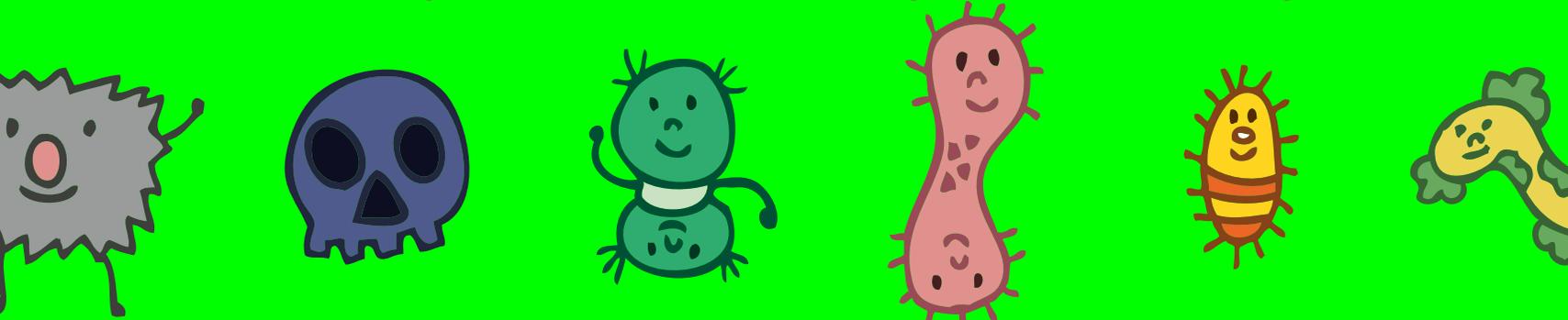


succidia labor & more

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

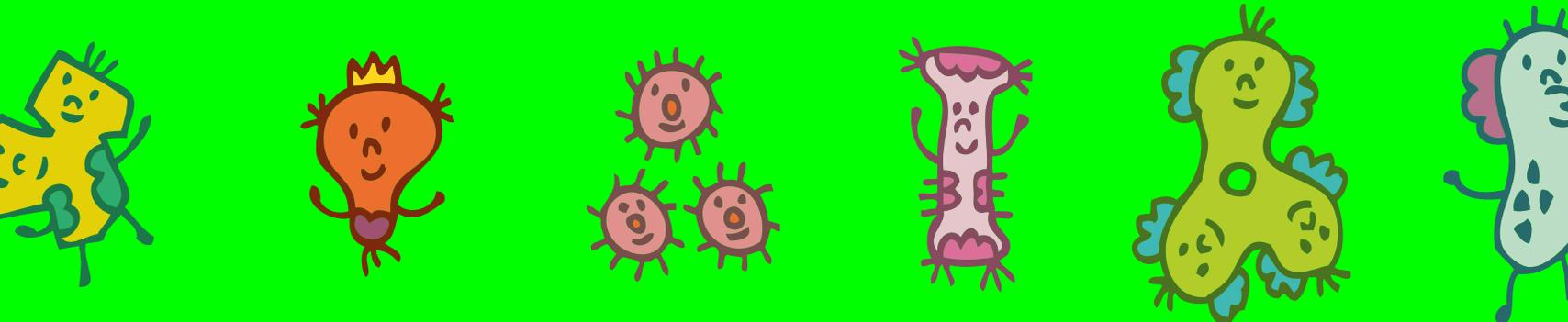
Es sind kleine Dinge im Leben, die Großes bewegen. Bei der Erforschung der Grenzen



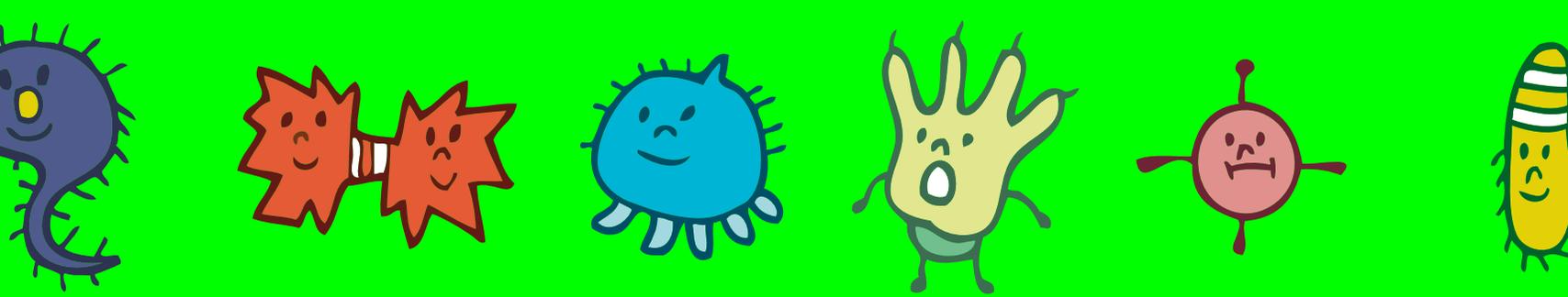
des Lebens geht's molekular zu. Winzige Pilze ernähren die Landwirtschaft. Signalproteine



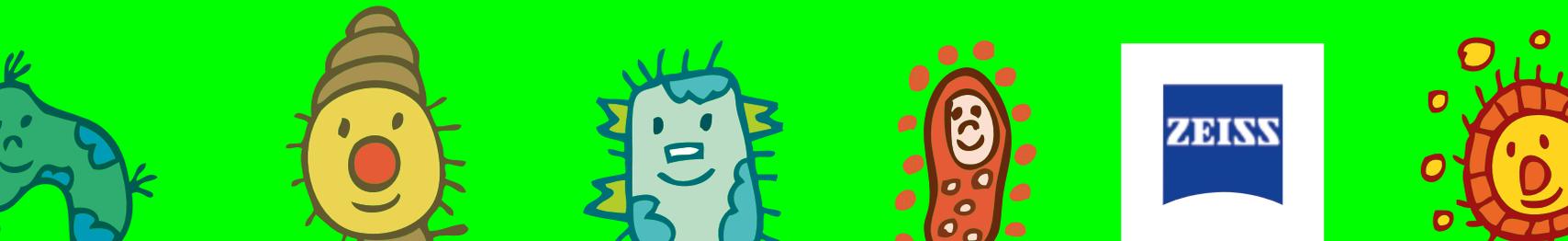
bestechen – anders als unser Titelblatt – nicht durch Farbe, sondern durch Geschwin-



digkeit. Pech, wenn dann, wie in Genf, so ein Winzling in winzigen Sekundenbruchteilen



ganz einfach wieder verschwindet. Darauf einen kleinen Schluck zum Entspannen. **Higgs.**



METTLER TOLEDO



Der Feuchtegehalt zählt

Innovation für sichere Feuchtebestimmung



**Einfach und schnell
zu reinigen**



**Höchste Performance
durch Innovation**



**Intuitiv durch Touch-
screen zu bedienen**



**Zertifizierte
Referenzsubstanz**

www.mt.com/SmartCal

www.mt.com/moisture



Sicherheit durch
Containment

SKAN AG
Binnerstrasse 116
CH-4123 Allschwil
T +41 61 485 44 44
F +41 61 485 44 45
info@skan.ch
www.skan.ch

Ich halte dicht!

Skanair® CMR,
der kleinste Zytostatika-Isolator

Gemeinsam immer einen Schritt voraus



Pure. Begeisterung

Unter kritischen Blicken

Das ist der Zustand, der derzeit in der Welt der Physiker vorherrscht, seit der Nachweis eines neuen Elementarteilchens am Cern verkündet wurde. So richtig vorstellen kann sich das wohl niemand, dass ein Ereignis eines Zehnmilliardstel einer Billionstelsekunde die Wissenschaftler zum Toben bringt. Ob es sich nun um das lang gesuchte Higgs-Boson handelt oder nicht – man sieht sich ungelösten Rätseln auf der Spur.

Der Spiegel titelt „Das Tor zu einer anderen Welt“ und wir – etwas entfernt von diesen Geheimnissen der Antimateriephysiker – fragen uns, ob diese andere Welt etwas entspannter ist als die Umgebung, in der wir uns zurzeit bewegen. Es wäre ja gar nicht schlecht, in parallele Welten ausweichen zu können, obwohl sicher noch niemand in Genf sagen kann, ob dort die Zeche in Franken oder in Euro zu zahlen ist. Wäre die Parallelität ein wenig zeitversetzt, könnte man dies zum Spicken nutzen. Und man wüsste dann manches vielleicht ein bisschen früher.

Für philosophisch veranlagte Forscher ist dies bestimmt ein spannendes Szenario. Was tut man tatsächlich, wenn man vorher weiß, was das eigene Handeln sicher auslösen wird? Wir melden Zweifel an, dass dies die Menschheit glücklich macht und raten deshalb den klugen Kollegen in der Westschweiz, sehr vorsichtig bei weiteren Versuchen vorzugehen.

Das Tor zu einer anderen Welt kann man allerdings auch mit einem runden Ball aufstoßen. Allerdings haben wir jetzt bei der Europameisterschaft wieder gelernt, dass dieser Vorgang, zwar deutlich langsamer als das rasende Teilchen in der Cernkurve, auch seine Tücken hat. War er drin oder war er nicht? Blatter, der geschäftstüchtige Schweizer Präsident des Fussballgeschäftes, der auch andere, anrühige Geheimnisse mit sich herum trägt, kann sich Technik zum finalen und berechtigten Torjubel vorstellen. UEFA-Präsident Platini setzt hingegen klar auf menschliche Augenpaare statt auf Technologien wie das Hawk-Eye und möchte das Problem lieber durch weitere Schieds- und Torrichter lösen. Dies betrachten berufsmäßige Zocker sicherlich mit einer schmunzelnden Zustimmung, denn die Zahl der dann zur Verfügung stehenden Kandidaten wäre größer. Zur zukünftigen Klärung der entscheidenden Frage des Spiels haben die



Timo Dokkenwadel, Jutta Maur, Claudia Schiller, Jörg Peter Matthes

FIFA-Regelhüter jüngst in Zürich nun endlich nach jahrelanger Diskussion grünes Licht für Hightech im Tor gegeben – die Torlinienkameras und das neue magnetfeldbasierte GoalRef-System hatten die Tests der Schweizer Eidgenössische Materialprüfungs- und Forschungsanstalt (Empa) bestanden.

So gibt es wunderbar wichtige Themen neben der permanenten Finanzkrise. Wir können nun darüber grübeln, ob es diese Welt ist, die wir lieben, oder ob wir den Weg

suchen sollen, parallelen Boden zu betreten. Fußball wird auch bald wieder gespielt, obwohl oder gerade weil sich geheime Taschen wieder gut füllen. Wir können sicher sein, dass es nicht langweilig wird. Und um dies zu verhindern, haben wir mit diesem Heft für Sie wieder einmal etwas Besonderes auf den Weg gebracht. Wir freuen uns, wenn Sie sich – ganz entschleunigt im Hier und Jetzt – der Lektüre widmen.

→ Ihr labor&more Team



extremophiles

10 high pressure



Chemie unter Druck

Prof. Dr. Roland Winter

molekularbiologisches

16 biodiversität

Unsichtbare Pilze mit Gesicht

Dr. Arthur Schüssler

bioinformatisches

22 signalproteine

Starke Signale

PD Dr. Stephan A. Baeurle

biomedizinisches

32 biobanking

Wertvolle Ressourcen

Dr. Karine Sargsyan,
Dr. Tanja Macheiner

34 parasitologie

Blinde Passagiere

Prof. Dr. Heinz Mehlhorn

umweltchemisches



40 nanotoxikologie

Winzige Eindringlinge

Dr. Stefanie Wagner,
Dr. Ralf Dillert,
Prof. Dr. Detlef Bahnemann,
Prof. Dr. Cornelia Kasper

48 green pharmacy

Dann geht's uns gut

Dr. Maximilian Hempel,
Dr. Hans-Christian Schaefer

analytisches

54 ChromChat

Universell oder selektiv?

Dr. Stephan Schröder

basics

01 editorial

Pure Begeisterung

labor&more Team

04 interna

07 researched

31 PinkSurfer

44 Schillings Ecke

Die Eibe, Freund und Helfer

Dr. Gerhard Schilling

53 naturstoff

58 netzwerke

62 was es alles gibt

68 Ende.



Diese Ausgabe labor&more enthält eine Beilage von AppliChem, Kinematica AG und Keyence.



Conference: September 24 – 27, 2012 · Exhibition: September 25 – 27, 2012

Congress Center Basel · Switzerland

The Leading European
Event for Drug Discovery

MipTec is the premier European conference and exhibition encompassing innovative approaches to high quality science and technology for efficient drug discovery.

The mission of MipTec is to bring together scientists from all disciplines involved in drug discovery within pharmaceutical and biotech companies, academic labs and technology providers in an atmosphere, where ideas and experiences are shared and discussed. This atmosphere is created through a scientific program covering key topics and the latest breakthroughs in the diverse fields that make up drug discovery.

Keynote Speakers:

Prof. Andrew Hamilton
Vice-Chancellor, University of Oxford, UK

Dr. Melvin Reichman
Director, LMR Chemical Genomics Center (LCGC),
Wynnewood, US

Dr. George D. Yancopoulos
Executive Vice President and Chief Scientific
Officer,
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.,
Tarrytown, US

Free online
registration

www.miptec.com

... International speakers from world-renowned companies and institutions

... Poster prizes for scientific work of outstanding quality awarded. Take the opportunity and win a poster prize!

... Over 100 companies presenting their latest products and services in the exhibition

... Perfect opportunities for networking

Stain it!

DNA-Dye NonTox

- **unkompliziert – unschädlich – sensitiv!**
- **nicht mutagen**
- **kein Entsorgungsaufwand**
- **keine Beeinträchtigung der DNA-Struktur**
- **höhere Transformationsraten nach Gelextraktion**
- **strahlende Fluoreszenz – aber sicher!**
- **sensitiv wie Ethidiumbromid – aber besser!**

AppliChem
BioChemicals | Chemica Synthesis Services



Darmstadt hat eine weitere Topadresse:

AppliChem GmbH Fon +49 6151 93 57-0 service@de.applichem.com www.applichem.com

Griechenland kämpft um Touristen

So steht es im Handelsblatt und dieser Kampf wird bitter nötig sein, um die Versäumnisse einer langen unglücklichen Entwicklung der griechischen Gesellschaft auszugleichen. Es ist immer so, wenn man etwas vergammelt, dass die Quittung etwas später kommt, aber sie wird präsentiert und deshalb sollte man von vorn herein vermeiden in solche Kalamitäten zu kommen.

Die beiden großen Veranstaltungen in München und Frankfurt haben uns gezeigt, dass sich die Anstrengungen in den letzten Jahren auszahlen. Das ist das Ergebnis guter Konzepte, vor allem aber einer ausgezeichneten Teamarbeit. Als wir angefangen haben das großformatige labor&more zu präsentieren, waren einige im Markt, Leser wie auch Anzeigenkunden, erschrocken, vielleicht auch überrascht. Man wusste nicht so richtig, was das sollte, auf einem Markt, der daran gewöhnt war, im A4-Format trockene Texte und kleine Bilder zu konsumieren. Diese Tradition hatte das Manko zum Inhalt, nicht zu erkennen, dass Menschen über

Emotionen begeistert werden. Wir alle suchen die Herausforderungen – in der Kommunikation, im Text und in der Bildsprache. Wissenschaft und Technik sind hierfür keine Barrieren, wie manche noch immer glauben, sondern verlangen geradezu nach neuen Lösungen in der Präsentation.

Einer der kreativsten Bereiche unseres Lebens ist die Forschung. Und auch Wissenschaftler wollen etwas erleben. Das kennen Sie ja aus ihrer eigenen Arbeit. Und genau dieses Gefühl haben wir mit Erfolg umzusetzen. Unsere Autoren sind dabei die wichtigsten Partner. Sie haben sehr schnell verstanden, dass diese Form der Präsentation einen deutlich höheren Aufmerksamkeitswert hat. Das zeigen immer wieder die vielen positiven Rückmeldungen, wenn ein Heft erschienen ist und die Publikation im großen Format zum Erlebnis wurde.

Also ein Magazin mit Akzeptanz. Ein Magazin mit überraschenden Themen und einem hohen Unterhaltungswert. Für die Industrie ein einmaliges Angebot und von uns an unsere Partner dort in den Marke-



Robert Erbdinger, succidia AG
Head International Sales & Marketing

tingabteilungen der Aufruf „Macht es spannend für die Leser, zeigt, dass Geräte und Systeme für die Forschung durchaus auch ihren Reiz haben können.“

Bis bald

Ihr Robert Erbdinger



labor&more

Verlag

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

Herausgeber

Jörg Peter Matthes [JPM]¹

Wissenschaftlicher Direktor

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

Objektleiter

Robert Erbdinger
erbdinger@succidia.de

Redaktion

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

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

Dr. Markus Frasch [MF]
m.frasch@applichem.com

Dr. Wolfram Marx [WM]
w.marx@applichem.com

Jörg Peter Matthes [JPM]
jpm@4t-da.de

Jutta Maur [JM]
maur@4t-da.de

Dr. Mario Mehmel [MM]
m.mehmel@applichem.com

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

Wissenschaftliche Beratung

Dr. Gerhard Schilling [GS]⁴
g.j.schilling@t-online.de

Anzeigenverkauf

Robert Erbdinger, Leitung⁵
erbdinger@succidia.de

Timo Dokkenwadel⁶
dokkenwadel@succidia.de

Oliver Michaut⁷
michaut@succidia.de

Natalia Villanueva Gomes⁸
villanueva@succidia.de

Anzeigenverwaltung

Monika Sarka⁹
Sarka@succidia.de

Konzeption, Layout, Produktion

4t Matthes+Traut Werbeagentur GmbH
www.4t-da.de
Jutta Maur¹⁰ · maur@4t-da.de
Tel. +49 6151-8519-39

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. 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

8. Jahrgang – 8 Ausgaben p.a. + 5 internationale Ausgaben

z. Zt. gilt die Anzeigenpreisliste 5-09/2011.

Preis

Einzelheft 13 €

Jahresabo (8 Ausgaben)
Deutschland: 92 € zzgl. 7% MwSt.

Ausland: 107,60 €

Heftbestellung

laborundmore@succidia.de

Druck

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

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

ZKZ 75010
ISSN 1866-5217



Druckauflage 21.000
IWV geprüft I. Quartal 2012



Der CO₂-neutrale Versand
mit der Deutschen Post



Verlag & Kommunikation

www.laborundmore.de

Schneller ans Ziel



Für die Dekontamination von mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken gibt es eine effektive und ungefährliche Alternative zum Formaldehyd-Standard.

Versuchsreihen im Forschungslabor haben gezeigt, dass die Dekontamination mit H₂O₂ effektiver ist als mit Formaldehyd und somit wirtschaftlicheres Arbeiten ermöglicht.

Nutzen Sie die Vorteile:

- Wesentlich geringere Gesundheits- und Sicherheitsprobleme
- Schnell und effektiv
- Sicher und rückstandsfrei
- Validierter Prozess
- Enorme Zeit- und Kostenersparnis

Informieren Sie sich noch heute:
h2o2@berner-international.de

BERNER

safety systems
made in Germany

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



www.berner-international.de/H202



Der Weg zu lebenden Molekülen

In der letzten Ausgabe haben wir damit begonnen, molekulare Szenarien, über die im aktuellen Heft berichtet wird, in 3D im Internet zu veröffentlichen, damit unsere Leserinnen und Leser die molekularen Szenarien von allen Seiten interaktiv in Augenschein nehmen können.

Wir bedienen uns dabei einer Methode, bei der ohne das Herunterladen einer Anwendungssoftware, allein durch die Technologie moderner Internet-Browser (Firefox, Google-Chrom und andere – noch nicht jedoch beim Internet Explorer von Microsoft) komplexe Moleküle bewegt, gedreht und vergrößert werden können. Wir präsentieren diesmal eine Szene aus dem Beitrag von Stephan Baeurle (Seiten 22–31 in dieser Ausgabe). Klicken Sie auf der homepage www.laborundmore.de/news auf den entsprechenden Link oder gehen Sie direkt zu www.molcad.de/customerscenes, wo Sie auch noch andere Szenen finden können.

→ JB



Ein Novum erleben mit labor&more: Lebendige Moleküle in 3D

Foto: Jürgen Brickmann

Win mit labor&more

Viele mögen's scharf!

Die vielen Zusendungen zum Gewinnspiel aus unserer letzten Ausgabe 4/12 haben uns überrascht und zeigen es – Sie, liebe Leser, sind offensichtlich Freunde feuriger Früchte und spannender Themen!

Alle Teilnehmer wussten die richtige Antwort: Die Schärfe von Chilis wird in der Scoville-Einheit gemessen. Leider kann es nur einen Gewinner geben:

Gratulation für Dr. Dirk Lebrecht, Universitätsklinikum Freiburg: Viel Spaß bei der scharfen Lektüre des Chili Pepper Buches!

Ein Dankeschön an alle Teilnehmer Ihr labor&more Team



Sie treffen uns in Kiew!

Kiew ist auch nach der EM eine Reise Wert, wenn wir jetzt ausnahmsweise einmal die schwierige Situation der Opposition ausser acht lassen.

Die Hauptstadt der Ukraine – dem übrigens größten Land Europas – fasziniert und ist im Aufbruch. Kiew ist die Hauptstadt und größte Stadt der Ukraine. Sie liegt am bis hierhin für kleinere Seeschiffe befahrbaren Dnepr und hat fast 3 Millionen Einwohner. Kiew gilt als wichtiger Bildungs- und Industriestandort und ist der wichtigste Verkehrsknotenpunkt des Landes. Aufgrund ihrer historischen Be-

deutung trägt die Stadt oft den Beinamen „Mutter aller russischen Städte“. Wegen der vielen Kirchen und Klöster und seiner Bedeutung für die orthodoxe Christenheit wird Kiew seit dem Mittelalter außerdem als Jerusalem des Ostens bezeichnet. Schon dies allein sollte eine Reise wert sein.

Vom 25.–27. September 2012 findet in Kiew die nunmehr vierte LABComplex statt und wir sind auch in diesem Jahr wieder mit einer aktuellen russischen Ausgabe vor Ort. Mit nun zwei russisch-sprachigen Ausgaben sind wir mitten im Geschehen auf den wichtigen Veranstaltungen und nehmen Sie mit in die spannenden dynamisch wachsenden Märkte der Chemie und Life Sciences unserer östlichen Nachbarn.



Handy-Cam Erbeidinger: früher Messebeginn in Kiew

Wir und unsere Partner von AppliChem freuen uns Sie in Kiew zu treffen (Halle 2F5, Stand 10).



ECHTE
ALLES-
KÖNNER!



Absperrhahn



HPLC-Anschluss



Schlauchanschluss



Eine Sammelstation für alle flüssigen Abfälle. Egal ob HPLC-Abfall, Proben- oder Lösungsmittelreste: für jede Möglichkeit bietet das S.C.A.T. System den passenden Anschluss. Schädliche Lösungsmitteldämpfe werden mit unserem bewährten Filtersystem aufgefangen - für optimalen Schutz auch außerhalb des Abzugs.



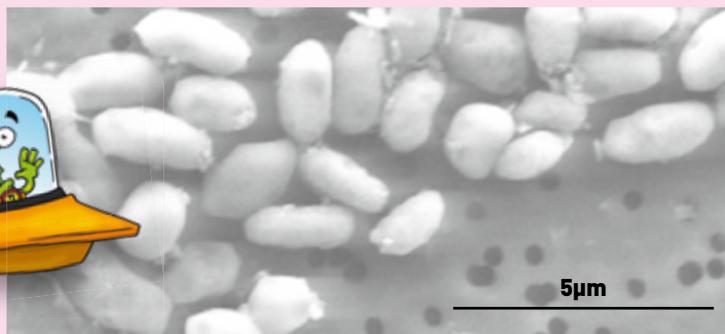
Safety Solutions

www.scatt-europe.com

Viele weitere clevere Lösungen im neuen S.C.A.T. Katalog - jetzt kostenlos downloaden oder bestellen!



Außerirdisches Leben bleibt irdisch



Auf den Spuren von Arsen und Phosphat

Das „Arsen-Bakterium“ GFAJ-1 braucht doch Phosphat zum Wachsen.
Bild: Jodi Switzer Blum/NASA

Forschende der ETH Zürich haben in einer Studie nachgewiesen, dass das 2010 von der NASA als spektakuläre neue Lebensform postulierte „Arsen-Bakterium“ doch nicht ohne Phosphor auskommt. Damit bleibt ein zentrales Dogma der Biologie weiterhin bestehen.

Die Forschungsgruppe um Julia Vorholt warf erstmals einen detaillierten und systematischen Blick in den Stoffwechsel des Mikroorganismus. Mithilfe hochauflösender Massenspektrometrie und einer neuentwickelten computergestützten Analyse, die alle möglichen Kombinationen arsenhaltiger Biomoleküle simuliert, suchten die Forscher gezielt

nach Arsenverbindungen im Zellinnern von GFAJ-1-Bakterien. Dabei fanden sie tatsächlich einige arsenhaltige Zuckermoleküle. Doch entgegen der Annahme der NASA-Wissenschaftler wurde der Arsenzucker nicht aktiv vom Bakterium selbst gebildet, sondern es handle sich um einen spontanen Prozess, so Tobias Erb, ETH Fellow und Erstautor der Studie. In weiteren Experimenten konnten die Forscher anhand so genannter Isotopenmarkierungsstudien zudem einen funktionierende Phosphatstoffwechsel des „Arsen-Bakteriums“ nachweisen.

Quelle: www.etblife.ethz.ch ; Originalveröffentlichung: DOI:10.1126/science.1218455

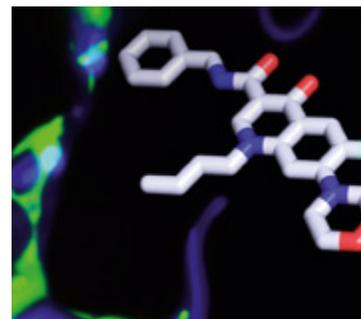
Wie Pflanzen Licht wahrnehmen

Pflanzenphysiologen der Universität Gießen haben eine Entdeckung gemacht, die unsere Vorstellungen von der Lichtwahrnehmung von Pflanzen ändern könnte.

Pflanzen passen sich ihrer Lichtumgebung an, da Licht das wichtigste Umweltsignal für sie ist – vor allem weil sie es zum Leben brauchen. Diese Anpassung ist jedoch nicht durch die Photosynthese selber reguliert, sondern durch spezielle Lichtrezeptormoleküle. Dazu gehören Phytochrom und Phototropin, die jeweils rotes und blaues Licht wahrnehmen. Während Phototropine für die Wahrnehmung der Lichtrichtung in höheren Pflanzen verantwortlich sind, regulieren Phytochrome

Neuer Wirkstoff Gegen tropische Parasiten

Gegen die Afrikanische Schlafkrankheit werden dringend bessere Medikamente benötigt. Ein Team von Pharmazeuten, Mediziner und Biologen der Universität Würzburg hat nun einen viel versprechenden neuen Wirkstoff gegen Trypanosoma entwickelt. Das Molekül aus der Klasse der Chinolonamide, tötet in Zellkulturen die Erreger der Schlafkrankheit zuverlässig ab – und das schon in geringen Konzentrationen. Analysen am Biozentrum haben gezeigt, dass der Wirkstoff mit dem so genannten Kinetoplasten in Wechselwirkung tritt. Dabei handelt es sich um eine Struktur, die es nur in Trypanosomen gibt. Als nächstes muss am Tiermodell geklärt werden, ob der neue Wirkstoff auch in einem infizierten Organismus greift. Um die Bioverfügbarkeit zu verbessern, verfolgen die Forscher zwei Strategien. Zum einen testen sie, ob Veränderungen an der chemischen Struktur das Chinolonamid wasserlöslicher machen, ohne



Chemische Struktur des antitrypanosomal wirksamen Chinolonamids, das die Erreger der Afrikanischen Schlafkrankheit abtötet.

Bild: Georg Hillensperger / Nicola Jones

dass es an Wirksamkeit verliert. Zum anderen versuchen sie, den Wirkstoff pharmazeutisch-technisch so gut zu verpacken, dass er nach einer oralen Verabreichung in ausreichender Menge ins Blut übergeht. Erarbeitet wurden die Ergebnisse im Sonderforschungsbereich SFB 630 der Universität Würzburg.

Quelle: www.uni-wuerzburg.de
Originalveröffentlichung:
DOI: 10.1021/jm101439s



die meisten Entwicklungsvorgänge. Dementsprechend werden sehr viele Gene durch Phytochrome gesteuert.

Katharina Jaedicke und ihre Kollegen fanden heraus, dass Phytochrome mit Phototropinen an der Plasmamembran interagieren und damit die Wachstumsrichtung in niederen Pflanzen steuern. Diese Wechselwirkung scheint allerdings auch in der Blütenpflanze *Arabidopsis* der Fall zu sein und könnte eine Reihe von Versuchsergebnissen erklären.

Quelle: www.uni-giessen.de, Originalveröffentlichung: doi:10.1073/pnas.1120203109

Die neue Secura[®]
Wägen ohne Risiko.

Advanced
Pharma
Compliance



Advanced Pharma Compliance bedeutet maximale Bediensicherheit und vollautomatische Selbstüberwachung im Pharmazeutischen Labor.

Secura[®] garantiert bessere Resultate durch:

- Optoelektronische, interaktive Nivellierungsunterstützung – Sartorius LevelControl
- Vollautomatische interne Kalibrier- und Justierfunktion – ISOCAL
- Aktive Überwachung der Minimaleinwaage nach USP – SQmin

Secura[®] garantiert die Erfüllung der Dokumentationspflicht durch:

- Audit Trail Light
- GLP-konformen Ausdruck
- Passwortschutz

www.sartorius.com/secura



high pressure



Foto © Fotolia.com | Matthew Cole

Chemie unter Druck

Von den Anwendungen in den molekularen Biowissenschaften und der Biotechnologie bis zur Erforschung der Grenzen des Lebens

Prof. Dr. Roland Winter

Fakultät Chemie, Physikalische Chemie, Technische Universität Dortmund

Leben unter extremen Bedingungen

Das zunehmende Interesse an der Erforschung neuartiger Lebensräume, die vorher oftmals als unbewohnbar galten – von den heißen Quellen der Tiefsee, den Permafrostregionen in der Antarktis und Gesteinsschichten Kilometer unter dem Tiefseeboden bis zu den streng riechenden brodelnden Solfatarenfeldern im Yellowstone Park oder auf Island (Abb. 1) [1–5] – fasziniert auch immer mehr Chemiker und Ingenieure. Tiefseeorganismen leben bei tiefen Temperaturen von einigen Grad Celsius und unter Bedingungen bis zu 110 bar (110 MPa) an den tiefsten Stellen unserer Ozeane (Abb. 2). Immerhin sind 70% der Erdoberfläche von Ozeanen bedeckt, deren durchschnittliche Tiefe 3800 m beträgt, d. h., wo Drücke von fast 400 bar herrschen (pro 10 m Wassertiefe erfolgt ein Druckanstieg von etwa 1 bar). Im Gegensatz zum Menschen tolerieren viele Tiefseefische und Mikroorganismen sog. bar. Besonders spektakuläre Biotope stellen die Heißwasserkamine in der Tiefsee dar („Schwarze Raucher“), die sich an den Nahtstellen der sich übereinanderschiebenden oder auseinanderdriftenden Kontinentalplatten bilden. Sie stoßen bis zu 400 °C heißes, stark mineralhaltiges Wasser in das etwas 3 °C kalte Meerwasser aus und schaffen Zonen unterschiedlichster Temperatur und unterschiedlichsten Lebens.

Kommt unser erster Vorfahre LUCA (Last Universal Common Ancestor) aus der Tiefsee, wo unter erhöhtem Druck, abgeschirmt von der extremen Strahlung auf der frühen Erdoberfläche, evtl. unter Zuhilfenahme katalytischer RNA, erste Lebensformen entstanden? Vieles scheint dafür zu sprechen, z. B. eine erhöhte Toleranz gegenüber erhöhten Drücken, die in allen Domänen des Lebens gefunden wurden [3]. Mit direkten Evolutionsstrategien gelang es kürzlich, sogar in mesophilen Bakterien wie *E. Coli* Überlebensstrategien zu induzieren, die sie gegen hohe Drücke bis in den 10 kbar (1 GPa)-Bereich resistent machen [6]. Bislang gibt es nur vage Vorstellungen darüber, wie sich die Anpassung dieser Organismen an Bedingungen erhöhten Drucks vollzieht. Mit die drucksensitivsten biomolekularen Teilsysteme sind die biologischen Membranen. Man fand z. B. heraus, dass die Membranen von Tiefseeorganismen einen höheren Anteil ungesättigter Fettsäuren enthalten, um die Fluidität ihrer Membranen aufrecht erhalten zu können [3]. Die Biosynthese von Lipiden kann sich den Umweltbedingungen anpassen.

In den letzten Jahren wurden immer mehr mikrobielle Extrembiotope gefunden. In der Tiefsee, d. h. selbst dort, wo das Sonnenlicht die Ökosysteme nicht mehr erreicht, scheint es von angepassten Mikrobengesellschaften nur so zu wimmeln. Mit Enthusiasmus machen sich die Forscher seit einigen Jahren daran, das

Leben in den Tiefen der Ozeane zu entschlüsseln. „Census of Marine Life“ – die Volkszählung des Marinelebens – heißt das multinationale Megaprojekt. Es geht dabei um die Bestandsaufnahme sämtlichen Lebens in und unten den Weltmeeren. Tiefseeorganismen haben sich andere, chemische Energiequellen erschlossen und nutzen etwa Schwefelwasserstoff und Wasserstoff, CO₂, oder reduzierte Stickstoffverbindungen als Energielieferanten. Viele Details der Biochemie dieser Prozesse sind noch unverstanden. „Deep Carbon Observatory“, ein weiteres kürzlich ins Leben gerufenes Megaprojekt, das am Geophysical Laboratory in Washington angesiedelt ist, hat das Ziel, den Kohlenstoffkreislauf und die Mikrowelt bis zu den Sedimentschichten kilometertief unter den Weltmeeren zu erforschen. Vorsichtige Schätzungen nehmen an, dass die Welt der Bakterien und Archaea unter den Tiefseeböden die Biomasse auf der Erdoberfläche eventuell übertreffen könnte. Die dort gefundenen, wegen ihrer Vorliebe für extreme Lebensbedingungen, auch Extremophile genannten Mikroorganismen, führen nicht nur zu neuen Erkenntnissen in der Biologie und Biochemie wie über die Anfangsstadien unserer Evolution, sondern auch zu einer Neubewertung der Chancen, auf anderen Himmelskörpern wie auf dem Mars oder den Planetenmonden Europa und Titan Spuren von Leben zu finden.

