



succidia

ZKZ 75010

Fokus Mikrobiologie

labor&more

02.16

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



Medienpartner der Jahrestagung 2016 der Vereinigung
für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM)



*Mensch und Keim -
Freund und Feind*

Täglich sind wir im Ring mit den
Mikroben. Als Trainingspartner
halten Sie unser Immunsystem fit,
als Krankheitserreger sind sie
eine ständige Bedrohung.

Bioinformatik Neue Infrastrukturen

Prof. Dr. Andreas Tauch,
Prof. Dr. Frank Oliver Glöckner

Immunproteomik Tanz der Proteine

Prof. Dr. Michael Hecker,
Prof. Dr. Barbara Bröker

Krankenhaushygiene Opportunistische Pilze

Prof. Dr. Herbert Hof

Maximale Transfektions-Effizienz mit ZymoPURE™

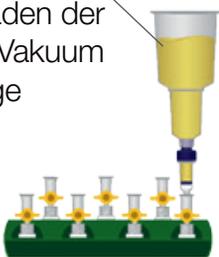
Besuche uns auf der
VAM 13-16.03.2016
Jena, Stand 17

ZymoPURE™ Midi & Maxi Plasmid Prep in

18
min

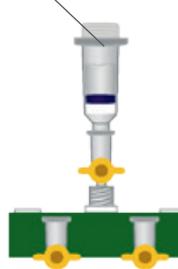
Binden

Rasches Beladen der Säule mittels Vakuum oder Zentrifuge



Waschen

Für ultra-reine Endotoxin-freie Plasmid-DNA



Eluieren

Transfektions-fertige Plasmid-DNA



ZymoPURE™ Sonderaktion

GRATIS EZ-Vac™ Vacuum Manifold
bei der Bestellung von
2 beliebigen ZymoPURE™ Kits*

* Nur in Deutschland verfügbar und solange der Vorrat reicht. Das Angebot endet am 15.07.2016. Ausschlüsse sind möglich.

DNA
Purification
Made Simple™


ZYMO RESEARCH
The Beauty of Science is to Make Things Simple

GRATIS
EZ-Vac™ 

„Spiel mit dem Tod“

Immer wieder taucht der Tod auf. Natürlich früher, als die meisten das sich wünschen. Auch der alte Molière hat sich schon damit beschäftigt und so wurde Argan, der sich fürchtet zu sterben, zum Liebling vieler Theaterbesucher. Die Verliebten Angélique und Cléante wollen nicht mehr leben, wenn sie nicht vereint sein können. Argans zweite Frau Béline wartet nur darauf, dass er stirbt, weil sie auf das Erbe spitz ist. Als krönender Abschluss stellt sich Argan tot, um die wahren Gefühle seiner Frau und seiner Tochter herauszufinden.

In diesem Heft gehört die Bühne den Mikroorganismen – die unsichtbar den Lebensraum mit uns teilen. Auch auf dieser Bühne des Lebens gibt es die Guten und die Bösen, diejenigen, ohne die wir nicht leben können, und diejenigen, die uns krank machen oder den Tod bringen. Beispielsweise sind nur wenige der vielen bekannten Pilze für den Menschen schädlich. Wir haben uns im Heft mit Pilzinfektionen beschäftigt. Man kennt, vielleicht auch nur vom Hören und Sagen, Fußpilz, Nagelpilz, Hautpilz oder Genitalpilz. Doch Pilze sind flexibel und gelangen auch über den Darm in die Blutbahn. Auf diese Weise befallen sie erst völlig unauffällig Organe und Gelenke, die Lungen o. Ä. Diese Art von Pilzinfektion wird häufig erst sehr spät erkannt und oft wird die Pilzinfektion als Ursache der Beschwerden gar nicht erst in Betracht gezogen. Tückisch auch, dass Pilzinfektionen oft mit der Abwehrschwäche des Immunsystems einhergehen und deshalb bei den bereits Kranken gehäuft auftreten.

Eine zunehmende Bedrohung für den Menschen stellen die bakteriellen Infektionserreger dar, die Resistenzen gegen Antibiotika entwickelt haben und weltweit immer mehr Todesopfer fordern. Nach aktuellen Hochrechnungen sollen künftig mehr Menschen an diesen Keimen sterben als derzeit jährlich an Krebs und Diabetes zusammen. Höchste Zeit, dass sich auch die Politik dieses Themas annimmt. So stand das Thema im letzten Jahr in Elmau ganz oben auf der Agenda.

Die Biester, die uns aktuell bedrohen, sind die Grippeviren. So raffte die „Spanische Grippe“ als erste große Epidemie des 20. Jahrhunderts im Winter 1918/19 rund 20 Millionen Menschen dahin. Allein in Deutschland starben 225.000. Seitdem gab es rund alle zwanzig bis dreißig Jahre eine ähnlich aggressive Grippeepidemie. 1968/69 war es die Hongkonggrippe, die weltweit auftrat. Bedrohlich ist die Fähigkeit dieser sogenannten Influenzaviren, ihre Gestalt zu wandeln. Vogelgrippe – klingt ja ganz nett,

ist aber der Influenza Typ A und gilt als extrem gefährlich. Nur selten, so ist zu lesen, kommen Influenzaviren des Typs C vor. Sie sind bei Hunden und Schweinen häufiger, seltener bei uns Menschen. Husten, Schnupfen, Heiserkeit – zu dieser Zeit bei uns im mittleren Europa – die Themen in Familien und im Business.

Auch deshalb hat diese Ausgabe von Labor&More einen „Erregerschwerpunkt“. Es kann ja nicht schaden, darüber von klugen Leuten etwas zu lernen. Es sollte aber auch den Blick auf das Positive im Leben nicht verstellen. Vielleicht auch deshalb gilt das Stück „Der eingebildete Kranke“ von Molière als Komödie. Dabei war es zugleich sein letztes Werk. Bei der vierten Vorstellung, am 17. Februar 1673, erlitt er einen Blutsturz. Er starb noch in seinem Kostüm.

→ **Jörg Peter Matthes**
Verleger



Honoré Daumier: Der eingebildete Kranke

Diese Ausgabe von labor&more ist anlässlich der Jahrestagung 2016 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) schwerpunktmäßig den aktuellen und vielfältigen Themen der Mikrobiologie gewidmet.

infrastrukturelles

bioinformatik

08 de.NBI und GFBio

Prof. Dr. Andreas Tauch,
Prof. Dr. Frank Oliver Glöckner



molekularbiologisches

proteinbiosynthese

14 Don't stop me now!

Dr. Jürgen Lassak, Prof. Dr. Kirsten Jung



basics

- 01 editorial
- 03 apropos
- 04 researched
- 06 markt & forschung
- 19 buchtipp
- 33 naturstoff
- 52 events
- 54 was es alles gibt
- 55 impressum
- 56 Ende.

infektionsbiologisches

immunproteomik

20 Vom Genom über das Proteom

Prof. Dr. Michael Hecker,
Prof. Dr. Barbara Bröker



antibiotikaresistenz

28 Molekulare Epidemiologie bakterieller Krankheitserreger

Dr. Stefanie Willems,
Dr. Alexander Mellmann



medizinisches

krankenhaushygiene

34 Pilze als Erreger

Prof. Dr. Herbert Hof

wissenswertes

kultur&wissenschaft

40 Needham's question

Prof. Dr. Philippe Bopp



analytisches

analytik&methoden

Pathogene E. coli

44 Molekulare Typisierung

Dr. Lothar Beutin, Dr. Sabine Delannoy,
Cedric Woudstra, Dr. Patrick Fach

mykologisches

mykotherapie&more

48 Heilende Pilze

Dr. Jochen Kurth



apropos

... Sauerstoffmangel

Wer selber an Asthma leidet oder den Asthmaanfall eines Bekannten mitbekommen hat, vielleicht gar bei (s)einem Kind, der weiß, wie hilflos man als Helfender sein kann, wenn keine Medikamente griffbereit sind. Wie leicht man im Zuge der drohenden Erstickung in Panik gerät. Auch wenn der Sauerstoffgehalt der Luft stabil bei 21 Prozent liegt, immer mehr Menschen bleibt die Luft weg. Es gibt immer mehr Asthmatiker. Eine mögliche Ursache für die steigende Zahl der Asthmatiker mögen Veränderungen im menschlichen Mikrobiom sein. Diesen Zusammenhang beleuchtet Martin J. Blaser im Detail in seinem Buch *Missing Microbes* (siehe Buchempfehlung diese Ausgabe labor&more).

Auf eine andere Facette des Sauerstoffmangels, die mir persönlich gar nicht so präsent war, hat mich die Lektüre des Buches *The Next Species* von Michael Tennesen gebracht (erschienen bei Simon & Schuster, New York 2015). Auch den Fischen im Wasser geht nämlich der Sauerstoff aus. Schuld daran ist hauptsächlich die globale, menschengemachte Erwärmung. Während sich steigende oder fallende Temperaturen der Luft nicht spürbar auf den Sauerstoffgehalt auswirken, ist der Temperatureffekt auf den Sauerstoffgehalt des Wassers massiv. Es werden Stadien von sauerstoffarm bis nichtsauerstoffhaltig beobachtet. Üblicherweise in den Sommermonaten, jetzt auch zu anderen Jahreszeiten. Die sauerstoffarmen Zonen der Tiefsee weiten sich aus. In alle Richtungen. Außerdem verstärkt der Eintrag von Düngemitteln in den Mündungsgebieten von Flüssen die Sauerstoffarmut.

Dementsprechend sind die Auswirkungen auf die Unterwassertier- und Pflanzenwelt weitreichend. Während im Wasser lebende Säugetiere ihren Sauerstoffbedarf beim Atmen an der Wasseroberfläche über die Lunge decken können, sind alle Kiemenatmer auf den Sauerstoff im Wasser angewiesen. Besonders die großen Jäger unter den Ozeanfischen (Thun, Schwertfisch, Haie, Fächerfisch) sind auf einen hohen Sauerstoffgehalt angewiesen. Sie jagen daher in den oberen sauerstoffreichen Wasserschichten. Diese Schicht wird immer dünner, und wenn sich die Jäger zwangsweise dort aufhalten, werden sie auch immer einfacher von den Fangflotten abgefischt.

Aber nicht nur das Ende der Nahrungskette, der Großjäger, ist bedroht. Auch die sauerstoffabhängigen Mikroorganismen sind dem Druck dieser Veränderung ausgesetzt. Wenn der Sauerstoffgehalt unter 10 Prozent sinkt, können die Mikroorganismen Sauerstoff nicht mehr metabolisieren und wechseln zu Stickstoffverbindungen. Aus diesen setzen sie Nitrate frei, was wiederum starke Treibhausgase sind. Bei 0 Prozent Sauerstoff beginnen sie mit dem Metabolisieren von sulfationhaltigen Verbindungen und erzeugen Hydrogensulfidionen. Das kann tödlich sein. Diese Gase stehen im Verdacht, als ein Faktor das Aussterben im Perm mitverantwortlich zu haben.

Aber es gibt auch Profiteure in den sauerstoffarmen Zonen des Meeres: der Humboldt-Kalmar, ein zehnarmer Tintenfisch. Er tritt stellenweise jetzt in großen Massen auf, weil ihm seine Verfolger, die großen Jäger, in die sauer-

stoffarmen Zonen nicht für längere Zeit folgen können. Dieser Kalmar hat sich an die sauerstoffarmen Bedingungen angepasst. Er fährt seinen Stoffwechsel runter und braucht nur noch 20 Prozent des Sauerstoffs, den er an der Wasseroberfläche verbrauchen würde. Zusätzlich kann er über spezialisierte Kiemen effizienter Sauerstoff aufnehmen. So angepasst leert der Kalmar seinerseits die Gewässer „erfolgreich“ als Jäger z. B. des Seehechtes.

Die Auswirkungen infolge der Änderungen der Konzentration eines einzelnen so „einfachen“ Moleküls wie O_2 machen deutlich, wie komplex die Zusammenhänge in der Natur sind. Wie katastrophal sie sich im Einzelnen für Lebewesen bzw. ganze Ökosysteme auswirken können. Michael Tennesen führt in *The Next Species* noch eine Reihe weiterer Ereignisse und vom Menschen gemachte Probleme an, die zum nächsten großen Aussterben führen können. Er schließt seine Betrachtungen mit einem Kapitel über mögliche Anpassungen des Menschen an den selbst gemachten Änderungsdruck und ob er überleben kann – dann als neue Spezies. Interessante Gedanken. Lesen Sie selbst.

→ Dr. Wolfram Marx



Bild: © istockphoto.com / Dmytro

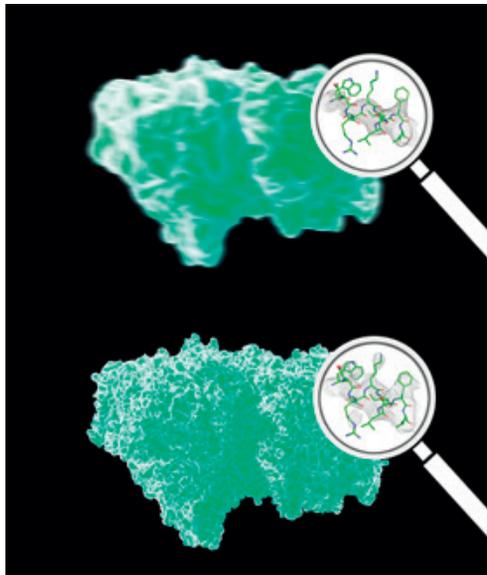
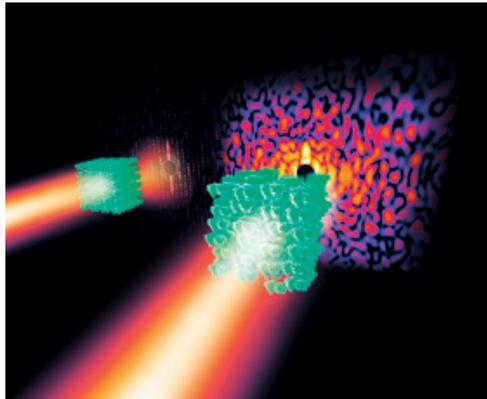


Ruben Sommaruga und Hannes Peter untersuchen mikrobiologische Gemeinschaften in den Faselfad Seen.

Kristallographie

Biomoleküle kristallklar

Ein Durchbruch in der Kristallographie ermöglicht Forschern den Zugang zu den Bauplänen von bedeutenden Biomolekülen. Die neue Methode, die von einem Team unter Leitung von DESY-Wissenschaftler Professor Henry Chapman vom Hamburger Center for Free-Electron Laser Science CFEL entwickelt wurde, eröffnet einen vergleichsweise einfachen Weg, die räumlichen Strukturen von Proteinen und anderen Biomolekülen zu bestimmen, die über bisherige Verfahren in vielen Fällen nicht zugänglich waren. Chapman und Kollegen entdeckten, dass das Phasenproblem und das Problem der nicht perfekten Kristalle miteinander verbunden sind. Der Schlüssel liegt in einem schwachen, kontinuierlichen Streubild, das bei „unordentlichen“ Kristallen entsteht. Dieses kontinuierliche Streubild gilt in der Regel als störender „Hintergrund“. Daraus lassen sich zwar Einblicke in die Vibrationen und andere Dynamiken der Moleküle gewinnen, für die Strukturanalyse wird es jedoch normalerweise nicht berücksichtigt. Doch wenn die Unordnung im Kristall einzig daher rührt, dass die einzelnen Moleküle leicht von ihrer Idealposition im Kristall verschoben sind, bekommt der vermeintlich störende „Hintergrund“ einen sehr viel komplexeren Charakter: Er enthält das komplette kontinuierliche Streubild der Einzelmoleküle im Kristall.



Die Analyse der Bragg-Peaks alleine (oben) liefert deutlich weniger Details des untersuchten Moleküls als die zusätzliche Analyse des kontinuierlichen Streubilds (unten). Die Lupen zeigen Originaldaten aus der Untersuchung.

Originalveröffentlichung: Ayyer, K. et al. (2016) *Nature*, DOI: 10.1038/nature16949

Quelle: www.desy.de

Bild: DESY/Eberhard Reimann

Ökologie

Immer weniger mikrobiologische Diversität

Der Klimawandel verursacht einen globalen Rückgang von Gletschern, welche als Lebensraum von verschiedenen aktiven mikrobiologischen Gemeinschaften erkannt wurden. Die Diversität und Funktion von Bakteriengemeinschaften in Seen sowie deren Veränderung im Laufe des Gletscherrückganges waren Untersuchungsgegenstand der beiden Wissenschaftler Ruben Sommaruga und Hannes Peter, die sich schon länger mit den Faselfad-Seen im Verwalltal in der Nähe von St. Anton beschäftigen. „Wenn Gletscher komplett verschwinden, werden die von der Gletschermilch getrübbten Seen transparent und stellen einen potentiellen Engpass für trübungsspezielle Organismen mit bisher nicht erforschten funktionellen Konsequenzen dar“, erläutert Sommaruga, der betont, dass der Wechsel von trüben zu klaren Seen geologisch betrachtet in einer sehr kurzen Zeitspanne stattfinden könnte. In dieser Studie erforschten Sommaruga und Peter erstmals, wie die Bakteriengemeinschaften in Eisstauseen vom Gletscherrückgang beeinflusst werden.

Originalveröffentlichung: Hannes, P. & Sommaruga, P. (2016) *The ISME J. advance online publication* 15 January 2016, DOI: 10.1038/ismej.2015.245

Quelle: www.uibk.ac.at

Bild: Sommaruga

Transkription

Wie Transkriptionsfaktoren interagieren, um ein Herz zu bilden

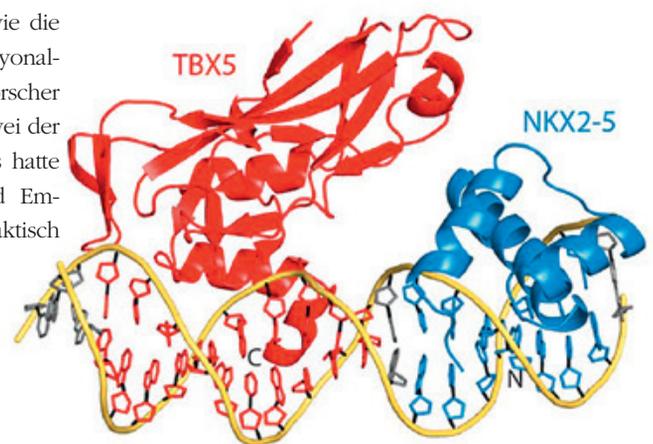
Wissenschaftler an den Gladstone Instituten, San Francisco und dem EMBL, Heidelberg haben entdeckt, dass drei Transkriptionsfaktoren – Proteine, die die Genexpression steuern – miteinander und dem Genom interagieren, und so beeinflussen, wie das Herz in einem Embryo gebildet wird. Ohne diese Proteininteraktion treten schwere angeborene Herzfehler auf. Transkriptionsfaktoren diktieren, welche Gene während der Embryonalentwicklung an- bzw. abgeschaltet werden und kontrollieren dadurch welches Organ durch eine Zelle gebildet wird. Die aktuelle in Cell publizierte Studie befasst sich mit den drei für die Herzentwicklung ausschlaggebenden Faktoren NKX2-5,

TBX5, und GATA4. Um herauszufinden, wie die Transkriptionsfaktoren während der Embryonalentwicklung interagieren, haben die Forscher Mausembryonen kreiert, denen ein oder zwei der Proteine fehlten. Der Verlust eines Faktors hatte bekannte Herzfehler zur Folge, während Embryos, denen zwei Faktoren fehlten, praktisch kein Herz entwickelten.

Originalveröffentlichung: Luna-Zurita, L. et al. *Cell*, published online 11 February 2016, DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.004

Quelle: www.gladstone.org

Bild: EMBL/C.Müller



Organschädigung

Ischämisches Nierenversagen: zelltypspezifisches Mausmodell erklärt Ursache für Organschädigungen

Akutes Nierenversagen ist eine oft tödliche Erkrankung, die jährlich mehr als 13 Millionen Menschen weltweit betrifft; 1,7 Millionen sterben. Eine der häufigsten Auslöser ist eine unzureichende Versorgung der Niere mit Sauerstoff (Ischämie). Dr. Lajos Markó und Emilia Vigolo haben zusammen mit anderen Wissenschaftlern von den Berliner Einrichtungen MDC, Charité, FMP und der medizinischen Hochschule Hannover eine der Ursachen für ischämisch bedingtes Nierenversagen auf ein Signalmolekül und einen bestimmten Gewebetyp eingegrenzt: NF- κ B und Tubulus-Epithelzellen. Sobald der Signalweg in diesen Zellen der Niere unterdrückt wird, kommt es kaum noch zu den fatalen Gewebeschäden und Entzündungsreaktionen. Wenn es zu einem Sauerstoffmangel in der Niere kommt, etwa bei bestimmten Herzerkrankungen, massiven Blutungen oder sogar Behandlungen mit bestimmten Medikamenten, kann das mitunter zu Nierenversagen führen. Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren hat das Wissenschaftler-Team erstmals am lebenden Organismus gezeigt, dass das zelluläre Signalprotein NF- κ B in der Niere nach einer Ischämie aktiviert wird.

Originalveröffentlichung: Markó, L. et al. (2015) J. Am. Soc. Nephrol. 27. DOI: 10.1681/ASN.2015070748; Quelle: www.mdc-berlin.de



Faszinierende Küste: Experten empfehlen eine behutsame und nachhaltige Nutzung der Meere.

Wissenschaftsjahr 2016/17

Die letzte große Wildnis der Erde

Ozeane bedecken rund 70 Prozent unserer Erde. Für den Menschen sind sie Nahrungsquelle, Ressourcenlager und Transportweg zugleich, für unseren Planeten der Klimamotor schlechthin. Doch sie sind in Gefahr: Plastikmüll, Überfischung, Rohstoffabbau oder Abwässer stören das empfindliche Gleichgewicht dieses Systems. Was bedeuten die Weltmeere für die Menschheit, und welche Folgen hat ihre Ausbeutung? Diesen und anderen Fragen widmet sich das Wissenschaftsjahr 2016/17 des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und der Initiative „Wissenschaft im Dialog“ (WiD) mit bundesweiten Ausstellungen, Wettbewerben und Diskussionen.

Originalveröffentlichung: wissen | leben Nr. 1, 03. Februar 2016 (Autorin: Juliette Polenz) Quelle: www.uni-muenster.de; Bild: © colourbox.de

Fluoreszenzmikroskopie

Bis zu neun verschiedene Zellstrukturen gleichzeitig markieren und abbilden

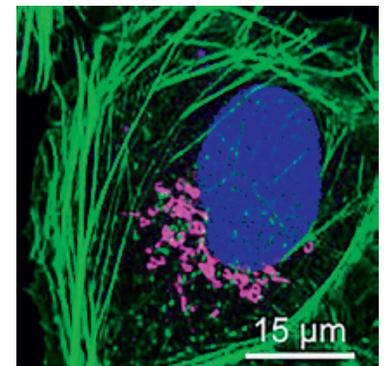
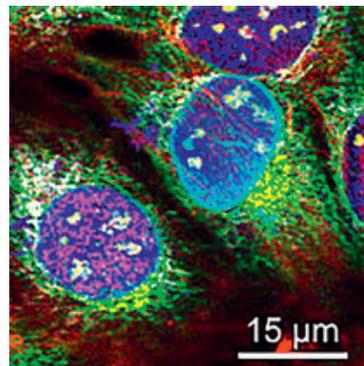
Mit der Fluoreszenzmikroskopie können Forscher Biomoleküle in Zellen sichtbar machen. Sie markieren die Moleküle mit fluoreszierenden Sonden, regen diese mit Licht an und nutzen die dadurch ausgelöste Fluoreszenz, um ein mikroskopisches Bild von den Strukturen der Zelle zu gewinnen. Mit dem hier eingesetzten Verfahren namens sFLIM (spectrally resolved fluorescence lifetime imaging microscopy) haben die Forscher zur Anregung der Sonden drei abwechselnd gepulste Laser mit verschiedenen Wellenlängen (blau, grün und rot) verwendet. Zusätzlich nutzen sie Unterschiede im Emissionsspektrum der Sonden und das zeitlich leicht unterschiedliche Abklingen der Fluoreszenz aus, das sich im Bereich von wenigen Nanosekunden bewegt. So können drei verschiedene Zellstrukturen gleichzeitig mit demselben Fluoreszenzfarbstoff markiert und klar unterschieden werden. Aus diesem Versuchsaufbau erhalten sie komplexe Daten, die sie mit einer selbstgeschriebenen Software analysieren.

Das Verfahren sFLIM ermöglicht es, selbst kleinste Unterschiede im Fluoreszenzverhalten der Farb-

stoffe für deren eindeutige Identifizierung auszunutzen.

Originalveröffentlichung: Niehörster, T. et al. (2016) Nat. Methods, DOI:10.1038/nmeth.3740

Quelle: www.biologie.uni-wuerzburg.de
Bild: Thomas Niehörster



Einmalig: Neun verschiedene Zellstrukturen wurden in einem Aufwasch fluoreszenzmarkiert und damit mikroskopisch unterscheidbar gemacht.

>We ♥ Assistent®! You too?<



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

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

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

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

Bitte fragen Sie Ihren Fachhändler – oder besuchen Sie uns auf den großen Messen.

Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH & Co KG
D-97647 Sondheim/Rhön - Germany

Tel. +49(0)9779 - 8080 Fax +49(0)9779 - 808-88



Assistent®-Präzisions-Instrumente und -Geräte für Arzt und Labor

Alle Assistent-Produkte im Internet: www.assistent.eu

E-Mail: info@hecht-assistent.de

Sie finden uns auf der ArabLab in Dubai, Stand No. 320 – und auf der ANALYTICA in München

Übernahme I

ChemChina will Syngenta übernehmen

ChemChina (China National Chemical Corporation) und Syngenta, Basel, Schweiz, haben sich auf eine Übernahmevereinbarung geeinigt, die eine 100%ige Übernahme aller Aktien vorsieht. Der Gesamtwert von Syngenta würde 43 Mrd. Dollar betragen. Die Zustimmung der Kartellbehörden steht noch aus. Syngenta, eines der führenden Unternehmen im Agrochemikalien- und Saatgutgeschäft, hat sich in der Vergangen-

heit gegen Übernahmen durch den Konkurrenten Monsanto gewehrt. ChemChina mit Hauptquartier in Beijing, China ist das größte Chemieunternehmen Chinas und befindet sich offensichtlich auf großer Einkaufstour. Kürzlich wurden neun Firmen in Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien und Deutschland übernommen.

Quelle: www.chemchina.com.cn

Übernahme II

Abbott übernimmt Alere

Abbott, Illinois, USA wird den Schnelltest-Hersteller Alere, Waltham, Massachusetts, USA für 5,8 Mrd. Dollar übernehmen. Abbott möchte damit seine globale Schnelltest-Diagnostiksparte ausbauen. Abbotts gesamten Diagnostika-Umsätze werden dann bei über 7 Mrd. Dollar liegen. Alere's komplementäres Produktportfolio verschafft Abbott Zugang zu neuen Vertriebskanälen und geografischen Märkten einschließlich der schnell wachsenden Absatzorte Arztpraxen, Kliniken, Apotheken und Heimtests.

Quelle: www.abbott.com

Forschungspreis

Eppendorf & Science Prize for Neurobiology 2016. Jetzt bewerben!

Eppendorf und das Fachjournal Science nehmen ab sofort Bewerbungen für den Eppendorf & Science Prize for Neurobiology 2016 entgegen. Der mit 25.000 Dollar dotierte, jährlich auf internationaler Ebene ausgelobte Preis fördert junge Wissenschaftler, die herausragende Beiträge in der neurobiologischen Forschung mit Methoden der Molekular- und Zellbiologie geleistet haben. Forscher bis 35 Jahre können sich bis zum 15. Juni 2016 bewerben. Der Preisträger und Finalisten werden von einem Gremium unabhängiger Experten unter Vorsitz von Dr. Peter Stern, Science Senior Editor, ausgewählt.

Der an der Johns Hopkins University (Baltimore, USA) tätige japanische Wissenschaftler Dr. Shigeki Watanabe hat den Eppendorf & Science Prize for Neurobiology 2015 gewonnen. Shigeki Watanabe hat zwei neue Techniken in der Elektronenmikroskopie entwickelt, die es ermöglichen, die Protein-

und Membrandynamik an Synapsen mit einer Millisekunden-Zeitauflösung sichtbar zu machen.

Quelle: www.eppendorf.com

Bild: Eppendorf



Dr. Shigeki Watanabe, Preisträger des Eppendorf & Science Prize for Neurobiology 2015

Personalie I

Wechsel in der Konzernleitung von Roche

Silvia Ayyoubi (62), Leiterin Group Human Resources von Roche und Mitglied der Konzernleitung, hat sich dazu entschieden, mit der Generalversammlung im März 2016 in den Ruhestand zu treten. Silvia Ayyoubi ist seit 1987 bei Roche und übernahm im Laufe ihrer Karriere eine Reihe von Positionen mit zunehmender Verantwortung im Bereich Human Resources. Seit 2008 ist sie Leiterin Group Human Resources und Mitglied der Konzernleitung. Zur Nachfolgerin von Silvia Ayyoubi hat der Verwaltungsrat Cristina Wilbur (48) ernannt. Cristina Wilbur, momentan Leiterin Human Resources der Diagnostik Division, ist seit 2002 bei Roche.

Quelle: www.roche.com

Personalie II

Klaus Engel ist neuer Vorsitzender der Initiative „Chemie im Dialog“

Die Mitglieder der Initiative „Chemie im Dialog“ (CID) haben in Frankfurt Dr. Klaus Engel, Vorsitzender des Vorstandes der Evonik Industries AG und Vizepräsident des Verbandes der Chemischen Industrie, zum neuen Vorsitzenden gewählt. Er löst Michael König ab, der Ende 2015 als Vorstand der Bayer AG aus dem aktiven Dienst des Unternehmens ausgeschieden ist. Die CID wird von 23 Firmen, dem VCI und ei-

nigen seiner Fachverbände getragen. Sie wurde 1979 gegründet, um der Öffentlichkeit mit werblichen Maßnahmen den Nutzen der Chemie für das tägliche Leben zu verdeutlichen. Ein herausragendes Großprojekt war beispielsweise der Chemieauftritt auf der EXPO 2000 in Hannover – das ChemiDrom.

www.vci.de

Bild: © Evonik/Andreas Pohlmann



VCI-Vizepräsident Dr. Klaus Engel, Evonik Industries AG, ist der neue Vorsitzende der Initiative „Chemie im Dialog“.

Accelerator Programm

Merck baut Accelerator-Programm zu globaler Plattform aus

Merck, Darmstadt verkündete den Start seines Accelerator-Programms in Nairobi, Kenia. Gesucht werden Start-ups aus dem Bereich Digital Health. Gleichzeitig läutet das Unternehmen die zweite Runde seines Accelerator-Programms in Darmstadt ein. Gesucht werden junge Start-ups aus den Bereichen Healthcare, Life Science, Performance Materials und IT. Beide Standorte sind erste Schritte zum Ausbau des Merck-Accelerators zu einer internationalen Plattform.

Das dreimonatige Programm in Nairobi fokussiert sich auf Start-ups aus dem Bereich

Digital Health. Die Start-ups erhalten im Rahmen des Programms regelmäßige Coachings, Arbeitsfläche in der Nairobi Garage sowie eine Finanzierung von 15.000 Dollar in Verbindung mit einer stillen Beteiligung durch Merck. In Darmstadt bietet Merck den ausgewählten Start-ups eine Finanzierung in Höhe von 25.000 Euro sowie regelmäßige Coachings und die Unterbringung im Merck Innovation Center.

Quelle: www.merck.de

Pharmazeutische Industrie

Preismoratorium und kein Ende

Das Preismoratorium und die Zwangsabschläge gegen die pharmazeutische Industrie sind weiterhin ohne Änderung erforderlich. Das ist das aktuell im Bundesanzeiger bekannt gegebene Ergebnis der diesjährigen Überprüfung durch das Bundesgesundheitsministerium. Henning Fahrenkamp, der Hauptgeschäftsführer des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI), kritisiert die Verlängerung dieser Maßnahmen. „... Und dann gibt es das mit der Überprüfung erneut nicht aufgehobene Preismoratorium, Festbeträge, mit denen laut GKV-Spitzenverband inzwischen jährlich rund 6,9 Mrd. Euro eingespart werden und andere Belastungen. Dies alles könnte sich letztlich als Bumerang für den Pharmastandort Deutschland erweisen ... Das unverändert bestehende Preismoratorium mit einer Preisbasis vom 1. August 2009 mache den Unternehmen zu schaffen. Während die Preise eingefroren seien, drehe sich die Welt weiter und Personal und Rohstoffkosten stiegen stetig an. In welcher anderen Branche gibt es einen Preisstopp auf Basis sechseinhalb Jahre alter Preise?“.

Quelle: www.bpi.de

Fachgesellschaften

Umzug der Bunsen-Gesellschaft – Susanne Kühner neue Geschäftsführerin

Seit dem 1. Januar 2016 wird die Geschäftsbesorgung für die Deutsche Bunsen-Gesellschaft für physikalische Chemie (DBG) von der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) wahrgenommen. Als neue Geschäftsführerin wurde Dr. Susanne Kühner bestellt. Die Assistenz bleibt bei Carmen Weidner-Friedrich. Die DBG-Geschäftsstelle befindet sich ab dem Jahreswechsel im

Frankfurter Carl-Bosch-Haus, in dem auch die GDCh ihren Sitz hat. Der DBG-Vorsitzende Professor Dr. Joachim Sauer dankt der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DE-HEMA), die bisher die Geschäfte besorgt hat, und dem scheidenden Geschäftsführer, Dr. Florian Ausfelder, für die geleistete Arbeit.

