Effekten durch Lebensmittelinhaltsstoffe unterschieden werden, die wie Pharmaka auf sehr spezifische molekulare Zielstrukturen einwirken wie z. B. Rezeptoren oder Enzyme.

Relevante biologische Zeitfenster

In Anbetracht der Kenntnis, dass Umweltfaktoren den Ablauf entwicklungsbiologischer Vorgänge umprogrammieren können, stellt sich die Frage des Timings. Reagiert dabei der Organismus zu jeder Phase seiner Entwicklung von der Empfängnis bis ins Erwachsenenalter gleich empfindlich oder gibt es besonders empfindliche und fragile Zeitfenster? Bei der Aufarbeitung der Folgen des oben erwähnten Hungerwinters zeigte sich, dass die beobachteten Effekte, ähnlich wie bei teratogenen Effekten, z. B. durch Thalidomid verursacht, mit definierten Phasen der Schwangerschaft korrelieren, in denen die Mutter hungerte. Das erhöhte Risiko des Kindes für Fettsucht korrelierte mit einer Hungerperiode der Mutter im ersten Trimester der Schwangerschaft, das Risiko für eine erniedrigte Glukosetoleranz war mit Hungern im mittleren Drittel assoziiert und das Risiko für Bluthochdruck entstand, wenn die Mutter im letzten Trimester hungerte [4,5]. Insgesamt kann festgehalten werden: a) Es gibt besonders fragile Zeitfenster

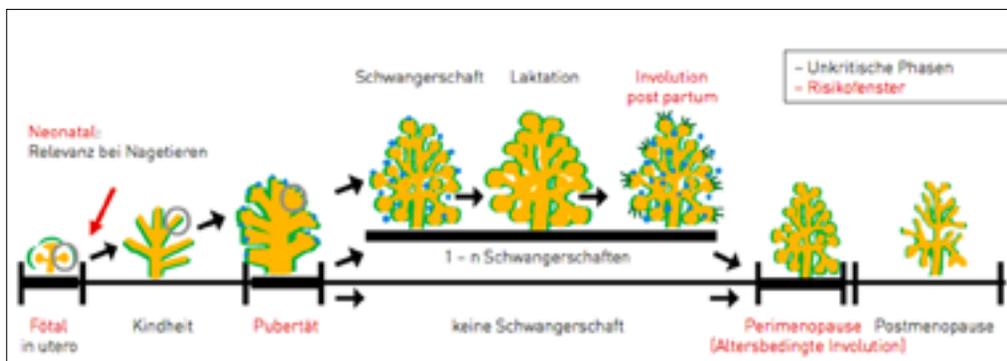


Abb. 2 Hypothese zu Risikofenstern für die Entwicklung von Brustkrebs. Schematische Darstellung des Lebenszyklus der Entwicklung der Milchdrüse der Frau. Der Schwangerschafts-, Laktations- und Involutionszyklus der Brust unterscheidet Mütter von Frauen, die nie schwanger waren. Die vier Zeitfenster der besonderen Relevanz hinsichtlich des Brustkrebsrisikos sind rot beschriftet und umfassen Teile der fötalen und pubertären Entwicklung, sowie Involutionsprozesse ausgelöst durch Abstillen oder sinkender Hormonproduktion durch die Ovarien. Modifiziert nach [6].

für die Programmierung von gesundheitlichen Konsequenzen durch Umweltfaktoren in frühen Phasen der Entwicklung und b) diese Zeitfenster der Fragilität scheinen organ- oder prozessspezifisch zu sein.

Der größte Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Tumors der Brustdrüse scheint die lebenslänglich akkumulierende Menge an körpereigenen Östrogenen und aufgenommenen östrogenartig wirkenden Substanzen zu sein. Die Belastung mit diesen Hormonen scheint allerdings nicht zu jeder Phase im Leben einer Frau ein ähnlich hohes Risiko darzustellen. Als kritische Phasen werden beim Menschen bisher für die frühe fötale Entwicklung, die pubertäre Entwicklung der Brustdrüse, die Involution der Brustdrüse infolge des Abstillens bzw. des Eintritts der Menopause diskutiert (Abb. 2 und [6]). Aus tierexperimentellen Studien ist aber bekannt, dass eine weitere kritische Phase die neonatale Entwicklung der Brustdrüse umfasst.

Xenoöstrogene aus der Umwelt

Wegen dieser Einflüsse werden sogenannte „Umweltöstrogene“ besonders intensiv untersucht. Diese Xenobiotika mit östrogenartiger Wirkung umfassen sowohl Industriechemikalien als auch pflanzliche und Pilzsubstanzen (Myco- u. Phytoöstrogene). Aus pflanzlichen Quellen, die besonders reich an Phytoöstrogenen sind, werden deshalb Auszüge (Extrakte) erstellt und kommerziell als Ersatzstoffe für die Behandlung von Wechseljahresbeschwerden zum Verkauf angeboten. Hierzu gehören u. a. Isoflavone aus Soja, Rotklee und Kudzu sowie Derivate des Naringenins aus dem Hopfen. Derartige Extrakte bzw. deren Inhaltsstoffe werden in unserer Arbeitsgruppe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit (z.B. Verhinderung von Osteoporose, Unterdrückung vasomotorischer Störungen) und Sicherheit (Ausschluss der Risiken für die Brustkrebsentwicklung bzw. Hyperplasien des Endometriums) in präklinischen experimentellen Modellen untersucht. Wie oben ausgeführt, beschäftigen wir uns seit vielen Jahren mit der hormonellen Wirksamkeit von Inhaltsstoffen aus der Nahrung und aus Heilpflanzenpräparaten, u. a. mit Isoflavonen aus Leguminosen. Doch wie kommt man, ausgehend von Untersuchungen zur molekularen und zellulären Wirkung von Sojapräparaten und deren Inhaltsstoffen, dazu, sich mit Hochrisikofenstern der Brustdrüsenentwicklung zu beschäftigen?

Die Idee zum Einsatz von Sojapräparaten für die Behandlung von hormonbedingten Syndromen wie Wechseljahresbeschwerden hat ihren Ursprung in Beobachtungen von Prof. Adlercreutz [7]. Er konnte beim Vergleich europäischer und asiatischer Probandenkollektiven zeigen, dass sich der Spiegel von Isoflavonen (den wirksamen Inhaltsstoffen in Soja) im Urin umgekehrt proportional zum Brustkrebsrisiko in diesen Gruppen verhält. Der kausale Zusammenhang zwischen der Menge der aufgenommenen Sojaprodukte und der Erniedrigung des Brustkrebsrisikos konnte aber erst im Zeitraum zwischen 2009 und 2014 anhand klinischer Daten erhärtet werden [8]. Eine lebenslange Aufnahme von Isoflavonen aus Soja über die Nahrung scheint also mit einem niedrigeren Risiko verbunden zu sein, an Brustkrebs zu erkranken. Klinische Studien zur Anwendung von mit Sojaisoflavon angereicherten Präparaten bei Frauen in den Wechseljahren haben zwar bislang keine Hinweise auf Nebenwirkungen wie z. B. der Veränderung des Brustdrüsengewebes erbracht, allerdings ergaben verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen, dass Sojaisoflavone durchaus in der Lage sind, das Wachstum von humanen Mammakarzinomzellen, die auf immundefiziente Nacktmäuse übertragen wurden, zu fördern [9]. Übersetzt man obige Erkenntnisse in eine pharmakologische Sprachweise, so entspricht eine lebenslängliche Aufnahme von Isoflavonen aus Soja einer chronischen, niedrigdosierten Exposition, die sich in einer fortgeschrittenen Lebensphase begünstigend auf das Brustkrebs-

rotarus® – die HiClass Schlauchpumpe



rotarus®

Kontinuierliche Förderung,
präzise Dosierung, intelligent gesteuert,
komfortable Anwendung und
schnelles Handling.

Hirschmann – HiClass fürs Labor.

HIRSCHMANN®

Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG
Hauptstraße 7-15 • 74246 Eberstadt Germany
Fon +49 7134 511-0 • Fax +49 7134 511-990
www.hirschmannlab.de • info@hirschmannlab.de



endokrinologie



Günter Vollmer, Jg. 1954, studierte Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität und promovierte 1984 in Entwicklungsbiologie am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen. Bis zu seinem Wechsel auf die Professur für Molekulare Zellphysiologie und Endokrinologie in der Fachrichtung Biologie an der TU Dresden arbeitete Prof. Vollmer an mehreren Institutionen. Nach zweijähriger Postdoc-Zeit am Tübinger Max-Planck-Institut etablierte und leitete er von 1986–1998 als Assistent, Oberassistent und kommissarischer Institutsdirektor die Arbeitsgruppe Molekulare Endokrinologie im Institut für Biochemische Endokrinologie an der Medizinischen Universität zu Lübeck. Er bekleidete von 1998–1999 die Position als Abteilungsleiter für Umwelttoxikologie am Fraunhofer Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie in Schmallenberg. Besonders prägend für seinen Werdegang waren seine beiden Forschungsfreisemester 1989 im Institut für Pathologie an der University of North Carolina in Chapel Hill, NC, USA

und 2010 am National Institute for Complementary and Alternative Medicine am NIH, Bethesda MD, USA. In der Forschung beschäftigt sich Prof. Vollmer seit der Lübecker Zeit mit den zellulären und molekularen Wirkmechanismen von Östrogenen, einschließlich natürlicher pflanzlicher und synthetischer industrieller Substanzen mit östrogenartiger Wirkung. Der Forschungsschwerpunkt der letzten Jahre liegt auf Untersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von so genannten Alternativpräparaten zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden, die meist pflanzlichen Ursprungs sind und als Heilpflanzenpräparate oder Nahrungsergänzungsmittel erhältlich sind. Darüber hinaus liegt Prof. Vollmer die Unterstützung afrikanischer Forscher am Herzen. Momentan hat er aktive Projekte mit Forschern aus Kamerun, Angola, Burkina Faso und Südafrika. Günter Vollmer ist Autor von mehr als 150 wissenschaftlichen Artikeln und Buchbeiträgen.

risiko auswirken könnte. Die Aufnahme von Isoflavonen als angereichertes Nahrungsergänzungsmittel zum Zeitpunkt des Klimakteriums hingegen entspräche dann einer relativ hochdosierten Behandlung zu einem späten Lebensabschnitt. Aus diesen Beobachtungen und der Hypothese, dass es auch für die Entwicklung von Tumoren der Brustdrüse besonders sensible und damit kritische Zeitfenster gibt, leiteten sich die wissenschaftlichen Fragestellungen ab, die in den letzten Jahren im Zentrum der Forschungsaktivitäten unserer Arbeitsgruppe standen: a) Wie wirkt sich im experimentellen Modell der Ratte eine lebenslang verabreichte, sojareiche Nahrung auf die Wirkung des weiblichen Sexualhormons Östradiol als Triebfeder der Karzinogenese hormonabhängiger Organe aus und b) wie wirkt sich eine eventuelle Modulation der Östradiol-effekte auf die Genese eines östradiolgetriebenen, experimentellen Modells von Mammakarzinomen aus?

Isoflavone modulieren Wirksamkeit von Östradiol

Da die Wirkung von Östradiol eine entscheidende Bedeutung für die Karzinogenese hormonabhängiger Organe besitzt, führten wir einen ersten generationenübergreifenden Fütterungsversuch mit Tierfutter durch, das definierte Mengen an Isoflavonen aus Soja enthielt. Kontrolltiere erhielten ein phytoöstrogenfreies Kontrollfutter. Die Verfütterung dieser Diäten wurde in der Elterngeneration vor der Verpaarung begonnen und in der Nachkommengeneration über alle entwicklungsbiologisch kritischen Zeitfenster (fötale, neonatale und pubertäre Phase)

aufrechterhalten. Mit einem sogenannten Uterotrophietest prüften wir am postnatalen Lebenstag 97, ob und wie sich die Isoflavone aus dem Futter auf die Ansprechbarkeit der Zielorgane Gebärmutter und Brustdrüse auf Östradiol auswirken. Die Schlüsselergebnisse bestanden darin, dass die Empfindlichkeit des Uterusgewebes auf eine Östradiolbehandlung um ein Vielfaches gesteigert wurde [10], während die östradiolabhängige Stimulation der Proliferation des Brustdrüsenepithels durch Isoflavone klar gedämpft war [11]. Letzteres ist von eindeutiger Relevanz für die Bewertung des Einflusses von Sojaiso-flavonen auf das Brustkrebsrisiko. Da in den Tieren, die Futter erhielten, welches mit Isoflavonen angereichert war, auch noch die Knochenmasse und -dichte erhöht waren, können wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen folgendermaßen zusammenfassen: a) Die kontinuierliche Sojaiso-flavoneexposition programmiert die Ansprechbarkeit hormonabhängiger Organe für das weibliche Sexualhormon Östradiol um und b) die Auswirkung der Beeinflussung entwicklungsbiologischer Prozesse durch Umwelteinflüsse ist organselektiv, wie die gegensätzlich ausgeprägten Effekte in den beiden Hauptzielorganen für Östradiol, Gebärmutter und Brustdrüse, zeigen.

Modulieren Isoflavone auch die Karzinogenese der Brustdrüse?

Die Karzinogenese der Brustdrüse ist zumindest in ca. 70% der Fälle ein östradiolabhängiger Prozess. Das gilt sowohl für die Initiation der Karzinogenese durch genotoxische Östradiol-metaboliten als auch für die Promotion der Kar-

zinogenese des Mammakarzinoms durch Östradiol in einem Rezeptor vermittelten Prozess. Aus diesem Grund ist unser Befund, dass Isoflavone die Östradiolempfindlichkeit des Brustdrüsen-gewebes modulieren, von hoher Relevanz. Das Ziel unserer aktuellen Arbeiten ist es deshalb zu prüfen, ob durch Isoflavone auch die östrogenabhängige Karzinogenese der Brustdrüse beeinflusst wird. Um dies zu klären, bedarf es eines geeigneten Modells, in dem östradiolabhängig Mammakarzinome entstehen. Für diesen Zweck eignen sich insbesondere weibliche ACI-Ratten. Erhöht man bei diesen Tieren künstlich die endogenen Östradiolspiegel, dann entstehen mit hoher Inzidenz Brustdrüsentumore [12]. Dieses langwierige Tumorexperiment hat Dr. Frank Möller in Kooperation mit Dr. Oliver Zierau in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt. Technisch haben sie das Experiment an unseren oben beschriebenen Fütterungsversuch mit isoflavonhaltigem Futter im Vergleich zu isoflavon-freien Placebofutter angelehnt. Zum Zeitpunkt der Pubertät wurde ein Östradiolpellet eingepflanzt und das Experiment bis zum postnatalen Tag 285 durchgeführt, wobei der Verlauf des Prozesses mithilfe sogenannter Wholemout-Präparate verfolgt werden kann (Abb. 3).

Das vielversprechende Experiment ist noch nicht fertig ausgewertet und daher sind noch keine finalen Daten im Detail verfügbar. Als extrem wichtiges Ergebnis können wir aber jetzt schon eindeutig festhalten: Eine Exposition mit Sojaiso-flavonen über alle empfindlichen Phasen der Brustdrüsenentwicklung hinweg, moduliert die östradiolabhängige Karzinogenese.

→ guenter.vollmer@tu-dresden.de

Literatur

- [1] Gerhäuser, C. (2014) *labor&more* 6.14, 20–25
- [2] Jirtle, R.L. & Skinner, M.K. (2007) *Nat. Rev. Genet.* 8, 253–262
- [3] Anway, M.D. et al. (2005) *Science* 308, 1466–1469
- [4] Painter, R.C. et al. (2005) *Reprod. Toxicol.* 20, 345–352
- [5] Kyle, U.G. & Pichard, C. (2006) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 9, 388–394
- [6] Martinson, H.A. et al. (2013) *Exp. Cell. Res.* 319, 1671–1678
- [7] Adlercreutz, H. (2002) *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 83, 113–118
- [8] Nagata, C. (2014) *Jpn. J. Clin. Oncol.* 44, 282–295
- [9] BfR (2007) Aktualisierte Stellungnahme* Nr. 039/2007 vom 3. April 2007, 1–24
- [10] Möller, F.J. et al. (2010) *Toxicol. Lett.* 196, 142–153
- [11] Blei, T. et al. (2014) *Mol. Nutr. Food. Res.* DOI: 10.1002/mnfr.201400480 [Epub ahead of print]
- [12] Turan, V.K. et al. (2004) *J. Endocrinol.* 183, 91–99

Bild: © istockphoto.com \Leptosira

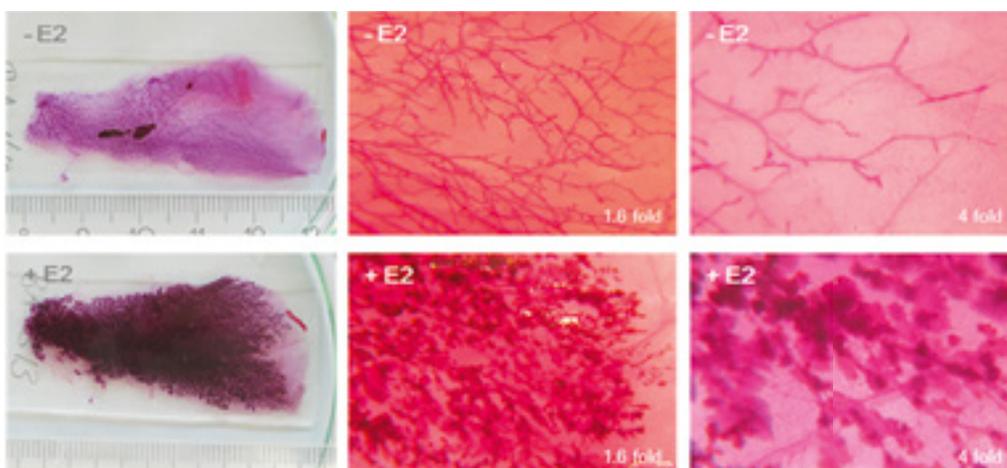


Abb.3 Wholemout-Präparate als Indikatoren für Veränderungen in der Milchdrüse. Untersuchungen mit experimentellen Tumormodellen sind langwierig. Mögliche Veränderungen der Brustdrüse durch die experimentellen Bedingungen können in vielen Fällen relativ frühzeitig in Wholemout-Präparaten des Organs beobachtet werden. Vergleichend dargestellt sind Drüsengänge in Präparaten der Milchdrüse mit und ohne Östradiolstimulation (+E2/-E2). Die Abbildungen wurden von Dr. Frank Möller, Molekulare Zellphysiologie und Endokrinologie, TU-Dresden zur Verfügung gestellt.



Was zeichnet einen Winner-Typ aus?

Auf der Suche nach Qualitätskriterien für ein erfolgreiches Spermium

Prof. Dr. Klaus Steger

Labor für molekulare Andrologie, Biomedizinisches Forschungszentrum
Seltersberg der Justus-Liebig-Universität Gießen



Weltweit ist etwa eines von sechs Paaren ungewollt kinderlos, wobei der männliche Partner in etwa der Hälfte der Fälle ursächlich beteiligt ist. Da in diesen Fällen die Frau für ein Problem ihres Partners behandelt werden muss, besteht eine dringende Notwendigkeit für einen Biomarker, mit dessen Hilfe die Erfolgsaussicht einer assistierten Reproduktion besser abgeschätzt werden könnte. Dieser Aufgabe stellt sich die Arbeitsgruppe von Klaus Steger.

Wer kennt es nicht: Das Bild mit den beiden friedlich nebeneinandersitzenden Avy (Agouti-viable-yellow) Mäusen – die eine mit braunem Fell ist kerngesund, die andere mit orangefarbenem Fell erscheint riesig, fett und besitzt eine Prädisposition für Diabetes und Krebs [1]. Der einzige Unterschied dieser beiden genetisch vollkommen identischen Mäuse besteht darin, dass die Mutter der gesunden Maus während der Tragzeit zu-

sätzlich zum normalen Futter noch B-Vitamine verabreicht bekam. Diese liefern dem Körper Methylgruppen, die an sogenannte CpG-Inseln in der Promotorregion des Agouti-Gens binden und das Gen abschalten können. 15 Jahre später konnte gezeigt werden, dass eine folatdefiziente Ernährung männlicher Mäuse nicht nur Auswirkungen auf das Spermienepigenom hat, sondern darüber hinaus auch noch zu einer verringerten

Nachkommenzahl und einer erhöhten Missbildungsrate führt [2].

Inzwischen gilt als gesichert, dass das Spermium bei der Befruchtung der Eizelle nicht nur sein haploides Genom, sondern zusätzlich auch noch epigenetische Markierungen überträgt, denen eine wichtige Rolle beim Start der Genexpression und bei der frühen Embryonalentwicklung zukommt. Interessanterweise konnten in Spermien nicht nur alle auch in somatischen Zellen bekannten epigenetischen Mechanismen nachgewiesen werden, es konnten darüber hinaus sogar noch spermienspezifische Prozesse identifiziert werden. Dies könnte unserer Meinung nach daran liegen, dass durch die Kondensation des Kernchromatins in testikulären Spermatozyten keine Transkription mehr möglich ist, nach der Befruchtung aber zunächst das Spermienepigenom aktiviert wird. Die epigenetischen

Markierungen am Spermienepigenom könnten somit eine Art „Gebrauchsanweisung“ darstellen, die der Eizelle mitteilt, wie sie mit dem für sie ja fremden Spermienepigenom umzugehen hat; man denke in diesem Zusammenhang z.B. an die Gene mit väterlichem Imprinting (siehe weiter unten).

Epigenetische Marker koordinieren die Expression unserer Gene

Jeder von uns ist aus etwa 70 Billionen Zellen aufgebaut, wobei sich im Kern einer jeden Zelle unsere gesamte Erbinformation befindet. Diese setzt sich aus Genen zusammen, die in verschlüsselter Form die Bauanleitung für die Bausteine unseres Körpers (Proteine) enthalten. Eine

der großen Überraschungen des humanen Genomprojekts war, dass unsere Gene nur etwa 10% der Speicherkapazität unseres Erbmaterials belegen. Der weitaus größte Teil, ehemals abwertend als Genschrott bezeichnet, wird für die Regulation benötigt. Im Nachhinein erscheint dies logisch, da eine Muskelzelle andere Proteine (und somit andere aktive Gene) benötigt als eine Darmzelle und selbst ein und dieselbe Leberzelle im Tagesverlauf unterschiedliche Anforderungen an ihre Enzymausstattung hat, je nachdem, ob wir gerade eine Pizza verspeist oder bei einer Geburtstagsfeier einen über den Durst getrunken haben. Inzwischen ist klar, dass es insbesondere die epigenetischen Markierungen innerhalb der Regulationssequenzen unserer DNA sind, die darüber entscheiden, welche Gene in einer bestimmten Zelle zu einer bestimmten Zeit abgelesen werden und welche nicht. Diese Markierungen sind unabhängig von der DNA-Sequenz, umkehrbar und (mindestens über zwei Generationen) vererbbar. Die aktuell bekannten epigenetischen Mechanismen umfassen die Methylierung der DNA, die Modifizierung von Histonen sowie die Regulation durch nicht-codierende kleine RNA-Moleküle und Chromatin-Remodellern (Abb. 1).

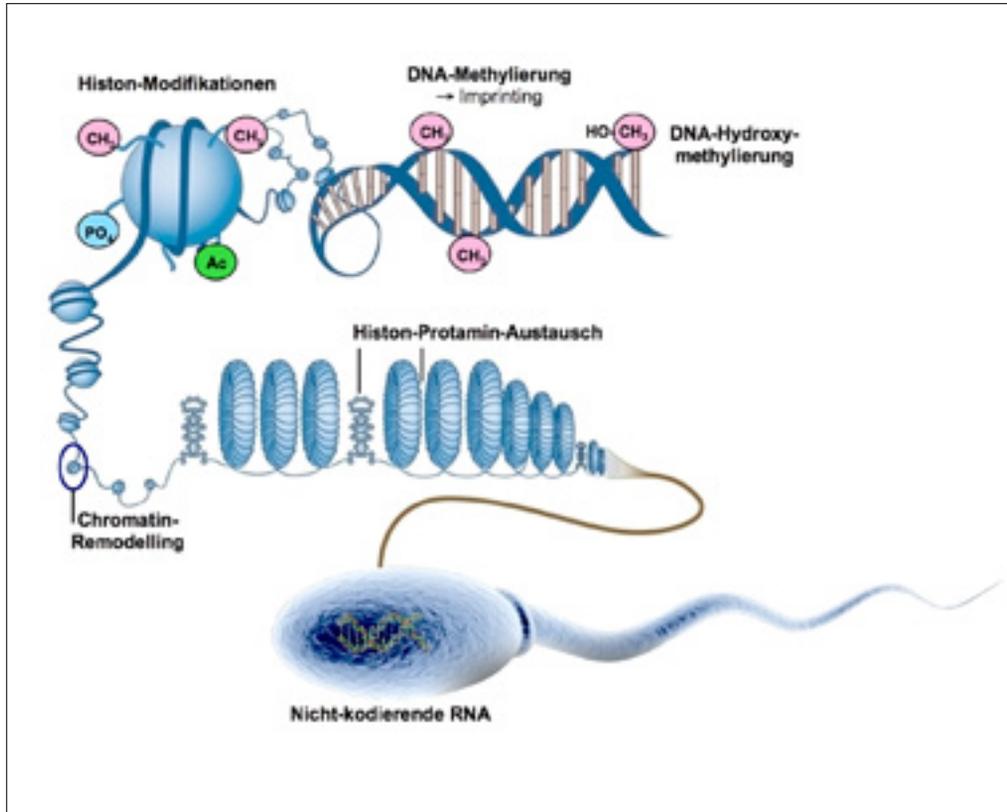


Abb. 1 Epigenetische Mechanismen in Spermien. Vergleichbar der Situation in somatischen Zellen kommen in Spermien Methylierung und Hydroxymethylierung der DNA und verschiedene Modifikationen von Histonen vor [3]. Zudem wurden Chromatin-Remodelling-Faktoren und nichtcodierende RNA-Moleküle gefunden. Eine wichtige Rolle kommt in Spermien, aber auch in Eizellen dem genetischen Imprinting zu. Der Austausch von Histonen gegen Protamine stellt jedoch ein Alleinstellungsmerkmal von Spermien dar.