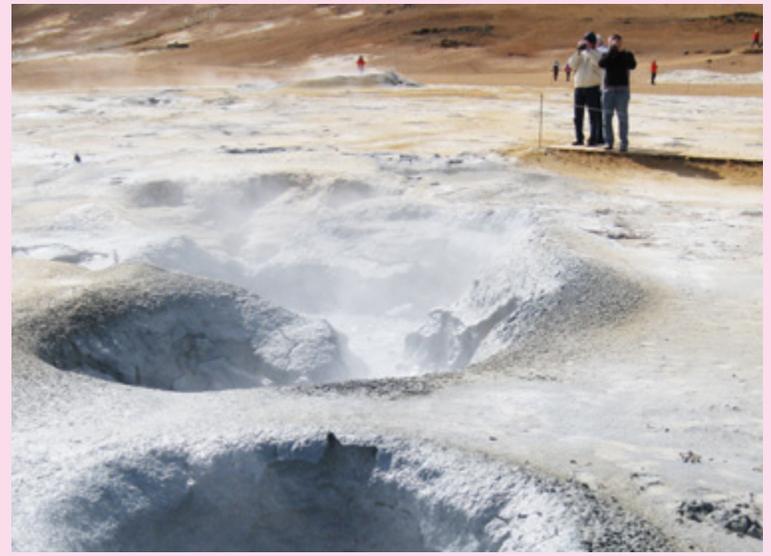


Abb. 1 Extreme Lebensbedingungen liegen auf Island eng beieinander

a immer während tiefe Temperaturen am Eisgletscher Jökulsárlón und **b** hohe Bodentemperaturen in den Schwefeltöpfen auf dem Solfatarenfeld Námafjall, einem Eldorado für thermophile Bakterien und Archaea.

Lernen von Extremophilen – neuartige biotechnologische Prozesse

Die speziellen Eigenschaften von Tiefseebakterien wie Piezophilie und Psychrophilie, d.h. die Vorliebe für Druck- und Kälteumgebung, aber auch die Thermophilie von Isolat aus hydrothermalen Quellen, lassen diese Organismen auch interessant für die Biotechnologie erscheinen. Ihre stärkere Aktivität unter Extrembedingungen hat Enzymen thermophiler Mikroben bereits zu einem eindrucksvollen Debüt verholfen [2,3,7]. Die hyperthermophilen Archaea haben extrem hitzestabile DNA-Polymerasen, die jede beliebige DNA vervielfältigen. Am Anfang stand das Enzym Taq-DNA-Polymerase aus dem hyperthermophilen Bakterium *Thermus aquaticus*, das Thomas Brock aus den heißen Quellen im Yellowstone-Nationalpark isoliert hatte, und das die Ära der Polymerase-Kettenreaktion einleitete. Die Erforschung und Nutzung der Enzyme solcher „Extremozyme“ hat gerade erst begonnen. Gewöhnliche kommerziell eingesetzte Enzyme sind wie die meisten Proteine gegenüber hohen Temperaturen und anderen harschen Bedingungen empfindlich. Damit sie stabil bleiben, sind für ihre Lagerung und Anwendung meist sehr aufwändige und damit teure Vorkehrungen zu treffen. Mit widerstandsfähigen, diesen Aufwand nicht erfordernden Pendanten aus extremophilen Organismen kann man etablierte Verfahren oftmals kostengünstiger und gleichzeitig effizienter machen sowie unter Umständen völlig neue konzipieren. Erprobte Beispiele liegen etwa im Bereich der Waschmittelzusätze.

Welchen strukturellen Charakteristika für eine hohe Temperatur- und Druckresistenz von Proteinen verantwortlich zeichnen, ist

noch weitgehend unerforscht. Die wenigen Vergleiche ähnlich arbeitender Proteine aus mesophilen und thermophilen oder barophilen Organismen zeigen noch keine eindeutigen Hinweise. Was jedoch inzwischen klar ist, ist, dass die strukturellen Unterschiede wie z.B. eine höhere Anzahl ionischer Wechselwirkungen, eine Stabilisierung durch Metallionen (wie Ca^{2+}) oder zusätzliche Disulfidbrücken gering sind. Bekannt ist weiterhin, dass Tiefseeorganismen gerne Osmolyte im Zellinneren nutzen wie das Trimethyl-N-Oxid, das sogar als „Piezolyt“ bezeichnet wird. Es wirkt der druckinduzierten Änderung der Wasserstruktur entgegen [8]. Vermutlich besitzen diese Organismen auch andere Stresskontrollelemente und metabolische Prozesse. Vielleicht könnten diese für die Gewinnung neuer Sekundärprodukte in biotechnologischen Verfahren von Nutzen sein.

Auch die biotechnologisch orientierten Verfahrenstechniker, die ja gerne mal Temperatur, Lösungsmittel und den pH-Wert ändern, widmen sich zunehmend dem Parameter Druck, um Prozessführung und Ausbeute zu optimieren [7,9]. Im Vordergrund stehen dabei wieder enzymkatalysierte Reaktionen. Die Geschwindigkeit enzymgesteuerter Prozesse ist oftmals durch die Hitzesensitivität des Enzyms beschränkt. Diese lässt sich jedoch oftmals durch milde Drücke ($< 2\text{ kbar}$) erhöhen, sodass eine schnellere Umsetzung des Substrats bei höheren Temperaturen möglich wird. Auch die Substratspezifität und Enantioselektivität lassen sich manchmal durch Druck beeinflussen. Man hat in vielen Fällen auch eine Erhöhung der Turnover-Rate bei erhöhtem Druck von einigen 100 bis 1000 bar beobachtet. Wenn der Druck jedoch zu hoch ist, setzt die Denaturierung und Inaktivierung der Enzyme ein.

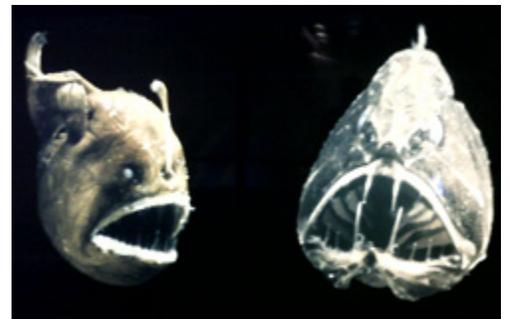


Abb. 2 Die Tiefsee birgt eine Unzahl schöner und skurriler Organismen. Hier ein Anglerfisch und Fangzahnfisch (Fangtooth).

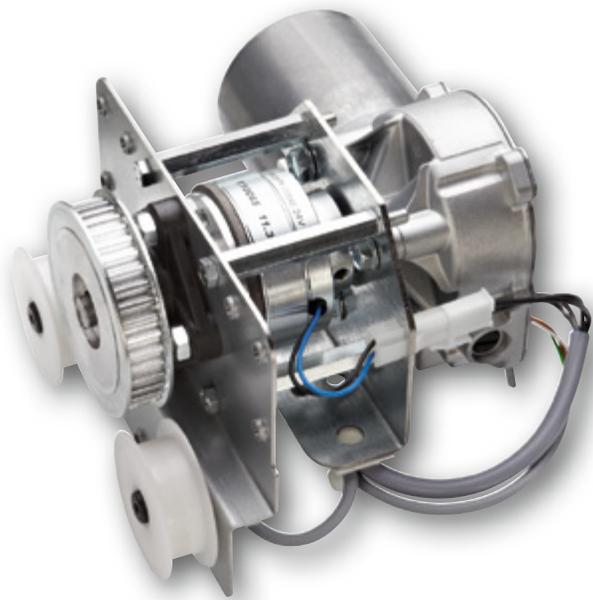
Viele Tiefseefische bestehen fast nur aus Maul und Magen und setzen in der vorherrschenden Dunkelheit, wie der Anglerfisch, Biolumineszenz als Köder ein, um Beute herbeizulocken.

Die größte Expertise liegt bislang im Bereich Hochdruck-Lebensmitteltechnologie vor [7,10]. Hier stand das Frühstücksei, das der spätere Physik-Nobelpreisträger P. W. Bridgman (1882–1961) unter Druck setzte, am Anfang. Nach kurzer Behandlung bei 7 kbar beobachtete er, dass das Ei so hart wie gekocht war. Dieses 1914 publizierte Experiment begründete sowohl die Hochdruckbiochemie der Proteine als auch die Behandlung von Lebensmitteln mit hohen Drücken, denn unter hohem Druck lassen sich nicht nur Proteine denaturieren, eine Druckbehandlung ist auch schonender, da unerwünschte Nebenreaktionen, die bei der Haltbarmachung von Lebensmitteln durch Hitze auftreten (wie Maillard-Reaktionen), ausbleiben. Außer der proteindenaturierenden Wirkung machen sich Lebensmitteltechnologe auch andere Effekte des Drucks zu Nutze wie das Abtöten von Mikroorganismen (zur Konservierung von Lebensmitteln), das Gelatinieren von Stärke (was z.B. bei der Bereitung von Marmeladen erwünscht ist), Texturän-



Safe*air*Solutions

TROX[®] TECHNİK



Effiziente Sicherheit

Die TROX FSE Frontschieber-Automatisierung spart Energiekosten und sorgt für mehr Sicherheit und Komfort im Labor.

Vorteile

- Hohe Energieeinsparung
- Mehr Sicherheit und Komfort
- Ein- oder freihändig bedienbar
- Bewährte Plug & Play-Integration an TROX EASYLAB Laborabzugsregler

ACHEMA 2012
Herzlichen Dank für Ihren Besuch!

TROX[®] TECHNİK

The art of handling air

www.trox.de

high pressure



Roland Winter geb. 1954, studierte Chemie an der Universität (TH) Karlsruhe, wurde 1982 in Physikalischer Chemie promoviert. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der School of Chemical Sciences in Urbana-Champaign (USA) habilitierte er sich 1991 im selben Fach am Fachbereich Chemie der Universität Marburg. Er bekam Rufe auf eine Professur für Physikalische Chemie in Bochum und Bielefeld. Seit 1993 hat er den Lehrstuhl für Physikalische Chemie I an der Fakultät Chemie der TU Dortmund inne. Er leitete DFG Graduiertenkollegs und Forschergruppen, 2004-2008 war er Sekretär und dann Präsident der European High Pressure Research Group (EHPRG). Seine Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich der Biophysikalischen Chemie mit Fokus auf Membranbiophysik, Proteinfaltung, Amyloidbildung von Proteinen sowie Hochdruckeffekten in der molekularen Biophysik.

(Foto: L. Bauer)

derungen (z. B. beim Fleisch) und die Inaktivierung von Enzymen, die unerwünschte Reaktionen auslösen könnten (z. B. Allergene). Seit 1990 sind in Japan verschiedene Hochdruckprodukte auf dem Markt, die ohne jegliche Temperaturbehandlung hergestellt werden: Gemüse, Säfte, Fleisch, Fisch, Reis, Milchprodukte, Tee und Kaffee. Diese „gedrückten“ Produkte kommen in Farbe und Geschmack den unbehandelten Produkten näher als auf konventionelle Weise gekochte Produkte. In zunehmendem Maße hält die Hochdruck-Lebensmitteltechnologie auch in Europa Einzug. Auch in der Prozessentwicklung am Deutschen Institut für Lebensmitteltechnik in Quakenbrück ist der Druck kein Unbekanntes mehr. Oftmals werden auch Kombinationen von Druck und Temperaturbehandlung diskutiert, etwa die Abtötung bakterieller Sporen durch einige kbar Druck bei mäßig erhöhten Temperaturen oder die Konservierung bei Temperaturen unter dem Nullpunkt der Celsius-Skala, wobei der Druck die Eisbildung verhindert und ein schonenderes Auftauen oder Einfrieren ermöglicht.

Druck in den molekularen Biowissenschaften

Untersuchungen von Druckeffekten auf biochemische Reaktionen haben in Deutschland eine lange Tradition [1]. Generell bevorzugt hoher Druck nach dem Prinzip des kleinsten Zwanges von Le

Châtelier Zustände, bei denen das Gesamtvolumen des Biomolekül-Lösungsmittelsystems abnimmt. Während man bei einer Temperaturänderung die thermische Energie und die Dichte des Systems gleichzeitig ändert, ändert man in Druckexperimenten nur die Dichte. Durch Anwendung beider Parameter lassen sich somit beide Effekte trennen. Durch Druckanwendung lässt sich auch die intermolekulare Wechselwirkung modulieren: Hydrophobe Wechselwirkungen werden destabilisiert und H-Brückenbindungen verstärkt. Anders als eine Temperaturerhöhung ist der Druck ein sehr milder Störparameter: Selbst Drücke von einigen 1000 bar ändern die Energetik lediglich um wenige kJ/mol. Man erhält thermodynamische und – über Drucksprungexperimente – kinetische Informationen über den Prozess und bestimmt Reaktions- bzw. Aktivierungsvolumina von Reaktionen, aus denen sich dann wertvolle Rückschlüsse auf die Beiträge der verschiedenen Wechselwirkungen und den Mechanismus der Reaktion ableiten lassen. Druckzellen für Laborexperimente wurden in den letzten Jahren für fast alle spektroskopischen, mikroskopischen und Streumethoden entwickelt (s. z. B. Abb. 5).

Im Bereich biologisch relevanter Fragestellungen haben sich die Arbeitsgruppen meist um Druckeffekte auf überschaubare Systeme wie Modellbiomembranen, Proteine und DNA sowie einfache biochemische Reaktionen gekümmert [1,3,11–15]. Die Anwendung von hohem Druck lieferte z. B.

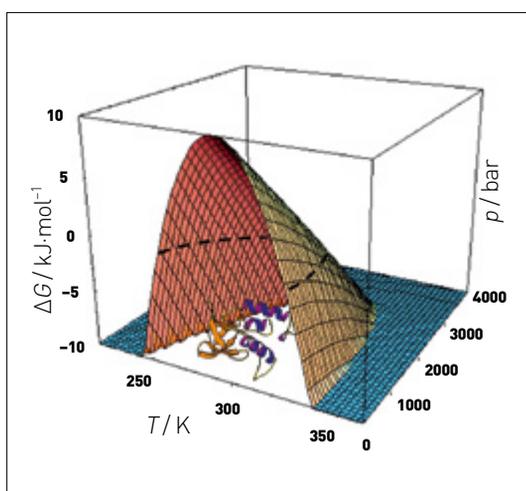


Abb. 3 Einfluss von Druck und Temperatur auf die Gibbs-Energieänderung bei der Entfaltung des Proteins SNase.

Für $\Delta G = 0$ ergibt sich das Druck-Temperatur-Stabilitätsdiagramm des Proteins. Es lässt sich näherungsweise für monomere Proteine berechnen [3]

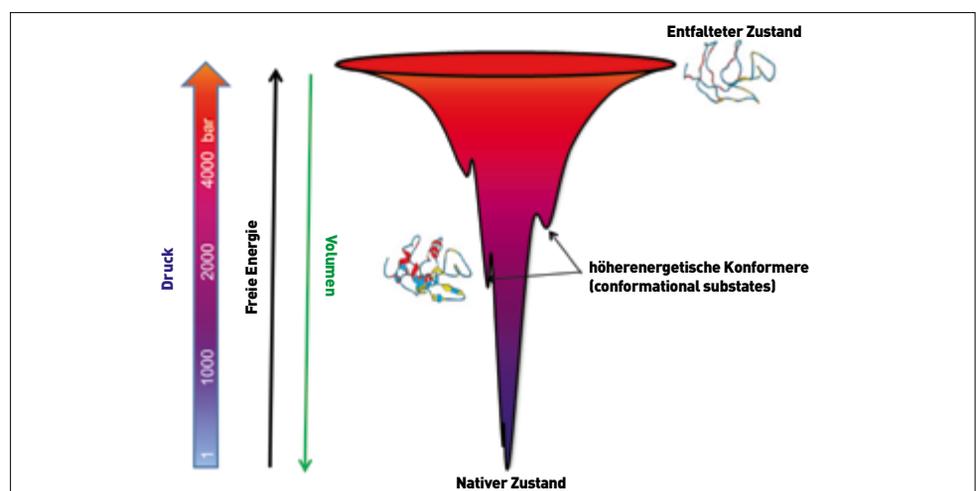


Abb. 4 Einfluss von Druck auf die freie Energielandschaft von Proteinen.

Modulation durch Druck erlaubt die kontrollierte Population höher energetischer, oft funktionaler Konformere

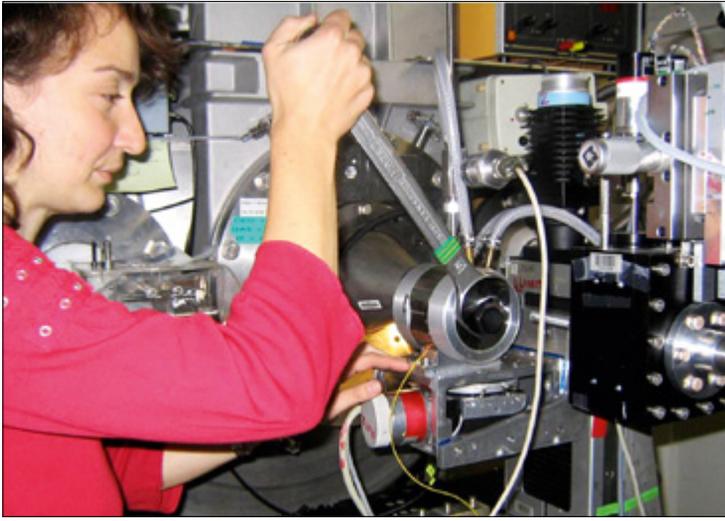


Abb. 5 Julia Kraineva beim Montieren der Röntgenkleinwinkel-Hochdruckzelle an der Synchrotronanlage am DESY in Hamburg

wichtige Details über Proteine wie Stabilitätsgrenzen (Abb. 3), die Struktur von Faltungsintermediaten, die Existenz von Konformationsgleichgewichten (Abb. 4) sowie über den Selbstassemblierungsprozess zu Aggregatstrukturen. Proteinaggregate sind drucksensitiv, da sie meist Packungsdefekte aufweisen. So konnten durch Druck präamyloide Konformationen von Proteinen wie des Prionenproteins PrP^{Sc} charakterisiert werden. Die Infektivität des Prionenproteins PrP^{Sc} lässt sich durch eine Kombination hoher Drücke und Temperaturen drastisch reduzieren. Es lassen sich aber auch Inclusion bodies nach Expression rekombinanter Proteine auflösen, sodass wertvolle therapeutische Proteine in ihre native Form rückgefaltet werden können. Eine weitere Anwendung ist darauf zurückzuführen, dass eine Druckänderung sich umso stärker auf das Konformationsgleichgewicht von Proteinzuständen auswirkt, je mehr sich die Zustände in ihrer effektiven „Packungsdichte“ und damit in ihrem Volumen unterscheiden. Dies lässt sich z. B. nutzen, um neue funktionale Konformationszustände von Proteinen zu erkunden wie etwa diejenigen der multifunktionalen Signalproteine [15].

Was ist in Zukunft zu erwarten?

Eine der interessantesten industriellen Hochdruckanwendungen – neben der Lebensmitteltechnologie – dürfte in der Steuerung mikrobieller Fermentationsprozesse und enzymatischer Reaktionen liegen, dann aber auch im Bereich medizinischer, kosmetischer und pharmakologischer Anwendungen. Die technischen Probleme scheinen weitgehend gelöst zu sein, da Drücke im 8 kbar-Bereich in der Lebensmittelindustrie heute schon keine große Herausforderung mehr darstellen. Man darf gespannt sein, was der noch anstehende intensivere Wissensaustausch zwischen Hochdruck-Biochemikern, -Molekularbiologen und -Biophysikern einerseits und Hochdruck-Biotechnologen und Verfahrenstechnikern andererseits an neuen Ideen hervorbringen wird. Auf unserem Gebiet, den Anwendungen hohen Drucks in den molekularen Biowissenschaften, wird man sich komplexeren Systemen widmen. Mithilfe von Druckperturbations-Experimenten wird man versuchen, neue biosynthetische Wege zu erschließen, die vielleicht zur Bildung neuer Produktvarianten führen. Die Beeinflussung metabolischer Wege oder allgemein biologischer Netzwerke durch Druck ist ein interessanter Ansatz, der auch in der Systembiologie zu neuartigen Erkenntnissen über die Dynamik zellulärer Prozesse und Signalprozesse führen könnte. All dies wird natürlich auch helfen, die Grenzen des Lebens unter Extrembedingungen aufzuspüren.

→ roland.winter@tu-dortmund.de

Literatur beim Autor

Th. Geyer

Ihr Labor-Vollversorger



Life Science special

+++ PROTEINBIOCHEMIE +++

Top Angebote für

- HPLC-Säulen
- Liquid Handling
- Lösungsmittel

im aktuellen Th. Geyer
Life Science special

Mehr Infos
unter :



www.thgeyer.de/LS-special

biodiversität

A microscopic image showing a plant root (Lotus japonicus) in a greenish-yellow color, surrounded by a dense network of fine, yellowish fungal hyphae (Rhizophagus irregularis). The background is a dark, textured surface, possibly a petri dish or a slide, with some small, dark spots.

Die Wurzel einer *Lotus japonicus*-Pflanze in einer *In-vitro*-Kultur wächst durch das Pilzhyphengeflecht von *Rhizophagus irregularis* DAOM197198 (früher meist *Glomus intraradices* genannt).

Unsichtbare Pilze mit Gesicht

Mykorrhiza-Pilze, DNA-Barcoding und nachhaltige Landwirtschaft

Dr. Arthur Schüßler
Bereich Genetik, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

Spitze.

Gefriertrocknung mit System von Christ

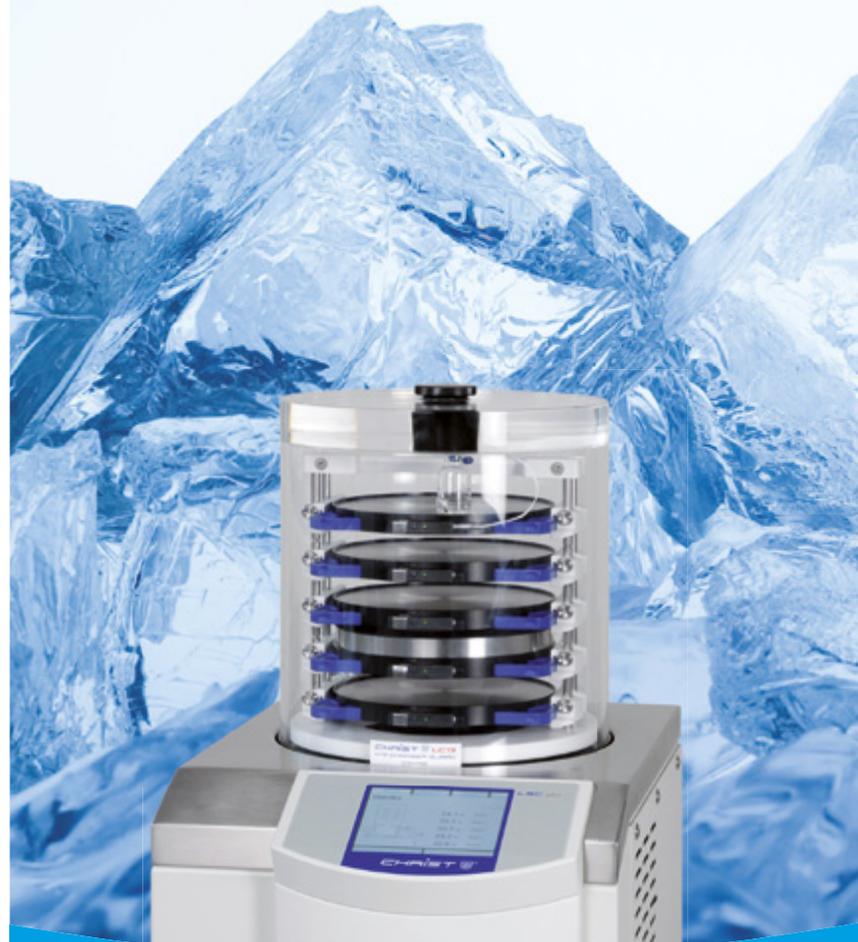
Wir alle kennen den giftigen und farbenfrohen Fliegenpilz. Er geht, wie auch viele unserer Speisepilze, mit den Wurzeln von Bäumen eine so genannte Ektomykorrhiza-Symbiose ein. Aber: Etwa 80 % aller Landpflanzen – inklusive der zehn für die menschliche Ernährung bedeutendsten Nutzpflanzen – werden über eine viel unscheinbarere, kleine Pilzgruppe ernährt. Diese arbuskulären Mykorrhiza-Pilze werden in nachhaltigen Agrarsystemen verstärkt als „Biofertilizer“ angewandt.

Die meisten Landpflanzen bilden eine sehr intime und ursprüngliche Assoziation mit ganz besonderen Bodenpilzen, die in das Phylum *Glomeromycota* gestellt wurden [1]. Diese arbuskulären Mykorrhiza (AM)-Pilze sind von enormer Bedeutung für die Pflanzenernährung, für uns aber praktisch unsichtbar. Die asexuell gebildeten Pilzsporen enthalten dutzende, hunderte oder gar tausende von Zellkernen in einem gemeinsamen Zytoplasma. Für die Forschung bedeutet dies, dass es bisher keine Mutanten und auch keine Werkzeuge zur genetischen Manipulation gibt. Und es kommt noch schlimmer: Die Pilze sind obligate Symbionten und können nur aufwändig zusammen mit Pflanzen kultiviert werden. Und dann bildet auch noch ausgerechnet die Modellpflanze der Pflanzenwissenschaften, *Arabidopsis thaliana* (*Brassicaceae*) keine AM (und ist damit als Modellpflanze für die Nährstoffaufnahme der meisten Landpflanzen eher ungeeignet).

Die Arbeit an AM-Pilzen ist daher langwierig und schwierig, gezwungenermaßen „gentechnikfrei“, und zum großen Teil abgekoppelt von den Pflanzenwissenschaften. Keine gute Ausgangssituation – trotzdem ist ein besseres Verständnis, insbesondere in Hinblick auf dringend benötigte nachhaltige Agrarsysteme, notwendig. Eine wichtige Frage dabei wird sein: Welche Pilze „funktionieren“ gut mit welchen Pflanzen und unter welchen Umweltbedingungen?

Kaum bekannt und trotzdem völlig normal

In natürlichen Ökosystemen ist eine Pflanze ohne Mykorrhiza die Ausnahme. Etwa 95% aller Landpflanzen nehmen einen Großteil der benötigten anorganischen Nährstoffe über Pilze auf, mit denen sie eine Mykorrhiza (altgriechisch „Pilzwurzel“) ausbilden [2]. Bei Mykorrhizen werden verschiedene Haupttypen unterschieden, wobei die arbuskuläre Mykorrhiza (AM) mit großem Abstand am weitesten verbreitet ist [3]. Der Pilz dringt dabei in die Wurzelrindenzellen ein und bildet dort die namensgebenden Arbuskeln aus (Abb. 1). Äußerlich unterscheidet sich eine kolonisierte Wurzel nicht von einer pilzfreien. Erst durch Färbung wird sichtbar, dass Wurzeln meist vollgepackt mit Pilzhyphen sind. Die Pflanze lockt AM-Pilze über Signalsubstanzen an und baut „Tunnel“ durch ihre Zellen, um die Pilze aktiv in ihre Wurzelrinde zu leiten [4], wo der Nährstoffaustausch stattfindet.



Gefriertrockner Alpha LSCplus
· 4 kg Laboranlage - Advanced

CHRIST 

Martin Christ

Gefriertrocknungsanlagen GmbH

Postfach 1713 • D-37507 Osterode am Harz

Tel. +49 5522 5007-0 • Fax +49 5522 5007-12

www.martinchrist.de • info@martinchrist.de

biodiversität



Arthur Schübler (Mitte) mit seinem Team (zweite v. links: Carolina Senés; ganz rechts: Gloria Torres) und zwei Mitarbeitern aus anderen Forschungsgruppen; das Foto entstand Anfang 2012 in Bolivien, wo im Rahmen des EU Projektes VALORAM Mykorrhizapilze und andere Mikroorganismen für nachhaltigen Kartoffelanbau getestet und eingesetzt werden).

Arthur Schübler, geb. 1966 in Darmstadt, studierte Biologie an der Universität Heidelberg und promovierte dort 1995 in Botanik. Bis 1998 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Heidelberg, 1998–2003 an der TU Darmstadt, wo er 2003 habilitierte. 2003–2008 war er Heisenberg-Stipendiat der DFG in Darmstadt und (ab 2006) München, dort hatte er bis

2009 eine Vertretungsprofessur und war dann als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig. Seit 2011 hat er die Vertretungsprofessur „Pflanzliche Entwicklungsbiologie“ an der LMU München inne. Aktuell gründet er eine Firma im Bereich Anwendung von Mykorrhiza-Pilzen (www.symplanta.com).

Seine Forschungsschwerpunkte: Evolution und Biodiversität der arbuskulären Mykorrhizapilze (*Glomeromycota*), Phylotaxonomie der *Glomeromycota*, Pflanzen-Mikroben-Interaktionen, Charakterisierung von pilzlichen Nährstofftransportern, Anwendung von Mykorrhizapilzen in Aufforstung und Landwirtschaft.

Die AM existierte bereits vor mehr als 400 Millionen Jahren (MJ) – möglicherweise hätten Pflanzen das Land vor 450–500 MJ ohne ihre Pilzpartner gar nicht besiedeln können [5]. Dies bedeutet, dass wir die komplette Evolution der Landpflanzen nicht isoliert, sondern als Pilzsymbiose interpretieren müssen. Auch globale Stoffflüsse werden durch AM beeinflusst: Bis zu 20% des fotosynthetisch fixierten CO₂ enden als Einfachzucker [6] im Pilzpartner und von dem in Pflanzen enthaltenen Phosphor (P) können mehr als 80% vom Pilz stammen. Darüber hinaus können AM-Pilze die Resistenz von Pflanzen gegenüber Pathogenen, Trockenstress und Salzstress beträchtlich erhöhen, limitierende Spurenelemente liefern und die Anreicherung von Schwermetallen in Pflanzen vermindern.

Warum so wichtig für Pflanzen?

Die AM ist sehr dynamisch und die Pflanze kann die Wurzelkolonisation regulieren. Worauf aber gründet die Tatsache, dass AM-Pflanzen bereits bei sehr niedriger

P-Düngung eine ähnliche Biomasse erreichen wie nicht mykorrhizierte Pflanzen erst bei hoher P-Düngung? Interessanterweise sind dies vor allem strukturelle Faktoren [3]; ein Grund für die verbesserte Nährstoffaufnahme ist die „Kleinheit“ der Pilze (Aufmacherfoto):

a) Das Pilzmyzel ist sehr fein und liefert dadurch eine stark vergrößerte Oberfläche;

b) die feinen Pilzhyphen erschließen das durch Kapillarkräfte in Poren mit einem Radius <20µm gebundene (oft fast 40% des gesamten Porenvolumens) Wasser und darin gelöste Nährstoffe – Pflanzenwurzeln und Wurzelhaare können dies kaum;

c) AM-Pilze verändern die Bodenstruktur durch die Ausscheidung von Glykoproteinen, die feine Bodenpartikel zu Makroaggregaten mit höherer Wasserhaltekapazität verkleben;

d) Pilzhyphen überbrücken Verarmungszonen. Phosphationen bilden im Boden schnell schwer lösliche Phosphate, welche sich kaum über Diffusion bewegen. Daher bilden sich um die Wurzeln sehr schnell Verarmungszonen, die Wurzel kann über AM-

Pilze aber Nährstoffe auch aus bis zu mehreren Dezimetern Entfernung aufnehmen; e) es gibt wichtige Wechselwirkungen des Bodenmyzels mit „Mykorrhiza-Helferbakterien“, die z.B. beim Lösen von anorganischem oder organischem Phosphat eine große Rolle spielen [2].

Wer mit wem und warum?

Welcher Pilz vereinigt sich mit welcher Pflanze und unter welchen Bedingungen? Welche Pflanzen bilden überhaupt AM? Es ist einfacher aufzuzählen, welche dies nicht tun: Arten der Ordnung *Ericales* bilden „erikoide“ Mykorrhiza; die meisten Baumarten in kalten und gemäßigten Klimazonen bilden Ektomykorrhiza (es gibt allerdings auch viele AM ausbildende Baumarten); die meisten Orchideen bilden Orchideen-Mykorrhiza; aber auch einige weitere Gruppen wie zum Beispiel die Kreuzblütler (*Brassicaceae*; z.B. alle Kohlvorarten und Raps) bilden keine AM [3].

Wir kennen also zigtausende Pflanzenarten, die eine AM eingehen. Die nur etwa

230 bekannten AM-Pilzarten aber konnten bis vor Kurzem nur Spezialisten anhand der im Boden gebildeten mikroskopisch kleinen Sporen bestimmen. Wir arbeiten daher an molekularbiologischen Methoden zur Charakterisierung [1, 7] und auch zum Nachweis der AM-Pilze im Feld [8–10]. Kürzlich haben wir an der Definition des DNA-Barcodes für Pilze mitgewirkt [11]. DNA-Barcodesequenzen müssen für Arten charakteristisch sein und formellen Qualitäts- und Standardisierungskriterien entsprechen; es wurde die *internal transcribed spacer* (ITS) Region des für die ribosomalen RNA (rRNA)-Gene codierenden Bereiches als primärer Barcode für Pilze festgelegt. Gerade für „unsichtbare“ Mikroorganismen ist eine standardisierte, DNA-basierte Arterkennung enorm wichtig. Wir arbeiten allerdings bereits mit einem erweiterten Barcode, der neben der ITS-Region auch einen Teil des large subunit rRNA (LSU rRNA)-Gens umschließt, womit wir die Artaufklärung verbessern [9]. Ein großer Vorteil der gewählten rDNA-Marker ist, dass sie in Feldstudien zum Monitoring angewandt werden können,

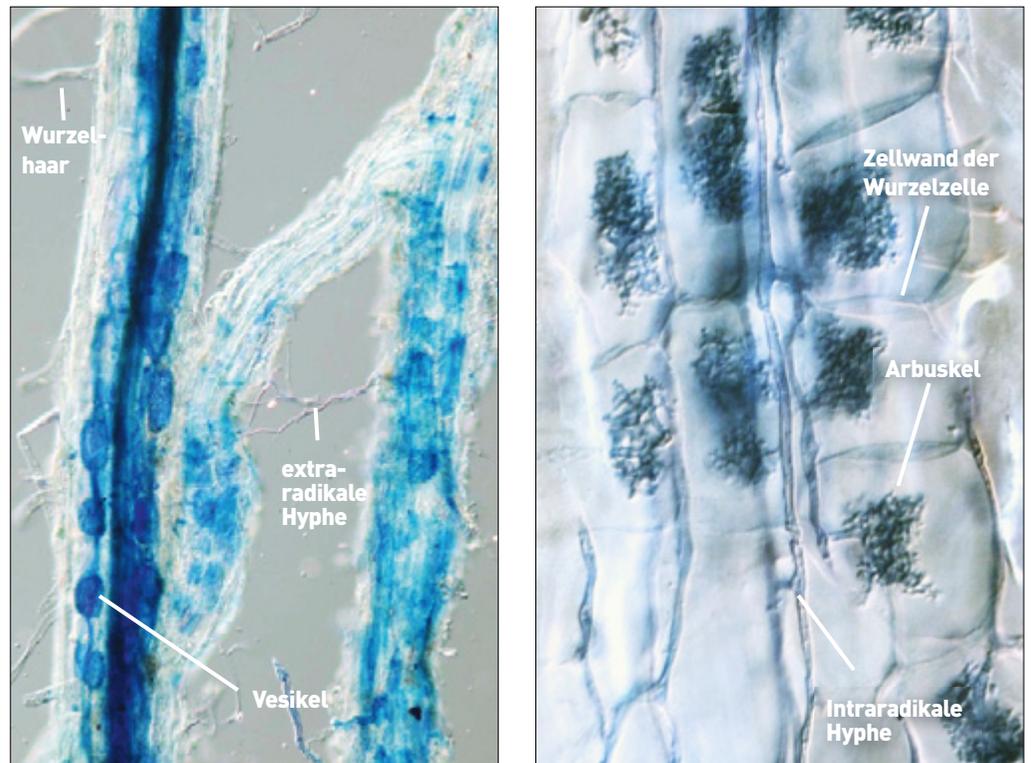


Abb. 1 Pflanzenwurzeln, kolonisiert mit blau angefärbten arbuskulären Mykorrhiza (AM)-Pilzen. Die Wurzeln haben einen Durchmesser von etwa 150–250 µm, die Vesikel und Arbuskeln eine Breite von etwa 80 µm.