Quelle: www.gdch.de

Preisverleihung

Ernst-Bayer-Preis 2015 geht an Marco Nestola

Der Arbeitskreis Separation Science der GDCh-Fachgruppe Analytische Chemie hat auf dem 26. Doktorandenseminar in Hohenroda den Ernst-Bayer-Preis 2015 an Marco Nestola verliehen. Er wurde für seine im Jahr 2015 in der Zeitschrift „Analytical Chemistry“ erschienene Arbeit ausgezeichnet, die die Bestimmung aromatischer Kohlenwasserstoffe in Lebensmitteln und Kosmetika mittels LC-GC-MS-Kopplung schildert. Damit können die wegen ihrer Toxizität und Karzinogenität unerwünschten und zum Teil ab einem bestimmten Grenzwert verbotenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAKs) in unterschiedlichen Lebensmitteln deutlich schneller als bislang und sicher nachgewiesen werden. Nestolas preisgekrönte Publikation ging aus seiner Doktorarbeit hervor, die er an der Fakultät für Chemie der Universität Duisburg-Essen anfertigt. Parallel zu seinen wissenschaftlichen Arbeiten geht er seit 2012 einer Vollzeitbeschäftigung bei der Firma Axel Semrau nach.

Quelle: www.gdch.de

Trans-Pacific Partnership

Die Trans-Pacific-Partnership und pharmazeutische Innovationen

Die Trans-Pacific-Partnership (TPP) ist ein multinationales Handelsabkommen, das zwölf Staaten im pazifischen Raum ausgehandelt haben. Der Autor Robert A. Freeman von der University of Maryland Eastern Shore Princess Anne, Maryland, USA hat die Auswirkungen der Vereinbarung, die auf WikiLeaks publiziert wurde, mit Blick auf die pharmazeutische Industrie untersucht. Er veröffentlichte diese im Journal Research in Social and Administrative Pharmacy (RSAP). Das geleakte Dokument ist besonders besorgniserregend bezüglich der „intellectual property rights“ (IPR) und der „regulatory data protection“ (RDP), die Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit und ökonomische Politik der Region haben können. Besonders IPR und RDP gehen über die Minimalstandards der World

Trade Organization (WTO) hinaus. Sie können den Zugang zu Medikamenten durch verzögerte Verfügbarkeit von Generika und sogenannten „biosimilar“-Produkten und steigenden Preisen durch die Außerkraftsetzung nationaler Regularien im Hinblick auf die Preisgestaltung bzw. -erstattung negativ beeinflussen. Besonders kritisch sieht der Autor auch die Einführung von Schiedsgerichten, die es multi-nationalen Firmen erlauben, einzelne Staaten zu verklagen.

Originalpublikation: Freeman, R.A. (2015) *The Trans-Pacific Partnership and pharmaceutical innovation*. J. Soc. Admin. Pharm. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2015.11.012>

Quelle: www.rsap.org

bioinformatik

de.NBI und GFBio

Bioinformatische Infrastrukturen zum Management und zur Analyse großer biologischer Datenmengen in den Lebenswissenschaften

Prof. Dr. Andreas Tauch und Prof. Dr. Frank Oliver Glöckner

Universität Bielefeld und Jacobs University Bremen

Leistungsfähige Forschungsinfrastrukturen entwickeln heutzutage eine herausragende Triebkraft für die lebenswissenschaftliche Forschung und ermöglichen es, komplexe und teils auch interdisziplinäre wissenschaftliche Fragestellungen zu adressieren. Beispiele für bioinformatische Infrastrukturprojekte in Deutschland sind das Deutsche Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI) und die Deutsche Vereinigung für biologische Daten (German Federation for Biological Data; GFBio).



bioinformatik

Das Big-Data-Problem in den Lebenswissenschaften

Die Lebenswissenschaften, also Biologie und Medizin, werden als die wissenschaftlichen Leitdisziplinen des 21. Jahrhunderts gesehen. Die Grundlage für diese Einschätzung ist eine Technikrevolution, durch die mithilfe neuester Technologien molekulare Vorgänge auf der zellulären Ebene in ihrer Gesamtheit beschrieben werden können. Zu diesen sogenannten Omics-Technologien zählen neben der Genomik auch die Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik. Ein markantes Merkmal dieser neuen Technologien ist das Generieren riesiger Datenmengen in immer kürzer werdenden Zeiträumen. Die moderne medizinische Forschung zeichnet sich zudem durch den zunehmenden Einsatz datenintensiver Bildgebungsverfahren aus.

Die immer größer werdenden experimentellen Datensätze müssen zunächst in einer umfangreichen Infrastruktur gespeichert werden, um sie anschließend mithilfe geeigneter bioinformatischer Methoden zu analysieren. Neben dem Datenmanagement und der primären Datenanalyse gewinnen aber zunehmend Aspekte der Reproduzierbarkeit und der Nutzbarkeit von Forschungsdaten an Bedeutung. Durch die teilweise hohe Komplexität der generierten Datensätze steht die Bioinformatik derzeit vor einer neuen Herausforderung hinsichtlich der strukturierten Erfassung von Daten und ihrer standardisierten Archivierung sowie der systematischen Analyse, Auswertung und optimalen Nutzbarmachung von großen Datensätzen. Da aber an vielen deutschen Universitäten und Forschungsinstituten das zu einer derartigen Datenspeicherung und -analyse notwendige Instrumentarium nicht zur Verfügung steht, erfordert die effiziente wissenschaftliche Nutzung großer Datenmengen neue nationale Infrastrukturkonzepte. Daher ist es ein wichtiges Ziel für Deutschland, leistungsfähige Strukturen für das Big-Data-Problem zu entwickeln. Zwei sich ergänzende Lösungskonzepte stellen das vom BMBF geförderte Projekt „Deutsches Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI)“ und das von der DFG geförderte Projekt „Deutsche Vereinigung für biologische Daten (German Federation for Biological Data; GFBio)“ dar.

Deutsches Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI) – www.denbi.de

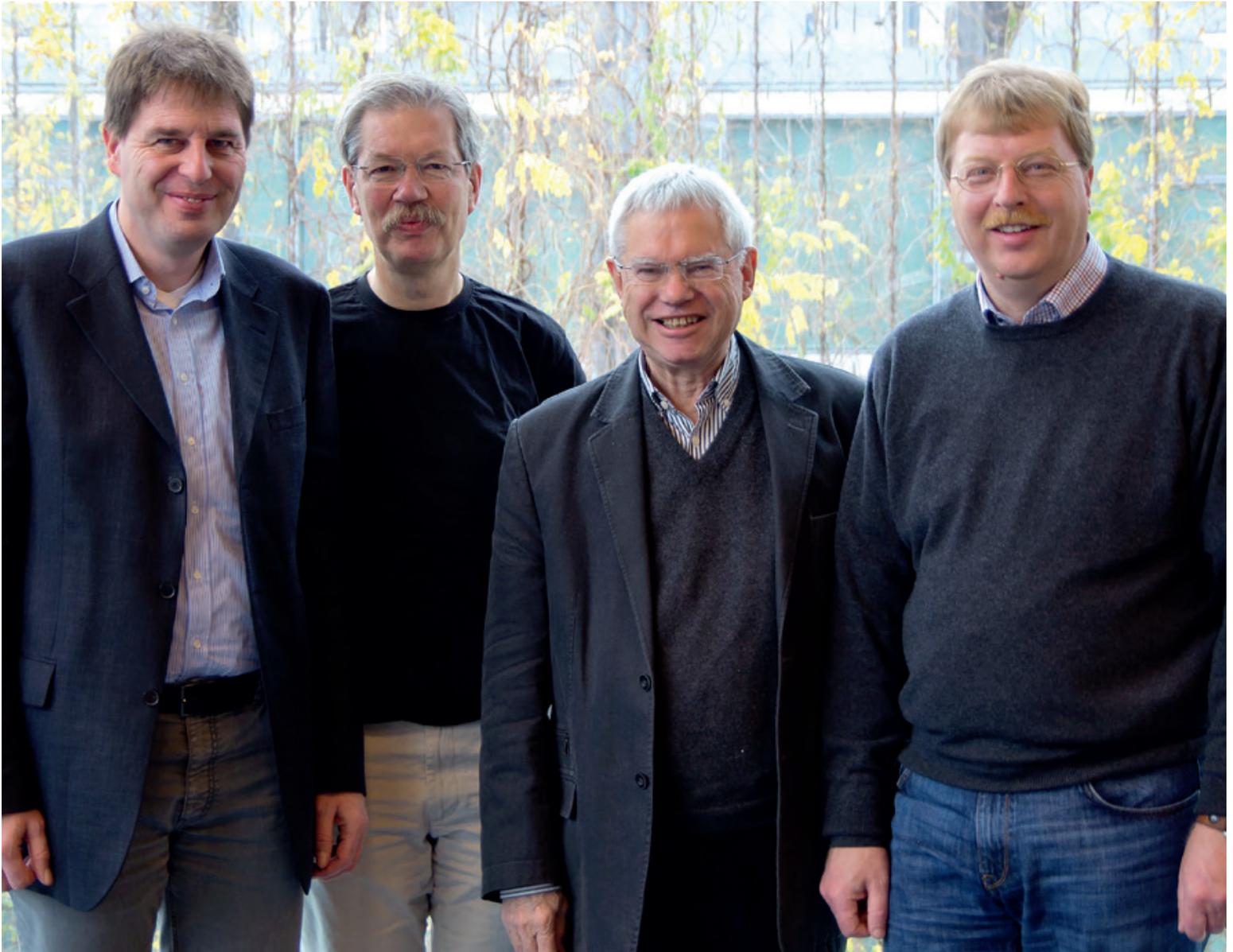
Der offizielle Start dieser vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Infrastrukturinitiative erfolgte nach einer

Tab. 1 Leistungszentren des Deutschen Netzwerks für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI)

| Leistungszentrum (Akronym) | Beteiligte Partner | Koordinator |
|--|--|-------------------------------|
| Heidelberg Center for Human Bioinformatics (HD-Hub) | <ul style="list-style-type: none"> Universität Heidelberg Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg | Roland Eils, Heidelberg |
| Bielefeld-Gießen Resource Center for Microbial Bioinformatics (BiGi) | <ul style="list-style-type: none"> Universität Bielefeld Universität Gießen | Jens Stoye, Bielefeld |
| Bioinformatics for Proteomics (BioInfra.Prot) | <ul style="list-style-type: none"> Universität Bochum Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V., Dortmund | Martin Eisenacher, Bochum |
| Center for Integrative Bioinformatics (CIBI) | <ul style="list-style-type: none"> Universität Tübingen Freie Universität Berlin Universität Konstanz | Oliver Kohlbacher, Tübingen |
| RNA-Bioinformatics Center (RBC) | <ul style="list-style-type: none"> Universität Freiburg Universität Leipzig Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin | Rolf Backofen, Freiburg |
| German Crop BioGreenformatics Network (GCBN) | <ul style="list-style-type: none"> Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Gatersleben Helmholtz-Zentrum München – Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt Forschungszentrum Jülich | Uwe Scholz, Gatersleben |
| Lokale Datenbanken: SILVA, PANGAEA, BacDive, BRENDA | <ul style="list-style-type: none"> Jacobs University Bremen Universität Bremen Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen Technische Universität Braunschweig | Frank Oliver Glöckner, Bremen |
| Datenmanagement (NBI-SysBio) | <ul style="list-style-type: none"> Heidelberger Institut für Theoretische Studien Universität Rostock | Wolfgang Müller, Heidelberg |

Tab. 2 Mitglieder Deutsche Vereinigung für biologische Daten (GFBio)

| Partner | Ansprechpartner |
|--|--------------------------------------|
| Zentrum für Marine Umweltwissenschaften der Universität Bremen | Dr. Michael Diepenbroek, Koordinator |
| Alfred-Wegener-Institut, Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung, Bremerhaven | Prof. Dr. Stephan Frickenhaus |
| Biodiversität und Klima Forschungszentrum, Frankfurt am Main | Prof. Dr. Katrin Böhning Gaese |
| Botanische Gärten und Botanisches Museum Berlin-Dahlem | Anton Güntsch |
| Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Leibniz-Institut DSMZ, Braunschweig | Prof. Dr. Jörg Overmann |
| Friedrich-Schiller-Universität Jena | Prof. Dr. Birgitta König-Ries |
| Freie Universität Berlin | Prof. Dr. Claudia Müller-Birn |
| Georg-August-Universität Göttingen | Dr. Jens Nieschulze |
| Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung mbH Göttingen | Prof. Dr. Ramin Yahyapour |
| Helmholtz Zentrum für Umweltforschung, Leipzig | Prof. Dr. François Buscot |
| Jacobs University Bremen gGmbH | Prof. Dr. Frank Oliver Glöckner |
| Max Planck Institut für Biogeochemie, Jena | Dr. Jens Kattge |
| Museum für Naturkunde Berlin | Dr. Gregor Hagedorn |
| Phillips Universität Marburg | Prof. Dr. Bernhard Seeger |
| Senckenberg Gesellschaft für Naturforschung, Messel | Prof. Dr. Thomas Hickler |
| Staatliche Naturwissenschaftliche Sammlungen Bayerns, München | Dr. Dagmar Triebel |
| Staatliches Museum für Naturkunde Stuttgart | Prof. Dr. Johanna Eder |
| Universität Leipzig | Prof. Dr. Christian Wirth |
| Zoologisches Forschungsmuseum Alexander Koenig, Leibniz Institut für Biodiversität der Tiere, Bonn | Prof. Dr. Johann Wolfgang Wägele |



Frank Oliver Glöckner (Mitglied von GFBio und de.NBI), Michael Diepenbroek (Koordinator von GFBio), Alfred Pühler (Koordinator von de.NBI), Andreas Tauch (stellv. Koordinator von de.NBI und Leiter der de.NBI-Geschäftsstelle)

Frank Oliver Glöckner, Jg. 1969, studierte Mikrobiologie an der TU München und promovierte 1998 im Fachbereich Mikrobielle Ökologie. Seit 2001 ist er Gruppenleiter der Arbeitsgruppe Mikrobielle Genomik und Bioinformatik am Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie in Bremen und seit 2004 Professor für Bioinformatik an der Jacobs University Bremen. Seit 2013 ist er Leiter des Arbeitspaketes molekularbiologische Daten in GFBio und seit 2015 Leiter des Datenbanknotens und der Special Interest Group „Service und Service Monitoring“ in de.NBI.

Andreas Tauch, Jg. 1963, studierte Biologie an der Universität Bielefeld und promovierte 1996 im Fachbereich Genetik. Seit 2000 ist er Arbeitsgruppenleiter im Bereich Medizinische Mikrobiologie und Genomik des Centrums für Biotechnologie (CeBiTec) der Universität Bielefeld. Er habilitierte sich 2008, für seine Habilitationsschrift wurde ihm der Habilitationspreis der Westfälisch-Lippischen Universitätsgesellschaft verliehen. Seit 2012 ist er außerplanmäßiger Professor am CeBiTec, seit 2015 stellvertretender Koordinator von de.NBI und Leiter der de.NBI-Geschäftsstelle.

sechsmonatigen Konzipierungsphase im März 2015. Mit diesem fünfjährigen Förderprojekt verfolgt das BMBF das Ziel, die Verfügbarkeit von Rechen- und Speicherkapazitäten sowie von Datenressourcen und bioinformatischen Werkzeugen in den Lebenswissenschaften zu

verbessern und nachhaltig sicherzustellen. Das Netzwerk besteht derzeit aus acht Leistungszentren (Tab. 1), in denen Kompetenzen thematisch gebündelt sind und deren Aktivitäten von einer übergeordneten Koordinierungsstruktur zentral gesteuert werden. Für die Koordinierung

des Netzwerkes fiel die Wahl des BMBF auf Professor A. Pühler von der Universität Bielefeld. Die acht Leistungszentren mit insgesamt 22 nationalen Projektpartnern sind thematisch voneinander abgegrenzt und verfügen über spezifische Expertisen und Ressourcen in der

bioinformatik

Bioinformatik, die sie im Rahmen dieser Initiative dem wissenschaftlichen Nutzer als Serviceangebot zur Verfügung stellen. Durch die Bereitstellung von Programmen und Softwarelösungen sowie durch eine direkte wissenschaftliche Projektunterstützung durch das de.NBI-Servicepersonal ermöglicht das Netzwerk die bioinformatische Bearbeitung großer Datenmengen für experimentell arbeitende Wissenschaftler. Bei de.NBI handelt es sich somit um ein nationales Infrastruktur- und Servicenetzwerk. Daneben steht weiterhin das Training von wissenschaftlichem Personal im Vordergrund der Netzwerkaktivitäten. Dazu bieten die Leistungszentren eine Vielzahl von ein- und mehrtägigen Trainingskursen an, über deren Termine und Kursinhalte die Projektwebseite unter dem Link www.denbi.de informiert. Vervollständigt wird das Serviceprogramm durch Symposien, Workshops und einwöchige Sommerschulen, in denen neue Entwicklungen auf dem Bioinformatiksektor und auf dem Gebiet der Big-Data-Analyse beleuchtet werden.

Deutsche Vereinigung für biologische Daten (GFBio) – www.gfbio.de

Das GFBio Projekt startete im Dezember 2013 mit einer Konzipierungs- und Entwicklungsphase von 18 Monaten. Nach der erfolgreichen Evaluation des Projektes im Juni 2015 befindet sich GFBio jetzt in der zunächst auf drei Jahre veranschlagten Implementationsphase. GFBio wird von Dr. Michael Diepenbroek als Leiter von PANGAEA an der Universität Bremen koordiniert. Neben den Universitäten bilden sieben deutsche Museen- und Sammlungsarchive sowie ausgewählte molekularbiologische Archive und Dienste den Verbund (Tab. 2). Während der Konzept- und Entwicklungsphase konnten in einem integrativen Ansatz bereits die infrastrukturellen Ressourcen von 19 deutschen Schlüsselinstitutionen gebündelt sowie grundlegende Datenquellen und Dienste harmonisiert und über das GFBio Datenportal (www.gfbio.org) angeboten werden. Durch die breite internationale Vernetzung der beteiligten Partner ist eine Einbettung von GFBio in das internationale

Umfeld und die dort genutzten Standards und maßgeblichen Datenmanagementstrategien gegeben.

GFBio – das Rundum-sorglos-Paket für wissenschaftliches Datenmanagement

GFBio als Infrastruktur adressiert die wesentlichsten Anforderungen im Datenmanagement verschiedenster Interessengruppen und Disziplinen einschließlich der von Forschungsinstituten, einzelnen Wissenschaftlern, deutschen Naturkundemuseen, Entwicklern wissenschaftlicher Software sowie von großen Forschungsprojekten, -gruppen und -netzwerken. GFBio wird in der Lage sein, heterogene Daten aus verschiedensten Disziplinen zu integrieren und ermöglicht damit die effiziente Zusammenstellung und Nutzung von großskaligen und komplexen Datenprodukten für innovative Ansätze in der Biodiversitätsforschung. Dazu gehört neben Datenmobilisierungs-, Standardisierungs- und Archivierungsaufgaben auch die Bereitstellung von Integrations-, Visualisierungs- und Analysewerkzeugen. Der GFBio Terminologie-Server ermöglicht den Einsatz neuer semantischer IT-Technologien. Dies wird es den Wissenschaftlern erleichtern, qualitativ hochwertige Daten aus den verschiedenen Archiven effektiv aufzufinden und zu nutzen. Die von GFBio angebotenen Dienste decken den kompletten Datenlebenszyklus von der Erfassung der Rohdaten bis zur Veröffentlichung wissenschaftlicher Artikel (siehe Abbildung) ab. Um das Bewusstsein für ein besseres Datenmanagement zu schärfen, rundet GFBio sein Profil durch eine breite Öffentlichkeitsarbeit, Kursangebote und einen Helpdesk ab.

Das Ziel von GFBio besteht darin, eine nachhaltige, dienstleistungsorientierte, nationale Dateninfrastruktur auf Basis einer kollaborativen Organisationsstruktur zu etablieren, die den Austausch und die effiziente Nachnutzung großer Datenmengen (Big-Data) im Bereich der Biologie und Umweltwissenschaften ermöglicht. Dieser ganzheitliche Ansatz und die Zusammenführung von Genom-, Umwelt- und Sammlungsdaten sind international einmalig.

→ tauch@cebitec.uni-bielefeld.de
→ f.gloeckner@jacobs-university.de

Bilder: © istockphoto.com | Eraxion, 4X-image, Vernon Wiley

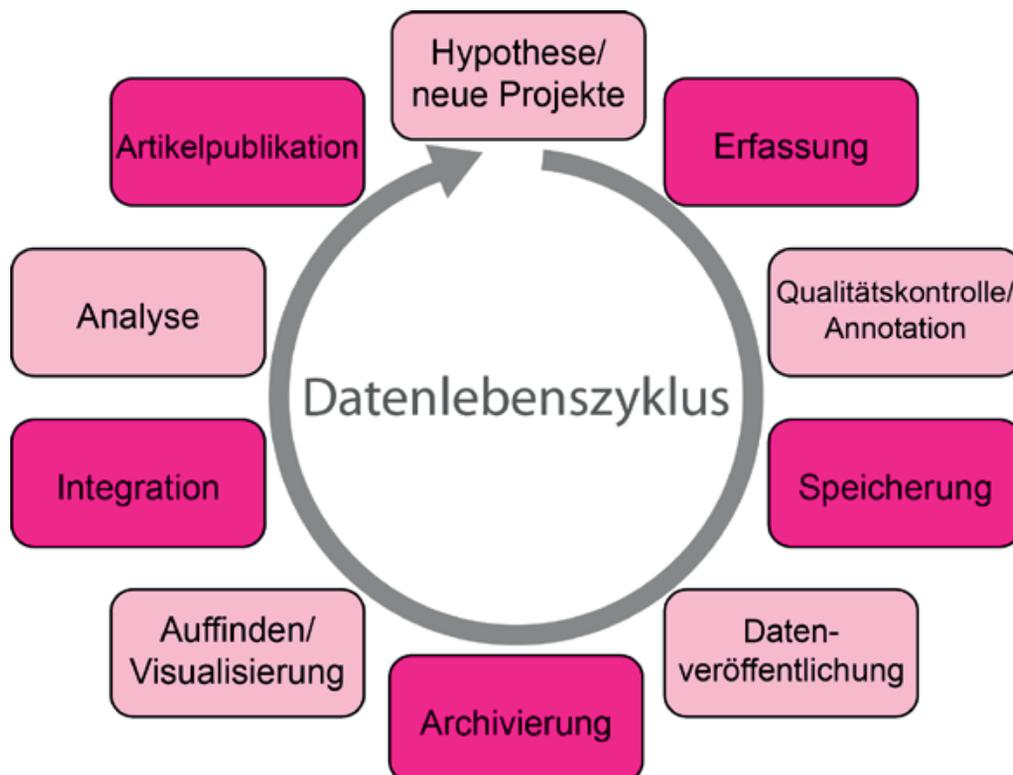


Abb. Datenlebenszyklus

Der von GFBio unterstützte Zyklus von Daten in einem Forschungsprojekt – von der Idee (Hypothese) über die Datensammlung und Qualitätssicherung und Datenpublikation bis zur Datenintegration und Analyse sowie der klassischen Publikation des Artikels in einer Fachzeitschrift.

Kontaktadressen

de.NBI: contact@denbi.de
GFBio: info@gfbio.de

Mikrobe des Jahres 2016

Streptomyces: Nobelpreisträger und Recycling-Profi

Streptomycceten-Myzel
Bild: © Hildgund Schrempf, Osnabrück

Als Wirkstoffproduzent rettet es Menschenleben. Im Ökosystem trägt es mit der Bildung von Kompost und Humus wesentlich zum Stoffkreislauf bei. Das vielseitige Bakterium *Streptomyces* wurde von der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) als „Mikrobe des Jahres 2016“ gekürt. Seit 2014 wählen Mikrobiologen der VAAM die Mikrobe des Jahres aus, um auf die Bedeutung von Mikroorganismen für Ökologie, Gesundheit, Ernährung und Wirtschaft hinzuweisen

Abgestorbenes wird zu guter Erde

Streptomycceten scheiden zahlreiche Enzyme aus und bauen damit viele komplexe Substanzen ab, beispielsweise schwer spaltbare Stoffe wie Cellulose oder Chitin. Indem sie die entstehenden kleineren Nährstoffe als Nahrung verwerten, sorgen diese Bakterien für das Recycling von Pflanzenfasern und Resten abgestorbener Organismen und tragen so wesentlich zur Bildung von Kompost und Humus bei. Der typische Duft frischen Waldbodens stammt von *Streptomyces*.

Arzneimittelproduzent

Streptomyces wurde bereits zwei Mal mit dem Nobelpreis geehrt: als Produzent des Antibiotikums Streptomycin (1952) und des gegen Wurminfektionen wirkenden Ivermectins (2015). Darüber hinaus sind heute mehrere Tausend sehr unterschiedliche organische Moleküle von Streptomycceten bekannt. Bis heute ist mit rund 70 Prozent *Streptomyces* der erfolgreichste Lieferant antibiotischer Wirkstoffe, die therapeutisch eingesetzt werden können

Quelle: VAAM / www.mikrobe-des-jahres.de

→ CS

LOUNGES2016
5. bis 7. April 2016
Messe Stuttgart

REINRAUM UND PHARMAPROZESS
FÜR EXPERTEN, FÜHRUNGSKRÄFTE, ENTSCHEIDER UND EINSTEIGER

PHARMA

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

DAS REINE UMFELD

- Reinraum und Sauberraum
- Bekleidung und Verbrauchsmaterialien
- Hygiene und Reinigung
- Wasser und Reinstmedien
- Materialien und Oberflächen

Registrierungsschluss für Ihre kostenlose Anmeldung ist der 1. April 2016

www.expo-lounges.de

labor&more
Eine Registrierung mit nachfolgendem Registrierungscode ermöglicht Ihnen die **kostenlose Teilnahme** an den Vorträgen und Workshops sowie den Besuch der Ausstellung.
Code: LaborMore2016
Eine Registrierung als Teilnehmer ist Voraussetzung für den kostenlosen Besuch.

proteinbiosynthese

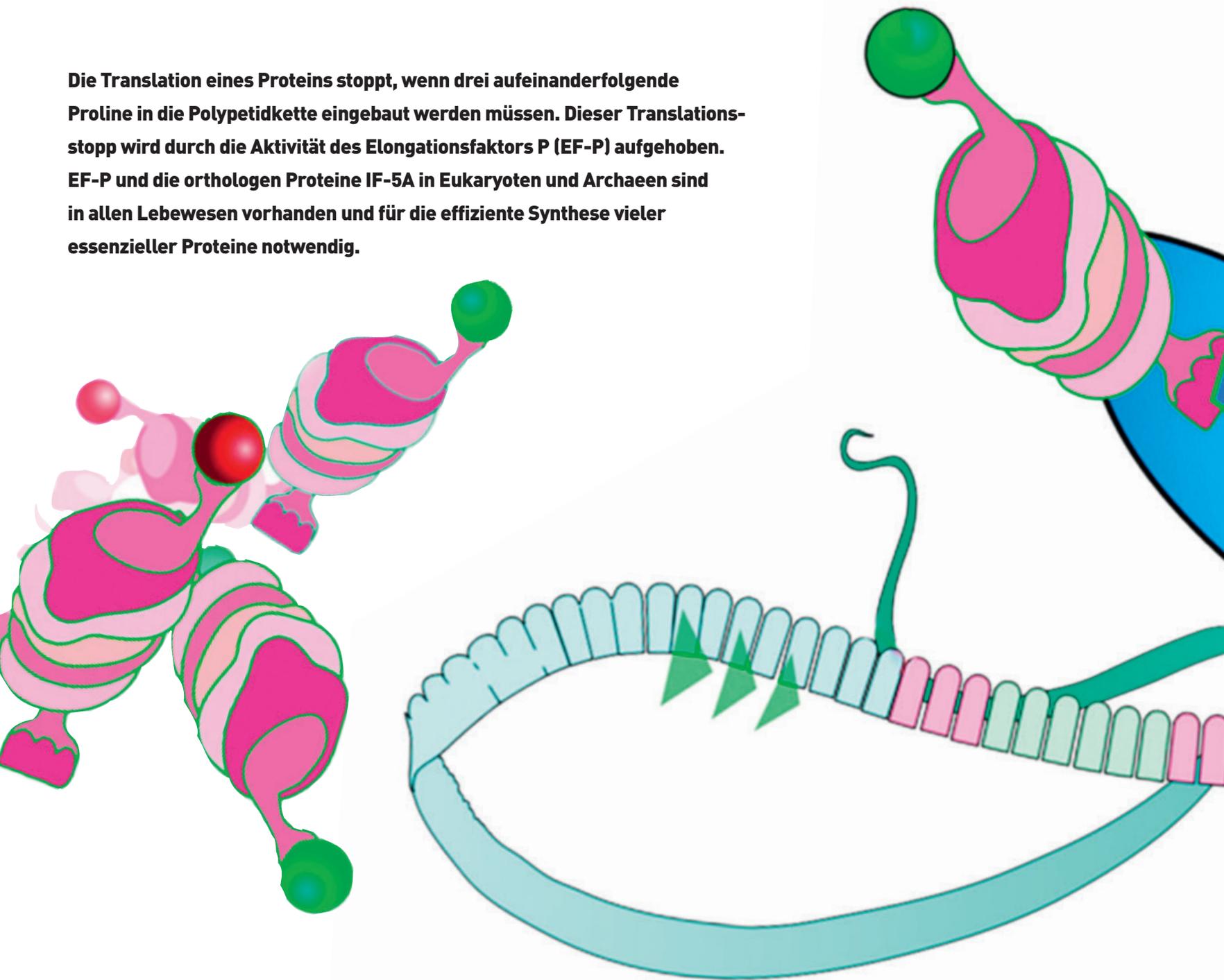
Don't stop me now!

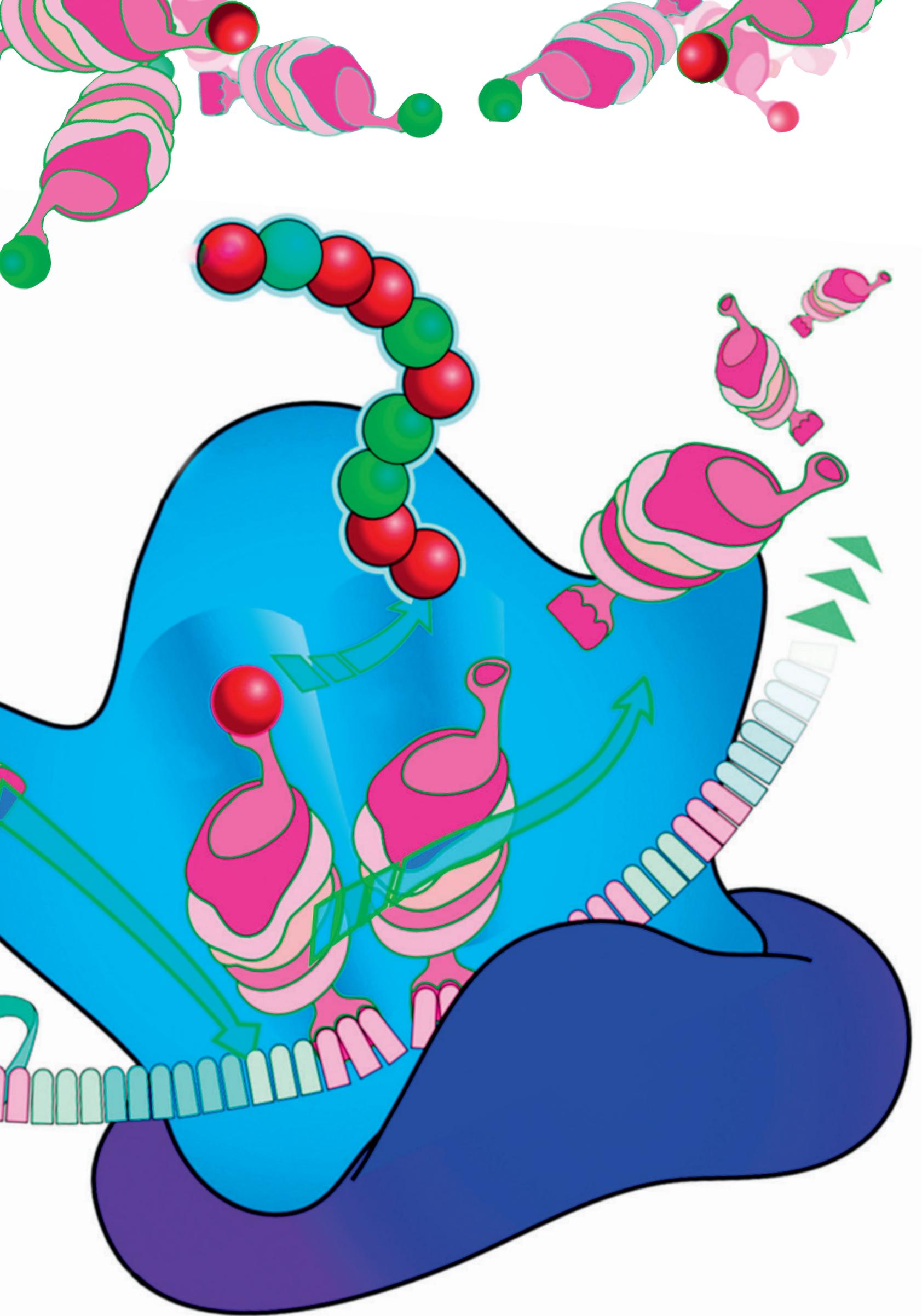
Die Rolle des Elongationsfaktors P (EF-P) bei der Translation von Polyprolinsequenzen

Dr. Jürgen Lassak und Prof. Dr. Kirsten Jung

Munich Center for integrated Protein Science (CiPSM) und Department für Biologie I, Mikrobiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Martinsried

Die Translation eines Proteins stoppt, wenn drei aufeinanderfolgende Proline in die Polypeptidkette eingebaut werden müssen. Dieser Translationsstopp wird durch die Aktivität des Elongationsfaktors P (EF-P) aufgehoben. EF-P und die orthologen Proteine IF-5A in Eukaryoten und Archaeen sind in allen Lebewesen vorhanden und für die effiziente Synthese vieler essenzieller Proteine notwendig.





proteinbiosynthese

Translation von Polypeptiden mit Polyprolinsequenzen

Die Translation, die Biosynthese eines Polypeptids, ist ein hochkonservierter Dreistufenprozess, bestehend aus einer einleitenden Phase (Initiation), einer Phase der Peptidkettenverlängerung (Elongation) und einer Stoppphase (Termination). Während der Elongation wird durch Verknüpfung der Aminosäuren die eigentliche Polypeptidkette synthetisiert. Allerdings ist das kein gleichförmiger Prozess. Vielmehr hängt die Synthesegeschwindigkeit entscheidend von der einzubauenden Aminosäure ab. Dabei verläuft die Knüpfung einer Peptidbindung mit Prolin besonders langsam. Die Translation von drei oder mehr aufeinanderfolgenden Prolinen ist so schwierig, dass es zu einem Synthesestopp am Ribosom kommt (Abb. 1). Trotzdem sind Proteine mit Polyprolinsequenzen nicht selten. Um einen ribosomalen Arrest bei der Synthese zu verhindern, haben nahezu ausnahmslos alle Lebewesen einen spezialisierten Translationselongationsfaktor evolviert. Dieser Faktor wird in Bakterien als Elongationsfaktor P (EF-P) und in Eukaryoten bzw. Archaeen als Initiationsfaktor 5A (IF-5A) bezeichnet.

