



succidia

ZKZ 75010

Fokus Internationales Jahr des Lichts

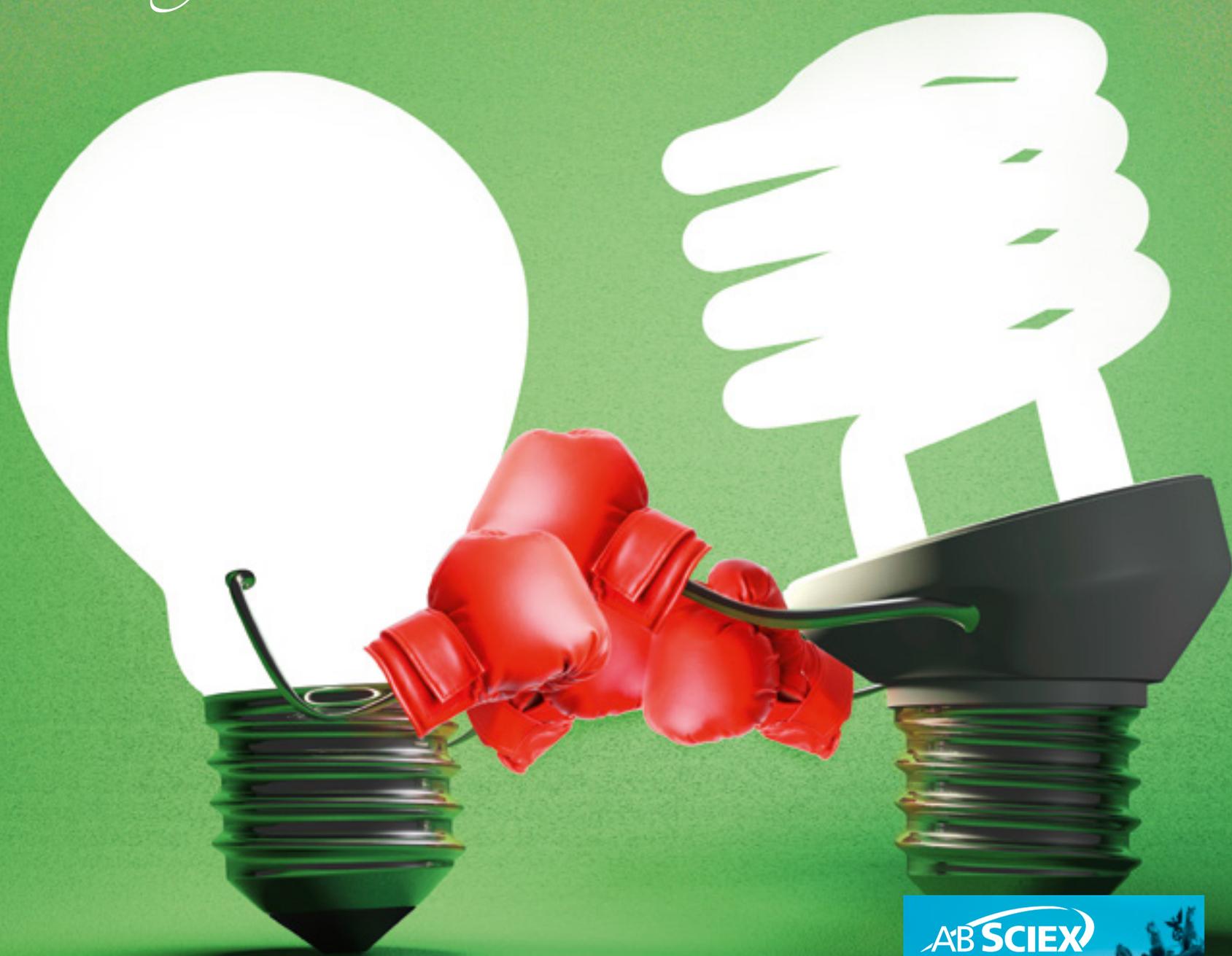
# labor&more

02.15

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

*„Den Rest meines Lebens möchte ich damit  
zubringen, darüber nachzudenken, was Licht ist.“*

Albert Einstein



## Taktgeber

Rhythmus der inneren Uhren  
Prof. Dr. Elmar Peschke

## Lebensenergie

Geheimnisse der Photosynthese  
Prof. Dr. Athina Zouni &  
Prof. Dr. Frank Müh

AB SCIEX

Jetzt anmelden!  
[www.absciex.com/  
berlin2015](http://www.absciex.com/berlin2015)

**Biometra – THERMOCYCLER**

**analytikjena**

# TADVANCED

Technologie ohne Kompromisse



**Biometra**

PRODUCT LINE



[www.bio.analytik-jena.de](http://www.bio.analytik-jena.de)

## Licht und Schatten

Unter dem Motto „Light for Change“ hat die Vollversammlung der Vereinten Nationen am 20. Dezember 2013 auf Vorschlag der UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) das Jahr 2015 zum „Jahr des Lichts“ ausgerufen. Das Jahr soll an die Bedeutung von Licht als elementare Lebensvoraussetzung für Menschen, Tiere sowie Pflanzen und daher auch als zentraler Bestandteil von Wissenschaft und Kultur erinnern. Wissenschaftliche Erkenntnisse über Licht erlauben ein besseres Verständnis des Kosmos, führen zu besseren Behandlungsmöglichkeiten in der Medizin und zu neuen Kommunikationsmitteln.

In Deutschland koordiniert die Deutsche Physikalische Gesellschaft (DPG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen UNESCO-Kommission die Aktivitäten im Jahr des Lichts. labor&more konnte die Heidelberger Physikprofessorin Johanna Stachel, Mitglied des Deutschen Komitees für das Internationale Jahr des Lichts, für einen Beitrag zu dieser Thematik gewinnen (siehe Seite 10).

Das Jahr 2015 wurde nicht zufällig ausgewählt: Im Jahr 2015 fallen die Jahrestage vieler wichtiger Veröffentlichungen aus der Wissenschaftsdisziplin Optik zusammen. Vor 400 Jahren entwickelten französische Ingenieure den ersten Prototyp einer mit Solarenergie betriebenen Maschine. 200 Jahre später publizierte Fresnel sein erstes Werk über die Wellentheorie des Lichts. Maxwell legte 1865 die Grundlagen der Elektrizitätslehre mit seiner Theorie der klassischen Elektrodynamik. 1915 stellte Einstein seine Allgemeine Relativitätstheorie vor. Auch wenn es auf den ersten Blick so scheint, als ständen im Jahr des Lichts primär physikalische Phänomene im Vordergrund, ging es den Initia-

toren unter dem Schlagwort „Licht“ um viel mehr. Frau Professor Stachel geht auch darauf ein.

Der Rhythmus des Wechsels von Licht und Dunkelheit hat auf fast alle biologischen Systeme eine prägende Wirkung. Das kommt im Beitrag des Leipziger Medizinprofessors Elmar Peschke zum Ausdruck, der unter der Rubrik Chronobiologie die physiologischen Vorgänge von „inneren Uhren“ in Organismen – insbesondere des Menschen – untersucht (siehe S. 14). So hat ein Tag nach der inneren Uhr des Menschen eine Länge von 24,5 Stunden. Durch den Wechsel von Tag und Nacht (Licht und Dunkelheit) muss die innere Uhr dauernd neu justiert werden.

Der Beitrag von Prof. Athina Zouni und Prof. Dr. Frank Müh beleuchtet die Grundlagen der Photosynthese (siehe S. 20). Ohne diese geniale Methode der Natur wäre ein Leben auf der Erde in der jetzigen Form unmöglich.

Licht und Dunkelheit haben prägend auf unsere Sprache eingewirkt. „Mir geht ein Licht auf“ oder man hat „lichte Momente“ sind Beispiele dafür. Aber auch die viel zitierte „dunkle Vergangenheit“ oder die „Mächte der Finsternis“ können hier als Belege dienen.

Wenn auch die oben angesprochenen Beiträge im Fokus dieser Ausgabe von labor&more stehen, finden sich in diesem Heft Beiträge zur Immunologie, Toxikologie, Analytik und Lebensmittelchemie. Mögen auch diese dazu beitragen, dass der geeigneten Leserin und dem geeigneten Leser in einem oder anderen Zusammenhang „ein Licht aufgeht“.

→ **Prof. Dr. Jürgen Brickmann**,  
Wissenschaftlicher Direktor

Wie flexibel  
ist Ihre FPLC?



## AZURA® Bio LC

Die schnelle Reinigung von Proteinen per LC (FPLC) kann sehr anspruchsvoll sein.

KNAUER bietet mit AZURA eine ausgereifte Plattform für die Biochromatografie an, die auf jahrelanger HPLC-Erfahrung basiert und mit Ihren Anforderungen jederzeit mitwächst.

Durch Modulwahl sind Flussraten von 0,02 ml/min bis 1000 ml/min ebenso realisierbar wie eine auf die Applikation optimal abgestimmte Detektion.

Machen Sie mit der optionalen Benchtop-Kühlung kostspielige Kühlräume überflüssig. Gewinnen Sie Zeit durch die einfache Bedienung.

Mit den neuen AZURA Bio LC Systemen reinigen Sie flexibel Peptide, Antikörper, Enzyme ...

Erfahren Sie mehr unter:



[www.knauer.net/azurabio-de](http://www.knauer.net/azurabio-de)



INTERNATIONAL  
YEAR OF LIGHT  
2015

# im heft

## 02.15

### photobiologisches

**Im Fokus:  
Internationales Jahr des Lichts**

10 jahr des Lichts



**Licht-  
Leben und Fortschritt**

Prof. Dr. Johanna Stachel

14 chronobiologie



**Ein jegliches  
hat seine Zeit ...**

Prof. Dr. Elmar Peschke

20 photosynthese

**Solkraftwerke  
en miniature**

Prof. Dr. Athina Zouni,  
Prof. Dr. Frank Müh

### immunbiologisches

26 immunterapie

**Comeback bei  
niedriger Dosierung**

Prof. Dr. Thomas Hünig

### toxikologisches

32 toxikologie

**Feinstaub in der Lunge**

Sonja Mülhopt, Tobias Krebs,  
Dr. Silvia Diabaté, Christoph Schlager,  
Dr. Hanns-Rudolf Paur

### analytisches

38 mykotoxine



**Vom Feld  
in die Flasche**

Prof. Dr. Michael Rychlika,  
Katharina Hofer, Dr. Martina Gastl,  
Katharina Habler, Cajetan Geißinger,  
Dr. Michael Hess

44 mikrobiomanalyse

**Die Sequenz im Bier**

Dr. André Frontzek

### basics

01 editorial

04 interna

05 Buchtipps

06 researched

07 Veranstaltungen

08 markt & forschung

31 PinkSurfer

31 naturstoff

48 was es alles gibt

51 Impressum

52 Ende.



succidia

# chemie & more

Innovative Lösungen für die  
Chemie-, Pharma- und Lebensmittelindustrie

## Prozesstechnik



Alles, was Sie aktuell wissen müssen.  
Neueste Trends aus den Bereichen:

- Mess-, Steuer- und Regeltechnik
- Verfahrenstechnik
- Anlagen- und Apparatebau
- Automatisierung & IT
- Sicherheit



**Wir beraten Sie gern!**



**Dr. Johannes Jochum**  
Objektleiter  
johannes.jochum  
@succidia.de  
Tel. 06151/360 56-18



**Natalia Villanueva Gomes**  
Beratung & Verkauf  
villanueva@succidia.de  
Tel.: 06151/360 56-15



**Timo Dokkenwadel**  
Beratung & Verkauf  
dokkenwadel  
@succidia.de  
Tel.: 06151/360 56-13



**Julia Klomann**  
Beratung & Verkauf  
klomann@succidia.de  
Tel.: 06151/360 56-251

# interna



## Manipulation

Ein ehrlicher Umgang miteinander schafft Vertrauen und sollte die Basis einer jeden Geschäftsbeziehung sein. So stellen Sie sich das wahrscheinlich vor. Wir tun es auch. Gerade im Moment halten Sie ein gedrucktes Magazin in den Händen, in dem Sie, liebe Leserinnen und Leser, von uns ausgewählte Artikel – oder allgemeiner ausgedrückt „Inhalte“ – und auch Firmenwerbung finden. Das hat mit „Manipulation“ nichts zu tun. Manipulation im psychologischen Sinne ist hinterlistig, denn sie ist eine gezielte, aber zugleich subtile, verdeckte Form der Einflussnahme. Die Inhalte, die wir auswählen und abdrucken, stammen überwiegend von Wissenschaftlern, Ihren Kolleginnen und Kollegen. Die Anzeigen schalten Unternehmen für Sie – um Ihre Aufmerksamkeit zu bekommen. Das ist gewissermaßen traditionell und damit können Sie und ich umgehen. Natürlich kann man auch im Printbereich Unwahrheiten verbreiten. Oder Unternehmen verweigern, sich in diesem Medium zu präsentieren. Das würde zu Ungleichheit führen und käme dann einer Manipulation gleich. Das tun wir nicht.

Interessant ist, wie sich über die Jahre genau diese Dinge im Internet entwickelt haben. Rechenprogramme entscheiden bei Google, Facebook, YouTube, Amazon, Twitter und anderen Webdiensten oder sozialen Medien darüber, was für Sie ausgewählt und Ihnen schließlich angezeigt wird. Wenn Sie glauben, dass dies nur auf den von Ihnen im Internet hinterlassenen Spuren basiert – quasi für das, für das Sie sich einmal interessiert haben –,

dann täuschen Sie sich gewaltig. Algorithmen machen dies zwar möglich, aber viel interessanter ist der Aspekt, wie das, was Ihnen als Trefferauswahl angezeigt wird, manipuliert werden kann und wird. Amazon kann ohne Probleme die Produkte von Verlagen oder Autoren in der Trefferliste nach hinten sortieren oder erst gar nicht anzeigen. Dienstleister wie Imperium (inzwischen in das Google-Imperium integriert) haben Filter entwickelt, die aus Blogs Spam, rassistische Äußerungen oder Inhalte mit Gewalt herausfiltern können, grundsätzlich eine Wohltat. Nur, wer definiert, was unter diese Kategorien fällt? Was bei Google nicht oft angeklickt wird, sinkt in der Priorität oder verschwindet ganz. Dies kann man auch als „effizient“ bezeichnen, in Wirklichkeit bedeutet es aber eigentlich eine Einschränkung der Vielfalt. Twitter kann darüber entscheiden, was es zu einem „Trend“ macht. Aber es sind nicht nur die Internetgiganten, die aktiv Einfluss nehmen. Es können auch gewieft Internetnutzer durch massenhafte Anfragen Trefferergebnisse erzeugen, Trends bestimmen oder Videos auf YouTube zum Erfolg verhelfen. Mit all diesen Phänomenen setzt sich Evgeny Morozov in seinem Buch „Smarte neue Welt“ (im Original: *To Save Everything, Click Here*) kritisch auseinander. Hier warnt er vor vielen Errungenschaften der digitalen Revolution, die seiner Meinung nach die Freiheit des Menschen gefährden. Interessant finde ich auch seinen Blick auf die zunehmende Personalisierung: In einer Zeit, in der jeder Mensch nur noch eine für ihn zusammengerrechnete algorithmisierte Information vorgesetzt bekommt, kann



dies die Gelegenheit zur Solidarität zerstören oder eine informierte Debatte nicht mehr stattfinden lassen, weil keine zwei Personen Zugang zu denselben Informationen mehr haben.

Amazon-Gründer Jeff Bezos verfolgt die Idee, dass jeder ein Buch veröffentlichen kann. Die Kindle-Bestsellerliste ist entsprechend voll von Büchern kleiner Verlage und eigenpublizierter Bücher von Autoren, während die New York Times-Bestsellerliste von erfolgreichen und etablierten Autoren dominiert wird. Morozov fragt, welche Bücher der Kindle-Liste in 20 Jahren noch gelesen werden. Und er fügt hinzu, dass es fraglich ist, diese Errungenschaft zu feiern, als ob die Methode der Buchproduktion so wichtig ist wie die Qualität ihrer Ideen. Dem möchte ich mich anschließen. Auf den ersten Blick machen wir also etwas Traditionelles: Wir produzieren ein gedrucktes wissenschaftliches Magazin. Allerdings anders als die anderen. Wir lesen die Artikel, bevor wir sie drucken. Schließlich folgen die Anzeigen dem gut editierten Text und nicht umgekehrt. Sie beschäftigen sich mit dem Inhalt und bekommen zusätzlich die Informationen der Firmen. Zusammen wird ein Schuh draus – wir wünschen uns: für jeden passend.

→ **Dr. Wolfram Marx**  
für das Team von labor&more

*Bild: © istockphoto.com | macida*

# Buchtipps

Für Sie gelesen von Dr. Gerhard Schilling

## Die Körpersprache der Bäume

von Claus Mattheck, Klaus Bethge und Karlheinz Weber



Mit der Kraftkegelmethode, die von Professor Claus Mattheck am KIT entwickelt wurde, lassen sich für die Baumstabilität erforderliche Wurzelarchitekturen vorhersagen – wie hier an diesem Hangbaum.

In dem bereits 2014 erschienenen Buch fasst der Umweltpreisträger Prof. Dr. Claus Mattheck mit seinen beiden Koautoren Dr. Klaus Bethge und Dr. Karlheinz Weber die Prinzipien aus vielen Jahren Forschung, wie sich Bäume entwickeln und reparieren, zusammen. Bäume lügen nicht – ihre individuelle Gestalt ist das Ergebnis äußerer Einflüsse wie Wind, Verletzungen oder innerer Schäden wie etwa Fäulnis. Die nun vorhandenen erhöhten Spannungen werden durch Anlagerung von mehr Holz an diesen Stellen ausgeglichen, der Baum wächst also spannungsoptimiert, bis die defektbedingte Spannung wieder behoben ist. Auf diesen Beobachtungen begründet sich das Visual Tree Assessment (VTA) – eine inzwischen weltweit verbreitete und rechtlich akzeptierte Methodik zur Baumkontrolle. Die Arbeitsgruppe um Claus Mattheck in der Abteilung Biomechanik am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) übertrug die von der Natur erlernte Methode der Zugdreiecke zur Kerbformoptimierung auf mechanische Bauteile. So sind heute Motoraufhängungen um die Hälfte leichter und wesentlich stärker belastbar als früher. Einfache Denkinstrumente eröffnen ein neues Verständnis von mechanischen Zusammenhängen und führen ganz ohne komplizierte Formeln auch zunehmend in der Industrie zu optimierten Bauteilen. Diese optimierte Form hat Claus Mattheck als Universalform der Natur erkannt, die das Wachstum der Bäume genauso beschreibt wie den Bachkiesel, die Steilküste oder den Knochen (siehe Mattheck, C., I&M 1/2009, Einheit in der Vielfalt, S. 18–20). 25 Jahre

VTA haben z.B. auch zu einer Beurteilung der Veredelung von Bäumen geführt. Ein Edelreis kann entweder schneller oder langsamer wachsen. Wichtig ist dabei, dass ein axialer, stabiler Faserverlauf möglich wird. Waagrechte Fasern verkleben nur beide Teile, führen zu Instabilität und können zum Bruch an der Veredelungsstelle führen. Zu diesem Thema wie zu anderen auch bietet das Buch zahlreiche Illustrationen und Abbildungen. Es macht Spaß, sich mit diesem Thema, das von Claus Mattheck hervorragend beschrieben wird, zu beschäftigen und sich damit ausgiebig auseinanderzusetzen.

Fazit: Sehr wissenswert.

*Der Autor: Prof. Dr. Claus Mattheck ist Abteilungsleiter für Biomechanik am Institut für Angewandte Materialien am KIT. Er ist Sachverständiger für Mechanik und Bruchverhalten der Bäume und für Ermüdungsbrüche mechanischer Bauteile.*

*Bild: KIT*

Claus Mattheck, Klaus Bethge und Karlheinz Weber

### „Die Körpersprache der Bäume“

Enzyklopädie des Visual Tree Assessment

548 Seiten, 98,00 Euro,

Karlsruher Institut für Technologie – Campus Nord,

Auflage: 1 (Mai 2014)

**ISBN 978-3-923704-86-6**

Was hat Chemie mit Licht zu tun? Jede Menge. Und das wollen Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) in den 52 Wochen des Internationalen Jahrs des Lichts 2015 in der Aktuellen Wochenschau unter Beweis stellen. Da werden beispielsweise Effektpigmente als mikroskopische Licht-Manager zur Erzeugung attraktiver optischer Effekte in Lacken vorgestellt oder wie man mit Laserlicht winzige Spuren radioaktiver Elemente in Bodenproben oder Nahrungsmitteln nachweisen kann. Die chemische Photokatalyse ebnet den Weg, das Vorbild der Photosynthese der Pflanzen auch in der Synthesechemie zu nutzen, um zu wichtigen organischen Verbindungen zu gelangen. Das Seherlebnis beruht auf verschiedenen Arten lichtempfindlicher Rezeptoren, die auf Licht reagieren und im Gehirn den Eindruck von Farbe entstehen lassen. In den einführenden Kapiteln werden insbesondere Anwendungsbeispiele für solare Energie und technische Photochemie sowie die chemische Analytik, die Information aus Licht erhält, aufgegriffen. Ab der 9. Kalenderwoche erfahren die Besucher der Seite [www.aktuelle-wochenschau.de](http://www.aktuelle-wochenschau.de) u.a. etwas über die Bedeutung der Femtochemie, mit der sich chemische Reaktionen im Bereich von einer milliardstel Sekunde untersuchen lassen. Mittels Femtochemie gelang beispielsweise die Aufklärung des Sehprozesses. Auch um die Photosyntheseprimärprozesse zu verstehen, werden sehr schnelle spektroskopische Methoden benötigt. Die biochemischen Abläufe bei der Photosynthese zu kennen, ist notwendig, um nach einfacheren künstlichen Modellen zu suchen, aus denen technische Anwendungen entwickelt werden können. Hierbei dürften Halbleiter als Photokatalysatoren eine entscheidende Rolle spielen. Die photochemische Reinigung und Entgiftung von Wasser erfährt derzeit ebenfalls eine Renaissance. Die Verwendung von Licht als umweltfreundlichem Reagenz scheint durch Verfahrensoptimierung möglich zu werden. Schließlich wird auf den größten photochemischen Reaktor hingewiesen: Es ist die Erdatmosphäre, in der sich unzählige photochemische Reaktionen abspielen, die noch längst nicht alle verstanden sind – erst recht nicht in ihrem Zusammenspiel.

Chemie und Licht – das Zusammenwirken hält noch viele Rätsel bereit, die ein weites Forschungsfeld eröffnen. Die Aktuelle Wochenschau macht Appetit auf geistige Nahrung.

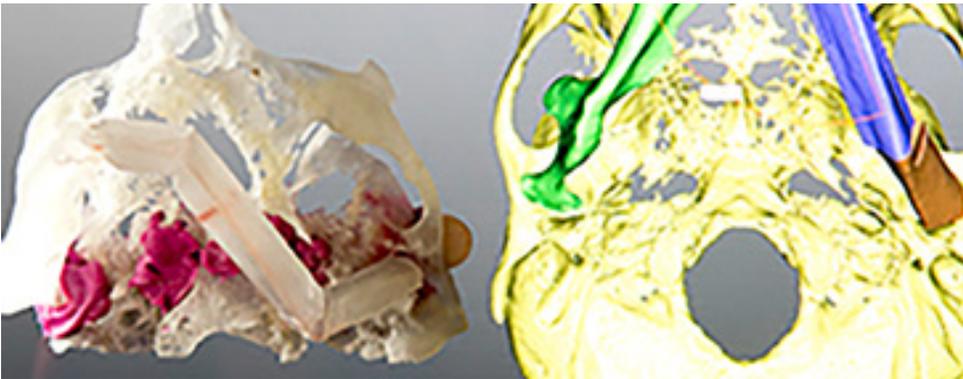
→ [www.aktuelle-wochenschau.de](http://www.aktuelle-wochenschau.de)

Quelle: GDCh

*Die Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) ist mit rund 31.000 Mitgliedern eine der größten chemiewissenschaftlichen Gesellschaften weltweit. Eines ihrer Anliegen ist es, die moderne Chemie auch dem Laien verständlich zu machen und ihm damit Zusammenhänge in Naturwissenschaften und Technik zu erschließen. Dieses Ziel will sie u.a. mit der Aktuellen Wochenschau und den daraus hervorgehenden HighChem-Broschüren erreichen. In diesem Jahr zeigt die Aktuelle Wochenschau auf, was Chemie und Licht verbindet. Die GDCh ist in 27 Fachgruppen und Sektionen untergliedert, maßgeblich gestalten die Fachgruppen Photochemie, Chemieunterricht und Analytische Chemie in diesem Jahr die Aktuelle Wochenschau.*

## Regenerative Medizin

### Nicht geklont, aber rekonstruiert



Dreidimensionales Modell und Abbildung der virtuellen Planung einer Kieferrekonstruktion  
Bild: Peter Pulkowski, Universitätsmedizin Mainz

In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) der Universitätsmedizin Mainz entstehen individuelle dreidimensionale Patientenmodelle aus dem 3D-Drucker. Anhand dieser Modelle können die Mediziner nun beispielsweise durch Tumorleiden bedingte Kiefer-, Kopf- oder Gesichtsrekonstruktionen operativ besser planen und Transplantate präziser anpassen. Das Vorgehen optimiert die individualisierte Medizin in der MKG und hat sowohl für die Patienten als auch für die Mediziner Vorteile: Die Operateure kennen ihr Operationsfeld bereits und können dank

optimierter Planung und vorgefertigter Schablonen quasi originalgetreu arbeiten. Dadurch reduziert sich die Operations- und Narkosezeit für den Patienten, seine Genesung beschleunigt sich und Funktion und Ästhetik verbessern sich. Zudem schont das Verfahren Knochensubstanz, umliegendes Gewebe und Zahnfleisch. Es ist für jede Patientengruppe anwendbar, jedoch insbesondere für Fehlbildungschirurgie und Kieferdefekte geeignet.

Quelle: [www.unimedizin-mainz.de](http://www.unimedizin-mainz.de)

## Wirkstoffforschung

### Pflanzlicher Wirkstoff gegen Hirntumore

Silibinin ist für Menschen ausgesprochen gut verträglich und wird derzeit zur Behandlung von Lebervergiftung durch den Knollenblätterpilz verwendet. Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München haben nun in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern des Helmholtz Zentrums München entdeckt, dass Silibinin sowohl in der Zellkultur, in Tiermodellen als auch in menschlichem Tumorgewebe bei der Behandlung von Morbus Cushing erfolgreich ist. Morbus Cushing ist eine seltene, hormonelle Erkrankung, die durch einen Tumor in der Hirnanhangdrüse verursacht wird. Die Forscher haben ein Patent auf diese Anwendung des Wirkstoffs eingereicht und wollen jetzt Silibinin in einer klinischen Studie testen. Künftig könnten die Patienten dank der neuen Behandlungsmöglichkeit auf eine Hirnoperation verzichten.



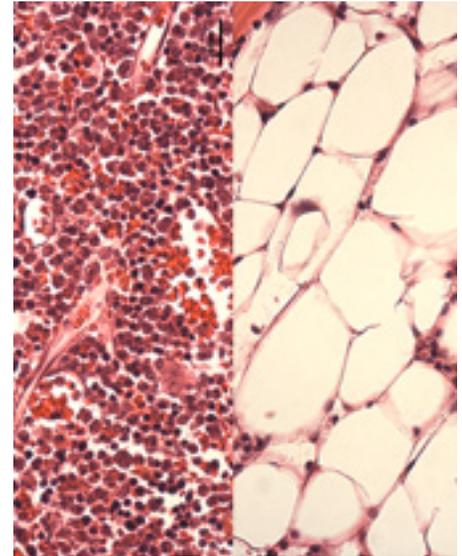
Die Behandlung mit Silibinin aus dem Samen der Mariendistel könnte für Patienten mit Morbus Cushing eines Tages die Alternative zu einer Operation sein.

Bild: Curtis Clark, Wikipedia (CC BY-SA 2.5)

Quelle: [www.mpg.de](http://www.mpg.de)  
Originalpublikation: *Nature Medicine*, 2015  
DOI: 10.1038/nm.3776

## Krebsforschung

### Ungestörter Schlaf hält Stammzellen jung



Nach einer Behandlung, die schlafende Blutstammzellen aufweckt: Das Knochenmark normaler Mäuse (links) ist vollgepackt mit Blutzellen verschiedener Reifestadien. Bei einer Maus mit dem Fanconi-Defekt dagegen führt diese Behandlung zum „Knochenmarkversagen“, anstelle der Blutzellen haben sich Fettzellen angesiedelt.

Bild: Michael Milsom, DKFZ

Blutverlust, Infektionen, Entzündungen: Es sind alltägliche Gesundheitsprobleme, die die Blutstammzellen im Knochenmark aus ihrem Schlafzustand reißen und zur Teilung anregen. Dabei sammeln sich Erbgutdefekte an, die zum Versagen der Stammzellen führen können. Die Forscher vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Stammzellinstitut HI-STEM zeigten an normalen Mäusen, wie es zu dieser Alterserscheinung kommt. Bei Mäusen mit einem defekten Erbgut-Reparatursystem führte die wiederholte Aktivierung der Blutstammzellen sogar zum völligen Versagen des Knochenmarks und damit zu Symptomen des vorzeitigen Alterns. Die Erbgutschädigungen stehen auch im Verdacht, Stammzellen zu Krebs entarten zu lassen. Während der gesamten Lebensspanne erneuern und erhalten Stammzellen die Gewebe unseres Körpers. Besteht gerade kein Bedarf an Zellnachschub, verharren Stammzellen, etwa die des blutbildenden Systems im Knochenmark, in einem tiefen Schlaf. Während dieser Ruhephase teilen sie sich nicht und verbrauchen wenig Energie.

Quelle: [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

## Deutsche Biotechnologietage 2015

Am 22. und 23. April 2015 finden die 6. Deutschen Biotechnologietage in Köln statt. Die Veranstaltung wird von BIO Deutschland, dem AK der Bioregionen und der gastgebenden Bioregion BIO.NRW ausgerichtet. In fünf Programmsträngen mit den Titeln „Rahmenbedingungen“, „pharmazeutische Biotechnologie“, „Bioökonomie“, „Unternehmen im Porträt“ und „Projekte aus der Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)“ werden aktuelle Themen vorgestellt. Eingeleitet wird die Veranstaltung durch Vorträge aus der Geschäftsführung von Qiagen und Bayer sowie dem Vorsitzenden des Bioökonomierats, Joachim von Braun. Im Plenum des zweiten Tages diskutieren die Staatssekretäre Matthias Machnig (Bundeswirtschaftsministerium) und Lutz Stroppe (Bundesgesundheitsministerium) gemeinsam mit dem BMBF, Unternehmensvertretern und Wissenschaftlern die Finanzierung von Unternehmen. Außerdem gibt es eine begleitende Ausstellung.

→ [www.biotechnologietage.de](http://www.biotechnologietage.de)

16.–18. September 2015

## Seminar on Emerging Dairy Technologies

Technische Universität München  
at TUM School of Life Science  
at Freising-Weihenstephan

- ▶ New Methods and Applications for Concentration – Fractionation
- ▶ Treatment of Milk and Whey Concentrates
- ▶ Practical Demonstrations at the Food Process Engineering Pilot Plant & Labs
- ▶ Drying – Powder properties

### Organisation

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Ulrich Kulozik  
Research Foundation for Dairy Science

Early-bird registration till May 31st

Registration and contact

→ [info@technologieseinar-lmvt.de](mailto:info@technologieseinar-lmvt.de)

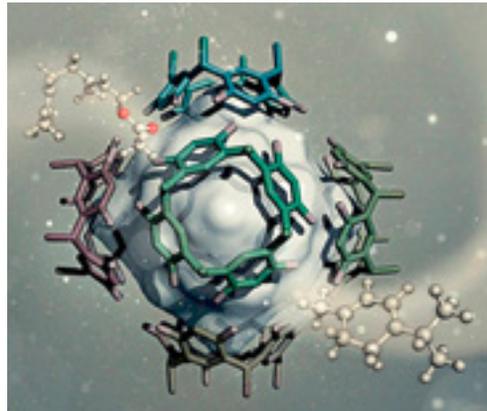
Research Foundation for Dairy Science  
Weihenstephaner Berg 1  
85354 Freising-Weihenstephan  
Phone: +49(0)8161-71-4205  
Fax: +49(0)8161-71-4384

→ [www.technologieseinar-lmvt.de](http://www.technologieseinar-lmvt.de)

### Naturstoffchemie

## Vom Geranienduft zum Hustenlöser

Terpene und von ihnen abgeleitete Verbindungen üben wichtige biologische und pharmazeutische Funktionen aus. Elegant baut die Natur selbst komplizierte Strukturen aus ihren Grundbausteinen auf. Chemisch besonders anspruchsvoll sind dabei verbrückte Ringsysteme wie das Eukalyptol. Chemiker der Technischen Universität München (TUM) haben nun einen Katalysator entwickelt, der genau solche Verbindungen entstehen lässt. Das Besondere daran: Auch der Katalysator baut sich selbst aus kleineren Einheiten zusammen. Eukalyptol oder 1.8-Cineol ist in vielen Medikamenten gegen Husten enthalten. Es wirkt schleimlösend und bakterizid. Chemisch gesehen ist es eine Ringverbindung aus sechs Kohlenstoffatomen, die zusätzlich noch überbrückt ist. Aus dem Grundbaustein Geraniol entsteht diese Doppelringverbindung durch eine sogenannte Schwanzkopf-Zyklisierung. Größtes Problem bei einer künstlichen Herstellung ist, dass beim Aufbau ein energiereicher Zwischenzustand durchlaufen werden muss, bei dem das Molekül eine positive Ladung trägt. Ohne Katalysator kann das Mole-



Der oktaederartige Käfig katalysiert die Zyklisierungsreaktion.