Fotos: Arthur Schüßler

Transferpette® S - Ein- und Mehrkanalpipetten!

Die perfekten manuellen Pipetten für anspruchsvolle Anwendungen im Labor!

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



Für anspruchsvolle Analysen!



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



biodiversität



Kartoffel ohne (links) und mit (rechts) Mykorrhizapilz-Inokulation in einem kleinen Feldversuch; aufgenommen Ende Juni 2012 in der Nähe von Neumarkt, Bayern.
Foto: Hubert Gärtner.

auch mittels *deep sequencing*-Methoden. Erst seit Kurzem können wir nun umfassend in die black box „Pilzassoziationen in Boden und Wurzel“ hineinschauen.

Anwendung in der Landwirtschaft – Fakt oder Fiktion?

Ein besseres Verständnis der AM ist ein nicht zu unterschätzender Faktor für nachhaltige Agrarsysteme. Momentan werden weltweit etwa 70% des potenziell verfügbaren Trinkwassers für die Landwirtschaft verbraucht und die Kosten für N- (energieintensiv) und P-Dünger (nicht erneuerbare Steinphosphatvorkommen) werden in naher Zukunft stark steigen. Vor diesem Hintergrund wird die Anwendung effizienter Pflanzen und AM-Pilze (als funktionelle



Abb. 3 Anwendung von AM-Pilzen in der Landwirtschaft; bei Neumarkt, Bayern.

Aussaat 19.04.2011; die Maiskörner wurden einen Tag vor Aussaat mit AM-Pilzsporen beschichtet („seed coating“); P-Gehalt klassifiziert als „optimal“ (150mg/kg Boden); normaler Düngereinsatz von 50kg/ha P-Dünger beim Aussäen. Es wurden im Wechsel immer vier Reihen mit und vier ohne AM-Pilz coating ausgesät. Das Foto zeigt die Pflanzen am 27.06.2011; ein verbessertes Wachstum durch Inokulation ist deutlich erkennbar (in der Mitte stehen Pflanzen mit AM-Pilz coating [links] und ohne coating [rechts] direkt nebeneinander), der Ertrag war bei Ernte (16.09.2011) um 8% gesteigert (manuelles Auswiegen; laut Erntemaschinencomputer >10%). Dazu muss

bemerkt werden, dass nicht inokulierte Pflanzen nach ca. zwei Monaten beginnen, von den Pilzen ihrer inokulierten Nachbarreihen zu profitieren; ohne diesen Effekt wäre der Unterschied wohl noch größer. Die Grafik im Bild zeigt, wie sich die bessere P-Effizienz mykorrhizierter Pflanzen prinzipiell auf den Ertrag auswirkt und dass eine Reduktion der P-Düngung für mykorrhizierte Pflanzen meist unkritisch ist.

Foto: Hubert Gärtner; Grafik: Arthur Schüßler; basiert auf Daten aus zahlreichen Publikationen verschiedener Autoren. Siehe auch [13].

Einheit) eine wachsende Rolle spielen. Interessant ist, dass hier gerade auch konventionelle Anbaumethoden profitieren. Bei gleichzeitiger Reduktion von mineralischem P-Dünger (oft um 25–50%) und Anwendung von AM-Pilzen kann man die Kosten bei gleichem Ertrag deutlich verringern (auch für Pestizide, da die Pflanzen robuster sind). In einem am 14.3.2012 im Wissenschaftsteil der Frankfurter Allgemeinen Zeitung als Leitartikel erschienenen Beitrag [12] wird die Bedeutung der Mykorrhiza hervorgehoben, allerdings schließt der Artikel mit der Aussage „In der Landwirtschaft hingegen ist die Pilzlösung noch nicht angekommen. ... Bis jetzt noch, in zehn oder zwanzig Jahren könnte das schon anders aussehen“. Wirklich?

Wir setzen uns seit einiger Zeit mit angewandten Aspekten auseinander. AM-Pilze werden heute in Schwellenländern verstärkt eingesetzt (begrenzte finanzielle Ressourcen für immer teurer werdenden Mineraldünger) und wir sind zum Beispiel in einem internationalen Forschungsverbund aktiv, der sich der Nutzung von Mikroorganismen für einen effizienteren, aber nachhaltigen Kartoffelanbau in Südamerika widmet. Im Rahmen einer Firmengründung [13] arbeiten wir seit 2011 mit Anwendern und Herstellern von AM-Pilzen zusammen, wobei weiterentwickelte Wurzelorgan-Kultursysteme mittlerweile eine Massenproduktion von AM-Pilzen ermöglichen. Dadurch können diese einfach konzentriert (geringe Transportkosten), konserviert ([Gefrier-]Trocknung) und in verschiedene Produktformulierungen eingebracht werden. Weiterhin können durch die sterilen Produktionsbedingungen Kontaminationen mit Schadorganismen ausgeschlossen werden. In diesem Rahmen wurde 2011 die Saatgut-Beschichtung (seed coating) mit AM-Pilzen für Mais in Süddeutschland getestet (Abb. 3). Im Herbst wurden 3 ha beschichtetes Wintergetreide gesät, im Frühjahr 2012 dann 220 ha Mais kommerziell ge-coated; weiter wurden größere Mengen im Kartoffel- und Gemüseanbau eingesetzt. An sieben Standorten werden momentan mit Getreide-Saatgutfirmen Tests durchgeführt, und es gibt weitere Tests mit Braugerste, Soja, Kartoffel etc. mit reduzierter Düngung in der Schweiz, Italien, Österreich und Frankreich. Hier treibt eine pragmatische Weiterentwicklung der Produktions- und Anwendungsmethoden das Feld. Dies ist begrüßenswert, kann aber mit Sicherheit durch ein besseres

Verständnis der AM Pilze in Zukunft deutlich optimiert werden.

Damit sind wir abschließend wieder bei der Frage: Welche Pilze mit welchen Pflanzen und unter welchen Bedingungen? Molekulare Nachweisverfahren und DNA-Barcodes werden helfen, diese Fragen zu beantworten. Die Entwicklung nachhaltiger, wasser- und nährstoffeffizienter Agrarsysteme (auch die Entwicklung

entsprechender transgener Pflanzen) muss die AM jedenfalls berücksichtigen; ansonsten wären solche Ansätze in vielen Fällen wohl zum Scheitern verurteilt.

→ arthur.schuessler@lmu.de

Literatur beim Autor, siehe auch www.amf-phylogeny.com/supplements/labor+more512-literatur.pdf

SUPERIOR TEMPERATURE TECHNOLOGY FOR A BETTER LIFE



Meisterwerk
der Technik

Hochpräzise Temperieren ist unser Meisterwerk

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

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY



signalproteine

Hardware – Software – Brainware

Prof. Dr. Jürgen Brickmann

Es ist sicherlich mehr als 30 Jahre her – lange vor Ende des Kalten Krieges. Auch damals ging das Wort Simulation schon um. In unterschiedlichen Bereichen! Ich war eingeladen als Diskussionsleiter zu einer internationalen Tagung über mechanische Simulation in Stuttgart. Die Veranstaltung war dominiert von den Strömungsmechanikern und hier von denjenigen, die aus dem militärischen Bereich kamen. Es ging eigentlich bei den Diskussionen auch nicht so sehr um die Details von Simulationsprogrammen und deren Leistungsfähigkeit als vielmehr darum, zu zeigen, dass man es besser konnte. Die Vortragenden aus der Flugzeugentwicklung des US-Militärs zeigten auf, wie mit einer Batterie von Cray-Computern (damals der Inbegriff von Supercomputertechnologie) und mithilfe von strömungsmechanischen Simulationsprogrammen die Zukunft der Kampffjets eingeläutet worden war. Man pries die eigene Hardware und die Software. Die Flugzeugentwickler der Sowjetunion hielten dagegen. Ich kann mich noch gut an die Worte des Akademiedirektors erinnern, der für die Konstruktion der neuesten MIG-Kampffjets verantwortlich zeichnete. Er räumte ein, dass wohl die Amerikaner über die leistungsfähigere Hardware verfügten, auch bei der Software wohl vorn liegen könnten. Doch dann konterte er:

Wichtiger als Hardware und Software sei doch „Brainware“ und hier würde man klar vorn liegen.

Dieses Wort „Brainware“ ist mir im Gedächtnis geblieben, nicht zuletzt deswegen, weil darin eine tiefe Wahrheit liegt. Was damals für die Entwicklung von Düsenjets richtig war, gilt auch in fast allen anderen Bereichen von Forschung und Technologie: Es kommt auf leistungsfähige Hardware, auf intelligente Software an – aber mehr noch auf gute neue Einfälle, Brainware eben. In der Chemie, insbesondere der biologische Chemie, gilt dies in besonderem Maße.

Mit dem Aufkommen der ersten Großrechner in den Sechzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts (Rechenanlagen, deren Kapazität um ein Vielfaches geringer waren als die eines gängigen Laptops heutiger Bauart), wurde die Hoffnung genährt, dass mit einer Fortentwicklung der Computerkapazität bei Speicher und Rechengeschwindigkeit in absehbarer Zeit jedes chemische System mit hinreichender Genauigkeit berechnet werden könnte. Enrico Clementi, einer der Pioniere der Quantenchemie und Leiter des Large Scale Scientific Computation Department des Computerherstellers IBM, wird aus dieser Zeit mit den Worten zitiert „We can calculate everything“. Man müsse nur die Hardwareentwicklung abwarten. Diese Ansicht schien auf den ersten Blick auch gerechtfertigt, denn man realisierte schon früh, dass sich die Leistungsfähigkeit von Computerhardware etwa alle zwei Jahre verdoppelt. Diese als Moore'sches Gesetz bekannte Regel ist auch heute noch gültig und auch in näherer Zukunft ist kein Ende der Entwicklung abzusehen. Demnach wären die heutigen Rechner etwa 10 Millionen Mal schneller als die der Sechzigerjahre. Doch ist damit das Problem gelöst? Lassen sich Systeme mit sehr vielen Atomen wie Proteine und Katalysatoren damit standardmäßig behandeln?

Die Frage ist mit einem klaren Nein zu beantworten. Der große Erfolg von Simulationsrechnungen in der Chemie ist nicht primär auf die Verbesserung der Hardwaresituation zurückzuführen, auch nicht auf die routinemäßige Anwendung von bestehenden Standardsoftwarepaketen. Er ist das Ergebnis von sinnvollen Vereinfachungen und intelligenten theoretischen Konzepten. Frei nach dem Motto von Albert Einstein: „Mache Deine Modelle so einfach wie möglich, aber nicht einfacher!“ Es funktioniert, wie der Autor des nachfolgenden Beitrages, Stephan Baeurle, eindrucksvoll demonstriert.

→ JB



Foto: iStockphoto.com / Andriy Elakurynchyna

A close-up photograph of a woman's face, focusing on her eyes and lips. She has bright blue eyes, pink eyeshadow, and vibrant pink lipstick. Her hand is visible near her chin, with pink nail polish. Large, multi-petaled pink flowers are positioned around her head, partially obscuring her hair and forehead. The background is plain white.

Starke Signale

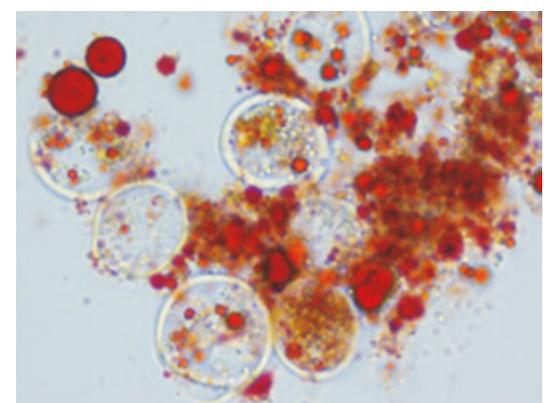
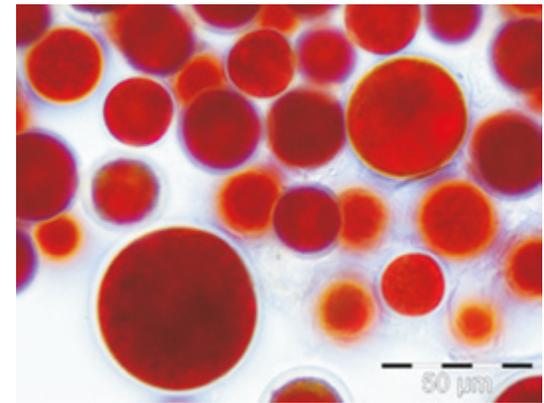
Neueste Entwicklungen auf dem
Gebiet der In-silico-Erforschung
von Signalwegen

PD Dr. Stephan A. Baeurle
Institut für Physikalische und
Theoretische Chemie,
Universität Regensburg

Herkömmliche Computersimulationsmethoden können aufgrund ihres hohen Rechenaufwandes bisher nur zur Untersuchung des Frühstadiums von Signalwegen biologisch lebenswichtiger Signalproteine eingesetzt werden. Ihr Einsatzspektrum reicht daher typischerweise zur Erfassung von schnellen Prozessen im Bereich von Femtosekunden bis hin zu mehreren Mikrosekunden für Systeme in der Größenordnung von bis zu 100.000 Atomen. Die Entwicklung neuer ratenbasierter Kinetik-Monte-Carlo(KMC)-Methoden eröffnet neuerdings die Möglichkeit zur Studie der Mehrskalen-Relaxationsdynamik großskaliger enzymatisch-aktiver Signal-Protein-Systeme auf biologisch relevanten Zeitskalen im Bereich von Submillisekunden bis hin zu Sekunden mit relativ moderatem Rechenaufwand.



Stephan A. Baurle, geb. 1971 in Saint Cloud (Frankreich), studierte nach einer schulischen Ausbildung am deutsch-französischen Gymnasium des Pariser Vorortes in Buc (Frankreich) Chemie an den Universitäten Stuttgart und Regensburg. Er promovierte 2000 in theoretischer Physik am Max-Planck-Institut für Festkörperforschung in Stuttgart, wo er sich mit der Entwicklung neuer atomistischer Feldtheorien zur statistisch-mechanischen Simulation weicher Materie befasste. Aus dieser Phase resultierten mehrere Veröffentlichungen in international angesehenen Fachzeitschriften wie z. B. *Physical Review Letters* und *Journal of Chemical Physics*. Es folgte ein 2-jähriger Forschungsaufenthalt am Materials Research Laboratory der University of California Santa Barbara (USA) und am Department of Materials der ETH-Zürich (Schweiz). In dieser Zeit forschte er an der Entwicklung neuer Mehrskalen-Modellierungsmethoden zur Untersuchung mechanischer Eigenschaften weicher Polymer-Nanomaterialien. Seit 2008 ist er Privatdozent im Fach physikalische Chemie am Institut für Physikalische & Theoretische Chemie der Universität Regensburg. Wesentlich für seine Forschung ist die interdisziplinäre und internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet komplexer biologischer Systeme und Polymer-Halbleiter-Materialien.



- Effiziente Probenvorbereitung im ml-Maßstab
- Hohe Aufschlußrate
- Sehr schonender Aufschluß
- Keine thermische Belastung

Signalproteine steuern zentrale biologische Prozesse in Zellen

Signalproteinkomplexe fungieren als Regulatoren der Signalwege von Zellen in lebenden Organismen, die auf eine Vielzahl von Umweltreizen wie z.B. Licht, Temperaturveränderung und/oder mechanische Belastung reagieren. Eine Klasse von Signalproteinen, die in Säugetieren von zentraler Bedeutung sind, sind die Rac-Proteine [1]. Es sind kleine GTPasen, die lebenswichtige Zellvorgänge wie z.B. Wachstum, Membran-Adhesion und das Überleben von Zellen steuern. Ihre Aktivierung wird durch Bindung eines spezifischen Effektorproteins an charakteristische Aktivierungsstellen der jeweiligen GTPase im Zellzyklus ausgelöst. Zum Beispiel ist von der GTPase Rac1 bekannt, dass sie einen Komplex mit der Serin-Threonin-Protein-Kinase PAK1 an der sog. SwitchII-Aktivierungsstelle bildet. Außerdem, werden deren Mutation verdächtig zur Deregulierung von Prozessen beizutragen, die bösartige Tumore hervorrufen. Signalproteine spielen auch eine wichtige Rolle in Pflanzen, in denen sie typischerweise auf eine Veränderung der Lichtintensität und/oder Temperatur reagieren. Ein Beispiel hierfür stellen die sog. Fototropine dar [2]. Es sind blaulichtempfindliche Proteinkomplexe, die eine große Vielfalt an biologischen Prozessen wie z. B. die Pflanzenbewegung zum oder aus dem Sonnenlicht (Fototropismus) in höheren Pflanzen oder Mikroalgen regulieren. Sie bestehen aus 2 Light-Oxygen-Voltage-(LOV)-sensitiven Protein-Domänen, welche jeweils ein nicht-kovalent gebundenes Flavin-Mono-Nukleotid-(FMN)-Chromophor beinhalten, und einer C-terminalen Serin-Threonin-Kinase (siehe Abb. 1A). Durch Absorption von blauem Licht wird eine kovalente Bindung zwischen dem FMN-Chromophor und einem angrenzenden reaktiven Cystein des Apo-Proteins gebildet. Dieser Vorgang führt anschließend die Aktivierung der Kinase herbei, die ein Signal an den Organismus über die Auto-Phosphorylierung des Fototropins aussendet. Während die In-vivo-Funktionalität der LOV1-Domäne innerhalb des Proteinkomplexes immer noch unklar ist, wurde bereits herausgefunden, dass die fotochemische Reaktivität der LOV2-Domäne von zentraler Bedeutung für die Aktivierung der Kinase ist. Wie mittels einer Serie von experimentellen Untersuchungen gezeigt wurde, verliert die LOV2-Domäne unter Lichteinwirkung ihren inhibitorischen

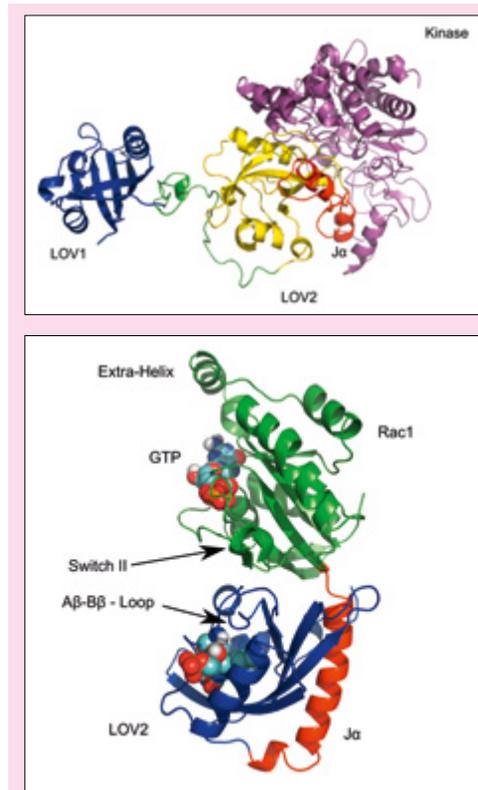
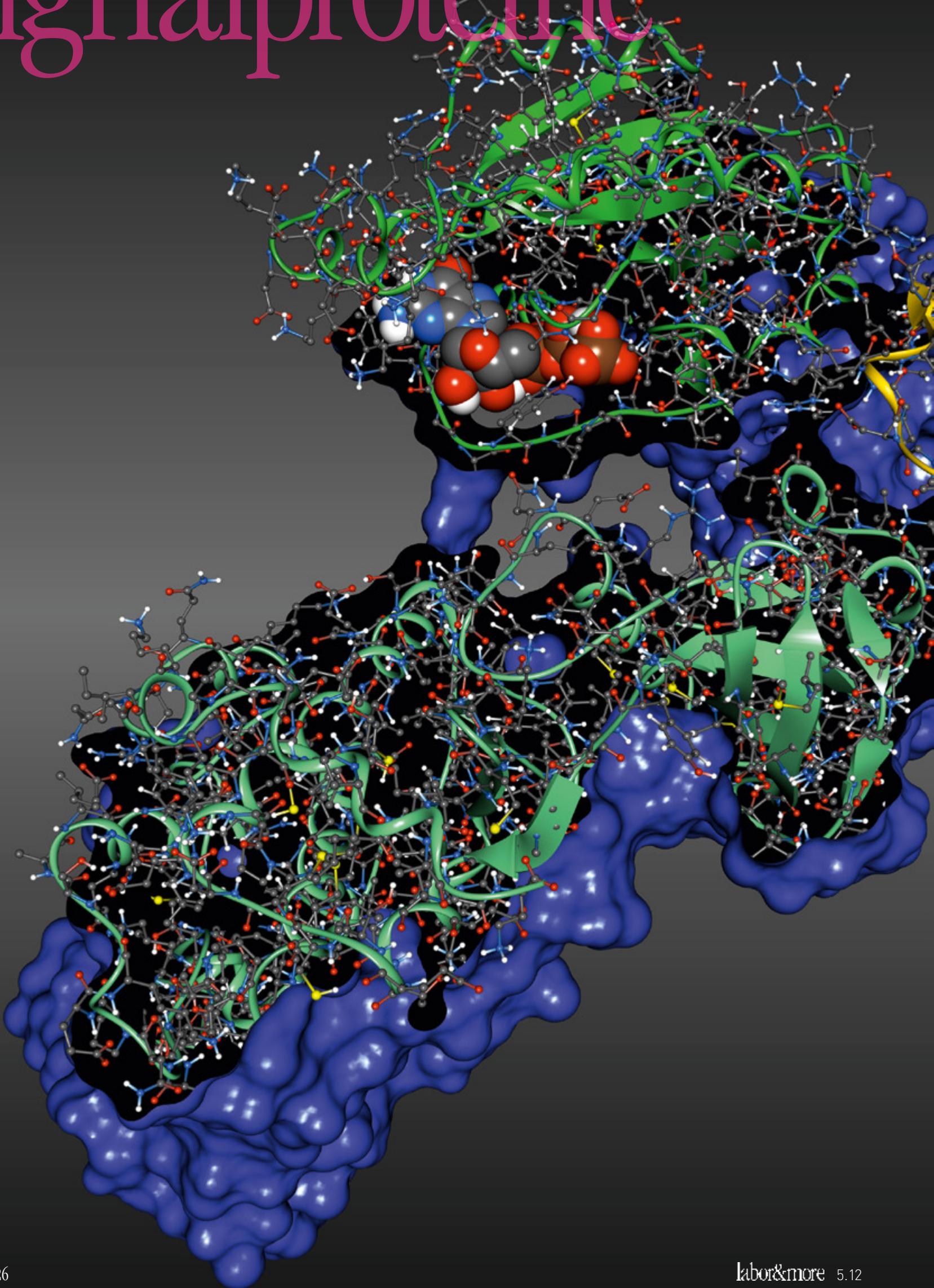
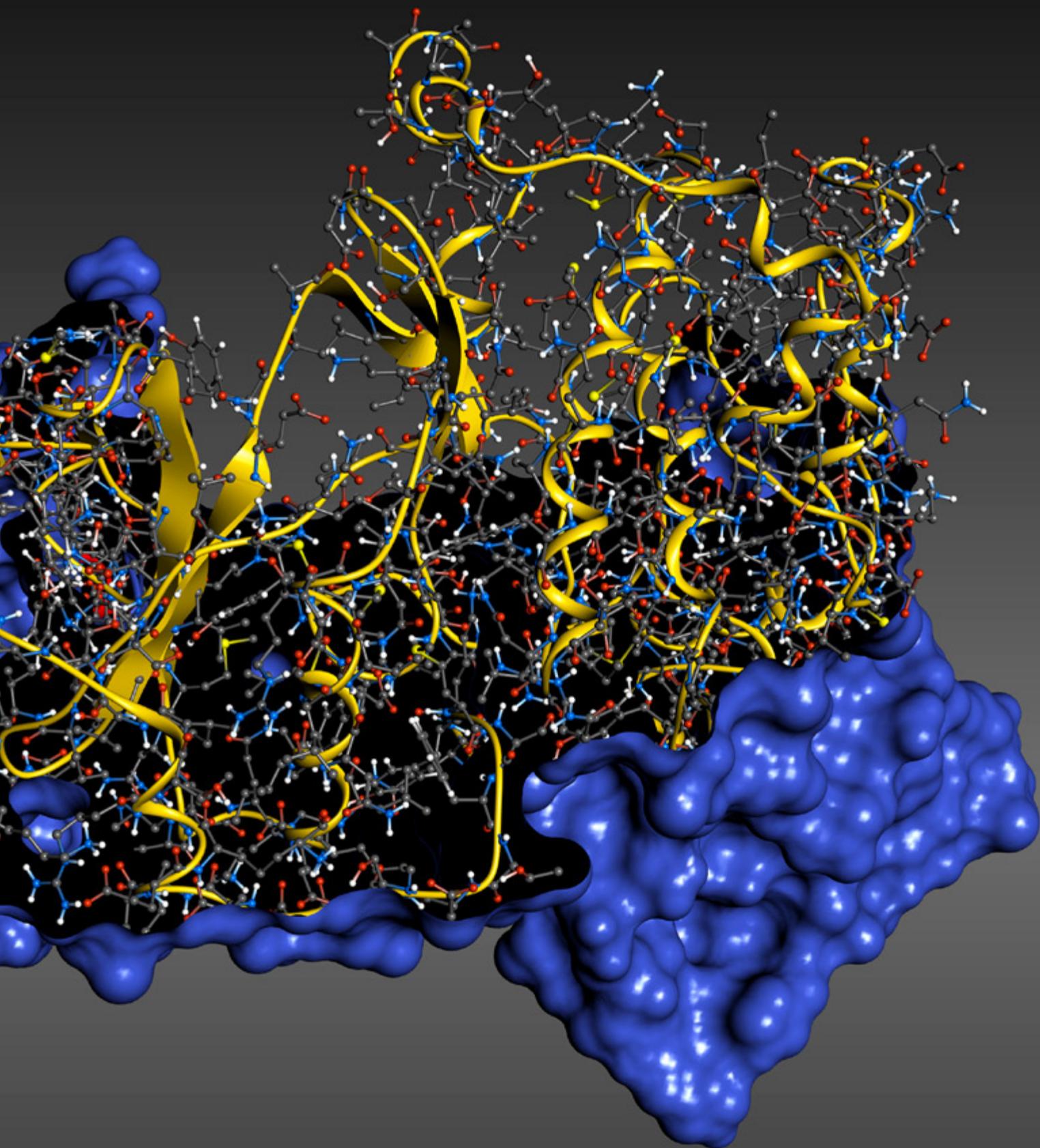


Abb.1 (A) Tertiärstruktur des natürlichen Fotoenzym Fototropin, das aus zwei lichtempfindlichen LOV-Domänen und einer C-terminalen Serin-Threonin-Kinase aufgebaut ist [blau: LOV1-Domäne; grün: linker Bereich; gelb: LOV2-Domäne; rot: Ja-Helix; violett: Kinase]. (B) Tertiärstruktur des künstlichen Fotoenzym PA-Rac1 im Lichtzustand, welches durch Fusionieren des AsLOV2-Ja-Fotoschalters mit der Rac1-GTPase erzeugt wurde [blau: LOV2-Domäne; rot: Ja-Helix; grün: Rac1-GTPase]. Im Dunkelzustand wird die Aktivierungsstelle für Effektoren der GTPase, den sog. SwitchII, vom Aβ-Bβ-Loop der LOV2-Domäne sterisch inhibiert. Hingegen wird sie im Lichtzustand zur Aktivierung frei gegeben.

Charakter auf die Kinase durch Abspaltung einer peripheren α -Helix, die sog. Ja-Helix, vom Kern der LOV-Domäne. Das Frühstadium des Aktivierungsmechanismus wurde kürzlich mit atomarer Auflösung mithilfe von Computersimulationen in unserer Arbeitsgruppe aufgeklärt [3]. Durch Verknüpfung des AsLOV2-Ja-Fotoschalters und der vorhin erwähnten Rac1-GTPase konnten Wu et al. [4] vor Kurzem ein genetisch codiertes Fusionsprotein, die sog. fotoaktivierbare Rac1-GTPase (PA-Rac1), erzeugen, welche sich denselben Fotoschaltungsmechanismus zur Modulation des Signalverhaltens von Rac1 zu Nutze macht. Insbesondere konnten sie nachweisen, dass im Dunkelzustand die AsLOV2-Domäne des PA-Rac1-Konstrukts die Rac1-GTPase durch Blockieren seiner Wechselwirkung zum

signalproteine





Signalproteine können nicht nur eine Veränderung in ihrer Umgebung wahrnehmen, sondern ihre Antwort an die Stärke des äußeren Reizes anpassen. Gezeigt wird hier die aus einer KMC-MD-Simulation erhaltene finale Struktur, in welcher die SwitchII-Aktivierungsstelle der PA-Rac1-GTPase mit der CRIB-Domäne des PAK1-Dimer-Komplexes wechselwirkt [grün: PA-Rac1; blaugrün: PAK1-MonomerA; gelb: PAK1-MonomerB].

Visualisierung: Jens Gimmler, MOLCAD GmbH

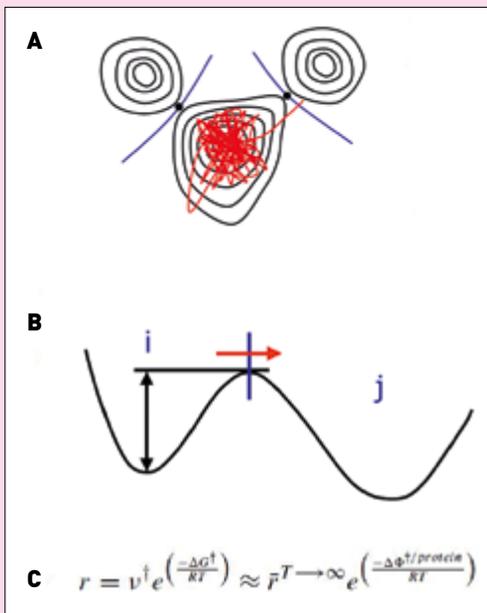


Abb. 2 **A** Kontur-Plot der Potenzielle-Energie-Hyperfläche eines Protein-Solvenz-Systems, dessen Struktur- und Dynamik durch energiebarrierenbestimmte seltene Ereignisse dominiert wird. **B** Energie-Profil für ein 1-dimensionales Ereignis mit Rate r_{ij} , die durch die Theorie der Übergangsraten beschrieben wird. Raten aller Ereignisse werden „on the fly“ nach jeder MD-Relaxationsphase mithilfe eines biomolekularen Kraftfeldes unter Verwendung der Eyring-Formel **C** berechnet [10].

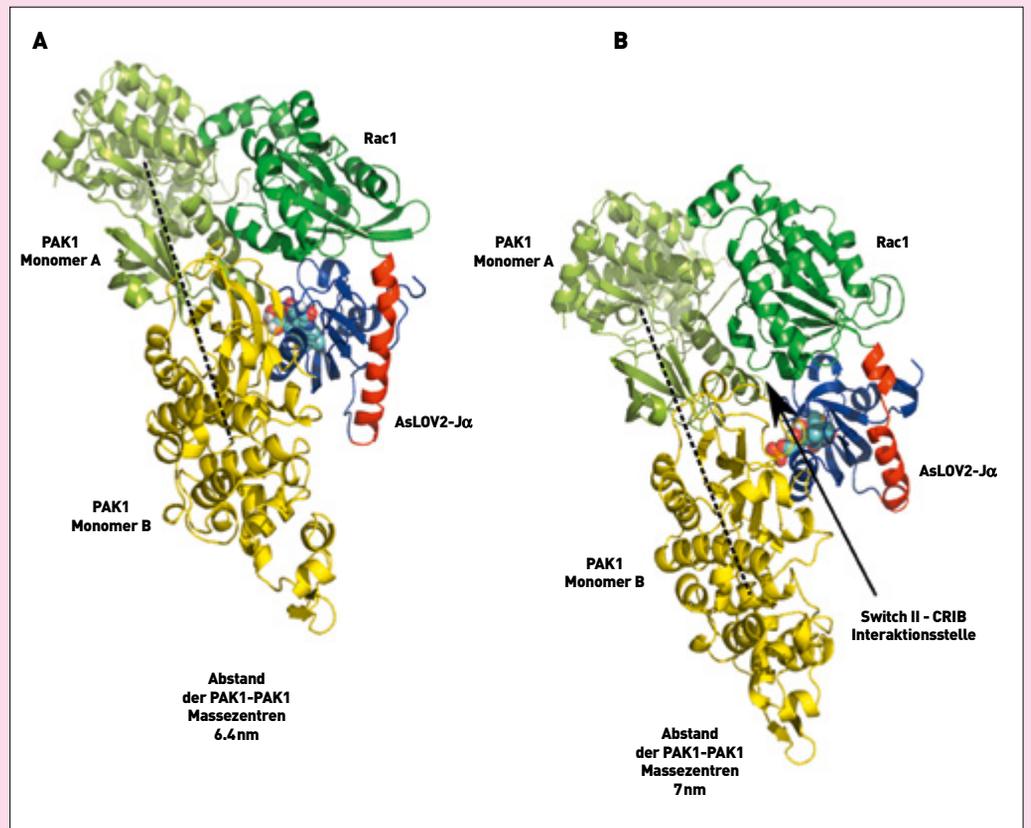


Abb. 3 Finale Tertiärstrukturen des gesamten AsLOV2-Ja-Rac1-PAK1-Dimer-Komplexes im Dunkelzustand **A** bzw. im Lichtzustand **B**, die mithilfe der KMC-MD-Methode erzeugt wurden [blau: LOV2-Domäne; rot: Ja-Helix; dunkelgrün: Rac1-GTPase; hellgrün: PAK1-MonomerA; gelb: PAK1-MonomerB].