Von der Entdeckung zur molekularen Funktion

Obwohl EF-P bereits 1975 als extraribosomaler Faktor identifiziert wurde, dauerte es fast 40 Jahre bis zur Klärung der molekularen Funktion [Übersicht in 1]. Meilensteine auf dem Weg lieferten vor allem die Arbeiten von Bernard Glick und Clelia Ganoza, die erste Hinweise auf eine spezialisierte Funktion des Proteins bei der Stimulierung der Peptidyltransferaseaktivität lieferten [2]. Bahnbrechend war die

Aufklärung der 3D-Struktur von EF-P im Komplex mit dem 70S-Ribosom aus *Thermus thermophilus* im Jahr 2009 [3]. Mit seiner Drei-Domänen- β -Faltblattstruktur mimikriert EF-P zwar eine tRNA in Größe und Form, bindet aber nicht in gleicher Weise an das Ribosom. Stattdessen besetzt EF-P einen Platz zwischen der P-site (Peptidyl-tRNA-Bindestelle) und der E-site (Position, an der die tRNA das Ribosom verlässt) (Abb. 1). Blaha et al. folgerten daraus, dass EF-P für die korrekte Positionierung der Aminoacyl-tRNA notwendig sei [3].

Unsere Erkenntnisse zur Funktion von EF-P stammen aus der Erforschung der lysinabhängigen Säurestressadaptation in *Escherichia coli*, dem CadABC-System (Abb. 2) [4]. Dabei aktiviert der membranintegrierte pH-Sensor CadC im Zusammenspiel mit der Lysinpermease LysP in einer Umgebung mit niedrigem pH-Wert ($\text{pH} < 6,6$) und gleichzeitiger Verfügbarkeit von Lysin die Transkription der beiden Zielgene *cadB* und *cadA* [5]. CadA katalysiert die Decarboxylierung von Lysin unter Verbrauch eines Protons zu Cadaverin und Kohlendioxid. Das Transportprotein CadB ist für die Aufnahme von Lysin in die Zelle und den gleichzeitigen Export des Cadaverins aus der Zelle verantwortlich. Die Säurestressadaptation wird zum einen durch den intrazellulären Verbrauch eines Protons und zum anderen durch Erhöhung des extrazellulären pH-Wertes infolge des Ausschleusens des alkalischen Cadaverins erreicht.

In Mutanten, denen ein funktionales EF-P fehlt, ist die Proteinbiosynthese von CadC gestört und eine Säurestressadaptation findet nicht mehr statt. Mit CadC als erstem direkt EF-P-abhängigen Protein konnten wir die Funktionsweise von EF-P genauer untersuchen [4]. Im ersten Schritt konstruierten wir sogenannte

CadC'-LacZ-Reporterproteine (β -Galaktosidase) unterschiedlicher Länge und verglichen kolorimetrisch deren Aktivität in *E. coli* *eff*⁺- und *eff*⁻-Stämmen. Dadurch gelang es uns, ein Sequenzmotiv aus drei aufeinanderfolgenden Prolinen zu identifizieren, das die Abhängigkeit von EF-P verursacht (Abb. 2). Die Analyse weiterer LacZ-Hybride sowie In-vitro-Translationsexperimente manifestierten die Funktion von EF-P als Translationselongationsfaktor, der spezifisch für die Aufhebung des Ribosomenstopps an Polyprolinsequenzen benötigt wird.

Mit einem biochemischen Ansatz gelangten Prof. Dr. Marina Rodnina und ihr Team vom MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen zeitgleich zu den gleichen Erkenntnissen [6]. Gutierrez et al. demonstrierten schließlich, dass auch das eukaryotische Ortholog IF-5A eine essenzielle Rolle bei der Translation von Polyprolinproteinen spielt [7].

Das *E. coli*-Proteom umfasst 95 Proteine, die ein Cluster von mindestens drei Prolinen haben. Dazu gehören neben CadC auch der Phosphatsensor PhoR sowie Proteine, die für die Zellteilung und den Metabolismus wichtig sind. Menschliche Zellen besitzen mehr als 4.000 Proteine mit einem Prolintriplett (circa 20 Prozent aller Proteine), was erklären könnte, warum Eukaryoten ohne IF-5A nicht lebensfähig sind.

Die Zahl der EF-P-abhängigen Proteine wird allerdings noch weit unterschätzt. Das wurde uns klar, als wir herausfanden, dass EF-P nicht nur für die Translation von Triplets aus mindestens drei Prolinen, sondern auch in Abhängigkeit vom Aminosäurekontext für die Synthese von Diprolinmotiven (X/PP/X) wichtig ist [8]. In Verbindung mit einer systematischen In-vivo- und In-vitro-Analyse gelang es, die EF-P-abhängigen Arresttriplets hierarchisch zu ordnen: Eine besonders stark arretierende

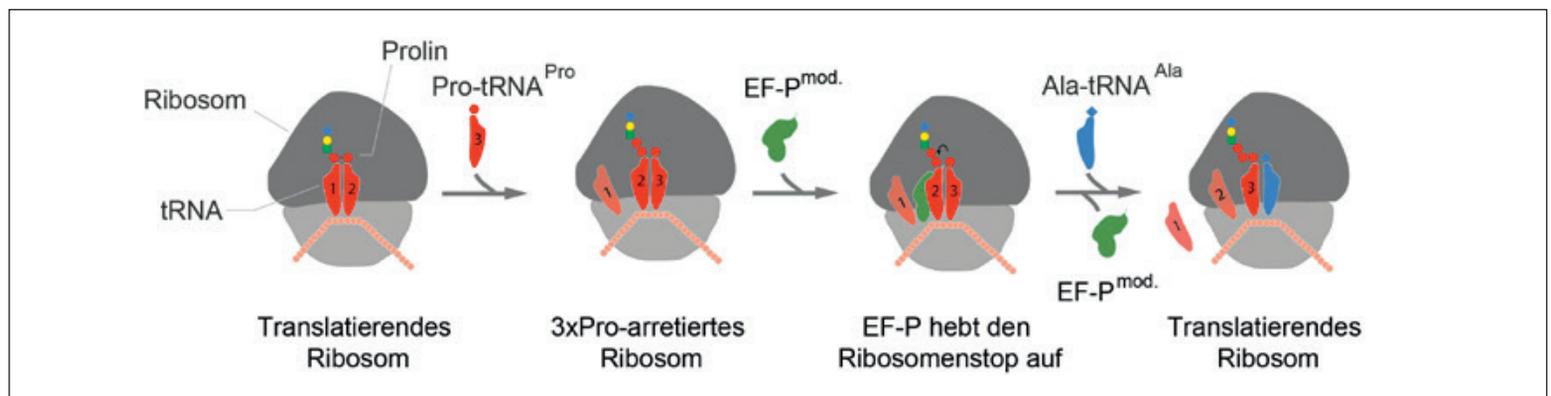


Abb. 1 Modell der EF-P-vermittelten Knüpfung der Prolin-Prolin-Peptidbindung: Die Bindung eines dritten konsekutiven Prolins an ein translatierendes Ribosom verursacht einen Ribosomenstopp. Der Translationselongationsfaktor P (EF-P) bindet an ein arretiertes Ribosom und stimuliert die

Bildung der Prolin-Prolin-Peptidbindung. Dadurch wird der Stopp aufgehoben und die Translation wird mit der Anlieferung der nächsten Aminoacyl-tRNA fortgesetzt.

Wirkung haben PPP, D/PP/D, PPW, APP, G/PP/G und PPN, während L/PP/L, CPP und HPP praktisch EF-P unabhängig sind. Diese Befunde wurden nicht nur für *Salmonella enterica* bestätigt [9], sondern mit einer Ribosomenprofilanalyse [10] sowie In-vivo-Zugkraft-Messungen am Ribosom [11] zusätzlich untermauert. Darüber hinaus wird die Stärke des translationalen Arrests nicht allein durch das zu translatierende X/PP/X-Triplett, sondern auch durch stromaufwärts gelegene Aminosäuren sowie das Maß der Genexpression und die Lage des Motivs innerhalb der Polypeptidkette bestimmt [1, 12].

Die Evolution von EF-P und IF-5A

EF-P und IF-5A sind ubiquitär verbreitet. Selbst in Bakterien mit einem sehr kleinen Genom, aber auch in den meisten obligaten Endosymbionten findet man ein entsprechendes Gen [11]. Die Tatsache, dass die Natur einen spezialisierten Translationsfaktor EF-P/IF-5A überhaupt evolviert hat, impliziert, dass der Nutzen einer integralen Polyprolinsequenz die Schwierigkeiten seiner Synthese mehr als ausgleicht. Das wiederum wirft die Frage nach dem Ursprung des Arrestdilemmas auf. Wir analysierten insgesamt 1.576 sequenzierte bakterielle, archaeale und eukaryotische Genome und identifizierten dabei die Valyl-tRNA-Synthetase ValS als einziges Protein mit einem phylogenetisch invarianten Prolintriplt [13]. Das Prolintriplt von ValS ist integraler Bestandteil des aktiven Zentrums und unabhängig, um die Valyl-tRNA effektiv zu beladen bzw. eine Fehlbeladung mit Threonin zu verhindern. Anhand der Tatsache, dass ohne EF-P die ValS-Synthese drastisch reduziert und ValS ein essentielles Protein ist, spekulieren wir, dass EF-P und IF-5A initial für dessen Translation evolviert wurden [13].

Während das Prolintriplt in ValS von immenser struktureller Bedeutung für die enzymatische Funktion ist, haben andere Polyprolinsequenzen wie in CadC eine eher regulatorische Funktion. So hängt eine adäquate Säurestressantwort vom Proteinmengenverhältnis zwischen dem pH-Sensor CadC und seinem Lysin-Co-Sensor LysP ab (Abb. 2). Durch Substitution der CadC-Polyprolinsequenz wird dieses Mengenverhältnis zu Gunsten von CadC gestört und es kommt zu einer Stimulus-unabhängigen Expression der Zielgene *cadBA*. Damit sind der Proteinmenge von CadC pro Zelle enge Grenzen gesetzt, die ihrerseits nur durch eine EF-P-abhängige Translation eingehalten werden können. Polyprolinsequenzen stellen so eine Möglichkeit dar, um gezielt die Menge einzelner Proteine feinzusteuern [1, 4].

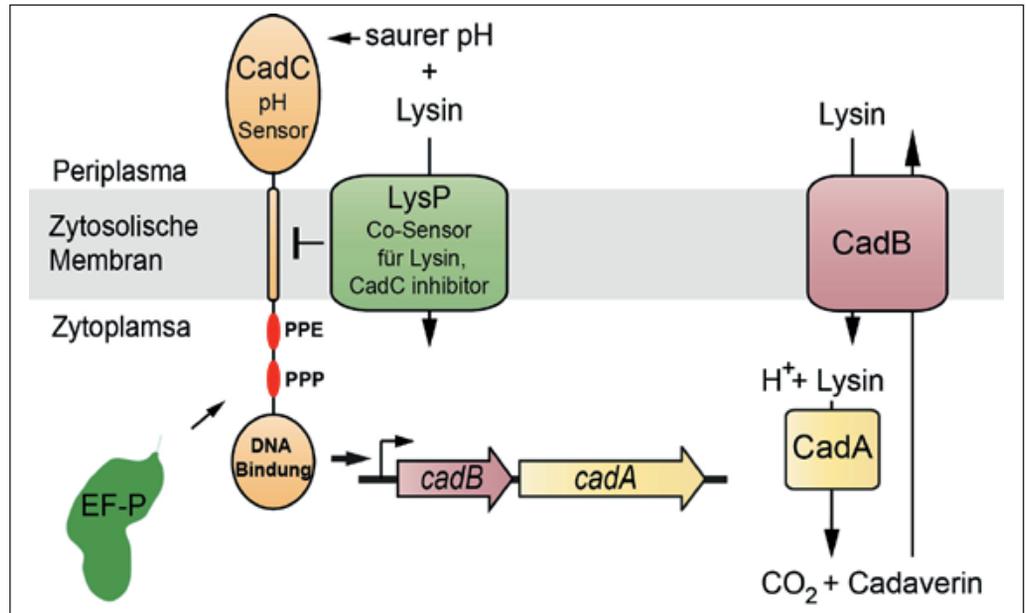


Abb. 2 Das CadABC-System von *E. coli*, einem lysinabhängigen Säurestress-Adaptationssystem. Das System besteht aus dem pH-Sensor und Transkriptionsaktivator CadC, dem Lysin-Co-Sensor LysP, der Lysin-Decarboxylase CadA und dem Lysin/Cadaverin-Antiporter CadB. CadC setzt sich aus einer periplasmatischen pH-Sensordomäne, einer Transmembranhelix, einer cytoplasmatischen Linker-Region und einer DNA-Bindedomäne zusammen. Die Linkerregion enthält die EF-P-abhängigen Sequenzmotive Prolin-Prolin-Prolin (PPP) und Prolin-Prolin-Glutamat (PPE).

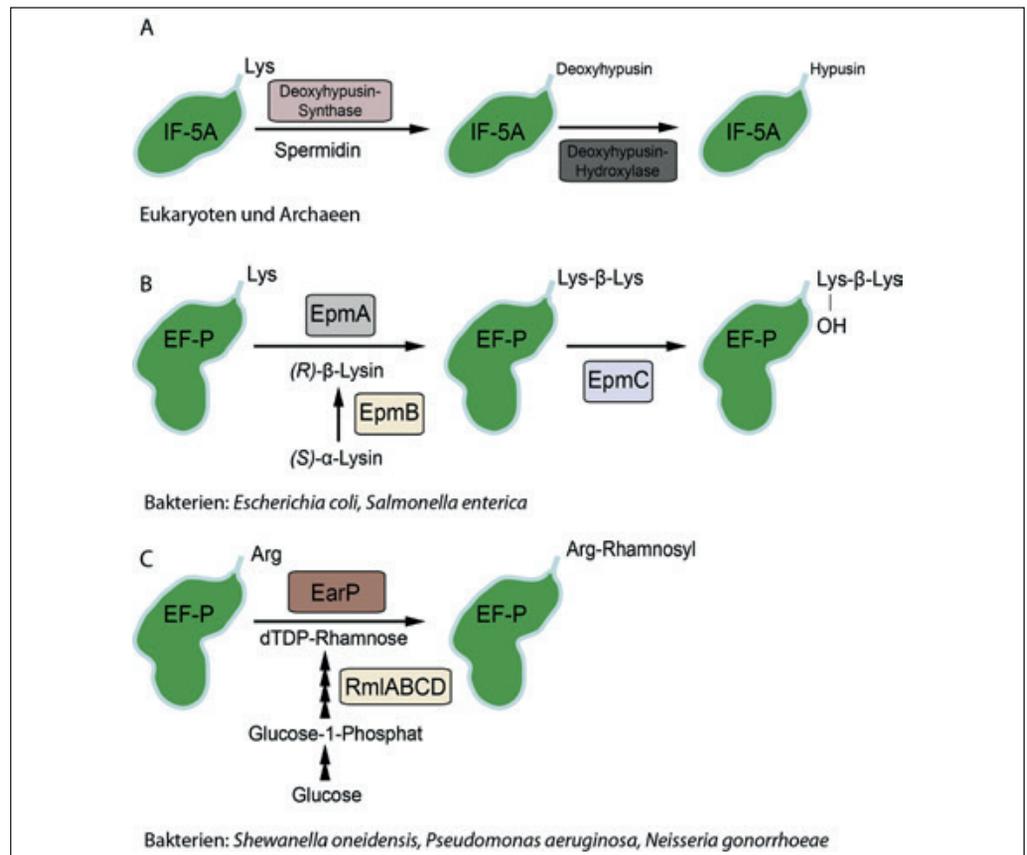


Abb. 3 Diversität der EF-P/IF-5A Modifikationssysteme **A:** Mittels der Deoxyhypusinsynthase wird ein konservierter Lysinrest des eukaryotischen bzw. archaealen IF-5A in einem ersten Schritt mit der 4-Aminobutylgruppe aus Spermidin verknüpft. In einem zweiten Schritt findet eine durch die Deoxyhypusinsynthase vermittelte Hydroxylierung von Deoxyhypusinsynthase zu Hypusinsynthase statt. **B:** In Bakterien, wie z.B. *Escherichia* und *Salmonella*, wird durch die Aminomutase EpmB zuerst (S)- α -Lysin zu (R)- β -Lysin isomerisiert, bevor dieses durch die EpmA-katalysierte Reaktion an Lysin34 in EF-P- geknüpft wird. Im Anschluss wird das β -Lysin durch EpmC hydroxyliert. **C:** In Bakterien, wie z.B., *Shewanella* und *Pseudomonas*, ist das konservierte Lysin durch ein Arginin in EF-P ersetzt, welches durch die EarP-katalysierte Reaktion unter Benutzung von dTDP-Rhamnose als Substrat rhamnosyliert wird.

proteinbiosynthese



Kirsten Jung, Jg. 1961, studierte Biochemie an der Universität Leipzig, wo sie 1988 promovierte. Nach einem Postdoktorandaufenthalt am Howard Hughes Medical Institute, University of California, Los Angeles war sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin und Heisenbergstipendiatin an der Universität Osnabrück tätig. 2002 wechselte sie als Professorin für Mikrobiologie an die TU Darmstadt. Seit 2004 ist Kirsten Jung Lehrstuhlinhaberin für Mikrobiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Neben ihrer Forschungs- und Lehrtätigkeit ist sie vielfach in Fachgremien engagiert.



Jürgen Lassak, Jg. 1979, studierte Biologie an der Universität Tübingen. Er promovierte 2010 am Max-Planck-Institut für Terrestrische Mikrobiologie in Marburg. Seit 2010 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Gruppe von Kirsten Jung an der LMU als Postdoktorand und seit 2013 als Akademischer Rat. Von Oktober 2014 bis März 2015 hatte er eine Vertretungsprofessur für Mikrobiologie (W2) an der Ludwig-Maximilians-Universität München inne.

Posttranslationale Aktivierung von EF-P und IF-5A

Die Aktivität von EF-P als auch IF-5A wird durch posttranslationale Modifikationen (PTMs) reguliert (Abb. 3). Dabei wird eine positiv geladene Aminosäureseitenkette an der Spitze einer Loop-Region in Domäne I verlängert. Die PTMs ermöglichen zusätzliche Interaktionen mit dem aminoacylierten Ende der P-site tRNA, reichen aber nicht ins Peptidyltransferasezentrum. Vielmehr scheint EF-P die Bildung der Peptidbindung indirekt zu stimulieren, indem es die P-site tRNA stabilisiert und korrekt positioniert [1, 14].

In IF-5A wird ein konservierter Lysinrest zur ungewöhnlichen Aminosäure Hypusin [N^ε-(4-Amino-2-hydroxybutyl)lysin] posttranslational verlängert. Der Umbau erfolgt in zwei Katalyseschritten durch die Enzyme Deoxyhypusin-

Synthase (DHS) und Deoxyhypusin-Hydroxylase (DOOH) (Abb. 3A) [Übersicht in 1].

Bakterien haben verschiedene Strategien zur Aktivierung von EF-P evolviert [Übersicht in 1]. So wird in *E. coli* und *S. enterica* ebenfalls ein Lysinrest an der ϵ -Aminogruppe zu (*R*)- β -Lysinyl-hydroxy lysin verlängert (Abb. 3B). Dazu wird in einem ersten Schritt (*S*)- α -Lysin durch die Lysinaminomutase EpmB (auch als YjeK bekannt) zu (*R*)- β -Lysin isomerisiert. (*R*)- β -Lysin wiederum dient als Substrat für die EF-P Lys34-Lysyltransferase EpmA (auch als YjeA, PoxA und GenX bekannt). Interessanterweise leitet sich EpmA phylogenetisch von einer Typ II Lysyl-tRNA-Synthetase LysRS ab, die im Laufe der Evolution die Substratspezifität für tRNA durch Verlust der Antikodonbindedomäne verloren hat und stattdessen nun das strukturanaloge EF-P modifiziert. Anschließend kann Lysin

noch durch die Aktivität von EpmC hydroxyliert werden. Ebenso wie in Eukaryoten ist die Bedeutung der Hydroxylierung nicht vollständig geklärt. Vermutlich erfüllt diese eine akzessorische Rolle zur Stabilisierung von Wechselwirkungen über Wasserstoffbrückenbindungen.

Orthologe Proteine zu EpmA und EpmB findet man allerdings nur in ca. 25 Prozent aller Bakterien. Kürzlich gelang es uns, eine völlig neuartige bakterielle Modifikationsstrategie von EF-P zu identifizieren, die auch in dem Erreger der bakteriellen Lungenentzündung *P. aeruginosa* sowie in Gono- und Meningokokken vorkommt [15]. In diesen Organismen besitzt EF-P anstelle des Lysins ein positionsäquivalentes Arginin, das durch die neuartige Glykosyltransferase EarP rhamnosyliert wird. Als aktiviertes Substrat für die Reaktion dient dTDP-L-Rhamnose, die unter anderem auch bei der Biosynthese von Rhamnolipiden verwendet wird, die wiederum in *P. aeruginosa* einen wichtigen Virulenzfaktor darstellen. Mit unserer Entdeckung liefern wir nicht nur das erste Beispiel zur Arginin-Glykosylierung in Bakterien, vielmehr ist die Aktivierung von EF-P auch zur Ausprägung von Pathogenität notwendig. Damit bilden die EF-P-Modifikationssysteme neue attraktive Angriffspunkte, um Antibiotika zur selektiven Hemmung einzelner Organismengruppen zu entwickeln. So könnten unsere Forschungsergebnisse helfen, dem Problem der wachsenden Multiresistenz entgegenzutreten.

→ jung@lmu.de

→ juergen.lassak@lmu.de

Foto: © wickipedia.com | Matt, LadyofHats

Literatur

- [1] Lassak, J. et al., (2015), *Mol. Microbiol.*
- [2] Glick, B. R. et al., (1979), *Eur J Biochem*, 97, 23–28
- [3] Blaba, G. et al., (2009), *Science*, 325, 966–970
- [4] Ude, S. et al., (2013), *Science*, 339, 82–85
- [5] Tetsch, L. et al., (2008), *Mol Microbiol*, 67, 570–583
- [6] Doerfel, L. K. et al., (2013), *Science*, 339, 85–88
- [7] Gutierrez, E. et al., (2013), *Mol Cell*, 51, 35–45
- [8] Peil, L. et al., (2013), *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, 15265–15270
- [9] Hersch, S. J. et al., (2013), *mBio*, 4, e00180-00113
- [10] Woolstenbulme, C. J. et al., (2015), *Cell reports*, 11, 13–21
- [11] Cymer, F. et al., (2015), *J Biol Chem*, 290, 10208–10215
- [12] Starosta, A. L. et al., (2014), *Nucleic acids research*, 42, 10711–10719
- [13] Starosta, A. L. et al., (2014), *Cell reports*, 9, 476–483
- [14] Schmidt, C. et al., (2015), *Nucleic Acid Res.*
- [15] Lassak, J. et al., (2015), *Nat Chem Biol*, 11, 266–270

Buchtipps

Für Sie gelesen von
Dr. Wolfram Marx

Martin J. Blaser

Missing Microbes

How The Overuse Of Antibiotics
Is Fueling Our Modern Plagues

In den letzten 150 Jahren wurden Infektionskrankheiten weitgehend besiegt. Aber besonders seit den letzten beiden Jahrzehnten nehmen chronische Erkrankungen dramatisch zu: Fettleibigkeit, Asthma, autoimmunbasierte Diabetes bei Kindern, Ekzeme, Lebensmittelallergien, Zöliakie, Morbus Crohn, aber auch Brustkrebs u.a. Auffallend ist auch, dass die Diagnose Autismus vermehrt gestellt wird und die jüngeren Generationen durch immer größeres Körperwachstum auffallen.

Das schnelle Ausbreiten der Fettleibigkeit kann nicht allein mit einem veränderten Essverhalten erklärt werden, denn sie tritt inzwischen auch in Ländern der Dritten Welt auf. Auch die Hygienehypothese wurde falsch interpretiert: Gesünder werden durch „Dreck essen“ passt nicht. Die Bodenbakterien haben sich dem Leben im Boden angepasst und Keime von Tieren dem Leben mit Tieren. Diese Keime haben sich nicht für den Menschen entwickelt!

Martin Blaser hat eine andere These entwickelt: Durch die Gabe von Antibiotika wird zunehmend das menschliche Mikrobiom zerstört und damit einhergehend wurde die Vielfalt der den Menschen besiedelnden Keime stark reduziert. Im vorliegenden Buch legt Blaser dar, welche Folgen Antibiotikagaben auf unsere Entwicklung und unser ganzes Leben haben.

Das Mikrobiom ist laut Blaser gleichwertig mit einem Organ, das lebensnotwendig ist. Ohne Herz, Lunge oder Gehirn sterben wir. Ohne Mikrobiom auch. Der teilweise Verlust beeinflusst direkt die Entwicklung, den Stoffwechsel, die Immunität und das Erkenntnisvermögen, also das Gehirn. Antibiotikagaben machen den Menschen auch Wochen danach um ein Vielfaches anfälliger für neue, schwere Infektionen. Der Effekt einer einwöchigen Behandlung ist noch vier Jahre später nachweisbar. Manche Keime verschwinden dabei auch für immer!

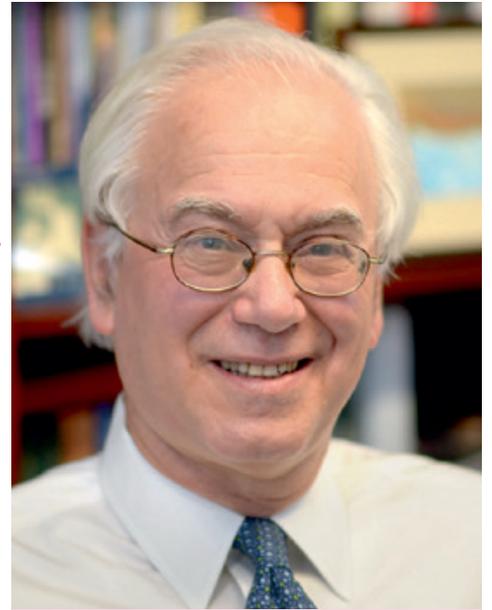
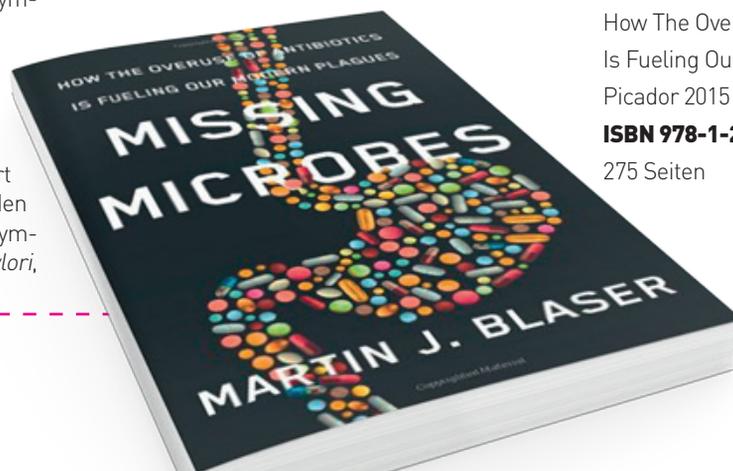
Man darf Kolonisierung nicht mit Infektion verwechseln: Viele krankmachende Keime besiedeln den Menschen, bleiben aber ohne Symptome, weil sie von den „guten“ Keimen unter Kontrolle gehalten werden. Erst nach der Gabe von Antibiotika kann es zu einer explosionsartigen Vermehrung kommen, wenn die guten Keime vernichtet oder in der Zahl dezimiert wurden. Theodore Roseburg prägte den Begriff „Amphibiosis“: Bakterien können symbiotisch oder parasitisch sein; so wie *H. pylori*,

der am Verschwinden ist, weil ihm der Kampf angesagt wurde. Es schützt vor dem durch Reflux ausgelösten Adenokarzinom. Eliminieren fördert jedoch den Reflux. *H. pylori* verringert die Wahrscheinlichkeit von asthmatischem Heuschnupfen, wahrscheinlich durch einen Effekt auf das Immunsystem, nicht direkt auf die Symptome. Die Wand des gesamten Verdauungstraktes ist mit dendritischen Zellen besetzt, die Bakterien „spüren“ und Lymphozyten, die darauf reagieren. Letztere erinnern sich, wer Freund und wer Feind ist. *H. pylori* reguliert die Abwehr herunter. Vorteil: Auch Asthma wird dadurch herunterreguliert. Nachteil: *H. pylori* kann Magengeschwüre und Magenkrebs verursachen.

Ein guter Start ins Leben bedeutet auch, dass die Mutter dem Kind bei der Geburt die wichtigen Keime mitgibt: Die natürliche Besiedlung des Neugeborenen erfolgt während des Geburtsvorganges im Geburtskanal und des Stillens. Beim Kaiserschnitt findet das so nicht statt. Außerdem erhalten in den USA 100 Prozent der Mütter, für bzw. mit denen ein Kaiserschnitt geplant wird, vorher ein Antibiotikum. Damit wird gerade auch ihr Mikrobiom verändert, das sich auf die Schwangerschaft und die Geburt einstellt – die aufgenommene Energie wird besser verwertet, die Frau nimmt zu, der Blutzuckerspiegel steigt.

Zum Vergleich das Tiermodell: Antibiotikagaben vor der Geburt lassen Mäuse schneller wachsen und diese werden fatter. Im Mausmodell misst man die gleichen Ergebnisse wie in der Tierhaltung. Antibiotika plus Hochfettdiät haben einen fast synergistischen Effekt. Um diesen Effekt zu erzielen, bedarf es nicht einer lebenslangen Behandlung mit Antibiotika. Eine kurze Behandlung im frühen Alter hat bei Mäusen einen lebenslangen Effekt. Nach Absetzen der Antibiotika „normalisiert“ sich das Mikrobiom, aber der Fettleibigkeitseffekt bleibt erhalten, ebenso Effekte auf das Immunsystem und die Kognition.

Die steigende Zahl antibiotikaresistenter Keime durch falsche Anwendung ist eine Sache. Die sinkende Vielfalt des eigenen Mikrobioms eine andere. In der industriellen Fleischproduktion werden Antibiotika als Wachstumsförderer in subtherapeutischen Dosen gegeben. Der Wachstumseffekt geht über das Mikrobiom, nicht durch eine direkte Wirkung. In den USA ist ein Wert von bis zu 100 µg/kg Tetracyclin in der Milch erlaubt: Wer weiß, dass er aktiv keine Antibiotika eingenommen hat, tut dies dennoch über die Nahrung.



Martin J. Blaser hält die Muriel-and-George-Singer-Professur für Medizin, ist Professor für Mikrobiologie und Direktor des Human Microbiome Program an der New York University School of Medicine, USA. Sein vorrangiges Interesse gilt dem Verständnis der Wechselwirkungen, die wir mit den uns dauernd besiedelnden Bakterien haben. Seine über 30-jährige Forschungsarbeit fokussierte er besonders auf einige Organismen, die als Modellsystem dienen, insbesondere *Campylobacter*-Spezies und *Helicobacter pylori*. In den letzten 16 Jahren studierte er die Zusammenhänge zwischen dem menschlichen Mikrobiom und der Gesundheit, insbesondere mit den bedeutenden Krankheiten wie Asthma, Fettleibigkeit, Diabetes, und Allergien. Er hält 25 U.S. Patente in seinem Forschungsgebiet und hat mehr als 540 Originalveröffentlichungen verfasst. Zu seinen kürzlichen Veröffentlichungen zählt „Missing Microbes“, ein Buch das sich an die breite Öffentlichkeit richtet. Aktuell ist er Vorsitzender des Beratungsgremiums des Präsidenten zur Bekämpfung der Antibiotika-resistenter Bakterien.

Bild: © Troilan Santos

Auch das sollte unsere Denkweise ändern. Naturvölker haben ein viel komplexeres Mikrobiom. Vielleicht wird uns das eines Tages helfen.

Martin Blaser wurde lange für seine Thesen, denen zufolge uns das Mikrobiom gesund hält, kritisiert. Allmählich setzen sich seine Erkenntnisse in der Fachwelt durch. Mein Fazit: Für dieses Buch verbeuge ich sechs von fünf möglichen Sternen.