Spermien-spezifische epigenetische Prozesse

Die Methylierung der DNA erfolgt ausschließlich an der Base Cytosin und auch nur dann, wenn dieser ein Guanin (5' → 3'-Richtung) folgt (sogenannte CpG-Inseln). Insbesondere bei Keimzellen kommt dem genetischen Imprinting, also der elternspezifischen Vererbung, eine wesentliche Bedeutung zu. Denn während im Normalfall der Zufall darüber entscheidet, ob in einer Körperzelle das väterliche oder das mütterliche Allel abgelesen wird, ist dies bei den ca. 100 bekannten Imprinting-Genen geschlechtsspezifisch festgelegt. So weisen Samenzelle und Eizelle ein unterschiedliches Imprintingmuster auf. Nach ihrer Verschmelzung zur Zygote müssen zunächst alle Markierungen gelöscht werden, um dann im Anschluss daran das geschlechtsspezifische Muster für Jungen oder Mädchen auszubilden. Es ist bekannt [Metaanalyse in 4], dass durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gezeugte Kinder ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten des Beckwith-Wiedemann-Syndroms besitzen, das auf einer veränderten Methylierung der IgF2/H19-Region des väterlichen Allels zurückzuführen ist. Interessant ist, dass Spermien neben einer Methylierung auch eine Hydroxymethylierung aufweisen, deren Funktion noch nicht vollständig geklärt ist.

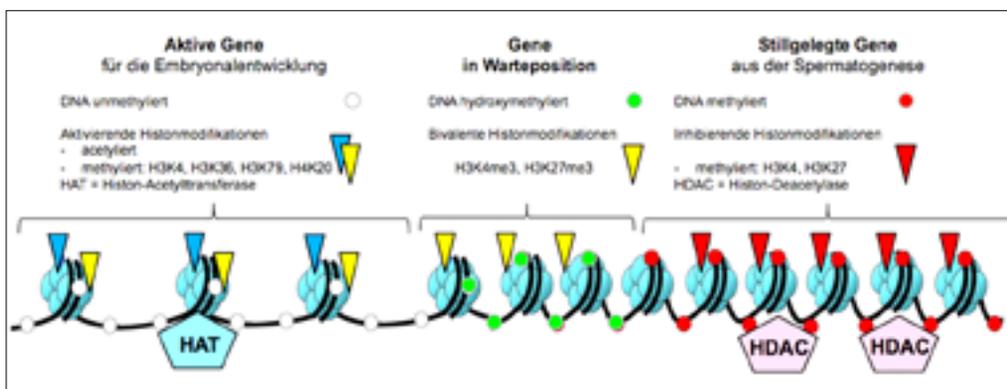


Abb. 2 Spermien enthalten drei epigenetische Programme. (1) Die für die Spermienentwicklung erforderlichen und nun nicht mehr benötigten Gene sind stillgelegt, die DNA ist methyliert, den Histonen fehlen Acetylgruppen, es sind Histon-Deacetylasen (HDAC) vorhanden (rechts). (2) Die für die frühe Embryonalentwicklung erforderlichen Gene sind unmethyliert, die Histone sind acetyliert und mit Histon-Acetyl-Transferasen (HAT) assoziiert (links). (3) Eine Zwischenstufe stellen Gene dar, deren DNA hydroxymethyliert ist und die mit bivalenten Histonmodifikationen assoziiert sind. Diese Gene sind inaktiv, befinden sich aber in einer Art Warteposition, da hydroxymethylierte DNA schneller zu aktivieren ist als methylierte DNA (Mitte).

Weit komplexer und daher weniger gut erforscht als die DNA-Methylierung ist die Modifizierung von Histonen. Diese können acetyliert, methyliert, phosphoryliert oder auch ubiquitiniert sein. Während die Acetylierung von Lysinresten stets mit einer Aktivierung der assoziierten Gene verbunden ist, können bis zu drei Methylgruppen an Lysin- und Argininresten angebracht werden und, je nach Ort und Anzahl, aktivierend oder inhibierend auf die assoziierten Gene wirken. In Spermien kommt als Besonderheit hinzu, dass die Mehrzahl der Histone durch Protamine (siehe weiter unten) ersetzt wird, sodass nur noch ca. 1–10% (je nach Spezies) des Chromatins in Form von Nukleosomen vorliegen. Überraschenderweise tragen die Resthistone eine Vielzahl an epigenetischen, auch aktivierenden Markierungen, obwohl bekannt ist, dass Spermien transkriptional inaktive Zellen sind. Daraus resultierte die Hypothese, dass die epigenetischen Markierungen zusammen mit dem haploiden Genom bei der Befruchtung vom Spermium auf die Eizelle übertragen werden und dort eine wichtige Rolle bei der frühen Embryonalentwicklung spielen. So traten bestimmte Histonmodifikationen bevorzugt an Genen auf, denen eine Rolle bei der Embryonalentwicklung zugesprochen wird, wie Imprinting-Gene, HOX-Gene oder microRNA-Cluster. Andererseits gibt es auch Hinweise, dass die Nukleosomen relativ gleichmäßig über das Genom verteilt sind (Abb. 2) [Übersicht in 5].

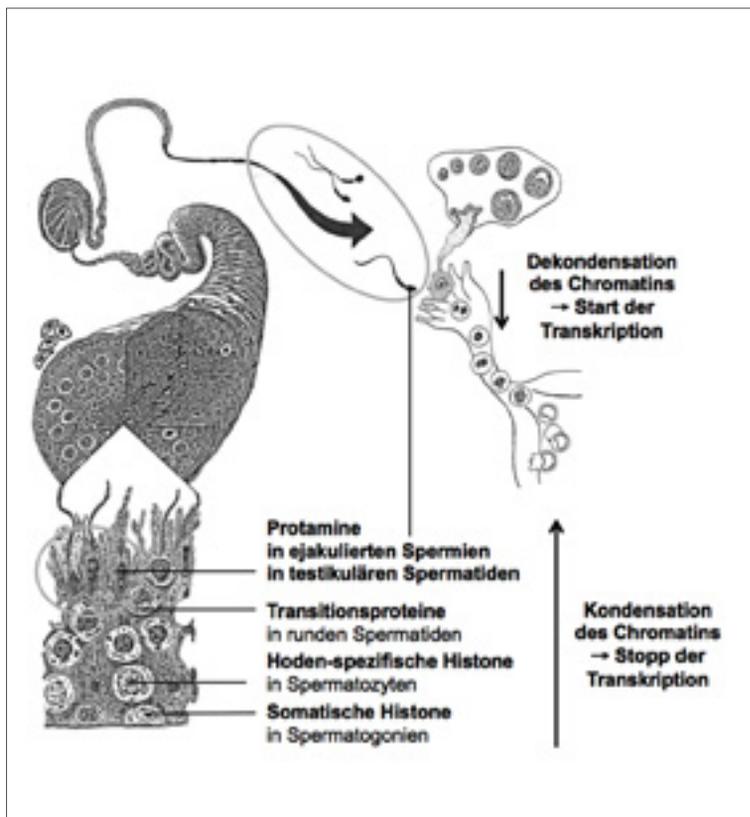


Abb.3 Der Histon-Protamin-Austausch. Der Austausch DNA-bindender Histone gegen Protamine erfolgt in mehreren Schritten via hodenspezifischer Histonvarianten und Transitionsproteine. Die Bindung von Protaminen an die DNA führt zu einer Kondensation des Chromatins und schließlich zu einem Stopp der Transkription. Nach der Befruchtung müssen die Protamine durch mütterliche Histone ersetzt und das Chromatin dekondensiert werden, sodass die Transkription im Embryo beginnen kann. Die Übertragung der epigenetischen Markierungen erfolgt durch die väterlichen Histone, die bestehen bleiben.

Entspannt wie ein Inder



So entspannt haben Sie noch nie eingekauft –

neben den Biological Industries- und BioFroxx-Produkten, haben wir jetzt auch alles von HiMedia.

Von A wie Anaerobic Agar bis Z wie Zobell Marine Agar – alles bequem auf einer Plattform einkaufen.

www.BioFroxx.com



BIOFROXX
Solutions for Science

BioFroxx GmbH

Werner-von-Siemens-Str. 2 Tel. +49 (6157) 989 50-00
D-64319 Pfungstadt Fax +49 (6157) 989 50-01

andrologie

Fokus Humangenetik



Aktuelle Zusammensetzung der Arbeitsgruppe v. l. n. r.: PD Dr. Undraga Schagdarsurengin, Elham Savadi-Shiraz (PhD), Dr. Agnieszka Paradowska-Dogan, Prof. Dr. Klaus Steger, Siva-Reddy Velagala (PhD), Ni Kai (PhD), Angela Roth (MTA), Tania Bloch (MTA), Dr. Temuujin Dansrandavin, Kerstin Wilhelm (MTA), Mareike Buch-Heberling (MTA), Barbara Fröhlich (MTA).

Klaus Steger, Jg. 1963, studierte in Regensburg Biologie und Chemie, wo er 1994 promovierte. Seine Zeit als Postdoc verbrachte er an den Anatomischen Instituten Regensburg, Halle an der Saale und Gießen, wo er 2000 habilitierte. Anschließend wechselte er in das Forschungslabor der Urologischen Klinik und etablierte die DFG-geförderte Klinische Forschergruppe (KFO 181: https://www.uni-giessen.de/cms/fbz/fb11/forschung/forschergruppen/kfo_181) „Mechanisms of male factor infertility“. Seit 2010 ist er Professor für Molekulare Andrologie. Sein Forschungsschwerpunkt ist die (epi-)genetische Regulation der Differenzierung haploider männlicher Keimzellen sowie die Identifizierung von Biomarkern zur Prognose der männlichen Fertilität.

Sind Protamine der Schlüssel zum Sieg?

Bei einem Standard-Spermiogramm werden routinemäßig Konzentration, Morphologie und Beweglichkeit der Samenzellen bestimmt. Diese Parameter stellen jedoch keine verlässlichen Biomarker für den Erfolg einer Befruchtung dar, insbesondere wenn Techniken der assistierten Reproduktion (ART) zur Anwendung kommen. Da speziell bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) die natürlichen Barrieren der Spermienauswahl umgangen werden, erscheint die Integrität des Spermienchromatins

am geeignetsten, um die Spermienqualität und somit die Befruchtungswahrscheinlichkeit einer Eizelle zu prognostizieren.

Die Arbeitsgruppe von Klaus Steger beschäftigt sich seit über 15 Jahren mit dem Histon-Protamin-Austausch während der männlichen Keimzellentwicklung. Hierbei werden die somatischen Histone zunächst gegen hoden-spezifische Varianten ausgetauscht. Anschließend lagern sich noch Transitionsproteine an. In den haploiden Spermiden wird schließlich der Großteil der Histone sowie die Transitionsproteine durch Protamine ersetzt (Abb. 3). Diese

binden an die DNA und leiten die Kondensation des Chromatins ein, die letztlich zu einem kompletten Stopp der Transkription führt. Dies hat zur Folge, dass Spermiden im Hoden und Spermien im Ejakulat eine identische mRNA-Ausstattung aufweisen. Eine molekularbiologische Analyse des Ejakulats erlaubt somit Rückschlüsse auf die Spermatogenese, während die Analyse einer Hodenbiopsie Vorhersagen über die Spermienqualität ermöglicht. Mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) können sowohl frische als auch tiefgefrorene Hodengewebsproben [6] und Samenproben [7] untersucht werden.

Da für eine Untersuchung nur minimale Mengen des kostbaren Patientenmaterials benötigt werden, eignet sich diese Methode auch für den Einsatz in der Klinik. Die Studien von Klaus Steger zeigen, dass insbesondere dem Verhältnis von Protamin-1 zu Protamin-2, der Protaminratio, eine entscheidende Bedeutung für die Spermienqualität zukommt, denn so weisen subfertile Patienten im Vergleich zu fertilen Männern eine signifikant veränderte Protaminratio auf [6, 7]. Der funktionelle Beweis wurde bereits zuvor an Protamin-1 und -2-defizienten Mäusen erbracht [8].

Ausblick

Um die Aussagekraft der Protaminratio weiter zu verbessern, möchte Klaus Steger die Ergebnisse demnächst mit Daten zur DNA-Fragmentation, einem weiteren Parameter zur Spermienqualität, kombinieren. Für einen geplanten Schnelltest erhielt er 2014 ein Patent. Der Epigenetik schreibt er eine zentrale Rolle zu – insbesondere auch nach erfolgter Befruchtung. Sie könnte in Zukunft eine Erklärung dafür liefern,

warum immer wieder erfolgreich befruchtete Keime die Teilung einstellen und absterben.

Ein Problem wird sich jedoch auch in absehbarer Zeit nicht lösen lassen. So liefert jeder Test ausschließlich Informationen zum männlichen Partner. Es ist aber bekannt, dass qualitativ schlechte Spermien, wenn sie auf eine Eizelle mit guter Qualität treffen, durchaus zu einer Befruchtung führen können. Umgekehrt kann die Kombination eines hochfertilen Spermiums mit einer Eizelle von sehr schlechter Qualität nicht zum gewünschten Erfolg führen. Jeder Spermientest wird also nur einen Puzzlestein liefern, den der behandelnde Arzt – zusammen mit den weiblichen Faktoren – zu einem Gesamtbild zusammenfügen muss. Für eine erfolgreiche Befruchtung spielen also Spermium und Eizelle gleichermaßen eine wichtige Rolle – ähnlich wie bei einem Formel 1 Sieg, der sowohl vom Können des Fahrers als auch von der Qualität des Fahrzeugs abhängt.

→ klaus.steger@chiru.med.uni-giessen.de

Literatur

- [1] Wolff, G.L. et al. (1998) *FASEB J.* 12, 949–957
- [2] Lambrot, R. et al. (2013) *Nat. Commun.* 4, 2889
- [3] Schagdarsurengin, U. et al. (2013) *Nat. Rev. Urol.* 9, 609–619
- [4] Kläver, R. & Gromoll, J. (2014) *Asian J. Androl.* 16, 669–674
- [5] Saitou, M. & Kurimoto, K. (2014) *Dev. Cell* 30, 6–8
- [6] Steger, K. et al. (2008) *Hum. Reprod.* 23, 112–116
- [7] Roggenbofer, N. et al. (2013) *Hum. Reprod.* 28, 969–978
- [8] Cho, C. et al. (2012) *Reproduction* 143, 727–734

Erklärung zum Interessenkonflikt: Seit ca. zwei Jahren bietet Herr Prof. Stegers Labor die Bestimmung der Protaminratio für Arztpraxen und IVF-Zentren an (FertiCert®).

Bild: © istockphoto.com | Tarchysbnik

Danksagung

Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Universitätsklinikum Gießen & Marburg (UKGM) für die kontinuierliche Förderung seiner Arbeit.

Automatisch und unkompliziert!

Der neue Pipettier-Roboter von BRAND!

Vielseitig
vom Einzelgefäß bis zum 384-well Format

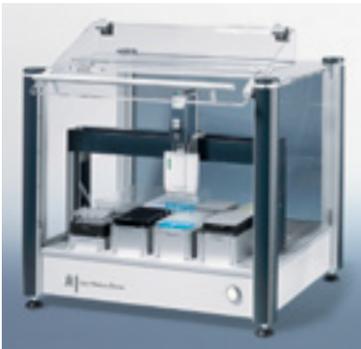
Intuitiv
einfache Methodenerstellung ohne Programmierkenntnisse

Kompakt
8 Positionen auf einer Fläche von 60 x 49 cm und einer Höhe von 53 cm

**Besuchen Sie uns auf der ACHEMA:
Halle 4.1/Stand G35**

Liquid Handling Station!






NEU!

BRAND GMBH + CO KG

Postfach 11 55 · 97861 Wertheim · Tel.: +49 9342 808-0 · info@brand.de · www.brand.de

Mobile Elemente im Genom

Welche genetischen Elemente unsere und andere Genome seit Millionen von Jahren verändern

Prof. Dr. Jens Mayer

Institut für Humangenetik & Zentrum
für Human- und Molekularbiologie,
Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes

In den Genomen vieler Arten leben quasi besondere genetische Elemente, die sich innerhalb des Genoms bewegen oder vervielfältigen können. Seit vielen Millionen Jahren verändern mobile genetische Elemente das sie beherbergende Genom. In manchen Arten machen Reste solcher Elemente den Großteil des Genoms aus. Im Menschen und anderen Arten ist eine Vielzahl klinisch relevanter Mutationen durch die Aktivität mobiler Elemente belegt.





Genome sind keineswegs statische Moleküle. Immer wieder kommt es zu kleineren oder größeren, mehr oder weniger gravierenden Veränderungen der Nukleotidabfolge. Einzelne Nukleotide werden verändert – bis hin zu umfangreichen Deletionen oder Umlagerungen von Genombereichen. Wichtig für die Veränderung von Genomen sind mobile genetische Elemente, die quasi in den sie beherbergenden Genomen leben. Mobile genetische Elemente finden sich in praktisch allen Arten, z. B. Bakterien, Pilzen, Wirbellosen, Wirbeltieren, Säugern und im Menschen. Wahrscheinlich seit Milliarden von Jahren gibt es mobile genetische Elemente, die während dieser Zeit massiv auf die Struktur der Genome aller möglicher Arten Einfluss genommen haben. In diesem Artikel soll insbesondere auf die mobilen genetischen Elemente im menschlichen Genom eingegangen werden, die insgesamt ungefähr 45% des menschlichen Genoms einnehmen und oftmals sehr ähnlich in den Genomen vieler anderer Säuger bzw. Wirbeltiere vorkommen.

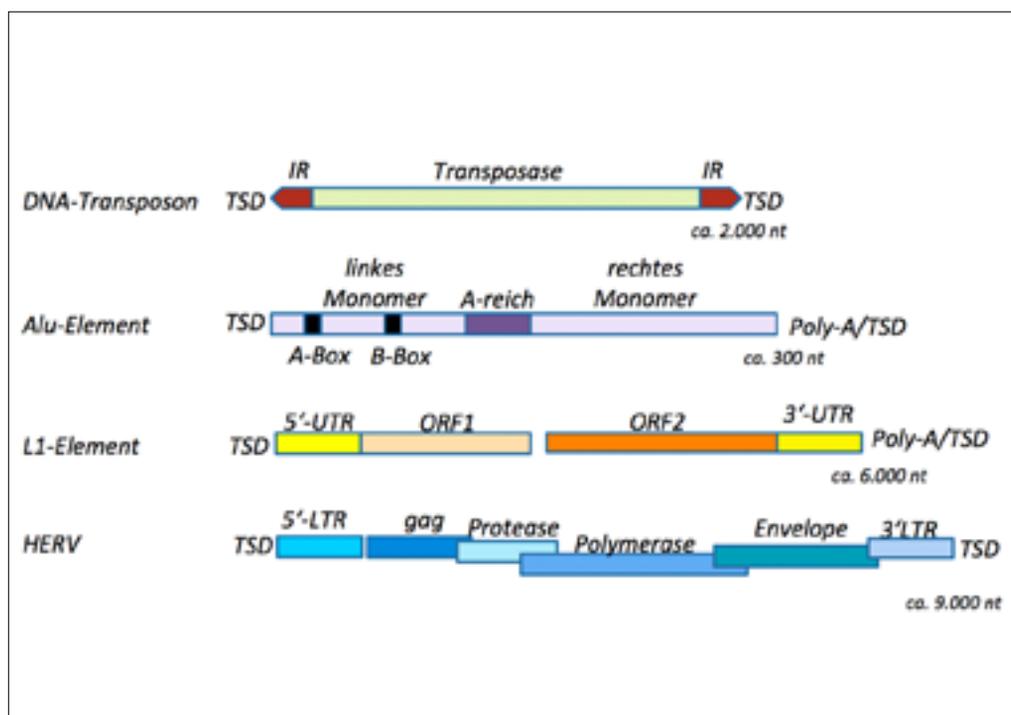
Versionen mobiler genetischer Elemente

Mobile genetische Elemente können sich auf verschiedene Weisen in Genomen bewegen. Erstens gibt es Elemente, die sich über eine DNA als Zwischenstufe verschieben. Die Elemente, als DNA-Transposons bezeichnet, codieren mindestens für ein Protein, die Transposase, welches das mobile genetische Element als DNA-Fragment präzise aus dem längeren DNA-Strang des Genoms ausschneidet und an anderer Stelle im Genom wieder einsetzen kann. Im menschlichen Genom gibt es keine sich aktiv bewegenden DNA-Transposons mehr. Die noch als solche – also anhand ihrer Sequenzen – mit bioinformatischen Methoden identifizierbaren DNA-Transposons sind viele Millionen Jahre alt, stammen also aus einer Zeit, in der DNA-Transposons in den Genomen unserer evolutiven Vorfahren „lebten“. Die Sequenzreste dieser DNA-Transposons werden seit dieser Zeit in den Genomen von Generation zu Generation einer Art bzw. von Art zu Art vererbt.

Weitere Gruppen von mobilen genetischen Elementen bewegen sich über die Zwischenstufe eines RNA-Moleküls. Diese Elemente werden als Retrotransposons bezeichnet [1]. Ein im Genom befindliches Retrotransposon stellt mit dem Prozess der Transkription ein RNA-Molekül von sich selbst her. Dieses RNA-Molekül wird anschließend an einer recht beliebigen Stelle im Genom in ein DNA-Molekül umgeschrieben und an dieser Stelle in das Genom eingebaut. Das Retrotransposon hat sich also von einer Stelle des Genoms an eine andere Stelle kopiert bzw. amplifiziert.

Im menschlichen Genom sowie in einer Vielzahl anderer Genome kann man verschiedene Retrotransposons grundsätzlich anhand ihrer Länge einteilen. Es gibt Gruppen von relativ kurzen und relativ langen Retrotransposons. Die kurzen Retrotransposons, als Short Interspersed Elements (SINE) bezeichnet, sind ungefähr 300 Nukleotide lang. Den häufigsten und wichtigsten Vertreter der SINEs im menschlichen Genom stellen die sogenannten Alu-Elemente dar, von denen sich ungefähr 1 Mio. Kopien quer über das Genom verteilt finden und ungefähr 13% davon ausmachen. Alu-Elemente sind vor ungefähr 55 Mio. Jahren in evolutiven Vorläufern der zum Menschen führenden Primatenlinie entstanden, in der Folgezeit haben sich Alu-Elemente massiv im Genom amplifiziert. Es scheint leicht nachvollziehbar, dass solche Amplifikationen von Alu-Elementen im Verlauf der Evolution großen Einfluss auf die Struktur von Genomen gehabt haben müssen.

Alu-Elemente benötigen für ihre Aktivität eine andere Gruppe von Retrotransposons, die sogenannten Long Interspersed Elements (LINE), die im Idealfall ungefähr 6.000 Nukleotide lang sind. Die häufigsten (ca. 500.000 Kopien; ca. 17% des menschlichen Genoms), wichtigsten und aktuell in menschlichen Genomen mobilen Vertreter sind die sogenannten L1-Elemente (auch als LINE1 oder KpnI-Elemente bezeichnet). L1-Elemente sind gegenüber Alu evolutiv deutlich weiterentwickelt. Sie können Proteine codieren, die essenziell für die Mobilität der Elemente sind; erstens ein Protein, das L1-RNA binden kann, zweitens ein Protein, das eine sogenannte Reverse Transkriptase ist, die RNA in DNA umschreiben kann sowie eine Endonuklease, die DNA-Stränge recht sequenzspezifisch durchtrennen kann. L1-Elemente codieren also die Enzyme, mit denen sie ihre eigene RNA in DNA umschreiben bzw. an einer Stelle im Genom wieder einsetzen können. Zudem besitzen L1-Elemente einen Promoter-Bereich am 5'-Ende, an dem sie ihre Transkription starten, sowie einen Bereich am 3'-Ende, an dem sie ihre Transkrip-



Aufbau typischer mobiler genetischer Elemente. DNA-Transposons codieren eine Transposase und besitzen am 5'- und 3'-Ende ihrer Sequenz sogenannte „invertierte Repeats“ (IR). Das sind gegenläufig-identische Sequenzen, welche die Transposase erkennt und schneidet. Alu-Elemente können in zwei Teilabschnitte (linkes und rechtes Monomer) eingeteilt werden, die von einem Abschnitt reich an A-Nucleotiden getrennt sind. A- und B-Boxen stellen Promoterbereiche dar. L1-Elemente besitzen zwei offene Leserahmen (ORF1, ORF2), die von einer 5' und einer 3' untranslatierten Region (UTR) flankiert werden. Humane endogene Retroviren haben typischerweise (ehemals) codierende Bereiche für die Gene gag, Protease, Polymerase und Envelope, die von Long Terminal Repeats (LTR) flankiert werden. Zu beachten ist hierbei, dass sowohl L1- als auch HERV-Elemente oftmals nicht in der gezeigten intakten Form vorkommen, sondern mehr oder weniger stark ausgeprägte Deletionen aufweisen. Alu- und L1-Elemente besitzen am 3'-Ende eine mehr oder weniger lange Abfolge von A-Nucleotiden (Poly-A). Alle gezeigten Elemente sind von sogenannten Target Site Duplications (TSD) flankiert, welche während der Bildung der Elemente entstandene, kurze Wiederholungen der Sequenz der Insertionsstelle sind. Die ungefähren Längen der verschiedenen Elemente sind jeweils in Nucleotiden (nt) angegeben.

tion beenden. In den meisten Fällen ist die Umschreibung von L1-RNA in DNA unvollständig und es wird infolge dessen nur ein relativ kurzes Stück des 3'-Endes eines L1-Elementes als Neubildung eingefügt.

In manchen Fällen retrotransponiert die Proteinmaschinerie von L1 auch andere, Nicht-L1-RNA-Moleküle. So werden neue Kopien der oben beschriebenen Alu-Elemente eigentlich durch L1-Proteine gebildet, wenn sich Alu-RNA und L1-Proteine zusammenlagern. L1-Proteine können auch RNA-Moleküle von regulären zellulären Genen retrotransponieren, also DNA-Kopien von mRNA-Molekülen von Genen bilden. Es entstehen sogenannte prozessierte Pseudogene, von denen im menschlichen Genom bisher mehr als 10.000 identifiziert wurden (<http://www.encodegenes.org>).