Effektorprotein PAK1 inhibiert. Dagegen wird im Lichtzustand die sterische Inhibition durch Abspaltung der Ja-Helix vom LOV-Proteinkern beseitigt, was die Aktivierung der Rac1-GTPase ermöglicht (siehe Abb. 1B). Durch Expression des PA-Rac1's in Krebszellen des HeLa-Typs konnten sie außerdem demonstrieren, dass dieses Proteinkonstrukt zur Kontrolle der Zellbeweglichkeit und Zellfunktionalität über Lichtpulse eingesetzt werden kann.

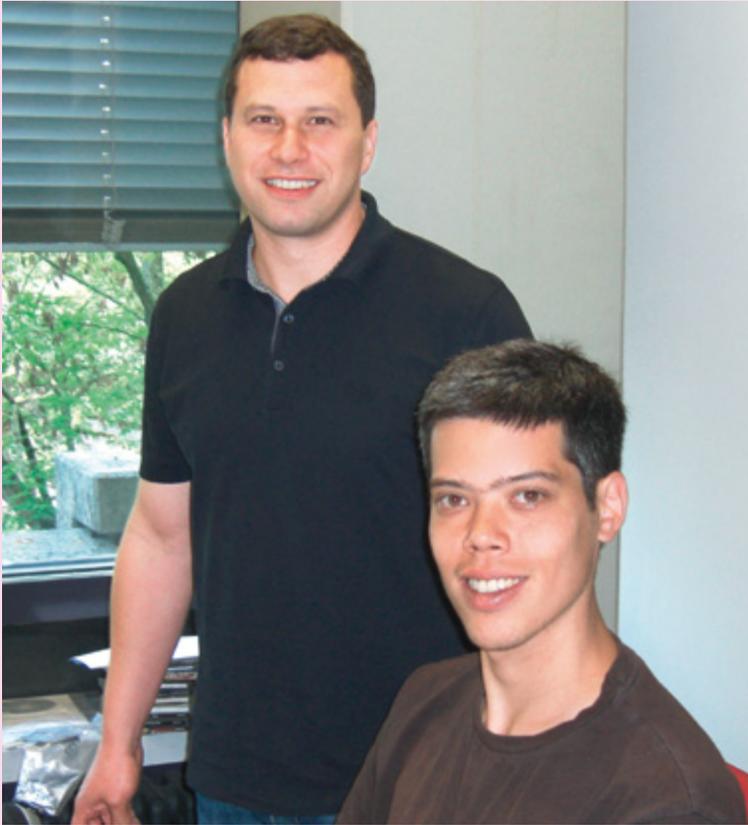
Untersuchung des Frühstadiums der Signalwege von Signalproteinen mit herkömmlichen Computersimulationsmethoden

Um die Struktur- und Dynamik von solchen Proteinkomplexen auf atomarer Längenskala zu beschreiben, wurden mehrere Rechenmethoden, beginnend in den späten 70er-Jahren, entwickelt.

Ein prominentes Beispiel unter ihnen ist die MD-Technik, die die Zeitentwicklung von Vielteilchensystemen durch den Phasenraum über die numerische Integration der Newton'schen Bewegungsgleichungen beschreibt. Da sich jedoch ihr Anwendungsspektrum für kleine Proteinsysteme typischerweise nur von Nanosekunden bis hin zu Submikrosekunden erstreckt, ist ihr Nutzen zur Studie von Signalprozessen auf den üblichen experimentellen Zeitskalen eher begrenzt. Um längere Zeitskalen mit der MD-Technik zu erreichen, wurden in

den letzten Jahrzehnten mehrere Methoden vorgeschlagen. Eine von ihnen ist die Coarse-Graining(CG)-Methode, in der die Anzahl von Wechselwirkungen durch Reduktion der Systemfreiheitsgrade verringert wird. Dies ermöglicht es wiederum, den Rechenaufwand durch Einsatz größerer Zeitschritte zu erniedrigen. Eine erfolgreiche CG-Methode für Proteinsysteme ist die United-Atom-Methode, die z.B. im GROMOS96-Kraftfeld [5] implementiert ist. Ihr Konzept besteht darin, dass alle Wasserstoff-Atome mit ihren dazugehörigen aliphatischen Kohlenstoffatomen jeweils als eine einzige effektive atomare Einheit dargestellt werden. Eine solche Methode wurde erst kürzlich von uns zur Aufklärung des Frühstadiums der Aktivierung des PA-Rac1-Photoenzym mit atomarer Auflösung eingesetzt [6]. Methoden, die ein noch stärkeres Coarse-Graining durchführen wie z.B. die MARTINI-Methode [7], reproduzieren zuverlässig die Proteinstruktur. Sie versagen aber in der Wiedergabe der korrekten Dynamik des komplexen Proteinsystems aufgrund der stärkeren Heterogenität der Proteinstruktur auf atomarer Beschreibungsebene. Darüber hinaus ist ein weiteres Problem ihre schlechte Übertragbarkeit, da sie spezifisch an die Natur des betrachteten physikalischen Problems angepasst sind. Daher sind sie meist nicht geeignet, die Mehrskalens-Relaxationsdynamik von komplexen Proteinsystemen weit entfernt vom Gleichgewicht zu reproduzieren.

Um die Reichweite von Computersimulationstechniken auf ausgeprägte Nichtgleichgewichtssituationen zu erweitern, wurden Multiple-Timestepping-Methoden wie z.B. die Reversible-Reference-System-Propagator-Algorithmen (RESPA's) [8] entwickelt, die die Simulation von Proteinsystemen durch eine Trennung von Zeitskalen und/oder Potenzialbereichen erheblich beschleunigen. Sie beruhen im Allgemeinen auf einer Zerlegung des dynamischen Spektrums des Makromoleküls in langsame und schnelle Moden und erlauben eine effizientere Propagation der langsamen dynamischen Komponenten durch Verwendung größerer Zeitschritte im numerischen Integrationsverfahren. Mit diesen Methoden konnte eine Beschleunigung von 10- bis zu 100-mal im Vergleich zu konventionellen MD-Techniken erzielt werden, was zu einer Ausdehnung der Anwendbarkeit von MD-Techniken auf den Mikrosekunden- oder gar Submillisekundenbereich für Peptide und kleine Proteine führte. Auch wenn in diesen Fällen eine substanzielle Erweiterung des Spektrums der rechnerisch erfassbaren Zeitskalen erreicht werden konnte, erfordern sie zum Studium des Langzeitverhaltens von komplexen Signalproteinen dennoch einen erheblichen Rechenaufwand. Dies bedeutet in der Regel, dass die Simulationsläufe mit solchen Methoden mehrere Monate auf parallelen Computerclustern oder Supercomputern benötigen, was ihre Brauchbarkeit für sol-



Team-Arbeit und unkonventionelles kreatives Denken sind Grundvoraussetzungen für neue Entwicklungen – links: Stephan A. Baeurle; rechts: Emanuel Peter.

che Anwendungen bis in die absehbare Zukunft erheblich einschränkt. Andere Techniken wie z. B. die Meta-Dynamik-Methode [9] ermöglichen ein schnelleres Sampling der freien Energiehyperfläche von Peptiden und mittelgroßen Proteinen unter Verwendung von modifizierten Potenzialen bzw. effektiven Hamilton-Funktionen. Sie erlauben eine signifikante Ersparnis in Bezug auf den Rechenaufwand im Vergleich zu MD-basierten Methoden. Jedoch sind sie aufgrund ihrer Natur und Eigenschaft grundsätzlich nicht geeignet, die reale Dynamik von komplexen Proteinsystemen zu beschreiben.

Erfassung der Mehrskalen-Signal-Transduktionsdynamik von Proteinen auf biologisch relevanten Zeitskalen durch neue, gekoppelte KMC-MD-Methoden

Während herkömmliche, MD-basierte Simulationstechniken ohne Weiteres zur Untersuchung des Frühstadiums der Signalwege komplexer Proteinsysteme bei atomarer Auflösung eingesetzt werden können, ist ihr Nutzen zur Aufklärung der Mehrskalen-Transduktionsdynamik der meisten Signalprozesse auf biologisch relevanten Zeitskalen aufgrund ihres hohen Rechenaufwands, eher begrenzt. Dies liegt darin begründet, dass sich ihre Signalwege von der Relaxation der Aminosäuren im Bereich von Femtosekunden- bzw. Pikosekunden bis hin zur Relaxation der Sekundär- bzw. Tertiärstrukturelemente im Sekundenbereich erstrecken. Zur Erfassung solcher Prozesse haben wir kürzlich eine neue Mehrskalen-Modellierungsmethode entwickelt, bei der die KMC-Methode mit einem MD-Algorithmus verknüpft wurde. Die grundlegende Idee dieser sog. KMC-MD-Methode beruht darauf, dass der Signalweg großer Proteinkomplexe durch seltene Ereignisse dominiert wird, d.h., die Relaxationsdynamik wird durch gelegentliche Übergänge von einem Zustand in einen anderen Zustand mit langen Phasen relativer Inaktivität zwischen den Übergängen bestimmt. Die letzteren Phasen entstehen deswegen, weil die Simulationstrajektorie die Energiebarrieren überwinden muss, um von einem



Laborbau | Systeme

HEMLING.de

Innovativ, variabel, modular

Kompromisslos in Qualität, Effizienz und Individualität:
Wo immer im Laborbereich intelligente, variable und ergonomische Detaillösungen gefragt sind, finden Sie uns.

In Unternehmen und Kliniken, an Schulen und Universitäten, in Einrichtungen jeder Größenordnung auch über die Grenzen Deutschlands hinaus machen unsere hochwertigen, innovativen Energieversorgungssysteme, Arbeitstische, Abzüge und Schranksysteme Laborarbeitsplätze zukunftsfähiger und sicherer.



Laborbau Systeme Hemling GmbH & Co. KG | Siemensstraße 10 | D 48653 Ahaus
Telefon: +49 2561/956860 | info@laborbau-systeme.de | www.laborbau-systeme.de

signalproteine

Zustand in den anderen zu gelangen (siehe Abb. 2). Sie gewährleisten, dass die Überschussenergie des Systems an die Umgebung abgegeben werden kann, was die Relaxation des Systems ermöglicht, und dass die Konfigurationen statistisch unabhängig voneinander sind. Diese Phasen können mithilfe eines MD-Algorithmus simuliert werden. Die Raten aller möglichen Übergänge aus jedem Zustand werden mithilfe eines biomolekularen Kraftfeldes am Ende jeder MD-Relaxationsphase berechnet und die wahrscheinlichsten Übergänge mithilfe eines KMC-Algorithmus ausgewählt. Hierbei wird die Annahme getroffen, dass der Signalweg durch charakteristische geschwindigkeitsbestimmende Prozesse wie z.B. Bruch und Bildung von H-Brücken bestimmt wird. Hieraus ergeben sich verschiedene Simulationsphasen, in denen die Dynamiken verschiedener Relaxationseinheiten wie z.B. der Residuen oder Sekundärstrukturelemente zur Mehrskaligen-Transduktionsdynamik beitragen. Da diese Übergänge nur selten stattfinden, kann mithilfe des KMC-Algorithmus eine sehr große Beschleunigung der Simulation und Verringerung des Rechenaufwandes im Vergleich zur konventionellen MD-Methode erzielt werden. Um ihre Zuverlässigkeit und Effizienz zu testen, haben wir die KMC-MD-Methode zur Untersuchung der Signalwege komplexer LOV-Protein-Systeme des Wildtyps und deren Mutanten wie z.B. den AsLOV2- α -Fotoschalter, PA-Rac1-GTPase und Fototropin eingesetzt. Dabei konnten wir sowohl experimentelle Beobachtungen bestätigen als auch zentrale neue Erkenntnisse über diese Proteinsysteme gewinnen. Wir haben herausgefunden, dass nach Fotoanregung mit blauem Licht diese Systeme typischerweise einen komplexen Signalweg unter Ausführung einer Spannungsrelaxationsdynamik über mehrere Längen- und Zeitskalen durchlaufen. Dies impliziert zunächst lokale strukturelle Veränderungen auf der Ebene der Residuen in der Nähe des lichtempfindlichen Reaktionszentrums im Zeitbereich von Nanosekunden, die wiederum extensive Umlagerungen der peripheren Proteinstrukturelemente auf Zeitskalen von mehreren Mikrosekunden bis hin zu Sekunden hervorrufen. Insbesondere haben wir mit unserer neuen Methode beobachtet, dass das Frühstadium des Signalweges durch Kopplung der Ib- und Hb-Stränge über H-Brückenbildung zwischen einem Gluta-

min und Asparagin in der Nähe des FMN's (Gln513 und Asn492) charakterisiert wird. Dieses Ereignis führt zu einer N-terminalen Entfaltung der Ja-Helix und ihrer nachfolgenden Abspaltung vom LOV-Proteinkern. Im Falle des PA-Rac1-Systems konnten wir zeigen, dass der letztere Abspaltungsprozess zur Freisetzung einer funktionellen α -Helix an der SwitchII-Aktivierungsstelle der Rac1-GTPase führt. Diese ist als primäre Bindungsstelle von Rac1 mit seinen Effektor-Protein-Domänen bekannt, wie hier am Beispiel von PAK1 gezeigt (siehe Abb. 3). Dagegen konnten im Falle des Dunkelzustandes sowohl des AsLOV2-Ja-Fotoschalters als auch der PA-Rac1-GTPase keine Aktivierung festgestellt werden. Durch Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit den derzeit verfügbaren experimentellen Ergebnissen des LOV-Wildtyps und verschiedener Mutanten konnten wir schlussfolgern, dass unsere Methode eine neue zuverlässige Modellierungstechnik zur Simulation des Mehrskaligen-Signalrelaxationsverhaltens großer Proteinkomplexe darstellt. Darüber hinaus konnten wir die Gesamtdauer der Simulationsläufe herkömmlicher kraftfeldbasierter Computersimulationsmethoden auf typische Zeitskalen, die in der Natur oder in biologischen Experimenten im Zeitraum von Mikrosekunden bis hin zu Sekunden ablaufen, ausdehnen. Die Essenz der KMC-MD-Methode wurde kürzlich in der Fachzeitschrift *Journal of Chemical Physics* [10] veröffentlicht.

Rechenaufwand der gekoppelten KMC-MD-Methode im Vergleich zur herkömmlichen MD-Methode

Abschließend geben wir noch eine Abschätzung des Rechenaufwandes, der mithilfe der KMC-MD-Methode im Vergleich zur herkömmlichen MD-Methode erforderlich ist, um ähnliche Zeitskalen zu erreichen. Hierzu betrachten wir den Lichtzustand des PA-Rac1-Systems, für welchen eine Simulationsgesamtdauer von 300 μ s unter Verwendung der KMC-MD-Methode erzielt wurde. In dieser Berechnung wurde eine Gesamtzahl von 40 KMC-Schritten durchgeführt, die eine totale Anzahl an 200000 MD-Relaxationsschritten benötigten. Wenn wir nun die konventionelle

MD-Simulationstechnik mit einem Zeitschritt von 1 fs benutzen würden, würden wir eine Gesamtzahl von $3 \cdot 10^{11}$ MD-Schritten benötigen, um die gleiche Zeit von 300 μ s wie mit der KMC-MD-Methode zu erreichen. Unter Berücksichtigung, dass die Kosten für die Ausführung der KMC-Ereignisse in der Größenordnung einer MD-Relaxationsphase liegen, schlussfolgern wir, dass die KMC-MD-Simulationsmethode den Rechenaufwand um den Faktor $7.5 \cdot 10^5$ für den Fall des PA-Rac1-Systems im Lichtzustand verringert. Weitere Gewinne in der Recheneffizienz können mithilfe von Multiple-Timestepping-Methoden wie z.B. RESPA-Algorithmen [8] zur Beschleunigung der Berechnung der MD-Relaxationsphasen erzielt werden. Schließlich ist noch wichtig zu betonen, dass der zu Grunde liegende Algorithmus auf eine große Anzahl an alternativen Protein-Solvenz-Systemen übertragen werden kann und neue Wege zur Untersuchung der lichtinduzierten Regulation enzymatischer Reaktivität sowie von Genfunktionen eröffnen kann.

→ **Stephan.Baeurle**
chemie.uni-regensburg.de

Literatur

- [1] A. Y. Chan, S. J. Coniglio, Y.-Y. Chuang, D. Michaelson, U. G. Knaus, M. R. Philips und M. Symons (2005) *Oncogene* 24, 7821–7829.
- [2] P. Hegemann (2008) *Annu. Rev. Plant. Biol.* 59, 167–189.
- [3] E. Peter, B. Dick und S.A. Baeurle (2010) *Nat. Commun.* 1, 122.
- [4] Y. I. Wu, D. Frey, O. I. Lungu, A. Jaebrig, I. Schlichting, B. Kublman und K. M. Hahn (2009) *Nature* 461, 104–108.
- [5] E. Lindahl, B. Hess und D. van der Spoel (2001) *J. Mol. Model.* 7, 306–317.
- [6] E. Peter, B. Dick und S. A. Baeurle (2012) *Prot. Struct. Funct. Bioinf.* 80, 1350–1362
- [7] L. Monticelli, S. K. Kandasamy, X. Periole, R. G. Larson, D. P. Tieleman und S. J. Marrink (2008) *J. Chem. Theory Comput.* 4, 819–834.
- [8] M. Tuckerman, B. J. Berne und G. J. Martyna (1992) *J. Chem. Phys.* 97, 1990–2001
- [9] A. Barducci, R. Celli, P. Procacci, V. Schettino, F. L. Gervasio und M. Parrinello (2006) *J. Am. Chem. Soc.* 128, 2705–2710.
- [10] E. Peter, B. Dick und S. A. Baeurle (2012) *J. Chem. Phys.* 136, 124112.



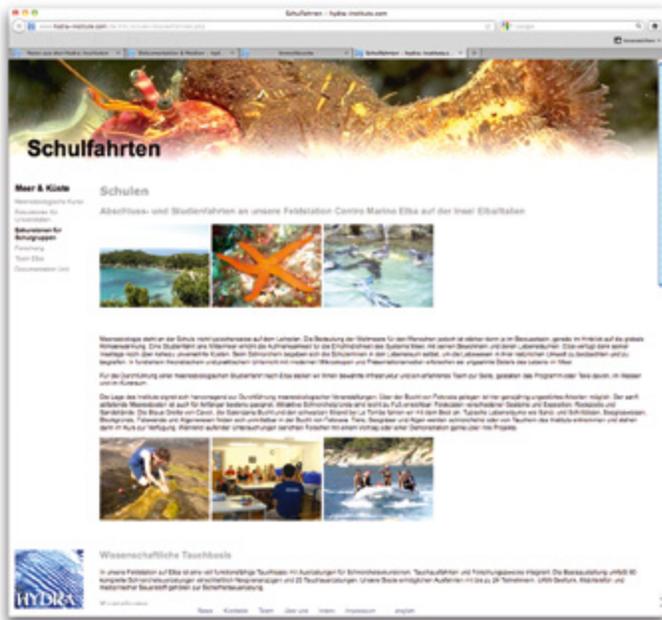


präsentiert Lab-Werkzeuge
aus dem Internet

Tauchgang im Web

HYDRA ist ein seit 1987 existierendes internationales Netzwerk, bestehend aus verschiedenen privaten Forschungsinstituten und Büros aus dem Gewässer- und Umweltbereich.

www.hydra-institute.com



Die Website ist in drei Kernbereiche aufgeteilt: Meer & Küste, Fluss & See und das HYDRA Netzwerk.

Verteilt auf die verschiedenen Bereiche erhält man hier umfassende Informationen über Zustandserfassung, Revitalisierung, Umweltinformation, wissenschaftliches Tauchen, meeresbiologische Exkursionen und die Ergänzung der Ausbildung in Schule und Universität, die vom HYDRA-Netzwerk angeboten werden.

Ein spannendes Beispiel für das Angebot des HYDRA-Netzwerks sind die meeresbiologischen Kurse und Exkursionen auf der Insel Elba in Italien, die auf der Website vorgestellt werden. An der Feldstation Centro Marino Elba werden Kurse mit individueller Anmeldung, Studienfahrten von Schulgruppen und Exkursionen von Universitäten angeboten.

Die dem Netzwerk angeschlossenen Wissenschaftler erarbeiten mit Methoden der angewandten Gewässerforschung, von der taxonomischen Arbeit bis zum geografischen Informationssystem, die Grundlagen für Problemlösungen und planerische Konzepte. Eine besondere Stärke liegt in der Dokumentation – Ereignisse und Ergebnisse werden anschaulich vermittelt und sind so für Fachleute und Öffentlichkeit gleichermaßen zugänglich.

→ **P.S.: Unser Surf-Tipp für diese Ausgabe stammt von Markus Milde**

AUTOKLAVEN HMC EUROPE

Anpassungsfähig
Zuverlässig
Einfachst zu bedienen

Dampfgenerator
Wasserkühlung
Yakuum
Kammervolumen bis 133 Liter

NEU, variabel und sicher steril!

www.HMC-Europe.com
Email: info@HMC-Europe.com
Tel: 0049 8633 50 54 205

Weltweit die richtige Temperatur

LAUDA

LAUDA Alpha.

Große Leistung für kleine Budgets.

Für das preiswerte Temperieren im Labor von -25 bis 100 °C.

Modernes Design, hohe Qualität und funktionelle Technik kombiniert mit einer intelligenten Kompressorautomatik machen die LAUDA Alpha zu einem perfekten System für Routineanwendungen im Labor. Und das mit dem besten Preis-Leistungs-Verhältnis in dieser Klasse.

www.lauda.de



In der Biobank Graz werden derzeit Kryoproben noch manuell in den großen Flüssigstickstofftanks ein- und ausgelagert.

Wertvolle Ressourcen

Eine besondere Art der Investition in die Zukunft

Dr. Karine Sargsyan und Dr. Tanja Macheiner, Biobank Graz, Medizinische Universität Graz, Österreich

Biobanking, das Archivieren von biologischen Proben (Serum, Gewebeproben, DNA) und der dazugehörigen strukturierten Daten basiert in Österreich auf einer alten Tradition, deren Potenziale im Laufe der Zeit immer besser genutzt werden können. Bereits 1813 wurde in Österreich unter Maria Theresia ein Hofdekret zur Anlegung einer pathologischen Sammlung erlassen [1].

Im Jahre 2007 wurde die Biobank Graz unter der Leitung von Dr. Karine Sargsyan institutionell in die Forschungsinfrastruktur der Medizinischen Universität Graz eingebunden. Diese baute auf bereits bestehenden Sammlungen wie der des Institutes der Pathologie und der Klinischen Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz auf. Heute stellt die Biobank Graz mit über 5 Millionen Proben die größte Biobank Europas dar [2]. Jene Proben entstammen von Residuen routinemäßiger diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe wie zum Beispiel Restblut einer routinemäßigen Blutabnahme, das für keine weiteren Laboruntersuchungen benötigt wird. Bei den betreffenden Proben handelt es sich um kryokonservierte Gewebeproben, paraffingelagerte Proben, aber auch um Körperflüssigkeiten wie Serum, die bei minus 80°C gekühlt archiviert werden. Um solche Proben gemeinschaftlich mit anderen Biobanken nutzen zu können, sind Standardisierungsprozesse hinsichtlich Probenentnahme und Lagerung nötig [3]. Aber auch die Datenverwaltung und der Datenschutz stellen für sich bereits Herausforderungen dar. Erst das Sammeln und Zusammenschließen von me-

dizinischen Proben und Daten ermöglichte es auch, zum Beispiel seltene Erkrankungen oder genetische Assoziationsstudien, die eine hohe Anzahl an Probanden erfordern, um zu signifikanten Ergebnissen zu gelangen, mit ausreichender Kohortengröße zu untersuchen. Die Biobank Graz verfolgt zurzeit eine kombinierte Sammelstrategie – zum einen das Sammeln von pathologischen Routineproben aus der steirischen Bevölkerung in der natürlichen Häufigkeit von diversen Erkrankungen und zum anderen eine krankheitsspezifische Sammelstrategie, basierend auf fünf Forschungsschwerpunkten der Medizinischen Universität Graz [4]. Es sei auch erwähnt, dass es sich bei der Biobank Graz um eine Non-Profit-Institution handelt, die dem Wohle der Allgemeinheit zugutekommen soll. Prof. Dr. Berthold Huppertz, Direktor der Biobank Graz, versuchte im Rahmen einer Informationsveranstaltung den Nutzen von Biobanking mit folgenden Worten einfach zu erklären: „Vom Spenden einer Probe an die Biobank hat der Spender selbst selten einen Vorteil, ähnlich einer Blutspende, die dem Donator selbst selten helfen wird. Aber jemand anderem könnte damit in unbestimm-

ter Zukunft das Leben gerettet werden.“ Das Spenden von Proben an die Biobank Graz stellt natürlich einen ebenso freiwilligen Akt dar wie eine Blutspende. Die Spender werden zuvor auch mit einem ausführlichen Arzt-Probanden-Gespräch und einem von der Ethikkommission positiv bewerteten Informed Consent informiert und aufgeklärt. Und die rege Teilnahme spiegelt auch die Akzeptanz und Befürwortung in der Bevölkerung wider. Um der wachsenden Probenanzahl bei international standardisierter Qualität sowie der steigenden Probennachfrage nachkommen zu können, sind Automatisierungsprozesse unausweichlich.

Gute Automatisierungstechniken sparen Zeit, Energie und Personalkosten und erhöhen die Prozesssicherheit

Die auf verschiedene Bereiche ausgeweitete Automatisierung wächst mit den Anforderungen an die Biobank Graz. Eine der letzten derartigen Umsetzungen beinhaltete die Semiautomatisierung des Lagersystems für paraffineingebettete Gewebeproben. Hierzu wurde von YLOG unter Mitarbeit der TU Graz und Biobank Graz ein halb automatisches Lager entwickelt, das nicht nur energie-, platz- und Personalkosten sparend ist, sondern gewissermaßen auch intelligent [5]. Dazu sind die kleinen effizienten Transportwagen, die zwischen den engen Regalen herumdüsen, mit schnell ladenden Kondensatoren und der Kenntnis von „Verkehrsregeln“ ausgestattet. So lassen sich auch große Men-

gen an Proben schnell und ordnungsgemäß ein- und auslagern (Abb. 1). Die Proben selbst werden dazu unter anderem mit einem 2D-Barcode versehen.

Der nächste größere Automatisierungsschritt umfasst das Handling mit flüssigen Proben. Dazu wird zurzeit in Kooperation mit der Firma Hamilton ein Pipettierroboter, der 24 Stunden am Tag einsatzbereit ist und aliquotierte Proben auch sofort einfrieren und mit einem Labor sowie Biobank Graz IT kommunizieren kann, integriert. Auf diesen Weg kann Tag und Nacht die gleiche Prozesssicherheit bei der Verarbeitung, Aufbereitung und Lagerung von Flüssigproben wie Blut gewährleistet werden. Ebenso werden dabei Zeit- sowie Lösungsmittelverbrauch und damit Kosten gesenkt. Durch Standardisierung und Automatisierung der Laborabläufe verringern sich Unterschiede in Resultaten, die sonst durch unterschiedliches Handling einzelner Laboranten und Laborantinnen entstehen [6].

Für das Jahr 2012 ist auch noch ein automatisiertes minus 80° C-Lagersystem angebracht. Diesbezüglich wurde auch schon Vorarbeit geleistet wie das Austesten adäquater Probenaufbewahrungsbehälter, deren aufgedruckter 2D-Barcode temperatur-, lösungsmittel- und chemikalienbeständig sein muss. Aber die Behälter selbst müssen eben auch bei niedrigsten Temperaturen dicht, beständig und belastbar sein [7].

Zusätzlich sind auch Automatisierungen im Bereich der Probenlagerung mit Flüssigstickstoff geplant.

Weitere zukünftige Entwicklungsschritte

Es reicht nicht einfach nur, ein großes Proben- und Datenangebot für die Forschung zu lagern und zu speichern. Diese wertvollen Ressourcen können dem allgemeinen gesundheitlichen Wohl nur dann dienlich sein,



Karine Sargsyan studierte Medizin, Psychologie und Biochemie in Armenien. Nach der Promotion absolvierte sie die Ausbildung zur Pädiaterin und arbeitet mit Organisationen wie der WHO und UNICEF zusammen. Sie ist Autorin und Co-Autorin zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen aus Bereichen wie Pädiatrie oder Molekularbiologie. Dr. Sargsyan übernahm 2006 die Leitung der Biobank Graz und engagierte sich von Beginn an für hochqualitative medizinische Forschung und internationale Kooperation.



Tanja Macheiner arbeitete circa 5 Jahre als analytische Laborantin in der pharmazeutischen Privatwirtschaft und studierte Medizin in Graz. Als leidenschaftliche Wissenschaftlerin nutzt sie aber noch immer universitäre Weiterbildungsmöglichkeiten wie das Studium der Molekularbiologie. Seit 2011 ist sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Biobank Graz beschäftigt.

wenn sie für die qualitativ hochwertige Forschung gut zugänglich sind. Um die Kommunikation zwischen Forschern und Biobank Graz global zu verbessern, wurde das „Service & Communication Center (SCC)“ eingerichtet. Dabei handelt es sich um ein lokales und zentrales Informations- und Vermittlungsservice für probenspezifische Forschungsanfragen. Der Vorteil für den Kunden besteht darin, dass die Forschungsprojekte von der Projektidee bis zur Umsetzung begleitet werden. Zusätzlich dazu dient das SCC in Zukunft auch dem Knowhow-Transfer durch Consulting und Training von zukünftigen Biobankern.

Da an der Biobank Graz nicht nur die Anzahl der Proben und unterstützten Projekte von Jahr zu Jahr steigt, sondern auch die fachliche Kompetenz, ist für 2014 ein Umzug in das derzeit im Bau befindliche Zentrum für Wissens- und Technologietransfer geplant [8][9].

An dieser Stelle sei auch zu erwähnen, dass die Biobank Graz nicht nur wertvolle Ressourcen für die medizinische Forschung akquiriert und bereitstellt, sondern sich auch selbst aktiv in die Forschung integriert. Dieses wissenschaftliche Engagement reicht von

ethischen Studien, die unter anderem den Brückenschlag zwischen Bevölkerung und medizinischer Forschung verbessern sollen bis hin zu Asservierungstechniken. Die Biobank Graz agiert weiterhin als Basis für die Erforschung diverser Stoffwechsel-Biomarker im Rahmen des K-Projekts (COMET Programm), das sich mit weit verbreiteten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Infarkt, Lebererkrankungen und vielen mehr auseinandersetzt. Das zuletzt genannte Projekt umfasst 15 industrielle und 5 wissenschaftliche Partner [2].

Internationale Sichtbarkeit

2009 wurde bereits ein internationales Sekretariat für das Globale Netzwerk Biologischer Ressourcen-Center unter der Leitung von Prof. Zatloukal in Graz eröffnet. Das dazugehörige „Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure“-Projekt (BBMRI) hat bereits 280 beteiligte Institutionen und wird als die erfolgreichste Forschungsinfrastruktur im siebten Rahmenprogramm der EU genannt.

Dies entspricht auch den Zielen der Biobank Graz, sich in ein internationales Biobankennetzwerk zu integrieren und seine Implementierung so gut als möglich zu unterstützen. Diesem Vorhaben wird zudem auch Vorschub geleistet, indem die Biobank Graz ihr Knowhow in Form von „Coaching for Biobanking“ auch über Kooperationen mit anderen Biobanken aus Südosteuropa teilt.

→ karine.sargsyan@medunigraz.at
→ tanja.macheiner@medunigraz.at

Literatur bei der Autorin.

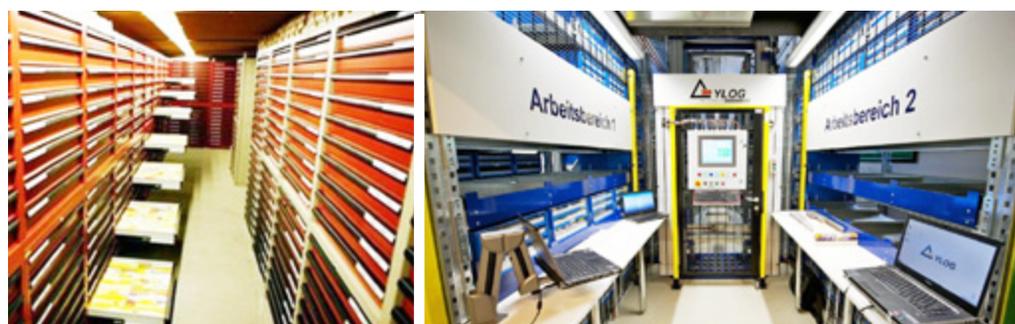


Abb. 1 a) zeigt das ursprüngliche Lager für paraffingelagerte Proben und Schnitte im Jahr 2010 **b)** hingegen stellt bereits das neue, halb automatisierte Lager 2012 dar.

Blinde Passagiere

Zecken und Insekten als Überträger von Krankheitserregern – Vorbeugung ist notwendig!

Prof. Dr. Heinz Mehlhorn

Institut für Parasitologie, Heinrich Heine Universität Düsseldorf



Heinz Mehlhorn beschäftigt sich seit 40 Jahren mit den Übertragungswegen und der Bekämpfung von Parasiten. Er verfasste zu diesen Themen über 20 Bücher, 250 Originalpublikationen und erhielt 22 Patente zu Antiparasitika, zu deren Umsetzung in Produkte er im Jahre 2000 die Firma Alpha-Biocare gründete. Als Hochschullehrer bildete er in vielen Veranstaltungen zahlreiche Biologen, Human- und Tiermediziner aus. Ebenso versucht er in Fernseh- und Rundfunksendungen die öffentlichen Diskussionen um Parasitengefahren zu versachlichen, denn Angst war schon immer ein schlechter Lehrmeister.