Bild: Johannes Riebers / TUM

kül aus diesem Zustand heraus in verschiedenste Richtungen weiter reagieren. Das gewünschte Produkt wäre eines von vielen und die Ausbeute gering.

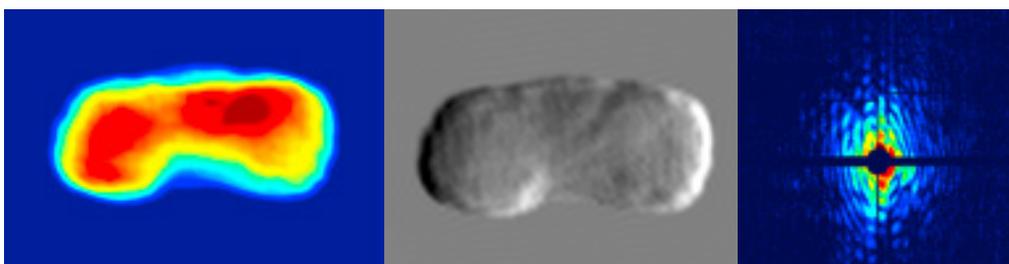
Quelle: [www.tum.de](http://www.tum.de)

Originalpublikation: *Nature Chemistry*, 2015,

DOI: 10.1038/nchem.2181

### Lasermikroskopie

## Röntgenlaser durchleuchtet lebende Bakterien



Rekonstruktion eines Cyanobakteriums aus dem Röntgenstreubild

Bilder: Gjis van der Schot/Universität Uppsala

Ein internationales Forscherteam hat erstmals mit dem weltstärksten Röntgenlaser lebende Bakterienzellen durchleuchtet. Die verwendete Methode erreicht eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung als optische Mikroskopieverfahren und bietet zudem die Chance, detaillierte dreidimensionale Modelle der Zelle zu erstellen. Das Team unter Leitung von Wissenschaftlern der Universität Uppsala in Schweden und mit Beteiligung von DESY und European XFEL verwendete eine Technik, die Forschern einen besseren Blick in die komplizierte Welt der Zelle eröffnet. Üblicherweise sind biologische Zellen tot und chemisch fixiert, wenn sie mit Röntgenstrahlung untersucht werden. Die

Wissenschaftler sprühten lebende Cyanobakterien in einem feinen Nebel (Aerosol) in den Strahl des Röntgenlasers LCLS am US-Forschungszentrum SLAC in Kalifornien. Treffen die ultrakurzen Röntgenblitze des Lasers auf eine Bakterienzelle, werden sie in charakteristischer Weise gestreut. Aus dem Streubild, das von einem Hochleistungsdetektor aufgezeichnet wird, lässt sich die räumliche Struktur der untersuchten Zelle berechnen und somit ein Abbild rekonstruieren.

Quelle: [www.desy.de](http://www.desy.de)

Originalpublikation: *Nature Communications*, 2015,

DOI: 10.1038/ncomms6704

# markt & forschung

## Industrielle Biotechnologie

### Erfolgreiche Forschung in NatLife 2020

Am 28. und 29. Januar 2015 fand in den Räumen der Brain AG das turnusmäßige Jahrestreffen der strategischen Allianz NatLife 2020 statt. Über 50 Wissenschaftler aus Deutschland, Dänemark, Frankreich und England tauschten sich an den beiden Tagen über ihre neuesten Forschungsergebnisse aus und zogen eine positive Bilanz. Die 22 Partnerunternehmen der NatLife 2020 verfolgen seit dem 01.02.2013 das gemeinsame Ziel, mithilfe der Biotechnologie und des Verständnisses der biologischen Systeme eine neue Generation natürlicher, biologisch aktiver Komponenten als Wirkstoffe für verbesserte Rezepturen für die Lebensmittel- und Kosmetikindustrie zu entwickeln, die einen deutlich erkennbaren Beitrag zur Verbesserung von Ernährung, Gesundheit und Wohlbefinden der Menschen leisten. Die erste Phase der strategischen Allianz, die bis zum 31.01.2016 laufen wird, steht naturgemäß am Anfang der Wertschöpfungskette. Der Fokus liegt dabei auf Forschungsarbeiten und grundlegenden Experimenten zur Ausweitung der Technologiebasis der Partner und der geordneten Suche nach biologisch aktiven Wirkstoffen. Diese



Gruppenbild der Teilnehmer des 3. Annual Meeting der strategischen Allianz NatLife 2020 bei der Brain AG in Zwingenberg.

Bild: Luise Bötcher, Archiv Brain AG

werden in den beiden folgenden Abschnitten der NatLife 2020, der Entwicklungs- und der Pilotphase, weiter entlang der Wertschöpfungskette entwickelt.

→ [www.brain-biotech.de](http://www.brain-biotech.de)

## Vermarktung

### Merck erhält Rechte zur Erbitux-Vermarktung in Japan zurück

Merck hat die Rückübertragung der Gesamtverantwortung für die Vermarktung von Erbitux® (Cetuximab) auf Merck in Japan mit Wirkung zum 1. Mai 2015 bekannt gegeben. Die Rückübertragung der Vermarktungsrechte für Erbitux in Japan stärkt die Präsenz von Merck in diesem strategisch wichtigen Markt, der als regionaler Forschungs- und Entwicklungsstandort für Nordost-Asien bereits eta-

bliert ist. Erbitux wurde gemeinsam mit Bristol-Myers Squibb im September 2008 in Japan für die Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom eingeführt. Im Dezember 2012 folgte die Zulassung der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren als weiterer Indikation.

→ [www.merck.de](http://www.merck.de)

## Kooperationsvereinbarung

### Boehringer Ingelheim verlängert Zusammenarbeit mit VTU Technology

Boehringer Ingelheim und VTU Technology haben ihr Abkommen über die gemeinsame Technologieentwicklung zur Proteinproduktion mit der Hefe *Pichia pastoris* verlängert. Mit ihrer Zusammenarbeit wollen die beiden Unternehmen *Pichia pastoris* als wirtschaftlich attraktiven und kompetitiven Wirtsorganismus zur Produktion von Biopharmazeutika weiter stärken. Mit der Hefe *Pichia pastoris* können pharmazeutische Proteine als Wirkstoffe

von Medikamenten besonders rasch und in hoher Reinheit hergestellt werden. Im Rahmen der Vereinbarung ist VTU Technology als Anbieter einer der weltweit größten Plattformen zur Proteinproduktion mit *Pichia pastoris* in enger Zusammenarbeit mit Boehringer Ingelheim für die Abwicklung des gemeinsamen Forschungsprogramms am VTU-Standort in Grambach, Steiermark, verantwortlich.

→ [www.vtu-technology.com](http://www.vtu-technology.com)

## Firmenverbund

### Evocatal investiert in Aevotis

Der Enzymspezialist Evocatal hat zum 01. Januar 2015 die Mehrheitsanteile an Aevotis übernommen. Die bereits seit 2012 kooperierenden Firmen rücken mit diesem Schritt enger zusammen und vereinigen im entstandenen Firmenverbund ihre Wertschöpfungsketten von der Enzymentwicklung und -produktion bis hin zur Markteinführung neuer und innovativer Kohlenhydrate in verschiedensten Einsatzbereichen von Nahrungsmitteln über Kosmetik bis hin zu industriellen Anwendungen. Durch den Zusammenschluss ergibt sich sowohl für die Kunden der Evocatal GmbH als auch für die Kunden der Aevotis GmbH der Vorteil, in Zukunft ein breiteres Produkt- und Serviceangebot aus einer Hand zu bekommen. Durch die Kooperation der beiden Firmen entsteht ein Verbund mit einzigartiger Expertise im Bereich der Entwicklung und Produktion industrieller Enzyme und deren Einsatz zur Herstellung neuartiger Rohstoffe auf Kohlenhydratbasis.

→ [www.evocatal.de](http://www.evocatal.de)

## Verstärkung in translationaler Forschung

### Roche übernimmt Signature Diagnostics

Roche gab die Übernahme von Signature Diagnostics, einem privat geführten Unternehmen mit Sitz in Potsdam, Deutschland bekannt. Signature ist ein im Bereich der translationalen Onkologie und Genomik tätiges Unternehmen, das große Blut-, Plasma- und Gewebebiobanken für verschiedene Krebsarten einschließlich Dickdarm- und Lungenkrebs entwickelt. Diese Biobanken werden mit Proben aus multizentrischen prospektiven klinischen Studien aufgebaut. Signature verwendet die Proben aus seinen Biobanken zusammen mit den zugehörigen klinischen Verlaufs- und genetischen Daten, um Tests auf der Basis von zirkulierender zellfreier DNA (cfDNA) zu entwickeln und zu validieren. Diese Tests eröffnen neue Möglichkeiten der nichtinvasiven Überwachung des Therapieerfolges bei Krebspatienten.

→ [www.roche.com](http://www.roche.com)

14. April 2015

## 6. Berliner LC/MS/MS Symposium

45 Fach-Referenten, 20 Industriepartner,  
14 Fortbildungskurse, 5 applikationsspezifische  
Vortragsreihen, 1 schwimmender Chemieprofessor ...

[www.absciex.com/berlin2015](http://www.absciex.com/berlin2015)

*Möchten Sie auch dabei sein?*

Dann melden Sie sich jetzt an und freuen Sie sich auf  
namhafte Wissenschaftler aus den Bereichen:

- Lebensmittelanalytik
- Umwelt- und Materialanalytik
- Klinische Forschung und toxikologische Analytik
- Pharmazeutische Analytik
- Biochemie und „Omics“-Anwendungen

AB SCIEX

Agenda  
jetzt  
verfügbar!

### Biotechnologisches Produktionsverfahren

## Forscherteam der TU Graz ebnet Weg zur industriellen Herstellung

Ein Forscherteam der TU Graz bekommt eine 100.000 Euro-Förderung des BMWFW für die Entwicklung eines biotechnologischen Produktionsverfahrens für Kren-Enzyme (Enzyme aus Meerrettich). Die Enzyme sind etwa aus der Diagnostik oder der Abwasserreinigung nicht mehr wegzudenken. Die Industrie hat den Kren jenseits der Kulinarik als extrem brauchbar entdeckt – wegen seiner Enzyme. Besonders die Peroxidasen haben sich als wichtig erwiesen. Diese Enzyme sind essenziell für zahlreiche Reaktionen im Leben der Krenpflanze. Die Wissenschaftler der TU Graz wollen die Herstellung großer Enzymmengen in hoher Qualität möglich machen und setzen dabei auf die Biotechnologie und die Enzymproduktion mit der Hefeart *Pichia pastoris*. Diese ist von der amerikanischen Arzneimittelbehörde zugelassen, als sicher eingestuft und daher ein idealer Produktionsorganismus.

→ [www.tugraz.at](http://www.tugraz.at)

### Auszeichnung

## Berner International erhält German Design Award



Die Berner Geschäftsführer Malte Schneider (links) und Thomas Hinrichs (rechts) bei der Preisverleihung des German Design Awards

*Bild: Berner International*

Im Rahmen der Messe Ambiente wurde Berner International der German Design Award am 13. Februar 2015 in Frankfurt am Main verliehen. Die Berner Sicherheitswerkbank Claire, ausgezeichnet in der Wettbewerbskategorie Excellent Product Design, vereint modernes Design, höchsten Anspruch an Schutz und effizientes Arbeiten. Der German Design Award ist der internationale Premiumpreis des Rates für Formgebung. 1953 auf Initiative des Deutschen Bundestages als Stiftung gegründet, unterstützt er die Wirtschaft dabei, konsequent Markenmehrwert durch Design zu erzielen. So ist der Rat für Formgebung zu einem der weltweit führenden Kompetenzzentren für Kommunikation und Markenführung im Bereich Design geworden. Ziel dieses internationalen Premiumpreises ist es, einzigartige Gestaltungstrends zu entdecken, präsentieren und auszuzeichnen.

→ [www.berner-international.de](http://www.berner-international.de)

EINFACH  
GUT  
STERILISIEREN

HMC  
EUROPE  
Sterilisationstechnik

## Autoklaven für die Mikrobiologie

Kammervolumen  
von 16 - 150 Liter

Beste Qualität  
Höchster Komfort  
Bezahlbar



[www.hmc-europe.com](http://www.hmc-europe.com)



HMC-Europe GmbH  
Sterilisationstechnik

Kellerstr. 1  
84577 Tüßling

Telefon: +49 8633 505 20 -0  
Fax: +49 8633 505 20 -99

# jahr des lichts

Keynote



# Licht- Leben und Fortschritt

Prof. Dr. Johanna Stachel

Physikalisches Institut, Universität Heidelberg  
Deutsche Physikalische Gesellschaft

**Das Licht der Sonne und seine Wärme ist Quelle des Lebens für Mensch, Tier und Pflanze. Überdies ist diese besondere Form der elektromagnetischen Strahlung von außerordentlicher Bedeutung für Wissenschaft und Kultur. Triftige Gründe für die Vereinten Nationen, das Jahr 2015 zum Internationalen Jahr des Lichts und der lichtbasierten Technologien auszurufen.**

Die Deutsche Physikalische Gesellschaft e. V. (DPG), deren Tradition bis in das Jahr 1845 zurückreicht, ist die älteste nationale und mit über 62.000 Mitgliedern auch größte physikalische Fachgesellschaft der Welt. Als gemeinnütziger Verein verfolgt sie keine wirtschaftlichen Interessen. Die DPG fördert mit Tagungen, Veranstaltungen und Publikationen den Wissenstransfer innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft und möchte allen Neugierigen ein Fenster zur Physik öffnen. Besondere Schwerpunkte sind die Förderung des naturwissenschaftlichen Nachwuchses und der Chancengleichheit. Sitz der DPG ist Bad Honnef am Rhein. Hauptstadtrepräsentanz ist das Magnus-Haus Berlin.

→ [www.dpg-physik.de](http://www.dpg-physik.de)

Die Natur bietet eine reichhaltige Vielfalt optischer Phänomene. Ein Beispiel der spektakulären Effekte natürlicher Optik sind Nordlichter (*Aurora borealis*), die Polarlichterscheinung der nördlichen Breiten.

# jahr des lichts

Keynote



**Johanna Stachel**, Jg. 1954, ist Teilchenphysikerin und Mitglied des Deutschen Komitees für das Internationale Jahr des Lichts [DKIJL]. Sie lehrt an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und ist Sprecherin des BMBF-Forschungsschwerpunkts ALICE, einem der großen Experimente am Teilchenforschungszentrum CERN bei Genf. Dort erforscht sie am sogenannten Large Hadron Collider (LHC) das „Quark-Gluon-Plasma“. Das ist ein Urzustand der Materie, der kurz nach dem sogenannten Urknall – der Geburt des Universums – bestand. Stachel ist Trägerin des Bundesverdienstkreuzes und erhielt mehrere Auszeichnungen, darunter unter anderem den Lautenschläger-Forschungspreis sowie den Lise-Meitner-Preis, den die Europäische Physikalische Gesellschaft alle zwei Jahre für herausragende Arbeiten zur Kernphysik verleiht. Stachel ist zudem Mitglied in zahlreichen wissenschaftlichen Beiräten und Komitees. Sie sitzt im Aufsichtsrat des Karlsruher Instituts für Technologie, im Universitätsrat der Universität Heidelberg sowie im Beirat der Wilhelm und Else Heraeus-Stiftung. Von 2012 bis 2014 wurde sie zur ersten Präsidentin der Deutschen Physikalischen Gesellschaft (DPG) gewählt, deren Vizepräsidentin sie derzeit ist. Zudem ist sie die erste Frau, die vom Frankfurter Physikalischen Verein die Ehrenmitgliedschaft verliehen bekam.

## Lebensexier und Technikmotor

Für die gesamte menschliche Zivilisation kommt wohl keinem anderen Naturphänomen eine vergleichbar prägende Rolle zu wie dem Licht. Schon seit Urzeiten gibt das Leuchten der Sterne dem Menschen Orientierung. Zugleich weckt es Neugier. Heute sagt uns das Licht ferner Galaxien viel über das Wesen und Entstehen des Kosmos. Künstliches Licht beschleunigt den Fortschritt und erleichtert Bildung: Es ermöglicht das Lesen, Lernen oder Arbeiten auch im Dunkel der Nacht und ist Ausdruck von Lebensqualität.

Licht ist daher Lebensexier und Technikmotor zugleich. Unter dem Begriff Photonik hat sich mittlerweile ein eigenständiger Technologiezweig etabliert. Er wirkt in nahezu alle Wissenschaftsdisziplinen hinein: von der Informationsverarbeitung über die Lebenswissenschaften bis zur Energietechnik. So verdanken nahezu alle Energieträger der Erde ihren Energieinhalt dem Licht der Sonne: die Biomasse, die daraus entstandene Kohle, das Öl, Gas, aber auch Wind und Solartechnik, die immer günstiger Strom erzeugen. Die Glasfasertechnik beschleunigt die moderne Kommunikation, Mikroskope oder bildgebende Verfahren führen zu erfolgversprechenderen medizinischen Behandlungsmöglichkeiten, hochgenaue optische Instrumente ver-

messen unsere Welt immer detaillierter und in Fabrikhallen schneidet das gebündelte Licht von Lasern dickste Metalle oder schweißt sie zusammen. Allein der Laser hat zahlreiche Technologien in der Produktion und Informationstechnik etabliert. Und ohne die Konstanz der Lichtgeschwindigkeit gäbe es keine Relativitätstheorie und damit auch keine Navigationsgeräte. Denn das Global Positioning System (GPS) wäre sonst zu ungenau und wäre nie errichtet worden.

## Nobelpreise 2014 für Licht- und Mikroskoptechnik

Wie wichtig Lichttechniken für die Naturwissenschaften sind, zeigt der jüngst vergebene Nobelpreis für Physik an die Japaner Isamu Akasaki, Hiroshi Amano und Shuji Nakamura. Sie entwickelten blaue Leuchtdioden (LEDs), mit denen man in Kombination mit roten und grünen erstmalig weißes Licht in dieser energiesparenden Technik erzeugen konnte. Diese energieeffizienten Leuchtdioden – oder künftig wohl deren organisches Pendant, die OLEDs – erhellen zunehmend Wohnungen oder Gebäude. Zusammen mit erneuerbaren Energien helfen sie, den Klimawandel zu bremsen.

Bestes Beispiel, wie wissenschaftsübergreifend optische Technologien sind, ist ebenso die jüngste Vergabe des Chemienobelpreises an den Physiker Stefan Hell vom Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen. Er entwickelte eine Technik, mit der sich Mikroskope herstellen lassen, die eine bislang ungekannte Detailschärfe erlauben. Haupteinsatzfeld dieses sogenannten STED-Mikroskops (STED steht für Stimulated Emission Depletion) ist die Biologie und Medizin.

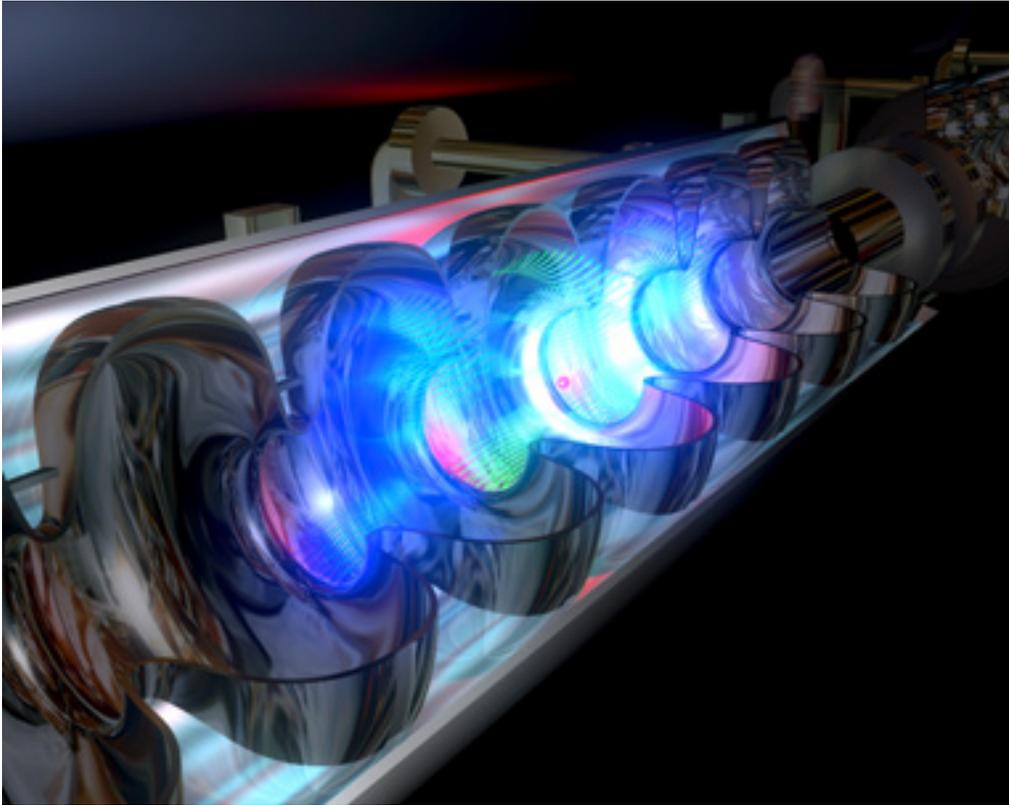
## Elementar für die Gesundheit

Licht ist ebenso elementar für die Gesundheit von Menschen und Tier. Es ist beispielsweise wichtig, damit unser Körper Vitamin D herstellen kann. Und bei Neugeborenen verhindert eine spezielle Lichttherapie mit kurzwelligem Licht die Gefahr von Gelbsucht. Entwickelt doch über die Hälfte aller Neugeborenen in den ersten Lebenstagen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Gelbsucht, was ohne diese Lichttherapie für einige von ihnen lebensgefährlich sein kann.

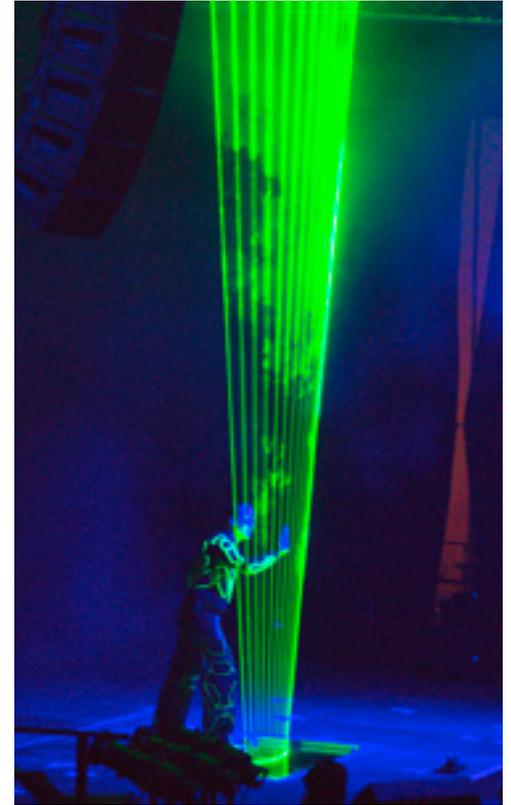
## Für einen Dialog der Wissenschaften

Licht beeinflusst also tief greifend alle Gebiete des Lebens und der Wissenschaft. Es stellt uns Techniken zu Verfügung, die unser Leben erleichtern und Menschen zusammenführt. In einzigartiger Weise eignet es sich für einen Dialog zwischen Natur-, Geistes- und Kulturwissenschaften sowie zwischen Kunst oder Religionen. Ein Glanzstück der Völkerverständigung ist beispielsweise das „Centre for Synchrotron Light and Experimental Sciences and Applications in the Middle East“, SESAME, in Jordanien. An dieser modernen Quelle für Synchrotronlicht, die aus Teilen des ehemaligen Berliner Speicherrings BESSY zusammengebaut ist, arbeiten junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Ländern wie dem Iran, Israel oder Palästina friedlich zusammen. Die Deutsche Physikalische Gesellschaft (DPG) unterstützt dieses Projekt jährlich mit Reisestipendien.

Diese zentrale Rolle des Lichts für Wissenschaft und Gesellschaft ist mehr als Grund genug, um dem Licht ein Jahr zu widmen und den vielfältigen Akteuren und Aktivitäten in Deutschland die verdiente gesellschaftliche Aufmerksamkeit zukommen zu lassen. Kein anderes Phänomen verdeutlicht den Nutzen und Wert von Forschung und neuen Technologien wohl so gut wie das Licht. Beispielsweise ist der Weg von der Forschung zur Anwendung bei den optischen Technologien oft extrem kurz.



**Abb.1** Mit modernen Teilchenbeschleunigern – Röntgenlaser genannt – erzeugen Physikerinnen und Physiker ein überaus brillantes Licht. Damit lassen sich beispielsweise Moleküle oder Zellen untersuchen oder gar filmen, wie sie sich mit der Zeit verändern.  
Bild: DESY



**Abb.2** Lichtphänomene in Jena – die Show mit Ralph Caspers. „Laserman“ präsentiert seine fantastische Lichtshow.  
Bild: Fraunhofer IOF, Reinhold Pabst

Daher hat die DPG die Initiative der UNESCO für das Internationale Jahr des Lichts aufgegriffen und koordiniert federführend die Aktivitäten in Deutschland in Zusammenarbeit mit der Deutschen UNESCO-Kommission. Dazu richtete die DPG unter anderem die Internetplattform [www.jahr-des-lichts.de](http://www.jahr-des-lichts.de) ein. Dort können Veranstalterinnen oder Veranstalter auf ihre bundesweiten Aktivitäten oder Events hinweisen. Die Feste, Feiern oder Konferenzen zeigen das unerschöpfliche Spektrum auf, wie Licht die menschliche Kultur und die Wissenschaften seit Urzeiten befeuert.

Mit dem Internationalen Jahr des Lichts möchte die DPG zugleich möglichst viele Menschen für Naturwissenschaften und Technik begeistern und darüber hinaus für mehr Akzeptanz für innovative Techniken werben. Darum stellt die DPG auch ihr jährliches, einwöchiges Wissenschaftsfestival mit dem bezeichnenden Namen „Highlights der Physik“, das die DPG gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung ausrichtet, unter das Motto „Lichtspiele“. Vom 22. bis 26. September erstrahlt die thüringische Universitätsstadt Jena, die durch namhafte Unternehmen und Forschungseinrichtungen gleichzeitig ein Zentrum

der optischen Forschung und Technologie ist, im Glanz von Ausstellungen und Shows.

Unser Augenmerk gilt dort wie auch sonst vornehmlich den Kindern und jungen Leuten. Darüber hinaus wollen wir insbesondere die Lehrerinnen oder Lehrer animieren, möglichst frühzeitig nach jungen Talenten Ausschau zu halten und sie zu motivieren, sich mit technischen Fragen zu beschäftigen, damit sie später

möglichst ein naturwissenschaftlich-technisches Studium anpeilen.

Möge das Jahr 2015 in diesem Sinne erstrahlen.

→ [stachel@physi.uni-heidelberg.de](mailto:stachel@physi.uni-heidelberg.de)

Bild: © istockphoto.com \ prasit chansarekorn

Die UN-Generalversammlung hat das Jahr 2015 zum „Internationalen Jahr des Lichts und der lichtbasierten Technologien“ ausgerufen. In Deutschland koordiniert die Deutsche Physikalische Gesellschaft (DPG) das Internationale Jahr des Lichts in Zusammenarbeit mit der Deutschen UNESCO-Kommission. Es soll an die Bedeutung dieser elektromagnetischen Strahlung als elementare Lebensvoraussetzung für Menschen, Tiere und Pflanzen erinnern. Zugleich ist Licht von zentraler Bedeutung für Wissenschaft und Kultur.

→ [www.jahr-des-lichts.de](http://www.jahr-des-lichts.de)

Beim diesjährig in Jena stattfindenden Wissenschaftsfestival „Highlights der Physik“ 2015 dreht sich alles um Licht und Optische Technologien:

→ [www.highlights-physik.de](http://www.highlights-physik.de)



# chronobiologie

Internationales Jahr des Lichts



# Ein jegliches hat seine Zeit ...

*Prediger Salomo, Kapitel 3, Vers 1*

Eine alte biblische Weisheit  
von hoher naturwissenschaftlicher Aktualität

Prof. Dr. Elmar Peschke

Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig

**Die Chronobiologie analysiert und beschreibt im Nucleus suprachiasmaticus (master clock) des Zwischenhirns generierte biologische Rhythmen, die unsere Lebensabläufe mittels des Zirbeldrüsenhormons Melatonin synchronisieren. Auch die Insulinsekretion unterliegt einer tagesperiodischen Rhythmik. Medizinische Bedeutung könnte der jüngst entdeckte Insulin-Melatonin-Antagonismus erlangen, da hohe Melatoninserumspiegel mit niedrigen Insulinkonzentrationen koinzidieren (Typ-1-Diabetes), während niedrige Melatoninspiegel von erhöhten Insulinkonzentrationen begleitet sind (Typ-2-Diabetes).**

## Rhythmen

Ein jegliches hat seine Zeit... habe ich meinen Beitrag überschrieben, weil ich zutiefst davon überzeugt bin, dass die meisten, wenn nicht alle biologischen Abläufe periodisch-rhythmisch verlaufen und damit Stabilität erlangen. Wie bei der Blumenuhr von Linné begegnen uns immer wieder rhythmische Abläufe, die von „Inneren Uhren“ gesteuert werden. Die übergeordnete master clock befindet sich im Zwischenhirn, einer paarigen kleinen Neuronenansammlung, dem Nucleus suprachiasmaticus, der periphere Uhren (slave clocks) steuert und bis in den molekularen Bereich wirksam wird. Circadian nennt

man freilaufende Rhythmen, die nur unter der Abkopplung von geophysikalischen Einflüssen gemessen werden können und beim Menschen länger als 24h dauern (ca. 24,5h, siehe die genialen Bunkerversuche von Jürgen Aschoff). In aller Regel messen wir jedoch diurnale Rhythmen, weil unsere endogen generierten circadianen Rhythmen, insbesondere unter dem Einfluss des Zeitgebers Licht, mit den bestehenden geophysikalischen Bedingungen synchronisiert werden und damit nicht mehr „freilaufen“. Dass neben den Tagesrhythmen auch kürzere (<20h, ultradiane Rhythmen) sowie längere (>28h,



wie sie im Jahre 1745 von dem schwedischen Ritter Carl v. Linné – dem „Vater der neuzeitlichen Botanik“ – erfunden und entwickelt wurde, „damit man, wenn man auch bei trübem Wetter auf freiem Felde sich befindet, ebenso genau wissen könne, was die Glocke sei, als wenn man eine Uhr bei sich hätte.“ Gezeichnet von Ursula Schleicher-Benz Lindauer Bilderbogen Nr. 5 Herausgeber Friedrich Boer Jan Thorbecke Verlag Lindau

infradiane Rhythmen) wie beispielsweise Lunar- und Jahresrhythmen, anerkannt werden, sei ergänzend hinzugefügt.

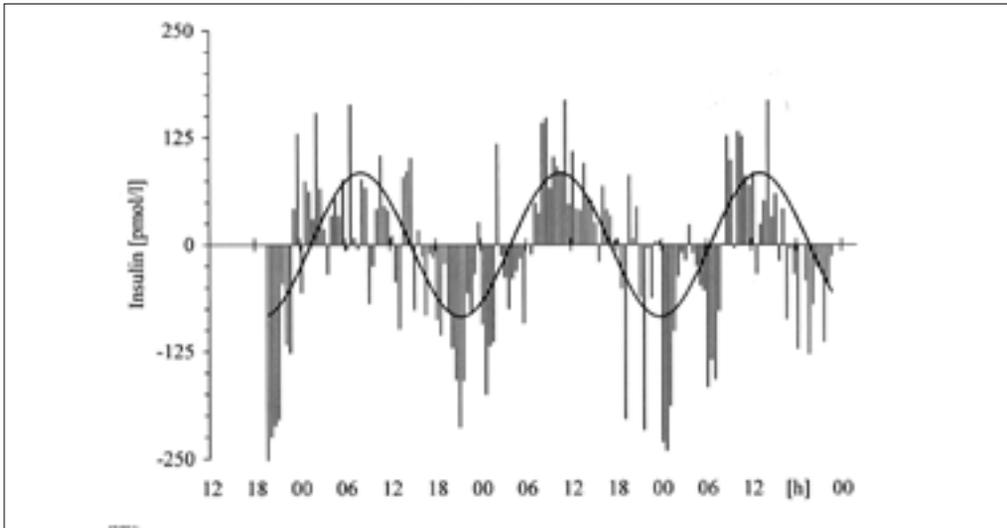
(Einschub: In Kenntnis der Tatsache, dass die biologischen Abläufe periodischen – perpetuierend-wiederkehrenden – Schwankungen im Tages- und Jahresgang unterliegen, sollten Merkmale physiologischer Abläufe über mindestens eine – besser zwei – Perioden gemessen werden. Die punktuelle Erfassung und Beschreibung von Daten hat zurückliegend zu widersprüchlichen wissenschaftlichen Erkenntnissen und im Ergebnis zu viel Unheil in wissenschaftlichen Publikationen geführt).