Von Retroviren abstammende Elemente

Eine andere Gruppe von mobilen genetischen Elementen drang quasi „von außen“ in Genome ein. Es handelt sich bei diesen Sequenzen ursprünglich um funktionell umfangreiche mobile

genetische Elemente, nämlich Retroviren, also Sequenzen, die sich auch zwischen Individuen und verschiedenen Arten bewegen können und im Zielorganismus ihr genetisches Material in das Genom von Zellen einbringen. Im Verlauf der Evolution passierte es immer wieder, dass zu der betreffenden Zeit vorkommende Retroviren ihr genetisches Material in das Genom von Keimzellen als sogenanntes Provirus einbauten. Da das Genom von Keimzellen nach Fortpflanzung letztendlich das Genom des neuen Individuums bildet, wird das neue Individuum in allen Zellen das zuvor in die Elterngeneration eingebaute Provirus tragen und wieder an eine nachfolgende Generation weitergeben können; im Verlauf der Evolution unter Umständen auch an neue Arten. Im Verlauf der Evolution der menschlichen Linie haben ungefähr 35 verschiedene Retroviren ihren Weg in die Keimbahn gefunden und detektierbare Sequenzspuren hinterlassen, die in den meisten Fällen 30, 50 oder noch mehr Mio. Jahre zurückreichen. Da diese von Retroviren abstammenden Sequenzen stabil vererbte Bestandteile des Genoms sind, werden sie im Fall des Menschen als humane endogene Retroviren (HERV) bezeichnet [2].

HERVs haben ihre Kopienzahlen im Genom für gewöhnlich vergrößert, indem sie z. B. im Keimbahngenom neue Proviren bildeten, ohne den Organismus neu infizieren zu müssen. Ungefähr 8% (ca. 700.000 Loci) des menschlichen Genoms gehen auf die Aktivität von Retroviren zurück. HERV-Proviren sind im Vergleich zu Alu und L1 nochmals komplexer aufgebaut. Im intakten Fall codieren sie Proteine mit RNA-bindenden Eigenschaften, die retrovirale Partikel ausbilden können, weiterhin eine Protease, Endonuklease, reverse Transkriptase, RNaseH sowie ein Envelope-Protein, mit dem Retroviren normalerweise in neue Zellen eindringen. Zusätzlich besitzen Proviren an ihren Enden sogenannte Long Terminal Repeats (LTRs), die regulatorische Einheiten zur Transkription sowie einen Promoter und einen Terminator enthalten. Transkripte eines Provirus werden durch eigene Spleißsignale weiter prozessiert. In den meisten Fällen können HERVs aufgrund des evolutiven Alters von mehreren Millionen Jahren und damit einhergehenden vielfachen Mutationen aber nicht mehr die ursprünglichen retroviralen Proteine codieren (s. Abb.).

ACHTUNG...

FERTIG...

LOS!

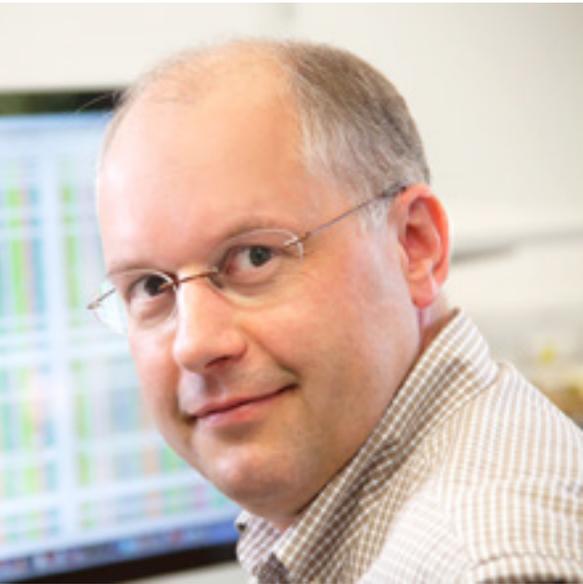


VIAFLO ASSIST

Verwandeln Sie Ihre Mehrkanal Pipette in ein automatisches System für beste Resultate und unübertroffene Ergonomie.

INTEGRA

www.integra-biosciences.com



Jens Mayer, Jg. 1968, studierte Biologie an der Universität des Saarlandes und promovierte 1998. Von 1999 bis 2001 war er Postdoc/EMBO-Stipendiat an der University of Pennsylvania, Philadelphia PA, USA. Seit 2001 leitet er eine Arbeitsgruppe am Institut für Humangenetik der Universität des Saarlandes mit dem Schwerpunkt „Mobile Elemente und endogene Retroviren“. Im Jahr 2007 habilitierte sich Herr Prof. Mayer und erhielt 2013 eine apl.-Professur.

Konsequenzen der Mobilität

Wie oben angedeutet, blieb die Aktivität dieser mobilen genetischen Elemente nicht ohne Folgen für die Struktur und Funktionalität der betreffenden Genome. Auch im Menschen lassen sich aktuell Auswirkungen dieser Aktivitäten feststellen. Die Amplifikation von Alu-Elementen auf insgesamt 1 Mio. führte zur Veränderung von Genom- bzw. Genbereichen, wenn ein Alu-Element sich z. B. innerhalb eines Genes oder etwa in regulatorischen Bereichen eines Gens neu bildete. Solche Neubildungen waren im einfachsten Fall evolutiv neutral, vielleicht brachten sie in dem einen oder anderen Fall aber einen evolutiven Vorteil für den Organismus mit sich. Das Gleiche gilt für Neubildungen von L1-Elementen – auch wenn oftmals nur ein kurzes Stück des 3'-Endes eines L1-Elementes neu gebildet wurde (s. Abb.). Im Fall der HERVs konnten Konsequenzen für Gene in mehreren Beispielen dokumentiert werden. Zum Beispiel kann der in einem HERV-LTR gelegene Promoter, wenn er im Genom in der Nähe eines benachbarten zellulären Gens lokalisiert ist, zusätzlich zum geneigenen Promoter alternative Transkripte

des Gens beisteuern, die eventuell nur in bestimmten Gewebetypen gebildet werden. Weiterhin sind Fälle gezeigt, in denen eine HERV-Sequenz alternative Transkripte erzeugt, indem sie innerhalb eines Gens lokalisiert ist und manchmal die Transkription des Gens vorzeitig terminiert (polyadenyliert) oder eigene Spleiß-signale der HERV-Sequenz das Spleißen des Gentranskriptes verändern. Die während der Evolution erfolgten Veränderungen von Genen waren entweder evolutiv neutral oder in einer bestimmten, meist nicht leicht nachvollziehbaren Weise für den Organismus vorteilhaft.

Für den menschlichen Organismus sind einige Auswirkungen von mobilen genetischen Elementen funktionell dokumentiert. Zum einen betrifft dies die Aktivität von Alu- und L1-Elementen, die auch aktuell im menschlichen Organismus aktiv sind. Es kommt in vielen Individuen zu Neubildungen von Alu- und L1-Elementen. Projekte zur Sequenzierung von menschlichen Genomen brachten eine Vielzahl von neu gebildeten, sogenannten polymorphen Alu- und L1-Elementen an den Tag, die sich nur in wenigen Verwandten oder vielleicht nur in der betreffenden Person gleichermaßen finden [3].

Manchmal zerstören Neubildungen von Alu- und L1-Elementen Gene mit einem bekannten Phänotyp. So sind z. B. Fälle dokumentiert, in denen die Funktion der (auf dem X-Chromosom lokalisierten) Gene „Faktor VIII“ oder „Faktor IX“ nicht durch die im Kontext von Hämophilien bekannten Mutationen defekt waren, sondern indem sich in einem Individuum ein Alu- oder L1-Element innerhalb dieser Gene während der Embryonalentwicklung neu gebildet hatte, so die Genfunktion zerstört wurde und es deshalb in der Person zur Hämophilie kam. In gleicher Weise sind Fälle von z. B. Apert-Syndrom, Retinitis pigmentosa, zystische Fibrose, Muskeldystrophie Duchenne oder Neurofibromatose als durch die Neubildung von Alu- oder L1-Elementen beschrieben [1]. Wenngleich es schon erste Hinweise gibt, ist die Aktivität von Alu- und L1-Elementen im Kontext der Entstehung von Krebs aktuell Gegenstand der Forschung, indem z. B. in Tumorzellen immer wieder Neubildungen solcher Elemente gefunden wurden, manchmal auch in der Nähe oder innerhalb von tumorrelevanten Genen. Die genaue Relevanz solcher Neubildungen ist weiter aufzuklären [4]. Genau so ist Gegenstand der Forschung, inwieweit von bestimmten HERVs kodierte Proteine an der Entstehung von Tumorerkrankungen, etwa Hodentumoren, beteiligt sein könnten, indem diese HERV-Proteine bekanntermaßen mit funktionell wichtigen zellulären Proteinen interagieren [5].

Relevant statt Junk

Mobile genetische Elemente können durchaus positive Konsequenzen für einen Organismus mit sich bringen. Im Menschen gibt es ein von einem HERV-Provirus abstammendes Gen, Syncytin-1, dessen Protein scheinbar essenziell an der Entwicklung der Plazenta beteiligt ist, indem es zu bestimmten Zeitpunkten die Fusion der Zellmembranen bestimmter plazentaler Zelltypen bewirkt. Im Verlauf der Evolution wurde von diesem HERV-Provirus eine ganz spezifische Funktion retroviraler Envelope-Proteine selektiert, die per se eine membranfusionierende Funktion haben. Interessanterweise gab es in verschiedenen Säugetieren ähnliche Entwicklungen, indem auch in anderen evolutiven Linien ein von einem endogenen Retrovirus stammendes Envelope-Protein für die Entwicklung der Plazenta adaptiert wurde – Membranfusionen bestimmter Zellen waren scheinbar mit großen evolutiven Vorteilen verbunden [6].

Vor Jahrzehnten wurden die Sequenzen der mobilen genetischen Elemente in ihrer Gesamtheit noch als Junk-DNA bezeichnet. Angesichts der heutigen Erkenntnisse zur Biologie von mobilen genetischen Elementen sowohl hinsichtlich ihrer zunächst eigennützigen Aktivität innerhalb von Genomen als auch ihrer Relevanz für die Biologie von Genomen, und damit von Organismen, ist diese Bezeichnung keinesfalls mehr gerechtfertigt. Die Zukunft wird sicherlich noch aufregende und auch für die Biologie des Menschen wichtige Befunde zu mobilen genetischen Elementen liefern.

→ jens.mayer@uks.eu

Literatur

- [1] Hancks, D.C. & Kazazian, H.H. (2012) *Curr. Opin. Genet. Dev.* 22, 191–203
- [2] Stoye, J.P. (2012) *Nat. Rev. Micro.* 10, 395–406
- [3] Lupski, J.R. (2010) *Cell* 141, 1110–1112
- [4] Goodier, J.L. (2014) *Mobile DNA* 5, 11
- [5] Hohn, O. et al. (2013) *Front. Oncol.* 3, 246
- [6] Lavalie, C. et al. (2013) *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B., Biol. Sci.* 368, 20120507

Bild: © istockphoto.com | gremlin

Buchtipf

Für Sie gelesen von Dr. Wolfram Marx

Eine Datenbank in gedruckter Form

Warum heute noch in einem Buch nachschlagen, wenn man alle Informationen auch im Internet suchen kann? Ganz einfach: Als ich dem Link www.biotech-finder.de aus dem Vorwort folgte, konnten die Kategorien des Branchenüberblicks gerade nicht aufgerufen werden. Kann passieren. Da das Buch „Biotechnologie 2015 Das Jahr und Adressbuch“ nach wie vor auch im 28. Jahrgang überzeugt, für mich kein Problem. Gegliedert ist das Buch in eine aufschlussreiche Branchenanalyse (Deutschland!) mit umfangreichen Zahlen und Statistiken (Jahrbuch), sowie die Adressen (Adressbuch) der in 4 Kapitel aufgeteilten Unternehmen (Deutschland, Schweiz, Österreich): Wirtschaft I (entspricht nach OECD-Kriterien den tatsächlich dedizierten Biotechunternehmen), Wirtschaft II (Ausrüster der Biotech-Unternehmen), Sonstige (Consulting, Wirtschaftsförderung, Bioparks, Lizenzen/Patente) und Verbände. Das Buch überzeugt auch gerade aufgrund der Vollständigkeit der Adressen, weshalb man im politischen Berlin wahrscheinlich von „alternativlos“ sprechen würde. Apropos Berlin: Wussten Sie, dass ca. ein Drittel der aktiven deutschen Biotech-Unternehmen noch aus der Zeit des Heinz Riesenhuber'schen BioRegio-Wettbewerbs des BMBF stammen? Das die Branche als Arbeitgeber für entsprechend qualifizierte Hochschulabgänger inzwischen 35.400 Arbeitsplätze (+ 1%) bietet? Das Buch krankt eigentlich nur in zwei Punkten: Der absoluten Aktualität eines Printproduktes. Zum einen haben viele Unternehmen ihre Einträge nicht aktualisiert – was aber in anderen online Datenbanken sicher nicht viel anders ist – zum anderen werden in der Statistik die Zahlen von 2013 mit den Vorjahren verglichen. Vielleicht ist dann ein etwas späterer Erscheinungstermin im Jahr hilfreich, wenn man dafür in 2015 wenigstens die Zahlen aus 2014 bekommt. Trotzdem, für die, die sich über die Biotech-Branche informieren möchten, gibt es nichts Vergleichbares. Daher empfehlenswert.



BioTechnologie

Das Jahr- und Adressbuch 2015

Herausgegeben von Andreas Mietzsch

488 Seiten, Softcover

2014 | 28., 28. Auflage (17. Oktober 2014)

Verlag: BIOCOM

ISBN: 978-3-928383-51-6 (ISBN)

19. bis 21. Mai 2015
Messe Stuttgart

HERZLICH WILLKOMMEN
IN STUTTGART!

VISION PHARMA

Der Pharmaprozess

- Herstellung & Verarbeitung
- Verpackung & Logistik
- Analytik & Qualitätssicherung
- Richtlinien & Regelwerke

www.vision-pharma.de

INNOVATION FOOD

Die sichere Produktion

- Systeme & Methoden
- Hygienic Design & Planung
- Anlagen & Komponenten
- Qualitätsmanagement & Compliance
- Prozessleitsysteme & Datenerfassung
- Lebensmittel & Getränke

www.innovation-food.de

LOUNGES 2015

Das reine Prozessumfeld

- Reinraum- & Gebäudetechnik
- Bekleidung & Verbrauchsmaterialien
- Hygiene & Reinigung
- Wasser & Reinstmedien
- Materialien & Oberflächen

www.new-lounges.de

- Das innovative Event mit mehr als 200 Ausstellern und Partnern
- Über 200 informative Vorträge für Experten und Neueinsteiger
- Freie Teilnahme an allen Sessions nach Online-Registrierung
- Essen und Getränke für alle registrierten Teilnehmer kostenlos

labor&more

Eine Registrierung mit nachfolgendem Registrierungscode ermöglicht Ihnen die **kostenlose Teilnahme** an den Vorträgen und Workshops sowie den Besuch der Ausstellung.

Code: LaborMore2015

Eine Registrierung als Teilnehmer ist Voraussetzung für den kostenlosen Besuch.

Registrierungsschluss für Ihre kostenlose Anmeldung ist der 15. Mai 2015



Nothing escapes Romer Labs.



Romer Labs Diagnostic GmbH

Technopark 1, 3430 Tulln, Austria

Tel: +43 2272 61533

Fax: + 43 2272 61533 13177

www.romerlabs.com



Making the World's Food Safer®

space life sciences

Fokus Humangenetik





Ins Weltall und zurück

DNA übersteht den Wiedereintritt in die Erdatmosphäre

Dr. Cora S. Thiel und Prof. Dr. Dr. Oliver Ullrich

Anatomisches Institut, Medizinische Fakultät, Universität Zürich
Institut für Maschinenkonstruktion, Fakultät für Maschinenbau,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid, DNA) ist das Molekül des Lebens, das in allen Organismen und vielen Viren die Erbinformation trägt. Bei einem Experiment auf der Forschungsrakete TEXUS-49 konnten wir zeigen, dass ungeschützte DNA grundsätzlich den Eintritt in die Erdatmosphäre übersteht und nach Ankunft auf der Erde genetische Information weitergeben kann.

Reger kosmischer Materialaustausch

Unsere Erde reist nicht in einer isolierten „Box“ durch das All. Pro Jahr gelangen etwa 40.000 t extraterrestrisches Material in Form von kosmischem Staub und Meteoriten auf die Erde. Schätzungen rechnen mit über 4 Mrd. t Material allein vom Mars, das in der Geschichte des

Sonnensystems auf die Erde gelangte, das allermeiste davon, ohne je hohen Temperaturen über 100°C ausgesetzt gewesen zu sein. Bei schnell in die Erdatmosphäre eintretenden Meteoriten muss die Gesteinsschicht nur 5 cm dick sein, damit sich das Innere auf nicht mehr als 121°C

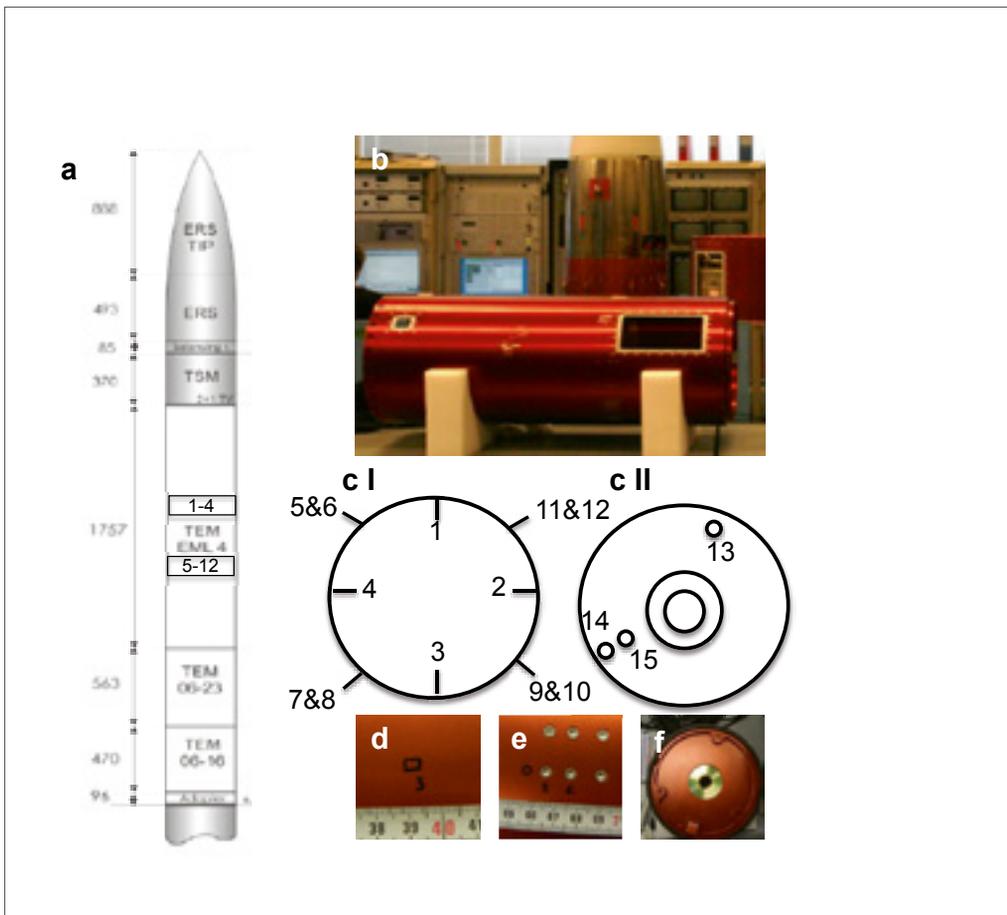


Abb. 1 Auftragen von Plasmid-DNA auf der Außenseite der TEXUS-49 Nutzlast. DNA-Proben wurden in 12 Positionen (Abb. 1a) auf der Außenseite des TEM (TEXUS Experiment Modul) EML aufgetragen. Die Proben 1-4 wurden zirkulär bei 0, 90, 180 und 270° direkt auf die Oberfläche der Nutzlast aufgetragen. Für das Auftragen der Proben 5-12 wurden Schraubköpfe im Abstand von 90° ausgewählt (Querschnitt des TEM-EML, Abb. 1cI). Die DNA-Proben 13-15 wurden an der Unterseite der Nutzlast, direkt auf der Oberfläche, aufgebracht (Abb. 1cII). Für das Auftragen der DNA auf die Nutzlastoberfläche wurde der ausgewählte Bereich zuerst markiert, dann gereinigt und danach die DNA aufgetragen (Abb. 1d). Die DNA-Proben 5-12 wurden direkt in die gesäuberten Vertiefungen von zur Nutzlast gehörenden Schrauben pipettiert (Abb. 1e). Für das Auftragen der Proben 13-15 auf der Unterseite der Nutzlast wurden die ausgewählten Bereiche markiert, gesäubert und die DNA aufgetragen (Abb. 1f).

Bild: PLOS ONE

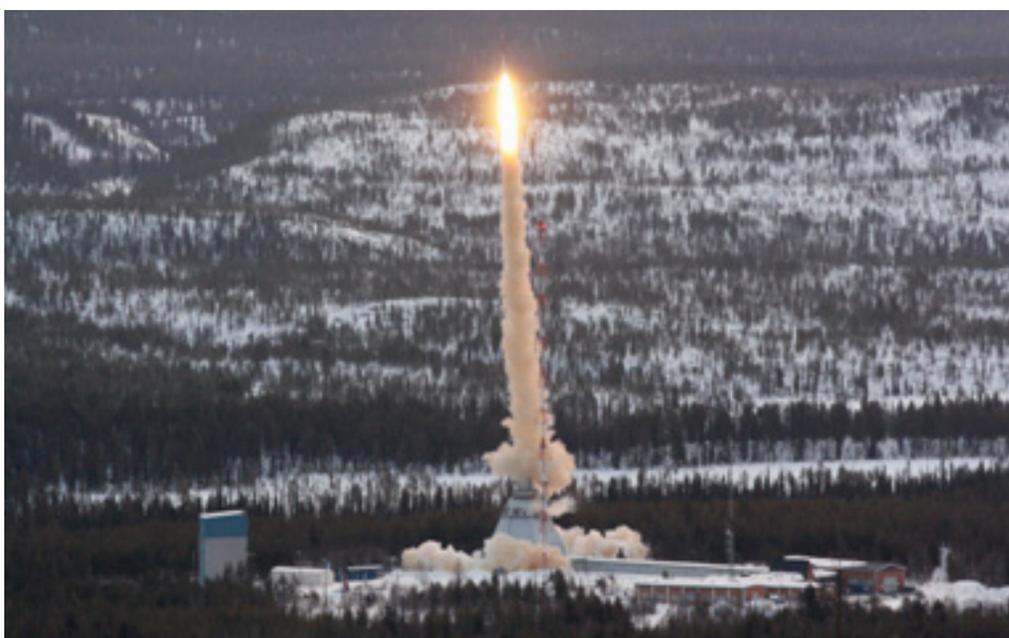


Abb. 2 Start der TEXUS-49 Höhenforschungsrakete am 29.03.2011 um 6:01 Uhr

Bild: Adrian Mettauer

erhitzt [1], das bisher bekannte Maximum für thermophiles Leben [2]. Angesichts des regen Austausches kosmischen Materials zwischen Himmelskörpern drängt sich die Frage auf, ob auch Moleküle des Lebens oder lebende Organismen selbst auf Stäuben oder in Meteoriten auf die große kosmische Reise gehen.

Erstaunlich widerstandsfähiges Leben

Bausteine des Lebens wie Aminosäuren und Purinbasen, Bausteine der DNA, konnten in Meteoriten und in interstellaren Gaswolken außerhalb der Erde nachgewiesen werden [3]. Nicht nur die Bausteine des Lebens, auch Leben selbst kann erstaunlich widerstandsfähig sein. Leben kann unter extremen physikalischen und geochemischen Bedingungen existieren. Sehr hohe oder sehr tiefe Temperaturen, Strahlung, Druck, Vakuum, Austrocknung, hohe Salzkonzentrationen oder Säuren können vielen Lebensformen nichts anhaben [4]. Auf der EuTEF-Einrichtung (European Technology Exposure Facility) des Europäischen Columbus-Moduls der Internationalen Raumstation überlebten Mikroorganismen 1,5 Jahre ungeschützt im freien Weltall. Polyextremophile Bakterien wie *Deinococcus radiodurans* ertragen Strahlendosen bis zu 10.000 Gy, und das weitverbreitete Darmbakterium *Escherichia coli* wächst noch unter der 400.000-fachen Schwerkraft der Erde [5]. Leben kann unter den erstaunlichsten Bedingungen und in extremsten Umwelten existieren. Es könnte weiter verbreitet sein, als wir uns vorzustellen vermögen. Die Anzahl von erdähnlichen Planeten allein in unserer Galaxie, die in einer habitablen Zone liegen, schätzt das European Southern Observatory auf 10 Mrd.

Biosignaturen zum Aufspüren von Leben

Bei der Suche nach Leben werden Methoden zur Detektion von Biosignaturen eingesetzt. Unter Biosignaturen werden in der Astrobiologie Moleküle verstanden, die einen Hinweis auf gegenwärtiges oder früheres Leben liefern. Die Stabilität dieser Biosignaturen unter den Bedingungen des Weltraumes oder des Transportes zwischen Planeten ist daher eine wesentliche Grundfrage der Astrobiologie. DNA ist eine geeignete Biosignatur, da sie in allen lebenden Organismen den Speicher der Erbinformation repräsentiert und aufgrund des Nachweises ihrer Bausteine (Purinbasen) in Meteoriten und interstellaren Gaswolken eine universelle Bedeutung vermutet werden kann.

Ein spontan erdachtes Zusatzexperiment

März 2011, Esrange (European Space and Sounding Rocket Range) bei Kiruna, 150 km nördlich des Polarkreises: Wir bereiten mit unserem Team ein Experiment auf der Höhenforschungsrakete TEXUS-49 vor. Als Gravitationsbiologen untersuchen wir auf Ebene des gesamten Genoms die Schwerkraftabhängigkeit der Genexpression. Dazu dienen speziell konstruierte, voll automatisierte Experimenteinheiten, die im Inneren der Nutzlast der zweistufigen TEXUS-Rakete ins All fliegen. Wir fragten uns, ob auch die Außenhülle nicht eine sinnvolle Testplattform für die Stabilität von Biosignaturen sein könnte. Wir sind keine Experten in Astrobiologie und planen daher zunächst einen vorsichtigen Vortest, einen einfachen Technologietest für die Machbarkeit der Nutzung von Höhenforschungsraketen für Stabilitätsstudien an Biosignaturen.