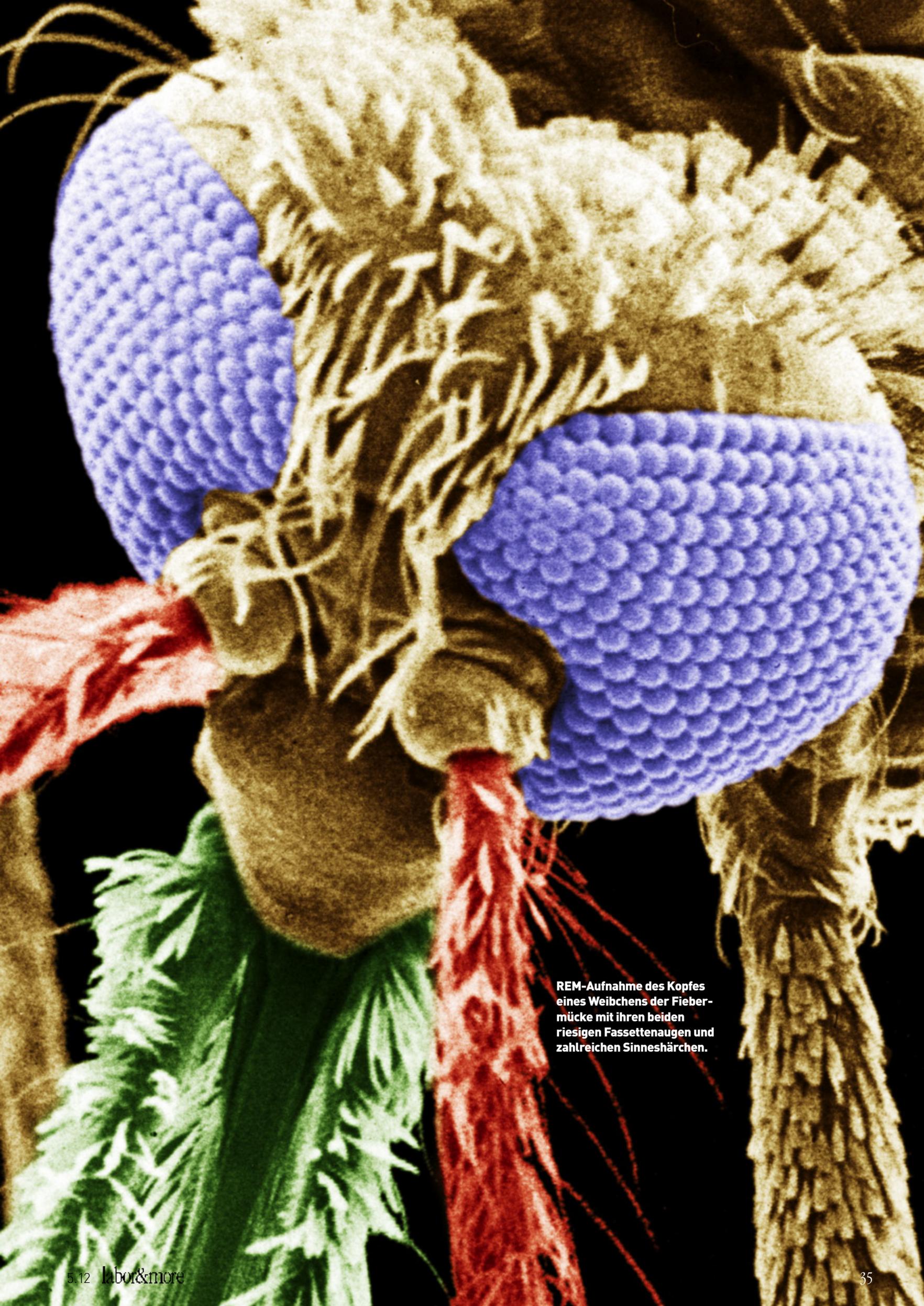
Nahezu wöchentlich erscheinen in den Medien Horrormeldungen über in Deutschland gerade eingewanderte Blutsauger, die in ihren Heimatländern als Überträger (Vektoren) der Erreger von lebensbedrohlichen Erkrankungen gefürchtet sind. Mithilfe der medialen „Vielzweckwaffe Klimawandel“ werden dann sofort Szenarien entsprechender Seuchenausbrüche auch hier bei uns prognostiziert. Dabei wird übersehen, dass die Ankunft und Ausbreitung eines potenziellen Vektors keine Gefahr darstellt, weil eben dazu auch der passende Erreger in einer ausreichenden Menge von bereits erkrankten Wirten (Menschen, Tiere) notwendig ist.

Darüber hinaus ist leider auch in Vergessenheit geraten, dass die in Mitteleuropa vorhandenen Vektoren erwiesenermaßen bereits in der Lage wären, die Erreger schwerster Erkrankungen zu übertragen (z.B. die der Malaria, Hirnhautentzündungen etc.), sofern diese in einer größeren Anzahl von Menschen „importiert“ würden. Auch wird übersehen – weil Europa als „sichere Insel“ gefühlt wird –, dass die hier in Milliardengröße auftretenden Blutsauger vielfach unerkannt ein extrem breites Spektrum von Viren, Bakterien und/oder Parasiten „an Bord“ haben. Aktuelle gemeinsame Untersuchungen unserer Gruppe mit der von Prof. Dr. Pfeffer (Düsseldorf) sowie Landesämtern im Saarland und in Rheinland-Pfalz zeigten, dass zahlreiche Erreger unerkannt unterwegs sind.

1. Was macht Zecken so gefährlich?

Im Vergleich zum Heer der Insekten gibt es in Mitteleuropa nur relativ wenige Zeckenarten, die aber durchaus in riesiger

Individuenzahl auftreten, denn die Weibchen einiger Arten können bis zu 5000 Eier legen, aus denen dann die nur 0,2 mm großen und mit bloßem Auge faktisch nicht sichtbaren sechsbeinigen Larven schlüpfen. Die in Deutschland beim Menschen, seinen Haustieren Hund und Katze häufigste Art ist der sog. Holzbock (*Ixodes ricinus*), die auch gleichzeitig der bedeutendste Überträger (Vektor) von gefährlichen, ja sogar lebensbedrohlichen Krankheitserregern ist (Tabelle 1; Abb. 1, 2). *Ixodes ricinus* hat diesen Status erlangt, weil sie in der Evolution grandiose Fähigkeiten entwickelt hat. So saugen alle Entwicklungsstadien (Larve, Nymphe, Männchen, Weibchen) bei über 250 Wirten inklusive des Menschen beträchtliche Mengen an Blut (♀ = bis zum 250-Fachen des Eigengewichts). Dabei werden naturgemäß potenziell große Mengen an Erregern aufgenommen, selbst wenn in adaptierten Wirten (wie z.B. Mäusen) nur wenige Erreger pro ml Blut auftreten. Nach



REM-Aufnahme des Kopfes eines Weibchens der Fiebertücke mit ihren beiden riesigen Fassettenaugen und zahlreichen Sinneshäärchen.

parasitologie



Abb. 1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (REM) des Zeckenvorderbeins mit den feinen Enden der Sinneszellen des Haller'schen Organs.

dem Saugakt lassen sich die Larven und die achtbeinigen Nymphen zu Boden fallen, um sich dort binnen 4–6 Wochen zu achtbeinigen Nymphen bzw. Adulten zu häuten. Diese Stadien befallen dann neue Wirte, wobei sie dann die im Stadium zuvor aufgenommenen Erreger auf diese übertragen. Zwar besitzen alle *Ixodes*-Stadien keine Augen und sind daher auf andere Sinnesorgane angewiesen, die Gerüche, Erschütterungen und Luftzug wahrnehmen, sich auf den zu diesem Zweck weit vorgestreckten Vorderbeinen befinden und als „Haller'sche Organe“ bezeichnet werden. Faktisch alle heute von Zecken auf Menschen und Tiere übertragene Erreger können sich im Inneren der Zecke vermehren und dann auch in die Speicheldrüse und von dort mit dem Speichel während des 7-bis 10-tägigen Saugakts in den neuen

Wirt gelangen. Manche Erreger, wie z. B. die Viren der Frühsommermeningoencephalitis (FSME), treten sogar im Zeckenweibchen in die Eier über und gelangen so in die nächste Zeckengeneration. Daher erklärt sich die aktuelle Nordwärtswanderung der FSME aus den deutschen „Stammländern“ Bayern und Baden-Württemberg, wo bis zu 5% der Zecken FSME-Träger sind. Entsprechende Untersuchungen unserer Gruppe laufen zusammen mit den Landesbehörden in Rheinland-Pfalz und im Saarland. All diese Fähigkeiten der Zecken, die mit Igel, Mäusen, Vögeln auch in die heimischen Gärten vordringen, macht es notwendig, sich mit geeigneten Repellents vor Zeckenbefall zu schützen, sich in den entsprechenden Gebieten gegen FSME impfen zu lassen bzw. bei Auftreten von starken Hautrötungen nach Ze-

ckenbefall eine Antibiotikatherapie gegen die Erreger der Borreliose durchzuführen bzw. 6 Wochen nach dem Zeckenstich eine Blutuntersuchung auf Borreliose zu veranlassen. Da die Borreliose (fast jede 3. Zecke ist Träger dieser Bakterien) schwere, nicht reparable Folgeschäden bewirken kann, ist Vorsicht geboten und dies darf keinesfalls als „falsche Angst“ angesehen werden.

Merke!

Zecken sind in Deutschland viel gefährlicher als alle hiesigen Mücken zusammen!

2. Mücken – wirklich nur lästig?

Stechmücken im engeren Sinne (*engl.* mosquitoes) umfassen weltweit mehrere tausend Arten der Gattungen *Aedes*, *Anophe-*

Tab. 1 Zecken und von ihnen auf Menschen übertragbare Erreger in Europa (Auswahl)

B = Bakterien; P = Parasit; R = Rickettsien (= intrazelluläre Bakterien); V = Viren

Zeckenart	Erreger	Erkrankung
<i>Ixodes ricinus</i> Holzbock	Borrelia-Arten (B)	Borreliose
	Francisella tularensis (B)	Tularämie
	Flaviren (V)	Hirn-, Hirnhautentzündung
	Anaplasma-Arten (R)	Anaplasmose
	Rickettsia-Arten (R)	Rickettsiose
	Coxiella burneti (R)	Q-Fieber
	Babesia-Arten (P)	Babesiose
<i>Rhipicephalus sanguineus</i> Braune Hundezecke	Anaplasma-Arten (R)	Anaplasmose
	Coxiella burneti (R)	Coxiellöse
	Rickettsia conorii (R)	Boutonneuse-Fieber

Tab. 2 Mückenübertragene Erreger in Tropenrückkehrern (Auswahl)

B = Bakterien; P = Parasit; R = Rickettsien (= intrazelluläre Bakterien); V = Viren, W=Würmer

Mückenart	Erreger	Erkrankung
<i>Anopheles</i> -Arten	Plasmodium-Arten (EP)	Malaria
<i>Anopheles</i> -, <i>Aedes</i> -, <i>Culex</i> -Arten	Filarien (W)	Filariosen
	Bunya-Virus (V)	Rift-Valley-Fieber
<i>Aedes</i> -Arten	Flavi-Virus (V)	Dengue-Hämorrhagisches Fieber
<i>Aedes</i> -Arten	Flavi-Virus (V)	Gelbfieber
<i>Aedes</i> -Arten	Flavi-Virus (V)	Japanische Enzephalitis
<i>Culex</i> -Arten	Flavi-Virus (V)	West-Nil-Fieber

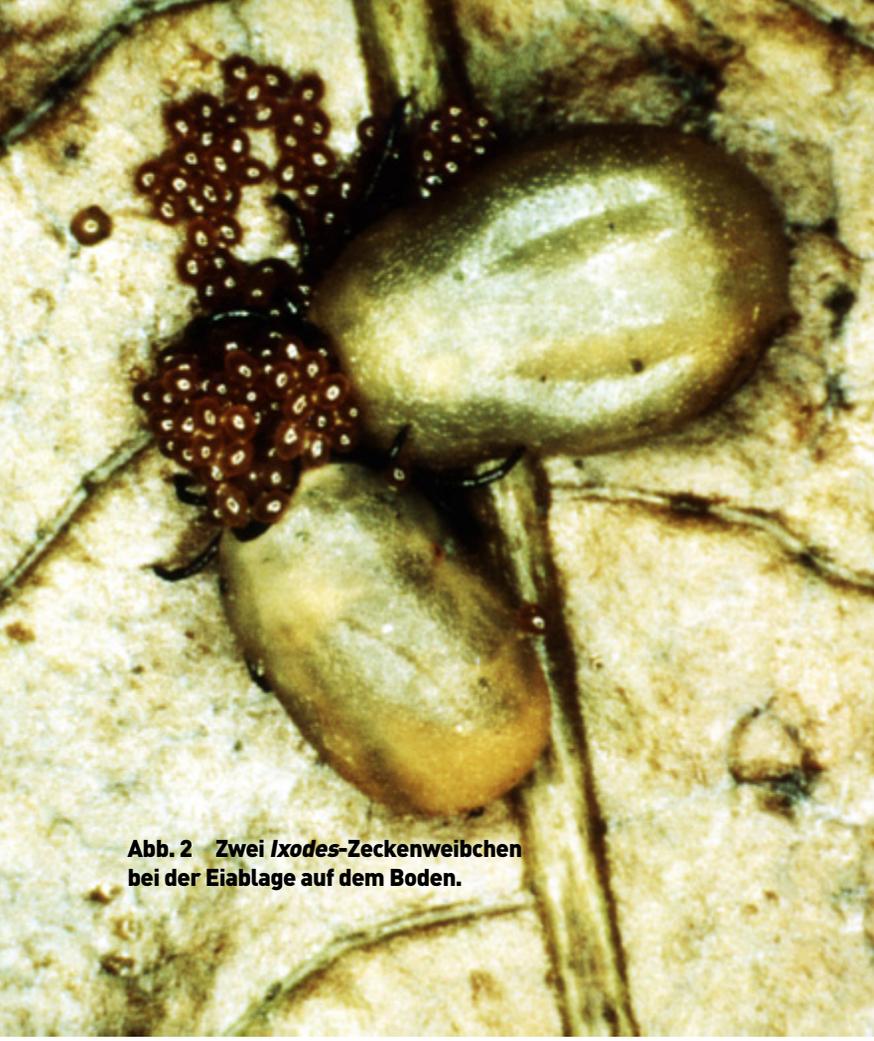


Abb. 2 Zwei *Ixodes*-Zeckenweibchen bei der Eiablage auf dem Boden.

les und *Culex*, von denen eine ansehnliche Anzahl auch in Deutschland auftritt. Bei allen Arten dieser drei wesentlichen Gattungen saugen ausschließlich die Weibchen Blut, das sie unbedingt zur Ablage ihrer Eier nach der Kopulation mit den Männchen benötigen. Letztere ernähren sich von Pflanzensäften und „tanzen“ an Wasserläufen in rauchartig erscheinenden Schwärmen, in die die Weibchen hineinfliegen und noch in der Luft begattet werden. Die Weibchen finden ihre Wirte auch im Dunklen durch die Wahrnehmung der Hautausdünstungen. Sie nehmen im meist nur 5–20 Sekunden dauernden Saugakt mindestens ihr Körpergewicht an Blut auf. Dabei injizieren sie über den Speichelkanal ihres Saugrüssels Speichel, der drei Komponenten – gefäßerweiternde, schmerzunterbindende und gerinnungshemmende – enthält. Diese Elemente ermöglichen die schnelle Aufnahme des flüssig gehaltenen Blutes, das sie über einen separaten Kanal ihres Stechrüssels in ihr Darmsystem hineinpumpen. Etwa 3–5 Tage nach der Blutaufnahme legen die Weibchen befruchtete Eier – je nach Art – einzeln oder zusammen als kleine Schiffchen auf der Wasseroberfläche ab, wofür selbst geringste Wassermengen (etwa in Eimern oder sogar in Blumenvasen) ausreichen. Über 5 Larvenstadien und eine Puppe entwickeln sich je nach Außentemperatur in 17–40 Tagen die Adulten. Da die Mücken in freier Natur die Eiablage (bis zu 100) mindestens 10-mal wiederholen können, wird klar, dass sie auch mindestens 10-mal Blut saugen. Dies erfolgt naturgemäß bei verschiedenen Wirten, sodass sie bei jedem Saugakt potenziell vorher aufgenommene Erreger auf den neuen Wirt übertragen können. Sind nun in der Humanbevölkerung im Lebensbereich der Mücken übertragungsfähige Erreger vorhanden (etwa in Malaria-, Denguefieber- oder Gelbfiebergebieten der Tropen), kann eine Übertragung schnell erfolgen. In Mitteleuropa übertragen die oben genannten Stechmückenarten faktisch nur relativ harmlose Erreger (etwa das Tahyna-Virus), die in Deutschland aber meist nur leichteren Fieber oder grippeartigen Erscheinungen führen, sodass die Übertragungen dann meist unerkannt bleiben, während es in den Tropen bei den dort übertragenen Erregern häufig zu Todesfällen kommt (etwa 1 Million Malariatote pro Jahr, Millionen von schwe-

Temperierlösungen

- Über 250 Serienmodelle für Labor, Technikum & Produktion
- Sonderanfertigungen nach Maß
- Für alle Temperieraufgaben von -120 °C bis +425 °C
- Führend bei Thermodynamik und Kälteleistungsdichte
- Umweltverträgliche Kältetechnik
- Bestes Preis-Leistungsverhältnis
- Niedrige Betriebskosten

Mehr Informationen unter www.huber-online.com, im aktuellen Katalog oder direkt über den QR-Code.

Join us on Facebook & Twitter!

Temperierlösungen von Huber sorgen dafür, dass temperaturabhängige Prozesse genau so ablaufen wie Sie es wünschen – zuverlässig, schnell und mit maximaler Stabilität und Reproduzierbarkeit.

huber

high precision thermoregulation

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

Hotline: +49 781 9603-123

parasitologie



Abb. 3 REM-Aufnahme des Saugrüssels der Stubenfliege in Seitenansicht. In den Rillen befindet sich Speichel, an dem Nahrungspartikel festkleben.

ren Dengue-Fällen). Weil aber in Deutschland und weiten Teilen Europas Mücken nur relativ harmlose Erreger übertragen, unterschätzen Touristen vielfach die Übertragungsmöglichkeiten von Mücken bei Tropenreisen und schützen sich nicht durch das Auftragen von Repellents auf die Haut bzw. durch die Nutzung von Moskitonetzen über den Betten oder durch vorbeugende Impfung (Gelbfieber bzw. Chemoprophyla-

xe gegen Malaria). Daher kommen jährlich 2500 importierte Malariafälle allein in Deutschland vor, von denen häufig bis zu 20 tödlich enden (Tabelle 2).

Zahlreiche Mückenstiche führen bei vielen Personen – je nach Grad der Sensibilisierung – zu massiven allergischen Reaktionen. Aber selbst der „normale“, starke Juckreiz, der nach Mückenstichen im Bereich der entstehenden großen Quaddeln für Tage anhält, kann dem

naturliebenden Menschen den Aufenthalt im Freien verleiden, ja selbst am eigenen Gartenteich. Gegen die in Tümpeln und Teichen lebenden Mückenlarven hilft das Einsetzen von kleinen Fischen. Das Anbringen von feiner Gaze vor den Fenstern verhindert den Anflug blutlüsterner Mückenweibchen, vor deren Stich man sich auch im Freien durch das Auftragen von Repellents schützen kann.

Tab. 3 Nachgewiesene Erreger auf Fliegen in unmittelbarer Nähe von Menschen (Safeguard Projekt in NRW und Holland – Auswahl unter mehr als 100 Arten)

Nach Befunden von Förster et al. 2012; Gestmann et al. 2012; B = Bakterien; EP = einzelliger Parasit; W = Würmer

Fliegenarten	Erreger	Erkrankung
<i>Musca domestica</i> (Stubenfliege)	<i>Escherichia coli</i> (B) (EPEC, ETEC, EHEC)	Wässrige Diarrhöen, Gastroenteritis
	<i>Staphylococcus aureus</i> (B)	Wässrige Diarrhöen
	Campylobacter-Arten (B)	Schleimig-blutige Diarrhöen
	<i>Giardia lamblia</i> (EP)	Schleimige Diarrhöen
<i>Sarcophaga carnaria</i> (Graue Fleischfliege)	Streptococcus-Arten (B)	Atemwegsentzündungen
	Pseudomonas-Arten (B)	Allgemeinfektionen
	<i>Escherichia coli</i> (B) (EAEC, EPEC, ETEC, EHEC)	Wässrige Diarrhöen
	Klebsiella-Arten (B)	Allgemeinfektionen
<i>Calliphora vomitoria</i> (Blaue Fleischfliege)	<i>Toxocara canis</i> (W)	Wanderlarven im Menschen (Toxoascariasis)
	<i>Escherichia</i> -Varianten (B)	s. oben
	Enterobacteriaceae (B)	Wundinfektionen
	Cystoisospora-Arten (EP)	Evtl. Diarrhöen
<i>Lucilia caesar</i> (Grüne Fleischfliege)	<i>Escherichia coli</i> (ETEC) (B)	Diarrhöen

Fazit!

Zwar gibt es in Europa Millionen einheimischer und eingewandeter Stechmücken, aber ihre Bedeutung als Überträger ist hier gering. Allerdings sind Mückenstiche durch den nachfolgenden Juckreiz äußerst unangenehm.

3. Fliegen – eine unterschätzte Gefahr

Bis auf wenige Ausnahmen (z. B. der sog. Wadenstecher *Stomoxys calcitrans*) nehmen echte Fliegen ihre Nahrung leckend-saugend auf, indem sie ihren stempelartigen Saugrüssel auf flüssige, schleimige bzw. feuchte Substanzen (z. B. Kot, verwesende Materialien, aber auch auf die Schleimhäute von lebenden und toten Tieren bzw. des Menschen) tupfen und Partikel mithilfe von ausgeschiedenem und dann wieder aufgenommenem Speichel aufnehmen (Abb. 3, 4). Sind in dieser Flüssigkeit Erreger enthal-



Abb. 4 *Musca domestica*, Stubenfliege

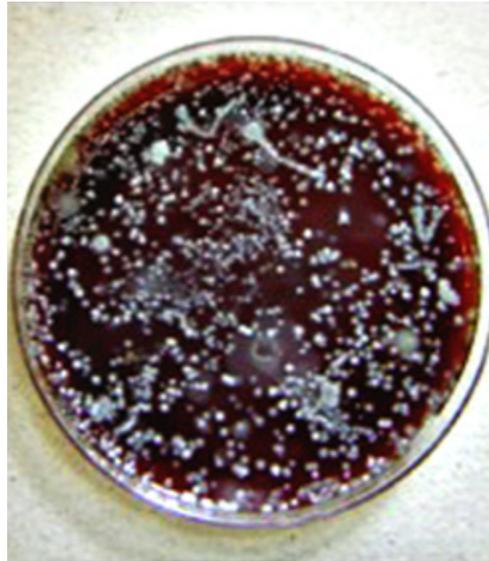


Abb. 5 Nährboden mit zahlreichen Bakterienkolonien, nachdem 1 Woche zuvor eine gefangene Stubenfliege für 20 Sekunden darauf herumflief.

ten, so werden diese potenziell entweder beim nächsten „Leckakt“ bzw. über abgesetzten Kot auf andere Wirte übertragen, wobei bei einigen Bakterien oft bereits 20–30 Stadien ausreichen, um eine Infektion des betroffenen Wirts herbeizuführen und massive Krankheitssymptome auszulösen. Unsere Untersuchungen (über einen Zeitraum von 4 Jahren hinweg) von Fliegen, die in der Nähe von Pferde-, Rinder-, Schweine- und Hühnerställen sowie auf Hundewiesen bzw. auf innerstädtischen Plätzen bzw. in der Nähe von Badeseen gefangen worden waren, erbrachte den Nachweis einer großen Fülle von Bakterien und Parasiten auf dem Fliegenkörper und in ihrem Kot. Unter diesen mit Anzuchtmethoden (Abb. 5), aber auch molekularbiologisch einwandfrei identifizierten Erregern, befanden sich zahlreiche, die potenziell zu schweren Erkrankungen bei gesunden, aber insbesondere bei immunsupprimierten Personen führen können (Tab. 3). In Experimenten, bei denen Fliegen auf definierte Bakterien- bzw. Parasitenkulturen für wenige Sekunden gesetzt und dann auf saubere Anzuchtmedien verbracht wurden, konnte gezeigt werden, dass Fliegen in der Lage sind, faktisch alle in Kot oder anderen Substraten vorhandenen Erreger mechanisch bei Berührung bzw. durch Absetzen von Kot zu übertragen. Dies macht klar, dass überall dort eine bisher sicher unterschätzte Übertragungsgefahr besteht, wo sich Fliegen in der Nähe von Nahrungsmitteln

bzw. in der Nähe von Wohnungen, Restaurants, Schulen, Krankenhäusern etc. entwickeln können. Somit gilt es, solche Fliegenbrutstätten zu ermitteln und mit geeigneten chemischen und biologischen Maßnahmen zu bekämpfen, Wohnungen und Krankenzimmer durch das Anbringen von Fliegengittern zu schützen, Tierkot in Nähe von Wohnhäusern zu entfernen und bereits in Wohnungen eingedrungene Exemplare mithilfe von Klebefliegenfängern bzw. Fliegenklatschen zu eliminieren. Lebensmittel sollten nie lange frei herumstehen, weil diese Fliegen zur Nahrungsaufnahme bzw. Eiablage anlocken.

Fazit: Fliegen können gefährlich sein!

Fazit!

Fliegen können gefährlich sein!

→ mehlhorn@uni-duesseldorf.de

Literatur

- Aspöck H (2010) Krank durch Arthropoden. *Denisia* 30; Österreich Landesmuseen.
 Förster et al. (2012) Flies as vectors of parasites potentially inducing severe diseases in humans and animals. *Parasitol Res Monographs*, Vol. 3, Springer Heidelberg.
 Gestmann et al. (2012) Flies as vectors of microorganisms potentially inducing severe diseases. *Parasitol Res Monographs*, Vol. 3, Springer Heidelberg.
 Mehlhorn B, Mehlhorn H (2010) *Zecken auf dem Vormarsch*. Düsseldorf University Press, Düsseldorf.
 Mehlhorn et al. (2012) *Schach den Blutsaugern und Schädlingen*. Düsseldorf University Press, Düsseldorf.

Ripette® Pro THE HANDY ONE



NEU

Ripette Pro „the handy one“
neu und einzigartig.

10 Volumeneinstellungen,
12 Tipgrößen und
120 Dosierprogramme!

Ergonomisch geformt
und komfortabel.

Funktional überzeugend
und kompatibel.

Ritter GmbH medical
Kaufbeurer Straße 55
86830 Schwabmünchen
Germany

phone: +49 8232 5003-0
www.ritter-medical.de



Winzige Eindringlinge

Untersuchungen zur Toxizität von TiO_2

Dr. Stefanie Wagner, Dr. Ralf Dillert²⁾, Prof. Dr. Detlef Bahnemann²⁾, Prof. Dr. Cornelia Kasper¹⁾

¹⁾ Universität für Bodenkultur, Department für Biotechnologie, Wien

²⁾ Institut für Technische Chemie, Leibniz Universität Hannover

Titandioxidnanopartikel werden aufgrund ihrer fotokatalytischen Aktivität in unterschiedlichen Bereichen angewandt. Sie können für selbstreinigende Oberflächen und zur Abwasser- und Luftreinigung eingesetzt werden. Aufgrund des sehr breiten Anwendungsfeldes von TiO_2 -Partikeln sind Untersuchungen und Bewertungen zur möglichen Toxizität solcher Materialien von großer Bedeutung.

Nanotechnologie

Die Nanotechnologie beschäftigt sich mit Materialien mit einem Durchmesser von weniger als 100 nm. Durch die Miniaturisierung von Materialien können deren Eigenschaften und Funktionen gezielt beeinflusst werden. So besitzen Nanopartikel, bezogen auf ihr Volumen, eine extrem große Oberfläche, was sie besonders reaktiv macht. Des Weiteren können in der Größenordnung von Nanopartikeln häufig neuartige Effekte, Eigenschaften und Funktionen beobachtet werden. In diesem Bereich hängen die mechanischen, optischen, magnetischen, elektrischen und chemischen Eigenschaften nicht mehr allein von der Natur und Zusammensetzung des Ausgangsmaterials, sondern in hohem Maße von der Größe und der Gestalt der Partikel ab. Es entstehen neue Phänomene, so können bei sehr kleinen Partikeln Massen- und Quanteneffekte zum Tragen kommen. Potenziale für die Anwendung nanotechnologischer Produkte bestehen in nahezu allen Industriezweigen [1].

Anwendungen von Titandioxid

Aufgrund seiner hohen Brechungszahl ist Titandioxid das bedeutendste Weißpigment und findet Anwendung in der Farb-, Kunststoff- und Papierindustrie. Titandioxid wird als Trübungsmittel für Emaille, als Dielektrikum für den Bau von Kondensatoren und in Arznei- und Lebensmittelverpackungen eingesetzt. Des Weiteren findet TiO_2 Anwendung im Bereich der Kosmetik, wo es beispielsweise Zahnpasta und Sonnencremes zugesetzt wird. Bei Bestrahlung mit UV-Licht weisen TiO_2 -Partikel eine fotokatalytische Aktivität auf, was eine vielseitige Anwendung dieser Partikel möglich macht. So werden TiO_2 -Partikel im Bereich der selbstreinigenden und antibakteriellen Oberflächen sowie für die Abwasser- und Luftreinigung verwendet.

Nanotoxikologie

Es existiert bereits jetzt eine große Zahl verschiedenartigster, synthetisch hergestellter Nanopartikel für vielfältige Einsatzzwecke im täglichen Leben. Aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Einsatzgebiete und der hohen stofflichen Vielfalt der Nanomaterialien ist die biologische Unbedenklichkeit dieser Materialien von großem Interesse und mögliche Umweltbelastungen und Gesundheitsrisiken, hervorgerufen durch Nanopartikel, werden momentan kontrovers diskutiert.

Abhängig von Produktion und Gebrauch können Nanomaterialien in die Luft oder ins Wasser gelangen und darüber in den Boden und ins Grundwasser. Durch den Eintrag nanotechnologischer Produkte in Luft, Wasser und Boden werden die Partikel von Pflanzen und tierischen Organismen aufgenommen, gelangen somit in die Nahrungskette und können unter Umständen eine Gefahr für Mensch und Tier darstellen.

Die Aufklärung möglicher Gefahren durch Nanopartikel für den Menschen ist von großer Bedeutung, da Menschen, die mit nanostrukturierten Materialien arbeiten, noch nicht durch MAK-Werte (maximale Arbeitsplatzkonzentration) geschützt werden. Die Aufnahme von Nanopartikeln in den menschlichen und tierischen Organismus kann prinzipiell über vier Wege erfolgen: über die Lunge, über die Haut, über das Verdauungssystem sowie gezielt für therapeutische Zwecke.

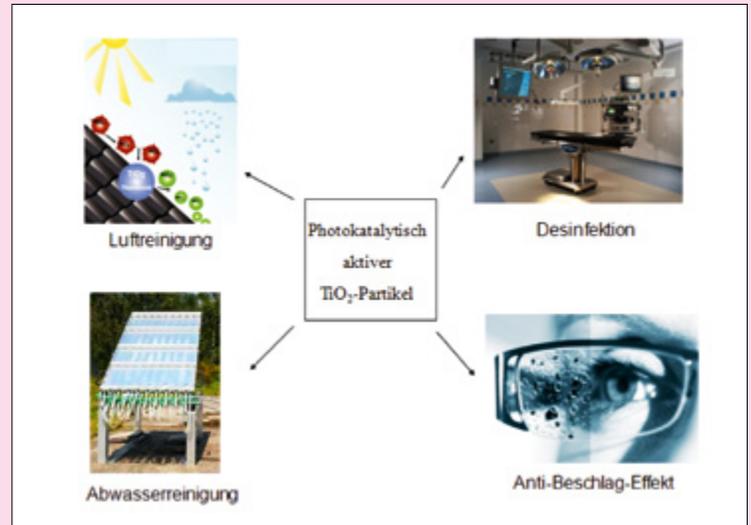


Abb. 1 Mögliche Anwendungen von Titandioxidnanopartikeln in der Fotokatalyse

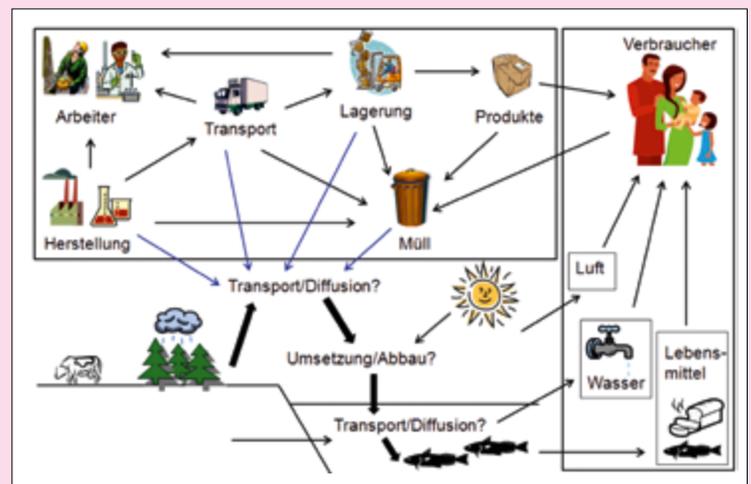


Abb. 2 Lebenszyklus von Nanomaterialien [2]

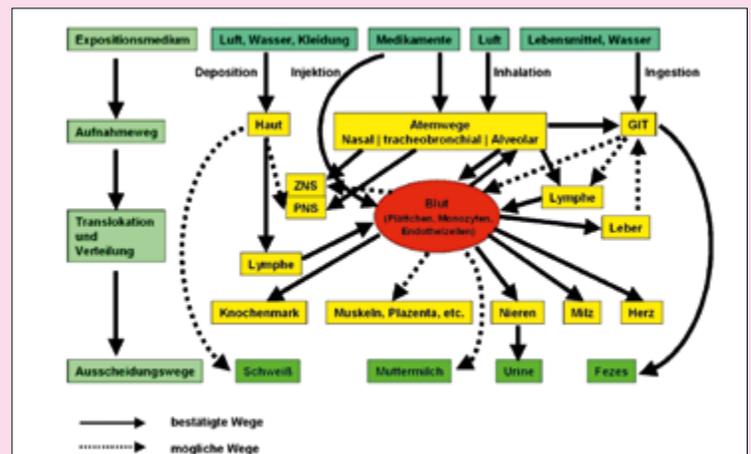


Abb. 3 Biokinetik von Nanopartikeln [6]

Sind Nanopartikel auf einem dieser Wege in den Körper gelangt, können sie aufgrund ihrer geringen Größe und großen Reaktivität in fast alle Bereiche des Körpers vordringen. So können nanostrukturierte Stoffe biologische Barrieren wie Zellmembranen und die Blut-Hirn-Schranke überwinden, sich entlang der Nervenbahnen bewegen und über das Blut in verschiedene Organe wie Herz, Niere und Leber gelangen [3], [4], [5]. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die möglichen Aufnahmewege sowie die Verteilung und Ausscheidung von Nanopartikeln im Organismus.

Da Nanopartikel bereits häufig verwendet werden, sind Untersuchungen zur Toxizität dieser Partikel von großer Bedeutung. Hierbei



Stefanie Wagner studierte Chemie an der Leibniz Universität Hannover und promovierte 2012 am Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover. Das Thema ihrer Dissertation war die Untersuchung zur Toxizität unterschiedlicher Nanomaterialien auf verschiedene Zelllinien, mesenchymale Stammzellen und 3D-Gewebestrukturen. Seit März 2012 ist sie als Post Doktorandin an der Universität für Bodenkultur in Wien am Department für Biotechnologie im Arbeitskreis von Frau Kasper beschäftigt.



Ralf Dillert ist nach beruflicher Tätigkeit in Japan seit 2006 im Arbeitskreis „Photokatalyse und Nanotechnologie“ am Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover tätig.



Detlef Bahnemann studierte Chemie an der TU Berlin und promovierte dort 1981. Er ist Akademischer Direktor und Leiter des Arbeitskreises Photokatalyse und Nanotechnologie am Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover und Honorarprofessor (Honorary Professor) an der Robert Gordon University in Aberdeen/Scotland (Großbritannien). Seine Forschungsschwerpunkte sind Fotokatalyse, Fotoelektrochemie, solare Chemie, Fotochemie sowie Halbleiter- und Metallnanopartikel.