Martin J. Blaser

Missing Microbes

How The Overuse Of Antibiotics
Is Fueling Our Modern Plagues

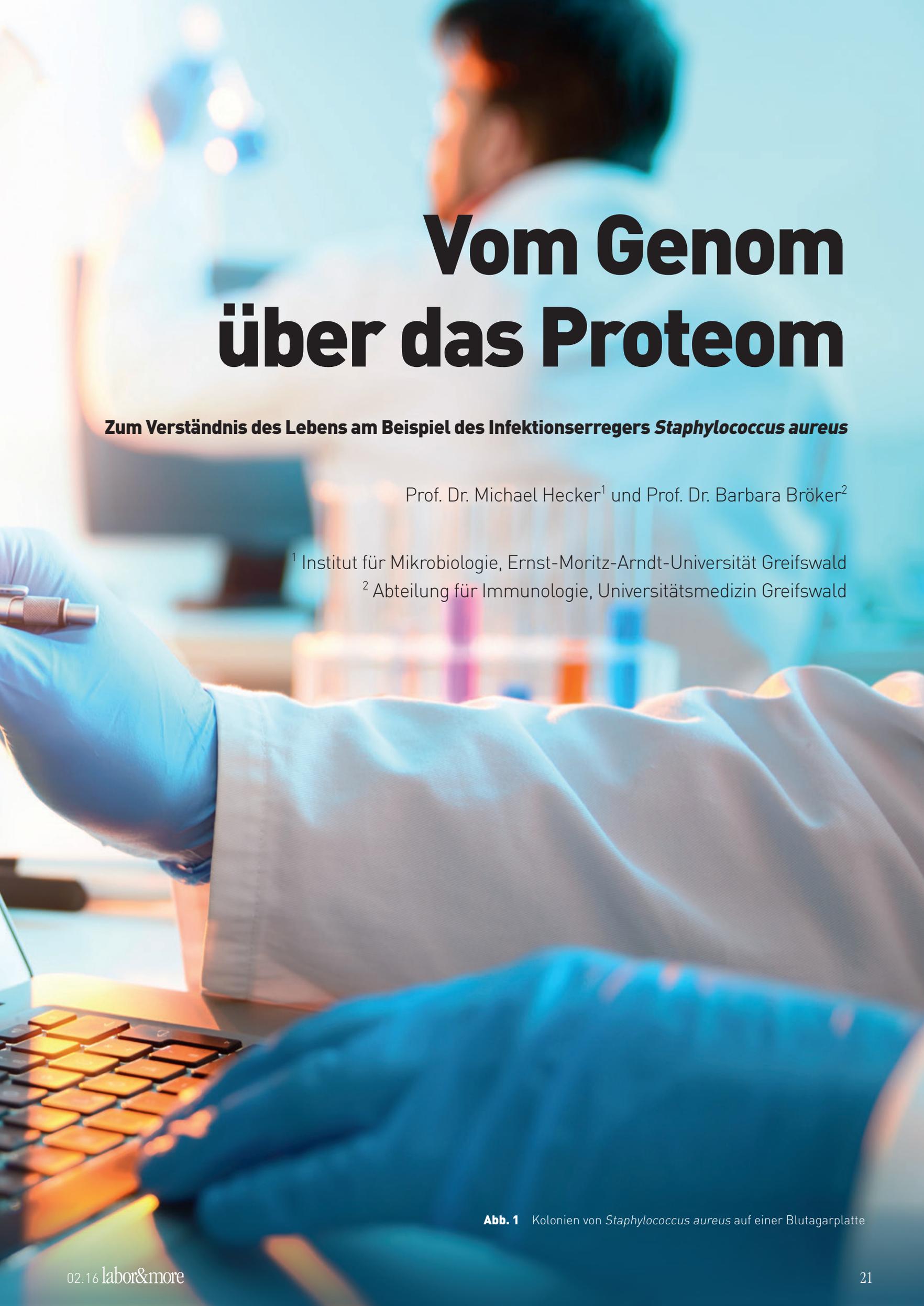
Picador 2015 (© 2014 by Martin J. Blaser)

ISBN 978-1-250-06927-6

275 Seiten

immunproteomik





Vom Genom über das Proteom

Zum Verständnis des Lebens am Beispiel des Infektionserregers *Staphylococcus aureus*

Prof. Dr. Michael Hecker¹ und Prof. Dr. Barbara Bröker²

¹ Institut für Mikrobiologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

² Abteilung für Immunologie, Universitätsmedizin Greifswald

Abb. 1 Kolonien von *Staphylococcus aureus* auf einer Blutagarplatte

immunproteomik

Multiresistente Stämme von *Staphylococcus aureus* und anderen Bakterien stellen eine zunehmende Bedrohung der Menschheit dar; Ärzte, Wissenschaftler und Politiker sind sich einig: Es werden dringend neue Antibiotika, Vakzinierungsansätze sowie alternative Antiinfektionsstrategien benötigt, wenn wir nicht in die Zeit vor der Einführung der Antibiotika zurückfallen wollen. Mithilfe der neuartigen Möglichkeiten der modernen Genomforschung möchten wir zu einer umfassenden Kenntnis der Physiologie und Pathophysiologie der Staphylokokken gelangen, um sie nicht nur besser verstehen, sondern auch bekämpfen zu können. Wir forschen gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen aus Greifswald, Münster, Tübingen und Würzburg im Sonderforschungsbereich/Transregio 34, der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wird. Erste Ergebnisse dieses hoch ambitionierten, wichtigen Vorhabens werden hier vorgestellt.

Multiresistente Bakterien – eine Bedrohung der Menschheit

Multiresistente Stämme von *Staphylococcus aureus* stellen eine zunehmende Bedrohung der Menschheit dar (Abb. 1). Diese gefährlichen Bakterien sind nicht nur für ein Drittel der gefährdeten Krankenhausinfektionen verantwortlich, sie können auch sonst schwere Erkrankungen wie Endokarditis oder Sepsis auslösen. Besonders problematisch: Wegen der zunehmenden und im hohen Maße besorgniserregenden Resistenz gegenüber verschiedenen Antibiotika zeigen oft nur noch wenige Medikamente die erhoffte Wirkung. Obwohl die Fachleute vor dieser Entwicklung seit geraumer Zeit nachhaltig warnen, ist immer noch keine Abhilfe in Sicht. Inzwischen kennen wir Bakterien, die durch keines der vorhandenen Antibiotika zu therapieren sind, eine Situation, die uns in erschreckender Weise an die Zeit vor der Einführung der Antibiotika erinnert. Nicht nur Fachleute, in jüngster Zeit endlich auch Politiker sind sich darin einig: Es muss dringend etwas passieren, wenn eine Katastrophe für die Menschheit verhindert werden soll. Dabei stehen neben neuen Antibiotika auch Vakzinierungsansätze sowie alternative Antiinfektionsstrategien wie eine generelle Stärkung des Immunsystems im Fokus des Interesses [1].

Eine Vision hat uns in Greifswald im Zeitalter der Genomics und Postgenomics nicht mehr losgelassen: Mithilfe der neuartigen Möglichkeiten der Genomforschung wollen wir zu einem völlig neuen und umfassenden Verständnis der Lebensprozesse pathogener Bakterien gelangen, nicht nur im Schüttelkolben im Labor, sondern auch im Infektionsprozess im Krankenhaus. Wenn wir das bakterielle Leben besser verstehen, werden wir auch lernen, die Infektionserreger wirksamer zu bekämpfen. Das war der Ausgangspunkt für den in Greifswald vor einigen Jahren gemeinsam mit Infektionsbiologen und Medizinern in Würzburg (Hacker), Tübingen (Götz und Peschel) und später auch in Münster (Peters) auf den Weg gebrachten

Sonderforschungsbereich/Transregio34 der DFG zum Thema „Pathophysiology of staphylococci in the post-genomic era“ (2006–2018). Dieser verfolgt das Ziel, durch die gezielte Anwendung des neuen Methodenarsenals der funktionellen Genomforschung, in erster Linie der Proteomics, das Leben der Pathogene, ihren Stoffwechsel, ihre Anpassung an die wachstumsbegrenzenden Faktoren, die sie im Wirt vorfinden, ihr Virulenzpotenzial, mit dem sie den Wirt versuchen zu bekämpfen, ihre Strategien, das humane Immunsystem zu umgehen und sich zu schützen, und viele andere Aspekte ihrer Pathophysiologie umfassender zu verstehen, um mit diesem neuen Wissen ausgestattet, neue Bekämpfungsstrategien abzuleiten. Das ist natürlich ein sehr ambitioniertes Vorhaben, das einen langen Atem verlangt!

Die genomische Revolution – oder Leben in seiner Gesamtheit verstehen

Wir sind gegenwärtig Zeugen einer Entwicklung, die sehr treffend mit dem Begriff „geno-

mische Revolution“ bezeichnet wird und die zu einem Paradigmenwechsel in den Lebenswissenschaften geführt hat. Ausgangspunkt dieser neuen Entwicklung war die Publikation der ersten vollständigen Genomsequenz des Bakteriums *Haemophilus influenzae* im Jahre 1995. Nur sechs Jahre später folgte die humane Genomsequenz, der Öffentlichkeit vorgestellt im Weißen Haus zu Washington zum Thema „Decoding the book of life“. Das geschickt gewählte Thema verspricht die neue Dimension: Erstmals waren die Wissenschaftler in der Lage, Leben in seiner Vollständigkeit und nicht nur Teile davon zu begreifen. Der anfänglichen Euphorie folgte jedoch bald eine gewisse Ernüchterung, denn die Genomsequenz bietet zunächst nur den Bauplan des Lebens, Lebensprozesse können noch nicht allein vom Bauplan abgeleitet werden [2]. Was mit diesem Bauplan dann passiert, wie der Bauplan des Lebens in das wirkliche Leben umgeschrieben wird, sollte auf der Ebene der „functional genomics“ entschieden werden. So befindet die Kontrolle der differentiellen Genexpression

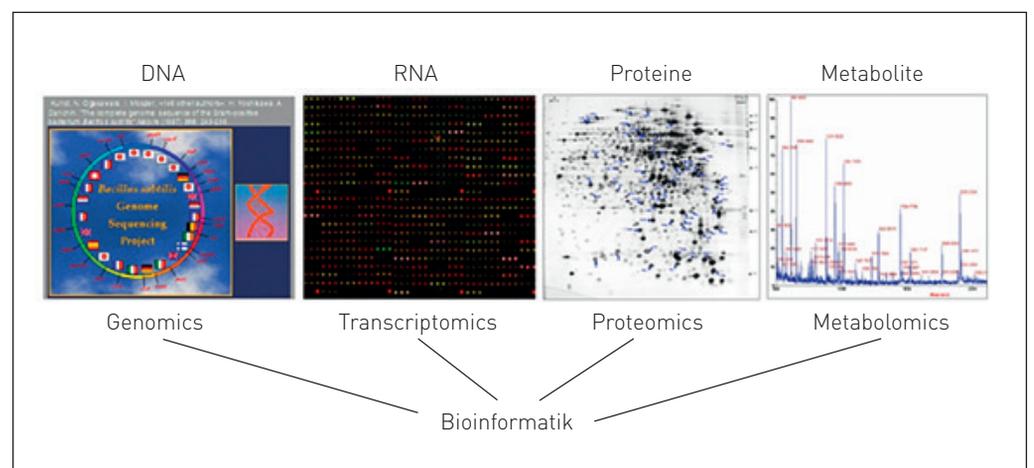


Abb. 2 Von der Genomsequenz über die Proteine zum Leben – die Genomsequenz ist nur der Bauplan des Lebens, jetzt ist die funktionelle Genomforschung gefragt, den Bauplan des Lebens in das Leben umzuschreiben. Allen voran ist die Proteomics gefragt, das "virtuelle Leben der Gene in das reale der Proteine" umzuschreiben, denn die Proteine, nicht die Gene sind die Spieler des Lebens.

darüber, welche Gene wann und mit welcher Intensität exprimiert werden, womit jedes Protein in der benötigten Menge bereitgestellt wird, um am Ende ein komplexes, für jeden Organismus typisches Proteinnetzwerk, ein Kernstück seines Lebens aufzubauen. Ganz entscheidend ist, dass wir heute mithilfe der Multi-Omics-Techniken die Gesamtheit der Transkripte, die Vielfalt nicht codierender RNAs eingeschlossen, der Proteine oder der Metabolite in einer Zelle erfassen können. Um aus dieser Datenfülle neues Wissen abzuleiten, kommt der Bearbeitung und Aufbereitung der ungeheuren Datenmengen, die die Omics-Techniken generieren, durch Bioinformatik und Systembiologie eine Schlüsselstellung zu (Abb. 2).

Auf dem nicht einfachen, eher dornigen Weg vom Genom zum Leben gelangen insbesondere die Proteine in das Zentrum des Interesses, denn die Proteine, nicht die Gene, sind die wichtigsten Werkzeuge aller Lebensprozesse. Nur einige Hundert oder wenige Tausend verschiedene Pro-

teine machen das Leben einfacher Bakterien aus, die mit den heutigen Proteomtechniken fast vollständig erfasst werden können. Aufgrund seiner Aminosäurefolge hat jedes dieser Proteine seine unverwechselbare Struktur und damit seine unverwechselbare Funktion und schließlich auch seinen unverwechselbaren Platz im Lebensprozess gefunden. Infolgedessen sind die einzelnen Bakterien wegen ihrer geringen Komplexität ideale Modellsysteme, um den Weg vom Genom über die Proteine zum Leben zu studieren und besser zu verstehen.

Unsere Analysen haben wir zunächst mit *Bacillus subtilis*, dem Modellorganismus grampositiver Bakterien begonnen [3]. Vor mehr als zehn Jahren haben wir versucht, diese Herangehensweise der physiologischen Proteomics und die damit gewonnenen Erkenntnisse auf einen verwandten pathogenen Organismus zu übertragen. Nach umfangreichen Diskussionen mit Jörg Hacker haben wir uns für *S. aureus* entschieden, inzwischen unser wichtigster Modellorganismus für Pathogene.

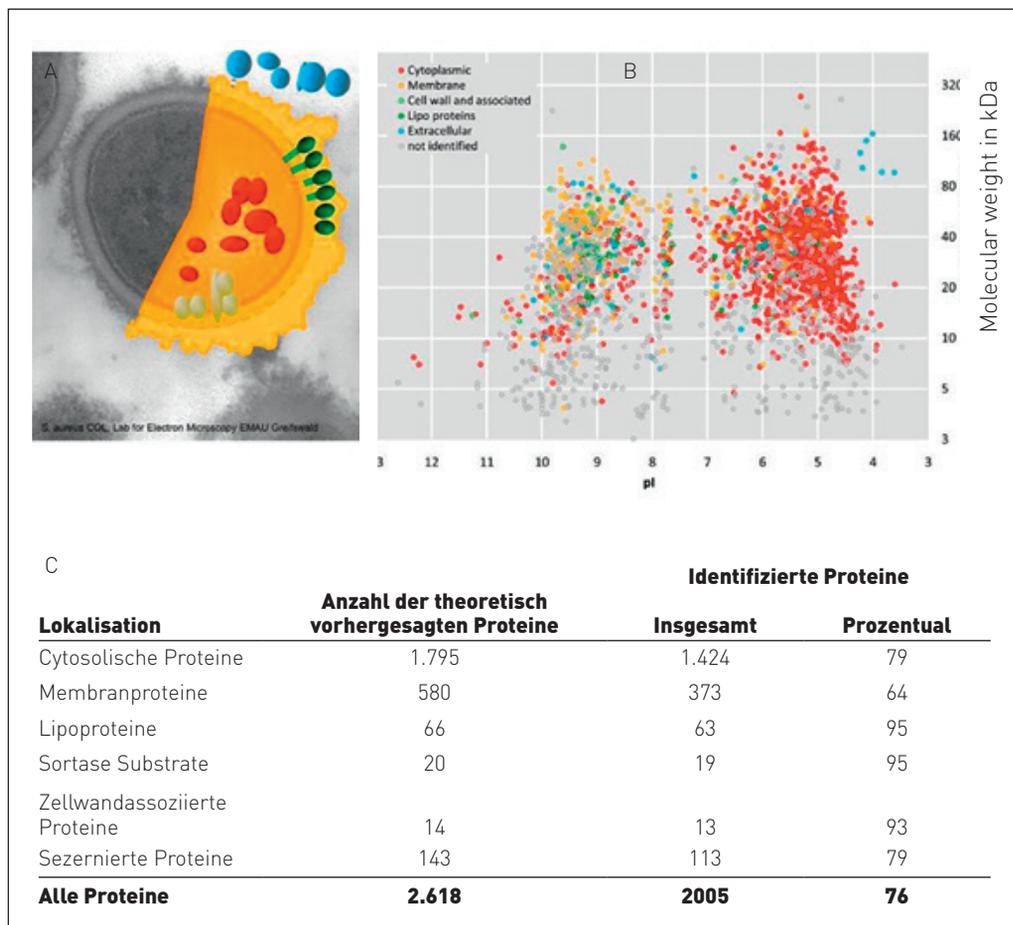


Abb. 3 Darstellung des Gesamtproteoms von *Staphylococcus aureus*
 A) Die wichtigsten Proteom-Subfraktionen von *S. aureus*. B) Ein virtuelles 2D-Proteingel: Jeder Punkt repräsentiert ein Protein. Die Lage des Proteins auf dem Gel wird bestimmt durch seine Größe und seine Ladung. C) Übersicht über die vorhergesagten und tatsächlich nachgewiesenen Proteine. Abdeckung des Proteoms 76 Prozent. Wenn man berücksichtigt, dass zum gemessenen Zeitpunkt nicht alle Gene exprimiert werden, ist die Abdeckung noch höher. (mod. nach Becher et al., PLoS One 4, 2009, e8176; Hecker et al., Laborwelt 15, 2014, 5)



www.carlroth.de

26.000 Produkte online verfügbar.

Preiswert und schnell.

- Kompetente Beratung durch persönlichen Ansprechpartner
- Ständig neue Top-Angebote
- 24 h Lieferservice möglich
- Volltext- und Artikelnr.-Suche
- Datenblätter

www.carlroth.de

0800/56 99 000
gebührenfrei

- 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

immunproteomik

Was kann die Proteomics zum besseren Verständnis der Pathophysiologie von *S. aureus* leisten?

Nach Vorlage der Genomsequenz von *S. aureus* waren wir in der Lage, nahezu die Gesamtheit seiner Proteine – sein Proteininventar – zu identifizieren [4, 5]. Neben bereits bekannten Proteinen wurden dabei wie bei anderen Bakterien auch solche gefunden, die noch niemals beschrieben wurden, solche mit unbekannter Funktion also. Die insgesamt fast 2.000 Proteine wurden von Dörte Becher nach verschiedenen Kriterien geordnet. Zunächst haben wir cytosolische und membranständige Proteine von solchen getrennt, die oberflächenassoziiert aus der Zelle herausragen oder die nach außen transportiert werden (Sekretom). Danach haben wir alle Proteine – soweit bekannt – Funktionseinheiten zugeordnet (Abb. 3 und 4). So konnte z.B. nahezu der gesamte Stoffwechsel, der fast die Hälfte aller Proteine beansprucht, rekonstruiert werden, nicht nur aus der etwas vagen genomischen Voraussage heraus, sondern von den realen Lebensprozessen der Bakterien abgeleitet. Daneben wurden zahlreiche Proteine den grundlegenden Funktionen des Lebens wie der Genexpression einschließlich ihrer Regulation, der Translation und Proteinqualitätskontrolle, der Signaltransduktion und vielen anderen Prozessen zugeordnet. Am Ende wurde auf der Ebene der Proteine das Leben einfacher Organismen in einer bisher kaum gekannten Vollständigkeit abgebildet. Mithilfe der quantitativen Proteomics kann man darüber hinaus auch die Investition für die eben beschriebenen Lebensprozesse berechnen und beispielsweise die Frage beantworten, wie „teuer“ der Zelle die Glykolyse oder die Translation wird (siehe Tabelle 1).

Im folgenden Schritt haben wir uns die Frage gestellt, auf welche Bedingungen das Bakterium bei einer Infektion im humanen Wirt trifft, weil die Anpassung an diese meist wachstumsbegrenzenden oder aus der Sicht des Erregers sogar lebensbedrohlichen Situationen ganz entscheidend für dessen Überleben im Wirt und damit für den ganzen Infektionsprozess ist. So haben wir im Labor die Proteine identifizieren und auch quantifizieren können, die in Beantwortung von Nährstoff-, Sauerstoff- oder Eisenmangel, oxidativen, osmotischen, Hitze- oder Säurestress und vielen anderen verstärkt synthetisiert werden. Daraus haben Stephan Fuchs und Susanne Engelmann eine Proteomsignaturbibliothek in Beantwortung infektiionsrelevanter Stimuli abgeleitet. Die Signaturen sind ein wertvolles Hilfsmittel, mit dem die Physiologie und Lebensbedingungen von Bakterien abgeleitet werden können, die aus infizierten Zellkulturen oder direkt aus dem Wirt (z.B. aus der Nase) isoliert wurden [6]. Eine Signatur für oxidativen Stress (erhöhte Synthese von Katalase, Superoxidase und vielen anderen) signalisiert dem Experimentator beispielsweise, dass *S. aureus* es mit reaktiven Sauerstoffradikalen zu tun hat, mit denen Immunzellen Bakterien töten oder es zumindest versuchen. Diese Signaturbibliothek ist zudem ein wichtiges Hilfsmittel, um die Funktion bisher unbekannter Proteine wenigstens in erster Näherung vorauszusagen. So haben wir zahlreiche, bisher unbekannte Proteine identifizieren können, die vermutlich in die Bewältigung von Protein- oder Hitzestress, von oxidativem Stress oder von Glucose- bzw. Sauerstoffmangel einbezogen sind. Die Kinetik des gesamten Proteininventars, d.h. die Zu- oder Abnahme der Menge einzelner Proteine in Be-

antwortung von Hunger oder Stress konnte Jörg Bernhardt mithilfe der „Voronoi-tree maps“ sehr anschaulich und übersichtlich visualisieren, um einfache Lebensprozesse als „Tanz der Proteine“ in hoher Komplexität und Vollständigkeit abzubilden (Abb. 4).

In der Folge haben Uwe Völker und seine Mitarbeiter mithilfe dieser Kenntnisse den Lebensstil von Staphylokokken direkt im Infektionsprozess beschreiben und verfolgen können. So weisen die Bakterien, wenn sie in humane Epithel- oder Endothelzellen eindringen, eine deutliche Hemmung der Wachstumsrate und damit verbunden eine induzierte Stringent Response auf, sie zeigen eine geringe Sauerstoffkonzentration oder auch Eisenmangel an, um wenige Beispiele zu nennen, in infizierten Makrophagen treffen sie erwartungsgemäß auf oxidativen Stress. Schließlich haben Uwe Völker und Mitarbeiter mit dem alternativen Sigmafaktor der RNA-Polymerase, SigB, einen ganz entscheidenden Regulator gefunden, der für die Invasion bzw. intrazelluläre Vermehrung der Bakterien in menschlichen Epithelzellen von zentraler Bedeutung ist [7]. Das genaue Verständnis des Lebensstils des Erregers im infizierten Wirt dürfte für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien eine wichtige Voraussetzung sein, wenn es bis dahin auch noch ein langer, mühsamer Weg sein wird.

Von besonderer Bedeutung für pathogene Bakterien sind die mit der Zelloberfläche assoziierten sowie die extrazellulär vorliegenden Proteine. Die erste Gruppe bilden die, die nach der Infektion den ersten und direkten Kontakt mit dem Wirt und seinem Immunsystem vermitteln, etwa über die Bildung von Mikrokolonien oder Biofilmen bis zur Invasion in humane Zellen, während die sekretierten die Mehrzahl der Virulenzfaktoren beherbergen, man rechnet bei *S. aureus* mit deutlich mehr als 20. Für oberflächenassoziierte wie für die sekretierten Proteine haben wir in unserer Proteomdarstellung hoher Abdeckung erwartungsgemäß zahlreiche, bereits in der Literatur beschriebene wiedergefunden. Darüber hinaus haben wir viele Proteine identifiziert, die bisher noch keiner gesehen hat und die vermutlich eine zentrale Aufgabe im Infektionsprozess ausüben. Bekanntlich bilden die sekretierten Proteine das Sammelbecken für Virulenzfaktoren, mit denen der Wirt geschädigt wird (Toxine, Enterotoxine u.a.), die Nährstoffe erschließen sollen oder die die Immunabwehr des Wirtes umgehen oder torpedieren. Die genaue Funktion dieser noch unbekanntem Virulenzfaktoren bei der Schädigung des Wirtes im Rahmen der verschiedenen Krankheitsbilder aufzuklären, dürfte ein umfassendes neues Ver-

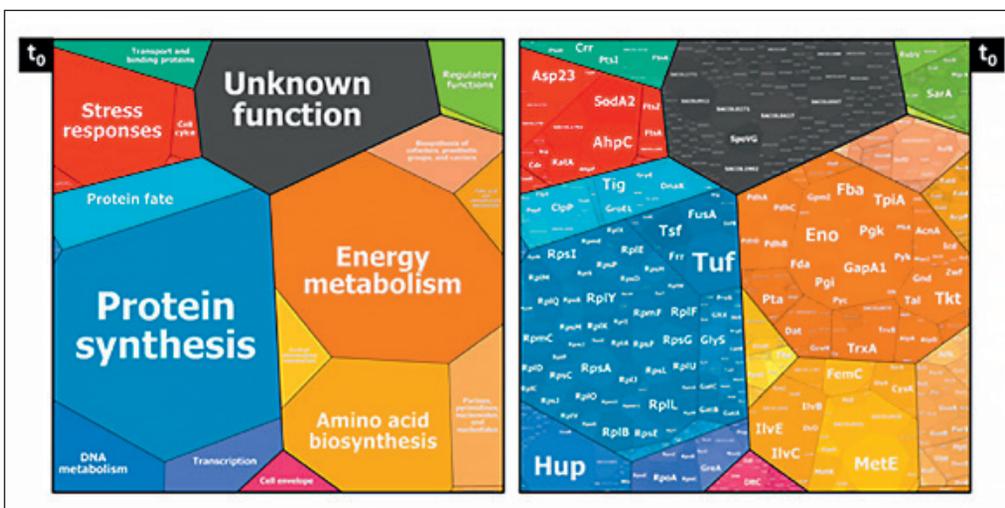


Abb. 4 Die Zuordnung der Proteine von *S. aureus* zu Funktionseinheiten. Die Größe der jeweiligen Flächen ist ein Maß für die vorhandene Menge (nach Bernhardt et al., unveröffentlicht)



Michael Hecker, Jg. 1946, studierte Biologie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, wo er promovierte. Er wirkt seit 1986 als Professor an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und war bis 2014 Direktor des dortigen Instituts für Mikrobiologie. Er ist Mitinitiator des SFB-TRR 34 und war dessen Sprecher bis 2012. Er war Präsident der VAAM bis 1999, Mitglied mehrerer nationaler und internationaler Akademien, u.a. Mitglied des Senats der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.

Bild: Peter Binder



Barbara M. Bröker, Jg. 1960, studierte Medizin und Philosophie in Münster, Wien und Bristol, UK. 1996 habilitierte sie sich für Immunologie und ist seit 2000 Professorin für Molekulare Immunologie an der Universität Greifswald. Sie ist Leiterin der Abteilung für Immunologie der Universitätsmedizin Greifswald und war von 2012 bis 2018 Sprecherin des SFB-TRR34. Weiterhin war sie von 2008 bis 2012 Mitglied im DFG-Senatsausschuss für die Sonderforschungsbereiche und ist seit 2016 Mitglied des DFG-Fachkollegiums Mikrobiologie, Virologie und Immunologie.

ständnis des Krankheitsgeschehens zur Folge haben. Immerhin hat Susanne Engelmann bei der Analyse der Virulenzfaktoren aus definierten klinischen Isolaten von verschiedenen Patientenkohorten (Wunden, Sepsis, Osteomyelitis) zeigen können, dass nur acht Virulenzfaktoren bei allen Isolaten auftreten, während jedes Isolat über zahlreiche sekretierte Prote-

ine verfügt, die bisher noch keiner gesehen hatte. Solche Patientenisolat sind eine Fundgrube für die Identifizierung und spätere funktionelle Charakterisierung bisher unbekannter Virulenzfaktoren im Krankheitsgeschehen [5, 8]. So hat Susanne Engelmann bereits einen neuen Virulenzfaktor identifizieren können, der vermutlich in die Umgehung der Immunantwort des Wirtes einbezogen ist.

| Proteinmoleküle pro Bakterienzelle | ... davon entfallen auf | Prozentualer Anteil |
|------------------------------------|--|---------------------|
| 1.200.000 | Gesamtinvestition | 100 % |
| 190.000 | Ribosomale Proteine [53] | 16 % |
| 114.000 | Aminosäurestoffwechsel | 10 % |
| 83.000 | Glykolyse | 7 % |
| 52.000 | Proteinqualitätskontrolle (Chaperone und dgl.) | 4 % |
| 15.000 | Tricarbonsäurezyklus unter Glucoseüberschuss | 1 % |

Die umfassende Kenntnis der Virulenzfaktoren von *S. aureus* beflügelt auch die immunologische Forschung, denn das Immunsystem „interessiert sich“ ebenfalls für diese bakteriellen Proteine [8, 9]. So eröffnet uns Immunproteomics einen Panoramablick auf die Immunabwehr in bisher unerreichter Auflösung und Vollständigkeit (Abb. 5). Die Wirkung von Impfstoffen beruht auf der Ausbildung eines Immungedächtnisses für die Proteine der Infektionserreger, sodass wir von diesem Forschungsansatz Hinweise für die Entwicklung einer *S. aureus*-Vakzine erhoffen [10]. Doch hat Immunproteomics noch mehr Potenzial: Je besser wir verstehen, welchen Regeln die Kontrolle von *S. aureus* durch das Immunsystem folgt, desto eher können wir Phänomene erkennen, die aus dem Rahmen fallen

Tab. 1 Investitionen und Kosten für das „einfache Leben“ von *S. aureus* (D. Zühlke, J. Bernhardt und S. Fuchs, unveröffentlicht)

immunproteomik

und deshalb besonders spannend sind. Auf diese Weise haben wir entdeckt, dass *S. aureus* – vielleicht auch andere Bakterien? – Allergene produzieren kann, die bei Mäusen Asthma auslösen. Ob wir damit den Schlüssel zu bestimmten schweren Asthmaformen in der Hand halten, nach deren Ursache man bisher vergeblich gesucht hat, wird die weitere Forschung zeigen.

Tanz der Proteine und das Leben – Gedanken über die infektiobiologische Thematik hinaus

Die globalen, ausgeklügelten Mechanismen der Genexpressionskontrolle garantieren, dass jedes einzelne Protein in der benötigten Menge

und zum rechten Zeitpunkt bereitgestellt wird, wie wir in einer quantitativen Modellstudie zur Beantwortung des Sauerstoffmangels durch *S. aureus* gezeigt haben, ein unter Infektionsbedingungen sehr häufiges Ereignis im Wirt. Dabei konnten wir bei den durch Sauerstoffmangel massiv induzierten Proteinen nicht nur solche nachweisen, die die Umstellung auf Fermentationsprozesse bewirken (z. B. Lactatdehydrogenase), sondern auch solche unbekannte Funktion, deren detailliertes Studium wichtige Aufschlüsse über bisher unbekannt Mechanismen der Anpassung an das Infektionsgeschehen bietet. Mit dieser Vorlage und Beschreibung des Proteininventars ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg vom Genom über das Proteom zum Leben zu-

rückgelegt, Lebensprozesse einfacher Bakterien können in einer Vollständigkeit verfolgt und beschrieben werden, wie wir das vor 20 Jahren noch für undenkbar gehalten haben. Was bleibt auf diesem Wege noch zu tun, was ist der logisch folgende Schritt? Nicht der Proteinmix allein macht das Leben aus, Leben beginnt erst mit dem „geordneten Tanz der Proteine“! Die Herausforderung der kommenden Jahre wird es sein zu verstehen, wie die Lücke von der Bereitstellung des Proteininventars bis zur Zellphysiologie geschlossen wird, wie diese am Ribosom in genau abgestimmter Menge freigelassenen Proteine das eigentliche Leben organisieren. Von Bernd Bukau (Heidelberg) wissen wir, dass sie bereits während der „Geburt am Ribosom“ ihre Partner finden, sie bilden nachfolgend ein dynamisches, durch die Umweltbedingungen gesteuertes hoch sensibles und vermutlich hochgradig geordnetes Proteinnetzwerk aus, das fast alle Lebensprozesse steuert. Die fortgeschrittenen Kenntnisse über das Proteininventar machen *S. aureus* zu einem gefragten Modellorganismus, der über die infektiobiologischen Themen hinaus bei der Suche nach der Antwort auf Schrödingers berühmte Frage „What is life?“ hilfreich sein könnte.