## Die Insulinsekretion erfolgt circadian-rhythmisch

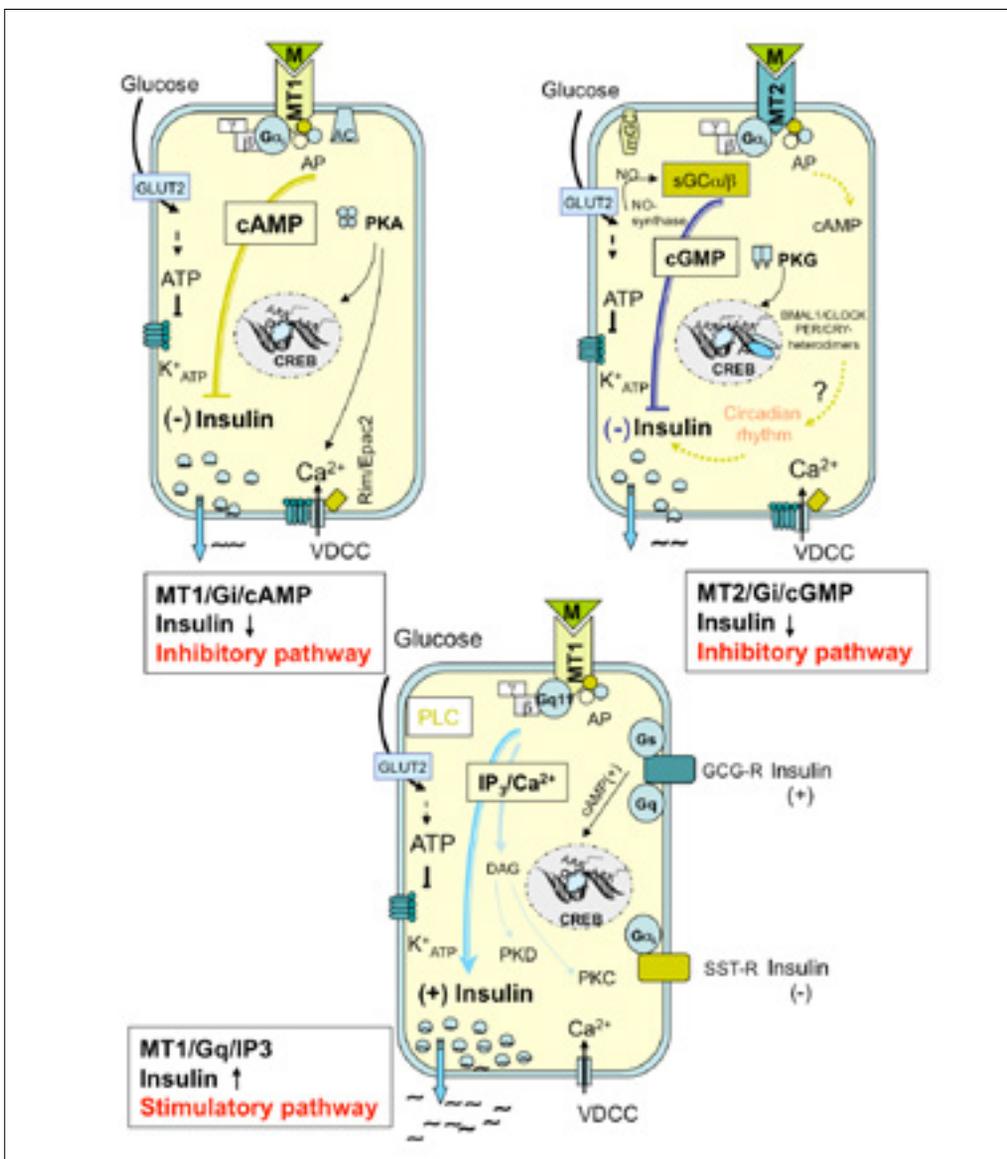
Erstmalig konnte unter Nutzung perifusionstechnischer Methoden nachgewiesen werden, dass die Insulinsekretion der pankreatischen  $\beta$ -Zelle auch im In-vitro-Versuch circadian-rhythmisch erfolgt. Ferner wurde aufgrund umfangreicher Experimente deutlich, dass die Rhythmik in der pankreatischen Insel selbst generiert wird, also ein peripherer Oszillator existiert, der neben dem zentralen Schrittmacher Nucleus suprachiasmaticus die rhythmische Insulinsekretion pankreatischer Inseln generiert [1]. Weiterführende Un-

# chronobiologie

Internationales Jahr des Lichts



**Abb.1** Beispiel des circadianen Rhythmus der Insulin-Sekretion isolierter Inseln im In-vitro-Perfusionsversuch. Die Periodenlänge ( $\tau$ ) betrug bei zehn Versuchen  $23,59 \pm 0,503$ h (Mittelwert  $\pm$  SEM). Generell wurden 30-Minuten-Fractionen über einen Zeitraum zwischen 44 und 112h erhoben.



**Abb.2** Grafische Darstellung der beschriebenen drei intrazellulären Signalwege in der pankreatischen  $\beta$ -Zelle, vermittelt über Guanosin-Triphosphat-Bindungsproteine (G-Proteine). Über den Adenylatzyklase/cAMP- sowie Guanylatzyklase/cGMP-Signalweg hemmt Melatonin die Insulinsekretion, nach Blockierung der inhibitorischen G-Proteine (G<sub>i</sub>) mit Pertussis toxin aktiviert Melatonin über den Inositol-Triphosphat (IP<sub>3</sub>)-Weg die Insulinsekretion.

tersuchungen haben ergeben, dass in der Insel nicht nur Uhrgene wie *Per1*, *Per2*, *Bmal1*, *Clock*, *Tim* und *Cry1* sowie das Output-Gen *Dbp* exprimiert werden, sondern dass die genannten Genaktivitäten überwiegend circadian-rhythmisch oszillieren [2] und damit für die rhythmische Insulinsekretion verantwortlich sind (Abb. 1).

## Melatonin senkt die Insulinsekretion rezeptorvermittelt

Dass das Hormon der Zirbeldrüse, das Melatonin, von synchronisierender Bedeutung für biologische Abläufe ist und die im Nucleus suprachiasmaticus generierten Rhythmen dem Organismus durch Melatonin vermittelt werden, wurde bereits hervorgehoben. Weiterhin kann festgestellt werden, dass Melatonin die Insulinsekretion senkt, ebenso wie Insulinmangel die Melatoninsekretion erhöht. Bislang konnte in zahlreichen In-vitro- und In-vivo-Versuchen der Antagonismus zwischen Melatonin und Insulin bestätigt werden. In den vergangenen Jahren wurde ferner gesichert, dass die pankreatische  $\beta$ -Zelle über Melatoninrezeptoren (MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub>) verfügt und dass die Insulineffekte spezifisch sind [3,4]. Die Nachweise wurden inzwischen sowohl an Ratten-Insulinomazellen INS1, isolierten Ratten-Inseln als auch Pankreasgewebe von Ratte und Mensch validiert. Die Rezeptorergebnisse und Publikationen wurden Ende 2008 unter Zitation unserer Erstbeschreibung in verschiedenen „Nature genetics“-Veröffentlichungen berücksichtigt [5].

## Über drei intrazelluläre Signalwege beeinflusst Melatonin die Insulinsekretion

Im Ergebnis eigener Untersuchungen konnte der Einfluss von Melatonin auf die pankreatische  $\beta$ -Zelle und damit auf die Insulinsekretion aufgeklärt werden. Auf Grund perfusionstechnischer, molekularbiologischer, konfokal- und elektronenmikroskopischer sowie immunhistochemischer und radioimmunologischer Ergebnisse wurde nachgewiesen, dass Melatonin in der pankreatischen  $\beta$ -Zelle (Modell: Ratten-Insulinoma-Zelllinie INS1) die cAMP- sowie cGMP-Signalkaskade hemmt und die IP<sub>3</sub>-Kaskade aktiviert. Beide Effekte werden über membranständige Melatoninrezeptoren (MT<sub>1</sub> und MT<sub>2</sub>) vermittelt (Abb. 2).

- ▶ 1. Signalweg: Melatonin – MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>-Rezeptor – G<sub>i</sub>-Proteine – Adenylatzyklase – cAMP
- ▶ 2. Signalweg: Melatonin – MT<sub>2</sub>-Rezeptor – G<sub>i</sub>-Proteine – Guanylatzyklase – cGMP
- ▶ 3. Signalweg: Melatonin – MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>-Rezeptor – G<sub>q</sub>-Proteine – Phospholipase C – IP<sub>3</sub>

Fazit: Melatonin entfaltet seine intrazellulären hemmenden Effekte auf die Insulinsekretion in der pankreatischen  $\beta$ -Zelle über den Adenylatcyclase/cAMP- sowie Guanylatcyclase/cGMP-Signalweg (Hauptweg). Unter bestimmten Bedingungen (experimentelle Hemmung von  $G_i$ -Proteinen mittels Pertussistoxin) steigert Melatonin jedoch die Insulinsekretion unter Nutzung des Phospholipase C/IP<sub>3</sub>-Signalweges (Nebenweg) [6,7].

### **Insulin-Melatonin-Antagonismen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes**

Untersuchungen im Tagesverlauf (Datenerfassung alle 3 h = 8 Erfassungszeitpunkte) haben ergeben, dass – im Vergleich zu metabolisch gesunden Individuen – Typ-2-diabetische Patienten ebenso wie Typ-2-diabetische Goto-Kakizaki(GK)-Ratten durch verringerte Melatoninplasmaspiegel auffällig werden (Abb. 3). Mittels molekularbiologischer Techniken (real-time RT-PCR) wurde die tagesrhythmische Expression der MT<sub>1</sub>-Rezeptor-mRNA im Pankreas, der Arylalkylamin-N-azetyltransferase(AANAT)-mRNA (Schlüsselenzym der Melatoninsynthese) sowie der Insulin-Rezeptor(InsR)-mRNA im Pinealorgan untersucht. Zusätzlich wurde die pineale AANAT-Aktivität im Tagesverlauf bestimmt, die bei den Typ-2-diabetischen GK-Ratten vermindert war. Die AANAT-mRNA hingegen wurde bei erhaltenem Tagesrhythmus vermehrt exprimiert, ebenso wie die Expression der MT<sub>1</sub>-Rezeptor-mRNA im Pankreas der GK-Ratte erhöht war. GK- und Wistar-Ratten erreichen das Maximum der Expression von AANAT-mRNA sowie MT<sub>1</sub>-Rezeptor-mRNA in der Mitte der Dunkelzeit.

Um nachweisen zu können, an welcher Stelle der Melatoninsynthese bei Typ-2-diabetischen Tieren der Schaden gesetzt wird, wurden jüngst die Melatonin synthetisierenden Enzyme, der pineale Noradrenalinegehalt und der pineale Proteingehalt bestimmt. Dabei ergab sich, dass die Epiphysen Typ-2-diabetischer Ratten charakteristische Abweichungen zeigen, die folgendermaßen zusammengefasst werden können: (1) veränderte Aktivitäten der Melatonin synthetisierenden Enzyme, (2) verringerte Vorstufen der Melatoninsynthese und (3) verringerte Noradrenalinspiegel während der Nacht, was die erniedrigte Melatoninsynthese erklären würde. Alle Ergebnisse wurden durch Gewinnung von Tagesprofilen gewonnen, reproduziert und damit validiert.

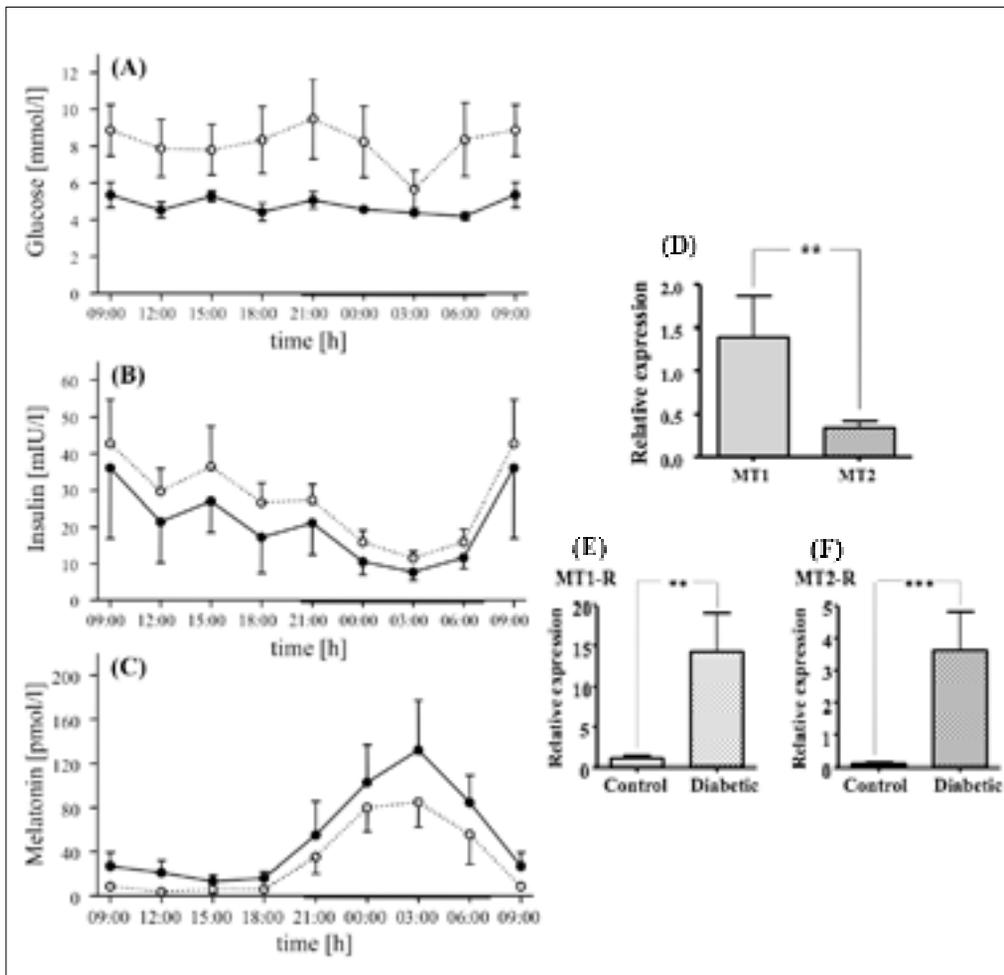
In einem weiteren Versuch wurden hohe Mengen von Melatonin normoglykämischen Wistar- und Typ-2-diabetischen GK-Ratten oral verabreicht. Im Ergebnis ließ sich in Ergänzung



**Elmar Peschke**, Jg. 1945, studierte an der Universität Halle-Wittenberg Humanmedizin und wurde 1972 zum Dr. med. promoviert. Nach Habilitation 1981 und Facultas docendi 1982 am Anatomischen Institut Halle folgten 1984/85 ein Postdoc-Aufenthalt am Department of Anatomy der University Pécs (Ungarn) und 1985 bis 1989 eine Dozentur für Anatomie an der Medizinischen Akademie Magdeburg. 1992 erfolgte die Berufung auf eine Universitätsprofessur für Anatomie in Halle, 1996 die Wahl in die Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig sowie 2000 die Wahl in die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Nationale Akademie der Wissenschaften. Von 2000 bis 2014 war er Projektleiter einer Langzeitforschung der Sächsischen Akademie zum Thema „Zeitstrukturen endokriner Systeme“.

# Chronobiologie

Internationales Jahr des Lichts



**Abb.3** Tagesrhythmen von Blutglukose (A), Insulin (B) und Melatonin (C) stoffwechselgesunder (durchgezogene Linien) sowie Typ-2-diabetischer Patienten (gepunktete Linien). Typ-2-diabetische Patienten weisen erhöhte Blutglukose- und Insulin- sowie erniedrigte Melatoninwerte auf. Die Insulin- und Melatoninkurven sind bei erhaltener Tagesrhythmik gegenläufig. Die  $MT_1$ -mRNA- ist gegenüber der  $MT_2$ -mRNA-Expression erhöht (D). Typ-2-Diabetiker weisen erhöhte Rezeptorexpression sowohl von  $MT_1$  als auch  $MT_2$  auf (E, F).

zu früher durchgeführten In-vitro-Superfusions-experimenten nachweisen, dass auch im Tier-versuch Melatonin die Insulinkonzentration im Blut senkt. Durch diesen Versuch konnten somit die bisherigen In-vitro-Befunde bestätigt werden.

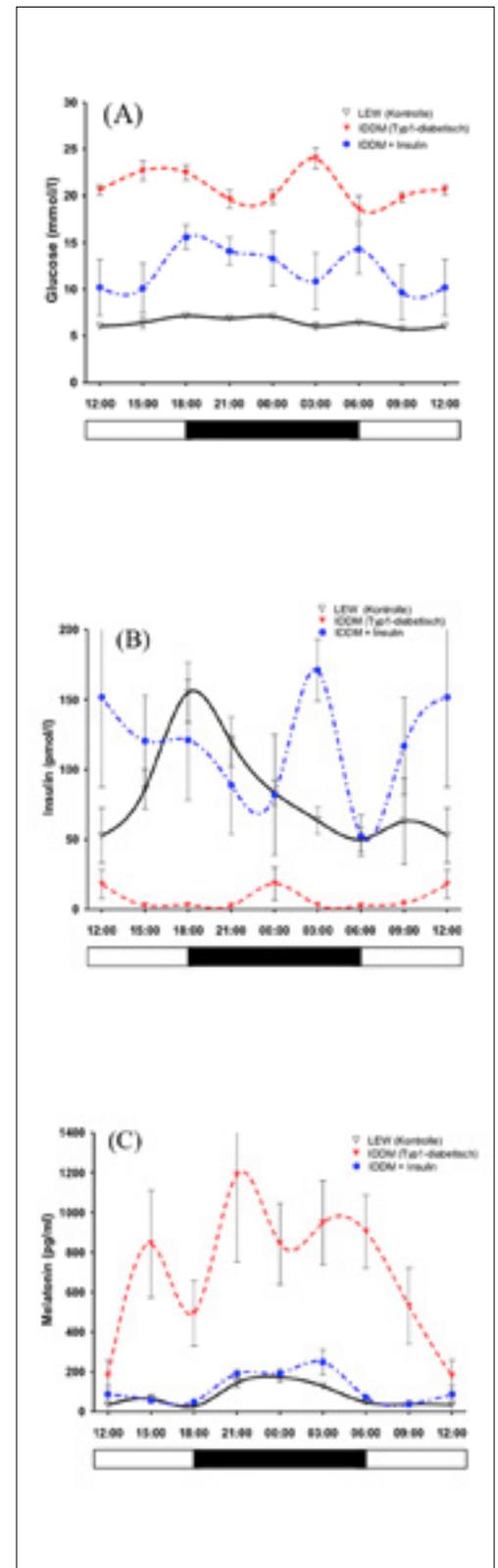
Ergänzend wurden Typ-1-diabetische Ratten untersucht, die bei stark erniedrigtem oder fehlendem Insulin nicht erniedrigte, sondern erhöhte Melatonin-Plasmaspiegel aufwiesen, also ebenfalls einen Insulin-Melatonin-Antagonismus zeigten (Streptozotocin-Behandlung bzw. Nutzung spontan Typ-1-diabetischer LEW.1AR1-idm-Ratten [8, 9]). Nach Insulinsubstitution normalisierten sich nicht nur die Insulin-, sondern auch die Melatoninspiegel in eindrucksvoller Weise (Abb. 4).

Diese jüngsten Befunde Typ-1- als auch Typ-2-diabetischer Individuen haben in Einheit mit umfangreichen Katecholamin-Bestimmungen (Adrenalin und Noradrenalin) zu der Überzeugung geführt, dass die Katecholamine für das beschriebene antagonistische Verhalten von Insulin und Melatonin verantwortlich zu machen

sind. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Typ-2-Diabetiker erniedrigte Katecholamin- und Melatonin-Spiegel, Typ-1-Diabetiker hingegen stressbedingt erhöhte Katecholamin- sowie Melatoninspiegel aufweisen. Als Erklärung wird angenommen, dass die Katecholamin-Spiegel den Schlüssel für das Verständnis des gegenseitigen Verhaltens von Insulin und Melatonin darstellen, weil die Melatonsynthese durch Katecholamine entscheidend gesteigert, Insulin hingegen gehemmt wird (Abb. 5)[10].

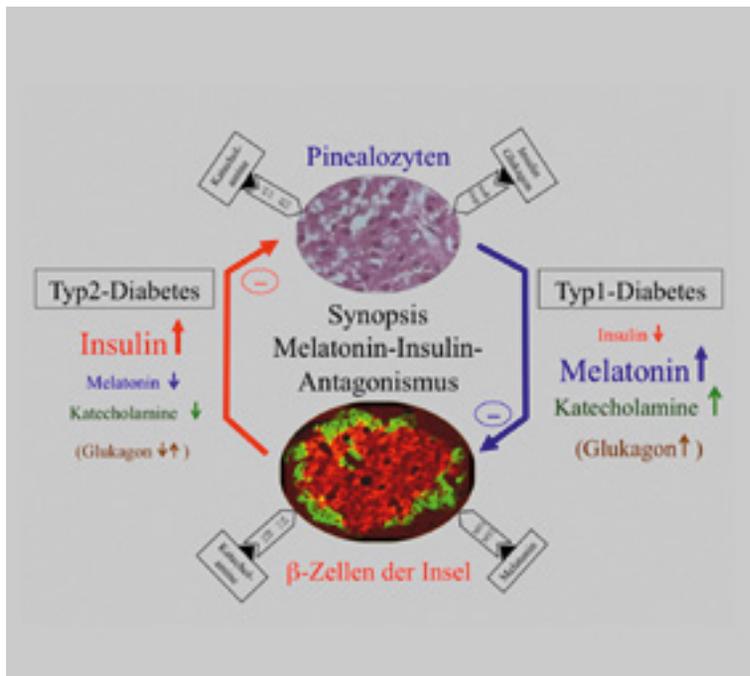
## Einfluss von Melatonin auf die Glukagon produzierende pankreatische $\alpha$ -Zelle

Im Ergebnis der geschilderten umfangreichen Untersuchungen zum Einfluss von Melatonin auf die Insulinsekretion stellte sich die Frage, ob Melatonin neben seinen Effekten auf die pankreatische  $\beta$ -Zelle möglicherweise auch Einfluss auf die Glukagonsekretion der  $\alpha$ -Zelle nimmt. Inkubationsuntersuchungen an der murinen



**Abb.4** Tagesrhythmen von Blutglukose (A), Insulin (B) und Melatonin (C) männlicher LEW-Kontrollratten (schwarze durchgezogene Linien), spontandiabetischer Typ-1-idm-Ratten (rote gestrichelte Linien) sowie mit Insulin substituierter idm-Ratten (blaue gestrichelte Linien). Die diabetischen Tiere weisen extrem erhöhte Blutglukosewerte auf, die durch Insulinsubstitution erniedrigt werden (A). Die Insulinwerte sind bei den diabetischen Tieren stark erniedrigt (B), die Melatoninplasmaspiegel (C) erhöht. Insulinapplikation normalisiert die Insulin- und Melatoninspiegel bei erhaltener Tagesrhythmik (B,C).

# Entspannt wie ein Inder



**Abb.5** Synopsis des beschriebenen Insulin-Melatonin-Antagonismus. Leicht erhöhte Insulinspiegel Typ-2-diabetischer Ratten und Menschen weisen erniedrigte Melatonin- und Katecholaminwerte auf (linke Seite), während stark erniedrigte Insulinspiegel bei Typ-1-diabetischen Ratten von stark erhöhten Melatonin-, Katecholamin- und Glukagonspiegeln begleitet sind (rechte Seite). Symbole für Katecholamin-, Insulin- und Glukagonrezeptoren auf dem Pinealozyten sowie Katecholamin- und Melatoninrezeptoren auf der pankreatischen β-Zelle sind eingetragen.

$\alpha$ -Zelllinie  $\alpha$ TC1.9 sowie an isolierten Langerhansschen Inseln der Ratte konnten den Nachweis erbringen, dass Melatonin die Glukagonsekretion stimuliert. Weiterhin konnte unter Einsatz von Melatoninrezeptor-Antagonisten und Melatoninrezeptor-knockout-Mäusen gezeigt werden, dass dieser Effekt ebenfalls über Melatoninrezeptoren mediiert wird, also spezifisch ist. Im Ergebnis der Analyse intrazellulärer Signalkaskaden konnte nachgewiesen werden, dass Melatonin seine Glukagon erhöhende Wirkung über den  $G_{\alpha q}$ -Protein-gekoppelten und den Phosphoinositol-3-Kinase-Signalweg vermittelt. Studien an stoffwechselgesunden Wistar-Ratten zeigten auch in vivo, dass eine nächtliche Melatoninsubstitution für neun Wochen zu einer Erhöhung der Plasma-Glukagonkonzentration führt. Demgegenüber wiesen Typ-2-diabetische Goto-Kakizaki-Ratten keine Veränderungen des Plasmaglukagons nach Melatoninsubstitution auf. Mittels dieser Daten wurde erstmals nachgewiesen, dass Melatonin, rezeptormediiert, stimulierend auf die Glukagonproduktion der pankreatischen  $\alpha$ -Zelle wirkt, Effekte, die bei Typ-2-diabetischen GK-Ratten nicht beobachtet werden konnten.

→ [elmar.peschke@medizin.uni-halle.de](mailto:elmar.peschke@medizin.uni-halle.de)

#### Literatur

- [1] Peschke, E. & Peschke, D. (1998) *Diabetologia* 41, 1085–1092
- [2] Mühlbauer, E. et al. (2011) *Nova Acta Leopoldina* 114/389, 241–244
- [3] Peschke, E. et al. (2002) *J. Pineal Res.* 33, 63–71
- [4] Mühlbauer, E. & Peschke, E. (2007) *J. Pineal Res.* 42, 105–106
- [5] Peschke, E. et al. (2013) *Int. J. Mol. Sci.* 14, 6981–7015
- [6] Peschke, E. et al. (2009) *Abb. Sächs. Akad. Wiss., Math.-nat. Kl.* 65/3, 45–62
- [7] Bach, A.G. et al. (2010) *Endocrinology* 151, 2483–2493
- [8] Peschke, E. et al. (2011) *Diabetologia* 54, 1831–1840
- [9] Peschke, E. et al. (2012) *J. Pineal Res.* 52, 389–396
- [10] Bähr, I. et al. (2012) *J. Pineal Res.* 53, 390–398

Bild: © istockphoto.com | MarkSwallow

## So entspannt haben Sie noch nie eingekauft –

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

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

[www.BioFroxx.com](http://www.BioFroxx.com)



**BioFROXX**  
Solutions for Science

### BioFroxx GmbH

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

Vetriebspartner von

**HIMEDIA**

[www.himedialabs.com](http://www.himedialabs.com)

**BI**  
Biological Industries  
Culture of Excellence  
[www.bioind.com](http://www.bioind.com)

# photosynthese

Internationales Jahr des Lichts

## Solarkraftwerke en miniature

Den Geheimnissen der Photosynthese auf der Spur

Prof. Dr. Athina Zouni<sup>1</sup> und Prof. Dr. Frank Müh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Biologie, Humboldt-Universität zu Berlin (Deutschland)

<sup>2</sup>Institut für Theoretische Physik, Johannes Kepler Universität Linz (Österreich)

**In der Photosynthese wird Wasser in Sauerstoff und dabei Lichtenergie in chemisch nutzbare Energie umgewandelt. Die genauen Mechanismen dieser solarbetriebenen Wasserspaltung sind noch unbekannt und werden derzeit mit weit entwickelten Strukturanalysetechniken untersucht. Voraussetzung hierfür sind hochwertige Kristalle des entscheidenden Proteinkomplexes, Photosystem II, deren Zucht die interdisziplinäre Forschung vor Herausforderungen stellt.**

Oft erntet man erstaunte Blicke, wenn man erzählt, dass man auf dem Gebiet der Photosynthese forscht, denn es ist ein verbreiteter Glaube, alles sei schon verstanden. Dies ist aber so nicht ganz richtig. Zugegeben, man weiß, wo die Photosynthese abläuft, z. B. in den grünen Blättern höherer Pflanzen, den wohl prominentesten Vertretern Photosynthese betreibender Organismen. Man weiß auch, dass die wesentliche lichtgetriebene Reaktion, die in den Pflanzenzellen abläuft, die Umwandlung von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) und Wasser (H<sub>2</sub>O) in Kohlenhydrate (Zucker) ist. Dabei entsteht als „Nebenprodukt“ Sauerstoff (O<sub>2</sub>), der für die meisten anderen Organismen (einschließlich Menschen) für das Überleben essentiell ist. Diese Reaktion besteht aus zwei Teilen, von denen nur die eine das Licht benötigt. In dieser sogenannten Lichtreaktion wird Sonnenenergie benutzt, um Wassermoleküle zu spalten. Genauer gesagt: Dem Wassermolekül werden zwei Elektronen und zwei Protonen entzogen und auf andere Moleküle übertragen. Die dadurch in diesen Molekülen gespeicherte Energie wird dann in der separaten Dunkelreaktion für die Zuckersynthese verwendet. Was vom Wasser übrigbleibt, bildet den molekularen Sauerstoff O<sub>2</sub>. Und genau an dieser Stelle – der lichtgetriebenen Wasserspaltung – gibt es die meisten offenen Fragen, welche die Forschung auf diesem Gebiet zu einem spannenden Abenteuer machen.

### Zoom ins Blatt

Um zu verstehen, wo die Probleme liegen, werfen wir einen genaueren Blick auf ein grünes Blatt (Abb. 1). Natürlich besteht das Blatt aus Pflanzenzellen, die u. a. verschiedene Organellen enthalten, also gewissermaßen „Organe“ der Zelle, die bestimmte Aufgaben haben. Zuständig für die Photosynthese sind die Chloroplasten (von altgriechisch *chlōrós* „grün“ und *plastós* „geformt“). Diese enthalten viel von dem Blattfarbstoff Chlorophyll (wörtlich „Blattgrün“, von altgriechisch *phýllon* „Blatt“). Die meisten Chlorophyllmoleküle – insbesondere jene, die an der Verarbeitung der Sonnenenergie beteiligt sind – sind

an Proteine gebunden, die wiederum in eine komplexe Struktur aus Lipiddoppelschichten eingebettet sind, der sogenannten Thylakoidmembran (von griech. *thylakos* „Sack“). Uns interessiert besonders eines dieser Membranproteine, das Photosystem II (PSII), denn hier findet die Wasserspaltung statt.

Beim PSII handelt es sich um ein Konstrukt aus zwanzig verschiedenen Proteinen und diversen daran gebundenen kleineren Molekülen (Kofaktoren). Viele davon sind Chlorophylle, die in ihrer Eigenschaft als Farbstoffmoleküle die Aufgabe haben, Licht zu absorbieren und die darin enthaltene Energie ins Zentrum des PSII zu transportieren. Dieser Transport ist extrem effektiv und die dahinter steckende Physik ein Schwerpunkt der aktuellen Photosyntheseforschung, der unter der Bezeichnung „Licht sammeln“ (engl. *light-harvesting*) bekannt ist. Die so eingesammelte Sonnenenergie wird im Zentrum des PSII dazu verwendet, Elektronen vom Wasser auf andere kleine Moleküle zu übertragen, nämlich Chinone, die besonders geeignet sind, zwei Elektronen und zwei Protonen aufzunehmen. Eines dieser Chinone verlässt das PSII und bringt seine wertvolle Fracht durch die Thylakoidmembran zu anderen Membranproteinen, wo es dann verarbeitet wird (Abb. 1, Mitte).