Cornelia Kasper studierte Chemie an der Leibniz Universität Hannover und promovierte 1998 am Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover. 1998-2000 war sie EU-Referentin an der Universität Hannover. Von 2000-2011 leitete sie ihre Arbeitsgruppe „Zell- und Gewebekultur-Tissue Engineering“ und habilitierte sich 2007 in technischer Chemie. 2011 nahm sie den Ruf an die Universität für Bodenkultur in Wien am Department für Biotechnologie an und hat seit Oktober 2011 die Professur „Biopharmazeutische Produktion“ inne.

muss zwischen der Gefährdung für die Umwelt und die Gefährdung für Menschen und Tiere durch Nanopartikel unterschieden werden.

Toxizität von TiO₂

Um die mögliche Gefährdung der Umwelt durch TiO₂ Nanopartikel einschätzen zu können, wurden unterschiedliche Studien mit Bakterien, Wasserorganismen sowie Pflanzen durchgeführt.

Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass mit UV-Licht bestrahlte TiO₂-Nanopartikel einen antibakteriellen Effekt besitzen, wobei der Mechanismus dieser fotokatalytischen Reaktion noch nicht komplett verstanden ist. Sowohl die vollständige Oxidation von *Escherichia coli* als auch eine Zellschädigung wurden beobachtet, die jeweils auf die Generierung von oxidativen Sauerstoffspezies, gebildet durch fotokatalytische Reaktionen der TiO₂-Partikel, zurückgeführt wurden [7]. Insbesondere auf Oberflächen, die mit TiO₂-Partikeln beschichtet waren und anschließend mit UV-Licht bestrahlt wurden, war eine hohe Sterblichkeit von Bakterien zu beobachten. Dies lässt vermuten, dass die auf der Katalysatoroberfläche unter UV-Bestrahlung gebildeten OH- und O₂-Radikale den toxischen Effekt auslösen, da unbestrahlte Oberflächen diesen Effekt nicht zeigten [8]. Diese Studien machen deutlich, dass mit UV-Licht bestrahlte TiO₂-Nanopartikel eine schädigende Wirkung auf eine Vielzahl von Bakterien und Mikroorganismen haben können und dass dieser Effekt durch die fotokatalytische Bildung von Sauerstoffradikalen und den damit verbundenen oxidativen Stress zu erklären ist. Dieser Effekt lässt sich in einer Vielzahl von Anwendungen ausnutzen. So werden Titandioxidnanopartikel u.a. für selbstreinigende Oberflächen sowie für die Wasseraufbereitung und Luftreinigung verwendet.

Des Weiteren wurde beobachtet, dass Titandioxidnanopartikel ökotoxikologische Effekte hervorrufen können, wobei diese stark von der Natur der Teilchen abhängen. So lösten fotokatalytisch aktive TiO₂-Partikel mit einer Größe von 25 nm erhebliche Schädigungen der Grünalge *Desmodesmus subspicatus* hervor, wohingegen Partikel mit einer Größe von 100 nm in der gleichen Konzentration keinen nachweisbaren Effekt auf die Alge hatten. Bei Untersuchungen mit Wasserflöhen zeigten die untersuchten Partikel unabhängig von der Größe die gleiche schädigende Wirkung [9], [10]. Andere Studien wiederum zeigten, dass weder großteiliges TiO₂ noch nanopartikelartiges Titandioxid eine toxische Wirkung auf Bakterien, Wasserflöhe und Krebstiere im untersuchten Konzentrationsbereich bis zu einer sehr hohen Konzentration von 20g/L hatten, wobei diese Untersuchungen keine eventuelle Größenveränderung der im Wasser vorliegenden Partikel berücksichtigten. Die Untersuchungen des Einflusses von Titandioxidnanopartikeln auf die Wachstumsraten von vier verschiedenen Phytoplanktonarten ergaben, dass diese im Konzentrationsbereich bis 1000 µg/L (ppb) keinen Effekt hatten [11].

Zur Einschätzung der möglichen toxischen Gefährdung von Mensch und Tier durch TiO₂-Nanopartikel wurden ebenfalls schon zahlreiche In-vitro- und In-vivo-Studien durchgeführt. Da Titandioxid als Pigment Sonnencremes und Zahnpasta zugesetzt wird, ist eine gründliche Untersuchung dieser Partikel bezüglich ihres möglicherweise toxischen Potenzials extrem wichtig. Die meisten Studien, die mit in Sonnencremes verwendeten Titandioxidpartikeln durchgeführt wurden, zeigten, dass diese keinen toxischen Effekt besitzen. Einzelne Studien, die den Effekt von mit UV-Licht bestrahlter Sonnencreme untersuchten, zeigten jedoch, dass einige Cremes in der Lage sind, eine schädigende Wirkung der Haut hervorzurufen, im Besonderen eine lichtinduzierte Mutagenität [12]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass TiO₂-Partikel mit RNA und DNA-Bestandteilen reagieren können und somit möglicherweise eine Schädigung dieser Komponenten hervorrufen [13].

Untersuchungen mit Zelllinien ergaben, dass unterschiedlich strukturierte Titandioxidpartikel unterschiedliche Toxizitäten bewirken. Diese Unterschiede in der Toxizität können möglicherweise auf unterschiedliche Aufnahmewege unmodifizierter TiO₂-Partikel in die Zelle zurückzuführen sein

Eliminierung von Mycoplasmen

Myco-4

Neuartige Kombination aus Antibiotikum und bioaktivem Reagenz.

- **Sicher**
Minimale cytotoxische Effekte
- **Effektiv**
Vollständige und permanente Beseitigung von Mycoplasmen, Acholeplasmen, Spiroplasmen und Entoplasmen
- **Vielseitig**
Universell für alle permanenten Säugerzelllinien geeignet
- **Kompatibel**
mit allen gängigen Selektionsantibiotika

Für erhöhte Effizienz und breiteres Wirkspektrum.

AppliChem
BioChemical & Chemical Synthesis Services



Darmstadt hat eine weitere Topadresse:
AppliChem GmbH Fon +49 6151 93 57-0
service@de.applichem.com www.applichem.com

und somit auf eine andere Lokalisierung der Partikel in der Zelle verbunden mit veränderten Möglichkeiten der Interaktion mit Zellbestandteilen.

Oxidativer Stress und die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sind fundamentale Schlüsselmechanismen der zellulären Abwehr nach Partikelaufnahme. Titandioxidteilchen können offensichtlich durch die Störung der Oxidations- und Reduktionsvorgänge, einen gewissen intrazellulären oxidativen Stress auslösen, den die Zellen aber aufgrund der Tatsache, dass es sich hierbei nur um eine geringe Störung handelt, regeln können und dadurch nicht geschädigt werden. Eigene Studien zur Toxizität von Titandioxidnanopartikeln zeigten demzufolge auch in der Tat keine schädigende Wirkung auf Zellen. Es wurden Partikel untersucht, die sich sowohl in ihrer Kristallstruktur, in ihrer Größe als auch in der BET-Oberfläche unterschieden. Bei der Kultivierung der Zellen mit TiO_2 -Partikeln im untersuchten Konzentrationsbereich zwischen 100 und 1000 ppm konnte bei keiner der von uns untersuchten Zelllinien eine verminderte Viabilität festgestellt werden. Selbst bei der Kultivierung in Gegenwart von mit UV-Licht bestrahlten Partikeln war keine Verminderung der Viabilität festzustellen [14], [15].

TiO_2 -Partikel wurden auch in zahlreichen Tierversuchen an Mäusen, Ratten und Hamstern getestet. Die Teilchen wurden dabei den Tieren oral und inhalativ oder über Injektionen zugeführt. Inhalationsstudien mit Ratten zeigten, dass TiO_2 -Nanopartikel, abhängig von ihrer Größe und Gestalt, eine mögliche Gefährdung darstellen und Entzündungsreaktion hervorrufen können. Andere Studien, bei denen Ratten TiO_2 -Partikelkonzentrationen bis zu 250 mg/m^3 über einen maximalen Zeitraum von 2 Jahren ausgesetzt waren, zeigten keine abnormalen klinischen Werte, es konnte lediglich ein geringfügiger Anstieg in der Häufigkeit von Lungenentzündungen, Tracheitis, Rhinitis sowie von Leber- und Nierenschäden bei weiblichen Ratten beobachtet werden.

Hauptsächlich reicherten sich TiO_2 -Partikel nach Aufnahme in den Organismus in Leber, Niere, Magen, Milz und Lunge an, nahezu unabhängig von ihrem Aufnahmeweg [16], [17], [18]. Anhand von Inhalationsstudien mit Ratten kann das Auftreten von Lungentumoren bei Menschen nach Einatmen von TiO_2 -Partikeln nahezu ausgeschlossen werden. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass Titandioxidnanopartikel Lungentumore aus-

lösen können, wobei allerdings die Oberflächenmodifizierung der Partikel die Toxizität auf die Lunge beeinflussen kann [19], [20].

Werden Mäusen hohe Dosen an TiO_2 -Partikeln über Injektionen verabreicht, konnten erhebliche Schäden von Leber, Niere und Herzmuskel, Entzündungsreaktionen und Störung des Blutzuckerspiegels festgestellt werden [21].

Zusammenfassung

Nanostrukturierte Materialien finden bereits heute in fast allen Industriezweigen Anwendung. Titandioxidnanopartikel werden dabei aufgrund ihrer fotokatalytischen Aktivität sehr häufig angewendet. Sie können sowohl für Oberflächen mit selbstreinigender Wirkung als auch für die Aufbereitung von Wasser und zur Luftreinigung eingesetzt werden. Des Weiteren werden sie Sonnencremes als UV-Adsorber und Zahnpasta als Weißpigment zugesetzt. Da die Nanoteilchen sowohl während ihrer Herstellungsprozesse als auch aus den jeweiligen Endprodukten in die Umwelt entlassen und somit von Mensch und Tier aufgenommen werden können, ist eine detaillierte Untersuchung des toxischen Potenzials solcher Partikel unerlässlich, um Konsumenten und Arbeiter zu schützen.

Aus diesem Grund hat sich in den letzten Jahren ein neues Forschungsgebiet, die „Nanotoxikologie“, entwickelt. Die Nanotoxikologie beschäftigt sich mit dem Einfluss und der Auswirkung von Nanopartikeln auf Mensch und Umwelt, mit der Bestimmung von Partikelkonzentrationen in der Umwelt sowie mit der Risikovermeidung bzw. -verminderung.

Verschiedenste Untersuchungen zum toxischen Effekt von TiO_2 Partikeln liefern bislang noch recht unterschiedliche Ergebnisse. Dieses macht deutlich, dass insbesondere eine genaue Beschreibung und Charakterisierung der Partikel notwendig ist, um Studien miteinander vergleichen zu können.

→ cornelia.kasper@boku.ac.at

→ stefanie.wagner@boku.ac.at

Literatur bei den Autoren



green pharmacy

Dann geht's uns gut

Arzneimittel für eine gesunde Umwelt

Dr. Maximilian Hempel, Dr. Hans-Christian Schaefer
Deutsche Bundesstiftung Umwelt, Osnabrück



Arzneimittel sind ein unverzichtbarer Bestandteil unseres modernen Lebens. Sie ermöglichen eine hohe Lebensqualität und hohe Lebenserwartung. Aber in der Umwelt können die Wirkstoffe Schäden anrichten. Eine nachhaltige Pharmazie hat nicht nur die erwünschte Wirkung der Arznei im Blick. Sie zielt auch auf den schonenden Umgang mit Ressourcen, die effiziente Herstellung und eine möglichst emissionsarme Anwendung der Wirkstoffe ab und trägt so zum Schutz der Umwelt bei.

Arzneimittel in der Umwelt

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass Arzneimittel in die Umwelt gelangen. Die Wirkstoffe und ihre Metabolite werden vom Körper ausgeschieden und gelangen so in Kläranlagen, wo sie nur unvollständig eliminiert werden. Mehr als 150 unterschiedliche Arzneimittelrückstände lassen sich in Umweltproben nachweisen, wie eine aktuelle Studie des Umweltbundesamtes belegt. Dabei treten viele von Ihnen in Oberflächengewässern, einige aber auch in Grund- und Trinkwasser auf. Die gemessenen Konzentrationen liegen in Deutschland weit unterhalb humanwirksamer Konzentrationen. Andere Organismen, vor allem aquatische Lebewesen, werden jedoch nachweislich beeinträchtigt. In vier Fällen wurde die Einflussnahme von Arzneimitteln auf die belebte Umwelt wissenschaftlich dokumentiert. So hat das Schmerzmittel Diclofenac in den vergangenen 15 Jahren die Aasgeierpopulation auf dem Subkontinent Indien um 10 bis 20 Mio. Tiere reduziert. Das synthetische Östrogen Ethenyl-östradiol, das zur Empfängnisverhütung verwendet wird, verändert auch die Geschlechtsmerkmale bei Fischen. Ein weiteres Beispiel ist das Antidepressivum Fluoxetin; es stimuliert die Eiablage bei Muscheln.

green pharmacy



Dr. Hans-Christian Schaefer (links) leitet seit 2010 das Referat Biotechnologie der DBU. Nach Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Zoologie der Universität Mainz, wechselte der Biologe 2007 zur DBU nach Osnabrück. Arbeitsschwerpunkt ist die industrielle Biotechnologie.

Dr. Maximilian Hempel (rechts) leitet seit 2002 das Referat Umweltchemie der DBU. Seine Arbeitsgebiete umfassen Nachhaltige Chemie und Nachhaltige Pharmazie sowie Innovationsmanagement.

Und der Betablocker Propranolol regt die Fortpflanzung bei Fischen an. Die Arzneimittelkonzentrationen im Trinkwasser liegen weit unterhalb der Humanwirksamkeit, dennoch ist ihr dauerhaftes Vorkommen dort unerwünscht.

Anders sieht die Situation in Schwellenländern aus. Aus Untersuchungen von Larsson ist bekannt, dass im Ablauf von Generikaherstellern in Indien Wirkstoffe in therapeutisch wirksamen Konzentrationen vorhanden sind. Hier ist ein massiver Einfluss auf die belebte Umwelt zu erwarten und eine Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit, z. B. durch Resistenzbildung bei Krankheitserregern, nicht auszuschließen. Derzeit werden in Deutschland und in anderen Industrieländern bei der Trinkwasseraufbereitung zusätzliche Reinigungsstufen zur Entfernung von Arzneimitteln und anderen

Spurenstoffen (micropollutants) erprobt und eingeführt. Berücksichtigt man aber, dass weltweit nur etwa jeder vierte Mensch Zugang zu einem Abwasser- bzw. Trinkwassersystem hat, so wird klar, dass allein end-of-pipe-Technologien nur einen begrenzten Beitrag zur Lösung dieses wachsenden globalen Problems liefern können.

Effizienzpotentiale in der pharmazeutischen Industrie

Ein zweites Umweltproblem der Arzneimittel liegt in der geringen Effizienz ihrer Herstellung, die mit einem hohen Verbrauch an Ressourcen einhergeht. Zur Abschätzung des Umweltverbrauchs von Produktionsprozessen führte Sheldon den E-Faktor ein, berechnet als der Quotient von Produkt und Abfall bzw. Nebenprodukt.

Der von Sheldon berechnete E-Faktor für Pharmazeutika liegt mit Werten zwischen 25 und 100 ausgesprochen hoch (Tab. 1).

Aktuelle Studien zeigen, dass in der pharmazeutischen Industrie der Ressourcenverbrauch, z.B. an Wasser und Lösungsmittel, auch heute noch sehr hoch ist (Tab. 2).

Eine Kennzahl zur Messung der Effizienz eines Prozesses ist die Materialeffizienz, das Verhältnis der Materialmenge in den erzeugten Produkten zu der für ihre Herstellung eingesetzten Materialmenge. Eine höhere Materialeffizienz soll durch eine Reduzierung des Materialeinsatzes erreicht werden, wie beispielsweise durch Verringerung des Ausschusses, durch Reduzierung von Verschnitt, durch verringerten Einsatz von Hilfsstoffen oder durch die Optimierung der Produktkonstruktion. (demea, 2012).

Steinbach et al. konnten zeigen, dass die stöchiometrische Ausbeute in der Pharmabranche relativ hoch ist (86%) und hier wenig Optimierungspotential liegt. Anders sieht es bei der Verwendung von Hilfsstoffen aus. Gerade bei kleinvolumigen und diskontinuierlichen Verfahren werden große Mengen an Lösungsmitteln und Hilfsstoffen verbraucht.

Es wird deutlich, dass sowohl die Herstellung als auch die Verwendung von Arzneimitteln mit erheblichen Umweltbelastungen einhergehen kann. Daher ist es nur schlüssig, der Frage nachzugehen, wie die Herstellung und die Verwendung pharmazeutischer Produkte durch die pharmazeutische Industrie (aber auch durch Mediziner und Patienten) effizienter und umweltschonender und somit nachhaltiger werden kann.

Zentrale Fragen sind: Was sind nachhaltige Strategien, um den Eintrag von Arzneimittelrückständen in die Umwelt, in Oberflächengewässer und Trinkwasser zu vermeiden? Wie können wir den Ressourcenverbrauch und die Abfallmenge bei der Produktion von Arzneimitteln reduzieren? Wie kann der Eintrag an nicht gebrauchten Arzneimitteln in die Umwelt verringert werden? Welche Anreizmöglichkeiten stehen uns zur Verfügung, um die pharmazeutische Industrie umweltfreundlicher und somit nachhaltiger werden zu lassen?

Projektförderung durch die Deutsche Bundesstiftung Umwelt

Die Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU) widmet sich der Aufgabe, das Inno-

vations- und Umweltentlastungspotenzial der pharmazeutischen Industrie durch geeignete Fördermaßnahmen zu entfalten. Ein zentrales Anliegen der DBU ist die Entwicklung und Nutzung neuer, umweltentlastender Technologien und Produkte im Sinne eines vorsorgenden und integrierten Umweltschutzes unter besonderer Berücksichtigung kleiner und mittlerer Unternehmen. Im Rahmen der Projektförderung verfolgt die DBU die praktische Umsetzung viel versprechender Ergebnisse in Form von Kooperationen zwischen Hochschulen und Forschungseinrichtungen auf der einen Seite und mittelständischen Unternehmen auf der anderen Seite. Auch im Pharmabereich wurden bereits Projekte gefördert.

„benign by design“

Prof. Klaus Kümmerer von der Leuphana Universität verfolgte in einem DBU-Projekt den Ansatz „benign by design“, also einen neuen Wirkstoff zu entwickeln, der möglichst umweltfreundlich hergestellt werden kann und wenige „Nebenwirkungen“ bei Patient und Umwelt hervorruft. Eine frühe Beurteilung einer möglichen toxischen Belastung des Patienten wird immer wichtiger. Dies wird durch die computergestützte Entwicklung und die Berücksichtigung von Strukturwirkungsbeziehungen von Wirkstoffen möglich. Kümmerer konnte zeigen, dass ein nicht biologisch abbaubares und

cancerogenes Zytostatikum zur Krebsbehandlung durch die Modifikation seiner Struktur nicht nur umweltverträglicher wird, sondern sehr viel besser verträglich für den Patienten wird. Auch die Anwendungseigenschaften des neuen Zytostatikums Glufosfamid konnten verbessert werden. (Kümmerer & Schramm, 2008, Kümmerer 2009).

Antibiotika mit verbesserter Abbaubarkeit

Einen anderen Ansatz verfolgt Prof. Gerd Hamscher von der Universität Gießen. Viele Tierarzneimittel werden nach ihrer Verwendung ausgeschieden und die Wirkstoffe gelangen über Gülle und Mist in die Umwelt. Sulfonamide sind Antibiotika, die gegen Infektionen sowohl beim Mensch als auch in der Tiermedizin eingesetzt werden. Prof. Hamscher konnte zeigen, dass unterschiedliche Sulfonamide ein unterschiedliches Abbauverhalten aufweisen. Er versucht nun, einen systematischen Zusammenhang zwischen Molekülstruktur und Abbauverhalten zu finden. Ziel ist es, ein medizinisch wirksames Sulfonamid mit möglichst rascher Abbaubarkeit zu identifizieren und dies anschließend zu optimieren. Das Projekt wird in Kooperation mit Prof. Kietzmann von der Tierhochschule Hannover sowie der Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG durchgeführt.

Tab. 1 E-Faktor in der chemischen Industrie [Sheldon 1992]

Chemiebranche	E-Faktor	Abfallmenge (t weltweit / Jahr)
Pharmazeutika	25–100	$2.5 \times 10^2 - 10^5$
Feinchemikalien	5–50	$5 \times 10^2 - 5 \times 10^5$
Grundchemikalien	<1–5	$10^4 - 5 \times 10^6$
Ölraffinerieprodukte	Ca. 0.1	$10^5 - 10^7$

Tab. 2 Lösungsmittel-, Wasserverbrauch und Materialeffizienz bei der Herstellung unterschiedlicher Chemieprodukte, nach Steinbach et al. [2011].

(kg/t Produkt)	Lösungsmittelverbrauch (kg/t Produkt)	Wasserverbrauch (kg/t Produkt)	Materialeffizienz (%)
Pharma	3200	5400	20
Farben	700	71200	26
Pflanzenschutz	250	6400	36
Spezialchemie	100	1500	62
Grundchemie	0	1900	73



Die erste Adresse für Titration



TitroLine® 6000/7000 Automatische Titratoren

- Intelligente Wechselaufsätze speichern alle relevanten Reagenzien-daten
- Brillantes, auch von der Seite gut ablesbares Display
- Vielseitig einsetzbar für Lebensmittel (Chlorid), Wasser- und Umweltanalytik (FOS/TAC) u.a.



SI Analytics
a xylem brand

green pharmacy



Über Gülle und Mist können Wirkstoffe beispielsweise aus Tierarzneimitteln in die Umwelt gelangen.

Effiziente Schmerzmittelsynthese dank Biotechnologie

Profene (α -Arylpropionsäuren) wie Ibuprofen und Naproxen sind gängige Antirheumatika und Schmerzmittel. Bei der chemischen Profensynthese entstehen das R-Enantiomer und das hundertmal wirksamere S-Enantiomer zu gleichen Teilen. Daher sind nur maximal 50 Prozent der chemisch synthetisierten Ausbeute medizinisch tauglich. Einen biotechnologischen Weg zu enantiomerenreinen Profenen zu etablieren, ist das Ziel einer DBU-geförderten interdisziplinären Kooperation mit sechs Partnern aus Wissenschaft, mittelständischer Wirtschaft und Großindustrie. In einer dynamisch-kinetischen Racematspaltung werden racemische Aldehyde mit Hilfe stereoselektiv arbeitender Dehydrogenasen zu den gewünschten Profen-Enantiomeren oxidiert, so dass die Ausbeute annähernd 100 Prozent beträgt. Weiterhin widmet sich das Projekt der Regeneration des Enzym-Cofaktors und der Stabilisierung der Enzyme durch ein spezielles Coating. Die Vorteile des neuen Verfahrens sind:

- ▶ eine verdoppelte nutzbare Ausbeute
- ▶ eine um 80 Prozent verringerte Abfallmenge
- ▶ einen Ersatz der bisher verwendeten Schwermetallkatalysatoren durch Enzyme und die Verwendung nicht-toxischer Lösungsmittel

Das bedeutet eine gesteigerte Effizienz und eine deutlich Umweltentlastung sowie daraus folgend geringere Produktionskosten.

Aktuelle Ausschreibung

Eine nachhaltige Pharmazie (sustainable pharmacy) hat nicht nur die erwünschte Wirkung der Arznei im Blick. Sie zielt auch auf den schonenden Umgang mit Ressourcen, die effiziente Herstellung und eine möglichst emissionsarme Anwendung der Wirkstoffe ab und trägt so zum Schutz der Umwelt bei.

Ziel

Ziel der Initiative ist

- ▶ die Vermeidung und Verminderung von Arzneimittelrückständen in der Umwelt sowie
- ▶ die ressourcenschonende und emissionsarme Herstellung von Arzneimitteln (so weit wie möglich tierversuchsfrei).

Vorrangig werden Projekte gefördert, die sich durch folgende Merkmale auszeichnen:

1. Entwicklung neuer umweltfreundlicher Synthese- und Aufreinigungsverfahren mittels Methoden der Green Chemistry,
2. Entwicklung neuer umweltfreundlicher Synthese- und Aufreinigungsverfahren

mittels Methoden der industriellen Biotechnologie,

3. Verbesserung der Absorption und Metabolisierung des Wirkstoffes im Körper,
4. Verminderte Emission durch Änderung der Formulierung, Darreichungsform (Galenik) bzw. Applikationsform,
5. Substitution umweltproblematischer durch umweltfreundlichere Hilfsstoffe.

Geförderte Vorhaben beinhalten in der Regel eine ökobilanzielle Bewertung.

→ m.hempel@dbu.de

Literatur

Bergmann, A. Fohrmann, R. Weber, F.-A. (2011) Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln, UBA Texte 66/2011, Forschungskennzahl 360 14 013; abrufbar unter <http://www.uba.de/uba-info-medi-en/4188.html>

Demea (2012): <http://www.demea.de/was-ist-materialeffizienz>
Steinbach, R. Winkenbach, H. Ebmsen: Materialeffizienz und Nachhaltigkeit in der Chemie: wo stehen wir heute? Chem. Ing. Tech., 2011, 83, No. 3, 295-305.

R. A. Sheldon (1992) "Organic synthesis; past, present and future", Chem. Ind.(London), 1992, 903-906;

R. A. Sheldon (2011) Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design.- Chem. Soc. Rev., 41, 1437-1451

K. Kümmerer, E. Schramm (2008): Arzneimittelentwicklung: Die Reduzierung von Gewässerbelastungen durch gezieltes Moleküldesign. UWSF 20(4), 249-263, 2008

K. Kümmerer (2009): Nachhaltige Chemie von Anfang an: Aktuelles zur Nachhaltigen Chemie.-S. 65-66. ISBN 978 936028 55 3 (<http://www.aktuelle-wochenschau.de/2008/wocbe15/wocbe15.html>)

K. Kümmerer, M. Hempel (2010) Green and Sustainable Pharmacy. Springer Verlag Heidelberg, 313 Seiten

J. Larsson, C. Pedro, N. Paxeus (2007) Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals; Journal of Hazardous Materials, 148, 3, 751-755.

Antragstellung

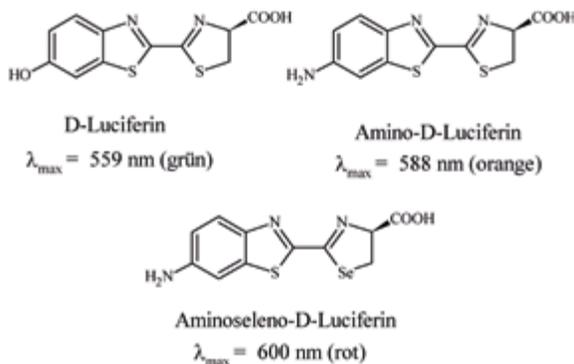
Das Antragsverfahren für Projekte im Rahmen der Förderinitiative „Nachhaltige Pharmazie“ ist grundsätzlich für kleine und mittlere Unternehmen (KMU) und Forschungseinrichtungen offen. Ausdrücklich erwünscht sind Kooperationsprojekte zwischen KMU und Forschungseinrichtungen. Es gelten die Förderleitlinien der DBU in der aktuellen Fassung.

Einreichungsfrist für Skizzen ist der 20. August 2012.

→ www.dbu.de/2031.html

Luciferin mit rotverschobener Biolumineszenz-Emission

Beim Biolumineszenz-Imaging (BLI) kommen häufig die lichterzeugenden Luziferase-Enzyme (FLuc) von Leuchtkäfern oder die von *Renilla reniformis*- (Oktokorallenart) und *Gussia* in Verbindung mit den entsprechenden Substraten zum Einsatz. Die nichtinvasive BLI an lebenden Objekten hat sich zu einer Routinemethode in der Krebsforschung entwickelt, weil man damit das Tumorwachstum, die Enzymaktivität oder die Genexpression beobachten kann. Ein limitierender Faktor bei der In-vivo-BLI ist die Lichtabsorption und Streuung durch das Gewebe, wodurch BL-Signale < 600 nm stark abgeschwächt werden. So wird die gelbgrüne BL durch das native FLuc (Substrat: D-Luciferin; λ_{\max} = 553-559 nm), dem am stärksten rot-verschobenen Biolumineszenzsystem, mit zunehmender Gewebetiefe drastisch geschwächt.



Bei der Suche nach Alternativen wurden Aminoluciferin-Konjugate entwickelt, die im nahen Infrarotbereich emittieren. Dabei beobachtet man keine BL mehr, sondern einen Biolumineszenz-Resonanz-Energie-transfer. Diese Verbindungen sind aber nicht mehr unter den üblichen etablierten Versuchsbedingung einsetzbar. Nun zeigen W. E. Moerner und Mitarbeiter (Angew. Chem. 2012,124, 3406–3409), dass eine einfache Modifikation am Gerüst von D-Luciferin genügt, um eine nach rot verschobene Biolumineszenz zu erzeugen. In der Verbindung wurde das Schwefelatom in Position 1 durch Selen ersetzt. Die Aminogruppe an C6' wurde beibehalten, weil dadurch beim Amino-D-Luciferin ebenfalls eine Rot-Verschiebung erzeugt wird und eventuell weitere zu Bioluminiszenz fähige

Derivate zugänglich sein würden. Das Aminoseleeno-D-luciferin hat sein rotverschobenes Emissionsmaximum der Biolumineszenz bei 600nm und ist damit für BLI-Studien an lebenden Organismen geeignet.

→ GS



© panthamedia | Konstan Döken



DÜPERTHAL®

innovativ · zuverlässig · international

DÜPERTHAL

Sicherheitsschrank Typ 90

im EXTREMTTEST

Ein langes Leben können wir Ihnen nicht garantieren – aber möglicherweise die entscheidenden 90 Minuten ... mehr

www.dueperthal.com

SICHERHEIT ohne Kompromisse!



Fon +49 6188 9139-0
Fax +49 6188 9139-121
E-mail info@dueperthal.com

www.dueperthal.com

DÜPERTHAL SICHERHEITSTECHNIK GMBH & CO. KG | Frankenstraße 3 | 63791 Karlstein | Deutschland

Die Eibe, Freund und Helfer

Unsere Vorfahren benutzten schon vor 150000 Jahren das Holz der Eibe zur Herstellung von Bögen und Speeren oder bauten später damit ihre Pfahlbauten. Der uns allen bekannte Ötzi (~5200 ad) hatte einen Bogen aus Eibenholz von etwa 180 cm Länge bei sich und auch der Stiel seines Beiles bestand aus diesem Material. Selbst in ägyptischen Gräbern fand man Särge aus Eibenholz. Der Nadelbaum diente Naturvölkern als Allheilmittel, führte aber auch zu zahlreichen Vergiftungen. Die Eibe galt als Lebensbaum und damit als Hüter der Schwelle zwischen Leben und Tod, deshalb wollte Charles Darwin unter so einem Baum begraben werden.

Eibenholz besteht aus goldbraunem, häufig gemasertem Kernholz, der gelbliche, orangefarbene Splint setzt sich deutlich davon ab. Der Baum wächst sehr langsam und entwickelt dabei ein Holz von hoher Dichte, das langfasrige Splintholz sorgt für eine hohe Elastizität. Deshalb wurde Eibenholz seit der Jungsteinzeit bis ins Mittelalter für den Bogenbau verwendet (Wikipedia).

Taxol in *Taxus brevifolia*

Der Eibe würde man heute kaum mehr besondere Beachtung schenken, wäre nicht in der Rinde des Baums eine Substanz entdeckt worden, die das Wachstum von Tumorzellen hemmt und der Pharmaindustrie jährlich Milliardenumsätze beschert. In den 1960er-Jahren hatte das National Cancer Institute (NCI, USA) ein Projekt zum Screening von Substanzen und Extrakten mit antikanzerogener Wirkung auf den Weg gebracht. A. S. Barclay (US Department of Agriculture) nahm dabei auch Proben von der relativ seltenen Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*). Und das nicht ohne Grund, denn Eiben waren schon im Altertum für ihre Giftigkeit bekannt. So berichtet Cäsar (De bello gallico VI, 31,5), dass Catuvolcus nach der Niederlage seiner Truppen sich lieber umbrachte, indem er einen Tee aus

Eibenbeeren trank, als sich zu ergeben (..... *taxo, cuius magna in Gallia copia est, se exanimavit*).

M. E. Wall und M. C. Wani isolierten 1971 aus der Rinde das Taxol (1; Abb. 1) und zeigten, dass die Substanz bemerkenswerte zytotoxische Aktivitäten besitzt.

Taxol, auch unter dem Namen Paclitaxel bekannt, kommt nur in verschwindend geringen Mengen in der Rinde von *T. brevifolia* vor (0,014%). Der Baum wächst entlang der nordamerikanischen Pazifikküste in geringer Dichte unter hohen Nadel- und Hartholzbeständen. Im Laufe von 200 Jahren erreicht

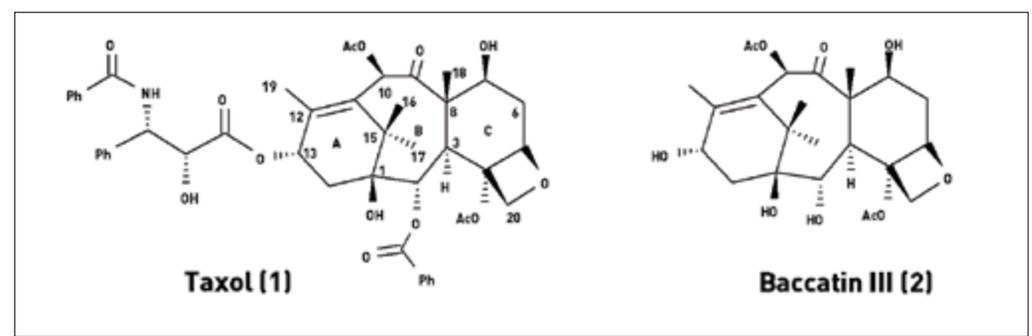


Abb. 1 Taxol und Baccatin III, aus dem Taxol halbsynthetisch gewonnen wird



So einem schönen Exemplar einer Eibe, gesehen in einem Park in Heidelberg, begegnet man heute nur noch selten. Der Baum steht in Deutschland auf der Roten Liste der gefährdeten Arten.

Foto: Gerda Schaebler

er etwa 12 m Höhe und einen Durchmesser von ca. 60 cm. 38000 Bäume mussten für die Isolierung von 25 kg Taxol gefällt werden, um in einer der ersten klinischen Studien 12000 Patienten behandeln zu können. Diese Problematik löste eine heftige Kontroverse aus, denn ein weiterer Einschlag hätte den Eibenbestand an den Rand der Ausrottung gebracht und eine irreparable Schädigung des empfindlichen Ökosystems zur Folge gehabt. Auch der Bestand einer Eulenart, die auf diesen Baum angewiesen ist, wäre vom Aussterben bedroht gewesen.

Die biologische Wirkung

Die Untersuchungen zur Wirkung von Taxol zogen sich über längere Zeit hin, einmal wegen der schwierigen Isolierung, zum anderen wegen des Verdachts, die Substanz

wirke lediglich wie Colchicin oder die Vinca-Alkaloide destabilisierend auf die Mikrotubuli. Erst als erkannt wurde, dass Taxol zwar die Mikrotubuli angreift, sie jedoch stabilisiert, nahm das Interesse an Taxol gewaltig zu.