Mögliches neues Anwendungsfeld für Forschungsraketen

Experimente an Bord der Internationalen Raumstation (ISS) oder auf einem Forschungssatelliten sind aufgrund der geringen Flugsequenz, Kosten und Sicherheitsanforderungen sehr limitiert. Höhenforschungsraketen könnten eine geeignete Alternative zu diesen Plattformen darstellen, wenn die Auswirkungen von Schwerelosigkeit sowie des Durchtritts durch die Erdatmosphäre auf Materialien oder biologische Systeme untersucht werden soll. Basierend auf der Nutzlast-Raketenmotor-Konfiguration kann eine Mikrogravitationsdauer zwischen drei und dreizehn Minuten erzielt werden. Wir hatten die Idee, zusätzlich zu den im Innern der Nutzlast befindlichen Experimenten die Außenseite der Nutzlast für astrobiologische Untersuchungen einzusetzen und damit das mögliche Anwendungsspektrum von Forschungsraketen zu erweitern. In unserer technischen Pilotstudie testeten wir die Auswirkung des Verlassens und Wiedereintritts in die Erdatmosphäre auf die Stabilität von DNA.

Plasmid-DNA als Modell-Biosignatur

Für dieses Experiment wurde eine gut charakterisierte und häufig in der molekularbiologischen Forschung eingesetzte Plasmid-DNA (pEGFP-C3) als Modell-Biosignatur verwendet. Diese zirkuläre DNA trägt Abschnitte, die sowohl für das grün fluoreszierende Protein (GFP) als auch für das Resistenzgen Kanamycin kodieren. Die beiden Marker kommen in dieser Kombination nicht natürlich vor und sind deshalb nach dem exper-

imentellen Flug im wiedergewonnenen Probenmaterial eindeutig zu identifizieren. Beide Marker können eingesetzt werden, die Funktionalität der DNA zu analysieren. In Bakterien oder eukaryote Zellen eingebracht, vermittelt ein intaktes, zirkuläres Plasmid eine Antibiotikaresistenz bzw. die Expression eines grün fluoreszierenden Proteins; die Zellen fangen an zu leuchten. Plasmid-DNA wurde in großen Mengen isoliert, in einer wässrigen salzhaltigen Lösung aufgenommen und zum Esrange Space Center in die Arktis gebracht.

Bereit für die große Reise

Auf der Außenseite der Nutzlast wurden 15 verschiedene Positionen für die Test-DNA ausgewählt und gründlich gereinigt. Danach wurde die in einem Salzpuffer gelöste DNA an zwölf Positionen zirkulär mit definiertem Abstand entweder direkt auf die Oberfläche der Nutzlast oder in die Vertiefungen von Schraubköpfen aufgetragen, drei Proben wurden zusätzlich auf die Unterseite der Nutzlast aufgebracht (Abb. 1). Die DNA wurde anschließend mit einem standardisierten Verfahren angetrocknet und bis zum



SUPERIOR TEMPERATURE TECHNOLOGY FOR A BETTER LIFE

Meisterwerk
der Technik

Produktfinder Finden Sie die beste Temperierlösung! www.julabo.com

Hochpräzise Temperieren ist unser Meisterwerk

JULABO Temperierlösungen sind weltweit in den Labors im Einsatz. Sie sind hochpräzise, genau und leistungsstark. JULABO Geräte temperieren von -95 °C bis +400 °C in Wissenschaft, Forschung und Industrie.

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY



space life sciences

Fokus Humangenetik



Cora Sandra Thiel, Jg. 1972, studierte Biologie an der Universität Bielefeld und am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin und promovierte 2002 als Dr. rer. nat. Sie ist Wissenschaftliche Abteilungsleiterin am Lehrstuhl von Prof. Ullrich an der Universität Zürich. Sie leitet Forschungsprojekte in den Space Life Sciences auf verschiedenen Flugplattformen, einschließlich der ISS, und war wesentlich an astrobiologischen Feldstudien beteiligt. Oliver Ullrich und Cora Thiel arbeiten seit gut zehn Jahren sehr eng auf dem Gebiet der Space Life Sciences zusammen. Sie untersuchen die molekularen und zellulären Prozesse, die durch die Schwerkraft in Zellen des Immunsystems beeinflusst werden. Beide sind Autoren vieler wissenschaftlicher Publikationen in den Space Life Sciences und waren zusammen mit mehr als 1.500 Parabelmanövern etwa neun Stunden in Schwerelosigkeit.

Oliver Ullrich, Jg. 1970, studierte Medizin und Biochemie an der Freien Universität Berlin und promovierte als Dr. med an der Humboldt Universität und als Dr. rer. nat. an der Freien Universität Berlin. Er ist Ordentlicher Professor für Anatomie an der Universität Zürich und Professor für Weltraumbiotechnologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Er ist Akademiemitglied der International Academy of Astronautics und Leiter der AG Raumfahrtmedizin/Space Life Sciences der Deutschen Gesellschaft für Luft- und Raumfahrtmedizin. Er ist Leiter einer Vielzahl von Forschungsvorhaben in den Space Life Sciences auf Parabelflügen, suborbitalen und orbitalen Missionen einschließlich der ISS und arbeitet international mit Teams und Institutionen in Europa, in den USA, in Russland, Malaysia und China zusammen.

Start mit einer Folie geschützt. Während des Countdowns wurden die Folien vollständig entfernt. Zusätzlich zu den 15 Proben wurde eine Positivkontrolle auf einer separaten Nutzlastaußenhülle aufgetragen, die nicht ins All geschossen wurde, und dort bis nach dem erfolgreichen Flug für insgesamt neun Tage belassen. Zusätzlich wurden an drei verschiedenen Positionen Negativkontrollen als Kontaminationskontrollen durchgeführt. Diese Positionen waren repräsentativ für die unterschiedlichen Applikationsorte (Oberfläche, Schraubenköpfe und Unterseite).

Ins Weltall und zurück

TEXUS-49 konnte neun Tage nach dem Aufbringen der DNA starten (Abb. 2). Nach Ausbrennen und Separation der zweistufigen Raketenmotoren erreichte die Nutzlast während des rund 13-minütigen ballistischen Fluges eine Höhe von 268km und eine 378s dauernde Schwerelosigkeitsphase. Die Flugbahn wurde mittels GPS verfolgt und die Nutzlast nach Landung per Helikopter geborgen. Die Wiedereintrittsgeschwindigkeit in die Erdatmosphäre lag bei 1–2km/s, wobei Temperaturen zwischen 118 und 130°C (Innenseite der Nutzlast) und 1.000°C (geschätzte Temperatur der umgebenden Gase) auftraten.

Die Überraschung

Anschließend wurde die Plasmid-DNA durch Auftragen eines angewärmten Tris-Puffers wieder in Lösung genommen (Abb. 3) und bis zum Zeitpunkt des Rücktransportes bei -20°C gelagert. Zuerst wurde die Konzentration und Reinheit der DNA photometrisch bestimmt und die Wiedergewinnungsrate berechnet. Dann die Überraschung: An allen Auftragsstellen wurde Plasmid-DNA wiedergefunden, an einer Stelle sogar 53% der aufgetragenen Menge. Mit diesem Ergebnis haben wir niemals gerechnet, wir hätten maximal geringe Spuren von zerstörten DNA-Resten erwartet. Ein Teil der Proben wurde dann auf ein Agarosegel geladen und der Grad der Degradation nach erfolgter Elektrophorese bestimmt.

DNA überträgt weiterhin genetische Information

Die Integrität der Plasmid DNA wurde mittels Transformation in *Escherichia coli* und nachfolgender Antibiotika-Selektion mit Kanamycin analysiert (Abb. 4ab). Die Abbildung zeigt, dass sehr viele Plasmid-DNA Moleküle noch intakt gewesen sein mussten, da nur diese eine Antibiotikaresistenz in Bakterien vermitteln. Weiterhin wurde die Plasmid-DNA ebenfalls in eukaryotische Fibroblasten-Zellen eingebracht und die Expression des GFP mittels Fluoreszenzmikroskopie verfolgt (Abb. 4c). Bei allen für die Transfektion ausgewählten Proben konnten eindeutig fluoreszierende Zellen identifiziert werden. Dies ist der zweite unabhängige Beweis, dass ein Teil der eingesetzten DNA den Flug auf der Außenseite der Nutzlast ins Weltall und zurück überstanden hat und als Träger der genetischen Information intakt geblieben ist.

Was macht die DNA weltraumtauglich?

Wir vermuten, dass die Test-DNA durch den Salzgehalt der Probe und die extreme Trockenheit im Vakuum des Weltalls so gut stabilisiert worden ist, dass sie den heißen Wiedereintritt in die Erdatmosphäre überstand. Studien am Boden haben kürzlich gezeigt, dass gefriergetrocknete Plasmid-DNA extrem stabil ist und enorme Überlebenszeiten hat [6]. Die bei unserem Experiment herrschenden Bedingungen waren möglicherweise besonders günstig für das Überleben der DNA. Zukünftige Studien werden die einzelnen Bedingungen in Relation zueinander analysieren und versuchen, den oder die entscheidenden Faktoren zu identifizieren,



Abb.3 Wiedergewinnung der DNA. Nach erfolgreichem Flug und Rücktransport zum Esrange Space Center wurde die Nutzlast weitestgehend von Schnee und Eis befreit und die markierten Stellen, an denen vor dem Flug die Test-DNA aufgetragen worden war, wurden mit vorgewärmter Pufferlösung benetzt, um die getrocknete DNA wieder in Lösung zu bringen.

Bild: Adrian Mettauer

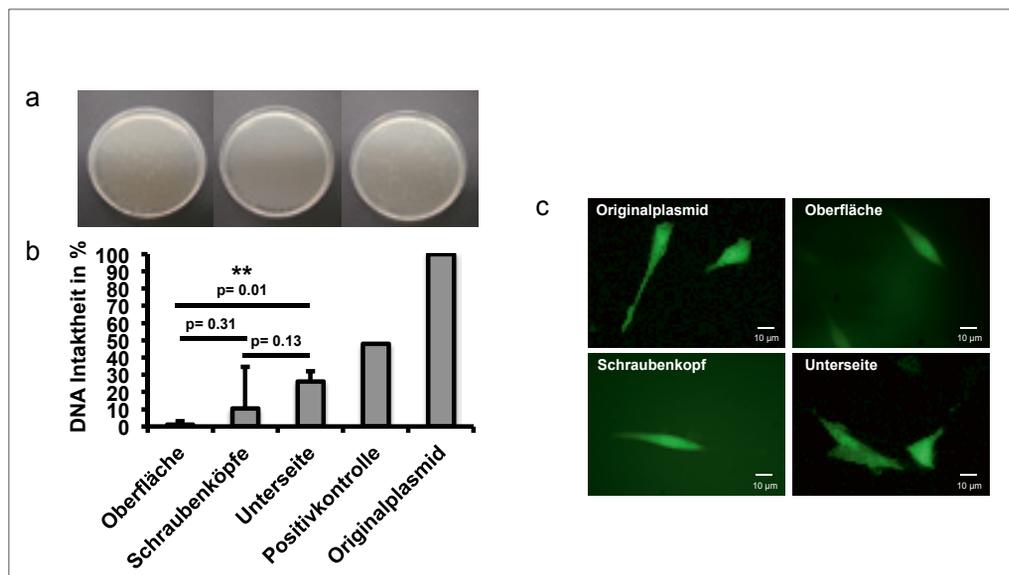


Abb.4 DNA überträgt nach Raumflug und Wiedereintritt weiterhin genetische Informationen. Die nach Raumflug und Wiedereintritt wiedergewonnene Plasmid-DNA wurde in *Escherichia coli* KRX transformiert (Abb. 4a) und die Intaktheit wurde, basierend auf der Transformationseffizienz in Kolonien, pro Nanogramm DNA berechnet (Abb. 4b). Signifikant höhere Resultate wurden bei den Proben, die auf der Nutzlastunterseite aufgetragen wurden, erhalten (p-Wert: 0,01 für den Vergleich Oberfläche versus Unterseite) (Anzahl der Proben: Oberfläche n=4, Schraubenköpfe n=8, Unterseite n=3, Positivkontrolle n=1, original Plasmid DNA n=1) (p-Werte sind für paarweise Analysen angegeben) (Quelle: PLOS ONE). Für jede Testposition (Oberfläche, Schraubenköpfe, Unterseite) wurde eine repräsentative Probe ausgewählt und die DNA in NIH-3T3-Mausfibroblasten transfiziert. Die Expression des grün fluoreszierenden Proteins (GFP) wurde nach einem Tag Inkubationszeit analysiert. In allen Proben konnte GFP-Expression fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen werden, was auf vollständig funktionale Plasmid-DNA hinweist (Abb. 4c). Die DNA konnte nach Raumflug und Wiedereintritt in die Erdatmosphäre genetische Information korrekt weitergeben.

die letztlich dann für Vorhersagemodelle des postulierten Transfers von DNA zwischen Himmelskörpern dienen könnten.

Ist die Erde wirklich biologisch isoliert?

Auch wenn die zugrunde liegenden Faktoren letztlich noch identifiziert werden müssen, zeigt das Experiment, dass DNA grundsätzlich in der Lage ist, den Eintritt in die Erdatmosphäre aus dem Weltall zu überstehen. Und zwar nicht auf der Basis einer Annahme oder eines Modells, sondern aufgrund eines realen Experimentes. Das bedeutet, dass wir grundsätzlich annehmen müssen: Sollte DNA außerhalb unseres Planeten existieren und in kosmischem Staub oder in Meteoriten zur Erde gelangen, könnte sie auch den Eintritt in die Erdatmosphäre überstehen. Wir müssen damit rechnen, dass unsere Erde auch beim Transfer von Bausteinen des Lebens und genetischer Information keinesfalls von kosmischen Ereignissen und Vorgängen isoliert ist. Auch wenn die zeitlichen und räumlichen Dimensionen uns an und über die Grenzen unserer Vorstellungskraft führen. Aber das ist nur ein Problem unseres Vorstellungsvermögens.

→ oliver.ullrich@uzh.ch
 → cora.thiel@uzh.ch

Literatur

- [1] Foucher, F. et al. (2010) *Icarus* 207, 616–630
- [2] Kashefi, K. & Lovley, D.R. (2003) *Science* 301, 934
- [3] Callabana, M.P. et al. (2011) *PNAS* 108(34), 13995–13998
- [4] Rothschild, L.J. & Mancinelli, R.L. (2001) *Nature* 409, 1092–1101
- [5] Deguchia, S. et al. (2011) *PNAS* 108(19), 7997–8002
- [6] van der Heijden, I. et al. (2013) *Int. J. Pharm.* 453(2), 648–50

Dem Artikel liegt folgende Originalarbeit zugrunde: Cora S. Thiel, Svantje Tauber, Andreas Schütte, Burkhard Schmitz, Harald Nüsse, Ralf Möller, Oliver Ullrich. Functional Activity of Plasmid DNA after Entry into the Atmosphere of Earth Investigated by a New Biomarker Stability Assay for Ballistic Spaceflight Experiments. *PLOS ONE*. November 26, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0112979

Bild: © istockphoto.com / adventtr

Danksagung

Wir danken Andreas Schütte (Airbus DS), Burkhard Schmitz (Airbus DS), Harald Nüsse (Universität Münster), Ralf Möller (Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt) und Svantje Tauber (Universität Zürich und Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg) für ihre Mitarbeit an der Studie.

molekulare pharm

Am Türsteher vorbeigemogelt

Wie biopharmazeutische Wirkstoffe über die Nase ins Gehirn gelangen können

Johannes Flamm, Stefan Carle, Martina Stütze und
Prof. Dr. Katharina Schindowski Zimmermann

Institut für Angewandte Biotechnologie der Hochschule Biberach

Mehr als 1 Mrd. Menschen leiden nach Schätzungen der WHO weltweit an Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Zu den bekanntesten gehören neben Alzheimer auch Parkinson und multiple Sklerose. Für viele dieser Erkrankungen existiert noch immer keine effektive Pharmakotherapie, obwohl sie schon lange im Fokus der Forschung stehen. Warum ist es gerade im Bereich der ZNS-Erkrankungen schwer, Arzneimittel zu entwickeln, die in pathophysiologische Mechanismen eingreifen, diese verlangsamen, aufhalten, verändern oder gar umkehren und welchen neuen Lösungsansatz gibt es für diese Problemstellung?

Die erste große Hürde bei der Entwicklung neuer Arzneistoffe zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen stellen die pathophysiologischen Mechanismen dar, die den verschiedenen Krankheiten zugrunde liegen. Diese Mechanismen sind im Bereich des ZNS oft komplex und in vielen Fällen (vgl. Alzheimer) noch nicht ausreichend aufgeklärt. Dennoch gibt es einige sehr vielversprechende Wirkstoffkandidaten wie z. B. Insulin, die im Tiermodell die kognitive Leistungsfähigkeit bei Alzheimer signifikant verbessern. Um diese potenziellen Wirkstoffe auf ihren Nutzen hin für die Therapie beim Menschen in klinischen Studien beurteilen zu können, benötigt man ein

praktikables System, das es ermöglicht, diese Wirkstoffkandidaten sicher und in biologisch aktiver Form an ihren Wirkort zu bringen.

Strenge Exklusivität

Das stellt sich je nach Wirkstoffstruktur allerdings häufig als schwieriges Unterfangen dar. Denn vergleichbar mit einem VIP-Club ist das menschliche Gehirn/ZNS ein äußerst exklusiver Ort. Um zu verhindern, dass es in diesem phy-

akologie



molekulare pharm



v. l. n. r.:

Stefan Carle, Jg. 1991, studiert Pharmazeutische Biotechnologie an der Hochschule Biberach. Er untersucht im Rahmen seiner Masterarbeit den Transport von Biopharmazeutika über ein Modell des Nasenepithels.

Martina Stütze, Jg. 1985, studierte Pharmazeutische Biotechnologie an der Hochschule Biberach. Sie ist Doktorandin am Institut für Pharmazeutische Biotechnologie im Arbeitskreis von Frau Prof. Zimmermann an der Hochschule Biberach. Ihr Promotionsthema ist „Development of protein aerosols for intranasal nose-to-brain drug delivery“

Katharina Zimmermann, Jg. 1972, studierte Biochemie und promovierte 2001 über Biomarker in der Alzheimererkrankung. Es folgten Aufenthalte an der Universität Heidelberg sowie bei Sanofi-Aventis in Frankreich. Bis 2007 leitete sie am Inserm in Lille/Frankreich eine unabhängige Forschergruppe und war zuletzt bei Boehringer Ingelheim Pharma. Anfang 2010 wurde sie an die Hochschule Biberach als Professorin für molekulare Pharmakologie berufen.

Johannes Flamm, Jg. 1987, studierte Pharmazie in Freiburg und ist seit 2015 Doktorand am Institut für Pharmazeutische Biotechnologie im Arbeitskreis von Prof. Katharina Zimmermann der Hochschule Biberach. Er promoviert über das Thema „Mechanismus des intranasalen Nose-to-brain-Transports und Ansätze für die kontrollierte Anwendung von Arzneistoffen mittels intranasaler Applikation“.

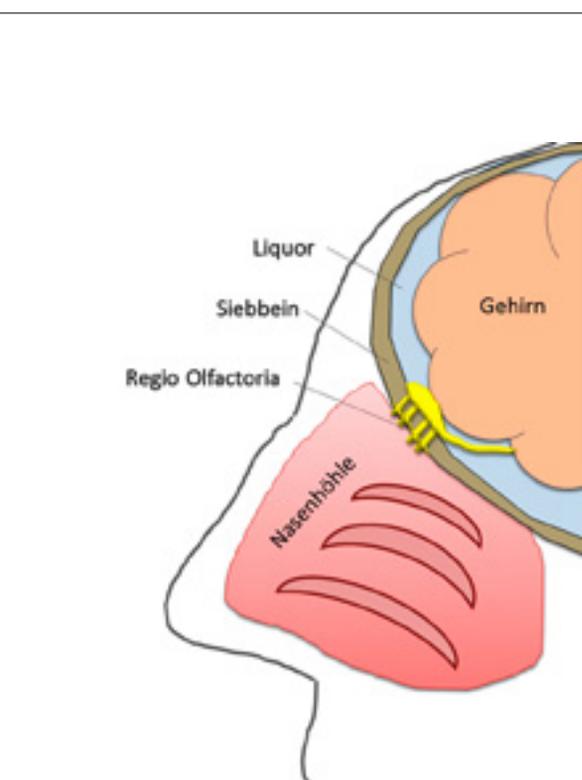


Abb.1 Seitenansicht des menschlichen Schädels mit Darstellung der Regio olfactoria

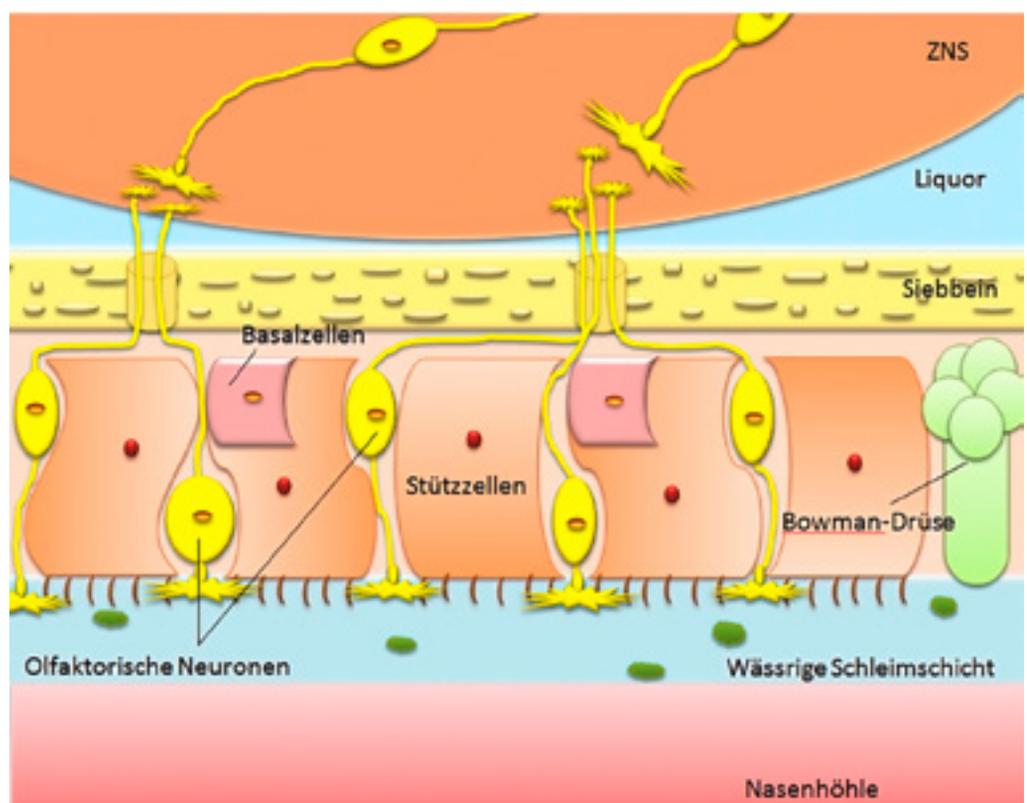


Abb.2 Aufbau des olfaktorischen Epithels und der Regio olfactoria

akologie

siologisch sensiblen Bereich zu übertriebenen Ausschreitungen und Rangeleien kommt, selektiert der Körper genau, welche Moleküle hier Einlass finden und welche draußen bleiben müssen. Als Türsteher für diesen exklusiven Club fungiert die Blut-Hirn-Schranke. Sie ist die physiologische Barriere zwischen dem Blutkreislauf und dem zentralen Nervensystem. Als Türsteher hat sie die Funktion, Personal (wie z. B. Proteine wie Transferrin) und zahlende Kundschaft (Nährstoffe wie Glucose) hereinzulassen bzw. Gäste, die für heute genug haben (Abbauprodukte wie CO₂) aus dem Gehirn rauszubegleiten. Dabei leisten die Gehirn-VIP-Türsteher ganze Arbeit.

Während ihre Kollegen (die Kapillargefäße in der Körperperipherie) aus Endothelzellen aufgebaut sind, die mit Öffnungen (man spricht von Fenestrierung) und Intrazellulärspalten ausgestattet sind und somit gelöste und suspendierte Moleküle wesentlich leichter passieren lassen, besteht die Blut-Hirn-Schranke aus einem besonders gut abgedichteten, kontinuierlichen Epithel. Dieses kontinuierliche Epithel bildet für die meisten im Blut transportierten Moleküle eine unüberwindbare Barriere. Mittels spezifischer Transportproteine wird der Stoffaustausch zwischen Blut und ZNS für ausgewählte Moleküle ermöglicht.

Für einen Wirkstoffkandidaten, der neu in der Stadt ist und für den kein spezifischer Transporter existiert, ist es somit schwer, in den ZNS-

VIP-Club aufgenommen zu werden – allerdings nicht unmöglich. Gute Chancen haben mal wieder die Size-Zero-Models unter den Molekülen sprich kleine, leichte Moleküle vor allem dann, wenn sie (im Unterschied zu den menschlichen Mannequins) lipophil, also gut fettlöslich sind (bspw. Antidepressiva). Große, schwere Moleküle, die hydrophil, also gut wasserlöslich sind, haben schlechte Chancen, an den Türstehern vorbeizukommen. Gerade wenn man diesen großen Molekülen schon von Weitem ansieht, dass sie geladen sind, sinkt ihre Chance, von den Türstehern durchgewunken zu werden, massiv.

Dieser Sachverhalt ist besonders bedauerlich, wenn man sich vor Augen führt, dass gerade im Bereich der Biopharmaka viele neue und innovative Wirkstoffe generiert werden. Zu den biotechnologisch hergestellten Produkten gehören vor allem therapeutische Proteine wie Hormone (z. B. Insulin), Wachstumsfaktoren (z. B. Erythropoetin kurz Epo) und therapeutische Antikörper. Vor allem therapeutische Antikörper stehen im Fokus der Wirkstoffentwicklung. Als wichtiger Bestandteil der Immunabwehr binden sie hoch spezifisch (nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip) z. B. an Krankheitserreger und tragen so zu deren Beseitigung bei.