Die Wasserspaltung findet indes auf der anderen Seite des PSII statt. Die Aufgabe, Wasser zu spalten, ist schwieriger als man denkt. Nicht nur lässt sich das Wassermolekül nur ungern und unter hohem Energieaufwand Elektronen und Protonen entreißen. Auch muss dieser Prozess gut reguliert sein. Passt man nicht auf, entstehen giftige Moleküle als Nebenprodukte, sogenannte reactive oxygen species (ROS), die der Pflanzenzelle schaden. Diese schwierige Aufgabe wird von einem Komplex aus einem Kalzium- und vier Manganionen – im Laborjargon kurz „Mangan-Cluster“ genannt – gemeistert. Es ist durchaus nicht übertrieben, den Mangan-Cluster als den „Heiligen Gral“ der Photosyntheseforschung zu bezeichnen, denn der Mechanismus, mit dem dieser Cluster die Wassermoleküle zellschonend zerlegt, ist in weiten Teilen noch unverständlich und beschäftigt die Forscher welt-

weit. Voraussetzung für ein Verständnis von „Licht sammeln“ und „Wasser spalten“ ist Information über die Struktur und Anordnung der beteiligten Proteine und Moleküle. Wie gelangt man an diese Information?

### Wir brauchen Kristalle

Um aufzuklären, wie das PSII aufgebaut ist, muss man es zunächst isolieren, d. h., so aus den Pflanzenzellen herausholen, dass es möglichst seine Fähigkeit nicht verliert, lichtinduziert Wasser zu spalten – keine leichte Aufgabe. Deshalb verwendet man hierzu keine Pflanzenzellen, sondern Cyanobakterien, entfernte Verwandte der Chloroplasten. Ihre Thylakoide enthalten praktisch den gleichen molekularen Apparat wie die der Pflanzen. Besonders geeignet sind Bakterien, die es gerne warm haben, also Thermophile wie *Thermosynechococcus elongatus*, die Temperaturen um 50°C bevorzugen. Die Proteine wärmeliebender Bakterien sind entsprechend stabiler, etwas leichter zu verarbeiten und man erhält ausreichende Mengen. So gelingt mit cyanobakteriellem PSII, was mit pflanzlichem PSII bislang nicht so gut funktioniert: das Züchten eines Kristalls, der Voraussetzung für die Strukturaufklärung ist.

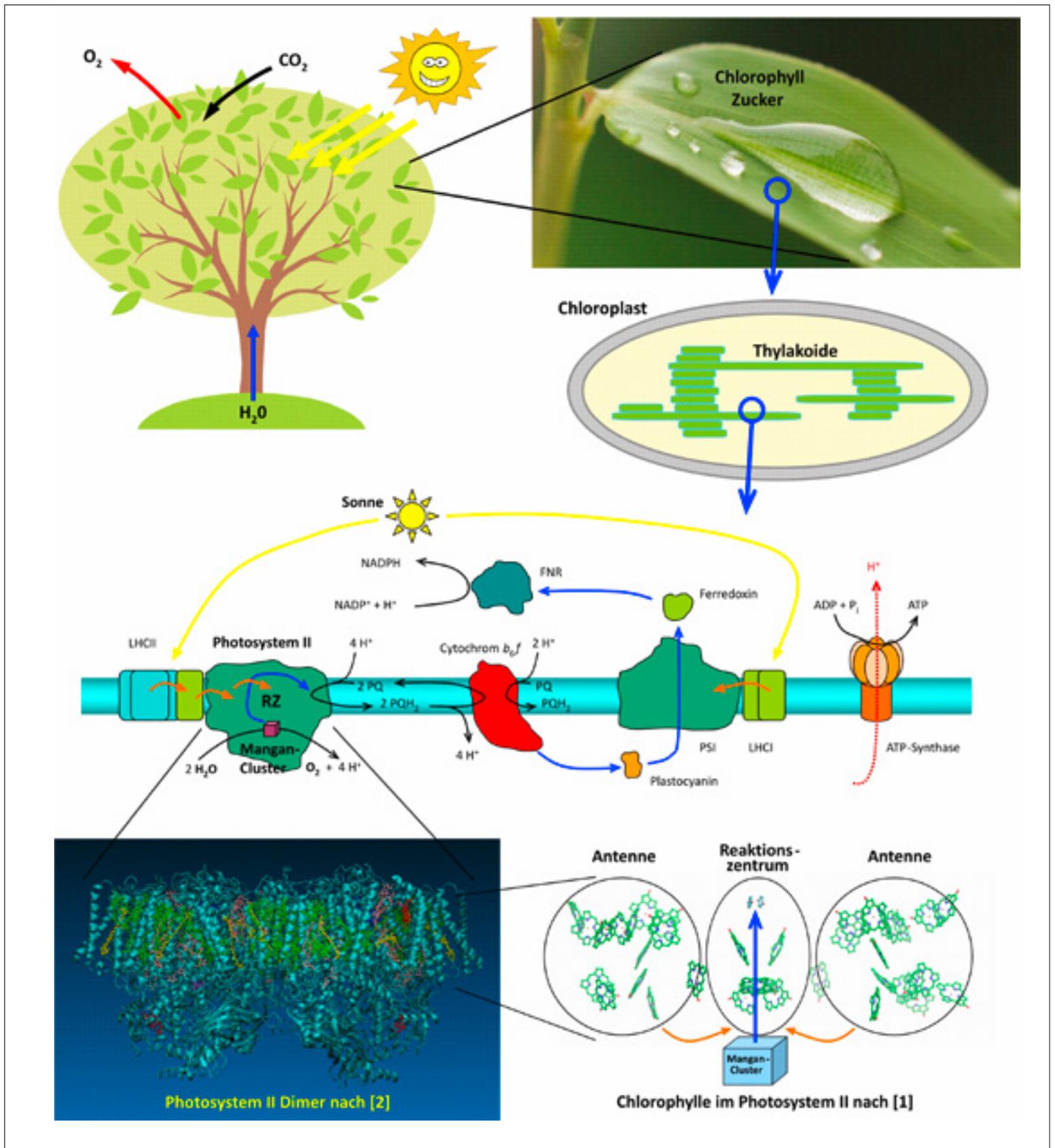
Proteine bilden normalerweise in der Natur keine Kristalle. Deshalb ist es eine Herausforderung, sie dazu zu bewegen, es doch zu tun. Dementsprechend ist die Proteinkristallisation immer noch eher eine Kunst als eine Wissenschaft und eine Sache von Versuch und Irrtum. Eine Schwierigkeit besteht bei Membranproteinen (wie dem PSII), da diese aufgrund ihrer Lage in der Zelle (z. B. in der Thylakoidmembran) nicht wasserlöslich sind. Man muss Detergenzien zusetzen, also „Seifenmoleküle“, die sich auf die membranständigen Teile der Proteinoberfläche setzen und so den gesamten Komplex wasserlöslich machen. Was diese Detergenzien während der Kristallisation des Membranproteins tun, ist unbekannt. Daher ist eines unserer Forschungsprojekte die Aufklärung der physikalisch-chemischen Mechanismen der Membranproteinkristallisation mit dem Ziel, aus der Kunst eine Wissenschaft zu machen – eine Sisyphusaufgabe.

### Röntgenstrahlen liefern die Struktur

Hat man den Kristall, dann kann man ihn mit Röntgenstrahlen durchleuchten. Dabei erhält man allerdings nicht – wie beim Arzt – einen Schattenriss des „Knochengewebes“ des Proteins, sondern eine Anordnung dunkler Flecken, die man mathematisch analysieren muss, um die Molekülstruktur zu rekonstruieren. Das so

# photosynthese

Internationales Jahr des Lichts



**Abb.1** Zoom ins Blatt. Die Photosynthese, bei der aus Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) und Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) mithilfe von Energie aus dem Sonnenlicht (gelbe Pfeile links oben) und unter Mitwirkung des grünen Blattfarbstoffs Chlorophyll Zucker synthetisiert und Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) freigesetzt wird, läuft u.a. in den Blättern höherer Pflanzen ab. Zuständig hierfür sind in den Pflanzenzellen die Chloroplasten, die ausgedehnte Membransysteme (Thylakoide) enthalten. In und an diesen

Membranen befinden sich Proteinkomplexe in einem Netzwerk unterschiedlicher Prozesse (Bildmitte. Farbcode der Pfeile: gelb, Lichtausbreitung; orangefarben, Energietransfer; blau, Elektronentransport; schwarz, chemische Reaktion; rot gepunktet, Protonentransport). Dabei sind die Photosysteme I (PSI) und II (PSII) lichtgetrieben. Mit Lichtenergie versorgt werden sie durch eigene Chlorophylle sowie durch solche, die in zusätzlichen Lichtsammelkomplexen (light-

harvesting complexes, LHC) sitzen. Unten links ist die Röntgenstruktur des cyanobakteriellen PSII gezeigt, das in langen Reihen von Dimeren vorliegt [2]. Der Übersichtlichkeit halber zeigt das Bild unten rechts nur einen Ausschnitt aus der zurzeit höchst aufgelösten Struktur [1], welcher die funktionelle Unterteilung der Chlorophylle in Antennen und Reaktionszentrum verdeutlicht.

gewonnene Bild vom PSII ist in Abbildung 1 unten dargestellt (basierend auf [1, 2]). Allein die Aufzählung und Beschreibung der vielen Komponenten des PSII würde Seiten füllen [3, 4]. Daher beschränken wir uns hier auf die Aspekte „Licht sammeln“ und „Wasser spalten“.

In der Mitte des PSII befindet sich das Reaktionszentrum (RZ; Abb. 1, unten rechts). Hier wird – wie oben beschrieben – die Lichtenergie benutzt, um Elektronen vom Mangan-Cluster (unten) zum terminalen Chinon (oben) zu transportieren (blauer Pfeil). Die wenigen Chlorophylle im RZ reichen aber nicht für die Versorgung mit genügend Lichtenergie aus. Sie werden von anderen Chlorophyllen unterstützt, die sowohl im PSII selbst als auch außerhalb in der sogenannten „Antenne“ sitzen. Die Antennen-Chlorophylle erhöhen die Ausbeute des absorbierten Lichts pro RZ. Allerdings muss dann ggf. ein weit vom RZ entferntes Chlorophyll die von ihm gespeicherte Lichtenergie erst zum RZ weiterleiten. Dies geschieht durch Übertragung der Energie von einem Chlorophyll zum nächsten (orangefarbene Pfeile). Dabei hängt die Geschwindigkeit dieser Übertragung von Abstand und relativer Orientierung sowie von der Proteinumgebung der beteiligten Chlorophylle ab [3, 5]. Deshalb ist eine Kenntnis der Struktur wichtig für ein Verständnis des Energietransfers. Allerdings ist beim PSII noch nicht ganz geklärt, wie der Zusammenhang zwischen Struktur und Energietransfer genau ist und auf welche Teile der Struktur es besonders ankommt. Hierfür ist noch weitere Forschungsarbeit nötig.

Kürzlich ist es gelungen, eine neue Kristallform des PSII zu züchten [2]. Das Besondere daran ist die Art, wie die neue Kristallform zustande gekommen ist. Zuerst wurden Kristalle der herkömmlichen Form gezüchtet. Anschließend wurden diese durch Entzug von Wasser und Detergenz umgebaut. Ermöglicht wurde diese Vorgehensweise durch einen Wechsel des Detergenz. Auch an diesem Beispiel erkennt man die wichtige Rolle der Detergenzien in der Erforschung von Membranproteinen. Allerdings verstehen wir diese Rolle noch nicht gut genug. Das gilt auch für die natürlichen Gegenstücke zu den Detergenzien, die Lipide. Sie sind nicht nur der Stoff, aus dem die Membranen sind. Einige Lipidmoleküle sind als Kofaktoren an das PSII gebunden. Offenbar dienen sie als Kitt, der verschiedene Proteinteile zusammenhält. Die Wahl des Detergenz bei der Isolierung des PSII beeinflusst auch den Gehalt an solchen Lipid-Kofaktoren, die je nach Detergenztyp mehr oder weniger extrahiert werden. Damit wird auch der Zusammenhalt der Proteinteile verändert. In der neuen Kristallform gibt es Proteinkontakte, die

bislang nicht beobachtet wurden, und tatsächlich sind an diesen Kontakten Lipide beteiligt. Ein bemerkenswerter Aspekt dieser neuen Proteinkontakte besteht darin, dass sie offenbar eine natürliche Tendenz der PSII-Komplexe widerspiegeln, sich zusammen zu lagern. Das PSII bildet nämlich im Kristall lange Reihen, die man so auch unter nativen Bedingungen in der Thylakoidmembran von Cyanobakterien findet [2]. So bildet die neue Kristallstruktur eine Grundlage

für die Erforschung der Bedeutung dieser Zusammenlagerung des PSII. Wir denken, dass sie die Effizienz des Lichtsammelns erhöht.

Doch kommen wir nun zum „Heiligen Gral“. Im Unterschied zum Gral aus der Sage gibt es den Mangan-Cluster nachweislich wirklich. Gesehen wurde er erstmals 2001 in der ersten Röntgenstruktur des PSII [6], war damals aber nicht viel mehr als ein formloser „Metallklumpen“. Für mehr reichte die Auflösung der Röntgenstruk-



GCMS-TQ8040 in der Shimadzu Laboratory World in Duisburg

## Einfach smart ...

### GCMS-TQ8040 – akkurat, wirtschaftlich, smarte Technologien

Höhere Präzision und erhöhter Durchsatz – das Triple-Quadrupol GCMS setzt neue Standards in der Routine-Analytik.

#### Smarte Produktivität

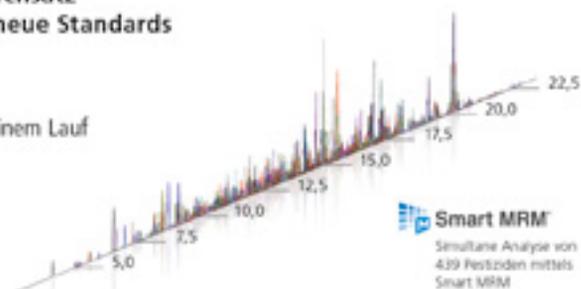
- Analyse von über 400 Verbindungen in einem Lauf
- Automatische Methodenentwicklung

#### Smarter Arbeitsablauf

- MRM-Optimierungswerkzeug
- Zahlreiche intelligente Datenbanken

#### Smarte Leistung

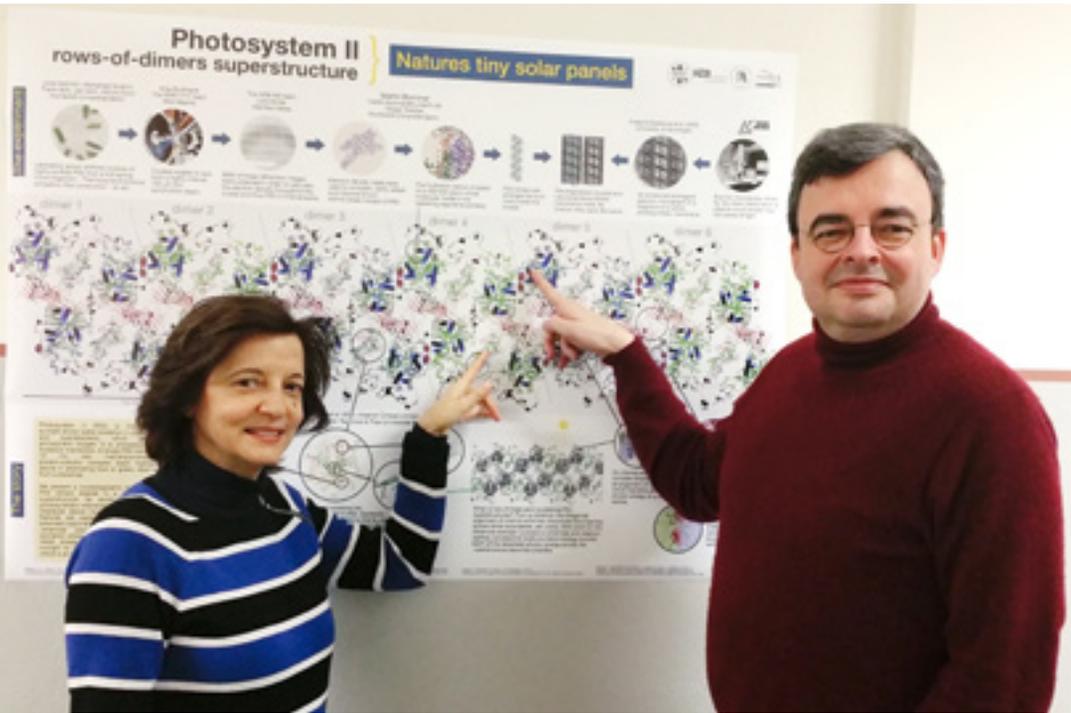
- Scan/MRM-Erfassungsmodus
- UFMS-Technologie trifft Smart MRM



[www.shimadzu.de](http://www.shimadzu.de)

# photosynthese

Internationales Jahr des Lichts

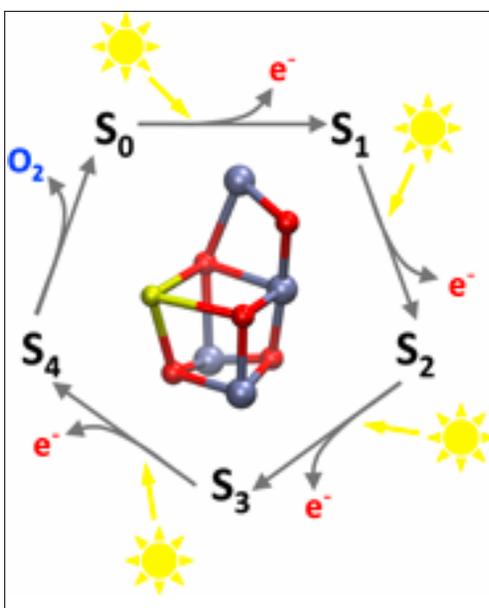


**Athina Zouni**, Jg. 1962, studierte Chemie an der Freien Universität Berlin. Nach ihrer Doktorarbeit in biophysikalischer Chemie erweiterte sie ihr wissenschaftliches Spektrum in Richtung biophysikalischer Messmethoden am Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft, Berlin. 1995 erfolgte der Einstieg in das Abenteuer der Photosyntheseforschung mit den Schwerpunkten Kristallisation, Struktur und Funktion von Photosystem II an der Technischen Universität Berlin. Die erfolgreiche Arbeit auf dem Gebiet der Photosynthese führte zur Habilitation und zur Ernennung zur Gastprofessorin 2009 im Fach Chemie an der Technischen Universität Berlin. Im Jahr 2012 erfolgte der Wechsel der AG Zouni an die Humboldt Universität zu Berlin in den Fachbereich Biologie mit dem Themenschwerpunkt „Biophysik der Photosynthese“.

**Frank Müh**, Jg. 1967, studierte Chemie an der Technischen Universität Berlin. Nach seiner Promotion in biophysikalischer Chemie auf dem Gebiet der Photosynthese erweiterte er seine Interessensgebiete in Richtung auf theoretische Forschung. Zurzeit ist er Assistenzprofessor für theoretische Physik an der Johannes Kepler Universität Linz (Oberösterreich). Seine Forschungsschwerpunkte sind das Licht sammeln in der Photosynthese, organische Solarzellen, die Statistik von Einzelmolekülprozessen, Selbstaggregationsphänomene sowie die Kristallisation von Membranproteinen.

turanalyse noch nicht. Ziemlich genau zehn Jahre später gelang dann einer japanischen Arbeitsgruppe der Durchbruch [1], und die in Abbildung 2 gezeigte Struktur des Mangan-Clusters wurde nachgewiesen. Dabei handelt es sich um eine Anordnung aus Metallionen (viermal Mangan und einmal Kalzium), die über Sauerstoffatome verbrückt sind. Das Gebilde erinnert entfernt an einen Stuhl, wird aber in Anlehnung an ein ähnlich würfelförmiges Molekül als Kubanstruktur bezeichnet. Dieser „Metallwürfel“ erfüllt die Aufgabe, zwei Wassermolekülen nacheinander je zwei Elektronen und zwei Protonen zu entziehen, indem er einen Zyklus aus fünf Zuständen durchläuft, die sog. S-Zustände  $S_0$ ,  $S_1$ , ...,  $S_4$  (Abb. 2). Die Ziffern beziehen sich hierbei auf die Zahl der Elektronen, die der Cluster an das RZ abgegeben hat. Demnach ist er im  $S_0$ -Zustand am stärksten reduziert. Der stabilste Zustand ist allerdings  $S_1$ , sodass der Mangan-Cluster in diesem Zustand vorliegt, wenn das PSII sorgfältig im Dunkeln gehalten wurde. Durch gezielte Lichtblitze kann der Cluster dazu gebracht werden, den Zyklus schrittweise zu durchlaufen. Dabei bleibt jedoch der  $S_4$ -Zustand hypothetisch, da er nicht auf diese Weise stabilisiert werden kann. Man nimmt an, dass zwischen  $S_4$  und  $S_0$  der Sauerstoff freigesetzt wird; genau weiß man es aber eben nicht. Hier liegt das letzte große Geheimnis der Photosynthese.

Zum Lüften dieses Geheimnisses genügt die Röntgenstruktur leider nicht, denn sie zeigt den Mangan-Cluster nur in einem Zustand. Man könnte meinen, bei diesem Zustand müsse es sich um  $S_1$  handeln, wenn die Forscher vorsichtig genug waren, die Kristalle nicht unkontrolliert zu belichten. So einfach ist es aber nicht. Die Kristalle werden in jedem Fall der Röntgenstrahlung ausgesetzt, die immer bis zu einem gewissen Grade Strahlenschäden hervorruft. Eine Konsequenz dieser Schädigungen ist, dass Metallzentren wie der Mangan-Cluster Elektronen aufnehmen und dann nicht mehr im ursprünglichen Zustand sind. Erst im letzten Jahr konnte dieses Problem durch Anwendung einer neuen Messtechnik umgangen und die erste hochaufgelöste Struktur des PSII ohne Strahlenschäden erhalten werden [7]. Dabei wurden anstelle der üblichen Bestrahlung der Kristalle Röntgenpulse aus einem Freie-Elektronen-Laser verwendet, die eine Dauer von nur wenigen milliardstel Sekunden (Femtosekunden) haben. So erhält man einen Schnappschuss der Struktur, bevor die Strahlenschäden einsetzen. Auf diese Weise konnte die Kubanstruktur des Mangan-Clusters bestätigt werden, aber Atomabstände mussten immerhin um bis zu 0,3 Ångström (zehn milliardstel Meter) korrigiert werden. Damit ist nun die

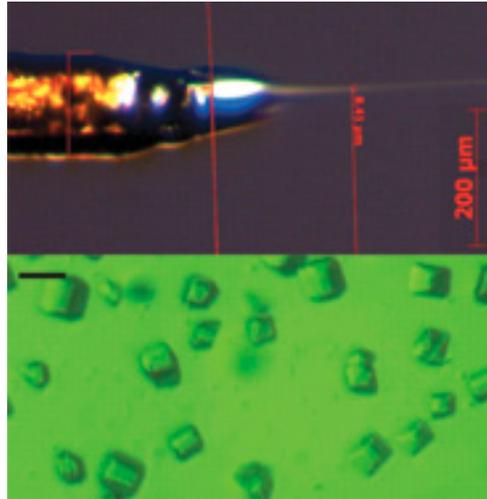


**Abb. 2** Mangan-Cluster und Zyklus der S-Zustände. Der Mangan-Cluster ( $Mn_4CaO_5$ ) besteht aus einer verzerrt würfelförmigen Basis (Kuban; Mangan, metallisch blau; Kalzium, gelb; Sauerstoff, rot) und einer „Stuhllehne“ aus Mangan und Sauerstoff. Darüber hinaus sind die Metallionen an Seitenketten des Proteins gebunden (nicht gezeigt). Die hier gezeigte Struktur [1] weist noch Strahlenschäden auf, die zu Veränderungen von Atomabständen um bis zu 0,3 Ångström führen [7]. Der Mangan-Cluster bindet Wassermoleküle, die in einem Zyklus von fünf so genannten S-Zuständen gespalten werden. Durch gezieltes Belichten (gelbe Pfeile) kann der Cluster durch den Zyklus gefahren werden. Dabei werden schrittweise Elektronen ( $e^-$ ) an das Reaktionszentrum (vgl. Abb. 1, unten rechts) und Protonen (nicht gezeigt) an das Außenmedium (vgl. Abb. 1, Mitte) abgegeben. Der Zustand  $S_4$  sowie der Schritt der Sauerstofffreisetzung ( $O_2$ ) sind noch hypothetisch und derzeit Gegenstand intensivster Forschung.

Struktur des  $S_1$ -Zustands bekannt, d.h., man weiß, wie der „Gral“ aussieht, aber noch nicht, wie er funktioniert.

### Von der Struktur zur Dynamik

Das ultimative Ziel ist natürlich, ein dynamisches Bild von der Wasserspaltung zu bekommen, also gewissermaßen den Mangan-Cluster bei der Arbeit zu filmen. Dies erreicht man mit einer etwas anderen Technik, bei der eine große Zahl kleiner Kristalle (Mikrokristalle) in einem Flüssigkeitsjet durch den Röntgenstrahl geschossen wird (Abb. 3). Durch gezieltes Belichten des Jets können bestimmte S-Zustände eingestellt und auch die Zeitdauer zwischen Belichtung und Röntgendetektion variiert werden. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass beim Übergang von  $S_1$  nach  $S_2$  und  $S_3$  keine größeren Strukturänderungen des Mangan-Clusters auftreten [8]. Derzeit wird fieberhaft daran gearbeitet, einen Schnappschuss von der eigentlichen Sauerstofffreisetzung zu erhalten. Ein Problem dabei ist, dass die Qualität der Mikrokristalle deutlich verbessert werden muss, um die Genauigkeit der Strukturen



zu erhöhen. Dies führt uns zurück zu den oben geschilderten Herausforderungen der Kristallzucht. Offenbar gibt die Photosynthese ihre letzten Geheimnisse nicht so leicht preis. Deshalb ist sie auch heute noch ein aufregendes Forschungsgebiet.

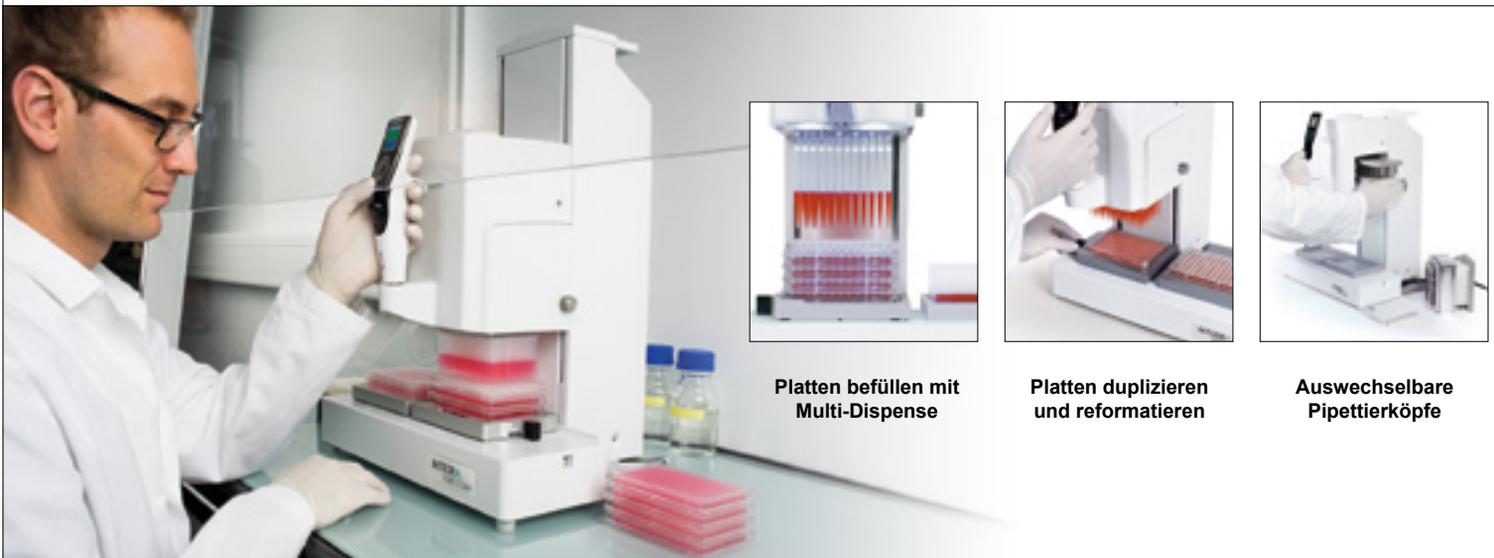
→ [athina.zouni@hu-berlin.de](mailto:athina.zouni@hu-berlin.de)  
 → [frank.mueh@jku.at](mailto:frank.mueh@jku.at)

**Abb. 3** Mikrokristalle im Flüssigkeitsjet. Um dem Mangan-Cluster bei der Wasserspaltung röntgenkristallografisch zu filmen, schießt man Mikrokristalle des Photosystems II (unten) in einem Flüssigkeitsjet (oben) durch einen Strahl wenige Femtosekunden kurzer Röntgenpulse aus einem Freie-Elektronen-Laser. Durch gezieltes Belichten des Jets kann nicht nur der S-Zustand (vgl. Abb. 2) eingestellt, sondern auch die Zeitdauer zwischen Einstellen des Zustands und Schnappschuss bestimmt werden. Auf diese Weise erhofft man sich Einsichten in den Mechanismus des Übergangs  $S_3 \rightarrow S_4 \rightarrow S_0$ , wo wahrscheinlich der molekulare Sauerstoff gebildet wird. Neben der Zeitauflösung sind weitere Vorteile der Technik die physiologischen Bedingungen (d.h. Raumtemperatur) und die Vermeidung von Strahlenschäden.

#### Literatur

- [1] Umena, Y. et al. (2011) *Nature* 473, 55–60
  - [2] Hellmich, J. et al. (2014) *Structure* 22, 1607–1615
  - [3] Müb, F. et al. (2008) *Plant Physiol. Biochem.* 46, 238–264
  - [4] Müb, F. et al. (2012) *Biochim. Biophys. Acta* 1817, 44–65
  - [5] Renger, T. & Müb, F. (2013) *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15, 3348–3371
  - [6] Zouni, A. et al. (2001) *Nature* 409, 739–743
  - [7] Suga, M. et al. (2015) *Nature* 517, 99–103
  - [8] Kern, J. et al. (2014) *Nature Commun.* 5, 4371
- Bild: © istockphoto.com \ Corina\_Dragan

## Pipettieren in Mikroplatten war nie einfacher!



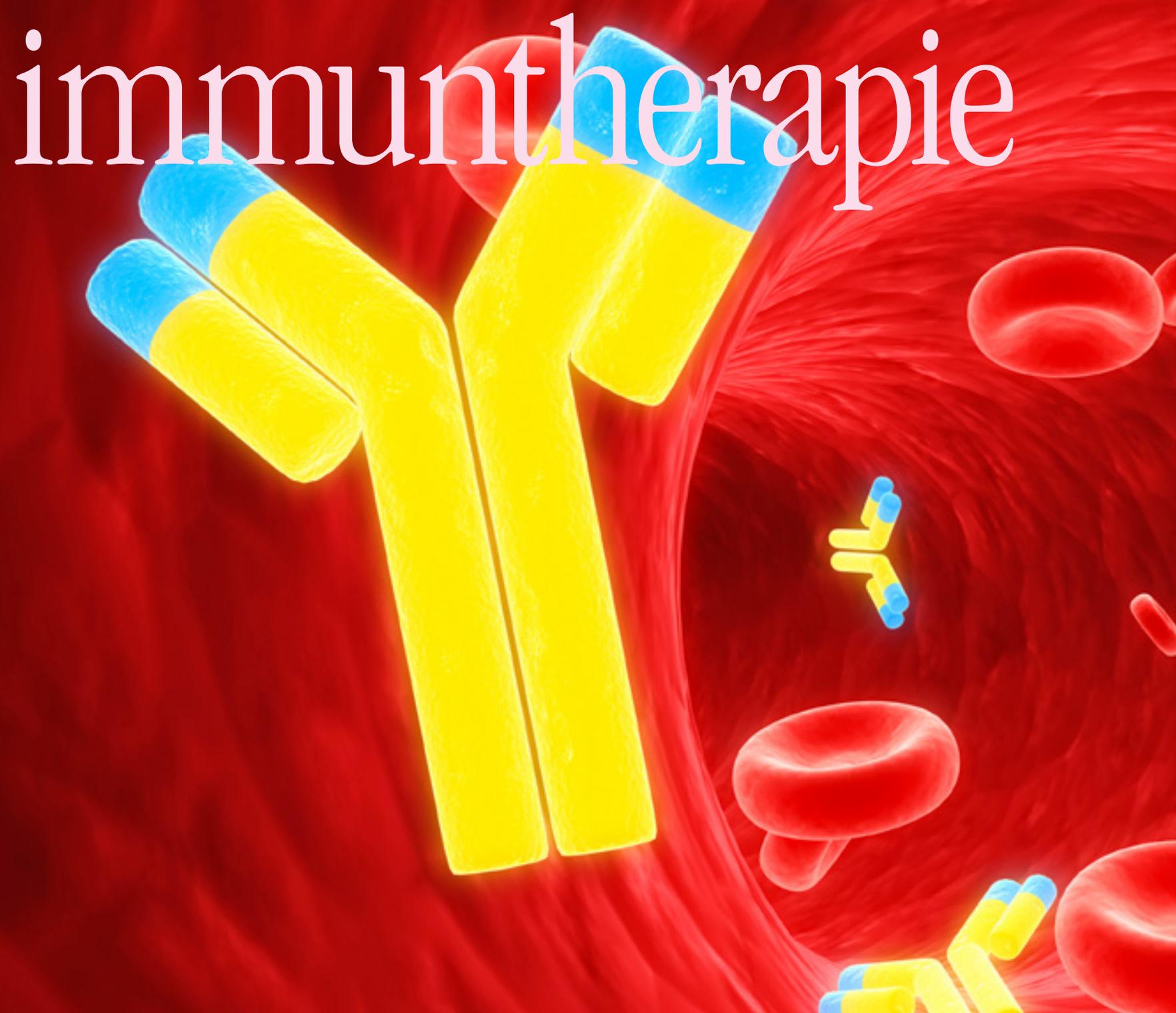
### VIAFLO 96 | 384 Handgeführte elektronische Pipette

- Pipettieren mit 96 und 384 Kanälen so einfach wie mit einer Einkanalpipette.
- Volle Funktionalität einer elektronischen Pipette: Multi-Dispensieren, serielle Verdünnungen, automatisches Mischen und mehr.
- Auswechselbare Pipettierköpfe ermöglichen das Dispensieren mit höchster Präzision von 0.5 - 1250 µl.