→ hecker@uni-greifswald.de
→ broeker@uni-greifswald.de

Literatur

- [1] Akademie der Wissenschaften in Hamburg, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften. *Abhandlungen der Akademie der Wissenschaften in Hamburg*, Bd. 2, de Gruyter 2013. *Antibiotika-Forschung: Probleme und Perspektiven*. http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2012_11_9_Antibiotika_Buch_01.pdf (accessed 16.01.2016)
- [2] Kabmann, R. & Hecker, M. (2015) *Biospektrum* 21, 135
- [3] Otto, A. et al. (2010) *Nat Commun* 1, 137
- [4] Otto, A. et al. (2014) *Int. J. Med. Microbiol.* 304, 110–20
- [5] Hecker, M. et al. (2010) *Int J Med Microbiol* 300, 76–87
- [6] Fuchs, S. et al. (2013) *PLoS One* 8: e70669
- [7] Pfortner, H. et al. (2014) *Int. J. Med. Microbiol.* 304, 177–87
- [8] Kolata, J. et al. (2015) *J. Infect. Dis.*
- [9] Kolata J. et al. (2011) *Proteomics* 11, 3914–27
- [10] Bröker, B.M. et al. (2014) *Int. J. Med. Microbiol.* 304, 204–14

Bild: © istockphoto.com | nicolas

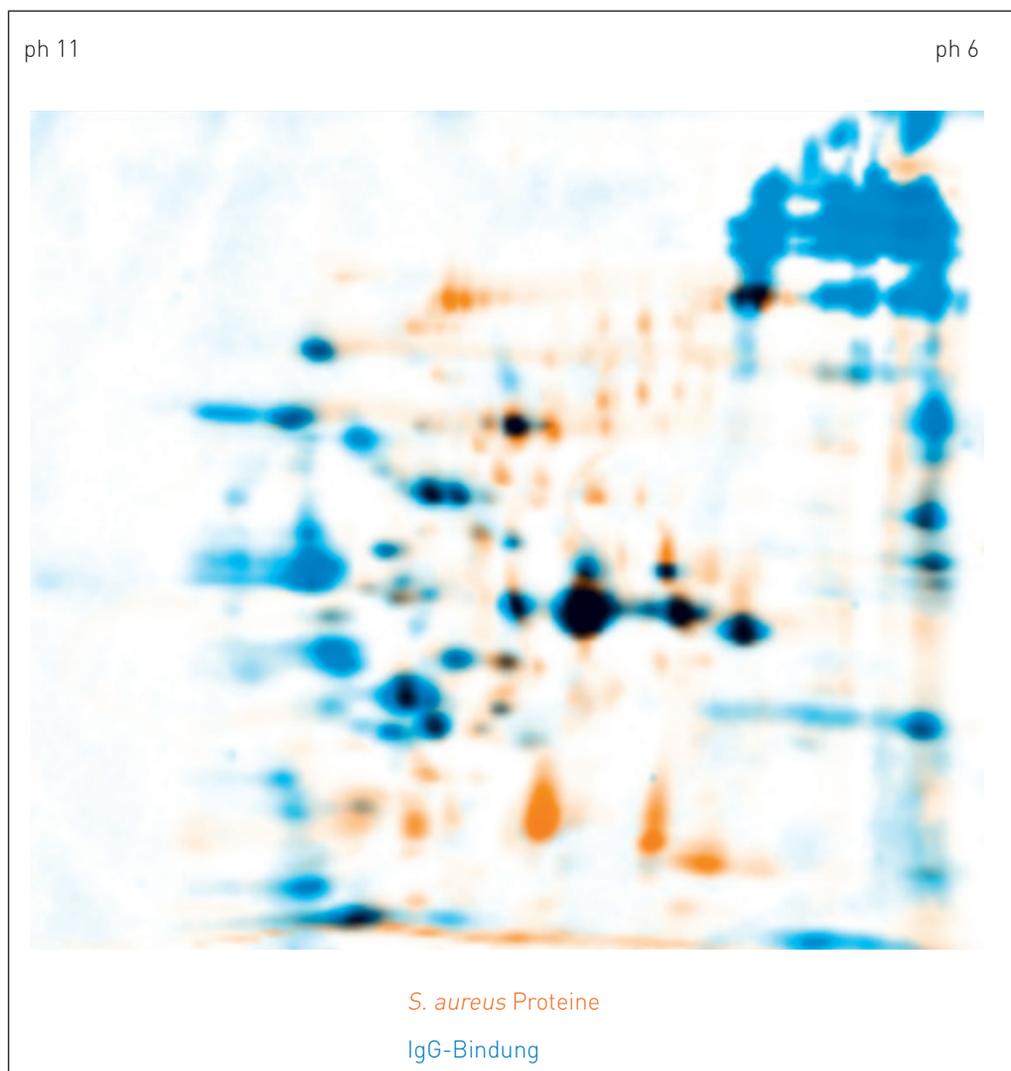
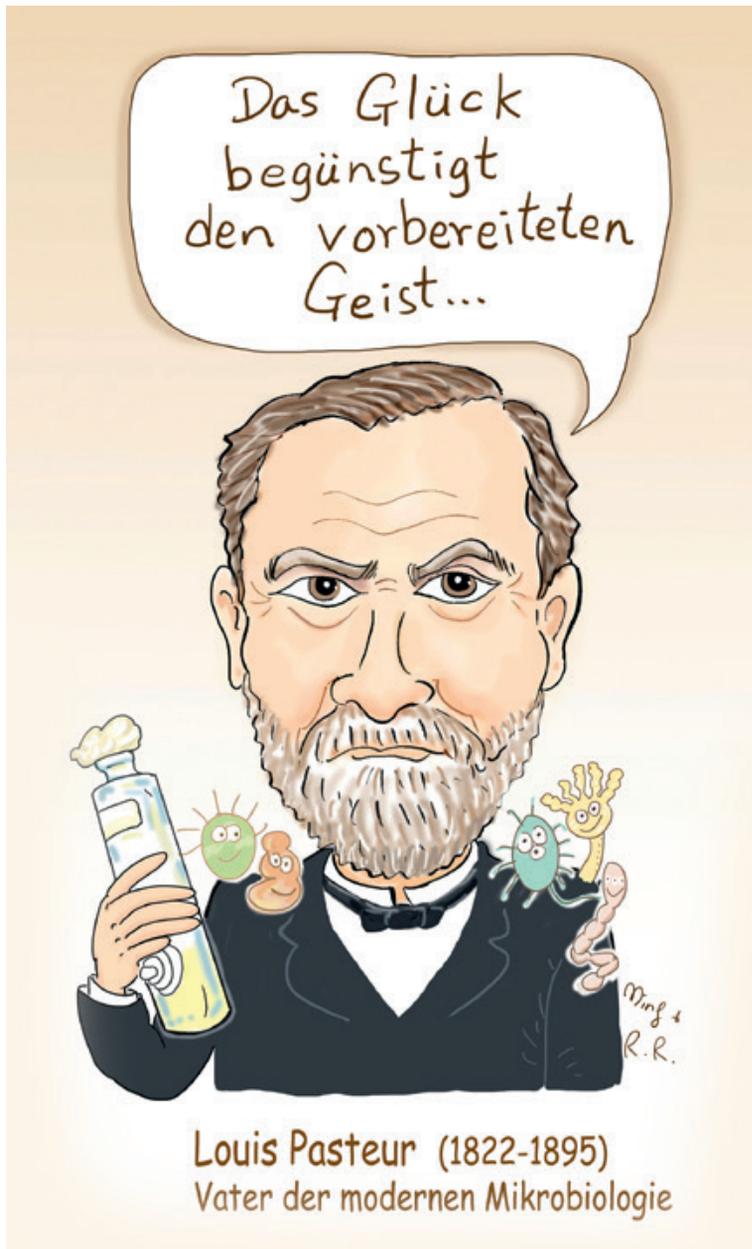


Abb. 5 Auf dem Weg zum menschlichen Immunproteom von *S. aureus* – ein Beispiel
Die sekretierten Proteine von *S. aureus* (Stamm 8425) wurden mittels Gelelektrophorese zweidimensional aufgetrennt und erscheinen als orangefarbene Spots. Nach Übertragung der bakteriellen Proteine auf eine Membran wurde diese mit Serum von 16 Erwachsenen inkubiert und die Bindung von IgG-Antikörpern sichtbar gemacht (blau). Man erkennt deutlich, dass das Immunsystem auf manche Proteine stark, auf andere dagegen schwach oder gar nicht reagiert. Die Gesamtheit der bakteriellen Proteine, die eine Antikörper- oder T-Zellantwort auslösen, bezeichnet man als Immunproteom.

Science Wisdom Corner



Dieses Motiv stammt aus der Posterreihe „Science Wisdom Corner“ von Prof. Dr. Reinhard Renneberg, Hong Kong University of Science and Technology (HKUST). Gestaltet wurde es von dem Künstler Ming Fai Chow (Hong Kong). Herzlichen Dank für die Abbildungsgenehmigung und liebe Grüße nach Hong Kong!

Haben Sie Ideen für die Science Wisdom Corner?

Kontaktieren Sie Prof. Renneberg: chrenneb@ust.hk

Im Profil

Die Hong Kong University of Science and Technology, kurz HKUST, wurde im Jahre 1991 gegründet und gehört damit zu den jüngeren Universitäten in Hongkong. Die Times Higher Education World University Rankings 2015/2016 platzieren die HKUST auf Platz 28 der 800 Top-Universitäten in der Welt. In den QS University Rankings: Top 50 Under 50 2015, in denen die besten Universitäten aufgelistet werden, die jünger als 50 Jahre sind, belegt die HKUST nach der Nanyang Technological University (NTU), Singapur, den zweiten Platz. Die Universität ist eine internationale Forschungsuniversität und besteht aus vier Fakultäten: Naturwissenschaft, Maschinenwesen, Wirtschaftswissenschaft und Geistes- und Sozialwissenschaften. Englisch ist die Unterrichtssprache. www.ust.hk



Reinhard Renneberg, folgte 1994 dem Ruf der Hong Kong University of Science and Technology (HKUST) als Full Professor of Analytical Biotechnology. Renneberg ist darüber hinaus als Firmengründer aktiv. Er ist Autor mehrerer Sach- und Lehrbücher, darunter der „Bioanalytik für Einsteiger“ sowie „Biotechnologie für Einsteiger“, für die er 2008 den Literaturpreis des Fonds der Chemischen Industrie erhielt. Sein besonderes Anliegen ist es, Wissen kreativ, begeisternd und vergnüglich zu vermitteln. Seit 2013 ist er Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats von labor&more.

Your gateway to the Turkish, Middle Eastern & African pharma markets

CPhI Istanbul

icse | P-mec | InnoPack

1-3 June 2016

ICC Istanbul Congress Center,
Turkey

- ★ **The quickest and most cost effective way to source and expand into this booming market** - Meet with 200+ local, regional and international pharma companies in the city that bridges East and West
- ★ **Easiest way to build new partnerships** NEW
Find new partners for future collaboration through the Matchmaking Programme
- ★ **Join free-to-attend Pharma Insight Briefings** NEW
A diverse collection of in-depth seminars on specialist and regional topics from expert industry speakers
- ★ **4 events in 1** – Find solutions and manufacturers for the entire pharma value chain in one single location: pharma ingredients, machinery, packaging solutions and contract services

Register online at www.cphi.com/istanbul/register

www.cphi-istanbul.com

Supported by:

In partnership with:

THIS FAIR IS ORGANIZED WITH THE AUDIT OF TOBB (THE UNION OF CHAMBERS AND COMMODITY EXCHANGES OF TURKEY) IN ACCORDANCE WITH THE LAW NO.5174

Molekulare Epidemiologie bakterieller Krankheitserreger

Abgrenzung zufälliger Häufungen von Übertragungen und Ausbruchsgeschehen

Dr. Stefanie Willems und PD Dr. Alexander Mellmann

Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster

Immer häufiger hört man in den Medien von Infektionsausbrüchen, im Mittelpunkt stehen hier Ausbrüche mit multiresistenten bakteriellen Erregern (MRE). Doch woher kommen diese Erreger und was sind mögliche Ursachen für deren Anstieg? Wie kann man bei gehäuftem MRE-Auftreten zufällige Häufungen von Ausbrüchen differenzieren? Der folgende Artikel erklärt Methoden, mit denen Häufungsgeschehen analysiert und die molekulare Epidemiologie aufgeklärt werden können.



antibiotikaresistenzen



Alexander Mellmann, Jg. 1975, studierte bis 2001 an den Universitäten Greifswald, Würzburg und Innsbruck (Österreich) Medizin und promovierte über die molekulare Epidemiologie Vancomycin-resistenter Enterokokken. 2010 habilitierte er über die Variabilität bakterieller Krankheitserreger. Nach der Facharztausbildung am Universitätsklinikum Münster (UKM) ist er jetzt Oberarzt am Institut für Hygiene und Leitender Krankenhaushygieniker des UKM. Wissenschaftlich beschäftigt er sich u. a. mit der molekularen Epidemiologie und Evolution bakterieller Krankheitserreger.



Stefanie Willems, Jg. 1986, studierte von 2006 bis 2013 an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster Medizin und hat im Bereich der Hygiene zum Thema Trinkwasseranalyse eines unterirdischen Staudamms in Nordäthiopien promoviert. Die Hygiene hat sie nicht mehr losgelassen: Seit 2013 arbeitet sie als Weiterbildungsassistentin für Hygiene und Umweltmedizin im Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster und ist dort unter anderem für die kontinuierliche MRE-Surveillance zuständig.

Entstehung und Weiterverbreitung von multiresistenten Erregern

Die Entstehung und Weiterverbreitung von MRE wird von verschiedenen Faktoren begünstigt. Wichtigster Grund für die Entstehung von antibiotikaresistenten Erregervarianten ist der Selektionsdruck durch Antibiotika, d. h., bei jeder Gabe eines Antibiotikums haben antibiotikaresistente Erregervarianten, die z. B. durch Mutationen oder Übertragung von Resistenzgenen entstehen, einen Wachstumsvorteil. Verschärft wird die Situation durch einen Anstieg der Antibiotikaverschreibungen in den letzten Jahren (www.p-e-g.org/econtext/germap). Während die Selektion durch Antibiotika in erster Linie für die Entstehung resistenter Varianten verantwortlich ist, sorgt die Übertragung der Erreger von einem Patienten auf den anderen für einen weiteren MRE-Anstieg. Wenn zwei oder mehr gleichartige

Tab. 1 Aufstellung geeigneter Typisierungsmethoden je nach Fragestellung zur Aufklärung der molekularen Epidemiologie

| Fragestellung | Geeignete Typisierungsmethode* | Erforderliches Auflösungsvermögen der Methode | Untersuchter Zeitraum |
|---|--|---|-----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> Analyse eines lokalen und/oder kurzzeitigen Ausbruchs Kontrolle von Hygienemaßnahmen | Im Text vorgestellte Methoden PFGE, SLST wie spa-Typisierung, cgMLST | hoch | Tage – Monate |
| | Weitere Methoden RFLP, AFLP, RA-PCR, VNTR, Microarray | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Globale und/oder langzeit-epidemiologische Studien Populationsgenetik Analyse von bevölkerungsweiten Interventionen wie z. B. ungen | Im Text vorgestellte Methoden MLST, cgMLST | gering | ↗ Jahre |
| | Weitere Methoden MLEE, Microarray | | |

*PFGE: Pulsed-field gel electrophoresis; cgMLST: Core genome multilocus sequence typing; SLST: Singlelocus sequence typing; RFLP: Restriction fragment-length polymorphism; AFLP: Amplified fragment-length polymorphism; RA-PCR: Random-amplified polymerase chain reaction; VNTR: Variable number tandem repeats; MLEE: Multi locus enzyme electrophoresis

Infektionen bzw. Infektionserreger in einem zeitlichen und örtlichen Zusammenhang vorkommen, spricht man von einem Ausbruch.

Werkzeug zur Aufklärung der molekularen Epidemiologie – die Typisierung

Die Erregertypisierung ist das wichtigste Werkzeug, um herauszufinden, ob mehrere ähnliche Erreger einer epidemiologisch identifizierten Häufung gleich sind und damit eine Übertragung stattgefunden hat. Hierzu wurden verschiedene phänotypische und genotypische Verfahren entwickelt [1], die sich durch unterschiedliche Charakteristika auszeichnen und meist nur für spezielle Fragestellungen (z.B. Ausbruchsuntersuchungen, Evolutionsstudien) besser oder weniger gut geeignet sind (Tab. 1). Grundannahme aller Typisierungen, bei der je nach Verfahren verschiedene Charakteristika des Erregers untersucht werden, ist, dass identische Erreger ein gleiches Ergebnis liefern oder zumin-

dest eine hohe Ähnlichkeit aufweisen. In diesen Fällen ist von einer Übertragung auszugehen. Dabei sollte jedes Typisierungsverfahren reproduzierbare Ergebnisse liefern, um auch eine Vergleichbarkeit über Laborgrenzen hinweg zu ermöglichen. Darüber hinaus ist – zumindest für Ausbruchsanalysen – ein möglichst hohes Auflösungsvermögen erstrebenswert, um auch bei nah verwandten Erregern eine sichere Abgrenzung zu erreichen. Schließlich sollten die Ergebnisse zur epidemiologischen Situation konkordant sein [1].

Seit Beginn der Mikrobiologie nutzte man phänotypische Verfahren wie das Wachstumsverhalten zur Erregercharakterisierung. Da diese Verfahren jedoch nur ein sehr begrenztes Auflösungsvermögen für Typisierungsfragestellungen haben, sind sie heutzutage fast vollständig durch genotypische Verfahren ersetzt worden. Bei den genotypischen Typisierungsverfahren werden unterschiedliche Bestandteile der DNA eines Erregers charakterisiert. Vergleichbar mit dem menschlichen Fingerab-

druck haben Bakterien ein DNA-Profil, das in hohem Maße charakteristisch ist, weshalb häufig auch vom „genetischen Fingerabdruck“ gesprochen wird. Anders als der menschliche kann der genetische Fingerabdruck je nach Typisierungsverfahren auch eine quantitative Aussage zum Verwandtschaftsgrad machen. Einfach gesagt: je ähnlicher die DNA, desto höher der Verwandtschaftsgrad.

Bis vor Kurzem wurde in vielen Bereichen die Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) als Standard angesehen [2]. Hierbei wird die chromosomale DNA durch ein Enzym (Restriktionsendonuklease) an definierten Stellen zerschnitten und anschließend der Größe nach aufgetrennt. So entstehen je nach Schnittstellen unterschiedlich große Fragmente, die ein für das Bakterium typisches Bandenmuster erzeugen, das dann mit anderen Mustern verglichen werden kann [3]. Die PFGE wurde neben der Analyse von Häufungen im Krankenhaus insbesondere bei der Analyse von lebensmittelbedingten Infektionen eingesetzt [4]. Da die PFGE nur mit großem Aufwand

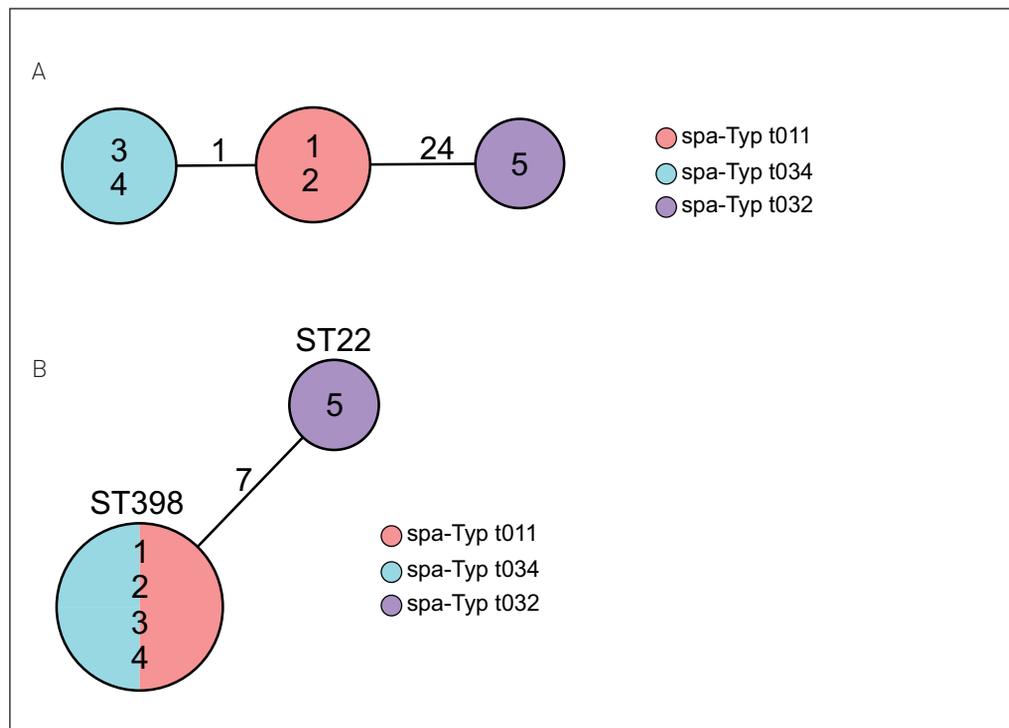


Abb. 1 Typisierung von fünf MRSA-Isolaten aus einem lokalen Häufungsgeschehen. Die Isolatbezeichnungen sind jeweils in den Kreisen der Diagramme angegeben. (A) zeigt die Verwandtschaftsverhältnisse der fünf MRSA-Isolate nach spa-Typisierung. Hierbei entspricht jeder Kreis einem identischen Genotyp (spa-Typ) und ist entsprechend eingefärbt. Die Zahlen auf den Verbindungslinien zwischen zwei Kreisen geben die Anzahl der evolutiven Schritte an, die zwischen zwei spa-Typen liegen, und sind ein Maß des Verwandtschaftsgrades. Je niedriger der Wert, desto höher der Verwandtschaftsgrad. (B) zeigt die Verwandtschaftsverhältnisse der fünf MRSA-Isolate nach MLST in einem Minimum Spanning Tree. Jeder Kreis ist ein Genotyp (ST), der auf einem Allelprofil von sieben Genen beruht, und entsprechend benannt. Die Zahl auf der Verbindungslinie zweier Kreise gibt die Zahl unterschiedlicher Allele von den insgesamt sieben untersuchten Genen an. Zusätzlich sind die Kreise nach ihren spa-Typen eingefärbt.

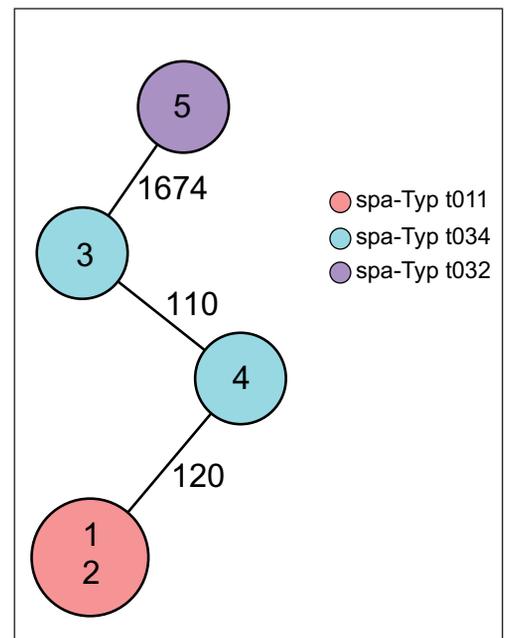


Abb. 2 Darstellung der Verwandtschaftsverhältnisse der fünf MRSA-Isolate mittels Core-genome-MLST-Analyse [10]. In diesem Minimum Spanning Tree ist jeder Kreis ein Genotyp basierend auf dem Allelprofil von 1.861 Genen und entsprechend mit einer Isolatnummer gekennzeichnet. Die Zahl auf der Verbindungslinie zweier Kreise gibt die Anzahl unterschiedlicher Allele von den insgesamt 1.861 untersuchten Genen an. Die Kreise sind zusätzlich je nach spa-Typ eingefärbt und die Größe der Kreise ist proportional zur Anzahl der Isolate mit identischem Genotyp. In diesem Beispiel sind die Isolate 1 und 2 identisch, was für eine Übertragung spricht.

antibiotikaresistenzen

standardisierbar ist [5], wurde in der Vergangenheit bereits nach Alternativen gesucht. An erster Stelle stehen hier sequenzbasierte Typisierungsverfahren, die – im Gegensatz zu bandenbasierten Verfahren wie der PFGE – Nukleotidabfolgen einzelner Gen- oder Genomabschnitte vergleichen. Nukleotidsequenzen sind im Gegensatz zu bandenbasierten Verfahren, die meist auf Bilddateien beruhen, einfach vergleichbar, hoch portabel und leicht in zentralen Datenbanken zu verwalten.

Die Multilokus-Sequenztypisierung (MLST) war das erste sequenzbasierte Typisierungsverfahren, das diese Vorteile nutzte [6]. Hierbei werden die DNA-Sequenzen von fünf bis sieben sogenannten „housekeeping genes“ bestimmt und miteinander verglichen. Jedes Allel des jeweiligen Gens wird mit einer laufenden Nummer versehen, identische Allele bekommen die gleiche Bezeichnung und aus der Allelkombination der verschiedenen Gene eines Erregers entsteht das Allelprofil, das dann zum Sequenztyp (ST) übersetzt wird. Hierbei wird die Nomenklatur zentral in einer internetbasierten Datenbank verwaltet, um weltweit eine einheitliche Typisierungsnomenklatur zu ermöglichen. Heutzutage gibt es mehr als 80 MLST-Schemata, die für die jeweiligen Erreger spezifisch sind (www.pubmlst.org). Ausgangspunkt für die Entwicklung der MLST waren verschiedene Fragestellungen aus dem Bereich der Erregerrevolution; aus diesem Grund hat die MLST in vielen Fällen kein ausreichendes Auflösungsvermögen, um gleichzeitig auch Ausbruchsuntersuchungen zu unterstützen. Die MLST ist vielmehr dazu geeignet, längerfristige Tendenzen zu untersuchen und eine Einordnung einzelner Erreger in eine globale Population zu ermöglichen (Tab. 1).

Aufgrund der technischen Vorteile sequenzbasierter Verfahren wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten weitere sequenzbasierte Verfahren etabliert, die teilweise ein deutlich höheres Auflösungsvermögen hatten und damit für die Analyse von lokalen, zeitlich begrenzten Häufungen eingesetzt werden konnten. Hierbei wurden hoch variable, häufig von repetitiven DNA-Elementen gekennzeichnete Genabschnitte einzelner Gene zur Sequenzierung herangezogen. Die spa-Typisierung ist die hierbei am häufigsten verwendete Singlelokus-Sequenztypisierung (SLST) zur Charakterisierung der molekularen Epidemiologie von *S. aureus* bzw. MRSA und erreicht aufgrund der Sequenzbestimmung einer hoch variablen Repeat-Region im Protein A-Gen (spa) [7] ein gutes Auflösungsvermögen für Ausbruchsuntersuchungen. Je nach Repeat-Abfolge wird ein „spa-Typ“ verge-

ben, der eindeutig für jede Sequenz ist. Der besondere Erfolg der spa-Typisierung besteht neben den Vorteilen sequenzbasierter Methoden darin, dass es eine zentrale Datenbank im Internet gibt (www.spaserver.ridom.de), die qualitätskontrolliert und vollautomatisch die Nomenklatur der spa-Typen verwaltet. Damit werden jederzeit eine universelle und einheitliche Nomenklatur gewährleistet und Vergleiche von Typisierungsdaten für lokale, regionale und internationale Studien ermöglicht wie z. B. [8]. Ende 2015 waren über 300.000 Isolate mit mehr als 15.000 verschiedenen spa-Typen im spa-Server dokumentiert.

Beispiel MRSA – Aufklärung der molekularen Epidemiologie

Wahrscheinlich der bekannteste MRE ist der methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Bei gehäuftem Auftreten besteht die Herausforderung darin, die molekulare Epidemiologie dieser Erreger zu bestimmen, um anhand dessen zwischen einer zufälligen Häufung und einem Ausbruch, der durch Übertragung von einem zum anderen Menschen verursacht wurde, zu unterscheiden. In diesem Beispiel gibt es fünf Patienten, die in einem Krankenhaus einen MRSA-Nachweis hatten, wodurch der Verdacht von Übertragungen nahelag. Diese MRSA wurden spa-typisiert (Abb. 1A). Hierbei zeigte sich, dass es drei verschiedene spa-Typen gab (t011, t034, t032), womit eine Übertragung von Patient zu Patient in drei der fünf Fälle sicher ausgeschlossen werden konnte. Wenn man diese Isolate mittels MLST untersuchen würde, ließen sich vier der fünf Isolate nicht voneinander unterscheiden; lediglich Isolat 5 hatte einen anderen Sequenztyp (Abb. 1B). An diesem Beispiel zeigt sich sehr deutlich das unterschiedliche Auflösungsvermögen verschiedener Methoden. Was macht man aber bei den Patienten, die einen identischen spa-Typ haben? Hier kann ja eine Übertragung nicht ausgeschlossen werden, sodass hier entweder Maßnahmen für einen Ausbruch wie z. B. verschärfte Hygienemaßnahmen etabliert werden müssen oder intensive epidemiologische Recherchen die Möglichkeit einer Übertragung noch einmal überprüfen und dann ggf. doch ausschließen können.

Bis vor Kurzem war diese Situation häufig der Endpunkt. Aufgrund der rasanten technischen Weiterentwicklung im Bereich der Next-Generation-Sequenzierungstechnologie ist es seit einigen Jahren möglich, das Auflösungsvermögen dramatisch zu verstärken, da nicht nur einzelne Gene, sondern ganze Genome sequenziert und deren Information auch zur Aufklärung der

molekularen Epidemiologie eingesetzt werden können. Eine Analysemöglichkeit, die als „core genome MLST“ (cgMLST) bezeichnet wird [9], funktioniert in Analogie zur klassischen MLST: auch hier wird jedem Gen ein Allel zugeordnet und die Allele aller analysierten Gene bilden dann ein Allelprofil, welches das Typisierungsergebnis darstellt. Da jetzt aber Daten von weit über 1.000 Genen vorliegen, kann man ein Auflösungsvermögen erreichen, das die Erregerausbreitung mit maximaler Genauigkeit widerspiegelt. Abbildung 2 zeigt, dass von den fünf Patientenisolaten zwei (1 und 2) identisch waren und damit eine Übertragung als gesichert gewertet wurde. In den übrigen Fällen konnte eine Übertragung aufgrund der Unterschiede ausgeschlossen werden (Abb. 2). Aufgrund des hohen Auflösungsvermögens ist es zukünftig denkbar, diese Typisierung z. B. in einem Krankenhaus flächendeckend prospektiv für alle MRE einzusetzen, um frühzeitig eine Erregerausbreitung zu detektieren. Nur wenn sehr ähnliche oder identische Erreger gefunden werden, sind ggf. weitere epidemiologische Recherchen notwendig. Hygienemaßnahmen können so gezielter eingesetzt werden und die knappen Ressourcen schonen.

→ alexander.mellmann@ukmuenster.de
→ stefanie.willems@ukmuenster.de

Literatur

- [1] van Belkum, A. et al. (2007) *Clin. Microbiol. Infect.* 13 Suppl 3, 1–46
- [2] Schwartz, D.C. & Cantor, C.R. (1984) *Cell.* 37, 67–75
- [3] Tenover, F.C. et al. (1995) *J. Clin. Microbiol.* 33, 2233–2239
- [4] Swaminathan, B. et al. (2001) *Emerg. Infect. Dis.* 7, 382–389
- [5] Murchan, S. et al. (2003) *J. Clin. Microbiol.* 41, 1574–1585
- [6] Maiden, M.C. et al. (1998) *Proc Natl Acad Sci USA.* 95, 3140–3145
- [7] Frenay, H.M. et al. (1994) *J. Clin. Microbiol.* 32, 846–847
- [8] Grundmann, H. et al. (2010) *PLoS Med.* 7, e1000215
- [9] Maiden, M.C. et al. (2013) *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 728–736
- [10] Leopold, S.R. et al. (2014) *J. Clin. Microbiol.* 52, 2365–2370

Bild: © istockphoto.com | perkmeup

Das Leuchten der Pilze

Die Biolumineszenz von höheren Pilzen war wahrscheinlich schon den alten Griechen bekannt. Die Fruchtkörper verschiedener Sorten produzieren ein konstantes Leuchten, das mit bloßem Auge zu erkennen ist. Später erkannte man, dass die kalte, wässrige Extraktion von Leuchtkäfermasse die enzymatische Akti-

vität der Luciferase erhält (als Luciferase bezeichnet man das Enzym, welches das dazugehörige Luciferin umsetzt), während die Heißwasserextraktion lediglich das Luciferin zurücklässt. Luciferin wird durch Luft unter der Katalyse der Luciferase oxidiert, dabei wird sichtbares Licht produziert.

Ein russisch-japanisches Wissenschaftlerteam [1] sammelte rund um die Wälder von Krasnojarsk Luciferinvorläufer bei fünf nicht leuchtenden Waldexemplaren. Der Gehalt in den Fruchtkörpern erwies sich als 100-mal höher als im Mycel von so bekannten leuchtenden Pilzen wie *Neonothopanus nambi* oder *Mycena citricolor*. Daraufhin untersuchten sie die Fruchtkörper von *Pholiota squarrosa* (sparriger Schüppling) und isolierten sechs Substanzen, die im Biolumineszenztest [2] (Signal/Rauschen) folgende Werte aufwiesen: **1** (Hispidin 24.000, E-Isomer), **2** 80 (3, 14-Bishispidinyl, E-Isomer), **3** 6.670 (Hispidin Z-Isomer), **4** 88 (Bisnoryangonyl-14-hispidin, Z-Isomer) **5** (Bisnoryangonin-E-Isomer) (s. Abb. 1) 1.300 und **6** 1.000, (Bisnoryangonin-E-Isomer).

Hispidin ist gut bekannt als Styrylpyronvertreter des pilzlichen und pflanzlichen sekundären Metabolismus. Aus dem leuchtenden Mycel von *Neonothopanus nambi* wurde es als Luciferinvorläufer isoliert. Die Forscher untersuchten dann drei andere Spezies nach der Anwesenheit und der spezifischen Aktivität von Hispidin. Alle Proben (*M. citricolor*; *P. stipticus*, und *Armillaria boreali*) enthielten Hispidin, was zu Lumineszenz führte.

Jedoch ist zuerst ein Enzymsubstrat – NADPH – erforderlich, um Hispidin in die Hydroxylverbindung zu überführen. Ein Enzym, die Luciferase, führt dann in Verbindung mit Sauerstoff zur Biolumineszenz des Fruchtkörpers, die oft mit bloßem Auge zu erkennen ist (s. Abb. 2).

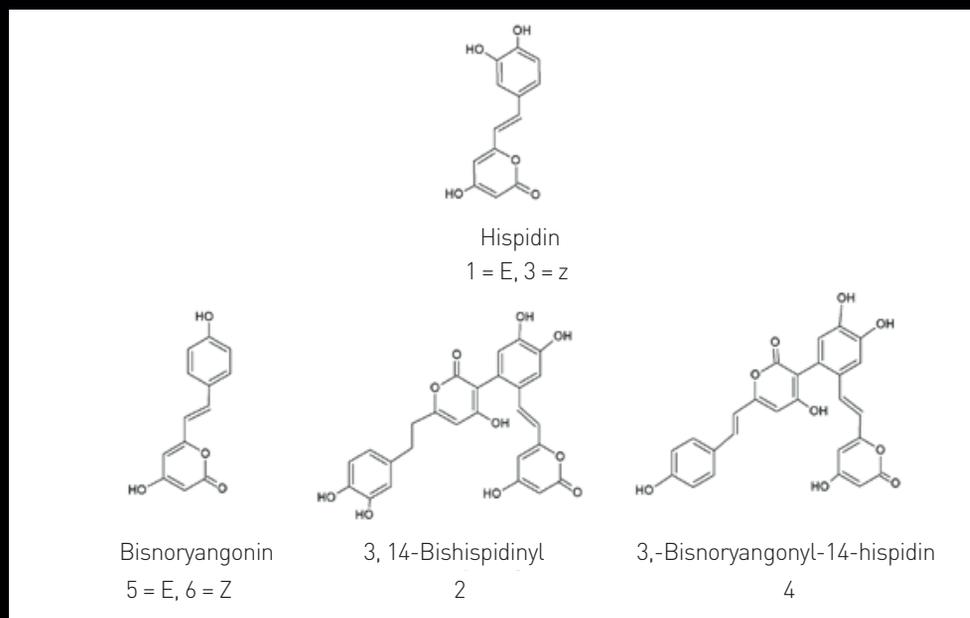


Abb. 1 Die Z- und E-Hispidine sind die bedeutendsten Vorläufer der Luciferine des pilzlichen sekundären Metabolismus.