Die Nase als Hintertür

Da es durch biotechnologische Verfahren möglich ist, die Struktur von Antikörpern so zu

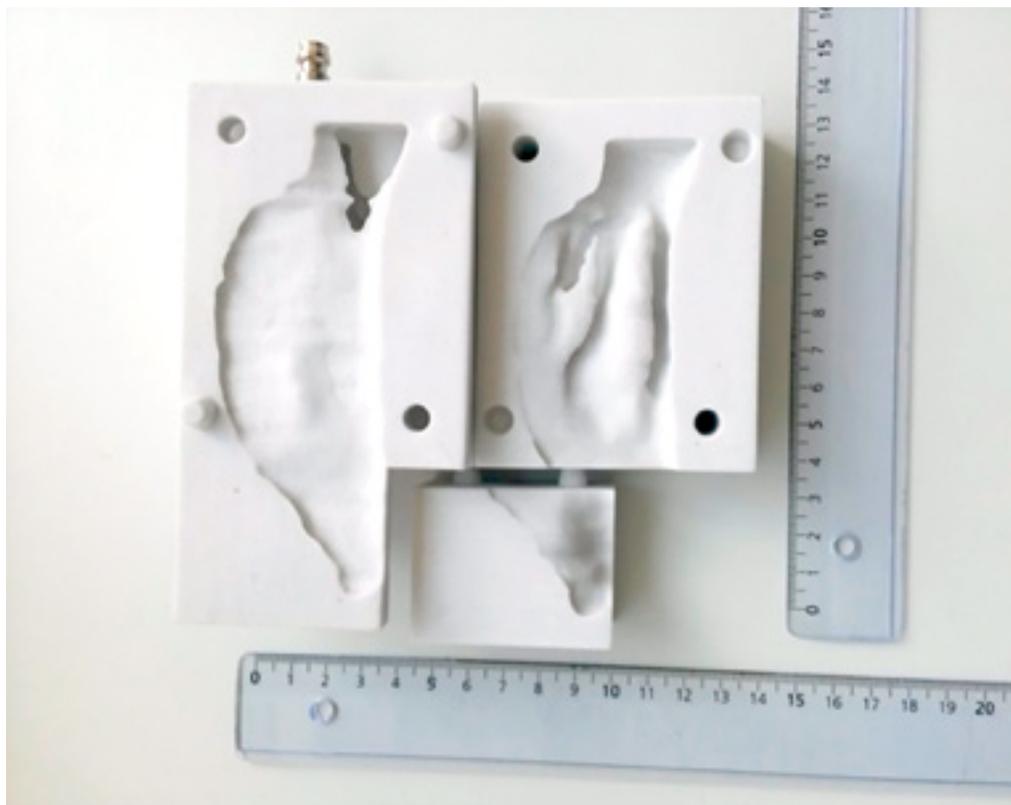


Abb.3 3D-Drucke einer Nasenhöhle in Seitenansicht

DER NEUE KATALOG 2015 IST DA

2232 Seiten mit Allem,
was Sie täglich brauchen!

Gleich anfordern!

0800/56 99 000
gebührenfrei

www.carlroth.de

- LABORBEDARF
- LIFE SCIENCE
- CHEMIKALIEN

CARL ROTH GmbH + Co. KG
Schoemperlenstr. 3-5 · 76185 Karlsruhe
Tel. 0721/56 06 0 · Fax 0721/56 06 149
info@carlroth.de · www.carlroth.de

molekulare pharm

designen, dass sie nahezu jedes Molekül spezifisch erkennen, haben sie das Potenzial, gezielt in verschiedenste Krankheitsmechanismen einzugreifen und dank ihrer Spezifität wenig Nebenwirkungen zu verursachen. Das Problem dieser therapeutischen Proteine ist allerdings, dass sie leider zu den Makromolekülen gehören, für die die Blut-Hirn-Schranke ein unüberwindbares Hindernis darstellt – allerdings ein Hindernis, das umgangen werden kann.

Neben der Vordertür besitzt der ZNS-VIP-Club nämlich auch noch eine Art Hintereingang, und zwar die Nase, genauer gesagt, die Regio olfactoria (Abb. 1). Sie befindet sich im obersten Bereich der Nasenhöhle. Hier ist das Gehirn bzw. die Flüssigkeit (Liquor), die dieses umgibt, nur durch einen Knochen (das Siebbein) und wenige Zellschichten (das olfaktorische Epithel) von der Außenwelt getrennt (Abb. 2). Da das Siebbein von Nervenfasern durchzogen wird, kann diese Barriere von einer Vielzahl von Wirkstoffen, u. a. auch von therapeutischen Proteinen, überwunden werden. Das wurde bereits von verschiedenen Forschungsgruppen nachgewiesen.

Die Arbeitsgruppe des Institutes für Pharmazeutische Biotechnologie der Hochschule Biberach in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Mavougou und Prof. Dr. Schafmeister unter Leitung von Prof. Dr. Katharina Schindowski Zimmermann hat es sich zur Aufgabe gemacht, eine intranasale Applikationsform zu entwickeln, die

in der Lage ist, Wirkstoffe in ihrer biologisch aktiven Form und mit nachvollziehbarer Kinetik über die Regio olfactoria in das Gehirn zu schleusen. Ziel der Forschungsarbeit ist es, ein System zu entwickeln, das es ermöglicht, verschiedene Arzneistoffe gegen Erkrankungen des ZNS sicher an ihren Wirkort zu bringen und somit die (Hinter-)Tür für die Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten zu öffnen. Als intranasale Applikationsformen gut bekannt sind Nasensprays, bei denen die Wirkstoffe fein vernebelt werden und so als gasgetragene Aerosole recht tief in die Nasenhöhle vordringen können. Was für kleine chemische Moleküle wunderbar funktioniert, die z. B. die Nasenschleimhaut bei Allergien oder Erkältungen abschwellen lassen sollen, lässt sich nicht so einfach auf die Schwergewichte unter den Wirkstoffen – die Proteine – übertragen, denn wie gesagt liegt der Hintereingang zum ZNS-VIP-Club sehr versteckt im Nasendach.

Erst simulieren, dann formulieren

In Zusammenarbeit mit der Universität Ulm und der Hochschule Ulm werden solche Partikelströme durch die Nasenhöhle derzeit simuliert. Aus den Simulationsdaten sollen wichtige Kennzahlen wie z. B. die optimale Partikelgröße hervorgehen. Die Simulationen zeigen, dass sehr kleine Aerosolpartikel generiert werden müssen,

wenn man zur Regio olfactoria vordringen möchte. Diese numerische Bestimmung wurde experimentell in einem 3D-Druck einer menschlichen Nasenhöhle wiederholt, der Befund konnte bestätigt werden (Abb. 3 und 4). Das bedeutet: Der Hintereingang ist nicht nur gut versteckt, sondern die Wirkstoffe müssen auch in hinreichend kleinen Transportvehikeln verpackt sein, um den beschwerlichen Weg zum Hintereingang zu meistern.

Die Partikelgröße solcher Transportvehikel lässt sich z. B. über unterschiedliche Arten der Vernebelung oder der Viskosität der Lösung steuern. So können neben den gut bekannten Pump-Nasensprays Aerosole auch mit Ultraschall, Treibgas oder über Vibrationen generiert werden.

Um ein Aerosol zu erzeugen, wird jeweils Energie in das zu vernebelnde Medium eingebracht. Leider ist diese Prozedur für die sehr empfindlichen Proteinwirkstoffe nicht optimal, denn die nötigen Kräfte zerstören sehr häufig die für ihre Funktion so wichtige Raumstruktur der Proteine. Indem wir die Formulierung – die Flüssigkeit, in der die Proteine gelöst werden – angepasst haben, ist es uns gelungen, für unterschiedliche Proteine jeweils passende Formulierungen zu finden, die die Proteine vor den zerstörerischen Kräften während der Aerosol-erzeugung schützen.

Unser nächstes Ziel ist es nun, ein System zu entwickeln, das es ermöglicht, für eine Therapie ausreichende Wirkstoffkonzentrationen an der Regio olfactoria bzw. im ZNS zu erreichen. Es werden noch einige Hürden zu nehmen sein. Dabei besteht ein wichtiges Ziel bei der intranasalen Applikation von therapeutischen Proteinen darin, diese so freizusetzen, dass sie die in der Nasenschleimhaut vorkommenden Immunzellen nicht aktivieren. Denn das käme einer Impfung gegen den applizierten Wirkstoff gleich.

Wenn man über die Hintertür in den ZNS-VIP-Club will, sollte man besser leise sein, denn sonst gibt es Probleme mit der Security. Es gibt noch viel zu tun, aber wer einen Platz in der ZNS-VIP-Lounge möchte, muss sich eben ins Zeug legen.

→ flamm@hochschule-bc.de

Bild: © istockphoto.com \Eugenio Marongiu

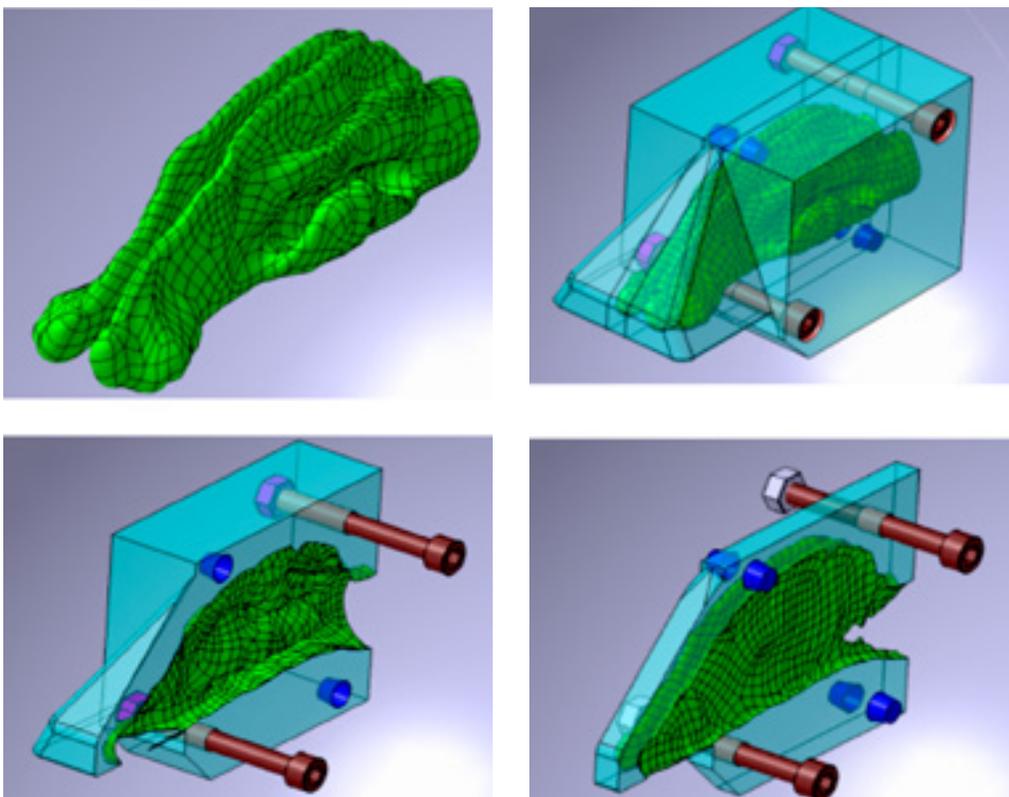
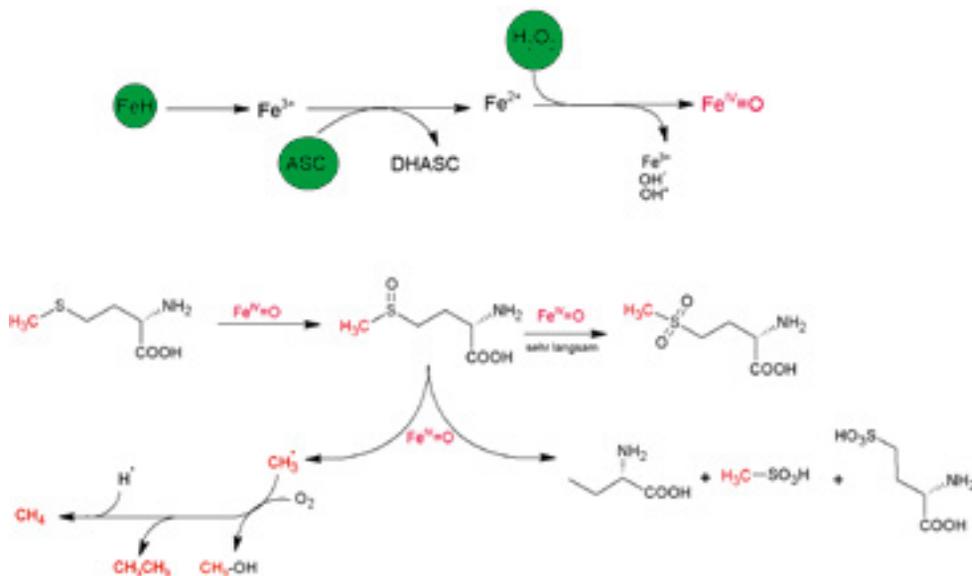


Abb. 4 Konstruktion eines Modells der menschlichen Nasenhöhle für den 3D-Druck
(mit freundlicher Genehmigung von Rolf Pfäffle, Fa. Beiter)

Methan

Abiotische Bildung unter aeroben Bedingungen



Das aus FeH, ASC und H₂O₂ (grün) bei pH ~3 intermediär gebildete tetravalente FeIV=O sorgt bei Normalbedingungen für die kontinuierliche Bildung von CH₄ und Nebenprodukten aus Methionin. Intermediär werden dabei zuerst Methylradikale durch homolytische Spaltung des Methioninsulfoxids erzeugt.

Vom Methan (CH₄), das einen 25-mal stärkeren Treibhauseffekt als CO₂ besitzt und erheblich die Troposphären- und Stratosphärenchemie beeinflusst, wusste man bislang, dass es bevorzugt bei abiotischen Prozessen gebildet wird. Verantwortlich dafür sind Archaeen, die unter anaeroben Bedingungen in Feuchtgebieten, Nassreisfeldern oder in den Verdauungsorganen von Wiederkäuern leben. Unter abiotischen Bedingungen entsteht CH₄ hauptsächlich bei der Verbrennung von Biomasse oder bei Vulkanausbrüchen. In den letzten Jahren wurde bekannt, dass auch Pflanzen, Pilze und Eukaryoten CH₄ freisetzen, obwohl sie in sauerstoffhaltiger Atmosphäre leben und die Anwesenheit von Mikroben ausgeschlossen war. Unklar war geblieben, aus welchen chemischen Vorläufern CH₄ entsteht und welcher Mechanismus diesem Vorgang zu Grunde liegt. Vermutet wurde, dass Biomoleküle, z.B. Methionin (MET), als Vorläufer dienen könnten. Die Arbeitsgruppe um F. Keppler am MPI in Heidelberg und Mainz hat nun gefunden, dass organische Verbindungen mit an Heteroatomen gebundenen Methylgruppen als Vorläufer für Methan dienen, wenn Ascorbinsäure (ASC), Ferrihydrit (FH, 5Fe₂O₃·9H₂O) und H₂O₂ in wässriger Lösung bei Raumtemperatur im Reaktionsmedium vorliegen. Pflanzenzellen bestehen größtenteils aus Wasser, und von den beteiligten Substanzen ist bekannt, dass sie in biologischen Sys-

temen Methylgruppen auf andere Moleküle übertragen können oder sie metabolisieren. MET und einige andere Substanzen mit CH₃-S-Gruppen (z.B. DMSO, Methioninsulfoxid) entwickeln in diesem System bereitwillig Methan. Zum Beweis, dass tatsächlich die CH₃-S-Gruppe von MET für die Bildung von Methan verantwortlich ist, wurden Tabakpflanzen in einem Nährmedium mit ¹³C-markierter Thiomethylgruppe gezüchtet; sie fand sich dann als ¹³CH₄ wieder. F. Keppler schlägt für die Bildung von Methan aus MET einen Mechanismus vor, der in Übereinstimmung ist mit einer Vielzahl von experimentellen und spektroskopischen Befunden. Danach wird MET bei Anwesenheit von ASC, Ferrihydrit und H₂O₂ bei Raumtemperatur und aeroben Bedingungen zu Methioninsulfoxid oxidiert, aus dem CH₄ und teilweise andere Folgeprodukte (MeOH, C₂H₆) gebildet werden. Die Sulfoxidation ist in der Natur ein alltäglicher Vorgang und deshalb spiegelt der vorgestellte Mechanismus von F. Keppler die bisher nicht verstandene Methanbildung lebender Zellen unter aeroben Bedingungen eindrucksvoll wider.

→ GS

Literatur
F. Keppler et al. (2014) *Nature Communications* 5,
DOI:10.1038/ncomms5205



Neuer Katalog 2015–2017

Reagenzien und Chemikalien

Fordern Sie Ihr Exemplar an

PanReac
AppliChem
ITW Reagents

www.applichem.com • www.panreac.com

1 kommentar

Das Erfassen der realen Welt ...

Prof. Dr Boris Mizaikoff

Leiter des Instituts für Analytische und Bioanalytische Chemie,
Universität Ulm, Deutschland

Moderne analytische Chemie ist ständig auf der Suche nach empfindlicheren, zuverlässigeren und vielseitigeren Messmethoden zum Erfassen von Atomen, Ionen und Molekülen. Zunehmend komplexe Messungen liefern Informationen in räumlicher und zeitlicher Auflösung zu Vorhandensein, Diversität und Konzentration der Untersuchungsobjekte. Statt einzelne Proben für die nachfolgende Laboranalyse zu sammeln, was Entnahme, Transport und Lagerung von Proben sowie Vorbereitungsstrategien für die eigentliche Analyse erfordert, besteht eindeutig weltweit ein wachsender Bedarf an vor Ort online oder inline einsetzbaren analytischen Werkzeugen.

Dieser Trend führt gegenwärtig zu einer breiten Vielfalt von Anwendungsszenarien von der Umwelt- und Atmosphärenüberwachung bis hin zu Prozessanalyse und -kontrolle, Sicherheits- und Überwachungsanwendungen, militärischen Anwendungen und klinischer sowie (bio)medizinischer Diagnostik.

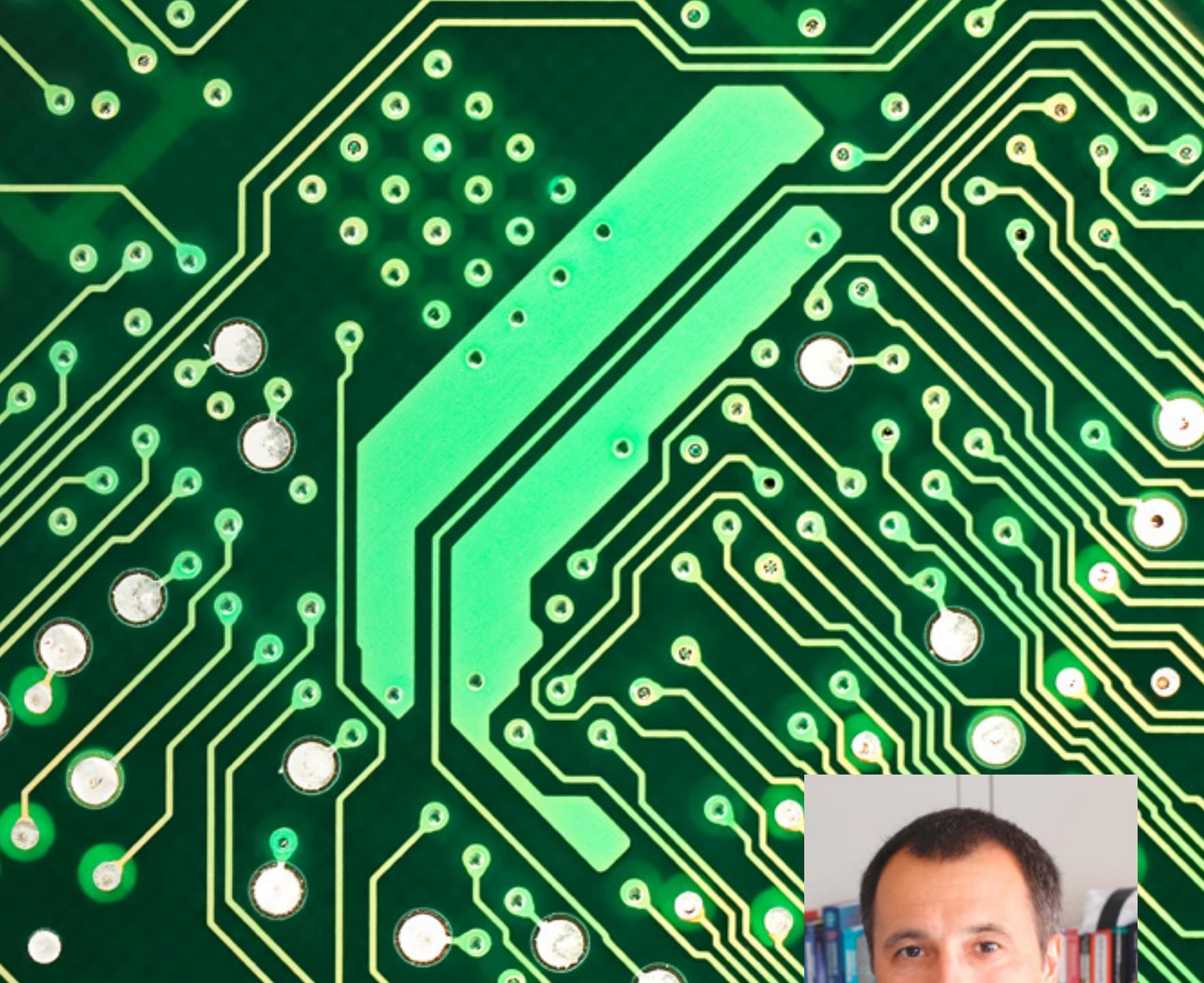
Insbesondere molekulare Analysestrategien betreffen sowohl kleine Objekte wie flüchtige organische Verbindungen als auch große Objekte

wie Biomakromoleküle einschließlich Proteine, Enzyme und Verbindungen. Folglich stand die molekulare Diagnostik kürzlich im Fokus einer ganzen Kategorie von analytischen Vorrichtungen, die innovative Lösungen für den oben aufgeführten analytischen Wunschzettel versprach: optische chemische Sensoren und Biosensoren.

Herkömmliche chemische Sensoren und Biosensoren auf der Basis von elektrochemischen, thermischen oder massenempfindlichen Wand-

lungsmechanismen haben sich in den letzten Jahrzehnten zu kommerziellen Geräten entwickelt. Optische chemische Sensoren und Biosensoren sind als Newcomer zu betrachten. Denn optische chemische Sensoren und Biosensoren finden zunehmend Verwendung im analytisch relevanten Wellenlängenbereich von Ultraviolett über mittlere Infrarot- bis hin zu THz-Frequenzen. Dies ist möglicherweise auf die Revolution in der Telekommunikation zurückzuführen, welche die Entwicklung und dramatische Kostensenkung in der (glasfaser-)optischen Wellenleitertechnologie bei halbleiterbasierten Lichtquellen einschließlich Laser und Leuchtdioden und der integrierten Optik ermöglichte.

Bei jedem chemischen Sensor-/Biosensorsystem sind vielseitige molekulare, biomolekulare und biologische Erkennungsmechanismen dafür zuständig, selektiv Zielanalyten, die für komplexe reale Matrices von Interesse sind, zu erkennen und vorzukonzentrieren. Die wesentlichen Hardwarekomponenten für optische Sensormechanismen umfassen üblicherweise eine Breit- oder Schmalbandlichtquelle, einen Wellen-



Boris Mizaikoff, Jg. 1965, promovierte 1996 an der TU Wien, hat seit 2007 an der Universität Ulm einen Lehrstuhl inne und ist Leiter des Instituts für Analytische und Bioanalytische Chemie. Zuvor war er an der Technischen Universität Wien (Österreich) und am Georgia Institute of Technology (Atlanta, USA) tätig. Seine Forschungsinteressen umfassen vor allem optische chemische Sensoren/Biosensoren, maßgeschneiderte (bio)molekulare Erkennungsschnittstellen, molekular geprägte Materialien, Systemminiaturisierung und -integration und multifunktionale (nano)analytische Techniken zur Anwendung in der Umweltanalyse, Prozessüberwachung und biomedizinischen Diagnostik.

leiter/Wandler und einen optischen Sensor. Diese Komponenten eignen sich per se zur Miniaturisierung mit modernen Mikro- und Nanofertigungstechniken, um eine On-Chip-Integration auf Systemebene zu erzielen.

Eine Schlüsselkomponente aus praktischer und analytischer Sicht ist der Wellenleiter, der häufig als eigentlicher Signalwandler dient und der für die reproduzierte Wechselwirkung zwischen Photonen sowie Molekülen zuständig ist. Dies stellt ein aktives Forschungsgebiet am Institut für Analytische und Bioanalytische Chemie der Universität Ulm dar. Wellenleiter dienen als Substrat für das Immobilisieren der chemischen und biologischen molekularen Erkennungs- und Verbesserungsmechanismen und liefern ideale Photonenleitungen, um ein Übertragen von komplizierten optischen Sensormechanismen in die reale Welt mit der erforderlichen Stabilität zu ermöglichen. Nicht zuletzt kann durch intelligentes Gestalten der Wellenleiter/Wandler-Geometrie (beispielsweise durch Verwendung von konischen Glasfasern, Resonanzstrukturen usw.) das analytische Signal zusätzlich zur che-

mischen/biologischen Verstärkung optisch verbessert werden, was schließlich eine wellenleiteroptimierte chemische/biologische Diagnostik ermöglicht.

Vor dem Hintergrund des analytischen Wunschzettels wird offensichtlich, dass auch die intelligentesten optischen chemischen Sensor-/Biosensormechanismen moderne analytische Instrumente nicht ersetzen können. Sie sollten aber als innovative und häufig spezialisierte analytische Vorrichtungen betrachtet werden, die herkömmliche Labortechniken ergänzen. Optische chemische Sensoren/Biosensoren können in umwelt- bzw. prozesstechnischen oder klinischen Anwendungsszenarien als First-Responder dienen und das liefern, was sie am besten können: direkte analytische Vor-Ort-Informationen durch die Erfassung der realen Welt...