**INTEGRA**

[www.integra-biosciences.com](http://www.integra-biosciences.com)

# immuntherapie

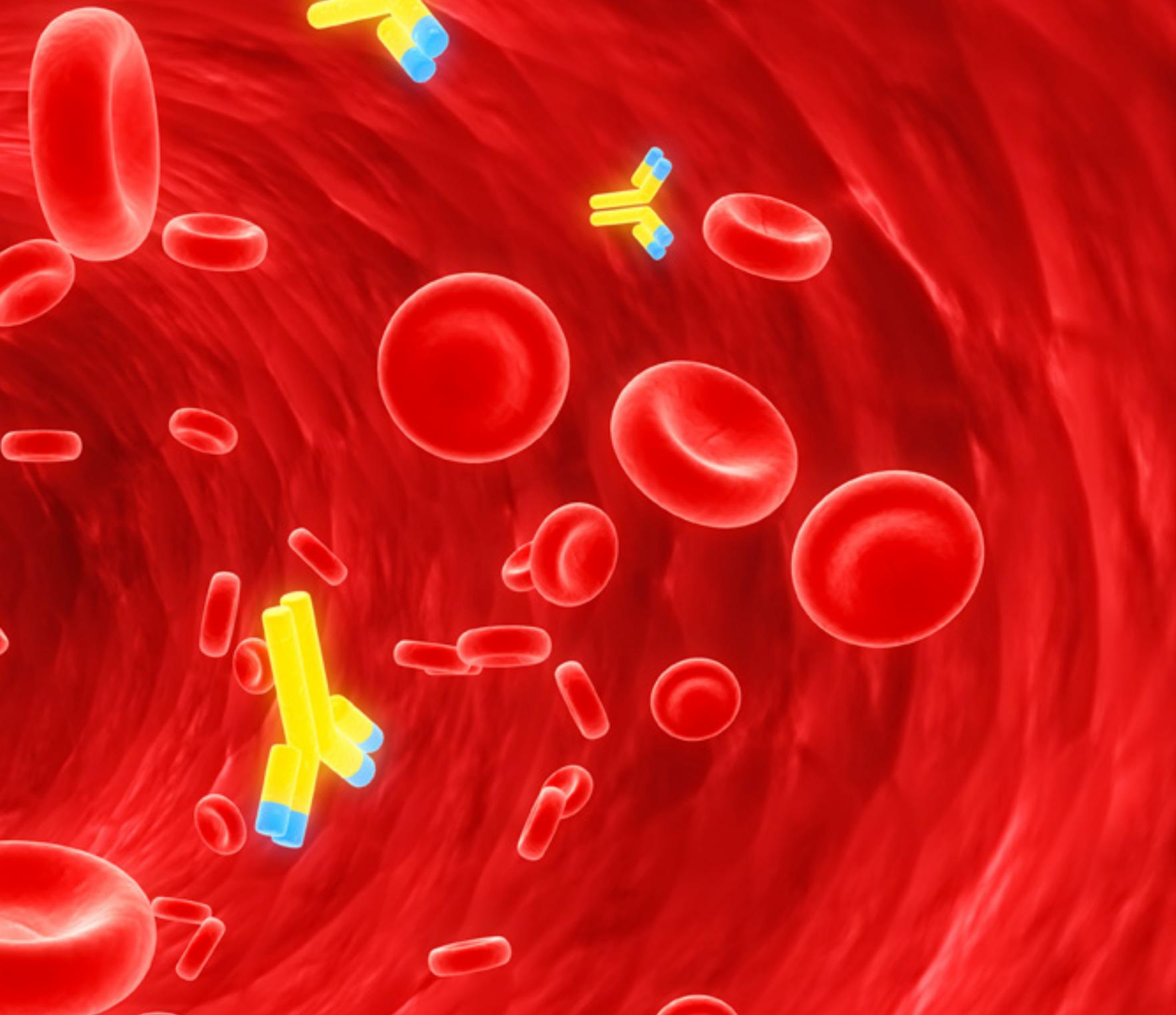
A 3D illustration of antibodies and red blood cells. The antibodies are shown as yellow Y-shaped structures with blue tips, floating in a red, textured environment that resembles a blood vessel. Several red blood cells are also visible, appearing as red, biconcave discs.

## **Comeback bei niedrigerer Dosierung**

Der CD28-Superagonist TGN1412 als TAB08  
auf dem Weg zur Therapie von Autoimmunerkrankungen

Prof. Dr. Thomas Hünig

Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg



**Der 13. März 2006 wird Immunologen, den Mitarbeitern der regulatorischen Behörden und der kleinen und großen Biotechnologieindustrie für immer im Gedächtnis bleiben: Bei einer Phase-1-Studie eines neuartigen Medikaments, welches Autoimmunität und Inflammation bekämpfen sollte, erlitten sechs freiwillige Testpersonen einen lebensbedrohlichen Zytokinsturm, also eine durch pro-inflammatorische Botenstoffe wie TNF Interferon-gamma und IL-6 ausgelöste akute systemische Entzündungsreaktion, die intensivmedizinische Behandlung erforderte [1]. Es handelte sich um den „CD28- Superagonisten“ (CD28SA) TGN1412, entwickelt von der Firma TeGenero AG in Würzburg – gemeinsam mit dem Autor dieses Beitrags.**

CD28SA sind eine vor fast zwei Jahrzehnten entdeckte Klasse monoklonaler Antikörper (mAk), die an den kostimulatorischen Rezeptor CD28 auf T-Lymphozyten bivalent binden und ein starkes aktivierendes Signal geben [2]; im Gegensatz zu früher beschriebenen, „konventionellen“

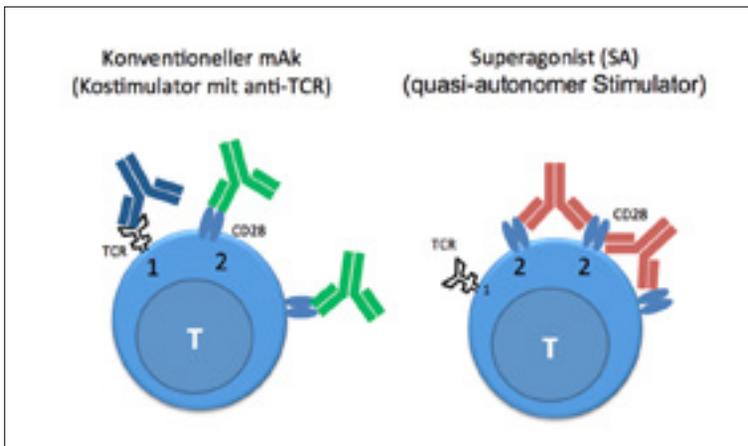
CD28-spezifischen mAk, die nur monovalent an CD28 binden [3], ist für die Auslösung dieser T-Zellantworten keine Besetzung des T-Zellantigenrezeptors (TCR) erforderlich [4]. Inzwischen wissen wir jedoch, dass auch bei CD28SA-Stimulation die Aktivierungskaskade von TCR-

Signalen abhängt – das können allerdings sehr schwache, so genannte tonische Signale sein, die beim Absuchen der Oberflächen anderer Zellen nach präsentierten Peptiden intrazellulärer Krankheitserreger und mutierter Proteine durch die stets agilen T-Lymphozyten entstehen, ohne dass dabei ein Antigen erkannt werden müsste [5, 6].

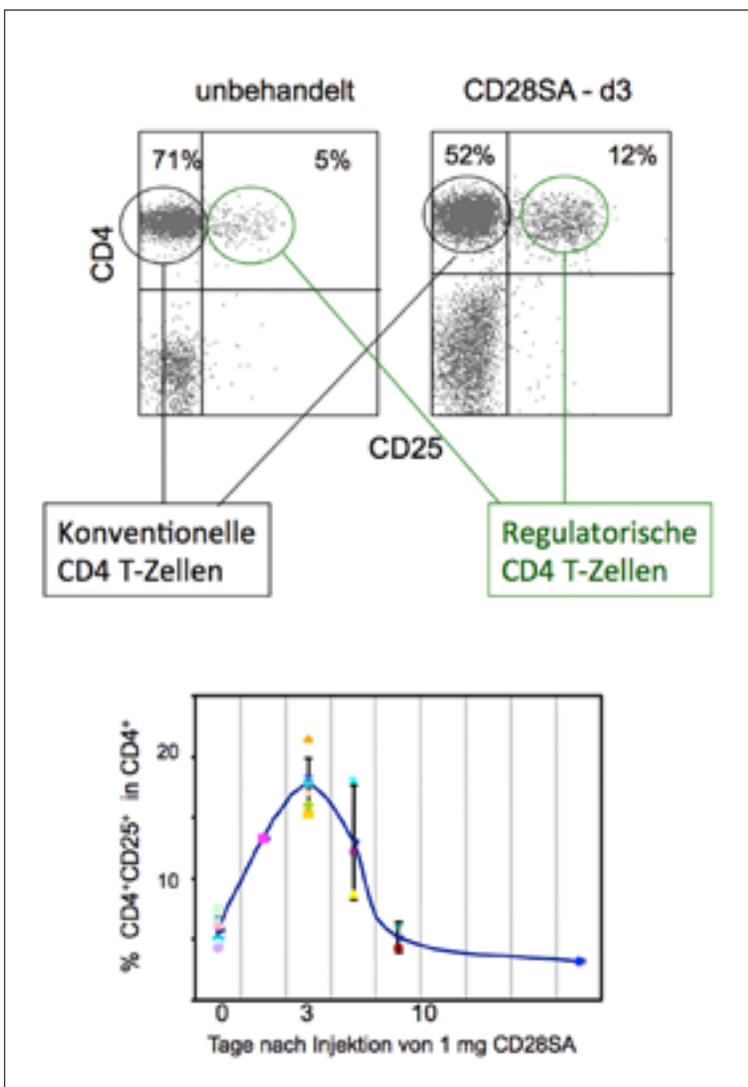
### **Regulatorische T-Zellen sind autoreaktiv**

Schon früh wurde in Experimenten an Ratten klar, dass die Injektion von CD28SA zu einer transienten Aktivierung und numerischen Expansion aller CD4-T-Zellen führt, dass jedoch eine besondere Untergruppe dieser Zellen, die regulatorischen (Treg-)Zellen, besonders stark reagieren und die weitere Aktivierung der anderen, „konventionellen“ CD4-T-Zellen rasch unterdrücken [7]. Darüber hinaus zeigte sich, dass bei niedriger CD28SA-Dosierung überhaupt nur regulatorische T-Zellen expandiert wurden [8].

# immuntherapie



**Abb. 1** Unterschiedliche Bindung von konventionellen und superagonistischen CD28-spezifischen mAk. Links: Konventionelle mAk binden nur monovalent, d.h., sie geben ein ähnliches schwaches „Signal 2“ wie die Bindung der natürlichen Liganden. Für die T-Zellaktivierung muss der Antigenrezeptor (TCR) ebenfalls ligiert werden (Signal 1). Rechts: Der laterale Bindungsmodus von CD28SA erlaubt extensive Quervernetzung und damit ein so starkes Signal 2, dass schwache, „tonische“ TCR-Signale für die Aktivierung ausreichen.



**Abb. 2** Applikation von CD28SA in Ratten führt zu transienter Vermehrung von regulatorischen T-Zellen. Gezeigt ist die durchflusszytometrische Analyse von Milzzellen, die mit CD4- und CD25-spezifischen, fluorochrommarkierten mAk gefärbt wurden. Treg-Zellen haben den Phänotyp CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>.

Heute wissen wir, dass dieser Effekt mit der Autoreaktivität der regulatorischen T-Zellen erklärbar ist: Treg-Zellen werden kontinuierlich durch körpereigene Antigene stimuliert, sie sind also autoreaktiv; im Gegensatz zu pathologisch autoreaktiven konventionellen oder Effektor-CD4-T-Zellen, wie sie z.B. bei Rheuma eine Rolle spielen, sind sie jedoch nicht auto-aggressiv, sondern vielmehr autoprotektiv, d.h., sie unterdrücken Autoimmun- und Entzündungsreaktionen der Effektor-T-Zellen und limitieren exzessive Antworten auf mikrobielle Erreger [9]. Durch ihre Autoreaktivität erhalten Treg-Zellen kontinuierlich starke TCR-Signale [10], deren Amplifikation durch niedrig dosierte CD28SA zur Aktivierung der Zellen ausreicht; konventionelle T-Zellen, die außerhalb einer Immunantwort nur die schwachen „tonischen“ Signale empfangen, brauchen deshalb für das Erreichen der Aktivierungsschwelle einen stärkeren Signalinginput des kostimulatorischen Rezeptors CD28 (Publikation in Vorbereitung).

## Regulatorische T-Zellen in der Therapie

Diese Befunde legten nahe, dass CD28SA über die Aktivierung von Treg-Zellen effektive Therapeutika für eine Vielzahl von Autoimmun- und Entzündungserkrankungen sowie für das Verhindern von Transplantatabstoßungsreaktionen sein könnten. Dies wurde in der Tat in zahlreichen Nagermodellen für diese Erkrankungen bestätigt, darunter Modelle für Multiple Sklerose, Typ-1-Diabetes, rheumatoide Arthritis, die in der Knochenmarkstransplantation gefürchtete Graft-versus-Host-Erkrankung sowie fremde Organtransplantate (Herz, Leber, Niere, Trachea). Eine Zusammenstellung dieser Arbeiten findet sich in [11]. Aufregenderweise wurde in jüngster Zeit auch eine Rolle von Treg-Zellen in der Heilung verschiedener Gewebe beschrieben. Und tatsächlich konnte eine positive Beeinflussung der Erholung vom Herzinfarkt [12] und Schlaganfall [13] durch CD28SA-vermittelte Treg-Aktivierung in den entsprechenden Mausmodellen kürzlich berichtet werden.

Schon vor zehn Jahren boten die überzeugenden Ergebnisse jedoch Grund genug, einen humanspezifischen CD28SA gemeinsam mit einer Biotech-Ausgründung, der TeGenero AG in Würzburg, zu generieren. Am Ende der Entwicklung stand ein voll humanisierter Antikörper der IgG4-Klasse, der auf Grund des eingangs genannten Unfalls bei der Phase-I-Erprobung unter dem Namen TGN1412 traurige Berühmtheit erlangte.

## Das Problem: CD4-Effektor-Gedächtniszellen im Gewebe

Was war in London passiert? Die sechs Probanden erhielten eine Antikörperdosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht – viel weniger, als Mäuse und Ratten routinemäßig und ohne irgendwelche unerwünschte Reaktionen erhalten. Die Dosis war gewählt worden, nachdem TGN1412 in Cynomolgus-Makaken eine Toxizitätsstudie durchlaufen hatte, bei der bis zu 500-mal mehr TGN1412 appliziert wurde als später dann in London. Warum hatte der Antikörper in den Primaten keinen Zytokinsturm ausgelöst? Eine englische Arbeitsgruppe entdeckte später, dass die Zytokinfreisetzung beim Menschen aus sogenannten CD4-Effektor-Gedächtniszellen erfolgte, einer Population, die vorwiegend in den Geweben lokalisiert ist und dort sehr rasch mit der Freisetzung inflammatorischer Zytokine auf die Wiedererkennung von mikrobiellen Erregern reagiert. Ausgerechnet diese Subpopulation exprimiert zwar beim Menschen, nicht aber beim Cynomolgus-Affen das TGN1412-Zielmolekül CD28; eine toxische Reaktion war damit nicht möglich [14]. Das Ausbleiben einer toxischen Reaktion in Labornagern hingegen erklärte sich durch die saubere Haltung und das vergleichsweise sehr junge Alter dieser Tiere, die deshalb nur wenige CD4-Effektor-Gedächtniszellen ansammeln können; diese können dann problemlos von den Treg-

# INTELLIGENT TEMPERIEREN

ACHEMA 2015  
Halle 4.2, Stand B49



## Bad- und Umwälzthermostate

- Arbeitstemperaturen: -90°C bis +300°C
- Modelle für internes und externes Temperieren
- Heiz- und Kälteleistungen bis 7 kW
- Leistungsstarke Umwälzpumpen, regelbar
- Funktionserweiterung per E-grade
- MPC- oder Pilot ONE-Regler
- Natürliches Kältemittel Propan R290



-125...+425°C

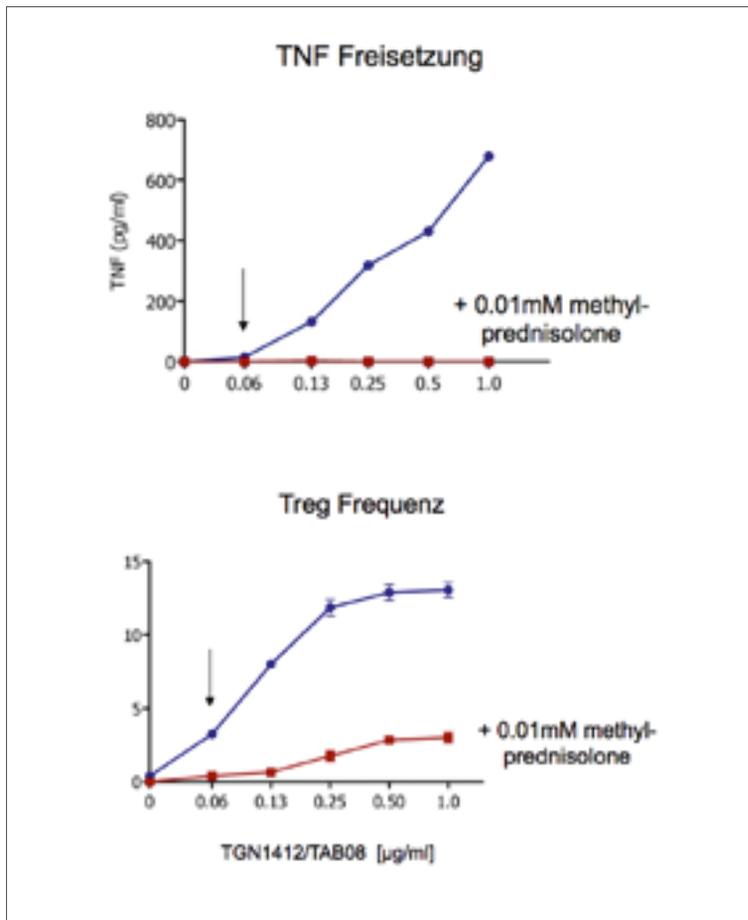
Bad- und Umwälzthermostate von Huber sind für zahlreiche Aufgaben im Labor bestens geeignet. Sie sind prädestiniert für die Proben temperierung und Materialprüfungen oder für das externe Temperieren von Messgeräten und Versuchsaufbauten. Die Geräte überzeugen mit einer hohen Temperaturkonstanz- und homogenität.

**huber**  
high precision thermoregulation

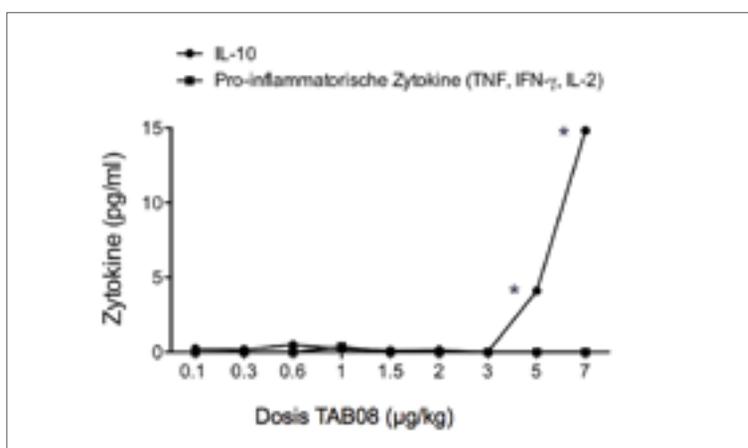
Peter Huber Kältemaschinenbau GmbH  
Werner-von-Siemens-Straße 1 • 77656 Offenburg  
Telefon +49 (0)781 9603-0 • info@huber-online.com

[www.huber-online.com](http://www.huber-online.com)

Zellen kontrolliert werden [15]. Bleiben noch die Zellkulturversuche mit zirkulierenden Lymphozyten und Monozyten (periphere Blut mononukleäre Zellen, PBMC), die ebenfalls keine toxische Zytokinfreisetzung bei Zugabe von TGN1412 gezeigt hatten. Inzwischen wissen wir, dass dies am Verlust des eingangs erwähnten „tonischen“ T-Zellrezeptorsignals liegt, das beim Abtasten anderer Zellen im Gewebe generiert wird, beim Eintritt



**Abb.3** Die Vermehrung humaner regulatorischer T-Zellen erfolgt noch bei CD28SA-Konzentrationen, die keine proinflammatorischen Zytokine freisetzen und ist partiell kortikosteroidresistent. Oben: Nachweis von TNF-Freisetzung aus menschlichen PBMC (16 Std.) im RESTORE-Test. Unten: Vermehrung von Treg-Zellen (fünf Tage).



**Abb.4** Dosisabhängige Freisetzung von IL-10, aber nicht von proinflammatorischen Zytokinen in die Zirkulation nach TAB08-Applikation 12 Stunden nach der Infusion. \* bedeutet statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ) zum Wert vor der Behandlung

# immuntherapie



**Thomas Hünig**, Jg. 1950, wurde nach seinem Studium der Biologie in Würzburg und Heidelberg und einem Aufenthalt am Massachusetts Institute of Technology 1984 in Würzburg habilitiert. Von 1985 bis 1990 war er am Genzentrum der Universität München tätig. Seit 1990 ist er Professor am Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg mit dem Arbeitsgebiet T-Zell-Spezifität, Selektion, Reifung und Aktivierung, IL-2/IL-2R-System, CD28-Kostimulation und regulatorische T-Zellen.

in die Zirkulation, wo die T-Zellen plötzlich ohne Interaktionspartner sind, jedoch verloren geht [5]. Wir konnten zeigen, dass eine kurzzeitige Kultivierung der PBMC bei hoher Zelldichte geeignet ist, dieses tonische Signal wiederherzustellen [6]. Damit konnten wir ein Zellkultursystem entwickeln, in dem die Effekte von TGN1412 auf Effektor-T-Zellen und regulatorische T-Zellen detailliert untersucht werden können.

Parallel dazu hatte eine neue Biotech Firma, TheraMAB, die Entwicklung des Antikörpers unter dem neuen Namen TAB08 wieder aufgenommen. Titration von TAB08 in dem neuen, RESTORE (für resetting T-cells to original reactivity) genannten Zellkultursystem bestätigte die Freisetzung toxischer Zytokine auf CD4-Effektor-Gedächtniszellen und zeigte darüber hinaus eine dramatische Aktivierung und Expansion der regulatorischen T-Zellen. Wie aus den Nagermodellen vorhergesagt, erlaubte die Reduktion der CD28SA Konzentration bis zu einem Punkt, an dem Effektor-CD4-T-Zellen nicht mehr aktiviert wurden, immer noch eine effektive Stimulation regulatorischer T-Zellen [11]. Ermutigend war darüber hinaus, dass die Zugabe des Kortikosteroids Methylprednisolon in klinisch realistischen Dosierungen die Freisetzung der toxischen Zytokine vollständig hemmte, die Aktivierung der regulatorischen T-Zellen jedoch nur partiell reduzierte.

## CD28SA: Weniger ist mehr

Auf der Basis dieser In-vitro-Befunde wurde eine neue Phase-I-Studie durchgeführt, bei der eine 1000-fach niedrigere Eingangsdosis im Vergleich zur Londoner Studie von 2006 gewählt wurde, gefolgt von vorsichtiger schrittweise Anhebung bis zu  $7\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht, also einem Viertel der in London verwendeten Dosierung [11]. Die Applikation erfolgte dabei stets durch langsame Infusion über mehrere Stunden und nicht wie in London durch Bolusinjektion. Die neue Studie war ein voller Erfolg: Bei keiner der gewählten TAB08-Dosierungen kam es zu Zwischenfällen oder auch nur dem Nachweis zirkulierender proinflammatorischer Zytokine, jedoch im oberen Dosisbereich zu einer signifikanten Ausschüttung des Treg-zelltypischen, anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 in die Zirkulation [11]. In einer sich anschließenden Phase-IB-Studie mit RA-Patienten konnten zum Teil erstaunliche therapeutische Effekte beobachtet werden – und das bei einer Dosis, die ca. 1000-fach unter der in der Klinik üblichen Therapie mit TNF-blockierenden Antikörpern wie Infliximab liegt [http://viewer.zmags.com/publication/a12191bd#/a12191bd/14]. Sollte sich dies in einer bald startenden Phase-II-Studie bestätigen, steht der Entwicklung einer Niedrig-Dosis-CD28SA-Therapie für menschliche Autoimmunerkrankungen und andere Immunpathologien nichts mehr im Wege. Der klassische Ausspruch des Arztes Paracelsus im 16. Jahrhundert „Alle Dinge sind giftig, allein die Dosis macht das Gift“ hat sich damit für dieses hoch wirksame Biological in eindrucksvoller Weise bestätigt.

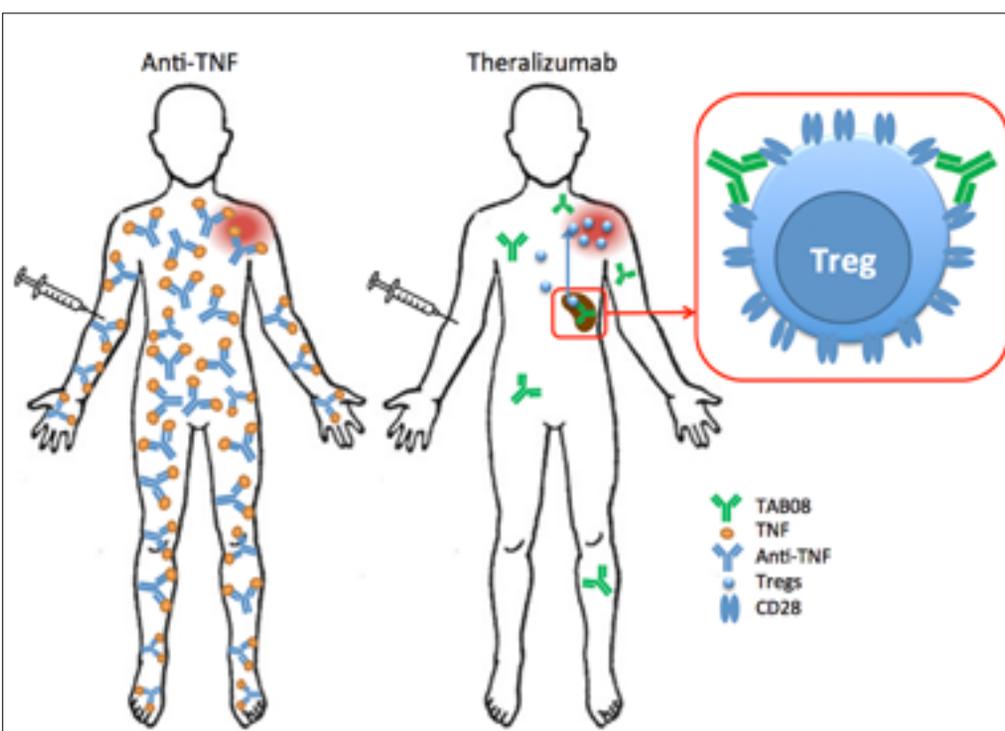
→ [huenig@vim.uni-wuerzburg.de](mailto:huenig@vim.uni-wuerzburg.de)

Erklärung zum Interessenkonflikt:  
Der Autor ist Berater der Firma TheraMab LLC.

### Literatur

- [1] Suntharalingam, G. et al (2006) *N. Engl. J. Med.* 355, 1018–1028
- [2] Lubder, F. et al. (2003) *J. Exp. Med.* 197, 955–966
- [3] Dennehy, K.M. et al., (2006) *J. Immunol.* 176, 5725–5729
- [4] Tacke, M. et al. (1997) *Eur. J. Immunol.* 27, 239–247
- [5] Stefanova, I. et al. (2002) *Nature* 420, 429–434
- [6] Romer, P.S. et al. (2011) *Blood* 118, 6772–782
- [7] Lin, C.-H. & Hunig, T. (2003) *Eur. J. Immunol.* 33, 626–638
- [8] Beyersdorf, N. et al. (2005) *J. Exp. Med.* 202, 445–455
- [9] Sakaguchi, S. et al. (2006) *Immunol. Rev.* 212, 8–27
- [10] Andersson, J. et al. (2007) *Int. Immunol.* 19, 557–566
- [11] Tabares, P. et al. (2014) *Eur. J. Immunol.* 44, 1225–1236
- [12] Weirather, J. et al. (2014) *Circ. Res.* 115, 55–67
- [13] Na, S.Y. et al. (2015) *Stroke* 46, 212–220
- [14] Eastwood, D. et al. (2010) *Br. J. Pharmacol.* 161, 512–526
- [15] Gogishvili, T. et al. (2009) *PLoS ONE* 4, e4643

Bild: © istockphoto.com | Eraxion



**Abb. 5** Unterschiedliche Wirkungsweise von TNF-Blockern und CD28SA bei der Behandlung von Gelenkrheuma. Weil im Fall der Blockade (links) systemisch-neutralisierende mAb-Spiegel erreicht werden müssen, im Falle der Treg-Aktivierung jedoch nur eine niedrige Rezeptorbesetzung durch CD28SA erwünscht ist, benötigt man etwa 1000-fach weniger CD28SA als TNF-Blocker.

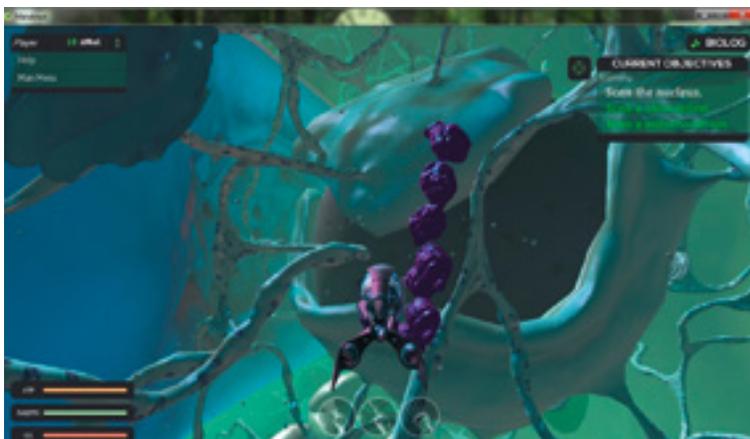


präsentiert Lab-Werkzeuge aus dem Internet

Praxis-Tipp

## Intrazellulär zocken

Im Jahr 2051 wird die ganze Welt von einem unbekanntem Pathogen heimgesucht, das alle Pflanzen auf dem Planeten zu vernichten droht. Doch auf mikroskopische Größe geschrumpft und in einem Mikrotauchboot lässt sich im Gewirr der Zellen vielleicht die Ursache der Bedrohung finden und so die Menschheit retten ...



Virtueller Flug durch die Zelle. In Kürze erreichen wir mit unserem Tauchboot den Zellkern.