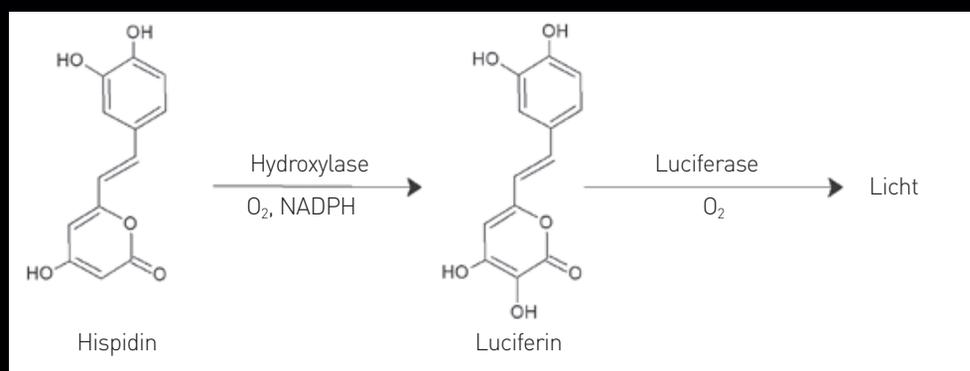


Abb. 2 NADPH erzeugt zunächst das 3-Hydroxyhispidin. Dieses wird dann in Gegenwart einer Luciferase oxidiert.

[1] Purtov, K. V. et mult. al. (2015) *Angew. Chem.* 127, 8242–8246, DOI: 10.1002/Anie.201501779

[2] Stevani, O. (2009) *Photochem. Photobiol. Sci.* 8, 1416–1421

Bild: © istockphoto.com ljodie777

Pilze als Erreger

Pilzbedingte noskomiale Infektionen

Prof. em. Dr. med. H. Hof

Labor Limbach, Heidelberg

Von den 1,4 Mio. Pilzen in der Natur sind nur wenige obligat pathogen für den Menschen [1]. Solche Pilze wie etwa *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* (Abb. 1) und *Conidiobolus coronatus* sind eher Exoten und kommen eigentlich nur in fernen Ländern vor. Die meisten heimischen Pilze dagegen haben nur wenige Virulenzfaktoren und sind also Opportunisten. Diese sind allenfalls in der Lage, eine lokale oder sogar disseminierte Infektion hervorzurufen, wenn das Abwehrsystem des Wirtes geschwächt ist (2). Gerade im Krankenhaus bzw. in der Arztpraxis sind Patienten mit Abwehrschwäche gehäuft zu finden, und somit sind diese Patienten obendrein auch für Pilzinfektionen anfällig. „Die Pilzinfektion ist zumeist eine Erkrankung der bereits Kranken“ [2].



iene



Krankenhaushyg

Candida

Unter den Sprosspilzen sind *Candida spp.* die wichtigsten Erreger von nosokomialen Infektionen. *Trichosporon spp.* und Kryptokokken spielen nur eine untergeordnete Rolle. Viele *Candida*-Arten kommen in der Umgebung des Menschen vor, z.B. auf Früchten, und können von dort auf den Menschen übertragen werden. Im Prinzip beherbergt jeder Mensch aber auch in seinem Körper, speziell im Darm, schon solche Sprosspilze. Die häufigste Art von den ca. 200

Tabelle 1:

Neigung verschiedener *Candida*-Arten, einen Biofilm zu bilden.

(in absteigender Reihenfolge; nicht alle Stämme einer Species sind gleichermaßen dazu befähigt)

C. parapsilosis

C. albicans

C. glabrata

C. krusei

C. tropicalis

C. dubliniensis

C. lusitana

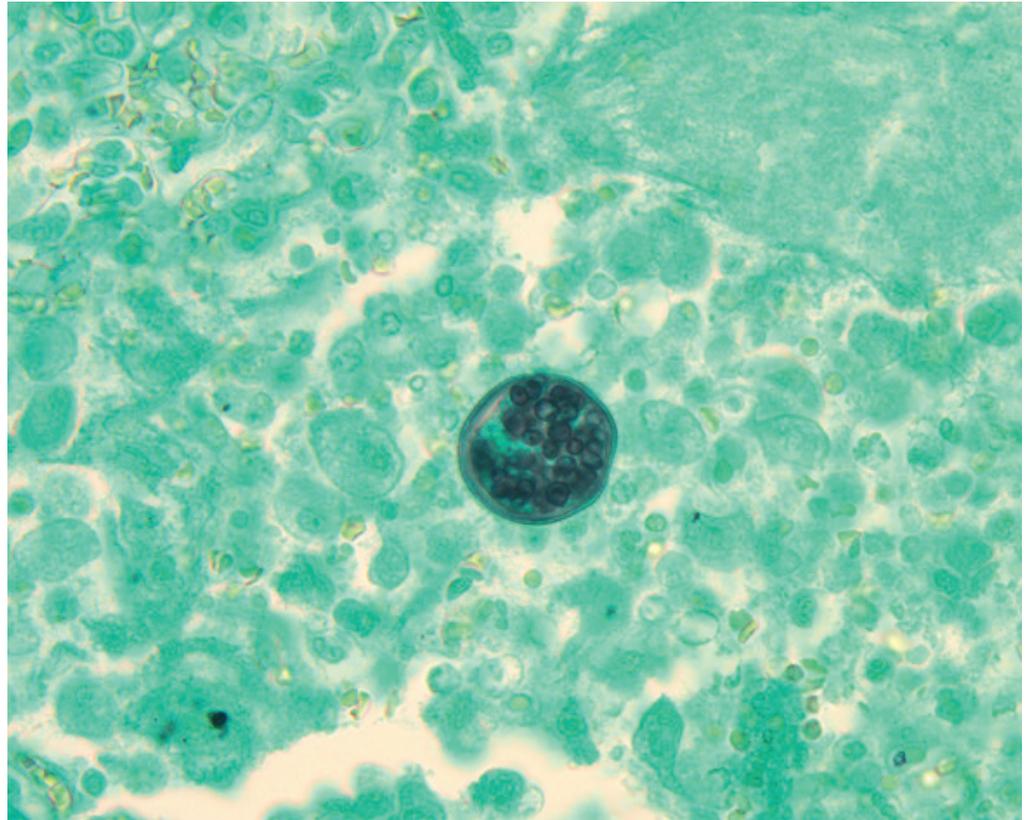


Abb. 1 Histologischer Nachweis von *Coccidioides immitis* in der Lunge eines verstorbenen Patienten. Die chitinhaltigen Pilzelemente sind mittels Silberfärbung nach Grocott-Gomori schwarz dargestellt. Man erkennt die pathognomonische, runde Sphaerule.

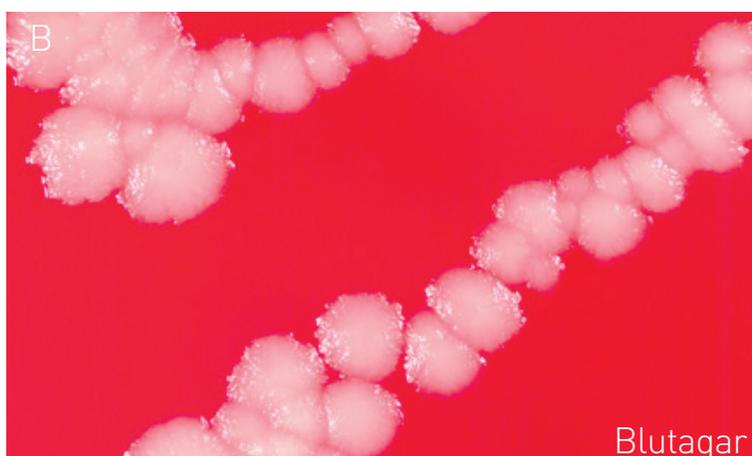
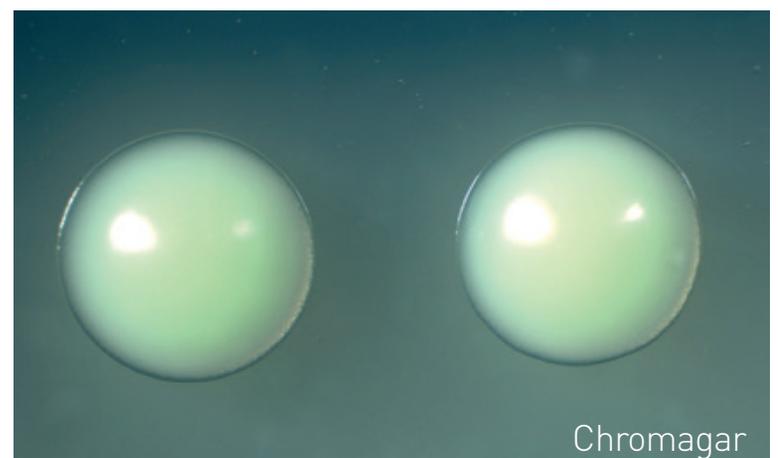
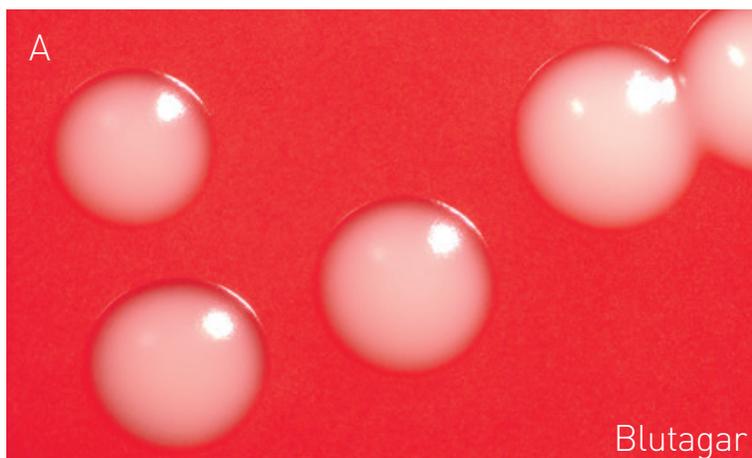


Abb. 2 Wachstum von *Candida albicans* (A) und *Candida krusei* (B) auf Blutagar bzw. auf Chromagar

Candida-Arten ist dabei *Candida albicans* [1]. Bei alten Menschen kann man *Candida glabrata* relativ vermehrt finden. Die meisten *Candida*-Infektionen entstehen endogen, wenn z.B. durch Breitspektrumantibiotika die konkurrierende bakterielle Standortflora zu einem erheblichen Teil vernichtet wurde. Man findet bei solchen Patienten eine vermehrte Besiedlung mit *Candida spp.* im Mund und im Darm, aber meist gleichzeitig auch im Urin, in den Atemwegen und auch auf der Haut. Dies bedeutet jedoch nicht immer ein Infektionsrisiko. Harnwegsinfektionen und Atemwegsinfektionen sind selten. Aber durch Translokation aus dem Darm kommt es gelegentlich zu einer Candidämie und -sepsis. *Candida spp.* auf der Haut finden bei Patienten mit intravenösen Kathetern keine Barriere und können leicht die Plastikwände besiedeln, von wo aus durch eine Streuung ebenfalls eine Candidämie erzeugt werden kann; dies ist sicherlich der häufigste Entstehungsmechanismus [2].

In der Tat sind viele *Candida*-Arten, speziell aber *Candida parapsilosis* (Tab. 1) in der Lage, allein oder zusammen mit Bakterien einen Biofilm auf den Plastikwänden der Katheter zu bilden. Sprosspilze kommunizieren untereinander dabei mittels Produktion von Farnesol und Tyrosol (und nicht wie die Bakterien mittels Acyl-Homoserin-Lacton) und ändern dabei einige ihrer Eigenschaften. So sind sie durch verstärkte Expression von Effluxpumpen (z.B. die ATP-ab-

hängigen P-Glykoproteine CDR1 und CDR2) gegen eine Reihe von Antimykotika geschützt, speziell vor der Wirkung der Azolderivate, Echinocandine und Polyene dagegen können noch wirken. Zusätzlich verstecken sich die Pilze im Biofilm noch hinter einer extrazellulären Matrix aus einem Gemisch von verschiedenen Polymeren, sodass eine Penetrationsbarriere den Zugang von antimikrobiellen Stoffen erschwert [2].

Die Pflege der Katheter und speziell die Hautdesinfektion mit alkoholischen Mitteln vermindert das Risiko einer Katheterinfektion mit *Candida spp.*, die regelrechte Händedesinfektion verhindert eine Übertragung von *Candida spp.* von medizinischem Personal auf die anfälligen Patienten [2].

Die sind problemlos auf üblichen Nährmedien anzuzüchten (Abb. 2), sodass dies die gängige Nachweismethode darstellt. Auf Chromagar wachsen manche Arten mit einer jeweils charakteristischen Farbe (Abb.2). Mittels biochemischen Verfahren (z.B. VITEK) lassen sich die wichtigsten Arten dann voneinander unterscheiden. Noch besser ist dazu die Massenspektroskopie (MALDI-TOF) geeignet, da sich damit sogar einzelne Klone erkennen lassen (Abb. 3), sodass man Hinweise für epidemiologische Zusammenhänge bei nosokomialen Infektionen erhalten kann [3]. Eine schnellere Erkennung von Candidämien ist allerdings mittels PCR zu erreichen, z.B. mit dem kommerziellen System SeptifastR.

Aspergillus

Die ca. 180 verschiedenen Arten von *Aspergillus* leben in der Umwelt auf organischem Material, etwa auf Müll oder verrottendem Laub, aber auch an Hauswänden z.B. nach Wasserschäden. Auf feuchten Raufasertapeten sowie auch auf dauerhaft feuchten Einrichtungsgegenständen können sich die Pilze gut vermehren. Die Exposition des Menschen geschieht am häufigsten durch Inhalation von Konidien (ungeschlechtlichen „Pilzsporen“), denn diese kleinen (ca. 3 µm), hydrophoben Konidien halten sich relativ lange in der Luft. Durch Luftkeimmessungen sind Belastungen zu erfassen [4].

Aspergillus fumigatus hat mit Abstand die höchste Virulenz. Aber Infektionen mit *A. flavus*, *A. niger* (Abb. 4) und *A. terreus* sind durchaus auch bekannt, manchmal abhängig von der örtlichen Prävalenz. Am häufigsten tritt eine Pneumonie auf, die in der Computertomographie vom Röntgenologen an typischen Merkmalen erkannt bzw. vermutet werden kann. Von dort kann es dann durch Streuung auch zu infektiösen Metastasen in anderen Organen kommen, z. B. auch im Gehirn. Bestätigt werden muss die Ätiologie noch durch Kultur, durch den Galactomannanantigennachweis (in der bronchoalveolären Lavage oder auch im Blut) oder mittels PCR (2).

Wegen der hohen Anfälligkeit von schwerkranken, immungeschwächten Patienten, z.B. von Leukämiepatienten, müssen diese während der Phase der Immunschwäche vor einer Exposition geschützt werden. Dies geschieht z.B. durch eine Umkehrisolierung, wobei der Eintrag von kontaminierten Gegenständen einschließlich von Lebensmitteln sowie die Zufuhr von belasteter Luft verhindert werden soll, z.B. mittels HEPA-Filter [2, 4]. Im Gegensatz zu den Bakteriensporen sind diese *Aspergillus*-Konidien jedoch gegen hohe Temperaturen und gegen Desinfektionsmittel nicht resistent. Erhitzen von Speisen auf 100 °C sowie Flächendesinfektion mit den üblichen Mitteln sind also effektive Maßnahmen, um die Konidien abzutöten.

Fusarien

In der Natur kommen die Fusarien häufig vor, z. B. als pflanzenpathogene Erreger. Nur wenige Arten, darunter *Fusarium solani* und *Fusarium oxysporum*, sind humanpathogen [2]. Die Arten bedingen zum einen disseminierte Infektionen der Weichteile und des Peritoneums. Oberflächliche Infektionen vor allem der Hornhaut können auch epidemisch in einem Operationsaal

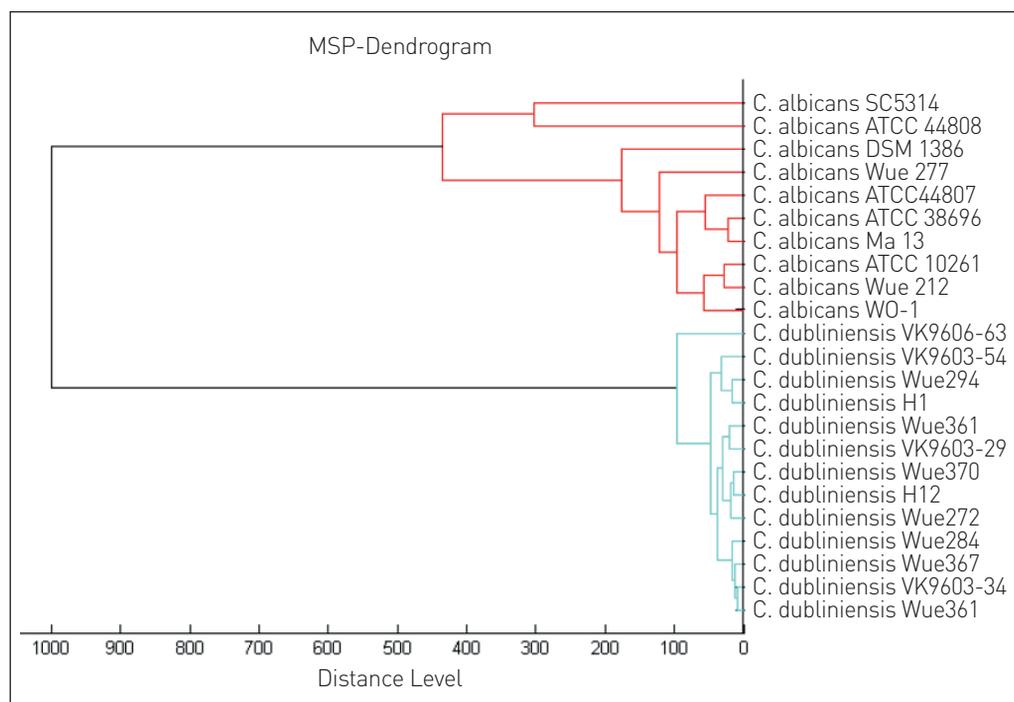


Abb. 3 Dendrogramm von verschiedenen *Candida albicans*- und *Candida dubliniensis*-Stämmen entsprechend ihrer MALDI-TOF-Spektren (gemäß 3)

krankenhausthyg

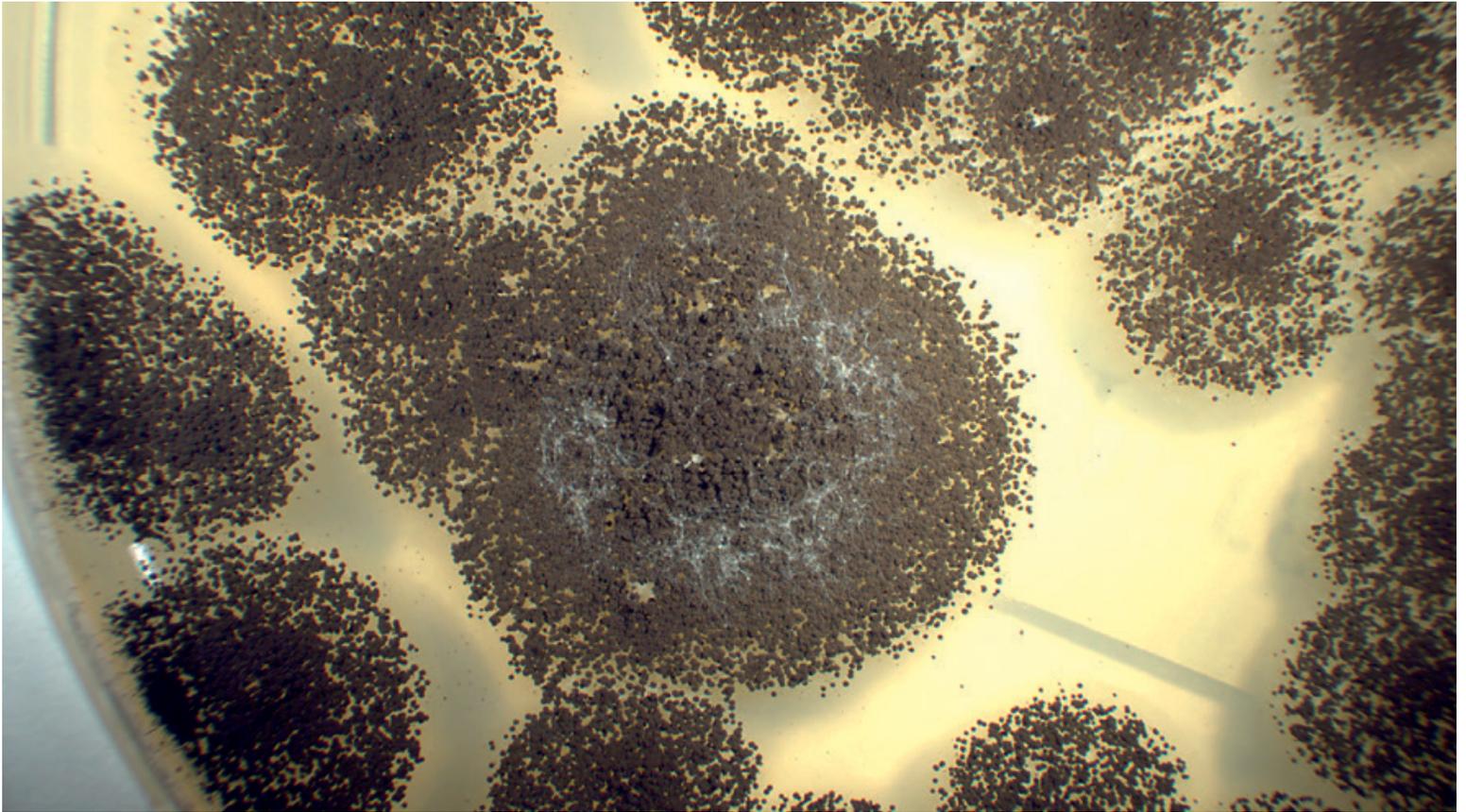


Abb. 4 Kultur von *Aspergillus niger* auf Sabouraud-Agar. Zu erkennen sind auf den Kolonien die vielfachen Konidienträger, die schwarz erscheinen, weil die Konidien dieser Aspergillus-Art schwarz gefärbt sind.

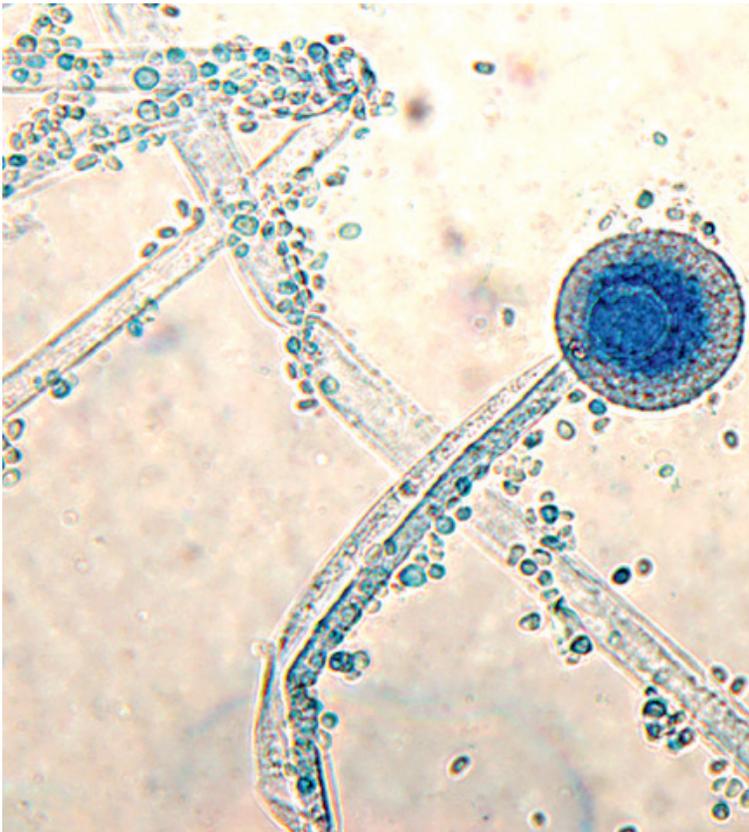


Abb. 5 Sporangium von *Mucor circillinoides*: Am Ende einer Hyphe bildet sich ein rundes Sporangium, das mit Konidien gefüllt ist (Lactophenolblaufärbung).

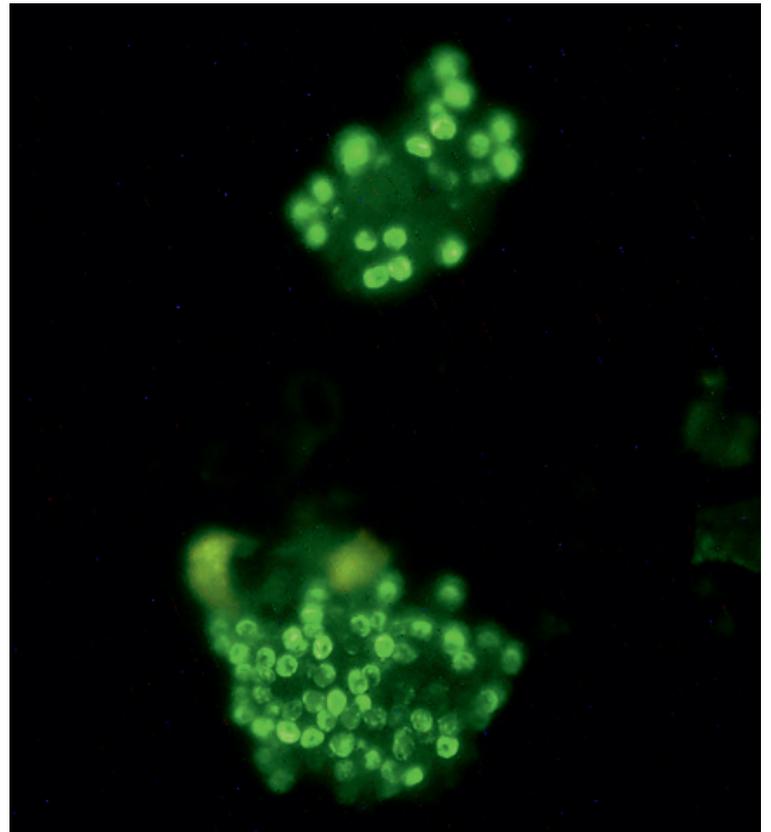


Abb. 6 Darstellung von *Pneumocystis jirovecii* mittels Immunfluoreszenztest in broncho-alveolärer Lavage bei einem HIV-Patienten.

auftreten, wenn die infektiösen Konidien eingetragen werden, z.B. nach Fehlern in der Flächen- oder Instrumentendesinfektion. Da diese Pilze als Virulenzfaktor Zytotoxine bilden können, entstehen Epitheldefekte [1].

Mucorazeen

Patienten mit sehr schwerer Abwehrschwäche und mit bestimmten Defekten wie etwa Ketoazidose sind durch *Mucorazeen* bedroht. Diese Pilze bilden hydrophile Konidien, die sich nicht außen an Konidienträgern, sondern in Sporangien (Abb. 5) bilden. Da diese Konidien zusammenkleben und sich auch noch mit der Feuchtigkeit in der Luft verbinden, sind diese Konglomerate schwer und fallen relativ schnell zu Boden; sie entgehen somit dem Nachweis bei einer Luftkeimmessung. Durch Luftbewegungen werden sie aufgewirbelt und gelangen wieder in den Schwebezustand. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt eben auch inhalativ. Die Lungeninfektion verläuft zunächst klinisch ähnlich einer Aspergillose. Da diese Pilze aber eine starke Neigung zur Angioinvasion haben, breiten sie sich schnell, sogar über Arterien, aus. Insgesamt sind solche Infektionen mit einer sehr schlechten Prognose behaftet [1, 2, 4].

Pneumocystis jirovecii

Dieser *Hemiascomyzet* ist nur menschenpathogen. Vermutlich sind viele Menschen Träger über kurze oder auch längere Zeit. Wenn solche Keime auf einen Menschen mit Defizienz der T-Zellen, z.B. HIV-infiziert und Transplantatempfänger, übertragen werden, droht ihnen eine langsam ansteigende, atypische Pneumonie mit Störungen der Sauerstoffversorgung. Die Hypoxie ist das führende klinische Zeichen der Erkrankung. Die Diagnose erfolgt entweder über einen mikroskopischen Nachweis der Zysten, z.B. mittels Immunfluoreszenztest (Abb. 6) oder mittels PCR. Eine Quantifizierung ist dabei sinnvoll, um eine Infektion von einer bloßen Kolonisierung zu unterscheiden. In Deutschland erkranken weit mehr Menschen an der *Pneumocystis*-Pneumonie als an der *Legionella*-Pneumonie! Nosokomiale Ausbrüche auf Stationen mit abwehrgeschwächten Patienten mit demselben Klon sind mehrfach beschrieben [5].

→ herbert.hof@labor-limbach.de

Literatur

- [1] Hof, H., *Mykologie für Mediziner*. Thieme Verlag, Stuttgart (2003) ISBN 3-13-132131-8
- [2] Hof, H., Heinz, W. (Hrsg.) unter Mitarbeit von Fischer, G., Gastmeier, P., Lass-Flörl, C., Lichtenstern, C. & Lehmbecher, T., *Kompendium Medizinische Mykologie*, Aesopus Verlag, Linkenheim-Hochstetten (2010) ISBN 978-3-936993-50-9
- [3] Hof, H. et al. (2012) *Clin Lab* 58, 927-931
- [4] Hof, H. et al. (2013) *Nosokomiale Pilzinfektionen*. *Krankenbaushygiene up2date* 8: 245-260
- [5] Hof, H. (2012) *Mycoses* 54, Suppl 1, 1-7

Bild: © istockphoto.com | illoupix, chengyuzheng

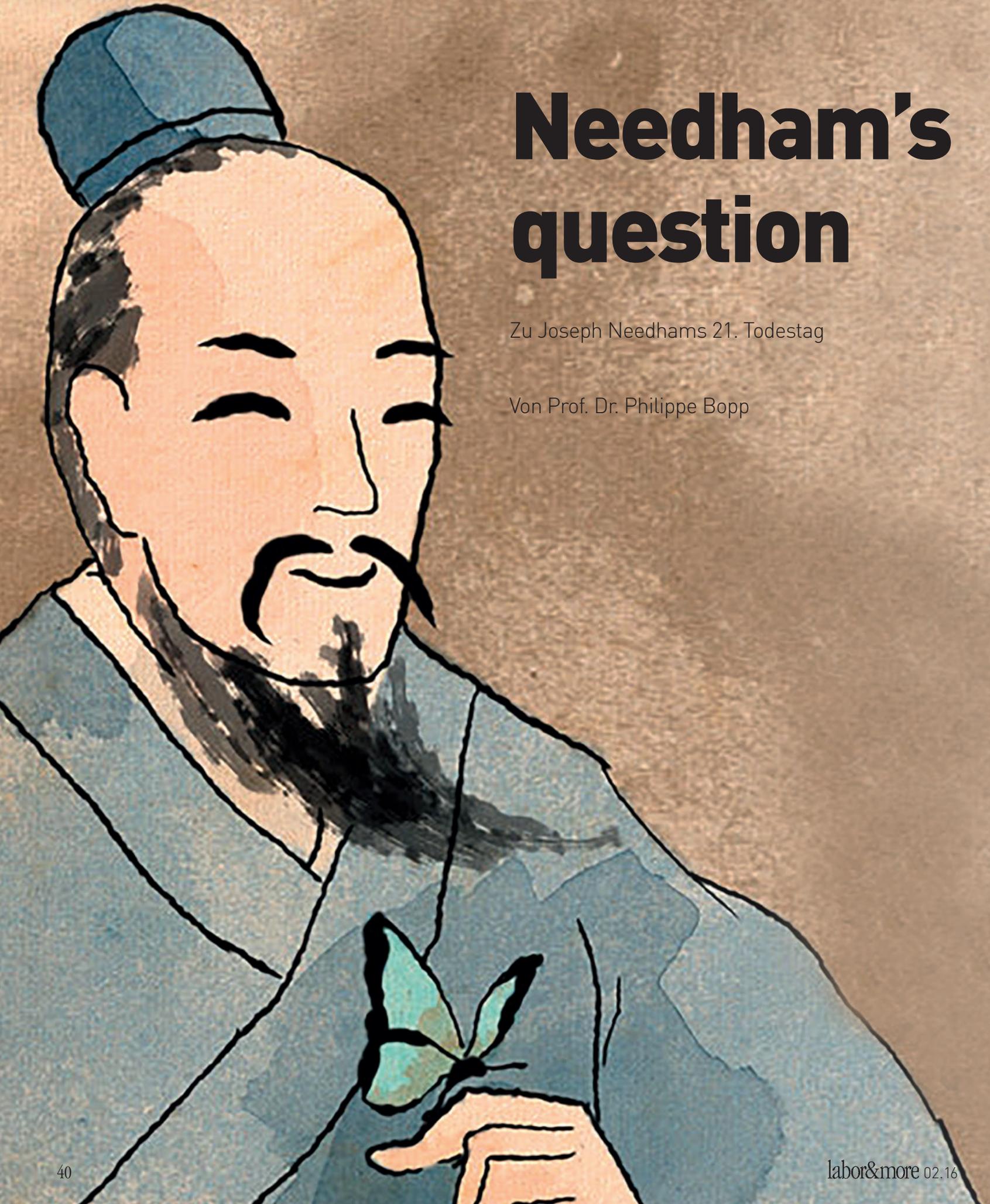


Herbert Hof, Jg. 1944, studierte Medizin in Tübingen, Heidelberg und Paris. Seine Ausbildung zum Arzt für Mikrobiologie absolvierte er in Tübingen, Würzburg, Krefeld, Lomé/Togo und Paris. Er habilitierte sich in Würzburg. Von 1988 bis 2009 war er Ordinarius für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene in Mannheim/Univ. Heidelberg. Von 2001 bis 2004 war Vorsitzender der Deutschsprachigen mykologischen Gesellschaft (DMyKG). Seit seiner Emeritierung 2009 ist er im Labor Limbach Heidelberg tätig. Prof. Hof ist Autor mehrerer Fachbücher zur Mykologie: „Mykologie für Mediziner“ Thieme Verlag (2003), *Kompendium der medizinischen Mykologie* Aesopus Verlag, 2. Auflage (2013), *Glossar der medizinischen Mykologie* Aesopus Verlag (2014).