→ boris.mizaikoff@uni-ulm.de
→ uni-ulm.de/iabc

Bild: © istockphoto.com / edfuentesg

Greifen ohne Berühren

Zelluntersuchungen mit der optischen Pinzette revolutionieren die Biomedizin

Robert Meißner, Christina Alpmann, Álvaro Barroso, Prof. Dr. Cornelia Denz

Institut für Angewandte Physik, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

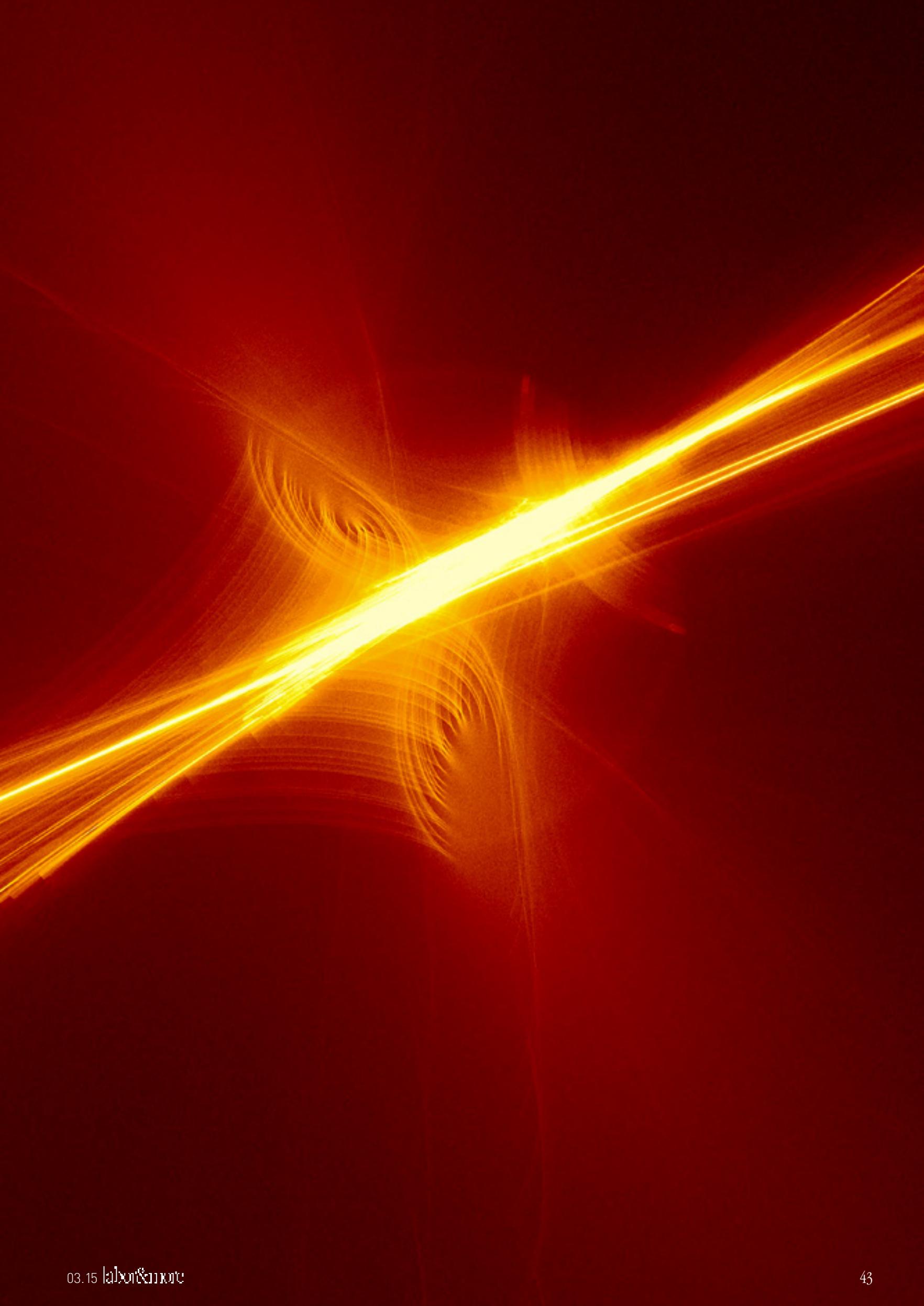
Modernste Mikroskopieverfahren wie die nobelpreisgekrönte STED-Technologie ermöglichen es, Organismen, Zellen, Bakterien bis hin zu Viren, DNA oder einzelne Moleküle mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu untersuchen. Die Chancen zum Eingriff in diese kleinsten biologischen Objekte beschränken sich hingegen größtenteils auf indirekte Methoden. Neue Entwicklungen von Mikropinzetten und mikromechanischen Halterungen sind zwar vielversprechend, doch meist erzeugen sie Veränderungen an den zu untersuchenden Objekten, die aussagekräftige Messungen insbesondere in vivo schwierig machen. Fokussierte Laserstrahlen hingegen, sogenannte optische Pinzetten, ermöglichen es, Zellen und Bakterien berührungsfrei in drei Raumdimensionen zu steuern.

Viskoelastizität – essenzielles Merkmal für Gesundheit und Krankheit

Viele Prozesse des Lebens beruhen auf einer räumlichen und zeitlichen Interaktion von Proteinen oder Zellen als fundamentale Bausteine. Die Untersuchung dieser Interaktion ist für nahezu alle Bereiche der Krankheitsforschung essen-

ziell, insbesondere für die Infektions- sowie Krebsforschung, und ist eng verbunden mit der Frage der biomechanischen Eigenschaften der Zellen. Viele zelluläre Prozesse hängen von der Viskoelastizität der Zellen und ihrer Umgebung ab. Viskoelastizität ist eine Eigenschaft von Objekten, die sich einerseits elastisch wie Festkörper, z.B. Gummi, und andererseits viskos wie

Flüssigkeiten, z.B. Honig, verhalten. Während der Zellteilung, einer Zellveränderung durch Infektion oder dem Zelltod kann sich die Viskoelastizität von Zellen signifikant verändern. So wird die mit Abstand häufigste Todesursache weltweit, die koronare Herzerkrankung, durch eine Veränderung der Gefäßinnenwand durch Ablagerungen hervorgerufen und führt zu einem



biophotonik

Internationales Jahr des Lichts



Robert Meißner, Jg. 1988, studierte Physik an der Technischen Universität Dresden. Seit 2014 promoviert er am Institut für Angewandte Physik an der Westfälischen Wilhelms Universität (WWU) Münster im Bereich Biophotonik.



Christina Alpmann, Jg. 1985, studierte Physik an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster und ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Angewandte Physik. Ihre Forschungsschwerpunkte sind die holographische Modulation und Analyse komplexer Lichtfelder in Amplitude, Phase und Polarisation für Anwendungen in der optischen Mikromanipulation, zu denen sie in der AG „Nichtlineare Photonik“ von Frau Prof. Dr. Cornelia Denz promoviert.

Elastizitätsverlust der Gefäße [1, 2]. Der Zusammenhang zwischen zellulären Abläufen und biomechanischen Eigenschaften ist daher ein Schlüssel für die biomedizinische Forschung: Mit dem Wissen über viskoelastische Veränderungen inter- und intrazellulärer Prozesse können aktuelle Krankheiten – darunter auch die Alzheimer Krankheit oder das Wachstum von Tumoren – verstanden und darauf aufbauend Medikamente entwickelt werden. Die Untersuchung viskoelastischer Eigenschaften erfordert die Verformung der Zellen und ihre Messung in Abhängigkeit von der zur Verformung genutzten Kraft. Daher muss ein Verfahren verwendet werden, mit dem man eine Zelle mit einer definierten Kraft beliebig verformen kann. 1970 zeigte Arthur Ashkin, dass es möglich ist, mit Licht Kräfte auf Objekte auszuüben [3].

Die holographische optische Pinzette

Bereits Johannes Kepler erkannte am Schweif von Kometen, dass das Licht einen Impuls auf die Staubteilchen des Kometen überträgt, diese beschleunigt und damit den Schweif erzeugt. Der Schweif zeigt weg von der Sonne, also in Ausbreitungsrichtung des Lichtes. Die Kraft, die Objekte in Ausbreitungsrichtung des Lichtes bewegt, wird Streukraft genannt und wächst mit steigender Lichtintensität. Bei transparenten Objekten und nichthomogenen Intensitätsverteilungen tritt zusätzlich die sogenannte Gradientenkraft auf. Diese ist zum Punkt höchster Lichtintensität hin gerichtet. Damit Objekte zu diesem Punkt bewegt werden, muss ein großer Gradient vorhanden sein. Dies kann durch eine Fokussierung des Lichtes erfolgen, wozu typischerweise stark fokussierende Mikroskopobjektive mit hoher numerischer Apertur genutzt werden. Die numerische Apertur beschreibt den halben Öffnungswinkel des austretenden Lichtkegels. Je höher die numerische Apertur, desto größer ist dieser Winkel und damit die Gradientenkraft. Bei ausreichend hoher Lichtintensität übersteigt die Gradientenkraft die Streukraft, sodass transparente Objekte zum Fokuspunkt hin gezogen und dort stabil in drei Raumdimensionen gefangen werden.

Im Jahr 1986 entwickelte Arthur Ashkin zusammen mit dem späteren Nobelpreisträger Steven Chu die erste, auf diesem Prinzip beruhende, Gradientenlichtfalle [4], die später als „optische Pinzette“ bekannt wurde. Diese ermöglicht es nicht nur, mit Hilfe eines fokussierten Laserstrahls transparente Objekte zu fangen, sondern sie auch in drei Raumdimensionen zu bewegen. Die Größe der gefangenen Objekte liegt in der Größenordnung von wenigen Mikro-

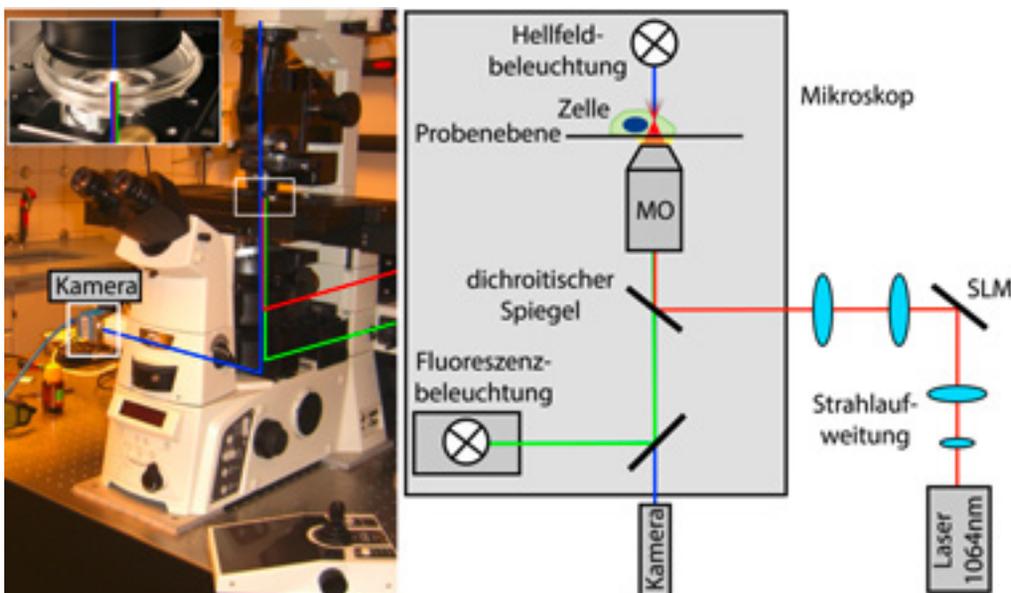


Abb. 1 Optische Pinzette, integriert in ein Mikroskop (links). Die Vergrößerung zeigt die Probenebene. Im Mikroskop kann die optische Pinzette mit verschiedenen aktuellen, hochauflösenden Mikroskopieverfahren, z.B. Dunkel- und Hellfeldbeleuchtung, Fluoreszenz-, Konfokal- oder quantitativer Phasenkontrastmikroskopie kombiniert werden. Der Laserstrahl wird über zwei Linsen aufgeweitet und auf den Lichtmodulator abgebildet. Über zwei weitere Linsen wird er auf das Mikroskopobjektiv gelenkt und fokussiert.

metern und ist daher für Zellen und Bakterien ideal geeignet. Eine optische Pinzette wird typischerweise in bestehende Mikroskopieverfahren integriert. Somit können die Objekte gleichzeitig gesteuert und beobachtet werden. Außerdem erfolgt die Steuerung der gefangenen Objekte berührungslos und steril, was für biologische und medizinische Anwendungen einen wesentlichen Vorteil gegenüber herkömmlichen Methoden der Mikromanipulation darstellt.

Zur geeigneten Charakterisierung der Steuerung ist es nötig, die Kräfte, die mit der optischen Pinzette erzeugt werden, zu bestimmen. Dazu wird die Position des gefangenen Objektes mit der Fokusposition der optischen Pinzette verglichen. Wirkt keine zusätzliche Kraft auf das Objekt, befindet es sich im Fokuspunkt. Versucht aber z.B. ein Bakterium, sich mithilfe ihrer Flagellen fortzubewegen, so erzeugt ein Bakterium selbst eine Kraft, die der optischen Kraft der Pinzette entgegenwirkt. Dadurch kann es sich geringfügig vom Fokuspunkt entfernen, bleibt aber in der optischen Falle gefangen. Der Abstand vom Fokus zum Bakterium ist proportional zur Kraft, die von dem Bakterium erzeugt wird und ist somit durch Positionsmessungen bestimmbar. Insbesondere erlauben optische Pinzetten, kleinste Kräfte im Bereich von wenigen Piconewton (pN) innerhalb von Zellen oder an Bakterien zu messen. Diese liegen im Bereich der Kräfte, die in einer und um eine Zelle wirken. So erfolgt der Transport von Nährstoffen in einer Zelle durch molekulare Motoren mit einer Kraft von etwa 5 pN.

Mit der optischen Pinzette ist es möglich, pro Falle nur ein Objekt zu fangen. Zur Bestimmung der Visko-

elastizität ist es nötig, eine Zelle festzuhalten und diese zu verformen. Es werden also mehrere Fallen benötigt und diese müssen dynamisch bewegt werden können. Um das zu ermöglichen, verwenden wir holographische Methoden. Hologramme enthalten dreidimensionale Informationen über die Position der Fallen in der Fokusebene. Um das Hologramm dem Laser aufzuprägen, nutzen wir sogenannte räumliche Lichtmodulatoren. Ein Lichtmodulator ist ein Flüssigkristalldisplay, das den Laserstrahl pixelweise modulieren und auf dem ein beliebiges Bild dargestellt werden kann. Die optische Pinzette wird damit zu einer holographischen optischen Pinzette, englisch Holographic Optical Tweezers (HOT). HOT kann durch Modulation eines einzigen Laserstrahls eine Vielzahl an Fallen steuern. Der schematische Aufbau von HOT, integriert in ein Mikroskop, ist in Abbildung 1 dargestellt. Beispiele für typische Hologramme zur Erzeugung von verschiedenen Fallenkonfigurationen sind in Abbildung 2 zu sehen. Damit besitzen wir ein Verfahren, das alle Voraussetzungen zur Charakterisierung der Viskoelastizität – in Bezug auf Krankheiten – erfüllt.

Viskoelastizität und Mobilität im Inneren der Zelle

Zur Untersuchung der Viskoelastizität von Zellen, Geweben und Blutgefäßen ist es wichtig zu verstehen, wie einzelne Zellbestandteile und -organellen hierzu beitragen. Betrachtet man die Zelle als Ganzes, so ergibt sich die Viskoelastizität als eine Kombination der Einflüsse von Zellmembran, Zellskelett, Zellplasma,

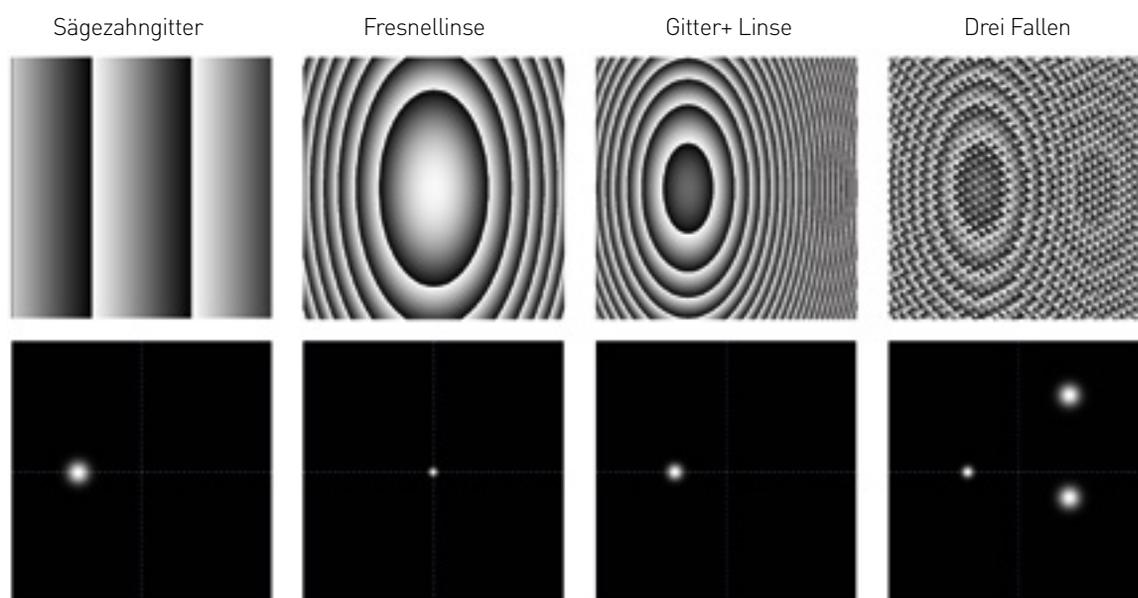


Abb.2 Je nach Hologramm (jeweils obere Zeile) wird eine unterschiedliche Position und Anzahl von Fallen (jeweils untere Zeile) erreicht. Dabei sorgt ein gitterartiges Muster für eine laterale, ein linsenartiges Muster für eine axiale Verschiebung der Falle. Kombiniert man mehrere Gitter und Linsen, so können aus einem Laserstrahl mehrere Fallen erzeugt, dreidimensional angeordnet und zeitlich dynamisch variiert werden. Die Fallen können unabhängig voneinander und gleichzeitig gesteuert werden.

INTERNATIONAL EXHIBITION OF LABORATORY TECHNOLOGY, ANALYSES, BIOTECHNOLOGY AND QUALITY CONTROL

SEPTEMBER
22th - 24th
2015

 Transamerica
 Expo Center
 São Paulo - SP
Brazil


/Analitica Latin America

WWW.ANALITICANET.COM.BR/EN

 Co-located Event:
4th CONGRESS
Analitica
 LATIN AMERICA

 Organizer:
 NÜRNBERG MESSE

biophotonik

Internationales Jahr des Lichts



Álvaro Barroso, Jg. 1986, studierte Physik an der Universidad de Sevilla (Universität von Sevilla) und absolvierte den Master of Science an der Westfälischen Wilhelms Universität (WWU) Münster. Seit 2012 promoviert er am Institut für Angewandte Physik an der WWU im Bereich Optische Manipulation/Biophotonik.



Cornelia Denz, Jg. 1963, studierte und promovierte über Nichtlineare Optik an der Technischen Universität Darmstadt. Nach verschiedenen Forschungsaufenthalten in Paris, USA und Australien ist sie seit 2001 Professorin und seit 2003 Direktorin des Instituts für Angewandte Physik der WWU Münster. Seit 2010 ist sie Prorektorin für Internationales und wissenschaftlichen Nachwuchs der WWU Münster. Ihre Arbeitsgebiete umfassen verschiedene Facetten der Photonik, darunter optische Informationsverarbeitung, Nanophotonik und Biophotonik. Sie ist Autorin von mehr als 190 Artikeln in begutachteten Zeitschriften, Autorin von 3 Büchern und zahlreichen Buchkapiteln. Sie erhielt 1993 den Lise Meitner Preis des Landes Hessen, 1999 den Adolf-Messer Preis. 2012 wurde sie Professorin des Jahres (Zeitschrift Unicum). Sie ist Fellow der Europäischen und der Amerikanischen Gesellschaft für Optik und Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Angewandte Optik sowie Mitglied in der Akademie der Wissenschaften NRW.

Quelle: WWU/Peter Wattendorff

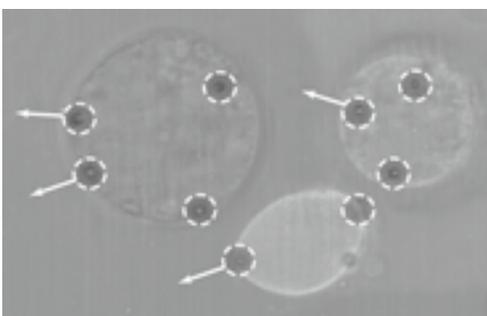


Abb.3 Deformation mehrerer lebendiger Zellen. Mehrere Fallen (weiße Kreise) werden eingesetzt, um die Membranen an mehreren Stellen in verschiedene Richtungen (durch Pfeile dargestellt) zu deformieren, um so lokal die Viskoelastizität zu bestimmen. Je stärker die Deformation, desto elastischer sind die Zellen. Bei vielen Krankheiten werden die Zellen unelastischer. Hier zeigen sich starke Unterschiede in der Dehnbarkeit von Zellen.

aber auch von allen anderen Bestandteilen. Da ein Großteil der biomechanischen Eigenschaften der Zelle vom Zellskelett bestimmt wird, ist dieses von besonderem Interesse [5]. Zur Charakterisierung der Viskoelastizität des Zellskeletts muss das dichte Geflecht von Filamenten in der Zelle gestreckt und verformt werden. Die Deformierung erfolgt auch bei natürlichen Bewegungen von Organellen in der Zelle wie z.B. von Vesikeln. Dazu bringen wir Partikel in das Zellplasma lebendiger Zellen ein. Indem die Partikel mittels HOT in der Zelle bewegt werden, können wir Rückschlüsse auf das Zellskelett treffen und so das Innere der Zelle selbst charakterisieren [5]. Im selben Experiment kann auch die Viskoelastizität der Zellmembran bestimmt werden. Dazu müssen die Partikel innerhalb des Zellplasmas bis zur Zellmembran geführt

werden. In Abbildung 3 sind Zellen dargestellt, in denen Partikel von innen gegen die Zellmembran gepresst wurden und diese offensichtlich strecken. In dieser Anwendung wird HOT als holographisch optischer Dehner, engl. stretcher, genutzt. Mit seiner Hilfe sind wir in der Lage, eine Vielzahl von Zellen zu verformen. Dabei wird auch das Zellskelett gestreckt und dessen Einfluss analysiert. Somit ist es möglich, Zellen spezifisch und lokal an mehreren Stellen zu untersuchen und Unterschiede in der Viskoelastizität innerhalb einer Zelle oder einer Gruppe von Zellen zu erkennen. Weiterhin können die Zusammenhänge zwischen zellulären Abläufen und der Viskoelastizität der Zelle untersucht werden. Dies ermöglicht es uns, die biomechanischen Mechanismen von Krankheiten systematisch zu erforschen.

Zusammenfassung: ergreifende Möglichkeiten für die Biomedizin

Mit HOT ist es möglich, Zellen oder Bakterien mit Licht zu fangen und zu steuern. Zwei grundlegende Kräfte, die Streu- und die Gradientenkraft, sind verantwortlich für die Wirkung des Lichts als optische Falle, in die transparente Objekte hineingezogen werden. Mithilfe eines Lichtmodulators können mehrere solcher Fallen parallel und dynamisch erzeugt werden, um Zellen in drei Raumdimensionen zerstörungsfrei zu bewegen und zu untersuchen. Dadurch ist es möglich, biomechanische Prozesse entweder zu analysieren oder künstlich zu initiieren, in realen Umgebungen zu beobachten und derart einzugreifen, dass neue Erkenntnisse über Krankheitsverläufe erlangt werden. Ihre Anwendung in größeren lebendigen Organismen, die aus mehreren tausenden Zellen bestehen, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und wird die Krankheitsforschung revolutionieren.

→ www.nichtlineare-photonik.de

→ denz@uni-muenster.de

Literatur

- [1] Ross, R. (1999) *The New England journal of medicine*, 340, 115–126
- [2] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators (2015) *The Lancet*, 385(9963), 117–71
- [3] Asbkin, A. et al. (1970) *Phys. Rev. Lett.* 24, 156–159
- [4] Asbkin, A. et al. (1986) *Optics Letters* 11(5), 288
- [5] Barroso, A. et al. (2013) *Small*, 9(6), 885–93

Bild: © istockphoto.com \Bara 7

Danksagung

Die Autoren danken dem TRR61 und dem Cells in Motion Exzellenzcluster [EXC 1003 CiM] für die Förderung dieser Arbeit.

Steckbrief

***Bacillus mycoides* Flügge 1886**

Von Erich Schopf

Veterinärmedizinische Universität Wien

***Bacillus mycoides* Flügge 1886 ist ein allgegenwärtiges Bodenbakterium. Jeder Bakteriologe kennt seine wurzelartig strukturierten Kolonien, das sporenbildende Bakterium wird deshalb trivial auch als Wurzelbazillus bezeichnet. Nur wenige Bakterien können sich auf der Oberfläche fester Nährböden ausbreiten. Am bekanntesten ist das terrassenförmig expansive Wachstum der Gattung *Proteus* aus der Familie der *Enterobacteriaceae*.**

Bacillus circulans erobert mit seinen rotierenden Wanderkolonien auf eine ganz spezielle Art und Weise große Areale eines festen Nährbodens, dieses Phänomen werde ich im nächsten Steckbrief näher vorstellen. Der Dritte im Bunde ist *Bacillus mycoides* mit seinen besonders ästhetischen grauweißen Riesenkolonien, mein persönlicher Rekord liegt bei 20cm. Ich hatte dabei den Eindruck, ein Werk der Strickkunst vor mir liegen zu haben. Von einer seltenen gelben Form des *Bacillus mycoides* erfuhr ich aus den ganz wenigen Veröffentlichungen. 2001 war es dann so weit. Eine Luftkeimsammlung in Berlin bescherte mir den ersten Fund, ein weiterer gelang fünf Jahre später in Zoznegg. Zoznegg ist ein Ortsteil von Mühlingen, einer Gemeinde im baden-württembergischen Landkreis Konstanz. Das dritte und derzeit letzte Isolat stammt von einer Routineuntersuchung einer Fasanenbrust im Jänner 2015. Doch nun zum künstlerischen Aspekt: Die leuchtend gelbe Farbe und die schnelle Ausbreitung auf dem Nährboden assoziierte ich irgendwie mit vulkanischer Aktivität. Ich stellte mir ein Schnittbild eines Vulkanes vor, anhand dessen die Vorgänge vor und nach dem Ausbruch gezeigt werden können. Da das Ganze geologisch soweit korrekt ablaufen sollte, durfte der Vorgang der Intrusion in

dem Konzept nicht fehlen. Intrusion bedeutet in der Geologie das Eindringen von fließfähigem Material in bereits vorhandene Gesteinskörper. Für die Rolle des Magmas bzw. der Lava wurde der Kandidat aus Berlin ausgewählt. Mit der idealsten Farbe für das vulkanische Gestein konnte die Schwarzhefe *Exophiala alcalophila* Grau 2 aufwarten, einem Fund aus der Luft in Bruck an der Leitha, einer Stadt in Niederösterreich. Dieser bacteriographisch-dynamische Ablauf innerhalb von zwei Tagen wurde als Zeitraffer festgehalten. Da die Schwarzhefe etwas länger zum Wachsen benötigt, wurde schon am ersten Tag mit einer dichten Suspension das Schnittbild des Vulkanes gemalt. Am darauffolgenden Tag setzte ich einen kleinen Tropfen einer Aufschwemmung des gelben *Bacillus mycoides*-Stammes in die Mitte der Magmakammer. Zu bestaunen ist das Schauspiel auf www.bacteriographie.com unter Bacteriographie-Wissenswertes-Bacteriographie und Geologie1.