**Metablast:** <http://metnet-mbl.gdcb.iastate.edu/index.php#download>  
Kostenlose Software. Sprache: Englisch, für Windows 7 oder 8 und Apple ab OS X Leopard

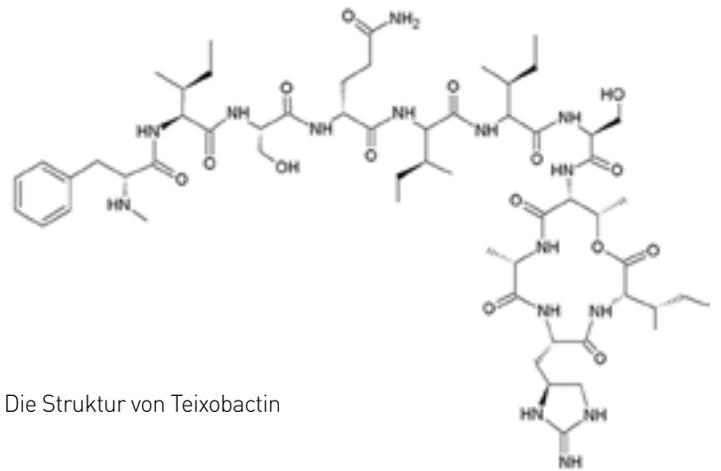
Das preisgekrönte virtuelle Spiel Metablast unternimmt den Versuch, die Komplexität der Zelle und des Stoffwechsels spielerisch zu vermitteln. Mit einem Mikrotauchschiff fliegt der Spieler durch das Cytoplasma und scannt Organellen und Proteinkomplexe. Dabei wird das Schiff schon mal ubiquitiniert und ist von da an vom Abbau durch das Proteasom bedroht. Man navigiert von einer zellulären Struktur zur nächsten, sammelt Informationen und erhält einen Überblick der räumlichen und metabolischen Zusammenhänge. Grafik und Musik des Spiels sind State of the Art. Auch die Steuerung entspricht der von aktuellen kommerziellen Computerspielen. Erwachsene mit Schwierigkeiten bei der Bedienung können sich gerne von 6-Jährigen helfen lassen. Eine Gruppe von Studenten und Angestellten der Iowa State University hat das NIH-geförderte Projekt unter der Leitung von Eve Wurtele ins virtuelle Leben gesetzt. Der Gruppe aus (Bio-) Informatikern, Biologen, Grafikern und Musikern ist dabei schlicht das beste Computerspiel zum Thema Zellbiologie gelungen. Ständige Updates werden gepflegt. Prof. Wurtele stellt in Interviews klar, dass das Spiel als Unterhaltung und Unterstützung zu konventionellen Lehrmethoden gedacht ist. Schülern, die anhand von Diagrammen und Texten nicht gut lernen, bietet es eine zusätzliche Art, die Zusammenhänge zu verstehen. Für deutsche Schüler besteht sicher eine Sprachbarriere, doch Studierende der Biologie und auch weiter Fortgeschrittene werden durchaus noch Spaß am virtuellen Abenteuer in der Zelle haben. (MM)

→ [pinksurfer@applichem.com](mailto:pinksurfer@applichem.com)

# naturstoff

## Teixobactin

ein mächtiger Gegner für *Staphylococcus aureus*



Die Struktur von Teixobactin

Die antibiotische Resistenz breitet sich schneller aus, als neue Wirkstoffe für die klinische Praxis entwickelt werden können. Sie begrenzt die effektive Einsatzzeit von Medikamenten und erfordert die kontinuierliche Entwicklung alternativer Substanzen. Die antimikrobielle Medikamentenentwicklung ist jedoch schwierig und oft erfolglos, weil diese Verbindungen nur schlecht in die Bakterienzellen gelangen und damit wirkungslos bleiben. Eine Gruppe amerikanischer und deutscher Wissenschaftler um K. Lewis hat nun ein Bodenbakterium unter einer Rasenfläche in Maine entdeckt, dessen antibiotisch wirksame Substanz selbst gegen resistente Bakterien wirksam ist. Etwa 99% aller in der Umwelt vorkommenden Bakterien lassen sich unter Laborbedingungen nicht kultivieren. Die Gruppe von K. Lewis entwickelte deshalb eine Methode, solche Organismen in ihrer natürlichen Umgebung zu kultivieren. Mit dem sogenannten iChip wurden gleichzeitig die Bakterien isoliert und kultiviert. Er schließt die Bakterien in kleine Kammern ein und vergräbt sie wieder im Boden. Durch Diffusion von Nährstoffen und Wachstumsfaktoren aus der Umwelt können so die Bakterien in ihrer natürlichen Umgebung wachsen. Die Extrakte von 10.000 isolierten Bakterienkolonien wurden so auf ihre antimikrobielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* geprüft. Am wirksamsten erwies sich das bisher unbekannte Bodenbakterium *Eleftheria terrae* aus der Rasenfläche in Maine, welches das Antibiotikum Teixobactin produziert. In Labortests und im Tierversuch zeigte es sich wirksam gegen ein weites Spektrum grampositiver Bakterien, darunter auch eine exzellente Aktivität gegen die Problemkeime von *Staphylococcus aureus* (MRSA), die gegen Methicillin resistent sind. Teixobactin hemmt die Zellwandsynthese, indem es an Lipid II (Vorstufe des Peptidoglycans) und Lipid III (Vorstufe der Zellwand-Teichonsäuren) bindet. Die Forscher erhielten keine mutierten Spezies von *Staphylococcus aureus* oder *Mycobacterium tuberculosis*, die gegen Teixobactin resistent gewesen wären. Die Wirksamkeit einschließlich gegen die schwer zu behandelnden Enterococci und *M. tuberculosis* liegt unter  $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ .

→ GS

Literatur: K. Lewis et al., *Nature* 2015, doi:10.1038/nature14098

# toxikologie



# Feinstaub in der Lunge

Automatisiertes Expositionssystem für Zellkulturen  
an der Gas-Flüssigkeits-Grenzschicht

Sonja Mülhopt<sup>1</sup>, Tobias Krebs<sup>2</sup>, Dr. Silvia Diabaté<sup>3</sup>,  
Christoph Schlager<sup>1</sup>, Dr. Hanns-Rudolf Paur<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Technische Chemie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT),  
<sup>2</sup> Vitrocell Systems GmbH, <sup>3</sup> Institut für Toxikologie und Genetik,  
Karlsruher Institut für Technologie

**Die gesundheitlichen Auswirkungen gasgetragener Nano- und Feinstpartikel werden kontrovers diskutiert. Um eine realitätsnahe Bewertung der Wirkung dieser Aerosole durch Bioassays mit menschlichen Lungenzellkulturen durchzuführen, wurde das voll automatisierte Vitrocell-Expositionssystem entwickelt: So können Aerosole reproduzierbar auf die Zellen aufgebracht werden, um anschließend die biologischen Wirkungen zu untersuchen.**

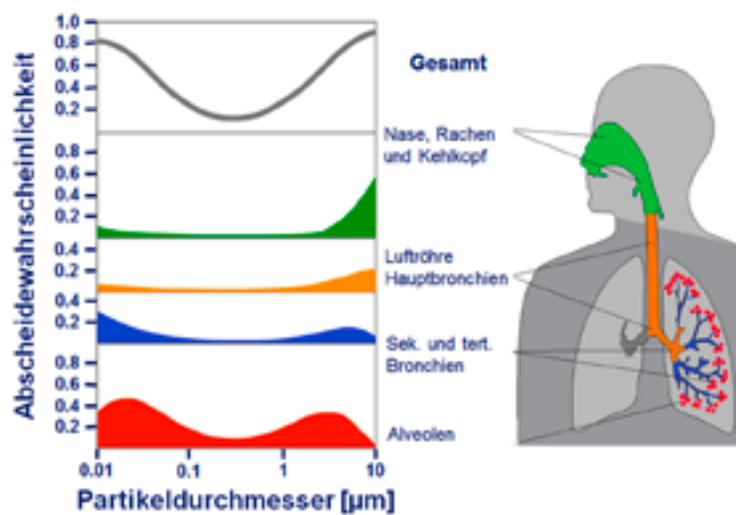
# toxikologie

## Neue Materialien – neue Chancen, neue Risiken?

Mit der Entwicklung der Messmethoden zu immer höheren Auflösungen und mit dem dadurch zunehmenden Verständnis für den submikronen Bereich hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten sowohl die Nutzung als auch die Risikobewertung von nanoskaligen Stoffen und Systemen stark verändert: Die Nanopartikeltechnologie eröffnet neue Möglichkeiten im Bereich der Materialwissenschaften, führt aber

in der großtechnischen Anwendung zu neuen Fragestellungen im Hinblick auf Arbeitsplatzsicherheit und Umweltschutz. Der Reiz von Nanopartikeln, also Partikeln, die gemäß der EU-Norm in mindestens einer Dimension kleiner als 100 nm ( $= 100 \times 10^{-9} \text{m}$ ) sind, liegt darin, dass sich die Mehrzahl ihrer Atome nicht mehr im Molekülinneren, sondern an der Außenfläche befindet und sich dadurch die makroskopischen Eigenschaften verändern können. Die Nanopartikel können z.B. erhöhte Löslichkeit und che-

mische Reaktivität sowie reduzierte Schmelzpunkte aufweisen. Auch Superparamagnetismus und höhere Brechungsindizes und damit größenabhängige Farbigkeit wurden beobachtet. Neben den oft gewünschten „neuen“ physikalischen Eigenschaften können diese Partikel aber auch neue biologische Eigenschaften aufweisen, d.h., sie können in einem biologischen System bisher unbekannte oder für diesen Stoff „untypische“ biologische Antworten verursachen wie z.B. Entzündungen. Bisher als unbedenklich eingestufte Stoffe können also aufgrund ihrer geringen Größe als Nanopartikel zu einem potenziell schädlichen Produkt werden.



**Abb.1** Abscheidegrade in Abhängigkeit der Partikelgröße für die verschiedenen Regionen des menschlichen Atemtrakts [9]

## Unerwünschte Nanopartikel

Aber auch ungewollt entstandene Nanopartikel werden immer mehr zum Problem: Durch die Verbesserung von Verbrennungssystemen und Filtertechnik in Industrie und Verkehr ist die Luftbelastung seit den 80er-Jahren zwar stark gesunken, aber gleichzeitig trat der Feinstaub messbar in den Vordergrund: Der Schwellenwert für die Feinstaubbelastung von  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , dessen Überschreitung an maximal 35 Tagen im Jahr erlaubt ist, wurde in Großstädten trotz der Einführung von Umweltzonen auch 2014 häufig überschritten. Dabei liegt dieser Wert noch deutlich über der Empfehlung der WHO. In epidemiologischen Studien kamen Dockery und Pope zu dem Ergebnis, dass die Luftverschmutzung mit Feinstäuben mit dem relativen Risiko von Erkrankungen und Todesfällen korreliert [1]. Im Rahmen mehrerer Studien konnten Wissenschaftler auch in Deutschland nachweisen, dass die Zahl der Atemwegs- und der Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit der Konzentration an Feinstaub zunimmt [2]. Feinstpartikel können tief in den menschlichen Atemtrakt eindringen und dort über ein Jahr verweilen, bevor die Abreinigungsmechanismen der Lunge sie wieder aus dem Körper transportieren (Abb. 1).

## Je kleiner, desto tiefer

Während Partikel zwischen 1 und 10 µm Durchmesser vor allem im Nasen-Rachen-Raum (grüne Kurve) und in den oberen Bronchien (gelbe Kurve) abgeschieden werden, dringen Partikel unter 1 µm Durchmesser bis in die sekundären und tertiären Bronchien (blaue Kurve) und die Alveolen (rote Kurve) vor, in denen sie dann eine mittlere Verweilzeit bis zum Abtransport durch die Reinigungsmechanismen der Lunge von ca. 400 Tagen haben. Der Alveolarraum, in dem der Gasaustausch von Luftsauerstoff in das Blut und Kohlendioxid in die Atemluft stattfindet, weist



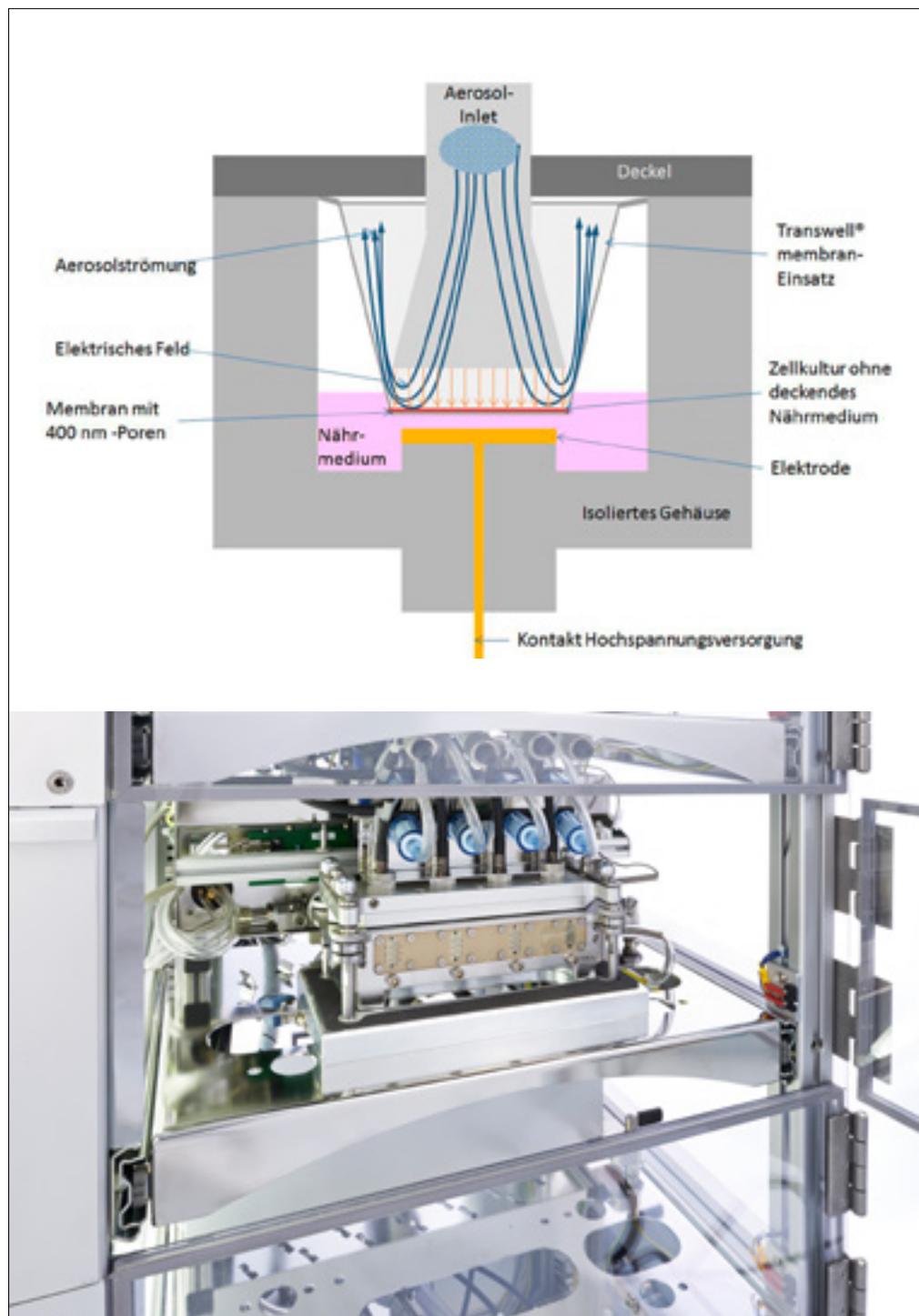
**Abb.2** Automatisiertes Expositionssystem zur reproduzierbaren Exposition von Bioassays an der Gas-Flüssigkeits-Grenzschicht. Links: Schematische Darstellung der verfahrenstechnischen Hauptkomponenten. Rechts: Foto des fertigen Produktes von Vitrocell Systems *Quelle: KIT; Vitrocell Systems GmbH*

beim Erwachsenen eine mittlere Gasaustauschfläche von 140m<sup>2</sup> auf. Da in diesem Bereich praktisch kaum Luftbewegungen vorherrschen, wird das Gas- und Partikelverhalten hauptsächlich durch Diffusionsprozesse charakterisiert.

### Wie Nanopartikel untersucht werden

Die Zusammenhänge zwischen den Partikelemissionen, ihrer Verweilzeit im menschlichen Körper und ihrer biologischen Wirkungen sind

daher Gegenstand intensiver Untersuchungen. Dabei werden neben epidemiologischen Studien Tierversuche durchgeführt, um systemische Effekte wie die Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersuchen zu können. Zunehmend werden Screening-Untersuchungen und Methodenentwicklungen auf Zellkulturbasis durchgeführt. Bei diesen Studien „im Glas“ (lateinisch: in vitro) werden die Zellkulturen den zu untersuchenden Partikeln ausgesetzt und nach einer definierten Inkubationszeit auf biologische Reaktionen



**Abb.3** Expositions-kammer mit Transwellkulturschale. Oben: Schematische Darstellung mit Elektrode unter dem Nährmedium und den Strömungslinien des Aerosolflusses über die Zellkultur. Unten: Foto eines 4er-Vitrocell-Moduls für drei 6-well-Inserts und eine Schwingquarzmikrowaage in der Schublade des Expositionssystems  
Quelle: KIT, Vitrocell Systems GmbH

## Ready-to-use Reagenzien ...



... und  
**CHEMIKALIEN**  
für jeden und  
den speziellen Bedarf!

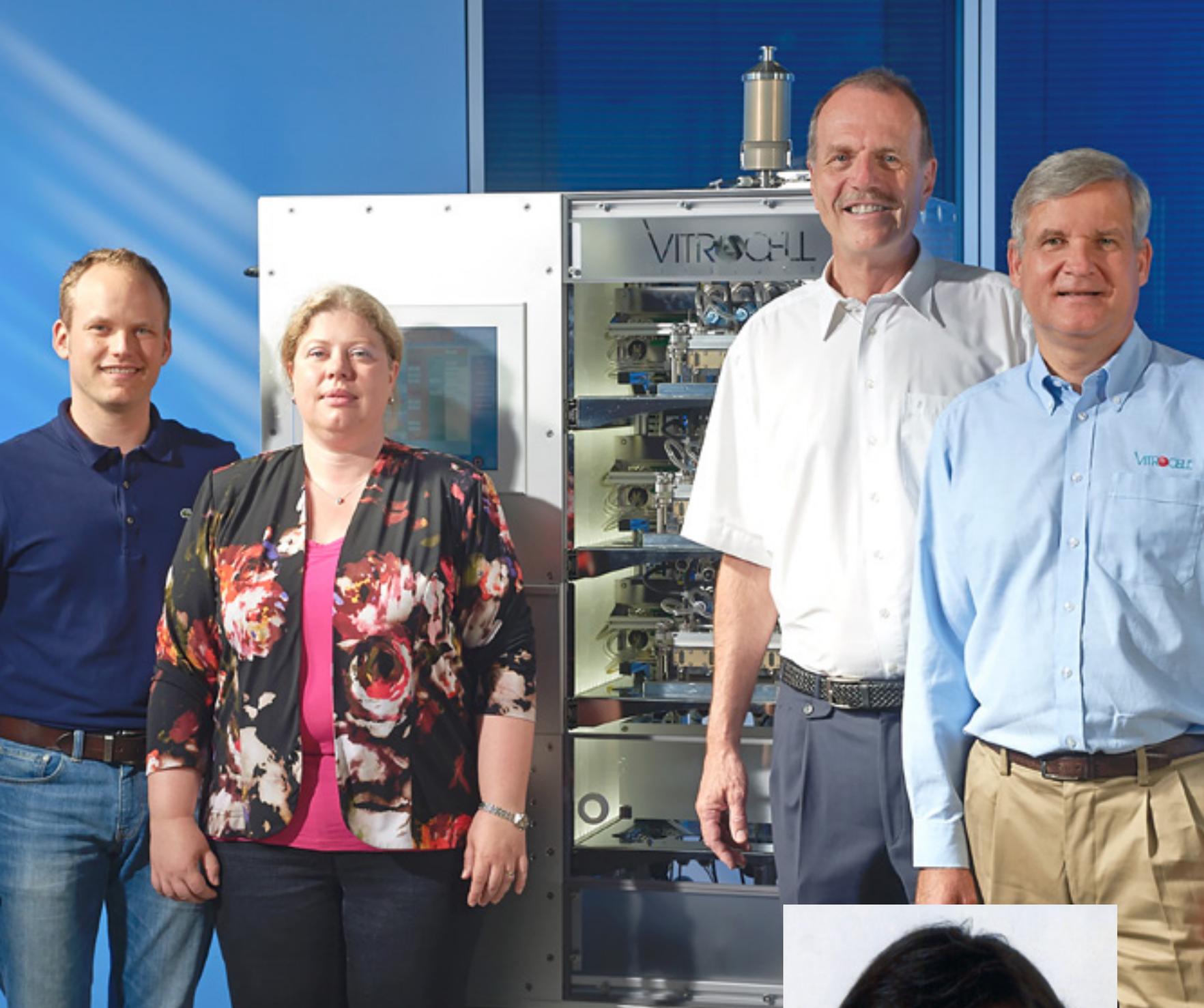


Direkt und kostenfrei bestellen  
unter 0800/5699 000  
oder  
[bestellungen@carlroth.de](mailto:bestellungen@carlroth.de)  
oder  
[www.carlroth.de](http://www.carlroth.de)

Laborbedarf - Life Science - Chemikalien

**Carl Roth GmbH + Co. KG**  
Schoemperlenstraße 3-5 - 76185 Karlsruhe  
Tel: 0721/5606 0 - Fax: 0721/5606 149  
info@carlroth.de - www.carlroth.de





Gruppenfoto v. l. n. r.: Christoph Schlager, Sonja Mühlhopt, Hanns-Rudolf Paur, Tobias Krebs  
Bild: KIT

**Christoph Schlager**, Jg. 1986, studierte an der Dualen Hochschule Baden-Württemberg Mannheim Maschinenbau – Verfahrenstechnik. Während des Studiums und seit seinem Abschluss 2012 arbeitet er am Institut für Technische Chemie des KIT an der Entwicklung des Expositionsverfahrens. Dabei begleitet er insbesondere den Einsatz des Expositionssystems bei großen Verbundmesskampagnen im Rahmen des Helmholtz-Virtuellen Instituts HICE an technischen Quellen wie Holzfeuerungen und Schiffsdiesel.

**Sonja Mühlhopt**, Jg. 1975, schloss 2000 ihr Studium der Verfahrenstechnik mit dem Diplom ab und erwarb 2014 ihren Master in Chemieingenieurwesen. Seit 2000 entwickelt sie am KIT im Institut für Technische Chemie in Kooperation mit der Firma Vitrocell Systems GmbH und dem Institut für Toxikologie und Genetik das Verfahren zur Aerosol-Exposition von Zellkulturen an der Gas-Flüssigkeits-Grenzschicht mit integrierter Online-Dosismessung. Seit 2012 leitet sie die Gruppe Expositionsverfahren.

**Hanns-R. Paur**, Jg. 1953, hat als Chemiker an der LMU in München promoviert und war als Postdoc an der UC Riverside in Kalifornien. Derzeit leitet er die Abteilung Aerosol- und Partikeltechnologie im Institut für Technische Chemie (ITC) des Karlsruher Instituts für Technologie. Seine wissenschaftlichen Arbeitsgebiete umfassen die Bildung, die Abscheidung und die Wirkung von ultrafeinen Partikeln. Er ist Vizepräsident der Gesellschaft für Aerosolforschung (GAeF) und berufenes Mitglied der Process-Net Fachgruppe Gasreinigung im VDI.

**Tobias Krebs**, Jg. 1956, studierte Wirtschaftsingenieurwesen und ist nach umfangreicher Industriepraxis seit 1997 in Entwicklung und Marketing von technologisch anspruchsvollen Produkten selbstständig. In das Arbeitsgebiet der In-vitro-Inhalationstoxikologie stieg er 1999 ein und gründete 2007 die Vitrocell Systems GmbH als eigenständiges Unternehmen. Heute ist Vitrocell ein führender Anbieter von Anlagen zur In-vitro-Exposition von Zellen des Atemtraktes sowie von Hautgewebe.



**Silvia Diabaté**, Jg. 1955, studierte Biologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und promovierte 1984 an der Universität Gießen. Seit 1998 beschäftigt sie sich mit toxikologischen Untersuchungen von Nanomaterialien am Institut für Toxikologie und Genetik am Karlsruher Institut für Technologie. In Kooperation mit dem Institut für Technische Chemie entwickelte sie das In-vitro-Verfahren zur Exposition von Lungenzellen an der Luft-Flüssigkeits-Grenzschicht.

**Tab. 1** Übersicht über erfolgreich eingesetzte und untersuchte Aerosole, Zellkulturen und biologische Effekte

<b>Aerosole</b>	<b>industrielle Nanopartikel</b>	Titandioxid, Siliziumdioxid, Silber, Platin	
	<b>Verbrennungsaerosole</b>	Emissionen aus Kaminofen, Schiffsdieselmotor, Scheitholzkessel, Pelletofen, Hausmüllverbrennungsanlage	
<b>Zellkulturen</b>	<b>menschliche Lungenepithelzellen</b>	A549, BEAS-2B, SK-MES-1	Ko-Kulturen aus Epithelzellen und Makrophagen und/oder Endothelzellen
	<b>Makrophagen</b>	THP-1, RAW264.7	
	<b>menschliche Endothelzellen</b>	HUVEC	
<b>biologische Effekte</b>	<b>Marker für Entzündungsprozesse</b>	Freisetzung von IL-8, IL-6, MCP-1, Expression von ICAM-1,	
	<b>Marker für Zytotoxizität</b>	Freisetzung von LDH, Reduktion von AlamarBlue	
	<b>Marker für oxidativen Stress</b>	Expression von HMOX-1	
	<b>Marker für Fremdstoffwechsel</b>	Expression von CYP1A1	

untersucht. Diese Antworten können in sehr frühem Stadium nachgewiesen werden, z. B. Veränderungen der metabolischen Vorgänge in Zellen oder können erst nach einiger Zeit auftreten wie z. B. die Ausschüttung von Zytokinen (Botenstoffe), die als Marker für entzündliche Prozesse bekannt sind.

## Das ALI-Verfahren

Bei toxikologischen Standardverfahren werden die Partikel im Nährmedium, das zur Kultivierung der Zellen benötigt wird, suspendiert und auf die Kulturen gegeben. Für die Untersuchung von Zellen, die aus Organen ohne Luftzutritt den Partikeln ausgesetzt werden können wie z. B. Darmzellen, ist diese Methode gut geeignet. Für die Inhalationstoxikologie gasgetragener Partikel aber ist diese sogenannte „submers“-Methode (submers=unter einer Flüssigkeit) weniger geeignet. Zum einen ist die vollständige Bedeckung von Lungenzellen mit Flüssigkeit unphysiologisch, weil die Zellen in der Lunge nur mit einem dünnen Flüssigkeitsfilm bedeckt sind. Zum anderen werden die Partikel sowohl bei der Probenahme als auch bei der Applikation auf die Zellen durch das Kulturmedium stark beeinflusst, was die biologische Wirksamkeit deutlich verändern kann. Da die Partikel in der Flüssigkeit als Kolloid vorliegen bzw. teilweise agglomerieren, kann die auf den Zellen deponierte Dosis nicht exakt bestimmt werden. Daher wird seit einigen Jahren eine andere Technik verwendet, in der die Zellen an ihrer Gas-Flüssigkeits-Grenzschicht, d. h. die Zellen sind nur mit einem dünnen Flüssigkeitsfilm bedeckt, exponiert werden. Diese sogenannte ALI-Exposition (ALI=Air-Liquid-Interface) ist realitätsnäher und besser reproduzierbar. Insbesondere sind hier die Dosisverhältnisse besser definiert [3, 4].

## Das bedienerfreundliche, automatisierte Expositionssystem

Am KIT wurde in Kooperation mit der Firma Vitrocell Systems GmbH (Waldkirch) ein automatisiertes Expositionssystem für ALI-Expositionen entwickelt (Abb. 2). Dieses System ermöglicht sowohl die reproduzierbare Probenahme und Konditionierung von Aerosolen als auch die Exposition der Zellkulturen unter Bedingungen, die der menschlichen Lunge nachempfunden sind. Zusätzlich kann online die Dosis ermittelt werden [5]. Für die ALI-Exposition wurden Bioassays entwickelt und zur Untersuchung von Feinstpartikelemissionen aus Industrie [6, 7] sowie für Nanopartikel [8] angewendet.

Zunächst wird aus dem jeweiligen Prozess eine Probe des zu untersuchenden Aerosols mit einem Volumenstrom von 1 m<sup>3</sup>/h entnommen und im ersten Schritt durch einen PM2,5-Low-Volume-Impaktor geleitet. Ziel der Vorabscheidung größerer Partikel ist, die Deposition in den oberen Atemwegen zu simulieren und zu vermeiden, dass einzelne große Partikel einen nicht reproduzierbaren Beitrag zur deponierten Masse verursachen und so die Analyse mit dem Bioassay beeinträchtigen. Danach wird durch Wasserdampfdosierung die relative Feuchte auf einen Wert von 85%r.H. eingestellt, um die Zellkulturen vor dem Austrocknen zu schützen. Das befeuchtete Aerosol strömt zur Stabilisierung in einen Partikelreaktor. Auf drei Ebenen befinden sich jeweils Probenahmesonden zur isokinetischen Probenahme, von denen das konditionierte Aerosol anschließend in die einzelnen Expositionskammern der Vitrocell-Module geleitet wird. Zusätzliche Probenahmepunkte stehen für eine externe Partikelmesstechnik wie z. B. Mobilitätsanalysatoren oder eine Filterprobenahme für Elektronenmikroskopieproben zur Verfügung. Die Vitrocell Module sind das Herz-

stück des Systems: In ihnen werden die apikal auf Membraneinsätzen kultivierten Zellkulturen mit dem Aerosol beaufschlagt, während sie basal mit dem Nährmedium versorgt werden (Abb. 3). Alle Komponenten werden gleichmäßig auf 37°C temperiert. Zur Steigerung der Depositionseffizienz besteht die Möglichkeit, durch eine Elektrode unterhalb des Nährmediums eine Hochspannung anzulegen. Durch das so zwischen Aerosolinlet und Zellkultur erzeugte elektrische Feld werden geladene Partikel durch die elektrischen Kräfte verstärkt auf der Zellkultur deponiert.

Alle Flüsse werden durch integrierte Mass-Flow-Controller gesteuert. Die Bedienung des Gerätes erfolgt über einen Touch-Screen-Monitor. Die intuitive HMI (human-machine interface) Oberfläche für alle Steuerungs- sowie Datenerfassungsfunktionen wurde eigens für das Gerät entwickelt. Es besteht die Möglichkeit, das System in ein Netzwerk einzubinden.

Die Anlage ist bereits in zwei EU-Projekten (NanoMILE und QualityNano) sowie in dem virtuellen Institut der Helmholtz-Gemeinschaft (HICE) im Einsatz. Hierbei wurden bereits umfangreiche Erfahrungen mit Nano-Aerosolen gewonnen.

## Fazit

Die bisherigen Erfahrungen mit dem automatisierten Expositionssystem zeigen, dass die Wirkungen von Nanopartikeln auf menschliche Lungenzellen reproduzierbar analysiert werden. Zahlreiche Gruppen aus europäischen Laboren haben Erfahrungen mit der neuen Technologie gesammelt. Da mit dem neuen System nun realitätsnahe Expositionen möglich sind, wird erwartet, dass erstmals eine valide Datenbasis zur Bewertung der von Feinstaubemissionen und Nanomaterialien durch In-vitro-Experimente geschaffen wird und die Anzahl von Tierversuchen in diesem Bereich reduziert werden kann.

→ [sonja.muelhopt@kit.edu](mailto:sonja.muelhopt@kit.edu)

### Literatur

- [1] Dockery, D. W. et al. (1993) *New England Journal of Medicine* 329, 1753–1759
- [2] Kappos, A. et al. (2004) *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 399–407
- [3] Paur, H.-R. et al. (2011) *Journal of Aerosol Science* 42, 668–692
- [4] Nel, A. et al. (2013) *Accounts of chemical research* 46, 607–621
- [5] Müllhopt, S. et al. (2009) *Journal of Physics: Conference Series* 170, S.012008/1–4
- [6] Diabaté, S. et al. (2008) *Alternatives to Laboratory Animals* 36, 285–298
- [7] Fritsch-Decker, S. et al. (2011) *Particle and Fibre Toxicology* 8,
- [8] Panas, A. et al. (2014) *Beilstein Journal of Nanotechnology* 5, 1590–1602
- [9] Kreyling, W. G. et al. (2006) *Journal of Nanoparticle Research* 8, 543–562

Bild: © istockphoto.com | CDH\_Design

# mykotoxine

## Vom Feld in die Flasche

Wie lässt sich die Qualität von Bier sichern?