Mikrotubuli sind für die Zellteilung unbedingte Voraussetzung, sie nehmen dabei eine zentrale Funktion ein. Es sind röhrenförmige Proteinfilamente, die zusammen mit anderen das Cytoskelett bilden. Im Cytoplasma herrscht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen polymerisiertem und depolymerisiertem Tubulin, wobei ständig an- und abgebaut wird. Unerlässlich sind sie für die Ausbildung des Spindelapparats, der sich während der Mitose und Meiose ausbildet. Unter dem Einfluss von Taxol entstehen degenerierte, funktionsunfähige Mikrotubulistrukturen, die behandel-

te Zelle bildet vielkernige Zellen oder Zellen mit zu kleinen Zellkernen aus. Als Folge davon kann die Signalkaskade für die mitochondriale Apoptose ausgelöst werden.

Der Run auf Taxane

Die klinische Anwendung von Taxol (1) als einem der effektivsten Cytostatika in der Krebstherapie wäre ohne die Erschließung alternativer Quellen nicht möglich gewesen. Seine Entdeckung löste eine wahre Flut von Untersuchungen bei Taxusgewächsen aus mit dem Ziel, eventuell weitere potente Derivate zur Behandlung anderer Krebsarten zu finden, vor allem aber, um Substanzen in größeren Mengen für eine Halbsynthese von 1 zur Verfügung zu haben. Bisher wurden über 400 taxanähnliche Diterpene isoliert, einige mit interessanter cytotostatischer Wir-

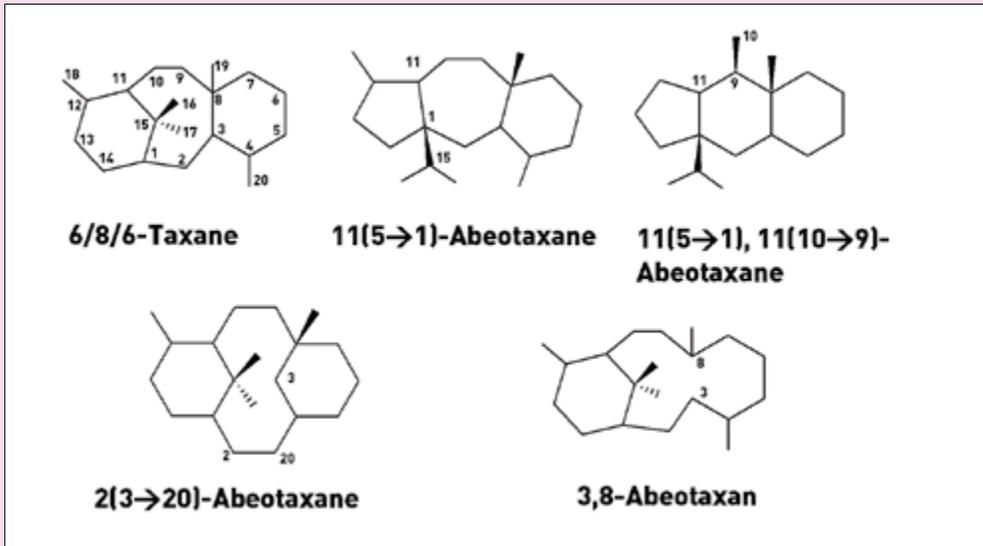


Abb. 2 Natürliche Taxanditerpenoide, die sich vom 6/8/6-Ringsystem des Taxols ableiten. Die von der Umorganisation des Grundkörpers betroffenen Kohlenstoffatome sind mit den entsprechenden Nummern gekennzeichnet (Q.-W. Shi, H. Kiyota; Chem. & Biodiversity 2005, 1597–1623)

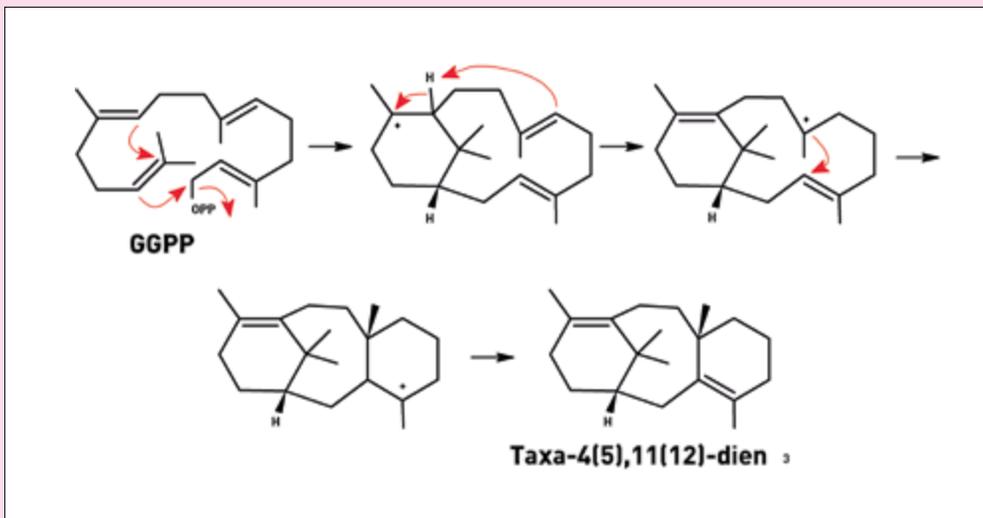


Abb. 3 Die Biosynthese von **3** startet mit der Zyclisierung von GGPP, an die sich weitere Zyklisierungs- und Isomerisierungsschritte anschließen. Als Enzym fungiert dabei die Taxansynthase.

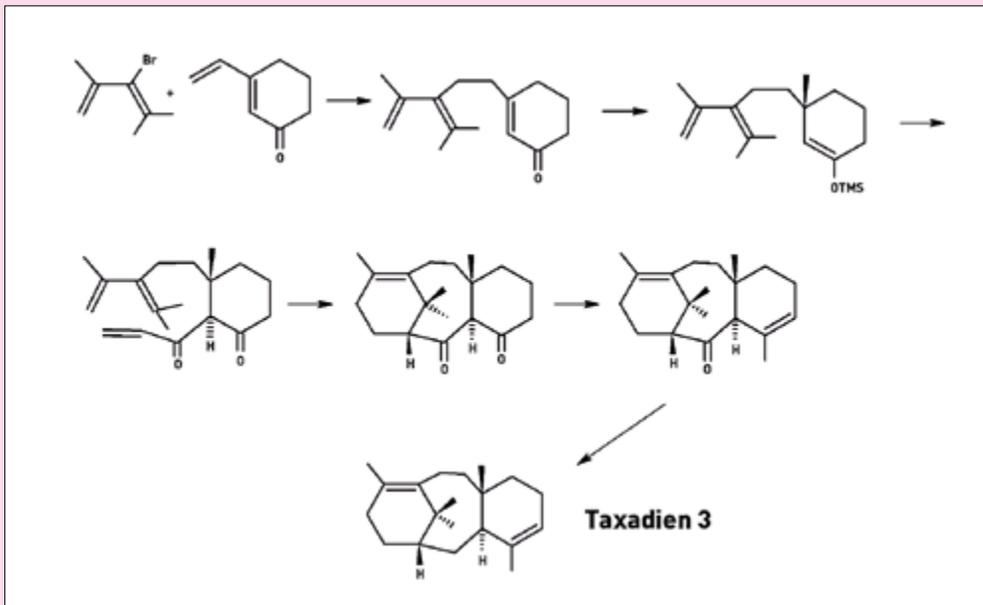


Abb. 4 Prinzipielle Syntheseschritte zur Darstellung von Taxa-4(5), 11(12)-dien (**3**) nach P. S. Baran et al.

kung (z.B. J. Kobayashi et al.; **Med. Res. Rev.** 2002, 22, 305). Untersucht wurden alle Teile des Baumes: Nadeln, Rinde, Holz und Wurzeln. **1** wird heute halbsynthetisch aus Baccatin III (**2**) hergestellt. Die Substanz kann in größeren Mengen (~1g/kg) aus den nachwachsenden Nadeln der europäischen Eibe *Taxus baccata* gewonnen werden.

Eiben sind vor allem in der nördlichen Hemisphäre der Erde verbreitet. Taxane findet man in allen Pflanzenteilen europäischer (*T. brevifolia*), kanadischer (*T. canadensis*), chinesischer (*T. yunnanensis*), japanischer (*T. cuspidata*) oder taiwanesischer (*T. sumatrata*) Arten. Die daraus isolierten Taxan-Diterpene enthalten entweder das normale, von Taxol her bekannte 6/8/6-Ringsystem, die reorganisierten Strukturen der 11(15→1)-Abeotaxane, 11(15→1), 11(10→9)-Diabeotaxane und 2(3→20)-Abeotaxane, oder transannulare Strukturen von Typ 3,11-Cyclotaxane und 3,8-Secotaxane (Abb. 2).

Von akademischem Interesse: Totalsynthesen

Taxol besteht aus einem Diterpen-Grundkörper mit einem zentralen, achtgliedrigen Kohlenstoffring (B). Die hohe transannulare Spannung derartiger Ringsysteme wird bei **1** zusätzlich erhöht durch die beiden geminalen, nach innen gerichteten Methylgruppen und die Doppelbindung am Brückenkopf des annelierten Rings A (Bredtsche Regel). Die angulare Methylgruppe des trans-annelierten Rings C komplettiert die komplexen sterischen Verhältnisse. Aber nicht genug damit: Die Peripherie des Moleküls ist dicht besetzt mit zum Teil empfindlichen Sauerstofffunktionen, so dem Oxetanring an Ring C, der sich unter sauren und nucleophilen Bedingungen öffnet, oder der Hydroxylgruppe OH-7, die, wenn nicht geschützt, unter basischen Bedingungen leicht epimerisiert. Schließlich besitzt das Taxolsystem neun und die Seitenkette nochmals zwei stereogene Zentren.

Chemiker waren von der einzigartigen und zugleich empfindlichen Struktur des Taxols fasziniert, seine Synthese geriet so zum „Heiligen Gral“ der Naturstoffsynthese. Das Rennen gewann schließlich die Gruppe von K. C. Nicolaou (The Scripps Research Institute La Jolla, California), die 1994 die erste Totalsynthese publizierten (*Nature* 367, 630–634; 1994), und im gleichen Jahr publizierte das Team von R. A.



Eibe, 6 cm Durchmesser, ca. 95 Jahre alt

Holton eine weitere Synthese. Diese und weitere fünf Synthesen sind wegen der vielen Reaktionsschritte (über 20) und dürftigen Ausbeuten nicht wirtschaftlich nutzbar und eher von akademischem Interesse.

Außer der Synthese von Taxol aus Bacatin III (2) ist die Gewinnung aus Pflanzenzellkulturen bedeutsam. Bei *T. brevifolia*, *T. cuspidata*, *T. canadensis* und *T. baccata* werden bei Zugabe des Pflanzenhormons Methyljasmonat bis zu 23 mg/l Taxane pro Tag mit einem Gehalt von 10–20 % Taxol gewonnen. Die Firma Bristol/Meyers/Squibb (USA) verwendet Kalluskulturen von Nadelzellen der Eibe *Taxus chinensis* zur Produktion von Taxol in einer mit 750001 weltweit größten Anlage für Pflanzenzellkulturen.

Ein synthetischer Zugang zu Taxol-Vorläufermolekülen

Die Biosynthese von Taxol, die in etwa 19 enzymatischen Schritten verläuft, startet mit dem für Diterpene erforderlichen Geranylgeranyldiphosphat (GGPP), das zum Taxa-4(5),11(12)-dien (3) zyklisiert wird, dem Vorläufer für alle Taxanmoleküle (Abb. 3). Der danach folgende Einbau der Sauer-

stofffunktionen wird von Cytochrom-P450-Monooxygenasen katalysiert.

Die Arbeitsgruppe um P. S. Baran hat nun kürzlich gezeigt, dass 3 in praktikablen Syntheseschritten und in Gramm-Mengen zugänglich ist (Nature Chem. 2012, 4, 21–25). Es ist damit das bisher erste natürlich vorkommende Diterpen, das in großen Mengen und in reiner Form gewonnen werden kann. Vor allem aber ist 3 ein geeignetes Startmolekül zum Aufbau höher oxidierter Vertreter dieser Naturstoffgruppe. Die Synthese für das tricyclische 6/8/6-System wurde so ausgelegt, dass 1. die einzelnen Reaktionsschritte kurz, konvergent und in hohen Ausbeuten verlaufen und 2. die Einführung der Stereozentren mit einer einzigen enantioselektiven Reaktion beginnt und danach die stereochemische Information auf alle anderen Zentren diastereoselektiv übertragen wird. Mit diesem Vorgehen gelingt die Synthese von 3 in nur sieben Stufen (Abb. 4). Noch aber existiert keine Synthese von Taxol, die auf diesen Reaktionsweg aufbauen würde.

→ GS

Literatur
K.C. Nicolaou, T. Montagon (2008), *Molecules that changed the World*, Verlag Wiley-VCH

DAS BESTE FÜR INSTRUMENTELLE DÜNNSCICHT-CHROMATOGRAPHIE

TLC-MS INTERFACE

EINFACHE UND SCHNELLE EXTRAKTION VON DER PLATTE DIREKT IN IHR MS



■ KOMPATIBEL ZU DEN GÄNGIGSTEN HPLC-MS-SYSTEMEN

CAMAG

WELTWEIT FÜHREND IN DER PLANAR-CHROMATOGRAPHIE



WWW.CAMAG.COM

MADE IN SWITZERLAND

ChromChat



Foto: © panthermedia | Oksana Kuzmina

Universell oder selektiv?

Die Aussagekraft unterschiedlicher Messverfahren
am Beispiel der Analyse von Metaboliten in Rattenurin

Dr. Stephan Schröder, Shimadzu Deutschland GmbH

Die Analyse biologischer Proben stellt an die Messtechnik besondere Anforderungen, da oftmals die Konzentration der Analyten sehr klein ist im Verhältnis zu den NebenkompONENTEN (Matrix). Darüber hinaus hat die Matrix u.U. auch einen störenden Einfluss auf die Qualität der Messungen. Dieser so genannte Matrixeffekt kann sich negativ auf die Nachweisgrenze und/oder die Reproduzierbarkeit der Messdaten auswirken.

Diesem Effekt kann man auf zwei Weisen begegnen: durch eine geeignete Probenvorbereitung, bei der die störende Matrix weitestgehend abgetrennt wird oder durch ein Messverfahren mit hoher Selektivität.

Zwei Varianten im Vergleich

Bei der ersten Variante, bei der das Ziel ist, die Analyten gleichzeitig aufzureinigen und aufzukonzentrieren, muss man sich darüber im Klaren sein, dass jeder Schritt der Aufarbeitung auch einen Effekt auf die Analyten hat. Eine genaue Aussage über die Analyten in der Probe ist somit nur unter der Bedingung möglich, dass die Einflussgröße jedes einzelnen Aufarbeitungsschritts auf die Analyten exakt bekannt ist (bspw. Extraktionsverluste).

Bei der zweiten Variante, bei der ein selektives Detektionsverfahren genutzt wird, macht man sich bestimmte Eigenschaften der Analyten zu Nutze, um sie im Analysengerät selbst von der Matrix abzutrennen und zu detektieren. Das hat den Vorteil, dass die Probenvorbereitung u.U. fast vollständig entfallen kann (z. B.

Pyrolyse-GCMS oder Pestizidbestimmung mit QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe)). Bei bestimmten Messverfahren kann gleichzeitig selektiv und universell analysiert werden, um so auch die Zusammensetzung der Matrix mitzubestimmen.

Ein Beispiel für ein universelles massenspektrometrisches Verfahren ist die MS-Messung im full scan Modus. Beispiele für selektive massenspektrometrische Verfahren sind die Messung im selected ion monitoring (SIM) oder multiple reaction monitoring (MRM) Modus bei MS/MS-Massenspektrometern. Für den Vergleich verschiedener Messtechniken wurde Rattenurin hinsichtlich einiger Metaboliten mit GCMS/MS in verschiedenen Messmodi analysiert.



▶ Hohe Reinheit bei hoher Ausbeute – ein Traum?

Es wird wahrscheinlich ein Traum bleiben – zumindest für die Batch-Chromatografie. Nicht so bei kontinuierlichen LC-Verfahren!

Durch wiederholte Säulenschaltung wird die stationäre Phase viel besser ausgenutzt. Trennaufgaben, die mit Batch-LC unlösbar sind, können dadurch gemeistert werden und der Lösungsmittelbedarf wird stark reduziert.



Zwei Aufreinigungs-Lösungen:

- ▶ **Modulare SMB-Chromatografie** für die hoch-effiziente Trennung von Zweistoffgemischen. Über 99 % Ausbeute und Reinheit sind machbar.
- ▶ **Contichrom®** für die Reinigung von Substanzen in Mehrstoffsystemen. 50 % höhere Ausbeute und Reinheit als bei Batch-LC, bis zu 10 mal höherer Durchsatz.

www.knauer.net/purification

ChromChat

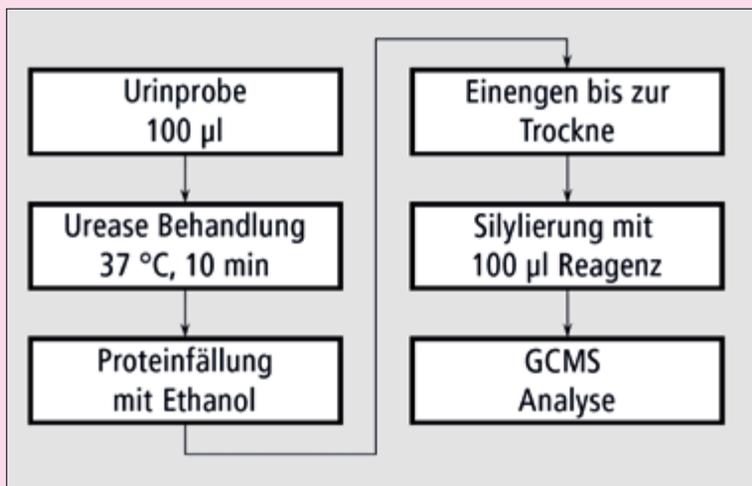


Abb. 1 Schema der Probenaufarbeitung [nach 1].

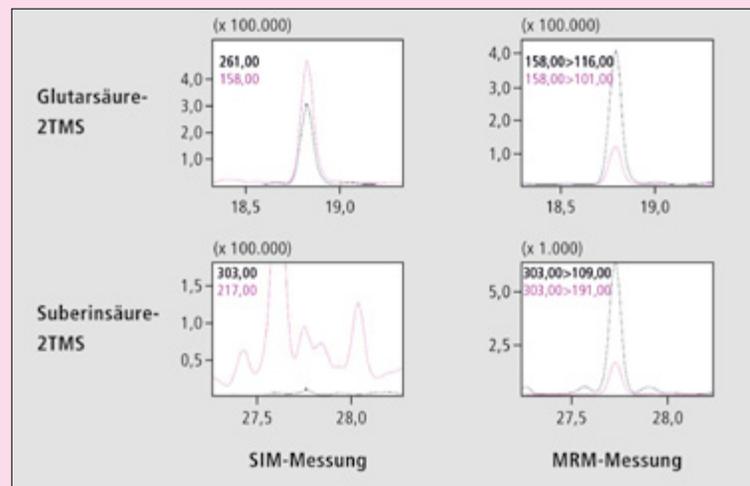


Abb. 2 Vergleich der Messungen im SIM (links) und im MRM (rechts) von Metaboliten aus Rattenurin.

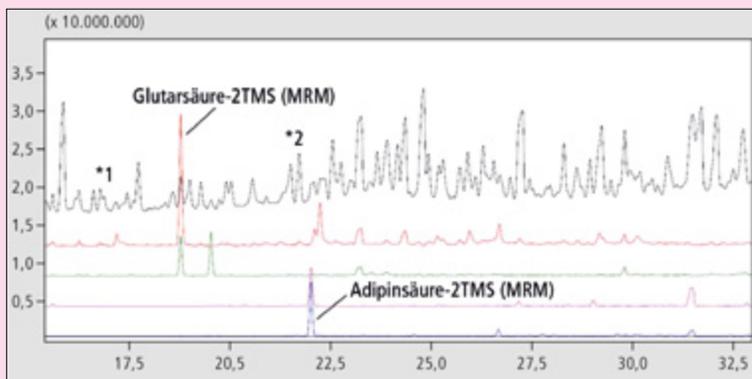


Abb. 3 Ausschnitt aus dem Chromatogramm von Rattenurin das im full scan-/MRM-Modus aufgezeichnet wurde. Die schwarze Linie zeigt den Totalionenstrom aus dem full scan. Rot und grün sind die MRM-Spuren für Glutarsäure, blau und rosa die MRM-Spuren für Adipinsäure. Bei den Markierungen *1 und *2 wurden zusätzliche Metaboliten aus dem full scan entdeckt [Erläuterungen im Text].

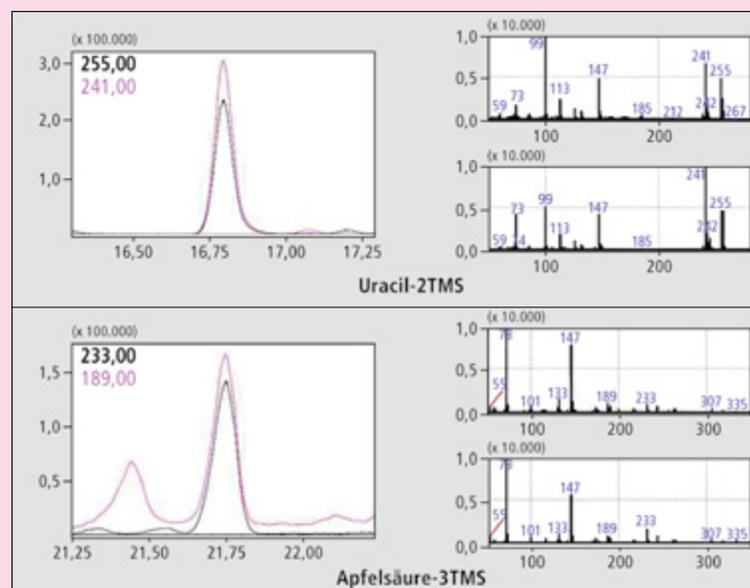


Abb. 4 Aus dem full scan extrahierte Massenspektren für Uracil-2TMS und Apfelsäure-3TMS. Neben dem Chromatogrammausschnitt ist jeweils das gemessene Massenspektrum (oben) und das Ergebnis der automatischen Bibliothekssuche (unten) abgebildet.

Probenvorbereitung

Bei der Vorbereitung des Rattenurins zur Analyse mit GCMS wurde auf die Methode von Matsumoto *et al.* [1] zurückgegriffen.

Diese Art der Probenvorbereitung (vergl. Abb. 1) ist schnell und einfach durchzuführen. Der Hauptvorteil ist jedoch der, dass es sich um einen so genannten planaren statt linearen Ansatz handelt. Das bedeutet, dass durch die Probenvorbereitung selbst praktisch keine Stoffgruppe diskriminiert wird, so dass simultan Aminosäuren, organische Säuren, Zucker, Zuckeralkohole und Nukleinsäurebasen mit einem GCMS analysiert werden können. Die Detektion

der Analyten erfolgt nach Silylierung als Trimethylsilylderivat (TMS).

Instrumentelles Set-up

Die Messungen wurden auf dem GCMS Triple Quad GCMS-TQ8030 von Shimadzu durchgeführt. Dieses Triple-Quad-Massenspektrometer der neuesten Generation ermöglicht auf Grund der Scan-Geschwindigkeit von bis zu 20.000 amu/s und 600 MRM/s die zeitgleiche Aufnahme von full scan Daten und hochempfindlichen selektiven Einzelmassen (SIM) bzw. Massenübergängen (MRM). Die exakten Geräteinstellungen

sind in einer Shimadzu-Applikationsnote veröffentlicht [2] und können über den Autor bezogen werden.

Untersuchte Metaboliten

Der Rattenurin wurde hinsichtlich folgender Metaboliten untersucht: Milchsäure-2TMS, Glycerol-3TMS, Glutarsäure-2TMS, Adipinsäure-2TMS und Suberinsäure-2TMS. Milchsäure und Glycerol dienen neben anderen als Marker für die Fruktose-1,6-Diphosphatase Defizienz, Glutarsäure für die Glutarazidurie Typ I und Adipin- bzw. Suberinsäure für die Glutarazidurie Typ II.

raus
damit

MIEF

Unsere Schadstoffabsaugungen bei Färbereien oder auch Xylol und Alkoholdämpfen sorgen für eine deutliche Geruchsreduzierung und erhöhen damit Ihre Arbeitssicherheit. In der Summe ein wichtiger **Gewinn für Ihre Gesundheit!** Unsere Systemlösungen halten die Anforderungen der AGW ein, sind DIN/EN-gerecht und -konform – damit Sie Ihre Arbeit ein Stück weit leichter gestalten können. **Sprechen Sie mit uns – gebührenfrei unter 0 800/ 58 43 56 33.**



Modell: ASAB 1200

KUGEL
medicalKUGEL Medizintechnik
Vertriebs GmbHHermann-Köhl-Straße 2A
DE-93049 RegensburgTelefon 09 41/20 86 48-0
Telefax 09 41/20 86 48-29

www.KUGEL-medical.de



Stephan Schröder studierte allg. Biotechnologie an der TU-Berlin mit Abschluss Diplom-Ingenieur. Er promovierte an der Universität Bonn über die Analytik von proteingebundenen Oligosacchariden. Seit 2007 ist er Produktspezialist für GC/GCMS bei Shimadzu Deutschland GmbH in Duisburg.

Vergleich der SIM- und MRM-Messungen

In der Abbildung 2 sind exemplarisch die Messungen der Glutarsäure und der Suberinsäure (jeweils als 2 Trimethylsilylderivat) im Urin von Ratten gezeigt. Glutarsäure ist sowohl im SIM- als auch im MRM-Modus gut mess- und auswertbar. Am Beispiel der Suberinsäure wird deutlich, dass die Selektivität der SIM-Messung nicht ausreicht, um eine verlässliche quantitative Aussage treffen zu können.

Messungen im Scan/MRM-Modus

Abbildung 3 zeigt den Totalionenstrom einer Messung, bei der simultan full scan und MRM-Daten aufgezeichnet wurden.

Die Metaboliten Glutarsäure-2TMS und Adipinsäure-2TMS sind dank der Selektivität der MRM-Übergänge trotz der hohen Matrixfracht leicht und störungsfrei zu detektieren. Durch die simultane Aufnahme von full scan Daten, die automatisch gegen 179 Komponenten einer GCMS Metabolit Bibliothek abgeglichen wurden, konnten über die im MRM-Modus analysierten Metaboliten hinaus zwei weitere Metaboliten detektiert werden.

Bei dem Peak mit der Markierung *1 in Abb. 3 handelt es sich um Uracil-2TMS. Uracil dient neben anderen Substanzen als Marker für Funktionsstörungen im Harnstoffzyklus. Der Peak mit der Markierung *2 in Abb. 3 repräsentiert

Apfelsäure-3TMS. Apfelsäure dient neben anderen Substanzen als Marker für mitochondriale Dysfunktionen oder auch Funktionsstörungen im Citratzyklus. Die extra-hierten Massenspektren und full scan Spektren sind in Abbildung 4 dargestellt.

Ergebnis

Bei biologischen Proben mit extrem hoher Matrixfracht zeigt sich die Stärke von selektiven analytischen Verfahren wie GCMS-SIM oder GCMS/MS-MRM. Sie liefern exzellente Ergebnisse, da sie gleichzeitig empfindlich und reproduzierbar sind. Ein wertvoller Nebeneffekt selektiver Messverfahren ist, dass die Probenvorbereitung auf ein Minimum reduziert werden kann. Dadurch spart man Zeit und nimmt wenig Einfluss auf die Probe selbst.

Der aktuelle Stand der Messtechnik kombiniert selektive mit universellen Messverfahren, so dass in einem Lauf hochempfindlich quantifiziert und zeitgleich die Matrix überwacht werden kann, weil man nie wirklich sicher sein kann, ob die Matrix nicht doch einen interessanten Analyten enthält.

→ info@shimadzu.de

Literatur beim Autor

[1] I. Matsumoto, T. Kubara, *Mass Spectrometry. Rev.* 15 (1996) 43–57.

[2] Shimadzu Application Data Sheet, No. 59–61.

netzwerke



Foto: istockphoto.com / Uzbala Habur

Kennen Sie den?

Falls Sie glauben, jetzt kommt ein guter Witz, müssen wir Sie leider enttäuschen.

Witze erzählen wir erst abends – aber um den einen, oder viele weitere neue Menschen, Kunden möglicherweise kennen zu lernen, dazu können wir schon beitragen.

labor&more – das Magazin für Menschen mit gutem Geschmack - haben wir schon vor Jahren mit einer russischen Ausgabe losgeschickt, um dieses noch nicht so gut vernetzte Territorium und seine Wissenschaftler zu erobern. Friedlich. Mittlerweile hat sich hieraus eine gute Kooperation entwickelt. Wir pflegen gute Kontakte und eine große Leserdatei. Es erscheinen zwei Ausgaben pro Jahr und wir denken darüber nach, dieses russische Heft noch weiterzuentwickeln. Hinzugekommen ist die Ukraine. Das liegt nicht am Fußball. Wir waren schon im letzten Jahr in Kiew auf der LabComplex und werden sicher auch von der diesjährigen Veranstaltung im September mit sehr guten Besucherzahlen wieder beeindruckt werden.

In diesem Jahr darf auch China nicht fehlen. Die Münchner analytica ist dort aktiv und wir werden labor&more über die große Mauer blicken lassen.

Kyoko Nagakussa hat sich in Tokio im April darum gekümmert, 500 Exemplare unseres Magazins den Teilnehmern einer Biotechnologieveranstaltung zur Verfügung zu stellen. Ganz nah dran sind wir auch in Europa auf der MipTech in Basel. Eine gute langjährige Verbindung zu den Schweizer Freunden und eine sehr gute Gelegenheit, alte Kontakte zu pflegen und neue Menschen aus den großen Schweizer Chemie- und Pharmaunternehmen kennen zu lernen.

Wir spüren es auch bei unserer eigenen Arbeit in der Redaktion, wie wichtig es ist, international vernetzt zu sein. Immer mehr Wissenschaftler aus zum Teil wirklich entfernten Ländern stellen uns ihre Arbeiten zur Verfügung – ganz aktuell.

Prof. Dr. John S. Mattick, Institut für Molekulare Biowissenschaften der Universität von Queensland, Australien;

Prof. Dr. Gloriana Chaverri, Universidad de Costa Rica, Golfito, Costa Rica;

Shigehiro Kuraku Ph.D., Genome Resource and Analysis Unit, RIKEN Center for Developmental Biology (CDB), Japan um nur einige zu nennen.

Sicher haben Sie aber auch festgestellt, dass labor&more, dieses sicher unbestritten schönste Magazin auf dem Labormarkt, in manchen Beiträgen und in der Gestaltung durchaus mit Witz daherkommt. Wir möchten nämlich ganz bewusst unseren Lesern weltweit nicht nur Wissen vermitteln, sondern auch ein Lesevergnügen bereiten. Wir freuen uns, wenn Sie dies auch empfinden und Sie dürfen durchaus mit uns darüber Kontakt aufnehmen.

→ laborandmore@succidia.de

Überwachung des Feuchtegehaltes

Sicherheit bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten

Strenge Überwachung des Feuchtegehaltes ist in der Pharmaindustrie entscheidend. Bei der Herstellung von Generika und Markenarzneimitteln gehört die Einhaltung von Standards dazu. Der Excellence HX204 Moisture Analyzer von Mettler-Toledo bietet nicht nur eine hervorragende Messleistung, sondern hält darüber hinaus auch Branchenstandards ein.

Solide Konformität

Der HX204 kann bei Betriebstemperatur justiert und kalibriert werden. Dadurch arbeitet das Instrument optimal unter Ihren spezifischen Arbeitsbedingungen. Die eingebaute LevelControl-Funktion warnt den Benutzer, wenn das Instrument nicht ordnungsgemäß ausgerichtet ist. Die vollautomatische Kalibriertechnologie (FACT) macht häufige manuelle Tests mit externen Gewichten überflüssig. Die Waage wird mithilfe interner Gewichte justiert und kalibriert, sodass stets genaue Resultate erzielt werden. Um die Einhaltung von Qualitätsrichtlinien zu gewährleisten, können individuelle Benutzerrechte eingerichtet werden. Personalisierte Startbildschirme zeigen nur Informationen an, die für die tägliche Arbeit benötigt werden. Passwortschutz und die Vergabe von Zugangsrechten verhindern Fehler und gewährleisten die Einhaltung der SOPs. Trocknungsverfahren können schnell und fehlerfrei über Shortcuts mit nur einem Tastendruck gestartet werden.

Einfache Rückverfolgung von Resultaten

Die vollständige Prozesskontrolle ist für Pharmahersteller besonders wichtig. Aus diesem Grund zeigen Echtzeitgrafiken die Trocknungskurve für jede Messung an. Trends beim Feuchtegehalt werden im Laufe



Excellence HX204 Moisture Analyzer zur Überwachung des Feuchtegehaltes

der Zeit mithilfe integrierter Kontrollgrafiken überwacht. Gut/Schlecht-Bewertungen werden durch die Erstellung individueller Kontrollgrenzen für jedes Produkt vereinfacht.

Leistung auf dem Stand der Technik

Eine fortschrittliche Halogenheiztechnologie ermöglicht eine präzise Temperaturregelung. Eine MonoBloc-Hochleistungswägezelle mit einem Wägebereich von 200 g und einer Auflösung von 0,1 mg sorgt für maximale Genauigkeit beim Wägen, selbst bei geringem Feuchtegehalt. Die hängende Waagschale trennt die Wägezelle räumlich von der Wärme der Probenkammer.

Dies verhindert, dass das Heizmodul die Wägezelle beeinflusst, und sorgt für genauere Resultate.

Referenzsubstanz für konsistent gute Resultate

Tests und Dokumentationen sind entscheidend, damit Moisture Analyzer richtige Resultate erzielen. Die neue SmartCal-Referenzsubstanz und eine risikobasierte Prüfempfehlung sind ein einfacher und schneller Weg, um die Instrumentenleistung zu testen und zu dokumentieren.

→ www.mt.com/moisture

Fluch und Segen

Arbeiten mit CMR-Arzneimitteln



Der Umgang mit CMR-klassifizierten Produkten wie Zytostatika erfordert ein intelligentes Sicherheitskonzept und eine geeignete Sicherheitswerkbank. Dieser Artikel stellt ein Konzept für das Arbeiten an einem Isolator mit zwei angehängten Materialtransferschleusen vor. HEPA-Filterssysteme (High Efficiency Particulate Air), Up- wie auch Downstream und kontrollierte Druckebenen sorgen für eine optimale Rückhaltung und aseptische Bedingungen. Viele Funktionen wie sicherer Filterwechsel, integriertes H₂O₂-Dekontaminationssystem und andere Optionen wurden speziell entwickelt – sie ermöglichen den Einsatz in Krankenhäusern sowie pharmazeutischen und mikrobiologischen Laboren. Ein System für höchste Anforderungen.