*Anmerkung: Bacillus mycoides Flügge 1886 ist der vollständige Name des sporenbildenden Bakteriums. Carl Flügge (*09.12.1847 in Hannover; gest. 12.10.1923 in Berlin) war ein deutscher Hygieniker und Hochschullehrer.*

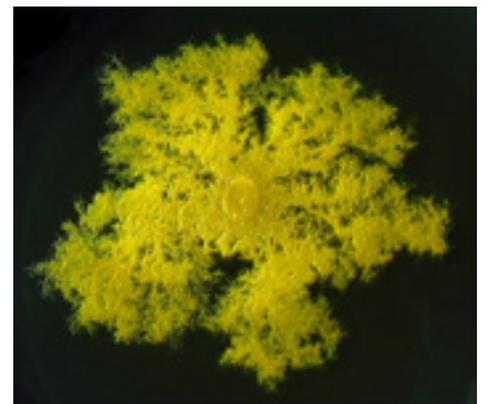
→ erich.schopf@gmx.at



***Bacillus mycoides* St26**, rechts gedreht, seltener als die linksgedrehte Form. 2 Tage, Durchmesser 5 cm



***Bacillus mycoides* St25**, links gedreht. 2 Tage, Durchmesser 5 cm



Bacillus mycoides gelb, 2 Tage, Durchmesser 5 cm. Isolat von Fasanenbrust



1995 JAHRE 2015

vielen Dank für Ihr Vertrauen

IHR SPEZIALIST FÜR LABOR,
PATHOLOGIE UND HISTOLOGIE
SEIT 20 JAHREN

MADE IN GERMANY

www.KUGEL-medical.de

KUGEL
medical

aus der industrie

Anzeige

Ohne Kompromisse

Technologien in monochromatorbasierten Mikroplattenreadern

Dr. Tobias Pusterla, BMG Labtech GmbH

Mit der zunehmenden Bedeutung von Fluoreszenz als Detektionsmethode in der biologischen und biochemischen Forschung sowie im Life-Science-Bereich hat sich im Laufe der Jahre auch die instrumentelle Analytik auf diesem Gebiet entwickelt. Neben Durchflusszytometern für die Sortierung fluoreszenzmarkierter Zellen (engl. fluorescence-activated cell sorting = FACS) und Mikroskopen zur Analyse intrazellulärer Prozesse kommen bei quantitativen Messungen leistungsstarke Mikroplattenreader zum Einsatz.

Mikroplattenreader verwenden für die Fluoreszenzdetektion entweder optische Filter oder Monochromatoren. Optische Filter überzeugen mit Sensitivität, Monochromatoren mit Flexibilität. Um beide Komponenten zu vereinen, hat die Entwicklung der Monochromatortechnologie drei Generationen durchlaufen: Einfach- und Doppel-Monochromatoren, beide gitterbasiert sowie LVF-Monochromatoren.

Im Jahr 2008 teilten sich Osamu Shimomura, Martin Chalfie und Roger Y. Tsien den Chemie-Nobelpreis für die Entdeckung und Weiterentwicklung des Grün Fluoreszierenden Proteins (GFP). Seit der Isolation des GFP aus der Quallenart *Aequorea victoria* in den frühen 60er-Jahren

[1] und dessen Klonierung in den frühen 90er-Jahren [2] wurden Hunderte Fluoro- und Chromophore für Applikationen in der Biologie, Biochemie und Life Science entwickelt. Heute zählt Fluoreszenz zu einer der meist genutzten Detektionsmethoden. Bei Fluoreszenz werden die Elektronen eines Moleküls durch die Anregung mit einer Lichtquelle in einen höheren Energiezustand versetzt. Das Licht oder die elektromagnetische Strahlung werden von der bestrahlten Substanz absorbiert und energieärmeres Licht emittiert. Fluorophore decken dabei das gesamte Farbspektrum des sichtbaren Lichts sowie Anteile von UV- und Infrarotstrahlung ab. Sie eignen sich für den Einsatz in Assays bei denen die

Fluoreszenzfarbstoffe zur quantitativen und qualitativen Markierung und Analyse biologischer Prozesse verwendet werden. Zum Einsatz kommt die Fluoreszenzdetektion etwa bei der Sortierung fluoreszenzmarkierter Zellen (FACS) mit Durchflusszytometern, der Analyse intrazellulärer Prozesse mit Mikroskopen und bei quantitativen „Mid-/High-Throughput“-Messungen durch Mikroplattenreader.

Trennen des Lichtspektrums

Aufgrund des breiten Wellenlängenbereichs der Fluoreszenzfarbstoffe erfordert die Fluoreszenzdetektion eine Lichtquelle mit einer hohen

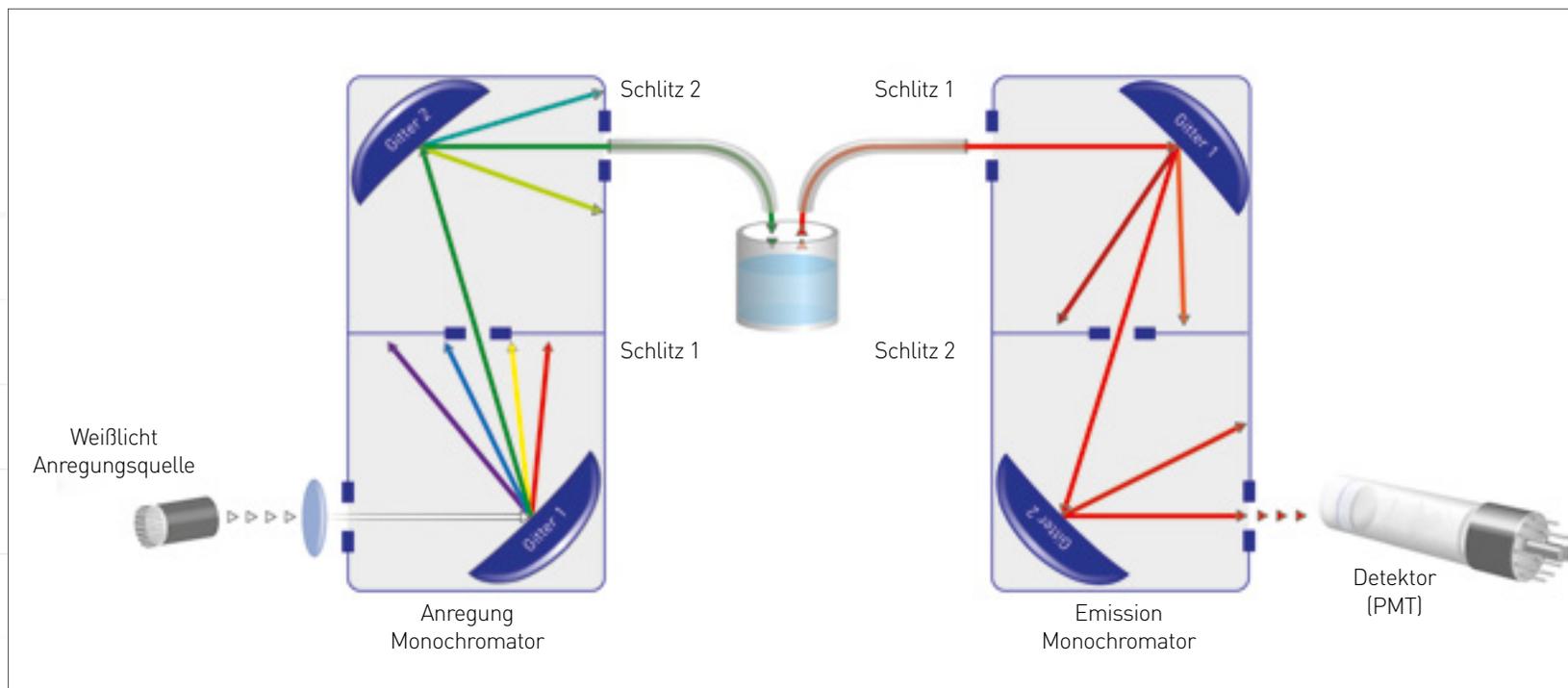
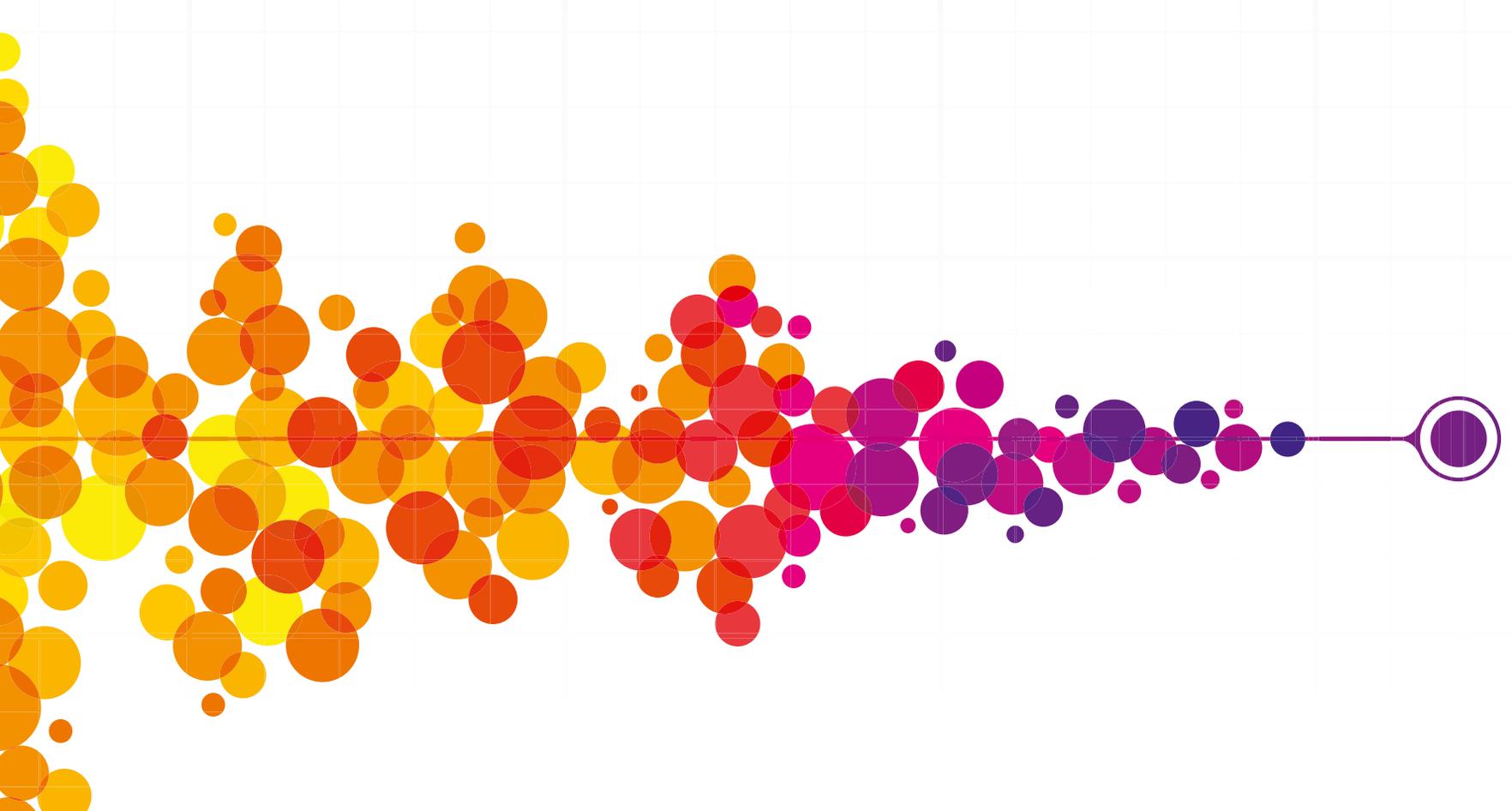


Abb. 1 Schematische Darstellung eines Doppel-Monochromators

Bandbreite für die Anregung sowie einen entsprechenden Detektor für die Emission, in der Regel ein Photomultiplier-Tube (PMT). Die Wellenlängenauswahl des Anregungslichts und die Selektion des Emissionslichts werden bei Mikroplattenreadern üblicherweise durch den Einsatz von Monochromatoren oder Filtern erreicht. Optische Filter sind mit einer dünnen Interferenzbeschichtung überzogen und separieren das Licht in festgelegte Wellenlängen. Monochromatoren (aus dem Griechischen monos, ein und chroma, Farbe) brechen das Licht mithilfe eines optischen Gitters und separieren es mechanisch in verschiedene Wellenlängen. Nutzer von Mikroplattenreadern verbinden mit optischen Filtern

eine hohe Sensitivität und mit Monochromatoren eine hohe Flexibilität. Die hohe Sensitivität der optischen Filter entsteht durch die höhere Lichttransmission im Vergleich zu Monochromatoren. Optische Filter sind auf Grund ihrer Beschaffenheit jedoch nur für bestimmte Fluorophore geeignet und dadurch weniger flexibel. Die hohe Flexibilität der Monochromatoren ergibt sich aus der mechanischen Auswahl der Wellenlängen, die auf jeden beliebigen Fluorophor angepasst werden kann. Dies spart vor allem den Kauf zusätzlicher Filter sowie deren Ein- und Ausbau. Durch die geringere Lichttransmission sind Monochromatoren jedoch weniger sensitiv. Um sowohl Flexibilität als

auch Sensitivität gewährleisten zu können haben sich Hersteller auf die Weiterentwicklung der Monochromatortechnologie spezialisiert und dabei drei Generationen durchlaufen: Gitterbasierte Einfach- und später Doppel-Monochromatoren sowie LVF Monochromatoren.

Verlorenes Licht

Mikroplattenfluorometer nutzen in der Regel zwei gitterbasierte Einfach-Monochromatoren, einen für die Selektion des Anregungs- und einen für die Selektion des Emissionslichts. Bei der Selektion der Wellenlängen mit einem gitterbasierten Monochromator wird das Weißlicht durch einen

aus der industrie

Anzeige



Tobias Pusterla, Jg. 1977, studierte Biotechnologie an der Universität Mailand, Italien. Von 2001 bis 2004 arbeitete er an der Telethon Core Facility for Conditional Mutagenesis (CFCM) in Mailand. 2009 erhielt er einen Ph.D. in Molekular- und Zellbiologie von der Open University in London und der Universität Vita-Salute San Raffaele in Mailand. Von 2009 bis 2012 war er als Postdoc Wissenschaftler für das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg tätig. 2013 kam Herr Dr. Pusterla als Product Specialist zu dem Mikroplattenhersteller BMG Labtech in Ortenberg und wurde 2014 zum International Marketing Manager des Unternehmens.

Schlitz geleitet, an einem Gitter gebeugt und aufgefächert. Durch eine Drehbewegung des Gitters wird die gewünschte Farbe oder Wellenlänge durch einen zweiten Schlitz und anschließend durch ein Bündel von Lichtleitern zu der Probe in der Mikroplatte geleitet. Das gleiche Prinzip wird auch für die Lichtemission verwendet. Ein Bündel von Lichtleitern nimmt das emittierte Licht auf und leitet es durch einen Schlitz zum Gitter, wo es wiederum gebeugt und aufgefächert wird. Durch einen zweiten Schlitz gelangt das Emissionslicht zum Detektor (PMT). Der Nachteil bei diesem System ergibt sich aus der beeinträchtigten Sensitivität der Messungen. Durch die Beugung und interne Reflexion des Lichts entsteht ein hoher Lichtverlust. Nur eine begrenzte Menge an Licht gelangt bis zur Mikroplatte und letztlich zum Detektor. Zusätzlich können durch die interne Reflexion

des Lichts auch unerwünschte Wellenlängen den Schlitz passieren und Streulicht erzeugen.

Ein Einfach-Monochromator erzeugt ca. 0,1% Streulicht, was bedeutet dass 0,1% des höchsten Detektionssignals (100 % Transmission, z. B. das komplette Anregungslicht) durch unerwünschte Wellenlängen erzeugt wird. Für die Fluoreszenz-Detektion ist die Vermeidung von Streulicht beim Einsatz eines Monochromators jedoch enorm wichtig, da das emittierte Fluoreszenzlicht in der Regel sehr viel schwächer ist als das Anregungslicht.

Streuverlust eindämmen

Um dieses Problem zu umgehen und das Streulicht deutlich zu reduzieren, haben Hersteller bei der zweiten Generation zwei Einfach-Monochromatoren zu einem Doppel-Monochromator verbunden. Der Doppel-Monochromator basiert auf dem gleichen technischen System wie der Einfach-Monochromator. Zwei Einfach-Monochromatoren werden dabei verbunden und je ein Doppel-Monochromator für die Anregung und Emission verwendet. Das Licht passiert dabei ein Gitter, gelangt durch einen Schlitz zu einem zweiten Gitter, durch einen weiteren Schlitz zu einem Bündel von Lichtleitern und darüber letztlich zur Mikroplatte (Abb. 1). Durch die vierfache Lichtbeugung erreicht insgesamt weniger Licht die Probe und letztlich den Detektor. Dennoch verbessert der Doppel-Monochromator die Wellenlängengenauigkeit und reduziert das Streulicht auf bis zu 0,0001%.

Die dritte Generation folgte 2013 mit der Entwicklung des Clariostar, ein Multifunktions-Mikroplattenreader des deutschen Herstellers BMG Labtech. Der Reader basiert auf linear variablen Filtern (LVF) Monochromatoren des Herstellers. Im Gegensatz zu den Monochromatoren der ersten und zweiten Generation nutzt ein LVF Monochromator weder ein disperses Element noch bricht er das Licht auf mechanische Weise. Mit der neuen Monochromatortechnologie lässt sich jede Wellenlänge über linear variable Filter einstellen. Die LVF Monochromatoren bestehen aus je einem linear variablen Langpass- und Kurzpassfilter. Die spektralen Eigenschaften des Filters variieren dabei linear vom einen Ende des Filters zum anderen. Der Langpassfilter bildet die steigende Flanke des Filters und lässt nur Wellenlängen in einem hohen nm-Bereich passieren. Der Kurzpassfilter bildet entsprechend die fallende Flanke des Filters und lässt nur Wellenlängen in einem niedrigen nm-Bereich passieren. Durch die unabhängige Seitwärtsbewegung des Langpass- und Kurzpassfilters zueinander wird das Licht in dis-

tinkte Wellenlängen (320 bis 850 nm) separiert und die Bandbreiten von 8 bis 100 nm eingestellt. Der Multifunktionsmikroplattenreader Clariostar nutzt zwei LVF-Monochromatoren, einen für die Anregung und einen für die Emission. Zusätzlich trennt ein linear variabler dichroitischer Spiegel das Anregungs- und Emissionslicht voneinander und reduziert unerwünschte Wellenlängen (Abb. 2).

Auf ganzer Bandbreite

Die LVF Monochromatortechnologie umgeht die Nachteile gitterbasierter Monochromatoren und vereint Flexibilität und Sensitivität in einem Mikroplattenreader. Das System übertrifft gitterbasierte Monochromatoren mit einer Lichttransmission von 80%. Dieser Wert ist vergleichbar mit der Lichttransmission filterbasierter Mikroplattenreader. Durch das Fehlen eines dispersen Elements und der damit verbundenen internen Lichtreflexion entsteht kein Streulicht wie bei konventionellen Monochromatoren.

Die Bandbreiten lassen sich mit den LVF-Monochromatoren kontinuierlich einstellen. Sowohl Filter als auch Monochromatoren selektieren keine spezifische, sondern eine Reihe von Wellenlängen. Die Einstellung des Anregungs- und Emissionslichts mit Filtern und Monochromatoren wird anhand spezieller Bezeichnungen (z. B. 340BP10, 560BP25, etc.) vorgenommen. Die Bezeichnung gibt den Wellenlängenbereich (340, 560) und die Bandbreite (10, 25) an. Die Einstellung 340BP10 beispielsweise filtert einen Wellenlängenbereich zwischen 335 und 345 nm. Filter können für jede Bandbreite gebaut werden (in der Regel größer als 3 nm), müssen jedoch je nach Assay zugekauft werden. Gitterbasierte Monochromatoren sind bei der Auswahl der Wellenlängen beschränkt, da die Bandbreite über die Breite der lichtdurchlässigen Schlitze bestimmt wird – je breiter der Schlitz desto größer die Bandbreite. Die Auswahl der Wellenlängen mit gitterbasierten Monochromatoren kann auf drei Wegen erfolgen: Entweder über einen fixen Schlitz, was die Auswahl auf eine Bandbreite beschränkt, über einen Revolver mit einem definierten Set aus Schlitzen und den entsprechenden Bandbreiten oder über einen breitenverstellbaren Schlitz für die Auswahl unterschiedlicher Bandbreiten. In allen drei Fällen sind die Bandbreiten jedoch auf ein Maximum von 20 bis 25 nm beschränkt. Das spezielle System von LVF Monochromatoren erlaubt kontinuierlich einstellbare Bandbreiten bis 100 nm, vierfach mehr als konventionelle Monochromatoren. Abhängig von dem spezifischen Anregungs-/Emissionsspektrum eines Fluorophors erhöht die Verwendung



EDAR 3

3rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM
ON THE ENVIRONMENTAL DIMENSION
OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

17-21 May
2015

WERNIGERODE
GERMANY



conventus
CONGRESSMANAGEMENT

www.antibiotic-resistance.de

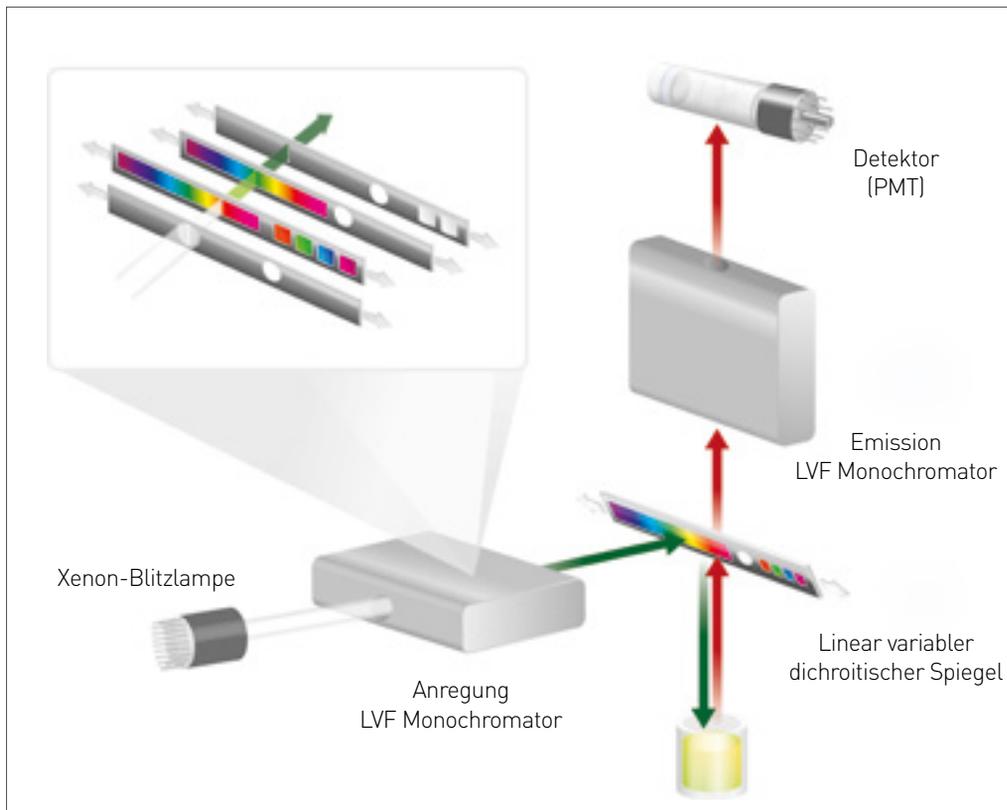


Abb.2 Schematische Darstellung eines LVF Monochromators von BMG Labtech

einer Bandbreite größer als 25 nm die Sensitivität bei lumineszenzbasierten Applikationen [3].

Obwohl bereits einige Mikroplattenreader beide Systeme (Filter und Monochromatoren) enthalten, konnten die beiden Detektionstechnologien bislang nicht miteinander kombiniert werden. Die Problematik ergibt sich daraus, dass Monochromatoren und Filter separate Lichtwege mit unterschiedlichen Eigenschaften benötigen die bislang nicht vereint werden konnten. Das System des Herstellers BMG Labtech enthält neben linear variablen Filtern auch Halterungen für fixe Filter, wodurch Monochromatoren und Filter denselben Lichtweg nutzen und kombiniert werden können. Dies ermöglicht z.B. die Anregung mit einem Filter und das Scannen des Emissionsspektrum bzw. umgekehrt. Darüber hinaus ist das System des Clariostar vergleichbar mit dem eines Mikroskops. Die Software steuert eine Reihe motorisch angetriebener Spiegel, die das Licht auf direktem Weg entweder bis zur Ober- oder Unterseite der Mikroplatte leiten. Im Gegensatz zu gitterbasierten Monochromatoren nutzt der Clariostar keine Lichtleiter, sodass das Licht auf direktem Weg auf den Wellboden trifft und eine Lichttransmission von bis 97 % ermöglicht. Die Hauptursache für den hohen Lichtverlust bei Lichtleitern sind die Lücken zwischen den Fasern der Lichtleiter.