Prof. Dr. Michael Rychlik<sup>1</sup>, Katharina Hofer<sup>2</sup>, Dr. Martina Gastl<sup>3</sup>, Katharina Habler<sup>1</sup>, Cajetan Geißinger<sup>3</sup> und Dr. Michael Hess<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lehrstuhl für Analytische Lebensmittelchemie, Technische Universität München

<sup>2</sup>Lehrstuhl für Phytopathologie, Technische Universität München

<sup>3</sup>Lehrstuhl für Brau- und Getränketechnologie, Technische Universität München

**Bier ist ein wichtiger Bestandteil deutscher Kultur. Nicht nur aufgrund des Reinheitsgebotes verbinden wir das Getränk mit Begriffen wie „ursprünglich“, „rein“ und „frei von Schadstoffen“. Als ein Getreideprodukt ist Bier jedoch nicht frei von mit dem Anbau, der Lagerung und der Verarbeitung von Getreide zusammenhängenden Besonderheiten. Eines der Probleme, mit dem fast alle Getreideprodukte konfrontiert sind, ist das Wachsen von Schimmelpilzen und den damit einhergehenden möglichen Qualitätseinbußen.**



# mykotoxine

Die hierbei wichtigste Pilzgattung sind die Fusarien, die Getreide bevorzugt während der Blüte infizieren, aber auch sogenannte Schwärzepilze, die bei feuchter Abreife oder Lagerung die Getreidekörner mit einem unerwünschten Besatz

überziehen. Anfällig ist insbesondere der Weizen, aber auch die Braugerste bleibt nicht verschont (Abb. 1). So konnte in der Ernte 2007 eine extrem starke Fusarienkontamination beobachtet werden, die mit einer verstärkt auftretenden Sympto-

matik (v. a. rot und schwarz verfärbte Körner, siehe Abb. 2) einherging. Auch in der Ernte 2010 trat bei Gerste eine sehr starke Kontamination mit Schwärzepilzen auf; bei Weizen erreichte das Auftreten an roten Körnern teilweise ein so großes Ausmaß, dass die Ware größtenteils nicht zu Brauzwecken verwendet werden konnte.



**Abb. 1** Mit *Fusarium avenaceum* befallene Gerstenähre (links) im Vergleich zur gesunden Kontrolle (rechts)



**Abb. 2** Mit *Fusarium* befallene, rote Gerstenkörner (oben) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (unten)



**Abb. 3** Im Gewächshaus gezogene Gerste nach der Inokulation mit *Fusarium*



**Abb. 4** Keimende Gerste im Verlauf des Mälzens



**Abb. 5** Kapillarelektrophorese (Lab-on-Chip mit Offgel®, zweidimensionale Gelelektrophorese), die eine Proteincharakterisierung der Malze ermöglicht

## Risiken durch Fusarien und ihre Metaboliten

Zur Kontrolle von Ährenfusariosen ist aber für die Gerste kein wirksames Fungizid bzw. keine resistente Sorte verfügbar. Ein Fusarienbefall kann jedoch die Qualität der Rohfrucht Gerste drastisch verschlechtern. So werden von Fusarien gebildete Metaboliten (sogenannte Hydrophobine) zum einen für das von den Brauern gefürchtete Gushing verantwortlich gemacht, d. h., für das spontane Übersäumen des Bieres beim Öffnen der Flasche. Zum anderen produzieren Fusarien eine Reihe von Mykotoxinen, von denen in der EU bisher nur das Deoxynivalenol (DON) in seiner Höchstmenge begrenzt ist. So ist in Getreide, das für die Weiterverarbeitung vorgesehen ist, ein Wert von 1250 µg/kg DON geduldet. Entsprechend wird für Bier unter der Annahme einer durchschnittlichen Zugabe von 10% Malz eine Höchstmenge von 125 µg DON/L akzeptiert.

Neben den direkt von den Pilzen erzeugten Metaboliten finden sich in Lebensmitteln auch sogenannte „modifizierte Mykotoxine“ wie das DON-3-Glucosid. Dieses wird bei Metabolisierung durch Pflanzen aus den ursprünglichen Toxinen gebildet [1]. Diese „modifizierten Mykotoxine“ können direkt toxisch sein oder aus ihnen kann das Ursprungstoxin im Magen-Darm-Trakt des Menschen freigesetzt werden. So können zusätzliche Risiken durch diese Substanzen entstehen, ohne dass diese gesetzlich geregelt oder zum Teil analytisch erfassbar sind.

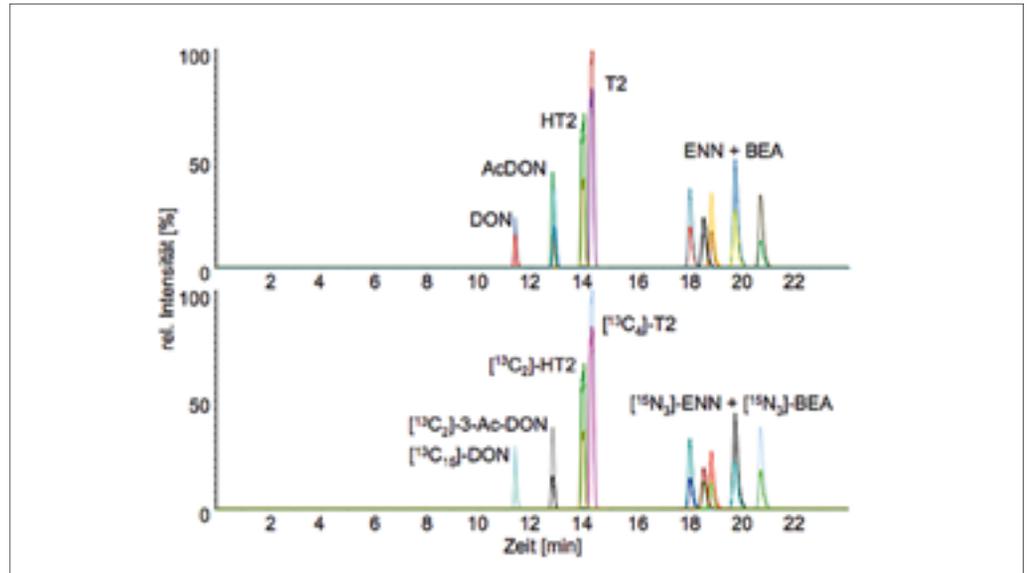
Neben dem genannten DON und seinem Glucosid können Fusarien noch andere Toxingruppen wie weitere Trichothecene, Zearalenon, Moniliformin, Enniatine, Beauvericin und Fumonisine bilden.

Die Erkennung und Beurteilung einer Fusarienbelastung auf dem Feld und bei der Warenannahme durch Brauereien ist extrem schwierig. Bisher wird der Befall bzw. die Intensität des Befalls mit Schimmelpilzen hauptsächlich über eine Handbonitur (dient u. a. auch zur Erkennung von Kornanomalien wie Auswuchs oder Zwiewuchs), also mithilfe einer rein optischen Erkennung erfasst, um letztendlich auf die Intensität des Befalls rückzuschließen. Mit dieser Methodik wird jedoch nur die sichtbare Sympto-

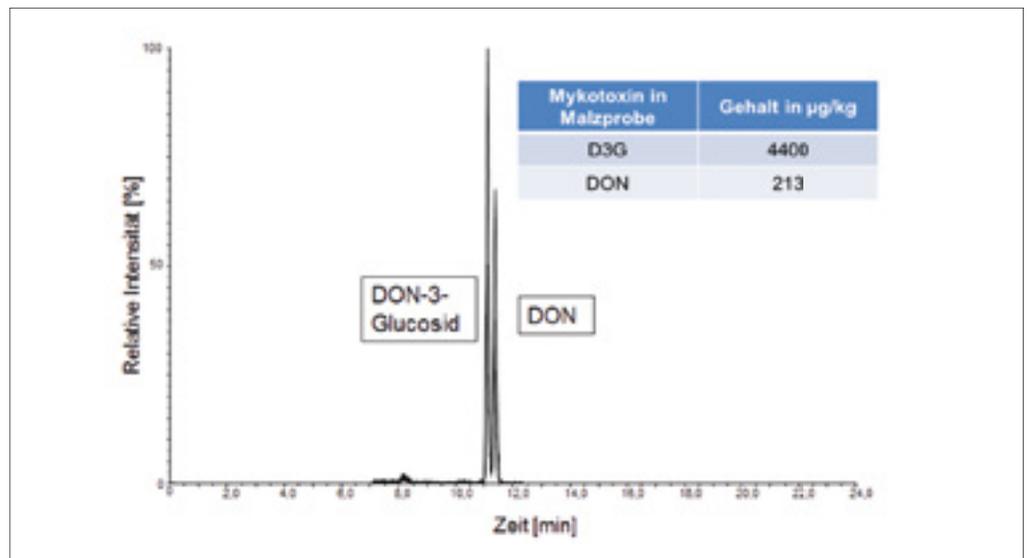
matik (sichtbarer Besatz – rote, weiße, lachsfarbene oder schwarze Körner) erfasst; Kontaminationen, die keine Kornverfärbungen hervorrufen, bleiben unerkannt.

### Lösungsansatz – systematische Analyse des Fusarienbefalls

Daher haben sich an der Technischen Universität München die Lehrstühle für Brau- und Getränke-technologie, Phytopathologie und Analytische Lebensmittelchemie zusammengeschlossen, um systematisch die Zusammenhänge zwischen Art und Intensität des Fusarienbefalls (Spektrum an *Fusarium*-Arten), Symptomatik (z.B. rote und schwarze Körner) und Metaboliten (Mykotoxine, Schlüsselproteine, Abwehrsubstanzen) von der Rohware über den Verarbeitungsprozess hinweg zu erfassen. Die Untersuchungen erfolgen sowohl an Gerstenmustern aus der Praxis, um den Status quo zu erfassen, als auch an gezielt inokuliertem Probenmaterial (Inokulationen im Gewächshaus = Reinkontaminationen – Inokulation mit einer *Fusarium*-Spezies) und Feldinokulationen (Mischkontaminationen mit einer Hauptspezies), um eine umfassende und systematische Datenbasis zu erheben. Die Auswahl der *Fusarium*-Spezies erfolgt aufgrund einer Differenzierung im Toxinbildungsvermögen. Des Weiteren sollen durch Pilzkontamination hervorgerufene Veränderungen in der Verarbeitbarkeit (Lösungsverhalten im Mälzungsprozess mit Fokus auf die proteolytische Lösung) untersucht werden. Der vorhandene Fusarienbefall bzw. der mikrobielle Besatz wird durch klassische und molekulare Methoden in phytopathologischen Untersuchungen genau differenziert. Neben der molekularen Diagnostik werden die Intensität des Befalls sowie die resultierende Symptomatik mittels der



**Abb. 6** LC-MS/MS-Chromatogramm als Teil der Multi-Stabilisotopenverdünnungsanalyse (SIVA) zur Quantifizierung der wichtigsten *Fusarium*toxine



**Abb. 7** LC-MS/MS-Chromatogramm eines Malzextrakts mit dem Nachweis von Deoxynivalenol (DON) und dem modifizierten Mykotoxin DON-3-glucosid

INDIVIDUELLE HISTO-PATHOLOGIE  
EINRICHTUNGEN

MADE IN  
GERMANY

**KUGEL medical GmbH & Co. KG**  
Hermann-Köhl-Straße 2a  
DE-93049 Regensburg

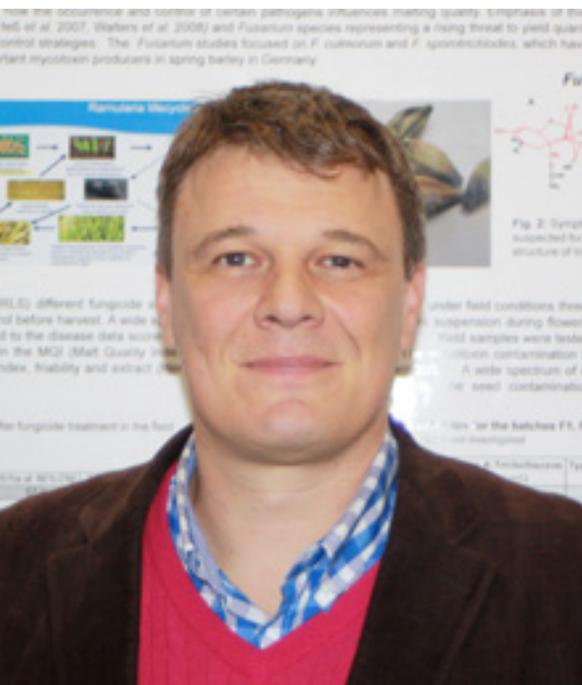
Telefon 09 41/20 86 48-0  
Telefax 09 41/20 86 48-29  
E-Mail [info@kugel-medical.de](mailto:info@kugel-medical.de)  
Internet [www.KUGEL-medical.de](http://www.KUGEL-medical.de)

**KUGEL**  
medical

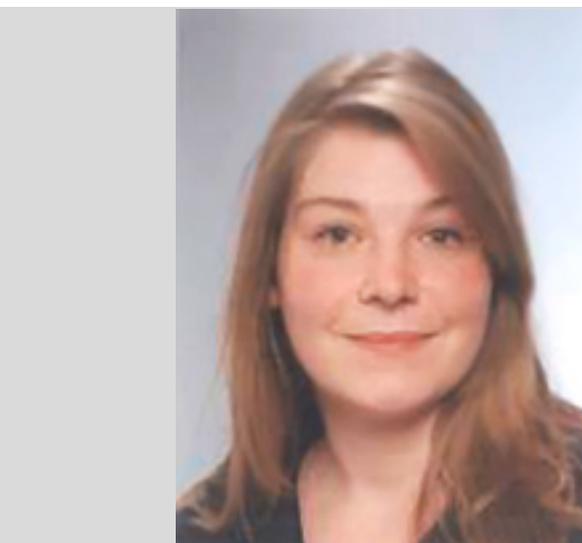
# mykotoxine



**Michael Rychlik**, Jg. 1964, studierte Lebensmittelchemie an der Universität Kaiserslautern. Er promovierte an der Technischen Universität München, wo er sich 2003 für das Fachgebiet Lebensmittelchemie habilitierte. 2008 wurde er wissenschaftlicher Leiter der Bioanalytik Weihenstephan und 2010 zum Universitätsprofessor und Ordinarius am Lehrstuhl für Analytische Lebensmittelchemie am Wissenschaftszentrum Weihenstephan der TU München ernannt. Er lehrt Lebensmittelchemie an der TU München und hielt bzw. hält Lehrveranstaltungen an der Universität Erlangen und der University of Queensland, Australien. Er ist Träger des wiss. Förderpreises der Deutschen Großbäckereien und des Kurt-Täufel-Preises der Lebensmittelchemischen Gesellschaft. Seit 2014 ist er Vorsitzender der Kommission für Kontaminanten und andere gesundheitlich unerwünschte Stoffe in der Lebensmittelkette am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin.



**Michael Heß**, Jg. 1968, studierte Agrarwissenschaften an der Technischen Universität München in Weihenstephan und promovierte am Lehrstuhl für Phytopathologie im Bereich Phytomedizin. Nach zwischenzeitlichen Tätigkeiten in der Pflanzenschutzindustrie betreut er seit 2003 am Lehrstuhl verschiedene nationale und internationale Projekte und Kooperationen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenwissenschaften und Anwendung. Er konzentriert sich als Arbeitsgruppenleiter in der Epidemiologie auf die Diagnostik und Kontrolle von Krankheiten in Getreide, Mais, Gurken und Erbsen. Dabei gilt es, bestehende integrierte Pflanzenschutzsysteme zu erweitern und an die neuen Herausforderungen der wirtschaftlichen Veränderungen und des Klimawandels anzupassen. Seit 2006 engagiert er sich besonders für ein durchgehendes Qualitätsmanagement in der Braugerste von der Rohstoffherzeugung bis zur Verarbeitung.



**Martina Gastl**, Jg. 1974, absolvierte eine Lehre als Brauerin und Mälzerin und studierte im Anschluss Brauwesen und Getränketechnologie an der Technischen Universität München, wo sie im Anschluss promovierte. Derzeit habilitiert sie sich für dieses Fachgebiet. Sie arbeitete seit 2002 als wissenschaftliche Angestellte und war als Laborleiterin tätig. Seit 2009 leitet sie die Arbeitsgruppe Rohstofftechnologie am Lehrstuhl für Brau- und Getränketechnologie.

in der Praxis üblichen Handbonitur erfasst. Die gebildeten Fusarientoxine und deren Metaboliten werden durch LC-MS/MS mithilfe einer Kombination aus Stabilisotopenverdünnungsanalysen (SIVA) und Matrixkalibrierungen quantifiziert. Ergänzende Genexpressionsstudien von Proben der Reininokulationen dienen dazu, Hinweise auf die Entstehung der für den Verlauf des Mälzungsprozesses relevanten Metabolite zu erhalten.

Durch die Erfassung der Zusammenhänge zwischen Fusarienbefall, Symptomatik und Mykotoxinbelastung im Rohstoff Braugerste über den Mälzungsprozess hinweg bis zum Produkt Malz und letztendlich zum Bier soll eine verbesserte Qualitätskontrolle und Produktsicherheit erzielt werden.

## Bisherige Ergebnisse

Für die systematische Erzeugung definierter Gersten-, Malz- und Bierproben mussten zunächst vom Lehrstuhl für Phytopathologie Verfahren zur reproduzierbaren Inokulation von Gerstenpflanzen im Gewächshaus (Abb. 3) und auf dem Feld entwickelt werden. Der Lehrstuhl für Brau- und Getränketechnologie vermälzte (Abb. 4) und verbrauchte die einzelnen Inokulationen, um in einer Art Stufenkontrolle die technologischen Schritte verfolgen zu können. In einer Pilotstudie wurde dieses Vorhaben bereits am Beispiel der Enniatine und von Beauvericin erfolgreich getestet [2]. Daneben wurde eine Kapillarelektrophorese zur Auftrennung und Erfassung von Proteinen etabliert, die zur Beurteilung von Malzqualitätsmerkmalen beiträgt (Lab-on-Chip mit Offgel®, s. Abb. 5). Der Lehrstuhl für Analytische Lebensmittelchemie integrierte schließlich die wichtigsten Fusarientoxine in Gerste in eine Multi-SIVA, in der SIVAs mit Matrixkalibrierung kombiniert wurden (Abb. 6). Die bisherigen Ergebnisse des Projekts ergaben bei Praxismustern und inokulierten Proben eine schlechte Korrelation der Handbonitur (d.h. Anzahl an roten und schwarzen Körnern) mit der DNA von bisher im Fokus stehenden Fusarienarten und den von ihnen produzierten Toxinen DON, T2- und HT2-Toxin. In den definiert inokulierten Gersten wurden die DNA der entsprechenden Spezies und die bekannten Toxine quantifiziert: *Fusarium culmorum* und *F. graminearum* produzierten DON, *F. sporotrichioides* und *F. langsethiae* T2- und HT2-Toxin und *F. avenaceum* sowie *F. tricinctum* Enniatine und Beauvericin. Bei den Produzenten der Typ-B-Trichothecene konnte daneben festgestellt werden, dass insbesondere beim Mälzen aus DON das modifizierte Mycotoxin DON-3-glucosid er-

zeugt wurde und den Gehalt an DON weit übersteigen konnte (Abb.7). Aus den so erzeugten Malzen wird aktuell Bier gebraut und der Verbleib der Toxine bei den Einzelprozessen verfolgt. Damit können in Zukunft die Möglichkeiten untersucht werden, wie die Qualität von Bier hoch bleibt.

→ [michael.rychlik@tum.de](mailto:michael.rychlik@tum.de)

**Literatur**

- [1] Rychlik, et al. (2014) *Mycotoxin Res.* 30, 197-205, open access, DOI 10.1007/s12550-014-0203-5
- [2] Hu, L. et al. (2014) *LWT - Food Sci. Technol.* 56, 469-477

Bild: © istockphoto.com | artjazz



**Förderung**

Dieses Projekt wird von der Wissenschaftsförderung der Deutschen Brauwirtschaft e. V. (Wifö), dem Forschungskreis der Ernährungsindustrie (FEI) und der Allianz Industrie Forschung (AIF) aus Mitteln des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie gefördert (Projekt AiF 17221 N).

Katharina Hofer (links), Jg. 1987, ist Doktorandin am Lehrstuhl für Phytopathologie der Technischen Universität München. Zuvor erlangte sie einen Bachelorabschluss in Landnutzung und schloss darauf den Masterstudiengang der Agrarwissenschaften ab. Seither beschäftigt sie sich u.a. mit dem Fusarium-Komplex an Gerste. Katharina Habler (Mitte), Jg. 1987, studierte Lebensmittelchemie an der Technischen Universität München und ist seit 2013 Doktorandin am Lehrstuhl für Analytische Lebensmittelchemie (TUM). Sie beschäftigt sich mit der Analytik (LC-MS/MS) von Mykotoxinen in Gerste, Malz und Bier. Nach einer Ausbildung zum Brauer und Mälzer studierte Cajetan Geißinger (rechts), Jg. 1983, Brauwesen und Getränketechnologie an der TUM. Seit April 2012 beschäftigt er sich am Lehrstuhl für Brau- und Getränketechnologie (TUM) mit dem Einfluss von Fusarienkontaminationen auf die Qualitätsmerkmale von Braugetreide.

**Qualität, auf die Sie vertrauen können!**

**Exakte Analysen erfordern hochgenaue Messgeräte: BLAUBRAND®**

- Individuell justierte Volumensmessgeräte
- Lange Lebensdauer
- Hochwertige Rohkörper und Qualitätsdruckfarben
- Computergesteuerte Fertigungsanlagen
- Mit Chargen- oder USP-Zertifikat, auf Wunsch mit Einzelzertifikat oder DAkkS-Kalibrierschein

Weitere Info unter [www.brand.de](http://www.brand.de)

# BLAUBRAND®

BRAND GMBH + CO KG
Postfach 11 55 · 97861 Wertheim · Tel.: +49 9342 808-0 · [info@brand.de](mailto:info@brand.de) · [www.brand.de](http://www.brand.de)

# mikrobiomanalys



**André Frontzek**, Jg. 1970, studierte Chemie an der Ruhr-Universität Bochum und promovierte 2000 im Bereich Biochemie. Anschließend war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Deutschen Forschungszentrum für Darmkrebs in Bochum und bei der Esplora GmbH in Darmstadt. Seit November 2002 ist er technischer Leiter der PCR-Abteilung im MVZ Dr. Stein + Kollegen in Mönchengladbach. Hier ist er für die Koordination der Routinediagnostik und Entwicklung neuer molekularbiologischer Testverfahren verantwortlich. 2007 gründete er zusammen mit Dr. Lothar Kruska die Abteilung „Das Bierlabor“, die auf Analysen in der Getränke- und Lebensmittelindustrie spezialisiert ist.

# Die Sequenz im Bier

Biofilmanalyse in der Getränke- und Lebensmittelindustrie  
via Next Generation Sequencing

Dr. André Frontzek

Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Dr. Stein u. Kollegen

**Die Entstehung von Biofilmen ist ein ernstzunehmendes Problem in der Getränke- und Lebensmittelindustrie. Nahezu jede Produktionsstätte weist kritische Bereiche (Schwachpunkte) auf, die ihre Bildung begünstigen. Biofilme sind ein Indiz für nicht greifende Reinigungsmaßnahmen. Sie mindern die Produktqualität und im schlimmsten Fall enthalten sie gesundheitsschädliche Keime. Wer sich davor schützen möchte, sollte im Vorfeld klären, welches Keimspektrum in der Produktionsstätte vorliegt.**

## Wie entstehen Biofilme?

Biofilme sind mikrobielle Lebensgemeinschaften, die sich aus Bakterien und Pilzen zusammensetzen können. Induktions-, Akkumulations- und Existenzphase sind die drei Phasen der Entstehung und Ausbildung eines Biofilms [1,2]. Die Induktionsphase beginnt mit der zufälligen Ansiedlung von Mikroorganismen an einer feuchten Grenzfläche. Die Mikroorganismen vermehren sich und produzieren dort eine extrazelluläre polymere Substanz (EPS), die nach Kontakt mit Flüssigkeit ein Hydrogel bildet. Die daraus resultierende Schleimschicht bietet den Mikroorganismen einen besseren Halt und schützt sie gleichzeitig vor äußeren Einflüssen. In der Akkumulationsphase wird die Schleimschicht dann von weiteren Keimen besiedelt, die sich dort vermehren und flächenmäßig als Film ausbreiten. Im späteren Stadium der Akkumulationsphase wachsen die Biofilme dann auch mehrschichtig auf und bilden komplexe dreidimensionale Strukturen. Von der Existenzphase spricht man, wenn ein Biofilm voll ausgereift ist. Der Biofilm kann sich jetzt nur noch begrenzt

ausdehnen, da sich ein Gleichgewicht zwischen Zuwachs und Abbau von Biofilmmaterial eingestellt hat. Auch in der Existenzphase sind Biofilme sehr dynamische biologische Systeme. Es wird kontinuierlich neue Biomasse aufgebaut, es lösen sich aber auch regelmäßig ganze Teile eines Biofilms, die dann zu Produktverunreinigungen führen können.

## Biofilmanalyse mit Kulturverfahren

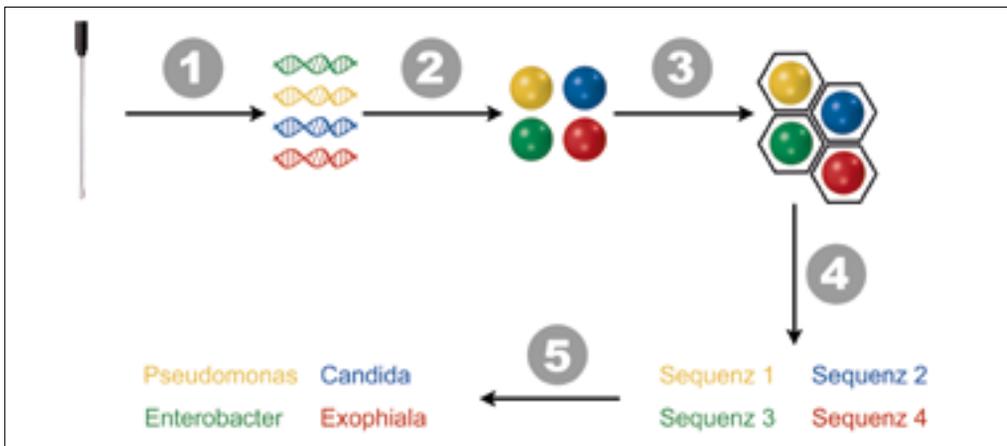
Für die Untersuchung von Biofilmen wird eine Vielzahl optischer und spektroskopischer Verfahren herangezogen. Aufgrund hoher Geräte- und Untersuchungskosten sind sie derzeit jedoch vorwiegend wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten. Den höchsten Stellenwert wird immer noch den kulturellen Analysen eingeräumt. Mit der entsprechenden Ausrüstung können sie in jedem Betrieb durchgeführt werden. Jedoch besteht der Nachteil eines enormen Arbeitsaufwandes, selbst wenn nur die Hauptbestandteile eines Biofilms bestimmt werden. Schnell kommen mehrere Dutzend Kulturplatten und Flüssigkulturen zusammen, die dann sehr zeitaufwändig mikroskopisch oder biochemisch zu untersuchen sind. Zusätzliche Hilfsmittel wie die MALDI-TOF-Analyse oder Sanger-Sequenzierung sind zwar mittlerweile in der Routinediagnostik einiger Labore angekommen, aber auch diese Methoden sind eher für die Analyse kleiner Probenserien gedacht. Hinzu kommt, dass Biofilme „Schläfer-Bakterien“ enthalten, die zwar lebensfähig sind, aber in der klassischen Kultur nicht angereichert werden können. Diese VBNC-Formen (Viable but not culturable) stellen ihre Stoffwechselaktivität nahezu vollständig ein, können aber jederzeit wieder reaktiviert werden.

Neue Ansätze in der Biofilmanalytik

## Neue Ansätze in der Biofilmanalytik

Eine gute Alternative zu den Kulturverfahren stellen Mikrobiomanalysen dar, die eine direkte Analyse der Biofilme ermöglichen. Mikrobiomanalysen werden derzeit vorwiegend in wissenschaftlichen Einrichtungen durchgeführt. Sie bieten nicht nur neue Einblicke in die komplexe Welt der Mikroorganismen, sondern haben da-

# mikrobiomanalys



**Abb. 1** Mikrobiomanalyse von Biofilmen und Next Generation Sequencing. In den letzten Jahren wurden viele neue Verfahren der Hochdurchsatzsequenzierung entwickelt, die sich unter dem Begriff Next Generation Sequencing (NGS) zusammenfassen lassen [4]. Sie beruhen alle auf der Idee der massiven parallelen Sequenzierung von DNA-Fragmenten in einem einzigen Sequenzierlauf. Zunächst in der Forschung insbesondere für die Sequenzierung ganzer Bakteriengenome eingesetzt, hat die Anwendung von NGS mittlerweile das gesamte Feld der Molekularbiologie revolutioniert. Bei den Mikrobiomanalysen hat sich ein Sequenzierverfahren durchgesetzt, das mit den GS FLX- oder GS Junior-Systemen der Firma 454 Life Science durchgeführt wird [5] (siehe Infokasten).

neben ein gewaltiges Potenzial für die Identifizierung und Entwicklung neuer biotechnologischer oder pharmazeutischer Produkte [3]. Als Mikrobiom wird die Gesamtheit der genetischen Information aller Mikroorganismen in einer biologischen Lebensgemeinschaft bezeichnet. Das primäre Ziel einer Mikrobiomanalyse besteht darin, diese Informationen möglichst vollständig zu extrahieren. Mikrobiomanalysen werden mit einer Hochdurchsatz-Sequenzierung (Next Generation Sequencing) durchgeführt, die mehrere tausend Sequenzinformationen in einer einzelnen Untersuchung generieren kann (Abb. 1). Die erhaltenen Sequenzen sind wie ein genetischer Fingerabdruck und können mithilfe von Datenbanken den jeweiligen Bakterien- bzw. Pilzgruppen zugeordnet werden. Die Anzahl identischer Sequenzen gibt zusätzlich Auskunft darüber, wie häufig die jeweiligen Mikroorganismen in einer Probe vertreten sind. Aufgrund der Kosten, die bei der Nutzung der Next-Generation-Sequencing-Technologie anfallen, spielen Mikrobiomanalysen immer noch eine untergeordnete Rolle in der Routineanalytik. Mittlerweile stehen aber günstige Geräte zur Verfügung, sodass diese Analysen auch für spezifische Fragestellungen in der Lebensmittelindustrie infrage kommen.

## Biofilme und ihre Bestandteile

Der durchschnittliche Biofilm in einer Produktionsstätte ist weniger komplex, als man vermuten mag. Eine von uns durchgeführte Pilot-Studie zeigt, dass Biofilme hauptsächlich von wenigen Bakterien bzw. Pilzen dominiert werden und zusätzlich eine große Anzahl unterschiedlicher Mikroorganismen in geringer Abundanz enthalten (Abb. 2). Dieses Verteilungsmuster ist reproduzierbar und findet sich in allen bisher untersuchten Biofilmen. Gravierende Unterschiede findet man jedoch in der Zusammensetzung: Da gleicht kein Biofilm dem anderen. Innerhalb einer Produktionskette entstehen Biofilme meist unabhängig voneinander und können ein völlig unterschiedliches Bakterien- und Pilzspektrum aufweisen. Die Analyse eines einzelnen Biofilms reicht daher nicht aus, um ein vollständiges Bild zu erhalten. Für aussagekräftige Ergebnisse ist es wichtig, alle kritischen Bereiche einer Produktionskette zu untersuchen (Tab. 1). Erfahrungsgemäß werden für die Analyse eines Biofilms lediglich drei- bis viertausend Sequenzen benötigt. Das bietet die Möglichkeit, mehrere Biofilme gleichzeitig zu analysieren, da alle Geräte, die für das Next Generation Sequencing eingesetzt werden, ein Vielfaches dieser Datenmenge generieren können. Die von

1. Ausgehend von einem Abstrich wird die DNA der Mikroorganismen aus dem Biofilm isoliert und die informativen Bereiche des Erbguts mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert.
2. Die erhaltenen Produkte werden mit einem weiteren PCR-Schritt an mikrometergroße Kügelchen gekoppelt. Die Bedingungen werden dabei so gewählt, dass am Ende jede Mikrokugel die DNA eines Erregers trägt.
3. Die Mikrokugeln werden dann in wabenförmige Vertiefungen einer Picotiterplatte verteilt. Jede dieser Vertiefungen ist gerade groß genug, um eine Mikrokugel aufnehmen zu können und stellt eine einzelne Reaktionskammer dar. Die

Picotiterplatten der GS Junior-Systeme können fünfhunderttausend Mikrokugeln aufnehmen, die dann parallel sequenziert werden.

4. Die Daten werden mit einem Computeralgorithmus ausgewertet und einer stringenten Qualitätskontrolle unterzogen. In der Regel liefert ein Sequenzierlauf mit dem GS Junior-System 60.000 bis 70.000 Sequenzinformationen.
5. Die erhaltenen Sequenzen werden mit Hilfe von Datenbanken den jeweiligen Bakterien- bzw. Pilzgruppen zugeordnet.