Needham's question

Zu Joseph Needhams 21. Todestag

Von Prof. Dr. Philippe Bopp



Zhuang Zhou (Chuang-tzu, Tchouang-tseu, auch Zhuang-Zi (Meister Zhuang)) lebte laut Sima Qian [1] von etwa 369 bis 286 v. Chr. und Joseph Needham von 1900 bis 1995. Zu Meister Zhuang kommen wir später, fangen wir mit Needham an: Gelernter und erfolgreicher Biochemiker, wurde er ab etwa 1945 vor allem als Sinologe und Mittler zwischen der chinesischen und der europäischen (Natur-) Wissenschaft bekannt und sogar berühmt. Seine als „Needham’s question“ bekannte Problemstellung lautet kurz zusammengefasst: „Wie kam es dazu, dass China bis circa 1650 die absolut führende Wissenschafts- und Technologie, macht‘, ab etwa 1700 von Europa innerhalb eines Jahrhunderts überholt und völlig abgehängt wurde?“ Die Antworten auf diese (inzwischen erweiterte) Frage füllen inzwischen Bände [2], und es wird weiterhin daran gearbeitet.

Es ist klar, dass nur einige wenige Aspekte dieses überreichen Oeuvres hier gestreift werden können. Der Autor dieser Zeilen hat sie, völlig nach eigenem Gusto, herausgepickt, um einen Punkt zu beleuchten, der ihm immer mehr sauer aufstößt: Die seit einiger Zeit mehr oder minder überall vorgenommenen Änderungen in der „wissenschaftlichen“ Ausbildung in der Chemie. Ob diese langsam einem Paradigmenwechsel gleichkommende Entwicklung gewollt oder ungewollt ist – und wenn ja, von wem – bleibe erst einmal dahingestellt.

Laut Needham liegt der entscheidende Unterschied zwischen dem klassisch-chinesischen und dem neuzeitlich-europäischen Wissenschaftsverständnis im Begriff des „Gesetzes“: Das römische Recht hat Europa geprägt; der jüdische Gott und der christliche Gott erlassen Gesetze. Die Neuerung der Renaissance war, dass der Mensch jetzt zur Auffassung kam, er könne diese „Naturgesetze“ erkennen, erforschen, erfassen und letztlich als Handlungsanweisung nutzen. Mathematik ist die Sprache der Natur, sagte Galilei, und so fassen wir heute noch unsere Naturgesetze zusammen. Einstein hatte genau diese „gesetzliche“ Grundlage der Naturwissenschaft im Sinn, als er zur Quantenmechanik sagte: „Gott würfelt nicht.“ Wir haben uns inzwischen aber daran gewöhnt, dass es probabilistische Gesetze gibt. Und Physiker suchen weiterhin nach der „theory of everything“.



Anders im klassischen China. Wie gesagt, bis 1650 in jeder Hinsicht führend. Jede Darstellung der chinesischen Geistesgeschichte betont deren durchgehende Abneigung gegen philosophische Systeme und Gesetze, ja, gegen Systematisierungen jeder Art. Dazu erzählt uns Meister Zhuang in dem nach ihm benannten Zhuangzi [3] die Anekdote vom Koch Ding [4]: Zu dessen Aufgaben zählt es, Ochsen zu zerlegen. Als junger Mann brauchte er dazu jede Woche ein neues Messer, weil das alte verschlissen war. Später ging es dann besser und er brauchte nur dann und wann ein neues Messer. Nach Jahren hatte er „die Sache im Griff“ und benutzte am Ende seit 19 Jahren das selbe Messer.

F. Heubel fasst den Sinn der Anekdote folgendermaßen zusammen [5]: „Der Koch selber beschreibt diese Fähigkeit als Ergebnis eines Lernprozesses: In den ersten drei Jahren seiner Arbeit habe er nichts anderes als den Ochsen in seiner ganzen Massivität gesehen; nach drei Jahren begann er sich von der sinnlichen Aufdringlichkeit des ‚ganzen Ochsen‘ zu lösen, um es schließlich nicht mehr mit den Augen zu sehen, sondern ihm ‚geistig zu begegnen‘. Sofern sich beim Zerlegen Schwierigkeiten abzeichnen, gelte es besonders achtsam zu sein, seinen Blick zu konzentrieren und mit langsamer und subtiler Bewegung vorzugehen, um die Hindernisse zu umgehen (vor allem die großen Knochen).

Nach dem Modell solcher Messertechnik gilt es, sein Potential zu ‚handhaben‘ und kontinuierlich den Weg seines Nicht-Erlahmens zu finden ...“

Koch Ding analysiert also nicht, was er tut, sondern er übt und verinnerlicht (löst sich von der sinnlichen Aufdringlichkeit) so lange, bis er eine vollkommene Meisterschaft erreicht hat. Er umgeht Hindernisse, überwindet sie nicht. Mit



Joseph Needham, mit vollem Namen Noel Joseph Terence Montgomery Needham (* 9. Dezember 1900 in London; † 24. März 1995 in Cambridge), britischer Biochemiker, Wissenschaftshistoriker und Sinologe.



Philippe Bopp, geb. 1950 in Mainz, berichtet für labor&more aus Frankreich. Als Sohn einer französischen Mutter und eines deutschen Vaters erhielt er beide Staatsbürgerschaften und wuchs zweisprachig auf. Er studierte Physik in Darmstadt, promovierte in Mainz und habilitierte sich 1988 für das Fach Physikalische Chemie an der TU Darmstadt. Er war seit 1993 Professor für Chemie an der Universität Bordeaux 1 und ist seit September 2015 glücklich pensioniert und jetzt aktiv als Adjunct Professor an der neugegründeten Universität VISTEC (Vidyasirimedhi Institute of Science and Technology) in der Provinz Rayong in Thailand. Philippe Bopp publizierte etwa 100 Beiträge in wissenschaftlichen Zeitschriften und Büchern.

anderen Worten: Er sucht das Dao [6]. Ob es Gesetzmäßigkeiten gibt oder nicht ist unerheblich.

Es geht also grob gesagt darum, ob wir das, was um uns herum vorgeht, wissenschaftlich lediglich als eine Sammlung von Einzelfällen auffassen wollen, die es zu erlernen gilt, um sie irgendwie pragmatisch und effizient in den Griff zu bekommen. Koch Ding und (fast) die gesamte chinesische Wissenschaft waren damit jahrhundertlang äußerst erfolgreich. Oder bleiben wir beim abendländischen Paradigma, wonach es sich lohnt (wie auch immer) zu erkennen, „was die Welt im Innersten zusammenhält“?

Auf die hier anstehende Frage bezogen: Soll man in der Erstsemestervorlesung in Chemie (und leider zunehmend auch später) munter vom Big Bang, von der DNA, von „soft matter“, Ökologie, Krebsforschung und sonstigen Dingen erzählen, die sicher sehr sexy sind, kunterbunt durcheinander [7], während die Studenten (noch) keine Ahnung haben, was ein Atom ist und woraus es wohl bestehen mag und ob pV konstant ist oder nicht und wenn ja, unter welchen Umständen? Sicher ein extremes Beispiel, aber leider ein typisches. Mit anderen Worten: Kann man, will man

Chemie (um beim Beispiel zu bleiben) auf eine Sammlung von „case studies“ [8] zurückführen?

Joseph Needhams Werk gibt uns den Anlass, darüber nachzudenken, auf wessen Schultern wir stehen. Der europäische Ansatz (oder neutraler gesagt: der legalistische oder analytische oder ...) prägt seit 200 oder 300 Jahren die Welt (einigen Leuten sicher auch zum Verdruss) und wird ja auch u.a. in China mit zunehmendem Erfolg praktiziert. Empfinden wir inzwischen die Welt als so komplex und unkontrollierbar, dass wir Systematisieren als nicht mehr machbar oder zweckvoll ansehen? Viele junge Leute scheinen das (warum wohl?) anzunehmen. Eine von mir schon viel zitierte Studentin fasste das schon vor Jahren in einer Übung, als ich ihr sagte, sie solle mal ihren Stift beiseitelegen und versuchen, die Sache zu verstehen, in prägnanter Kürze zusammen: „Je ne veux pas comprendre, je veux apprendre.“ [9]

Welche Paradigmen sollen also der Ausbildung künftiger Eliten (oh, ein garstig Wort, ich weiß) zugrunde gelegt werden? Bleiben wir (in der Chemie) bei Newton, Faraday, Darwin, Gibbs, Boltzmann, Schrödinger, auch einem Schuss Hilbert und heutzutage vielleicht Turing oder halten wir es künftig mit Meister Ding (der heutzutage wohl eher Knöpfchen drücken würde)? Was heute Studenten im Hörsaal erzählt wird, prägt ihr Denken für die nächsten Jahrzehnte. Auch außerhalb der Wissenschaften wären die Konsequenzen einer Abkehr vom analytischen Denken nicht abzusehen.

Wenn Strukturen, die den Dingen zugrunde liegen, nicht mehr erkannt werden, können auch Gemeinsamkeiten und Unterschiede nicht mehr erkannt und genutzt werden (das sogenannte Querdenken), welches Querdenken oft aus der Erkenntnis gemeinsamer mathematischer Strukturen hervorgeht. Soll die Chemie sich zunehmend von diesem Denkschema abkoppeln und (wieder) zur reinen Erfahrungswissenschaft werden? Dass das gut wäre, möchte der Autor bestreiten, ungeachtet des klassischen Chinas; Needhams Werk ist aktueller denn je.

→ philippebopp@yahoo.com

Literatur

- [1] *Sima Qian (Ssu-ma Chien) 135-86 v. Chr. Vater der chinesischen Historiographie, der „chinesische Herodot“.*
- [2] *Siehe The Needham Research Institute Cambridge ; <http://www.nri.org.uk/>*
- [3] *Siehe z.B. Wikipedia: <https://de.wikipedia.org/wiki/Zhuangzi>. Dass dieses Werk in Europa so oft nebulös missdeutet wird (wie u.a. in (5) aufgezeigt), kann man ihm ja nicht vorwerfen.*
- [4] *Siehe z.B. <http://www.cbmapage.com/story/butcher.html>, auch: Jacques Pimpanau, *Anthologie de la littérature chinoise classique*, Éditions Philippe Picquier, Arles, 2004 S. 35*
- [5] *F. Heubel, http://www.dgpbil2008.de/fileadmin/download/Sektionsbeitraege/08-2_Heubel.pdf*
- [6] *Methode, Prinzip, rechter Weg; Wikipedia: <https://de.wikipedia.org/wiki/Dao>*
- [7] *Diese Beispiele sind nicht erfunden.*
- [8] *Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Case_study*
- [9] *Ich will nicht verstehen, ich will lernen.*

PRESTO®

PRESTO® W50 und W50t – Höchstleistung für anspruchsvolle Temperieraufgaben

Die neuen wassergekühlten dynamischen Temperiersysteme PRESTO W50 und W50t decken den Temperaturbereich von -50 bis +250 °C ab und sind ideal für den schnellen Ausgleich von endo- und exothermen Reaktionen geeignet. Unsere Experten beraten Sie gerne und finden die optimale Lösung für Ihre Anwendung.



NEU



Informationen zu
allen Modellen:
www.julabo.com/presto

analytik&methoden

Pathogene *E. coli*

Molekulare Typisierung

Neue Möglichkeiten in der Diagnostik von pathogenen *E. coli*

Dr. Lothar Beutin¹, Dr. Sabine Delannoy², Cedric Woudstra² und Dr. Patrick Fach²

¹ Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie,
Institut für Biologie – Mikrobiologie, Freie Universität Berlin

² Anses (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety),
Food Safety Laboratory, IdentityPath platform, Maisons-Alfort, France

Bakterien der Spezies *Escherichia coli* umfassen zum einen nützliche Darmbewohner des Menschen und der warmblütigen Tiere, zum anderen aber auch gefährliche Krankheitserreger, deren Eigenschaften für die Entstehung von Harnwegsinfektionen, Sepsis, Meningitis bis hin zu blutigem Durchfall und Nierenversagen verantwortlich sind. Da sich gefährliche von harmlosen *E. coli* nicht mit klassischen mikrobiologischen Methoden unterscheiden lassen, haben molekulargenetische Methoden mit hohem Probendurchsatz einen bedeutenden Stellenwert in der Diagnostik und Prävention von *E. coli*-Erkrankungen. Dies bewies sich bereits während des EHEC O104-Ausbruchs im Sommer 2011 mit über 4.000 schwer erkrankten Patienten. Methoden wie „Next-Generation-DNA-Sequenzierung“ in Kombination mit „Real-Time-PCR-Arrays“ bieten das entsprechende Potenzial zur zeitnahen und kostengünstigen Bearbeitung großer Probenzahlen, wie sie bei Ausbrüchen, Lebensmittelproben und in der Krankenhaushygiene anfallen.

„The good, the bad and the ugly“ – oder von nützlichen, quälenden und lebensgefährlichen Vertretern der Spezies *E. coli*

Bakterien der Spezies *Escherichia coli* sind natürlich vorkommende, symbiotische Darmbewohner warmblütiger Tiere und des Menschen. Nicht alle *E. coli*-Bakterien sind jedoch harmlos, manche Vertreter dieser Spezies besitzen Eigenschaften, die bei Menschen und Tieren zu Erkrankungen führen können. Extraintestinal pathogene *E. coli* (ExPEC), die den Darm ihrer Wirte unauffällig besiedeln, können Harnwegsinfektionen, Sepsis und Meningitis verursachen, wenn sie in Körperbereiche außerhalb des Darms geraten. Andere pathogene *E. coli* können Darminfektionen, Durchfall oder, im Fall der enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC), blutigen Durchfall, Nierenversagen (HUS) und neurologische Schäden verursachen.

Der EHEC O104-Ausbruch im Sommer 2011 mit über 4.000 Erkrankungen, 800 HUS-Fällen und 53 Toten ist vielen noch im Gedächtnis. Die Suche nach den befallenen Lebensmitteln als Quelle der Infektionen erwies sich als langwierig und schwierig [1]. Dies lag unter anderem daran, dass harmlose genauso wie pathogene *E. coli* als Indikatoren einer fäkalen Verschmutzung in der Umwelt (Boden, Gewässer, landwirtschaftliche Utensilien) verbreitet sind. Pflanzliche und tierische Lebensmittel können durch Kontamination beim Anbau (Dünger, Bewässerung) und der Lebensmittelgewinnung (Melken, Schlachten) *E. coli*-Bakterien enthalten. Die Diagnostik pathogener *E. coli* ist schwierig, weil harmlose von pathogenen Vertretern dieser Spezies mit phänotypischen Kriterien (Stoffwechselleistungen, Morphologie, Kultivierung auf Indikator Nährböden) nicht voneinander unterschieden werden können. Damit ergibt sich ein fundamentaler Unterschied zur Diagnostik von obligat pathogenen Keimen wie Salmonellen oder Shigellen. Da *E. coli* faktisch in allen Proben vorkommen können, müssen geeignete diagnostische Instrumente bereitstehen, um pathogene von harmlosen Vertretern dieser Spezies schnell und sicher unterscheiden zu können.

Zeig mir dein Gesicht und ich sage dir, wer du bist

Unter den verschiedenen Möglichkeiten, Bakterien innerhalb einer Spezies voneinander zu differenzieren, ist die serologische Typisierung bei *E. coli* und Salmonellen seit Jahrzehnten weltweit Standard. Ihr Prinzip beruht auf immunologisch erkennbaren Unterschieden in den Oberflächenstrukturen der Bakterien, die als Antigene zur Herstellung von diagnostischen Seren verwendet werden. Mit der Serotypisierung können *E. coli*-Bakterien in einer Art Gesichtserkennung nach dem Aufbau ihrer äußeren Hülle, die durch Lipopolysaccharide (O-Antigen), Kapseln (K-Antigen) und Geißeln (H-Antigen) gekennzeichnet ist, voneinander unterschieden werden. Aktuell sind bei *E. coli* über 180 O-Antigene, 50 K-Antigene und 53 H-Antigene beschrieben, die in verschiedenen Kombinationen vorkommen können. Die Serotypisierung ist ein wichtiges Instrument zur Erkennung potenziell pathogener *E. coli*, da bestimmte Serotypen häufig mit krankheitsauslösenden Eigenschaften in Zusammenhang gebracht werden. Auch aus diesem Grund dient die Serotypisierung bis heute als weltweit gültiger Standard zur Beschreibung von *E. coli*-Isolaten. Sie ist ein wichtiges Hilfsmittel bei der Erkennung von Epidemien, zuletzt beim großen EHEC O104:H4-Ausbruch im Sommer 2011 in Deutschland und anderen betroffenen Ländern.

Hinter der Maske des Biedermannes kann sich auch ein Schurke verbergen

Der Serotyp eines *E. coli*-Bakteriums sagt für sich gesehen jedoch noch nichts über dessen krankheitsauslösende Eigenschaften aus. Seit den

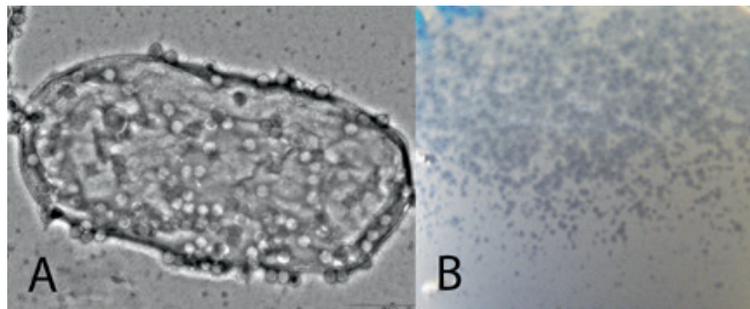


Abb. 1 Übertragung von Shigatoxin-Genen durch Bakteriophagen

A) Elektronenoptische Aufnahme eines durch Stx-Phagen (runde Partikel auf der Oberfläche des Bakteriums) infizierten *E. coli*-Bakteriums (Aufnahme Jochen Reetz, BfR, Berlin).

B) Plaquebildung (Bakterienlyse) durch Stx-Phagen auf einer Kultur von *E. coli* auf Nähragar (Aufnahme L. Beutin). Über den horizontalen Gentransfer durch Bakteriophagen, welche die Gene für die Produktion von Shigatoxinen tragen, können immer neue Vertreter der Spezies *E. coli* die Eigenschaft zur Stx-Bildung übertragen bekommen. Manche dieser Neukreationen wie der Ausbruchsstamm EHEC O104:H4 erweisen sich als Superbug (engl. Begriff für Krankheitserreger, die Virulenzeigenschaften in neuartigen Kombinationen tragen und gefährlicher sind als ihre Ausgangsstämme) [2, 3].

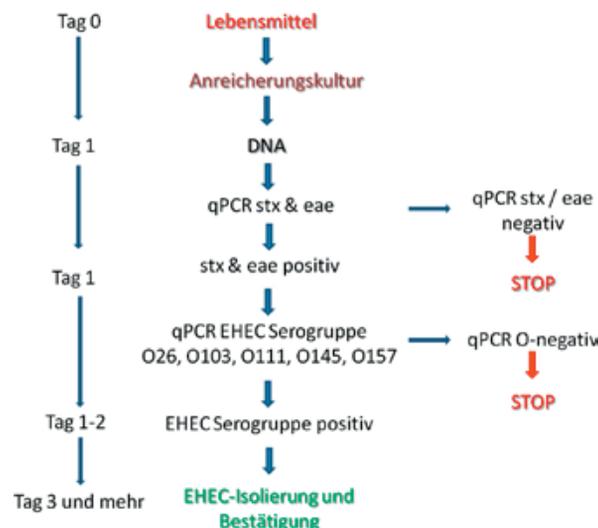


Abb. 2 Schematischer Ablauf der Untersuchung auf EHEC mit der ISO/TS 13136

Prinzip der ISO/TS 13136:2012, Mikrobiologie von Lebensmitteln und Futtermitteln – Real-time-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis von pathogenen Mikroorganismen in Lebensmitteln – horizontales Verfahren für den Nachweis von shigatoxinbildenden *Escherichia coli* (STEC) und Bestimmung der Serogruppen O157, O111, O26, O103 und O145; deutsche Fassung CEN ISO/TS 13136:2012. Das Verfahren ist konzipiert 1.) für Produkte, die für den menschlichen Verzehr und als Futtermittel für Tiere verwendet werden; 2.) für Umweltproben aus dem Bereich Lebensmittelproduktion und Lebensmittelverarbeitung; 3.) für Umweltproben aus dem Bereich der Primärproduktion (Landwirtschaft).

Durchführung: Eine Menge des zu untersuchenden Lebensmittels (mind. 25 g/25 ml) wird mit einer Anreicherungsbouillon für *E. coli* 10-fach verdünnt und diese Anreicherungskultur 18-24 h bei 37 °C inkubiert. Am nächsten Tag erfolgt eine DNA-Präparation aus 1 ml Anreicherungskultur. Mit der gewonnenen DNA wird eine qPCR für die Shigatoxine (stx) und Anheftungsfaktoren (eae) der EHEC durchgeführt. Nur wenn beide PCRs positiv reagieren, erfolgt eine zweite PCR, mit der die fünf EHEC-typischen Serogruppen (O26, O103, O111, O145, O157) gesucht werden. Wird eine oder mehrere dieser Gruppen ebenfalls nachgewiesen, muss aus der Kultur der entsprechende EHEC-Stamm isoliert und für seine Merkmale bestätigt werden. Alle anderen Befunde (nur stx-positiv, nur eae-positiv, stx + eae positiv, aber EHEC O-Gruppen negativ, werden nicht weiter verfolgt.



Lothar Beutin, Jg. 1951, studierte Biologie an der Freien Universität Berlin, wo er promovierte und sich 1992 für das Fach Mikrobiologie habilitierte. Er war langjähriger Leiter des Nationalen Referenzzentrums für *E. coli* am Robert-Koch-Institut und des Referenzlabors für *E. coli* am Bundesinstitut für Risikobewertung. Seine Arbeitsgebiete sind Forschung und Entwicklung zur Diagnostik, Charakterisierung und Erkennung von Virulenzfaktoren bei pathogenen *E. coli*. Er arbeitet mit zahlreichen internationalen Forschungsgruppen zusammen. Seit 2009 hat er eine enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Patrick Fach (Anses Maisons-Alford, Frankreich) mit zahlreichen gemeinsamen Veröffentlichungen und Patenten.



Patrick Fach, Jg. 1964, erwarb seinen Doktorgrad (PhD) an der Technischen Universität in Compiègne (Frankreich). 1999 übernahm er die Leitung der Sektion Biotechnologie im Forschungslabor für Lebensmittelqualität und Lebensmittelsicherheit der AFFSA (französische Behörde für Lebensmittelsicherheit). Er arbeitet eng mit Forschungsgruppen in Europa und den USA zusammen. Seit 2010 ist er bei Anses (französische Behörde für Lebensmittel-, Arbeits- und Umweltsicherheit) mit der Leitung der genomischen Untersuchungsplattform IdentityPath betraut.

Sabine Delannoy, Jg. 1978, erwarb 2006 ihren Doktorgrad (PhD) in Molekular- und Zellbiologie an der Southern Methodist University in Dallas, Texas (USA). Seit 2010 arbeitet Sabine Delannoy in der Untersuchungsplattform IdentityPath. Ein Schwerpunkt ihrer Arbeit liegt in der Entwicklung von Methoden zur Erkennung und Charakterisierung von humanpathogenen, shigatoxinproduzierenden *E. coli* (STEC) sowie der Entwicklung diagnostischer Instrumente bei STEC-Infektionen. Seit 2012 sind zwanzig Publikationen mit ihrer Beteiligung zu diesem Themenkomplex erschienen.

Cédric Woudstra, Jg. 1982, ist bei Anses in der Untersuchungsplattform IdentityPath als Entwicklungsingenieur mit Arbeiten zu *Clostridium botulinum* betraut. Hierzu besteht eine Zusammenarbeit mit dem französischen Nationalen Referenzlabor für Botulismus in Ploufragan (Bretagne, Frankreich). Hierbei entwickelt Cédric Woudstra molekulare Detektions- und Typisierungsmethoden auf der Basis von quantitativer Real-Time-PCR mit hohem Probendurchsatz. Darüber hinaus ist Cédric Woudstra an Next-Generation-Sequenzierungsprojekten beteiligt.

1970er-Jahren wurden bei *E. coli* und anderen Bakterien immer mehr Virulenzfaktoren entdeckt. Bakterielle Virulenzfaktoren begünstigen die Besiedlung und Vermehrung ihrer Träger zum Nachteil des Wirtes und der konkurrierenden Mikroflora mit der häufigen Folge von Erkrankungen. Häufig sind es Kombinationen von Virulenzfaktoren, die einen Krankheitserreger erst ausmachen.

Vor Beginn einer Erkrankung steht die erfolgreiche Besiedlung und Vermehrung der Bakterien in bestimmten Organen ihres Wirtes. Unterschiedliche Kolonisationsfaktoren ermöglichen pathogenen *E. coli*, Blasen-, Nieren- und Dünndarmepithelzellen zu besiedeln, Körperbereiche, die harmlosen *E. coli*-Bakterien verwehrt sind. Als Folge treten Harnwegsinfektionen bzw. Durchfall auf.

Auch das Blut ist normalerweise kein (Über-) Lebensraum für *E. coli*, es sei denn, die Bakterien schützen sich durch Ausprägung bestimmter LPS-Strukturen und Polysaccharidkapseln. Solche bekapselten Bakterien können sich im Blut ihres Wirtes vermehren und über den Blutkreislauf in verschiedene Organe gelangen. Systemische Erkrankungen wie Sepsis und Meningitis (Hospitalismus) können auftreten, die häufig mit schweren Verläufen und Todesfolge einhergehen.

Mit der Bildung verschiedener Giftstoffe (Toxine) können pathogene *E. coli* die Funktionen bestimmter Körperzellen ihres Wirtes umprogrammieren (Enterotoxine) oder die Zellen

gänzlich zerstören (Shigatoxine und andere Zytotoxine). Die Folgen dieser Toxinwirkungen auf den Wirtsorganismus sind vielfältig, bei den shigatoxinbildenden EHEC reichen sie von massivem Durchfall bis hin zu Nierenversagen (HUS) und Hirnschäden.

Die Charakterisierung von Genen, die für die verschiedenen Virulenzfaktoren der Bakterien verantwortlich sind, eröffnete den Weg zur molekularen Diagnostik und Typisierung von pathogenen *E. coli* und anderen Krankheitserregern. Durch Entwicklung entsprechender genetischer Nachweismethoden (DNA-Hybridisierung, PCR, DNA-Sequenzierung) kann mithilfe von immer einfacheren, kostengünstigeren und schneller durchzuführenden Verfahren der sogenannten Virulotyp als Gesamtheit der krankheitsauslösenden Eigenschaften eines Erregers bestimmt werden.

Hierbei zeigte sich, dass Virulotyp und Serotyp nicht immer übereinstimmen, da viele Virulenzeigenschaften im Gegensatz zum Serotyp durch horizontalen Gentransfer quer über verschiedene Vertreter der Spezies *E. coli* verbreitet werden können. Als Beispiel dafür sei die Übertragung der Gene für Shigatoxine durch Bakterienviren (Phagen) genannt (Abb. 1, [2, 3]). Als Folge dieses effizienten Übertragungsmechanismus sind mittlerweile mehr als 400 Serotypen von *E. coli* als Produzenten von Shigatoxinen (STEC) identifiziert worden [4]. Jedoch haben bei

Weitem nicht alle STEC das Virulenzpotenzial der EHEC, um bei ihren Wirten schwere Erkrankungen wie blutigen Durchfall und HUS zu verursachen. Zur Diagnostik von hochgradig pathogenen EHEC aus kontaminierten Lebensmitteln müssen daher der Virulotyp als Summe der EHEC-typischen Eigenschaften nachgewiesen werden, um EHEC von den anderen, weniger gefährlichen STEC unterscheiden zu können.

Biometrische Gesichtserkennung zur Identifizierung pathogener *E. coli* aus Lebensmitteln und klinischen Proben

Pflanzliche und tierische Lebensmittel wie auch klinisches Material und Umweltproben enthalten häufig komplexe Gemische von Bakterien, unter denen sich auch in geringer Zahl potenzielle Krankheitserreger befinden können. Zur Erkennung von EHEC in Lebensmitteln wurden in Europa und den USA Stufendiagnostikverfahren entwickelt, mit denen aus der Fülle der über 400 Serotypen von STEC solche identifiziert werden sollen, die zu den gefährlichen EHEC gehören. Als Untersuchungsverfahren hat sich hierbei die quantitative PCR (qPCR, Real-Time-PCR) durchgesetzt, da diese spezifisch und sensitiv genug ist, um wenige Zielorganismen (hier: EHEC) unter einer um Potenzen höheren Begleitflora sicher nachweisen zu können. Das Untersuchungsschema für die EU-Richtlinie



13.–16. MÄRZ 2016

JENA  **GERMANY**

Eröffnungsvortrag – Political Implications of
Microbiology and Antibiotic Crisis
Jörg Hacker (Halle/Saale, DE)

Biodiversität
Bernhard Schink (Konstanz, DE)

Biologie der Pilze
Francine Govers (Wageningen, NL)

Funktionelle Ökosystemforschung
James Prosser (Aberdeen, UK)

Mikrobielle Abbauprozesse
Frank Löffler (Knoxville, US)

Naturstoffe
Helge Bode (Frankfurt, DE)

Hans-Günther-Schlegel-Lecture
Physiological proteomics of Gram-positive bacteria
Michael Hecker (Greifswald, DE)

Bio-Geo-Interaktionen
Geoffrey Gadd (Dundee, UK)

Biotechnologie
Greg Stephanopoulos (Cambridge, US)

Infektionsbiologie
Carmen Buchrieser (Paris, FR)

Mikrobielle Kommunikation
Clay Fuqua (Indiana, US)

Systemische Mikrobiologie
Jens Nielsen (Göteborg, SE)



Mikrolog
ans Mikro!

Lass Mikroben sprechen - den Thema ab Event!

www.microbe-slam.de



www.vaam-kongress.de

Schlüsselgene für O104:H4:
stx2, *fliCH4*, *O104wzx*, *aggR*

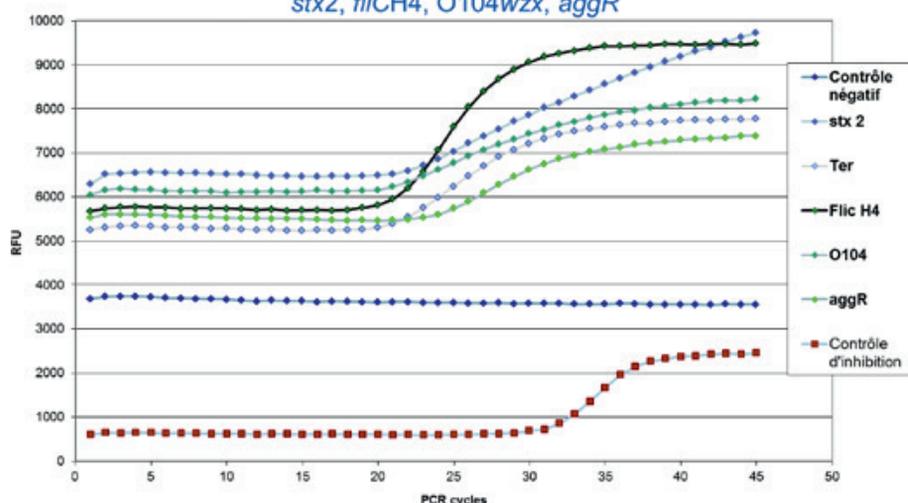


Abb. 3 Multiparametrischer Nachweis der Signaturgene von EHEC O104:H4 mit qPCR

Multiplex qPCR durchgeführt auf einem GeneDisc® Cyclyer (Pall GeneSystems) zur Erkennung von EHEC O104:H4 aus komplexem Untersuchungsmaterial. Die Schlüsselgene des Erregers (Shigatoxin: *stx2*, Geißeltyp: *fliCH4*, O-Antigen: *wzx0104* und enteroaggregative Eigenschaften: *aggR*) werden gleichzeitig detektiert. Durch die Leihgabe eines GeneDisc-Cyclers durch die Firma Pall GeneSystems (Bruz, Frankreich) wurde die EHEC O104:H4 Diagnostik am Bundesinstitut für Risikobewertung während des EHEC O104:H4-Ausbruchs großzügig unterstützt, was die Bearbeitung von über 600 Lebensmittelproben in kurzer Zeit ermöglichte [Adolphs & Alt et al. 2012].