Dank der LVF Monochromatoren überzeugt die dritte Generation durch eine Vielzahl an Vorteilen gegenüber bisheriger Monochromatoren: Eine höhere Sensitivität vergleichbar mit Filtern, eine bis zu vierfach größere Bandbreite und die Leitung des Lichts auf direktem Weg ohne den Einsatz von Lichtleitern. Alle Eigenschaften garantieren kompromisslose Sensitivität und Flexibilität in allen Detektionsmethoden.

→ tobias.pusterla@bmglabtech.com

Literatur

- [1] Shimomura, O. et al. (1962) *J. Cell Comp. Physiol.* 59 (3): 223-39
- [2] Prasber, D. et al. (1992) *Gene* 111 (2): 229-33
- [3] www.dddmag.com/webinars/2013/11/enhanced-protein-protein-interactions-living-cells-using-nanobret-assay-and-clariostar

Bild: © istockphoto.com | Rachael Arnott



Sichere Dampfsterilisation kritischer Komponenten

Die ultra-reinen Beutel erfüllen kritischste Anforderungen an den Sterilisationsprozess. Sie eignen sich beispielsweise zur Sterilisation von Edelstahlausrüstung, Probefläschchen oder Spritzen. Easy-Tear Cleansteam Beutel werden in Pharmaqualität aus HDPE (High Density Polyethylen) und Tyvek gefertigt und weisen beste Leistungsdaten hinsichtlich der Materialstärke und Reinheit sowie der Rückhaltung mikrobieller Kontaminationen auf. Ein Indikator wechselt die Farbe, sobald er Dampf ausgesetzt wurde. Die Beutel lassen sich ohne Werkzeug (Messer, Schere) leicht öffnen, sodass die Freisetzung von Partikeln, die bei Einsatz von Schnittwerkzeugen auftritt, vermieden und das Risiko einer unbeabsichtigten Schädigung von Handschuhen minimiert wird.

www.pall.de

Schraubdeckelgefäße

Erweiterter Volumenbereich



Mit der Einführung der beiden Schraubdeckelgefäße 15 ml und 50 ml decken die Eppendorf Tubes® jetzt den gesamten Volumenbereich von 0,5 ml bis 50 ml ab. Der neu gestaltete Schraubdeckel gewährleistet nicht nur optimale Verschlussicherheit, sondern stellt mit der geriffelten und mehrflächigen Seitenkontur auch einen rutschfesten Griff sicher. Diese optimierte Handhabung erleichtert ebenfalls ein sicheres Öffnen und Verschließen der Gefäße

mittels Einhandbedienung. Die Conical Tubes sind nicht nur steril und pyrogenfrei, sondern auch noch frei von DNasen, RNasen sowie von humaner und bakterieller DNA. Dadurch sind sie sowohl für zellbiologische Anwendungen als auch für Laborprotokolle in der Mikro- und Molekularbiologie im sterilen Bereich geeignet.

→ www.eppendorf.com



125 Jahre Pfeiffer Vacuum

Pünktlich zum Jubiläum präsentiert Pfeiffer Vacuum neben einer neuen Online-Erlebniswelt zu seinen Vakuumlösungen (www.pfeiffer-vacuum-solutions.de) eine Reihe neuer Produkte. Diese stellt das Unternehmen auf der ComVac, der internationalen Leitmesse der Druckluft- und Vakuumtechnik, im Rahmen der Hannover Messe vom 13. bis 17. April 2015 vor. Die Produkte von Pfeiffer Vacuum kommen in Fertigungsprozessen zum Einsatz, deren Endprodukte das tägliche Leben beeinflussen. Vakuumtechnik ist im Alltag allgegenwärtig – oft ohne dass die Endanwender es wissen. Auch in der Lebensmittelproduktion spielen Pfeiffer Vacuum Lösungen eine entscheidende Rolle. Ohne sie könnten keine unter Vakuum gefriergetrockneten Produkte wie Instantkaffee oder Milchpulver hergestellt werden.

www.pfeiffer-vacuum.de



Maximale Probenrückgewinnung

Die neuen Low-Retention-Pipettenspitzen von Sarstedt ermöglichen eine höhere Probenrückgewinnung dank optimierter Oberfläche. Insbesondere beim Pipettieren von viskosen oder detergenghaltigen Flüssigkeiten verbleibt leicht ein Probenrest in der Pipettenspitze. Diese mögliche Fehlerquelle kann durch die neuen Low-Retention-Pipettenspitzen von Sarstedt ausgeschlossen werden. Neben der Erhöhung der Pipettiergenauigkeit besteht so auch die Möglichkeit, den Verlust teurer Reagenzien wie Restriktionsenzyme oder Polymerasen zu minimieren. Zusätzlich zu Low-Retention-Pipettenspitzen in Biosphere® plus-Qualität bieten wir auch Standardpipettenspitzen mit oberflächenoptimierten Eigenschaften an.

www.sarstedt.com

les gibt

Glasgefäße

Produkte aus Glas bei Semadeni

Kunststoffprodukte kommen im Labor täglich zum Einsatz. Bei einigen Anwendungen, etwa in Verbindung mit aggressiven Chemikalien, stoßen sie aber an ihre Grenzen. Der Kunststoffspezialist Semadeni bietet deshalb als Ergänzung ab sofort auch Glasprodukte der Marke Duran® an. Die Messgefäße und Flaschen aus Borosilikatglas sind in verschiedenen Größen erhältlich.

→ www.semadeni.com



Filtereinheiten

Mit hydrophober Fluoropore-Membran

Millex Filtereinheiten von Merck mit der hydrophoben Fluoropore-Membran sind ideal für das Sterilisieren von Gasen, Belüften von sterilen Behältern und Sterilisieren oder Klärfiltrieren von organischen Lösungen geeignet. Die Spezialfiltereinheiten schützen Hemodialyse-Transducer vor Blut und Feuchtigkeit. 50 mm Millex Filtereinheiten werden auch zum Schutz von Vakuumleitungen eingesetzt. Alle Einheiten sind beidseitig verwendbar.



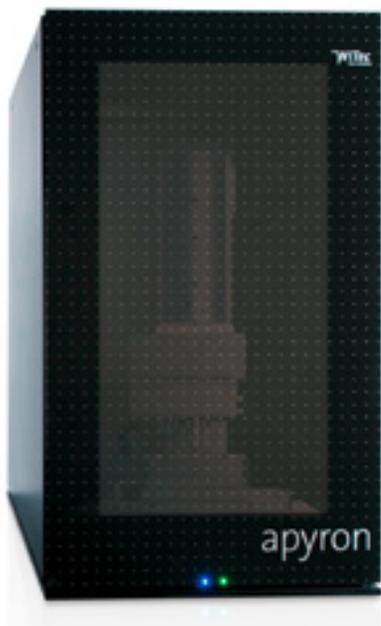
→ www.merckmillipore.com



Prüfen Sie die Dichtigkeit Ihrer Verpackungen!

Verpackungstester von Dinkelberg analytics sind seit fast 20 Jahren sowohl in Laboren als auch in der Produktion zu finden. Nun wurde eine neue, verbesserte Version des Prüfgeräts entwickelt: Das Gehäuse ist nahtlos verarbeitet und der gesamte Verpackungstester hat keine störenden Schläuche oder Schrauben mehr an der Oberfläche. Das Gerät ist leicht zu säubern und äußerst stabil. Der verbesserte Klappmechanismus garantiert eine vollständige Vermeidung jeglichen Lufteinlasses. Der Benutzer kann zwischen vier einstellbaren Haltezeiten und einem Druckspektrum von 0 mbar bis -500 mbar entscheiden. Der verbesserte Verpackungstester kann für nahezu alle Verpackungen verwendet werden, die Füllgas beinhalten.

www.analytics-shop.com



Mikroskopie trifft auf Spektroskopie

Die Ulmer Firma WITec stellt ihr neues, vollautomatisches und nutzerfreundliches Raman Imaging-System Apyron vor. Das Gerät liefert dank unvergleichbarer spektraler Auflösung dreidimensionale, konfokale Raman-Informationen – und das bei einfachster Bedienung. Die Laserleistung ist exakt und dabei ganz leicht – nur über einen Mausklick – steuerbar. Dies sorgt für reproduzierbare Messbedingungen. Das UHTS 600, ein neues Spektrometer mit einer fokalen Länge von 600 mm, wurde speziell für dieses automatisierte Raman-System entwickelt. Damit lassen sich hervorragende Bilder bei gleichzeitig höchster spektralen Auflösung und niedriger Laserleistung erzielen. Damit übertrifft Apyron alle bisher auf dem Markt befindlichen Raman-Mikroskope.

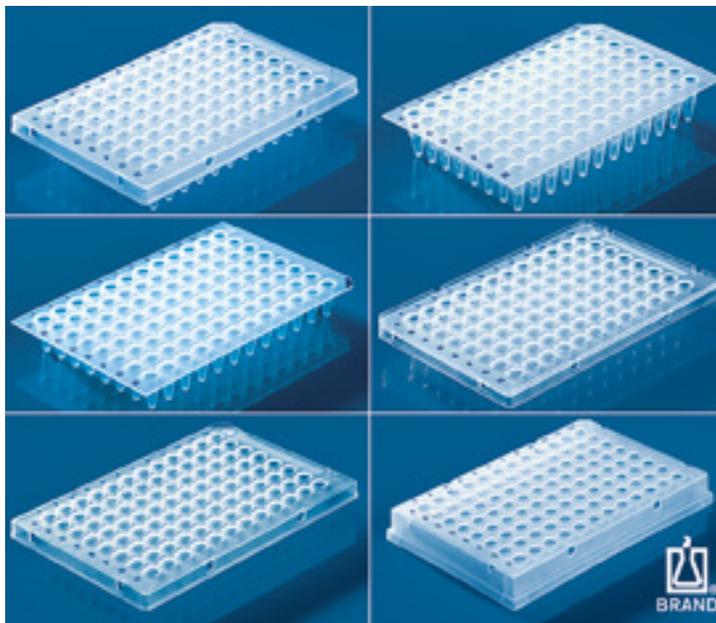
www.witec.de



Schnelle, einfache und sichere Arbeitsweise

In der Chemie, Biochemie, Pharmazie und der Life Sciences sind langwierige sowie umweltgefährdende Arbeitsmethoden etabliert. Mit modernen Mikrowellenlaborgeräten können viele dieser Arbeiten effizienter gestaltet werden. So bieten sich für diese klassischen Arbeitsgebiete als Alternative folgende Mikrowellen-Labormethoden an: Feuchte- und Feststoffgehalt (auch von lösemittelhaltigen Proben), schnelle Trocknung als Alternative zum Vakuum-Trockenschrank, Fett- und Ölgehalt ohne Chemikalien sowie die nasschemische Extraktion, mikrowellenbeschleunigte Lösemittel-Extraktion (MASE) als Alternative zur Soxhlet-Extraktion, Mikrowellen-Säure-Aufschluss zur Bestimmung des Elementgehaltes und viele weitere Methoden.

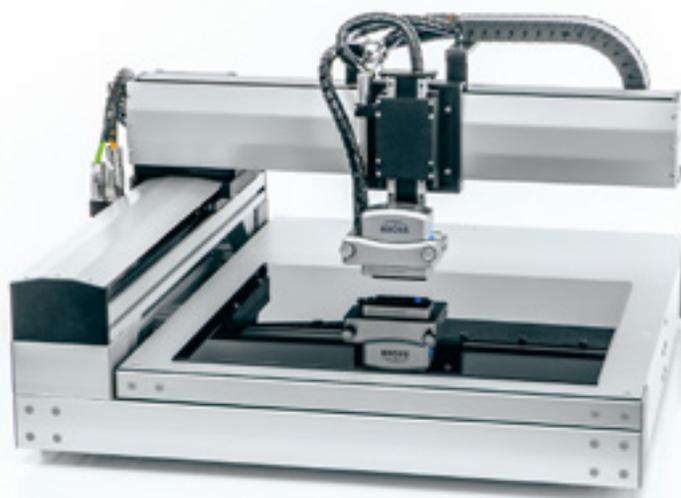
www.cem.de



Für jeden das passende Produkt

Brand hat das PCR-Produktsortiment stark erweitert und bietet für die höchsten Ansprüche die optimalen Artikel an. Durch die Produktion unter Einsatz neuester Reinraumtechnik und Verwendung von Hochleistungswerkzeugen wird eine gleichbleibend hohe Qualität von Charge zu Charge garantiert. Neben Einzelgefäßen, 8er- oder 12er-Streifen und 24- bzw. 48-well-Platten stehen nun insgesamt 17 96-well-Platten und vier 384-well Platten zur Verfügung. Die blaue, alphanumerische Codierung und blaue Cut-Corner-Markierung bei den meisten 96-well-Versionen erleichtern die Orientierung und helfen bei der sicheren Identifikation der Proben.

www.brand.de



Robotergestützte Messung der freien Oberflächenenergie

Krüss stellt den Large Surface Analyzer (LSA) vor, der einen Positionierroboter mit dem mobilen Kontaktwinkelmessinstrument Mobile Surface Analyzer (MSA) kombiniert. Das System bestimmt schnell und vollautomatisch die freie Oberflächenenergie großer Proben an beliebiger Position. Aufgrund der einfachen Handhabung und Programmierung ist diese robotergestützte, wissenschaftliche Oberflächenanalyse besonders für die Qualitätssicherung gereinigter, vorbehandelter oder beschichteter Materialien geeignet. Das vom Roboter bewegte MSA ist mit einer Messzeit von weniger als 1 s das schnellste auf dem Markt befindliche mobile Instrument zur Bestimmung der freien Oberflächenenergie mit zwei Testflüssigkeiten.

www.kruss.de



Ihr automatisiertes digitales Mikroskop

Smartzoom 5 ist Ihr ideales smartes Digitalmikroskop für Anwendungen in der Qualitätssicherung in praktisch allen Industriebereichen. Dieses voll automatisierte Mikroskop, das mit dedizierten Komponenten für Qualitätssicherung und -kontrolle ausgerüstet ist, lässt sich schnell und einfach einrichten. Es ist so einfach zu bedienen, dass selbst ungeschulte Nutzer hervorragende Ergebnisse erzielen. Wie einfach? Smartzoom 5 bietet einen Makro-Aufzeichnungsmodus, der den Workflow für wiederholte Probenanalysen desselben Typs Schritt für Schritt verbessert.

www.zeiss.de



Unterstützung für die Brustkrebsforschung

Integra Biosciences bietet nun Pipetgirl an – ein limitiertes, pinkfarbenedes Sondermodell des Pipetboy acu 2. Im Rahmen ihrer Kampagne „Pipetgirl – lassen Sie uns Brustkrebs gemeinsam bekämpfen!“ wird Integra dieses Jahr bei jedem Einkauf eines Pipetgirl 10 € an ausgewählte Forschungsinstitute spenden, die sich darauf spezialisiert haben, ein Heilmittel gegen Brustkrebs zu finden. Die Pipetgirl-Pipettierhilfe vereint alle wesentlichen Eigenschaften für die produktive Arbeit mit serologischen Pipetten: Präzision, Geschwindigkeit, Benutzerfreundlichkeit, hoher Bedienkomfort, lange Akkulaufzeit und Zuverlässigkeit. Jede Pipetgirl-Pipettierhilfe hat eine 3-Jahres-Anschlussgarantie.

www.integra-biosciences.com

Pipetten

Kombination aus Sicherheit und Perfektion

Die Picus NxT bietet Ihnen klare Vorteile bei der Einhaltung von Vorschriften in streng regulierten Bereichen. Zu jeder Pipette gehört ein Zertifikat über eine akkreditierte Drei-Punkt-Kalibrierung. Das hochwertige Design der Picus NxT, das von der preisgekrönten Picus übernommen wurde, bietet dank praktisch angeordneter Soft-Key-Bedientaste und elektronischem Spitzenabwurf höchsten Bedienkomfort und minimiert Ihren Arbeitsaufwand. Das komfortable Design des Griffs und des Fingerbügels lässt die Picus NxT leicht in der Hand liegen, ohne dass Sie die Pipette fest umklammern



müssen. Kaum zu glauben, dass eine elektronische Pipette so leicht sein kann – sie wiegt nur 100 g.

→ www.sartorius.de

Affinitätsäulen

Fit in den Frühling mit Vitaminen!

Die LCTech GmbH hat mit BioteX eine Affinitätsäule entwickelt, die mit einer schnellen Aufreinigungszeit unter zwei Stunden (abhängig vom Probenvolumen), sehr guten Wiederfindungen (Biotin > 90%) und einer langen Haltbarkeit von 9 Monaten überzeugt. BioteX ermöglicht die effektive Aufreinigung des Biotins aus verschiedenen Probenmaterialien und die parallele Probenvorbereitung bei der Nah-

rungsmittelanalyse mittels UV-Bestimmung für die Analytik mittels HPLC oder LC/MS. Die 3 ml Polypropylensäule ist für die manuelle ebenso wie für die automatisierte Bearbeitung geeignet.



→ www.lctech.de



Sonderaktion bis 30.06. für flüssige Abfälle!

Einfach und sicher entsorgen: Sammelbehälter mit Sicherheitstrichter sind für kurze Zeit als Set zum Sonderpreis erhältlich. Das selbstschließende Kugelventil stoppt austretende Dämpfe, Rührstäbchen und grobe Verunreinigungen werden durch das Schmutzsieb aufgefangen. Der Spritzschutz sorgt für gleichmäßiges Abfließen ohne Spritzer. Kanister aus elektrisch leitfähigem PE-HD mit Erdungsanschluss verhindern außerdem statische Aufladungen und wirken Zündgefahren entgegen. Im Vergleich zu Edelstahlbehältern haben die Kunststoffbehälter außerdem einen erheblichen Gewichtsvorteil. Dank integrierter Füllstandskontrolle laufen keine Behälter mehr über. Bis zum 30.06.2015 werden Trichter und Sammelbehälter als günstige Komplettsätze angeboten.

www.scateurope.com



labor&more

Verlag

succidia AG
Verlag und Kommunikation
Rösslerstr. 88 · 64293 Darmstadt
Tel. +49 6151-360 56-0
Fax +49 6151-360 56-11
info@succidia.de · www.succidia.de

Herausgeber

Jörg Peter Matthes [JPM]¹

Wissenschaftlicher Direktor

Prof. Dr. Jürgen Brickmann [JB]²
brickmann@succidia.de

Redaktion

Claudia Schiller [CS], Leitung³
schiller@4t-da.de

Dr. Wolfram Marx [WM]⁴
marx@succidia.de

Carmen Klein [CK]⁵
klein@succidia.de

Prof. Dr. Jürgen Brickmann [JB]
brickmann@succidia.de

Jörg Peter Matthes [JPM]
jpm@4t-da.de

Dr. Gerhard Schilling [GS]
g.j.schilling@t-online.de

Wissenschaftliche Beratung

Dr. Gerhard Schilling [GS]⁶
g.j.schilling@t-online.de

Anzeigenverkauf

Timo Dokkenwadel⁷
dokkenwadel@succidia.de

Natalia Villanueva Gomes⁸
villanueva@succidia.de

Julia Klomann⁹
klomann@succidia.de

Anzeigenverwaltung

Svenja Rothenhäuser¹⁰
rothenhaeuser@succidia.de

Konzeption, Layout, Produktion

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

Jannette Jochum¹¹ · jochum@4t-da.de
Tel. +49 6151-8519-29

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Philippe A. Bopp
Department of Chemistry,
Université Bordeaux 1, Frankreich

Prof. Dr. Horst Hahn
Geschäftsführender Direktor,
Institut für Nanotechnologie,
Karlsruher Institut für Technologie

Prof. Dr. Dr. h.c. Henning Hopf
Institut für Organische Chemie,
Technische Universität Braunschweig

Prof. Dr. Rüdiger Kniep
Direktor Anorganische Chemie,
Max-Planck-Institut für Chemische
Physik fester Stoffe, Dresden

Prof. Dr. Paul G. Layer
Entwicklungsbiologie und
Neurogenetik, Institut für Zoologie,
Technische Universität Darmstadt

Prof. Dr. Reinhard Renneberg
Full Professor of Analytical Biotechnology
Hong Kong University of Science and
Technology (HKUST), Hongkong, China

**11. Jahrgang – 10 Ausgaben p.a.
+ 4 internationale Ausgaben**
z. Z. gilt die Anzeigenpreisliste 09/2014.

Preis
Einzelheft 15 €

Jahresabo (10 Ausgaben)
Deutschland: 115 € zzgl. 7% MwSt.
Ausland: 134,50 €

Heftbestellung
laborundmore@succidia.de

Druck
Frotscher Druck GmbH
Riestraße 8 · 64293 Darmstadt
www.frotscher-druck.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.

ZKZ 75010
ISSN 1866-5217



Mitglied der Informationsgesellschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V. (IVW), Berlin

GOGREEN

Der CO₂-neutrale Versand mit der Deutschen Post

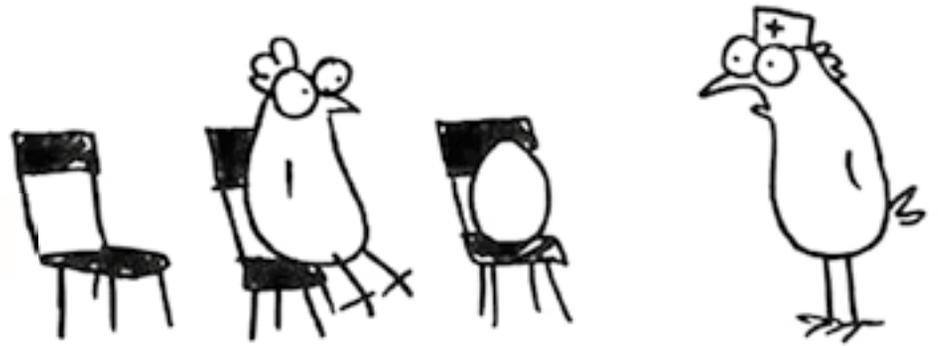


Verlag & Kommunikation

www.laborundmore.de

Ende

SO - UND WER WAR JETZT ZUERST DA?



Osterbräuche

Jeder begeht das Fest anders

Tschechien

Hier geht es an Ostern etwas derber zu. Am sogenannten „Peitschen-Montag“ schlagen die Männer den Frauen ganz leicht auf die Beine ohne sie dabei zu verletzen. Das soll Jugend, Schönheit und Gesundheit bringen. In bestimmten Orten darf die Frau im gegenzug dem Mann einen Eimer kaltes Wasser über den Kopf schütten.



Bulgarien

„Vorsicht Eier!“ müsste es hier heißen, denn in Bulgarien werden die Eier nicht versteckt, sondern geworfen! In der Regel sind es rohe Eier die auf Kirchenmauern oder Familienmitglieder geworden werden. Mit gekochten Eiern, kann man sich am Ostersonntag bei der Kirche duellieren. Der, dessen Ei dabei nicht kaputt geht, dem steht ein glückliches Jahr bevor.



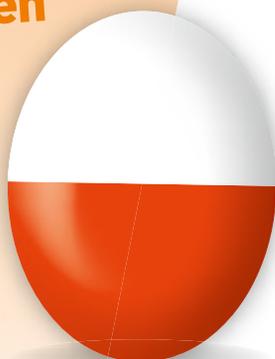
England

Hier werden die Eier nicht gegessen, sondern kaputt gemacht. Die Kinder stellen sich an einem Hügel auf und lassen die bunten Eier so oft herunterrollen, bis die Schale vollständig kaputt ist. Das nennt sich dann „Egg-Rolling“.



Polen

Stichwort: Wasserschlacht! Früher haben sich die Menschen an Ostern nur leicht mit Wasser bespritzt, heute dagegen schüttet man das Wasser auch schon eimerweise über den Kopf. Der Brauch soll an die Taufe des Prinzen Miesko I. erinnern, der den Polen vor vielen Jahrhunderten das Christentum brachte.



„Nichts ist gesünder als ein als sinnvoll empfundenenes Leben“
Klaus Meyer-Abich, Naturphilosoph



Wie, du machst nicht wirklich Sport? Jeder macht doch irgendeinen Sport.

Ja eben, jeder! Das ist mir einfach zu Mainstream!



Foto: © istockphoto.com | ofgabonitoo, kaccuk, budzik, maybor60

Foto: www.Facebook.com



Extrem schnell stabile Wägenergebnate Selbst bei turbulenten Bedingungen

Ohne Windschutz extrem schnell zu stabilen Ergebnissen

Die neuen XPE-Präzisionswaagen liefern sogar unter ungünstigsten Bedingungen extrem schnell stabile Ergebnisse. Dank der innovativen SmartPan™-Waagschale werden Einschwingzeiten nahezu halbiert. Selbst in Abzugsschränken werden schnell stabile Wägenergebnate mit verbesserter Wiederholbarkeit erzielt. erschüttete Substanzen verbleiben in der darunterliegenden Schale und können sicher entsorgt werden.

- Die Einschwingzeit wurde nahezu halbiert
- Die Wiederholbarkeit wurde nahezu verdoppelt
- Kein Windschutz erforderlich



Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, 35396 Gießen, Tel.: +49 (0)641 507 444, Labor.DZ@mt.com

► www.mt.com/xpe-precision

METTLER TOLEDO



Impress Yourself

Die neuen Eppendorf Cell Culture Consumables

Ihre Zellen werden von dieser komplett neuen Produktlinie begeistert sein. Über 50 Jahre Erfahrung haben wir für die Eppendorf Cell Culture Consumables auf den Punkt gebracht. Mit innovativem Design, vorbildlicher Sicherheit und Reinheit. Von Experten entwickelt. Für Perfektionisten. Impress yourself!

- > Herausragende Qualität, Klarheit, Reinheit und Sterilität für konsistente Zellkulturbedingungen
- > Verbessertes Design für mehr Sicherheit und Ergonomie
- > Maximaler Schutz während Inkubation, Lagerung und Transport



www.eppendorf.com/cc