**Tab. 1** Biofilmanalyse einer Brauerei. Innerhalb einer Produktionskette entstehen Biofilme meistens unabhängig voneinander und können daher völlig unterschiedliche Bakterien- und Pilzspektren aufweisen. Die Tabelle zeigt die Zusammensetzung von Biofilmen, die an unterschiedlichen Punkten einer Füllerstraße gesammelt wurden. Alle Biofilme des untersuchten Betriebes unterscheiden sich hinsichtlich ihres Bakterien- und Pilzspektrums. Aussagekräftige Ergebnisse können nur mit der Untersuchung aller kritischen Bereiche erhalten werden.

Füller	Füllerband	Sternkorker
<i>Enterobacter</i>	<i>Chryseobacterium</i>	<i>Microbacterium</i>
<i>Acinetobacter</i>	<i>Lactococcus</i>	<i>Elizabethkingia</i>
<i>Acetobacter</i>	<i>Comamonas</i>	<i>Stenotrophomonas</i>
<i>Shimwellia</i>	<i>Raoultella</i>	<i>Acidovorax</i>
<i>Gluconobacter</i>	<i>Leuconostoc</i>	<i>Chryseobacterium</i>
<i>Trichosporon ovoides</i>	<i>Kluyveromyces aestuarii</i>	<i>Trichosporon ovoides</i>
<i>Trichosporon domesticum</i>	<i>Candida wouanorum</i>	<i>Geotrichum candidum</i>
<i>Candida rugosa</i>	<i>Galactomyces pseudocandidum</i>	<i>Exophiala equina</i>
<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Cadophora malorum</i>	<i>Exophiala dermatitidis</i>
<i>Kluyveromyces aestuarii</i>	<i>Massarina arundinariae</i>	<i>Exophiala mesophila</i>

„Das Bierlabor“ verwendeten GS Junior-Systeme produzieren bei jeder Untersuchung so viele Sequenzdaten, dass gleichzeitig acht Biofilme auf Bakterien und Pilze untersucht werden können. Damit kann ein umfassendes Bild von einer Produktstraße oder sogar des gesamten Betriebes erstellt werden. Ausgehend von den erhaltenen Ergebnissen können dann geeignete Reinigungsstrategien für die jeweiligen Teilbereiche ermittelt werden. Zusätzlich erhält man einen guten Überblick, mit welchen Produktkontaminationen an den jeweiligen Stellen zu rechnen ist.

## Mikrobiomanalysen – Yin und Yang

Die Untersuchung von Biofilmen mit einer Mikrobiomanalyse bietet viele Vorteile. Da die Methode keine kulturelle Anreicherung benötigt, entfällt der aufwändige Spezialtransport der Proben. Für die Analyse werden lediglich Abstriche mit Biofilmmaterial benötigt, die bequem verschickt werden können. Weiterhin ist es möglich, die Abstriche nach der Probennahme für längere Zeit in einem Kühl- oder Gefrierschrank zu lagern, ohne dass die Qualität der Analyse beeinträchtigt wird. Damit lassen sich auch Verlaufskontrollen

über mehrere Tage oder Wochen problemlos durchführen. Den größten Vorteil bietet jedoch die hohe analytische Sensitivität der Methode. Die Untersuchung liefert auch dann aussagekräftige Ergebnisse, wenn der Biofilm mit bloßem Auge noch gar nicht sichtbar ist. Somit lassen sich Probleme früh erkennen und Produktschäden vermeiden. Hinsichtlich der Untersuchungsdauer kann die Methode ebenfalls punkten. Die Ergebnisse einer Mikrobiom-Analyse liegen in der Regel nach fünf bis sieben Werktagen vor, sodass dringend benötigte Ergebnisse schnell zur Verfügung stehen.

Aber jede Medaille hat zwei Seiten: Wer auf die Mikrobiomanalysen setzt, wird auch mit Mikroorganismen konfrontiert, die in keinem Handbuch der Getränke- und Lebensmittelindustrie zu finden sind. Derzeit vermuten Experten, dass mehr als 99% aller existierenden Mikroorganismen nicht kultivierbar und daher mit mikrobiologischen Methoden auch nicht identifizierbar sind. Ein Teil dieser Mikroorganismen wird sich in Biofilmen nachweisen lassen und macht die Risikobewertung eines Befundes anspruchsvoller. Daher sollten die Ergebnisse einer Mikrobiomanalyse immer in einem multidisziplinären Team aus internen und externen Fachleuten diskutiert werden. Dagegen bietet der Nachweis bisher unbekannter Mikroorganismen die Chance, neue Strategien zur Bekämpfung von Biofilmen zu entwickeln.

## Ausblick

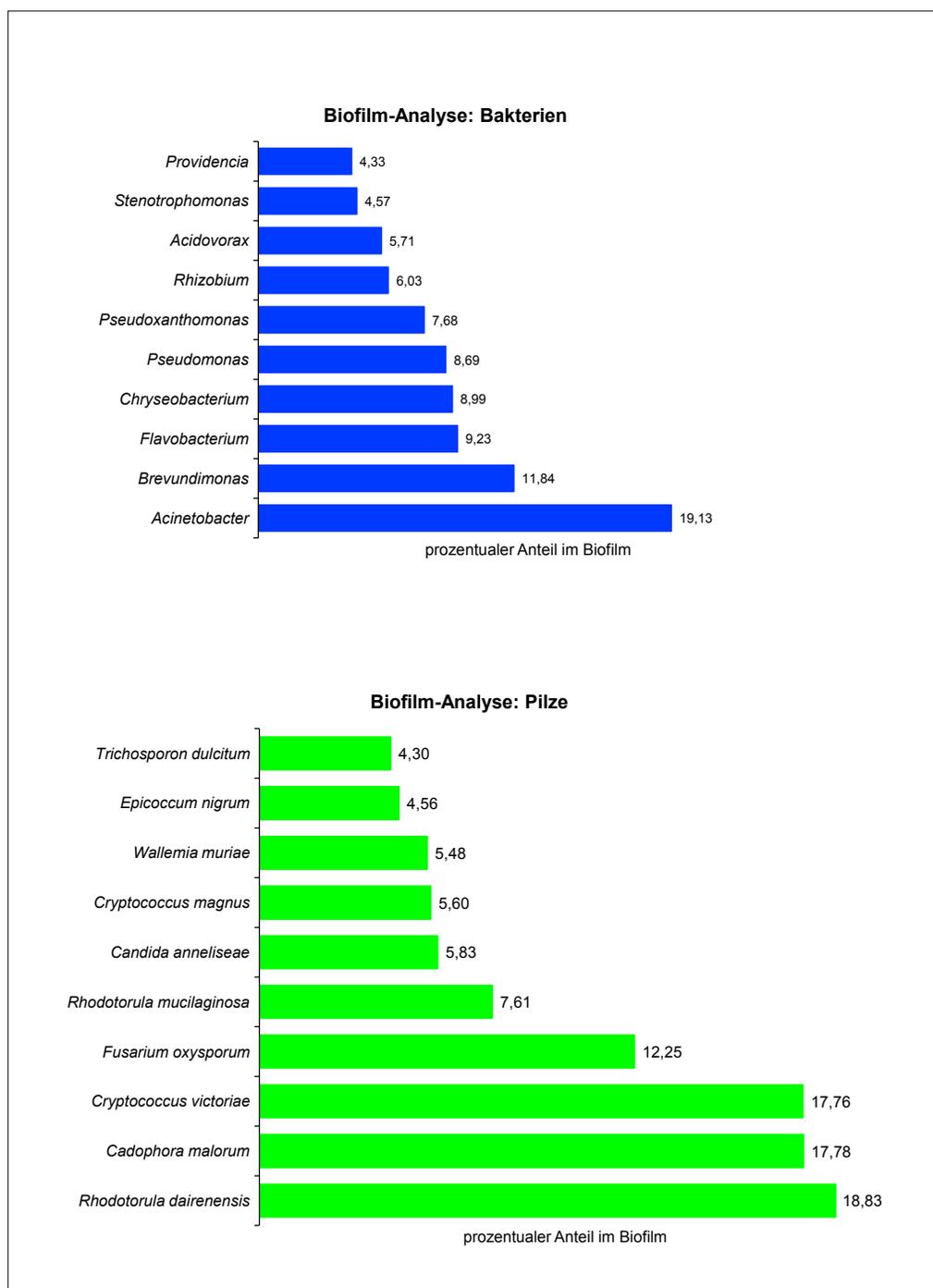
Analysen dieser Größenordnung ersetzen natürlich nicht die tägliche Stichprobe. Denn die klassische Mikrobiologie ist und bleibt ein essenzieller Bestandteil der täglichen Laborroutine. Aber: Mikrobiomanalysen von Biofilmen können – sofern sie richtig eingesetzt werden – Schwachpunkte innerhalb der Produktion überwachen und rechtzeitig wichtige Informationen über neue Kontaminationsquellen liefern. Darüber hinaus sind Mikrobiomanalysen nicht auf die Untersuchung von Biofilmen beschränkt. Vielmehr können sie in allen Bereichen eingesetzt werden, in denen mikrobielle Verunreinigungen eine Rolle spielen.

→ [afrontzek@labor-stein.de](mailto:afrontzek@labor-stein.de)

### Literatur

- [1] Wanner, O. et al. (1995) *Biotechnol. Bioeng.* 47, 703–712
- [2] Simões, M. et al. (2010) *LWT – Food Science and Technology* 43, 573–583
- [3] Singh, J. et al. (2009) *Biotechnol. J.* 4, 480–494
- [4] Metzker, M. L. (2009) *Nat. Rev. Genet.* 11, 31–46
- [5] Margulies, M. (2005) *Nature* 437, 376–380

Bild: © [istockphoto.com](https://www.istockphoto.com) \ Lauri Patterson



**Abb.2** Auswertung einer Biofilmanalyse. Die Mikrobiomanalyse eines Biofilms liefert in der Regel eine große Anzahl verschiedener Mikroorganismen mit unterschiedlicher Abundanz. Um den Befund einer Biofilmanalyse übersichtlich zu gestalten, werden die häufigsten Bakterien und Pilze grafisch dargestellt und alle weiteren Mikroorganismen tabellarisch aufgeführt. Insgesamt konnten in dieser Analyse 235 verschiedene Bakterien und 485 Pilzarten nachgewiesen werden.



### Ausgezeichnete Handhabung – müheloses Arbeiten

Klein, leicht, handlich und äußerst leistungsstark. Mit dem accu-jet pro geht das Pipettieren entspannt und leicht von der Hand. Die präzise Steuerung der Pipettiergeschwindigkeit funktioniert mit nur zwei Knöpfen, die maximale Motordrehzahl lässt sich stufenlos variieren. Mit niedriger Motordrehzahl wählen Sie zwischen freiem Ablauf (bei auf „EX“ justierten Pipetten) oder Ausblasen der Flüssigkeit mit Motorkraft. Ein 0,2 µm hydrophober Membranfilter und das zusätzliche Sicherheitsventil verhindern, dass unbeabsichtigt Flüssigkeit eindringt. Entstehende Flüssigkeitsdämpfe werden sofort nach außen abgeleitet und so die Innenteile vor Korrosion geschützt. Der Pipettenadapter sorgt für festen Sitz der Pipetten von 0,1 bis 100 ml und schützt vor eindringender Flüssigkeit.

[www.brand.de](http://www.brand.de)

# was es al

## Prüfverfahren

### Abriebprüfmaschine mit neuen Optionen



Abrieb und Verschleiß sind zwangsläufige Erscheinungen, wenn es um Reifen, Antriebsriemen und Förderbänder, aber auch um Schuhsohlen geht. Die Verschleißfestigkeit dieser Produkte bestimmt somit ihre Qualität, Sicherheit und Lebensdauer. Sie wird so zum Faktor für die Zuverlässigkeit von Fahrzeugen, technischen Baugruppen und kompletten Anlagen. Die Abriebprüfmaschine von Bareiss hilft Herstellern bei der Bestimmung des Abrieb-

widerstands im Hinblick auf den Masseverlust nach DIN ISO 4649. Mit zwei neuen Funktionen wie einem Temperaturmodul, das den Probekörper und den Prüfraum beheizt und einer Anschlussmöglichkeit für eine Absaugvorrichtung für den Betrieb nach Norm bzw. bei Raumtemperatur wurden die Prüfmöglichkeiten erweitert.

→ [www.bareiss.de](http://www.bareiss.de)



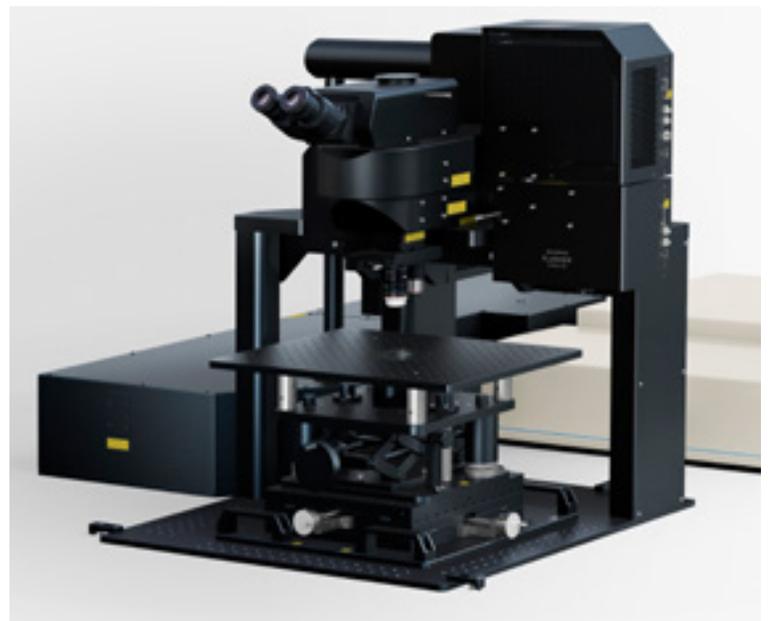
### Methoden und Applikationen in der Massenspektrometrie

45 Fachreferenten, 20 Industriepartner, 14 Fortbildungskurse, fünf applikationsspezifische Vortragsreihen, ein schwimmender Chemieprofessor – möchten auch Sie dabei sein? Dann laden wir Sie herzlich zu unserem 6. Berliner LC/MS/MS Symposium am 14. April 2015 ein. Freuen Sie sich auf einen Mix aus Erfahrungsberichten von Wissenschaftlern, Anwendern und Spezialisten in den Bereichen Lebensmittelanalytik, Umwelt- und Materialanalytik, klinische Forschung und toxikologische Analytik, pharmazeutische Analytik, Biochemie und „Omics“-Anwendungen. Die Gastvorträge werden in deutscher Sprache gehalten, eine Teilnahme ist wie immer kostenfrei. Informationen zum Programm finden Sie online unter:

[www.sciex.com/berlin2015](http://www.sciex.com/berlin2015)

## Mikroskope

### Für Live-Cell- und In-vivo-Imaging



Mikroskope der FluoView FVMPE-RS-Serie von Olympus ermöglichen mit ihren High-Speed-Scannern die Beobachtung von ultraschnellen biologischen Reaktionen und erhalten lebendige Bilder aus einer Tiefe von 8 mm unterhalb der Gewebeoberfläche. Zwei neue Konfigurationen – ein Gantry-Mikroskopstativ und ein inverses Mikroskop erweitern nun die FluoView

FVMPE-RS-Serie und bieten mehr Spielraum und Flexibilität für die Forschung. Die neuen Konfigurationen sind für eine Vielzahl von Beobachtungsmöglichkeiten geeignet, um eine größere Vielfalt biologischer Proben zu beobachten.

→ [www.olympus-lifescience.com](http://www.olympus-lifescience.com)

# les gibt

## Präzisions-Glasinstrumente

### Fast alles...für die Routine auf Station oder im Labor



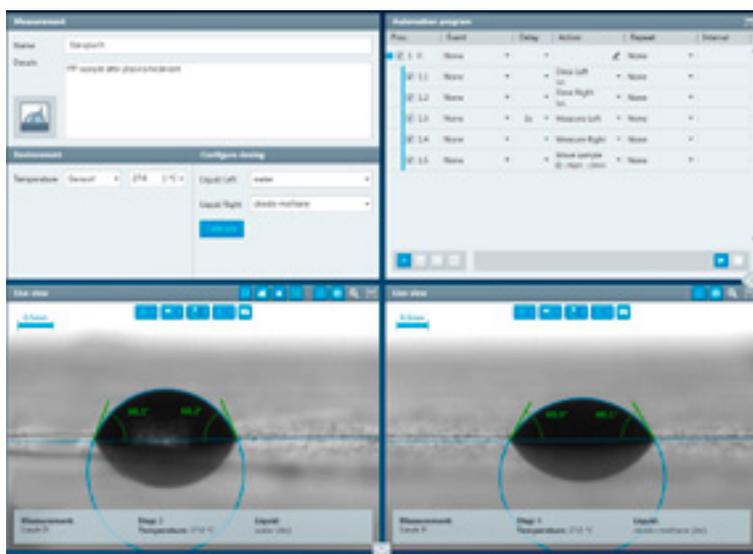
Neben dem Angebot von Assistent® im Bereich der Glasmessgeräte wie Büretten, Pipetten, Messzylinder, Messkolben und elektronische Geräte zum Rühren und Schütteln, gibt es weitere Produkte zum Färben und Mikroskopieren. Die Auswahl aus dem Lieferprogramm zeigt

u. a. eine Färbekivette mit Schraubdeckel aus Kunststoff für zehn Objektträger und die Sicherheitsblutlanzetten „Safe Lite II“.

→ [www.hecht-assistent.de](http://www.hecht-assistent.de)

## Dosiersysteme

### Messung der freien Oberflächenenergie



Krüss hat ein Doppeldosiersystem für die Benetzungsanalyse fester Oberflächen entwickelt. Das Dosiermodul DS3252 leistet in Verbindung mit Kontaktwinkelmessinstrumenten von Krüss eine vollautomatische Bestimmung der freien Oberflächenenergie (SFE) innerhalb einer Sekunde. Wegen der kurzen Messzeiten ist die Dosierlösung für die Qualitätssicherung bei der Reinigung, Vorbehandlung und Beschichtung fester Materialien geeignet. Aber auch in der

Forschung und Entwicklung überzeugt das System mit genauen, reproduzierbaren Analysen und wissenschaftlichen Auswertungsmethoden. Die ab April 2015 verfügbare Dosiereinheit arbeitet mit zwei parallel angeordneten Druckdosierungen, welche je einen Tropfen der beiden Testflüssigkeiten Wasser und Diiodmethan simultan auf der Probe erzeugen.

→ [www.kruss.de](http://www.kruss.de)



Die Geschäftsführer Daniel und Joachim Huber freuen sich über die Aufnahme in das Lexikon.

### Im „Lexikon der deutschen Weltmarktführer“

Im Rahmen des Jahreskongresses „Gipfeltreffen der Weltmarktführer“ am 27. Januar wurde die Neuauflage des „Lexikons der deutschen Weltmarktführer“ präsentiert. Herausgeber Dr. Florian Langenscheidt und Prof. Dr. Bernd Venohr haben diejenigen Unternehmen ausgewählt, die eine Position unter den Top-3-Unternehmen in ihrer Branche weltweit einnehmen. Erstmals wurde die Peter Huber Kältemaschinenbau GmbH in das Lexikon aufgenommen. Den Ausschlag dafür gab die von Huber entwickelte Unistat-Technologie. Zu den Partnern der Herausgeber gehören die drei größten Industrieverbände der deutschen Wirtschaft – VDA, ZVEI und VDMA –, die die Branchen Automobil, Elektrotechnik und Elektronik sowie Maschinen- und Anlagenbau vertreten, ebenso wie das Magazin Wirtschaftswoche.

[www.huber-online.com](http://www.huber-online.com)



### Mit dauerhafter Kennzeichnung

Verwischte Markierungen oder fehlende Klebetiketten auf Vials erschweren immer wieder die tägliche Laborarbeit. Deshalb bietet Ihnen AHF-Analysentechnik PFA-Vials aus der „All-in-One“-Serie nun auch mit dauerhafter und gut lesbarer Kennzeichnung an. Diese wird per Laser angebracht und besteht aus einer 5-stelligen Nummer und einem 2D-Code. Die Beschriftung kommt ohne Farbpigmente aus und ist dadurch für Anwendungen in der Spurenanalytik geeignet. Die hochreinen und temperaturbeständigen PFA-Vials sind mit 10, 25 und 50 ml Volumen verfügbar. Mit den „All-in-One“-Vials können alle Schritte der Probenvorbereitung ohne Gefäßwechsel durchgeführt werden.

[www.ahf.de](http://www.ahf.de)



## Optimierung des Arbeitsablaufs

Integra hat eine Drei-Positionen-Plattform für seine handgeführten Viaflo 96- und Viaflo 384-Labortisch-Pipetten eingeführt. Das neue Zubehör erweitert die verfügbaren Positionen für Mikrotiterplatten, Vorratsbehälter und Spitzen auf einem Viaflo 96 oder Viaflo 384 von zwei auf drei, wodurch der Arbeitsablauf verbessert wird. Die Drei-Positionen-Plattform besitzt einen Plattenschieber, der es erlaubt, auf 384-Well Platten mit einem 96-Kanal Pipettierkopf zu arbeiten. Bei Platten-Replikationsanwendungen, bei denen sich der Spitzenbehälter auf der linken, eine Ausgangsplatte auf der mittleren und eine Zielplatte auf der rechten Position der Drei-Positionen-Plattform befindet, kann der Benutzer die Ausgangsplatte mit minimalem Aufwand replizieren.

[www.integra-biosciences.com](http://www.integra-biosciences.com)

## Schraubdeckelgefäße

### Erweiterter Volumenbereich



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

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

→ [www.eppendorf.com](http://www.eppendorf.com)



## Revolutionieren Sie Ihr konfokales Imaging mit Airyscan

Jetzt können Sie mehrfarbige Proben mit beliebigen Markierungen verwenden und eine Bildqualität erzielen, die Sie sich nie hätten träumen lassen. Mit Airyscan können Sie immer die optimale Aufnahme-strategie für Ihre Probe wählen: Entscheiden Sie einfach, ob Sie eine 1,7 Mal höhere Auflösung in allen drei Dimensionen und damit ein 5 Mal kleineres konfokales Volumen oder eine Sensitivität wünschen, die alle konventionellen Konfokalmikroskope in den Schatten stellt. Sie können auch das Signal-Rausch-Verhältnis erhöhen, um die Bildaufnahme zu beschleunigen. Sie haben die Wahl.

[www.zeiss.de](http://www.zeiss.de)

## JULABO Produktfinder

### Willkommen beim Produktfinder

JULABO bietet für verschiedenste Temperieraufgaben die passende Lösung. Das Sortiment an professionellen Temperierlösungen für Wissenschaft, Forschung und Industrie ist daher sehr umfangreich. Mit diesem Produktfinder können Sie für Ihre Temperieraufgabe schnell und einfach einen Überblick über mögliche Lösungen von JULABO gewinnen.

#### Temperierart: \*

Heizen  Kühlen  Heizen und Kühlen

#### Temperierung: \*

In einem Bad  Eine externe Applikation

#### Arbeitstemperaturbereich in °C:

von -20°C bis +200 °C

#### Produktliste

Die mit \* markierten Felder sind Pflichtangaben



## Die beste Temperierlösung für Ihre Anwendung.

Mit dem Produktfinder auf [www.julabo.com](http://www.julabo.com) findet der Interessierte die Lösung für die eigene Temperieraufgabe. Eine Vorauswahl wird nach Definition weniger Kriterien angezeigt. Jederzeit können Geräte für einen Direktvergleich ausgewählt werden. Der Anwender gewinnt so einen Überblick über die Möglichkeiten der Temperierung mit Julabo Geräten. Wärme- und Kältethermostate eignen sich für Temperieraufgaben im Temperaturbereich von -95 bis 400 °C. Wasserbäder sind Produkte für Arbeitstemperaturen von 20 bis 99,9 °C. Schnelles und präzises Temperieren von Anwendungen, wie z.B. doppelwandigen Reaktionsgefäßen, erledigen Prozessthermostate in einem Temperaturbereich von -92 bis 250 °C. Bei vielen Kühlaufgaben in Labors und in der Industrie kommen wassersparende Umlaufkühler zum Einsatz.

[www.julabo.com](http://www.julabo.com)

## >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**  
97647 Sondheim/Rhön - Germany  
Telefon (09779) 808-0 - Telefax (09779) 808-88



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

Alle Assistent®-Produkte auch im Internet: <http://www.hecht-assistent.de> E-mail: [info@hecht-assistent.de](mailto:info@hecht-assistent.de)

ACHEMA: 15.-19. Juni 2015, Halle 4.1, Stand G 48 – MEDICA: 16.-19. November 2015, Halle 1, Stand C 26



## 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](mailto:info@succidia.de) · [www.succidia.de](http://www.succidia.de)

### Herausgeber

Jörg Peter Matthes [JPM]<sup>1</sup>

### Wissenschaftlicher Direktor

Prof. Dr. Jürgen Brickmann [JB]<sup>2</sup>  
[brickmann@succidia.de](mailto:brickmann@succidia.de)

### Redaktion

Claudia Schiller [CS], Leitung<sup>3</sup>  
[schiller@4t-da.de](mailto:schiller@4t-da.de)

Dr. Wolfram Marx [WM]<sup>4</sup>  
[marx@succidia.de](mailto:marx@succidia.de)

Carmen Klein [CK]<sup>5</sup>  
[klein@succidia.de](mailto:klein@succidia.de)

Prof. Dr. Jürgen Brickmann [JB]  
[brickmann@succidia.de](mailto:brickmann@succidia.de)

Jörg Peter Matthes [JPM]  
[jpm@4t-da.de](mailto:jpm@4t-da.de)

Dr. Gerhard Schilling [GS]  
[g.j.schilling@t-online.de](mailto:g.j.schilling@t-online.de)

### Wissenschaftliche Beratung

Dr. Gerhard Schilling [GS]<sup>6</sup>  
[g.j.schilling@t-online.de](mailto:g.j.schilling@t-online.de)

### Anzeigenverkauf

Timo Dokkenwadel<sup>7</sup>  
[dokkenwadel@succidia.de](mailto:dokkenwadel@succidia.de)  
Natalia Villanueva Gomes<sup>8</sup>  
[villanueva@succidia.de](mailto:villanueva@succidia.de)

Julia Klomann<sup>9</sup>  
[klomann@succidia.de](mailto:klomann@succidia.de)

### Anzeigenverwaltung

Svenja Rothenhäuser<sup>10</sup>  
[rothenhaeuser@succidia.de](mailto:rothenhaeuser@succidia.de)

### Konzeption, Layout, Produktion

4t Matthes+Traut Werbeagentur  
[www.4t-da.de](http://www.4t-da.de)  
Jannette Jochum<sup>11</sup> · [jochum@4t-da.de](mailto:jochum@4t-da.de)  
Tel. +49 6151-8519-29

### Wissenschaftlicher Beirat

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

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

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

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

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

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

### 11. Jahrgang – 10 Ausgaben p.a. + 4 internationale Ausgaben

z. Z. gilt die Anzeigenpreisliste 09/2014.

### Preis

Einzelheft 15 €  
Jahresabo (10 Ausgaben)  
Deutschland: 115 € zzgl. 7% MwSt.  
Ausland: 134,50 €

### Heftbestellung

[laborundmore@succidia.de](mailto:laborundmore@succidia.de)

### Druck

Frotscher Druck GmbH  
Riesstraße 8 · 64293 Darmstadt  
[www.frotscher-druck.de](http://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 CO<sub>2</sub>-neutrale Versand mit der Deutschen Post



Verlag & Kommunikation  
[www.laborundmore.de](http://www.laborundmore.de)

# Ende

## Teebeutel Goldfisch



www.9CAG.com

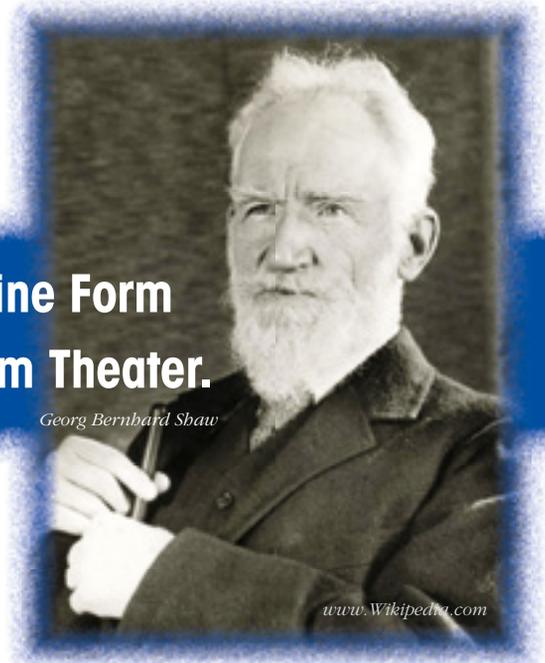
Der frischgebackene Abteilungsleiter begutachtet stolz sein neues Büro. Als er bemerkt, dass ein junger Mann auf den Weg in sein Büro ist, greift er schnell zum Telefonhörer und schwafelt vor sich hin: „Ja, Herr Direktor, das Abendessen mit Ihnen war ausgezeichnet. Ich danke Ihnen vielmals...“ Nachdem er aufgelegt hat, widmet er sich dem jungen Mann: „Kann ich etwas für Sie tun?“ „Nein, ich soll nur Ihr Telefon anschließen!“



Bild: © istockphoto.com | sv\_sunny

Auch Schlafen ist eine Form der Kritik, vor allem im Theater.

Georg Bernhard Shaw



www.Wikipedia.com

## Der kluge Professor

Vier Studenten der Universität Sydney waren so gut in Organischer Chemie, dass sie sich so sicher waren, die Abschlussprüfung locker zu schaffen. Sie entschlossen sich, das Wochenende vor der Prüfung nach Canberra zu fahren, wo einige Freunde eine Party schmissen. Sie amüsierten sich gut. Nach heftigem Feiern verschliefen sie den ganzen Sonntag und schafften es nicht vor Montag morgen – dem Tag der Prüfung – wieder zurück nach Sydney. Sie entschlossen sich, nicht zur Prüfung zu gehen, sondern dem Professor nach der Prüfung zu erzählen, warum sie nicht kommen konnten. Die vier Studenten erklärten ihm, sie hätten in Canberra ein wenig in den Archiven der Australien National University geforscht und geplant gehabt, früh genug zurück zu sein, aber sie hätten einen Platten auf dem Rückweg und keinen Wagenheber dabei und es hätte ewig gedauert, bis ihnen jemand geholfen hätte. Deswegen seien sie erst jetzt angekommen.

Der Professor dachte darüber nach und erlaubte ihnen dann, die Abschlussprüfung am nächsten Tag nachzuholen. Die Studenten waren unheimlich erleichtert und froh. Sie lernten die ganze Nacht durch und am nächsten Tag kamen sie pünktlich zum ausgemachten Termin. Der Professor setzte die vier Studenten in verschiedene Räume, gab ihnen die Aufgaben. Die 1. Aufgabe brachte 5 Punkte. Es war etwas Einfaches über eine Radikal-Reaktion. „Cool“, dachten alle vier Studenten in ihren separaten Räumen, „das wird eine leichte Prüfung.“ Jeder von ihnen schrieb die Lösung der 1. Aufgabe hin und drehte das Blatt um: 2. Aufgabe (95 Punkte):

**Welcher Reifen war platt?**

Was wohl aus all den Menschen geworden ist, denen ich mal den Weg erklärt habe?

www.Facebook.com

Wurde  
letztens gefragt,  
ob ich Schleichwerbung  
auf unsere Ende-Seite  
einbauen kann,

natürlich  
nicht...

Ich bin doch  
nicht blöd.

Der Moment, in dem Sie klar sehen  
und sicher erkennen.

**Für diesen Moment arbeiten wir.**



// ZUVERSICHT  
MADE BY ZEISS



**ZEISS Stereomikroskope für Labor und Ausbildung**

Mit ZEISS Stemi 305 und ZEISS Stemi 508 für Ausbildung, Labor und industrielle Produktion beobachten Sie Ihre Proben wie sie sind: in Farbe und 3D. In Verbindung mit den ZEISS iPad Imaging Apps Labscope und Matscope erfassen Sie Bilder und Videos und kommentieren diese. Speichern Sie Ihre Ergebnisse im Netzwerk oder teilen Sie sie mit anderen.



**BERNER**

safety systems  
made in Germany

*... and the  
winner is*



reddot design award  
winner 2013



Bundespreis  
ecodesign  
nominiert 2014



# Claire

Die neue Generation  
von Sicherheitswerkbänken –  
**intelligent und effizient.**



[www.berner-international.de](http://www.berner-international.de)  
Telefon: +49 (0) 41 21/43 560

BERNER iPad-App