(ISO/TS 13136) [5] ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Die molekulare Typisierung von pathogenen *E. coli* ist in ihrer Anwendung her flexibel. Mit der zunehmenden Zahl an öffentlich verfügbaren Genomsequenzen von pathogenen *E. coli* können neue genetische Merkmale identifiziert werden, die noch präziser die Anwesenheit eines hochpathogenen Mikroorganismus in einer komplexen Probe anzeigen. Auch neu auftretende EHEC-Varianten wie der enteroaggregative EHEC O104:H4 konnten anhand ihrer typischen Merkmale problemlos in das Prüfschema mit aufgenommen werden (Abb. 3).

Durch die seit 2009 bestehende Zusammenarbeit zwischen den Arbeitsgruppen von Lothar Beutin (vormals BfR, Berlin) und Patrick Fach (Anses, Paris) wurden molekulare Diagnostikmethoden zur Erkennung von EHEC und anderen Durchfallerregern entwickelt und fanden bereits ihren praktischen Niederschlag in europäischen Richtlinien wie der ISO/TS13136 (Abb. 2) und in der Diagnostik von EHEC O104:H4 (Abb. 3) [6] (Beutin & Fach 2014). Das zukünftige, ehrgeizige Ziel dieser Zusammenarbeit ist eine komplette molekulare Serotypisierung von *E. coli*, welche sensitiver, spezifischer und umfassender ist als die herkömmliche Typisierung mit agglutinierenden Antisera.

Die molekulare Erkennung pathogener *E. coli* eröffnet neue Wege in der Diagnostik. Dies betrifft vor allem die gezielte Suche nach Infektionsquellen wie kontaminierte Lebensmittel, aber auch bei den gefürchteten Krankenhausinfektionen. Neben *S. aureus* und *P. aeruginosa* sind extraintestinal pathogene *E. coli* (ExPEC) die Hauptverursacher von nosokomial erworbenen Erkrankungen wie Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Sepsis und Meningitis. ExPEC kommen in der Darmflora vieler Menschen vor und

können durch Kontaktpersonen, Pflegepersonal, Krankenhausutensilien oder Nahrungsmittel eingeschleppt werden. Die genetische Signatur vieler ExPEC ist bereits bekannt. Die molekulare Diagnostik ermöglicht spezifische Marker beim jeweiligen Hospitalismuskeim zu identifizieren und die Infektionsquelle durch gezielte Suche nach diesen Markern schnell und sicher zu identifizieren. Die Untersuchung komplexer Keimgemische und einer großen Anzahl von Proben stellt dabei kein unüberwindliches Hindernis dar. Moderne Analysegeräte wie solche der Plattform IdentityPath (Labor Patrick Fach, Anses, Paris) ermöglichen die automatisierte Durchführung von bis zu 9.000 qPCR-Reaktionen in drei Stunden mit Kosten von 10–20 Cent/Probe. Somit bestehen die technischen Voraussetzungen, um komplexe epidemiologische Zusammenhänge in Zukunft besser untersuchen und zeitnah erkennen zu können.

→ lotharbeutin@gmail.com

Literatur

- [1] Adolphs, J. et al (2012) EHEC Outbreak 2011: Investigation of the Outbreak Along the Food Chain. B. Appel, G. Fleur-Böl, M. Greiner, M. Labrissen-Wiederholt and A. Hensel. Berlin, Germany: 1–154
- [2] Beutin, L., J. A. Hammerl et al. (2012) *J. Virol.* 86, 19, 10444–55
- [3] Beutin, L., J. A. Hammerl et al. (2013) *Int. J. Med. Microbiol.* 303, 8, 595–602
- [4] Scheutz, F. (2014) *Microbiol. Spectr.* 2, 3, Sperandio, V. and Houde, C. J., Washington D.C., American Society for Microbiology
- [5] Anonymous (2012) ISO/TS 13136:2012, Microbiology of food and animal feed – Real-time polymerase chain reaction (PCR)-based method for the detection of food-borne pathogens – Horizontal method for the detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and the determination of O157, O111, O26, O103 and O145 serogroups. Geneva, Switzerland, International Organization for Standardization ISO Central Secretariat
- [6] Beutin, L. & P. Fach (2014) *Microbiol. Spectr.*, Sperandio, V. and Houde, C. J., Washington D.C., American Society for Microbiology, 1–23

Bild: © istockphoto.com | stevecoleimages

Heilende Pilze

Neue Behandlungsstrategie mit den Waffen der Pilze

Dr. Jochen Kurth

Es ist längst bekannt, dass immer mehr Bakterienstämme in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten gegen Antibiotika resistent geworden sind. Wer solche resistenten Bakterien trägt, hat ein hohes Risiko: Erleidet er eine Wunde, so können die Bakterien ins Gewebe gelangen und Entzündungen oder sogar eine Blutvergiftung auslösen. In vielen Fällen helfen heutzutage noch sogenannte Reserveantibiotika, die nur im Ernstfall eingesetzt werden sollen. Doch auch sie wirken häufig nicht mehr gegen resistente Bakterien. Es droht eine postantibiotische Ära, eine Zeit, in der Antibiotika bei Blutvergiftungen und Entzündungen nicht mehr wirken.

Abwehrstrategien der Pilze

An dieser Stelle kommen die höheren Pilze ins Spiel. Diese Pilze hatten eine Milliarde Jahre Zeit ihre Waffen zur Abwehr von Eindringlingen zu entwickeln. Sie haben nicht die Strategie der Tiere und Pflanzen gewählt, die wesentlich auf Klauen, Zähne, Hörner, Stacheln und Ähnliches gesetzt haben. Sie haben sehr erfolgreich mit Triterpenen, Glucanen, Radikalfängern usw. gerechnet.

Mit diesen komplexen Waffen wären sie in der Lage, auch alle antibiotikaresistenten Bakterien zu vernichten. Nur sind diese Waffen nicht patentfähig, weil zu komplex aus unterschiedlichen Stoffen zusammengesetzt. Dazu kommt, dass die Gemeinsame Expertenkommission des BVL/BfArM „Einstufung bestimmter Vitalpilzprodukte (Nr. 01/2014)“ vorschlägt, die Pilze Chinesischer Raupenpilz, Schmetterlingstramete und Glänzender Lackporling nicht mehr als Nahrungsergänzungsmittel anzuerkennen.

Folgende Großpilze kommen zur Bekämpfung von unterschiedlichen viralen Infekten und bakteriellen Entzündungen in Frage:

Austernseitling (*Pleurotus ostreatus*)

Der Austernseitling enthält Stoffe wie das Pleurotin, die gegen Viruserkrankungen und bakterielle Entzündungen helfen.

Bei Mangel an Folsäure treten Wachstumsstörungen der Haare, Störungen des Knochenwachstums aber auch entzündliche Veränderungen der Mundschleimhäute sowie eine krankhafte Verminderung der weißen Blutkörperchen auf. Der Austernpilz enthält viel Folsäure.

Glänzender Lackporling (*Ganoderma lucidum*)

Die Glucane und Triterpene regulieren das Immunsystem und haben antibakterielle und anti-

virale Eigenschaften. Außerdem wirken sie schleimlösend, hustenstillend und haben regenerierende Wirkung auf die Bronchialschleimhaut. Speziell von Interesse sind an dieser Stelle Bestandteile des Pilzes gegen die multiresistenten Bakterienstämme z.B. Staphylokokken und Streptokokken sowie gegen zahlreiche Viren.

Mandelpilz (*Agaricus blazei Murill*)

Der Pilz erhöht entscheidend die Anzahl der sogenannten Makrophagen bzw. Fresszellen, die für die Zerstörung von Bakterien, Viren und Mikroorganismen zuständig sind. Makrophagen bilden chemische Botenstoffe, wie Interferone und Interleukine, die ebenfalls steuernd in die Abwehr eingreifen. Mandelpilze enthalten den höchsten Gehalt an Polysacchariden von allen in der Medizin verwendeten Pilzen.



In entsprechenden Zubereitungen wird der Fliegenpilz gegen klimakterische Beschwerden und Vergiftungssymptome nach schweren Verbrennungen angewandt, in Polen wird die Tinktur zu Einreibungen bei Rheumatismus verwendet.



Jochen Kurth, Jg. 1940, studierte Chemie in Dresden, promovierte auf dem Gebiet der Biochemie und arbeitete biochemisch/mikrobiologisch an der Universität Leipzig. Mit Pilzen beschäftigte er sich seit 1970. Dabei fotografierte, kochte und schrieb er über und mit Speisepilzen seit 1982. Seine bekannteste Veröffentlichung war das „Kochbuch für Pilzsammler“ von 1988 mit der Co-Autorin Frau Dr. Hallebach. Seit 2000 fanden die Heilpilze seine Aufmerksamkeit. Er gründete Kurthsverlag und schrieb seit 2008 drei Bücher. Das nächste Buch ist ein „Vademecum der Heilpilze und Krankheiten“. Daneben ist er heute mit Vorträgen, Veröffentlichungen in Massenmedien und kulinarischen Pilzwanderungen unterwegs.

Bild: Lucas Thiem

Auch bei der Vorbeugung von Erkrankungen spielt die Aktivierung des Immunsystems durch den Mandelpilz eine entscheidende Rolle. Untersuchungen zeigten, dass diese Pilze nicht nur die immunologisch aktiven T-Zellen und deren Phagozytosefähigkeit erhöhten, sondern auch die Immunoglobuline.

Raupenpilz (*Ophiocordyceps sinensis*)

Der chinesische Raupenpilz ist auch bekannt für seine immunstärkenden Eigenschaften. Der im Raupenpilz enthaltene Wirkstoff Cordycepin hat antibiotische Eigenschaften. Es verhindert das Wachstum verschiedener Bakterien ohne jedoch die für den Organismus wichtigen Bifido- und Laktobakterien zu zerstören. Der Extrakt aus dem Pilz, der auch Ophicordin

enthält, stärkt nachweislich das Immunsystem und wirkt regulierend auf den gesamten Organismus. Cordyol A-C hat zwei spezifische Glycoside mit antiviralen Eigenschaften.

Schmetterlingstramete (*Coriolus versicolor*)

Die Schmetterlingstramete hat hervorragende antivirale Eigenschaften und stärkt das Immunsystem auf natürliche Weise. Insbesondere wirkt sie gegen Infektionen der oberen Atemwege sowie überschüssige Schleimproduktion. Die Schmetterlingstramete zeichnet sich durch eine sehr hohe Wirksamkeit bei bakteriellen Erkrankungen aus. Sie wirkt überaus hilfreich bei verschiedenen durch Pilze, Bakterien oder Viren hervorgerufenen Infektionen. So konnte u.a. eine hemmende Wirkung der Schmetterlingstramete bei Rhino-, Grippe-, Herpes-, HIV- und Hepatitisviren beobachtet werden. Schmetterlingstrameten können bei Viren und Bakterien den Aufbau von Zellwänden verhindern.

Shii-take (*Lentinula edodes*)

Traditionell wird er gegen Erkältungen und grippale Infekte eingesetzt. Wissenschaftliche Untersuchungen betrafen das Polysaccharid Lentinan. Es ist verantwortlich für die stark antiviralen Eigenschaften von Shii-take. In verschiedenen Versuchen konnte nachgewiesen werden, dass Lentinan auch eine antibakterielle Wirkung hat.

Lenthionin und definierte Polysaccharide haben immunmodulierende und antibakterielle Aktivitäten. Zu letzteren zählt auch das β -Glucan und verschiedene Glucanverbindungen. Diese Lentinan genannten Polysaccharide wirken als T-Zellen-orientierte Verstärker des Immunsystems.

Tschaga (*Inonotus obliquus*)

Der Tschaga hat ein wasserlösliches Lignin, das Inonodulin, das hemmend auf eine HIV-Protease sowie die Influenza-Viren A und B wirkt. Untersuchungen weisen auf die antiviralen-, antibakteriellen und antimykotischen Eigenschaften hin. Zu erwähnen sind noch die umfangreich vorkommenden β -Glucan-Polysaccharide – sie unterstützen das Immunsystem. Desweiteren zeigt der Tschaga eine außergewöhnlich große Menge an Superoxid-Dismutase (SOD) auf. Er ist damit das wohl stärkste Antioxidans der Welt, das je gefunden wurde.

→ jochendrkurth@gmx.de

Literatur

Gesellschaft für Vitalpilzkunde e.V., Hrsg. *Vitalpilze*, Gersthofen 2014
Eblers, S., *Chinesische Heilpilze*, Haug Sachbuch, 2002
Halpern, G. M. et al., *Medicinal Mushrooms*, M.EVANS, Co. Inc. New York, 2002
Hobbs, C., *Medicinal Mushrooms 1995*, Santa Cruz, Botanica Press
Lelley, J., *Die Heilkraft der Pilze*. Berlin: ECON-Verlag, 1997
Lindequist, U. et al., *The Pharmacological Potential of Mushrooms*. eCAM 2005; 2, 285–299
Morosow, A. I., *Lekarstvennie gribi*, AST-STALKER, 2002

Aufmacherbild: © istockphoto.com | AnnaDedukb
Bilder: Raupenpilz, Daniel Winkler; Shii-take, Dr. Ronald Schulz;
alle anderen Pilzabbildungen, Dr. Jochen Kurth



Austernseitling (*Pleurotus ostreatus*)

Der Pilz wächst ausschließlich an Laubbäumen. Er ist blau- bis braunfarbig, glatt und kahl. Exzentrisch wächst er seitlich aus dem Stiel heraus.



Mandelpilz, ABM (*Agaricus blazei* Murill)

Mittelgroßer Champignon mit kleinschuppigem, braunem Hut und stark rot anlaufendem Fleisch.



Schmetterlingstramete (*Coriolus versicolor*)

Sie wächst an totem Laubholz. Die dachziegel- oder rosettenartig angeordneten flachen Hüte haben meist viele verschiedenfarbige, seidige Zonen.



Glänzender Lackporling (*Ganoderma lucidum*)

Dieser rotbraun glänzend lackierte Porling hat mit seinem langen Stiel und dem seitlichen Hut eine außergewöhnliche Form. Zum Stielansatz hin ist er annähernd nierenförmig.



Chinesischer Raupenpilz (*Ophicordyceps sinensis*)

Der Raupenpilz gehört zu den Kernkeulen. Er hat die Form eines Weidenblattes. Er ist dunkelbraun am Grund und schwarz an der Spitze.



Tschaga (*Inonotus obliquus*)

Der Tschaga ist schwarz, wie zerbröckelt und sehr hart. Er ist knollenförmig gewachsen und innen rotbraun. Die Masse des unfertigen Fruchtkörpers ist sehr hart und holzig.



Shii-take (*Lentinula edodes*)

Der Hut ist groß, fleischig und zentral gestielt. Er erscheint graubraun bis braun und hat dreieckige, haarig angedrückte Schuppen. Jung ist der Rand eingerollt.

events

4.–6. April 2016, Stockholm, Sweden

BIO-Europe Spring® 2016



The tenth annual BIO-Europe Spring® international partnering conference will bring international life science dealmakers to Stockholm, Sweden this April. The event annually attracts an international “who's who” from biotech, pharma and finance.

BIO-Europe Spring's world-class workshops, panels and active exhibition, along with thousands of prescheduled one-to-one meetings, make this event an unrivaled forum for companies across the biotech value chain to meet and do business. Stockholm was selected

as the 2016 event host based on the strength of the Stockholm-Uppsala region, one of the largest and most competitive life science clusters in Europe. On average, an astounding 15–20 new life science companies were formed in the region each year over the last decade. The 2015 edition was attended by more than 2,300 participants representing over 1,350 companies from 53 countries.

→ www.ebdgroup.com/bes

Bild: © Schedl

22.–24. Mai 2016, Beijing, China

CISILE 2016



The 14th China International Scientific Instrument and Laboratory Equipment Exhibition (CISILE) will be held on May 22–24, 2016 in Beijing. With a total floor area more than 35,000 m², exhibiting newly developed analytical and testing instrumentation, optical instrumentation, laboratory equipment, measuring instrumentation, specialized instrumentation and chemical reagents from all over the world. Meanwhile, technical seminars and business talks will be held simultaneously.

CISILE 2015 had nearly 700 exhibitors demonstrating their latest technologies from 21 countries. In addition, group pavilions Germany, UK, Japan, Taiwan also exhibited their most advanced equipment and technologies. Meanwhile, technical seminars and business talks will also be held simultaneously, welcome to participate in CISILE 2015 to get more business opportunities in Beijing

→ www.cisile.com.cn

Competence in Process and
Laboratory Technology

ILMAC[®]

20. bis 23. September 2016 | Messe Basel | www.ilmac.ch



Jetzt Teilnahme sichern:
Alle Informationen
für Aussteller auf
www.ilmac.ch/anmeldung

Im Mittelpunkt Sie. Im Fokus Ihr Erfolg.

26.–27. April 2016, Leipzig

Deutsche Biotechnologietage 2016

Am 26. und 27. April 2016 finden die 7. Deutschen Biotechnologietage in Leipzig statt. Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe eröffnet die Veranstaltung mit einer Ansprache gefolgt von Vorträgen aus der Geschäftsführung von Biotechnologie- und Pharmaunternehmen. In fünf Programmsträngen zu den Themen „Rahmenbedingungen“, „Medizinische Biotechnologie“, „Industrielle Biotechnologie“, „Unternehmen im Porträt“ und „Projekte aus der Förderung des Bundesforschungsministeriums (BMBF) und des Bundeswirtschaftsministeriums (BMWi)“ werden aktuelle Entwicklungen in der

Biotechnologie vorgestellt. Im Plenum des zweiten Tages spricht Staatssekretär Georg Schütte (BMBF) und verleiht die Preise der 7. Auswahlrunde der Gründungsinitiative Biotechnologie (GO-Bio). Eine Ausstellung wird ebenfalls angeboten. Die Veranstaltung wird von BIO Deutschland, dem AK der Bioregionen und der gastgebenden Bioregion biosaxony mit Unterstützung vom Technologiezentrum/Bio-Zentrum Halle ausgerichtet.

→ www.biotechnologietage.de

18.–20. Oktober 2016, Kiew, Ukraine

IX International Exhibition LABComplex

On October 18–20, 2016 in EC “KyivExpoPlaza” will be held IX International Exhibition LAB-Complex – the main event of laboratory industry of Ukraine within which is presented whole range of equipment, technologies and specialized furniture, supplies as well as range of services for creation, equipping, modernization of all types and kinds of laboratories of various industries, scientific-research field and medicine.

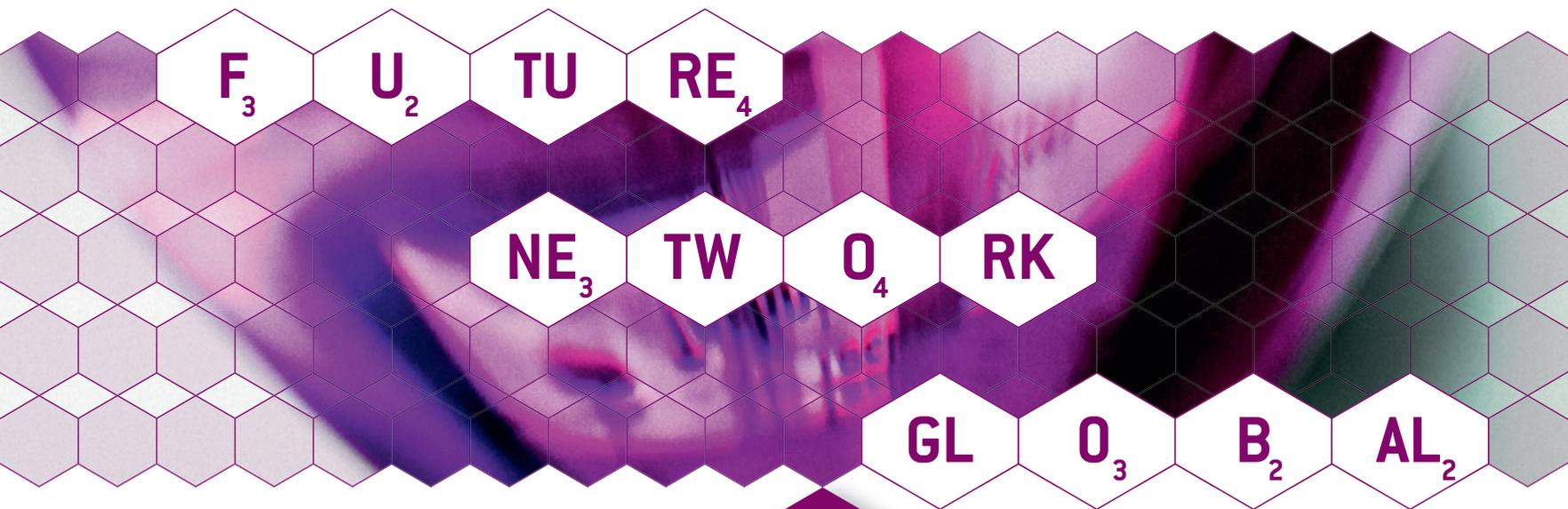
The purpose of the Exhibition is to contribute to professional development of industry experts, exchange of experience with international colleagues, building long-term business relations and introduction of innovative scientific and technological solutions to the majority of industries in Ukraine in the conditions of rapid European integration processes.

→ www.labcomplex.com



Messe München

Connecting Global Competence



Elementar für Ihren Erfolg.

Auf der weltweit größten Messe für Labortechnik, Instrumentelle Analytik und Biotechnologie finden Sie alle Produkte und Lösungen rund um das Labor – in Industrie und Forschung. Wissenschaftlicher Höhepunkt – die analytica conference. Hier referiert die internationale Elite über Analytik-Trends in der Chemie und den Life Sciences.

Highlights
2016:
Live-Labore und
Arbeitsschutz

10. – 13. Mai 2016
Messe München

25. Internationale Leitmesse für Labortechnik,
Analytik, Biotechnologie und analytica conference
www.analytica.de



analytica

was es alles gibt

Praktische Kombiständer

Hecht-Assistent® auf der ArabLab 2016 in Dubai

Neu sind die praktischen Kombiständer (Multi-Tube-Racks) aus POM, in verschiedenen Farbkombinationen. Die zusammensteckbaren Assistent-Kombiständer sind variabel durch vier flexible Stellplätze, – geeignet für Röhrchen von 12 mm bis 30 mm Durchmesser (5 ml bis 50 ml); sie sind autoklavierbar.



→ www.assistent.eu

Schutzbrillen

Vergrößertes Schutzbrillen-Sortiment

Semadeni hat das Schutzbrillen-Sortiment massiv vergrößert. Neben diversen neuen klassischen Schutzbrillen in verschiedenen Ausführungen und Designs, sind neu auch Leseschutzbrillen mit einer Korrektur für Weitsichtigkeit erhältlich. Das neue Sortiment wird durch neue Brillenetuis und Brillenreinigungsprodukte abgerundet.



→ www.semadeni.com

Chirale Säulenserie

Vielseitiges Kit für chirale Trennungen



Phenomenex erweitert seine chirale Lux-Säulenserie mit Lux 3- μ m-Amylose-1 um eine hoch effiziente, robuste Amylosephase [Amylose tris (3,5-dimethylphenylcarbamat)].

Die polysaccharid-basierten Lux-Säulen eignen sich sehr gut für das chirale UHPLC-, HPLC- und SFC-Screening und die enantioselektive Analyse. Durch den neuen 3- μ m-Partikel und den schon länger erhältlichen 5- μ m-Partikel ist das Skalieren von Methoden vom analytischen in den präparativen Bereich ganz einfach. Beide Formate sind stabil unter den Bedingungen von Normal-

phase, Reversed Phase, polar-organischen Laufmitteln und SFC. Die Lux Amylose-1 stellt eine preiswerte Alternative zu anderen Phasen mit dem gleichen chiralen Selektor dar.

→ www.phenomenex.com

Single-Quadrupol-GCMS

„Best-in-Class“-Empfindlichkeit trifft Anwendungsvielfalt

Mit dem neuen GCMS-QP2020 präsentiert Shimadzu ein Single-Quadrupol-GCMS der Oberklasse. Die exzellente Leistungsfähigkeit und das intelligente Bedienkonzept des Systems decken ein breites Anforderungsprofil für Single-Quadrupol-GC-MS-Systeme ab, darunter die Prüfung/Überwachung von Nahrungsmitteln sowie pharmazeutische, chemische und umweltrelevante Anwendungen.



→ www.shimadzu.de

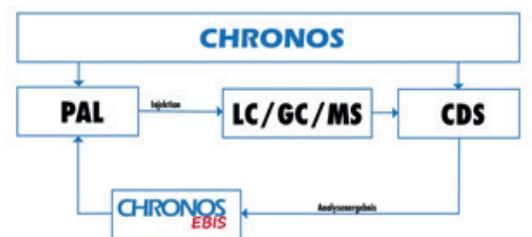
Chromatographie

Ergebnisbasierte Steuerung der analytischen Systeme

Bis heute ist Automatisierung in der Chromatographie in der Regel einseitig. Vor der Analyse wird von A-Z festgelegt, was der Sampler tut. Die erzielten Analysenergebnisse werden nicht berücksichtigt. Ab sofort ist es mit CHRONOS EBIS und den PAL Samplern möglich, Reaktionen auf die Ergebnisse festzulegen. EBIS steht für Ergebnis-Basierte Instrumenten-Steuerung und ermöglicht es, Probensequenzen intelligenter abzuarbeiten. In der Methode werden

bereits Reaktionen auf die Ergebnisse definiert. Als offene Automatisierungsplattform wird CHRONOS seit vielen Jahren weltweit mit allen PAL Samplern vertrieben. Die meisten Chromatographiedatensysteme können direkt angesteuert werden.

→ www.axel-semrau.de



LabIndonesia

Indonesia 4th Laboratory, Scientific Analytical Equipments and Services Exhibition and Conference

13-15 APRIL 2016

10.00am – 18.00 pm | Jakarta Convention Center, Jakarta, Indonesia

THE ONLY PLATFORM FOR FUTURE LAB TECHNOLOGY IN INDONESIA

Come get updated with latest information on laboratory technology! **Pre-register now at www.lab-indo.com.**

Featured Seminars

| 13 April 2016 | |
|-----------------------------|--|
| ICCAI | Indonesia Conference on Chemical Analysis and Instrumentation |
| Guide | Introduction of Laboratory Management Systems ISO/IEC 17025 : 2016 |
| BPPT | National Industry of Raw Materials for Drugs Dialogue |
| LABKESDA DKI JAKARTA | Creating a Drug Free Work Environment |

| 14 April 2016 | |
|---------------|---|
| HKI | Workshop on Sampling and Sample Integrity - having confidence in your results SETAC (Society of Environmental Toxicology and Chemistry) and HKI |
| CIMS | Chemical Inventory Management System |
| Guide | Latest Laboratory Technology for Food Safety Issue |
| BPPT | Strategies and Technology Challenges in Indonesia Biosimilar Industry |
| ILKI | Workshop on Health Laboratory Accreditation Guide |

| 15 April 2016 | |
|----------------------|--|
| Indonesia Gas | Workshop on Chemical Transportation and Distribution Safety |
| Guide | Update Applications & Regulation of Digital Technology in Laboratory |
| BPPT | Workshop on Nanomaterial and Hydrogen Smart Energy |
| ILKI | Workshop on Health Laboratory Accreditation Guide |

Organised by: Member of: Supported by:



Supporting Media:



Official Hotel:



Official Audio Visual:



For registration, please contact:
Tel: +(62) 21 7590 6812 / 7590 2647 +(62) 851 0188 3847 | Email: info@ptprakarsa.com



qTOWER³

Sehen, staunen, erleben: Die Performance des neuen Real-Time-PCR-Thermocycler qTOWER³ überzeugt auf ganzer Linie. Das patentierte, faseroptische Shuttle-System mit seiner einzigartigen Lichtquelle und vier Hochleistungs-LED's garantieren die ideale Anregung und Detektion von bekannten Fluoreszenzfarbstoffen bis in den tiefen Rotbereich. Das nachrüstbare Detektionsmodul kann bis zu sechs unterschiedliche Farbfiltermodule aufnehmen. Die Silberblocktechnologie bietet eine herausragende Temperaturkontrollgenauigkeit von $\pm 0,1$ °C. Der qTOWER³ ist wahlweise als Stand-Alone-Gerät mit integrierter Tabletbedienung (10") oder als computergestütztes System verfügbar. Die Software beinhaltet ein breites Spektrum optimierter Auswertalgorithmen.

www.analytik-jena.de



Schnelle Bestimmung von Makronährstoffen und Spurenelementen in Fermenterproben von Biogas-Anlagen erhöht die Produktivität

Zur Optimierung der Methanproduktion in einer Biogas Anlage ist eine schnelle Analytik zur Bestimmung der Makroelemente Na, K, Ca, Mg, Fe, P und S und der Spurenelemente B, Co, Cu, Mn, Mo, Ni, Se, V, W und Zn in Fermentermassen notwendig, um ein schnelles Eingreifen bzw. Regulieren des Nährstoffhaushaltes zu ermöglichen.

Die schnelle Analytik besteht im Wesentlichen aus 3 zeitbestimmenden Arbeitsschritten:

1. Trocknen einer großen inhomogenen Fermenter-Probenmenge
2. Aufschließen mit Mineralsäure zur Herstellung einer homogenen Probenlösung
3. Messung der o. g. Elemente mit einem Spektrometer

CEM stellt den Mikrowellen-Trockenschrank SAM-255 und das Mikrowellen-Aufschlussgerät Discover SP-D 80 auf der Analytica Messe in München, 10.–13. Mai 2016, vor: Halle A 1, Stand Nr. 210.

www.cem.de



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

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]⁵
g.j.schilling@t-online.de

Anzeigenverkauf

Heiko Rothmann⁶
rothmann@succidia.de

Andrea Lippmann⁷
lippmann@succidia.de

Gerd Momberger⁸
momberger@succidia.de

Anzeigenverwaltung

Sophia Schwiderek⁹
anzeigen@succidia.de

Konzeption, Layout, Produktion

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

Monika Müller¹⁰, mueller@4t-da.de
Tel. +49 6151-8519-29

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Philippe A. Bopp
Department of Material Science and Engineering, School of Molecular Science and Engineering, Vidyasirimedhi Institute of Science and Technology (VISTEC), Rayong, Thailand

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

12. Jahrgang – 10 Ausgaben p.a. + 4 internationale Ausgaben

z. Z. gilt die Anzeigenpreisliste 11/2015.

Preis

Einzelheft 15 €

Jahresabo (10 Ausgaben)
Deutschland: 115 € zzgl. 7% MwSt.

Ausland: 134,50 €

Heftbestellung

laborundmore@succidia.de

Druck

Frotscher Druck GmbH
Riedstraße 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 Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V. (IVW), Berlin



Der CO₂-neutrale Versand mit der Deutschen Post



Verlag & Kommunikation

www.laborundmore.de

das Allerletzte



Bild: © istockphoto.com | EdStock



Quelle: image-rachetop.de



Für mein Gewicht müsste ich eigentlich 2,10 Meter groß sein. Aber ich kann essen und essen was ich will – ich werde einfach nicht größer!

www.sprueche-fundus.de

mahlzeit



Quelle: freshideen.com

HAUSMANSKOST

Schauspielerin und Stilikone Diane Kruger bekannte in einem Interview mit Stern.de: „Mein bestes Rezept gegen Heimweh? Wiener Schnitzel mit Salat! Sobald ich Deutschland vermisste, bereite ich das Rezept meiner Mutter zu.“ Auch Topmodel Heidi Klum ist eine Freundin der deftigen Küche. Ihr Lieblingsgericht: Sauerkrautsuppe.

Quelle: elle.de

Warum kein Sex in der Küche?

Ich dachte Liebe geht durch den Magen!

Single-Netzwerke.de



LINA KOSTICH
lostich.de

Vegetarier essen keine Tiere, aber sie fressen ihnen das Futter weg.

Robert Lembke

Der britische Reiseanbieter „Holidays Please“ hat eine neue Luxusreise im Sortiment, die Urlauber in die exklusivsten Hotels und Clubs der Welt und zu sündhaft teuren Drinks bringt.

„The Winston“ heißt der wohl teuerste Cocktail der Welt. Er wird in Australien gemixt und er ist Teil der exklusivsten Sauf-Tour aller Zeiten. 10.000 Euro kostet er für gewöhnlich – allein der für ihn verwendete 1858er Crèzet Cognac ist gut 120.000 Euro pro Flasche wert. Bei einem Reisepreis von umgerechnet 920.000 Euro für die weltweit erste Luxus-Tour dieser Art für zwei Personen ist er allerdings inklusive. Ebenfalls im Preis inbegriffen sind Übernachtungen in den weltbesten Hotels, in denen viele weitere edle Tropfen kredenzt werden, zum Beispiel Champagner von Armand de Brignac, von dem eine Flasche rund 400.000 Euro kostet. Und natürlich die Transfers und Flüge in der Business Class in zehn ausgewählte Städte. Der Anbieter „Holidays Please“ verspricht außerdem den Zugang zu einigen der weltweit exklusivsten Bars und Clubs.

Quelle: focus.de

**Post cenam
stabis
aut passus
mille meabis.**

Nach dem Essen sollst du ruhn oder tausend Schritte tun.

Er Schatz, wo steht mein Essen?
Sie Im Kochbuch - Seite 24!

**EMPFINDLICH,
PRÄZISE,
PHÄNOMENAL**



LUMINOMETER FÜR RÖHRCHEN UND MIKROPLATTEN

Die neueste Generation unserer 1000-fach erprobten Lumineszenz Messgeräte setzt den Standard. Wieder einmal. Zählen Sie auf uns, wenn jedes Photon zählt.

www.berthold.com

flüssigkeitsloses temperieren



1 9 6 3 - 2 0 1 3

METALLBLOCKTHERMOSTATE

flüssigkeitsloses temperieren

Sauberes Probenhandling, höchste Regelpräzision und Arbeitstemperaturen von **-10 bis +500°C**. Über 150 Geräte-Versionen mit Fest- und Wechselblöcken für Ihren speziellen Bedarf.



Im Zeichen der Zukunft

Gebr. Liebisch GmbH & Co. KG

Eisenstraße 34

33649 Bielefeld | Germany

Fon + 49 / 5 21 / 9 46 47 - 0

Fax + 49 / 5 21 / 9 46 47 - 90

www.liebisch.de
sales@liebisch.com