In der modernen Forschung wird häufig mit hochaktiven Substanzen umgegangen, die bereits in kleinsten Mengen wirksam sind. Die Beeinflussung des Nervensystems oder die Einschränkung des Zellwachstums von Tumoren sind nur zwei Beispiele von vielen möglichen Wirkungsweisen. In späteren Phasen werden diese hochaktiven Substanzen in größerem Maßstab isoliert, verarbeitet und kommen beispielsweise als Zytostatika zur Krebsbekämpfung im Krankenhaus zur Anwendung.

Die Einstufung von chemischen und biologischen Stoffen in Kategorien erlaubt eine rasche Einschätzung hinsichtlich ihres Risikopotenzials und des Ableitens notwendiger Schutzmaßnahmen für den sicheren Umgang mit einem gefährlichen Stoff.

Entscheidend für die Einstufung ist u. a. das Potenzial für sensibilisierende, infektiöse, toxische, krebserzeugende, erbgutverändernde, fortpflanzungsgefährdende Wirkungsweisen. Basierend auf den stoff-spezifischen Wirkungsprinzipien und den Resultaten aus zahlreichen Tests erfolgt die Einstufung. Hochaktive Substanzen in der Forschungsphase mit noch unbekanntem gefährlichen Eigenschaften, sind grundsätzlich nach dem Vorsichtsprinzip zu bewerten.

Entscheidend für die Einstufung von „CMR -Stoffen“¹ ist das Potenzial der krebserzeugenden Wirkung. Vertreter der CMR-Stoffgruppen sind insbesondere zahlreiche Arzneimittel aus der Gruppe Zytostatika, Virustatika oder aber Antibiotika. Hat ein Stoff eine oder mehrere dieser gefährlichen Eigenschaften, so zählen er und seine Anwendungsformen zu den CMR-Stoffen.

Hohe Anforderungen

Zu den Segnungen einzelner CMR-Stoffe zählen hochwirksame Arzneimittel, die in der Medizin oft letzte Hilfe bringen. Fluch sind die aufwendigen Schutzmaßnahmen, welche beim Umgang mit CMR-Stoffen unumgänglich sind.

Drei Situationen beim Umgang mit CMR-Arzneimitteln gilt es besonders zu beachten:

1. Der direkte Kontakt insbesondere mit der Haut, den Schleimhäuten und den Atemwegen ist strikt zu vermeiden.
2. Die Verschleppung z. B. nach Unfällen (z. B. Verschüttung) oder aber aufgrund von fehlerhaften Arbeitsweisen ist zu verhindern.
3. Die Qualität des Produktes (Sterilität, frei von Partikeln und Pyrogenen, etc.)

Die vielfältigen Anforderungen verlangen konzeptionell intelligente Lösungen. Die aseptische Herstellung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften in der Krankenhaus- oder Offizien-Apotheke ist ein Beispiel. Bei Zytostatika-, und monoklonalen Antikörpern oder Antibiotika-Infusionen handelt es sich i. d. R. um eine patientenindividuelle Einzelherstellung.

Der CMR-Isolator

Kritische Arbeitsschritte werden zunehmend in einem Isolator mit Handschuheingriffsöffnungen verlegt, um eine strikte mechanische Trennung Mensch/Prozess zu erreichen und die gestiegenen Anforderungen bzgl. des Arbeits- und Produktschutzes gleichermaßen zu erfüllen.

Um die aseptischen Herstellbedingungen sicherzustellen, verfügt der Isolator über eine

vollflächige HEPA²-Zuluftfiltrierung und einer turbulenzarmen Verdrängungsströmung im Arbeitsraum. Auf diese Weise wird auch die Gefahr von Kreuzkontaminationen wirkungsvoll reduziert. Der Arbeitsraum ist mit HEPA-Abluftfiltern nach aussen hin abgesichert, so dass eventuell freigesetzte Partikel und Aerosole sicher zurückgehalten werden.

Soweit das Grundsätzliche. Entscheidend sind vielmehr die elementaren Prozessschritte, die vor- resp. nachgelagert sind – das Ein- und Ausschleusen.

Das Einschleusen in Form von reinigen und desinfizieren der Utensilien (z. B. Vials, Infusionsbeuteln) und das Ausschleusen der Produkte ohne Verschleppung von hochaktivem Material stellen sehr wichtige Arbeitsschritte dar. Die Möglichkeit zum Reinigen und Abspülen oder aber das Andocken von spezifischen Geräten in den Schleusen und/oder Arbeitsraumbereich sind weitere wichtige Eigenschaften eines Isolators. Seitlich angebrachte Schleusenkammern mit unabhängiger Lüftungs- und Filtereinrichtung dienen zum Einschleusen und Desinfizieren bzw. Ausschleusen und Reinigen des Materials. Alle beide sind mit HEPA-Filtern wie der zentrale Isolator ausgerüstet. Über eine integrierte Steuerung und Überwachung können die Über- resp. Unterdrücke für alle Phasen der Arbeitsschritte in den drei Zonen sichergestellt werden. Die Schleusen sind mit dem Arbeitsraum verriegelt, so dass ein unbeabsichtigtes Öffnen ausgeschlossen ist. Beladehilfen für den Materialtransfer erleichtern das Handling. Der nach diesem Konzept gebaute CMR Isolator (inkl. Schleusen) arbeitet mit lediglich 300 m³/h Frischluft resp. Abluft und belastet die Raumlüftungsbilanz nur minimal.



¹ Cancerogen = krebserzeugend; Mutagen = erbgutverändernd; Reproduktionstoxisch = fortpflanzungsgefährdend

² High Efficiency Particulate Air Filter = Schwebstofffilter gem. DIN EN 1822-1

Kompakteste Pharma-Reinigungsanlage ihrer Klasse

Mit der neu entwickelten PH 810 Reinigungsanlage setzt Belimed neue Maßstäbe für Wirtschaftlichkeit, Sicherheit und Qualität. Sie vereint wirtschaftlichen Betrieb und wenig Platzbedarf mit GMP-konformer Reinigung auf höchstem Niveau.



Die neue PH 810 Reinigungsanlage ist die kompakteste Pharma-Reinigungsanlage ihrer Klasse. Konzipiert für die Reinigung von Glaswaren und unterschiedlichstem Pharmaequipments eignet sie sich speziell für die pharmazeutische Forschung und Produktion als auch für Apotheken und Laboratorien mit einem hohen Qualitätsanspruch an das Reinigungsergebnis und die Wirtschaftlichkeit.

Ressourcen sparen, Kosten senken: Die PH 810 Reinigungsanlage wurde speziell auf einen wirtschaftlichen Betrieb ausgerichtet. Mit innovativen Lösungen wie der waschgutabhängigen Niveauregelung der Reinigungslösung, dem Pulsations-GMP-Spülen oder dem gravimetrischen Dosiersystem (GDS) leistet Belimed einen aktiven

Beitrag zu hoher Wirtschaftlichkeit und zum Umweltschutz im Pharmabetrieb. Bis zu 20 % Ressourceneinsparung pro Charge an Wasser, Energie oder Reinigungsmitteln.

Mit einer Breite von nur 100 cm, einer Gesamthöhe von 210 cm und Glasschiebetüren, die nach unten öffnen, weist die PH 810 Reinigungsanlage ein hervorragendes Verhältnis zwischen Nutzraum und Platzbedarf auf.

Konstruktive Anforderungen, die sich sowohl aus Kundenbedürfnissen bei Pharma-Anwendungen als auch aus den neuesten Richtlinien wie GMP, GAMP und FDA ergeben, wurden bei der Entwicklung der PH 810 konsequent umgesetzt. So ist man z.B. jetzt in der Lage, das Belimed df-Verfahren für alle Wasseranschlüsse zu nutzen,

d.h. es ist auch im Vorspülschritt möglich, grobe Verunreinigung über das „direkte Frischwasserspülverfahren“ aus der Kammer zu leiten, was eine Optimierung des Reinigungsergebnisses, eine Verkürzung der Chargenzeiten und höchste Sicherheit mit sich bringt.

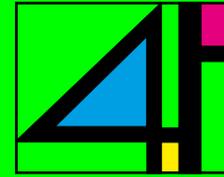
Auch in puncto Flexibilität ist die PH 810 einzigartig; Zusätzlich zu ihrem umfangreichen Standardsortiment an Aufnahmewagen bietet Belimed individuell auf die Kundenbedürfnisse abgestimmte Zubehörlösungen für Produktionsequipment, Formatteile oder Tablettierwerkzeuge.

→ www.belimed.com

**Beide
Beine
big im
Business**

Wir suchen das Ungewöhnliche.

**Wir freuen uns auf Bewerber
und anspruchsvolle Kunden.**



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



succidia
Verlag & Kommunikation

succidia AG
www.succidia.de



Neue Luftpolsterpipette für den niedrigen Volumenbereich. Im März 2012 hat BRAND das Sortiment an variablen Luftpolsterpipetten um eine zusätzliche Größe ergänzt. Neuerdings umfasst die Produktlinie Transferpette® S Einkanalpipetten auch den Volumenbereich von 0,1– 2,5 µl. Damit vertreibt BRAND neben der Transferpette® S 0,1– 1 µl zukünftig eine weitere Pipette für das Pipettieren im unteren Mikroliterbereich. Auch die neue Kolbenhubpipette ist hervorragend geeignet für Anwendungen in der Molekularbiologie beispielsweise für die PCR, für Restriktionsanalysen und in der Enzymologie z.B. für Aktivitätstests oder Hemmstudien. Typische Eigenschaften der BRAND Transferpette® S Pipetten wie die echte Einhandbedienung für Links- und Rechtshänder und der ergonomische Fingerbügel zeichnen die neue Transferpette® S 0,1– 2,5 µl ebenfalls aus.

www.brand.de



Der schnellste Muffelofen der Welt. Der Kunststoff-Schnellverascher Phönix der Fa. CEM ermöglicht die schnelle Veraschung einer Vielfalt von unterschiedlichen Kunststoffen zur Bestimmung des Glasfaser- bzw. Kohlefaseranteils. Das Resultat: Was früher Stunden brauchte, wird jetzt in Minuten erreicht. Ein Einsatzgebiet für derartige Kunststoffcompounds ist im Automobilbau (Stoßstangen, Zierleisten, Armaturen, Wannen, Abdeckungen, Fertigteile, etc.). Da die Werkstoffeigenschaften eines Kunststoffcompounds wesentlich von seinem Füllstoffgehalt abhängen, ist eine Schnellbestimmung dieses Füllstoffes (Glasfaser oder Kohlefaser) zur effektiven Prozesskontrolle unerlässlich. Mit einem schnellen Eingreifen in die laufende Produktion kann enorm Geld eingespart werden. Die Schnellveraschung im Kunststoffverascher Phönix liefert in nur 10 min. die notwendigen Daten. Das Prinzip: Das Kunststoffpolymer setzen sich schnell mit dem Sauerstoff um. Also wird im Phönix innerhalb von nur 10 min. der Kunststoff verascht und die Glas- bzw. Kohlefaser wird in ihrem gesamten Gewebe freigelegt. Die Veraschung findet in CEM Tiegeln statt, die nur 10 s zur Abkühlung benötigen!

www.cem.de

Glas Pipetten

Einfache Reinigung – Überzeugendes Ergebnis

So wie der Besteckkorb eines Geschirrspülers beliebig bestückt werden kann, so kann auch der Pipettenkorb des Glas-Pipetten-Reinigers beliebig für kurze, lange, dünne und dicke Pipetten eingesetzt werden. Je nach Modell werden die Pipetten in bis zu 9 Körbe (Köcher) gesammelt und in denselben gereinigt, gespült und getrocknet.

Der Sieblochboden im Korb gestattet die freie Platzierung der Pipetten bei jedem Durchmesser bzw. ab 0,1 ml und bis zu einer Länge von 600 mm ohne eine vorgegebene Positionierung. Jeder Korb lässt sich mit einer Identifikationsmarke versehen, um bei Bedarf individualisiert eingesetzt zu werden.

Der Korb wird am Griff von Hand senkrecht von oben bequem in den Pipetten-Reinigungsautomaten gestellt und nach dem Trocknen auf gleiche Weise entnommen. Die Pipettenwäsche selbst erfolgt glasschonend als Bad und nicht über Injektordüsen bzw. mittels einer Sprühdusche.

Das Vollbad ist in jeder Hinsicht gründlicher. Das automatisch dosierte alkalische Reinigungsbad reinigt die Pipetten bei bis zu 95°C und spült die Pipetten innen wie außen entsprechend bekannter Erfahrungswerte. Darüber hinaus



können alle Parameter von der Laborleitung neu definiert werden. Die Konzentration der Badlauge, sowie die Verweilzeit beim Bad oder bei der Spülung, bestimmen letztendlich über den Grad der Pipettensauberkeit. Die automatische Trocknung der Pipetten findet bei 130°C im selben Zyklus statt.

Die Bedienung ist vergleichbar mit der eines Geschirrspülers. Das heißt: das gewünschte Programm wird gewählt oder wiederholt und über die Starttaste eingeleitet. Der Ablaufstatus wird über Leuchtdioden angezeigt.

→ www.gewo.net

Größenausschlusschromatographiesäulen

Deutliche Verbesserungen bei Trennleistung



Phenomenex Inc., ein führender Hersteller innovativer Lösungen für die Chromatographie, stellt Yarra™ – eine neue Säulenserie für die wässrige Größenausschlusschromatographie von Biomolekülen – vor. Jahrelange Entwicklung der Produkttechnologie führen dazu, dass Yarra Säulen bis zu 70% mehr Trennleistung als bisherige Trennsäulen liefern. Die Yarra Säulen sind mit drei unterschiedlichen Porengrößen in der Partikelgröße 3 µm verfügbar. Sie eignen sich sowohl für die Trennung von kleinen bis großen

Proteinen und Peptiden sowie die Trennung von Biotherapeutika und Biogenerika. Die proprietäre, hydrophile Oberflächenchemie von Phenomenex stellt sicher, dass eine hohe Auflösung bei geringer Proteinadsorption erzielt wird.

Dies ist wichtig für eine genaue Quantifizierung. Phenomenex garantiert, dass Yarra Säulen mindestens die gleichen, wenn nicht sogar besser Trennleistungen zeigen wie vergleichbare andere Säulen.

→ www.phenomenex.com

les gibt

Micropipette

Von Anwendern getestet



Top Qualität zu einem unschlagbar günstigen Preis – das können in der Werbung alle behaupten. Aber stimmt das auch und trifft dies im Fall der neuen Pipetten wirklich zu? Die Semadeni-Gruppe, Importeur und Vertreiber von Accumax, wollte es genau wissen und liess die neuen Micropipetten Accumax Smart von zahlreichen Fachpersonen in über 20 verschiedenen Firmen und Instituten in der Schweiz, in Deutschland und in Österreich testen. Die Anwender mussten die Pipetten bezüglich Handling und Genauigkeit beurteilen. Das Resultat zeigt eindeutig, dass die Testpersonen mit den Pipetten mehr als

zufrieden sind. Die Durchschnittsnote „gut bis sehr gut“ (4,1 von 5) unterstreicht dies deutlich, wie zum Beispiel auch die Aussage eines Kunden an der Universität Wien: „Wirklich sehr gutes Preis-Leistungs-Verhältnis. Werde sie weiterempfehlen“.

Die neue Pipettengeneration Accumax Smart ist als mechanische Einkanal-Pipetten mit variabler Volumeneinstellung in neuen Grössen, mit einer Volumenbereichsabdeckung von 0,1 bis 10'000 µl erhältlich. Daneben sind auch Mehrkanal-Pipetten mit acht oder 12 Kanälen in je fünf Grössen (0,5 bis 300 µl) ab Lager verfügbar. Ein praktisches, attraktives Pipetten-Karussell mit sechs Plätzen rundet das Angebot ab.

→ www.semadeni.com

Vollautomatisches Analysesystem für LC-MS

Vollständig automatisierte Handhabung

- Vollständig automatisierte Handhabung von bis zu 500 DBS-Karten
- Optische DBS-Karten Positionierung und Identifizierung einschließlich Barcode-Lese-Modul (OCR-Modul)
- Zuverlässige Waschstation eliminiert Verschleppung
- Optionale Anwendung für internen Standard (ISA-Modul)



→ www.camag.com

Hähne, Ventile, Pumpen

Durchflusstechnik

Reichert Chemietechnik präsentiert in seinem Handbuch THOMAFLUID®-V ein umfangreiches Programm für das Labor, das Technikum und den Betrieb. Mit den hier vorgestellten Komponenten werden speziell die

Sparten Prozesstechnik, Chemietechnik, Betriebstechnik, Labortechnik und Analysetechnik angesprochen. Im Einzelnen werden Magnetventile, Membranventile, Druckhalteventile sowie Durchflussmesser in al-

len Dimensionen angeboten. Die einzelnen Komponenten sind in den Werkstoffen PVC-U, PP, PTFE, PFA, PVDF sowie aus Edelstahl erhältlich.

Neben dem Armaturenbereich bietet die Produktgruppe Durchflusstechnik ein umfangreiches Pumpenprogramm. Hierzu gehören Mikro-Dosierpumpen, Taumelkolbenpumpen, Zahnradpumpen, Schlauchpumpen, Membranpumpen und Gaspumpen.

→ www.rct-online.de



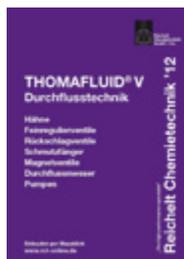
Qualität und Design zu Ihrem Schutz. Schutzbrillen erfüllen Ihren Nutzen, wenn Sie vom Anwender bei Bedarf gerne getragen werden. Neben objektiven Kriterien wie die Erfüllung der Normen ist hierbei vor allem die Qualität der eingesetzten Materialien, eine optimale Passform, möglichst geringes Gewicht und ein ansprechendes Aussehen als subjektives Entscheidungselement entscheidend. Die Modelle der absolute® Schutzbrillen verfügen nicht nur über ein attraktives Design sondern sind auch nach modernsten Kriterien gefertigt. Die Scheiben mit 100 % UV-Schutz in der besten optischen Güteklasse bieten ein verzerrungsfreies Bild, sind durch ihre Beschichtung außen besonders kratzunempfindlich, die Beschichtung auf der Innenseite verhindert wirksam das Beschlagen durch Stauwärme und Schwitzen des Anwenders. Die Kombination von festen mit weichen Materialien, die bei den Kopf des Trägers berührenden Elementen wie z. B. den Bügeln Verwendung finden, erhöhen das Komfort-Empfinden dauerhaft. Ein Modell der absolute® Schutzbrillen erlaubt zusätzlich die Justierung der Bügel in Länge und Neigung – für beste Passform und höchsten Komfort.

www.thgeyer.de



Das sicherste Sammelsystem aller Zeiten Funk-Überwachung, elektrisch leitfähiger Kunststoff und Filtersystem gegen schädliche Dämpfe: S.C.A.T. definiert mit seinem variablen Komplettsystem den neuesten Stand der Technik für Abfallsicherheit im Labor. Zündgefahren, Gesundheitsschäden und Unfallrisiken werden durch das schlüssige Konzept vermieden. Neueste europäische und internationale Sicherheitsstandards bilden dabei die Grundlage für alle Produkte. Das System ist einfach und schnell installiert - es eignet sich daher auch zur Nachrüstung bestehender Laborausstattung. Auch beim nachhaltigen und zukunftsorientierten Laborbau werden viele S.C.A.T. Systeme bereits in der Planungsphase integriert und sind weltweit ein fester Bestandteil der Sicherheitsausstattung für Labor und Produktion.

www.scateurope.com





Warum nicht mit hoher Reinheit und Ausbeute aufreinigen? Contichrom® Lab ist ein neuartiges 2-Säulen-Flüssigchromatografie-System für die Substanzreinigung. Es wurde speziell für Prozessentwicklungen und -optimierungen entwickelt, wobei es sehr große Flexibilität bietet. Mit nur einem System und der zugehörigen Steuerungssoftware sind Batch LC und Mehrsäulenprozesse wie z. B. SMB, MCSGP wählbar. Durch kontinuierliches Schalten der beiden Säulen wird verunreinigtes Produkt im Prozess direkt recycelt. So können Reinheit und Ausbeute um bis zu 50 %, der Umsatz um das 10-fache gegenüber Batch-LC gesteigert werden, bei gleichzeitiger Senkung des Lösungsmittelverbrauchs um bis zu 70 %. Die mitgelieferte Software ermöglicht einfache Prozessentwicklung: Von nicht-optimierten Batch-Prozessen schnell und unkompliziert zu leistungsfähigen MCSGP Trennungen.

www.knauer.net/purification

Neue Sicherheitswerkbank

Extra leise

NordicSafe, die mikrobiologische Sicherheitswerkbank der Klasse II von Esco, ist die leiseste auf dem Markt. Sie zeichnet sich durch sehr geringen Energieverbrauch und höchsten Komfort aus, verfügt über einen elektrischen Frontscheibenantrieb und Seitenfenster aus Sicherheitsglas. Die NordicSafe erfüllt alle Anforderungen der DIN 12469.



→ www.biomedis.de

GC Probengeber

Präzise und Flexibel

Der Chromtech QuiXs GC Autosampler kombiniert hervorragende Präzision mit ausgezeichneter Reproduzierbarkeit.

Als kleinster GC XYZ-Autosampler auf dem Markt bietet er darüber hinaus unübertroffene Flexibilität durch die Möglichkeit zahlreicher GC-Injektionstechniken für Flüssigproben.

Ob es um die Steigerung der Produktivität durch Injektion in zwei verschiedenen Injektoren oder um die Eliminierung von Diskriminierungen durch Sandwich-Injektion geht, der CHROMTECH



QuiXs GC Autosampler meistert alle diese Aufgaben mit Bravour. Ebenfalls möglich ist die automatisierte Zugabe von internen Standards, nützlich bei der quantitativen Analytik.

→ www.chromtech.de

..noch

Planeten-Monomühle

Zuverlässige Ergebnisse bis in den Nano-Bereich

Premium-Leistung für Nass- und Trockenmahlen, mechanisches Legieren, Mischen und Homogenisieren mit zuverlässigsten Ergebnissen bis in den Nano-Bereich – jetzt stärker und sicherer als zuvor mit doppelter Antriebsleistung und automatischer Verspannung der Becher.

Die premium-Leistungsmerkmale im Überblick:

- ▶ verdoppelte Antriebsleistung und extreme Zentrifugalbeschleunigung für schnelles, starkes Hochleistungsmahlen
- ▶ vollautomatische Auswuchtung der Mahlbecher
- ▶ premiummotorische Verspannung der Mahlbecher (Servo-LOCK)
- ▶ praktischer Touchscreen mit Farbdisplay
- ▶ überdruckdichte Mahlbecher – auch außerhalb der Mühle



Die Planeten-Monomühle PULVERISETTE 6 premium line ist funktional durchdacht bis ins kleinste Detail, noch einfacher zu bedienen, noch stärker, noch schneller, noch sicherer für premium-Ergebnisse bis in den Nano-Bereich und absolute Zuverlässigkeit!

→ www.fritsch.de

Temperiertechnik-Katalog 2012/2013

Hochgenaue Temperierlösungen

Von Huber gibt es einen neuen Temperiertechnik-Katalog 2012/2013 mit zahlreichen Neuheiten. Auf 132 Seiten zeigt der Katalog hochgenaue Temperierprodukte, darunter dynamische Temperiersysteme, Umwälzkühler und klassische Bad-/Umwälzthermostate. Die Produkte eignen sich für Anwendungen in Forschung, Technikum und Produktion bei Temperaturen von -120°C bis $+425^{\circ}\text{C}$. Der Katalog enthält verschiedene Neuheiten, darunter auch den neuen Multitouch-Regler „Pilot ONE“.

Der neue Regler überzeugt mit modernster Touchscreen-Technik, USB/LAN-Anschlüssen und komfortabler Menüführung in 11 Sprachen. Dank einzigartiger Plug & Play-Technologie wird mit Einführung des „Pilot ONE“ das gesamte Huber-Geräteprogramm auf einen Schlag modernisiert und mit neuen Funktionen aufgewertet. Darüber hinaus enthält der Katalog Informationen zu Serviceleistungen wie Wartungsverträgen, Zertifikaten, IQ/OQ-Dokumentation sowie Schulungen und Mietgeräten. Ebenfalls neu im Katalog sind 12 Fallstudien von verschiedenen Unistaten und Kältethermostaten in Verbindung mit Reaktorsystemen von De Dietrich, Radleys und Syrris.

Der Katalog ist direkt als PDF-Download auf www.huber-online.com erhältlich oder kann kostenlos angefordert werden.

→ www.huber-online.com



mehr . . .

Sartorius

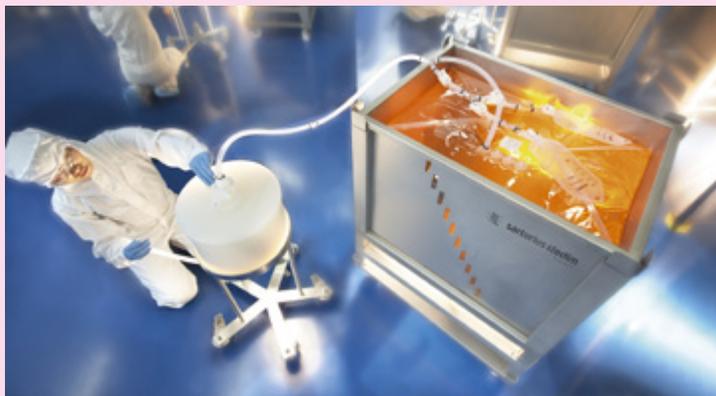
Neue Filter- und Bag-Produktion in Puerto Rico

Der Technologiekonzern Sartorius hat am 26. Juni diesen Jahres an seinem Standort in Yauco, Puerto Rico, ein neues Produktionsgebäude zur Herstellung von Filtern und Einweg-Behältern (Bags) für biopharmazeutische Anwendungen eingeweiht. Nach rund einjähriger Bauzeit wurde der Neubau in Anwesenheit des Gouverneurs von Puerto Rico, Luis Fortuño, des Ministers für Wirtschaftsentwicklung und Handel, José Pérez-Riera, sowie zahlreicher Gäste aus Politik und Wirtschaft offiziell seiner Bestimmung übergeben.

Rund 16 Millionen Euro hat der weltweite Pharmazulieferer und La-

borausstatter in die Erweiterung seiner Produktionskapazitäten in Puerto Rico investiert. Auf 5000 Quadratmetern bietet der Neubau Platz für zwei neue Reinräume zur Filter- und Bag-Produktion, Labore und Büros. Die Bag-Produktion zieht bis zum Jahresende vom bisherigen Standort Concord, Kalifornien, nach Yauco, Puerto Rico um. Dort hat Sartorius seine Belegschaft um rund 120 Personen aufgestockt und damit knapp verdoppelt. Der Standort in Concord wird zum Jahresende 2012 geschlossen.

→ www.sartorius.com



Datenanalyse-Tool

KDnuggets™ Umfrage

KDnuggets.com ist die führende Informationsplattform zum Thema Data Mining und Knowledge Discovery in den USA. Tausende von professionellen Datenanalytikern nutzen die Informationen dieser Plattform.

KDnuggets™ führt regelmäßig Umfragen zu Themen aus dem Fachgebiet der Datenanalyse durch. In der letzten Umfrage wurde nach den Softwarelösungen gefragt, die man in den letzten 12 Monaten für reale Projekte verwendet hat.

Die Umfrage zeigt, dass STATISTICA das beliebteste kommerzielle Werkzeug ist, so der Kommentar von KDnuggets™. 14% der Befragten haben STATISTICA verwendet. Im letzten Jahr waren es noch knapp 9%.

StatSoft, der Hersteller von STATISTICA, entwickelt und vertreibt seit über 25 Jahren Softwarelösungen für die Datenanalyse. StatSoft hat seine Lösungen in den letzten Jahren konsequent mit der Zielrichtung weiterentwickelt, große Datenmengen durch die Unterstützung moderner Hardware-Architekturen und durch die Entwicklung schneller Analysealgorithmen effizient und schnell auswerten zu können.



→ www.statsoft.de

**E.J. Krause & Associates Inc.
and
ForExpo Ltd. present:**

SIMEXPO
Scientific Instrument Manufacturing

2012

**The 6th International specialized
Exhibition of Instrument and
Equipment for Scientific Research**

In Cooperation with:

KIP|Expo
The Measurement Event



**International specialized Exhibition
of Sensor & Measurement**

November 7 - 9, 2012

**Sokolniki Exhibition and Convention Centre
Moscow, Russia**

Supported by:

**The Russian Academy of Sciences
The Federal Agency for Technical Regulation
and Metrology**

**Federal Agency for Science and Innovations
Russian Foundation for Fundamental Research**



**E. J. KRAUSE &
ASSOCIATES, INC.**

For more information:

www.simexpo.ru

www.kipexpo.ru

Ksenia Veselkova

Phone: +7 (926) 204 31 74
veselkova@ejkrause.ru

Regine Gessner

Phone: +49-211-610730
gessner@ejkgermany.de

Ekaterina Gavrilicheva

Phone: +7 (495) 980 95 42
info@forexpo.ru

Ende.



Die rasenden Engel der Línea 5

Ein paar Bretter und vier Räder aus Kugellagern bestimmen ihr Leben: Auf ihren selbstgebauten Karren stürzen sich die Balineros die höchste und gefährlichste Passstraße Kolumbiens hinunter. Bei Pannen sind Sie für Fernfahrer unentbehr-

liche Helfer. Sie packen überall dort mit an, wo sie gebraucht werden. Ohne diese Männer würden die Fernfahrer, die ihre Waren über den Pass transportieren, oftmals scheitern.

Quelle: www.geo.de



**Hase zur Eierverkäuferin: haddu Rührei?
Verkäuferin: nein nur ganze Eier.
Hase wirft entsetzt Eier zu Boden.
Hase: jetzt haddu Rührei.**

Einführung in moderne Wissenschaften

1. Ist es grün und schlängelt sich, dann ist es Biologie.
2. Wenn es stinkt, dann ist es Chemie.
3. Wenn es nicht funktioniert, ist es Physik.
4. Wenn man's nicht versteht, ist es Mathematik.
5. Wenn es unlogisch ist, dann kann es entweder Ökonomie oder Psychologie sein.

Das ist der springende Punkt-

Diese Redewendung geht auf den griechischen Philosophen Aristoteles (384 v. Chr.) zurück. Bei seiner empirischen Forschung nach dem Ursprung des Lebens entdeckte er bei der Untersuchung eines Hühnerreis am dritten Tag der Beobachtung das Herz des werdenden Vogels „als ein Blutfleck“, der hüpfte und springte. In einer Übersetzung wurde sein „quod punctum salit“ als „springender Punkt“ wiedergegeben.

Quelle: www.suite101.de



Inder verheirateten Frösche

In Indien haben gläubige Hindus zwei Frösche verheiratet, um den Beginn der Regensaison zu beschleunigen. Der Bräutigam Raja und seine Braut Rani wurden in einer feierlichen Zeremonie in Nagpur im Bundesstaat Maharashtra verehelicht, wie die Zeitung „Times of India“ berichtete.

Die besonders in ländlichen Gebieten verbreiteten

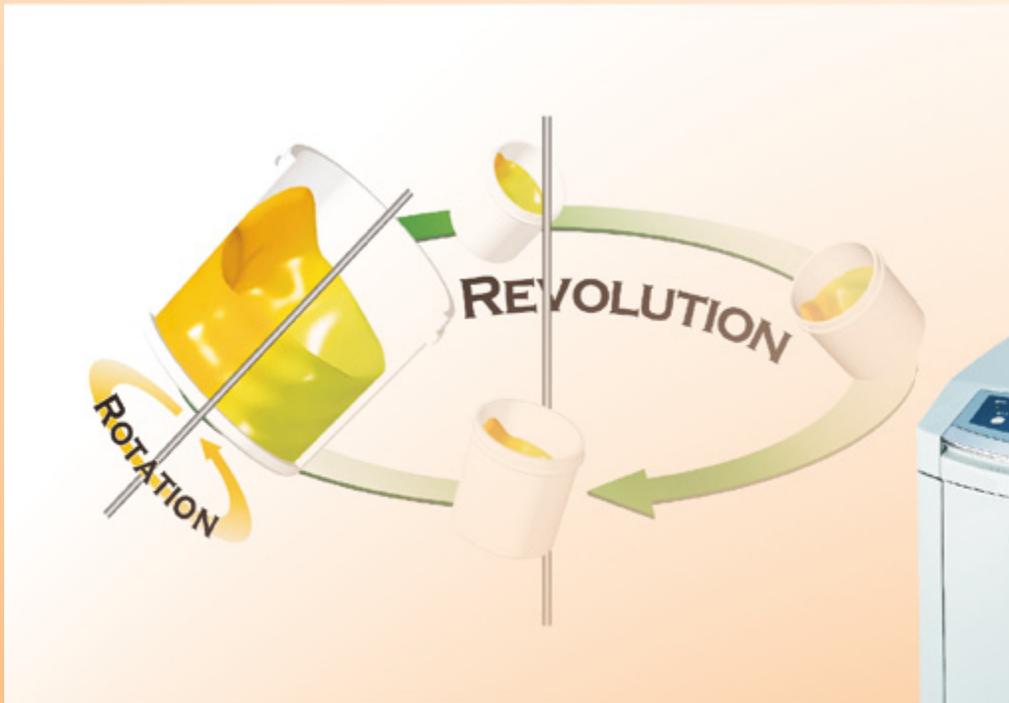
Frosch-Hochzeiten mit vollständigem Hindu-Ritual sollen den Regengott gnädig stimmen und den ersehnten Niederschlag bringen. Der Monsunregen ist überfällig und die Inder sorgen sich nach einer langen und heißen Trockenzeit über negative Auswirkungen auf Landwirtschaft und Wasserversorgung.

Quelle: www.nachrichten.t-online.de



Haben Sie sich das auch schon gefragt?

- ❓ Was zählen Schafe wenn sie einschlafen wollen?
- ❓ Wenn Superkleber überall klebt – warum nicht auf der Innenseite der Tube?
- ❓ Warum sind Pizza-Schachteln eckig?
- ❓ Wie heißen die harten Plastikenden an Schnürsenkeln?

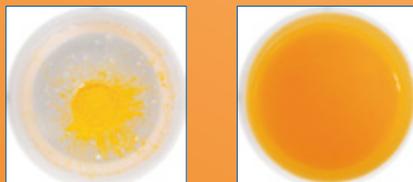


Die THINKY Super Mixer ...

*... die Revolution beim Mischen, Dispergieren und Entgasen
in Labor, Technikum und Produktion mit und ohne Vakuum*

- simultanes Mischen und Entgasen der Probe in einem Arbeitsschritt
- kontaktlose Mischtechnik - keinerlei Kontaminationsrisiko zwischen verschiedenen Ansätzen
- Betrieb mit/ohne Vakuum, Beschleunigung der Probe bis 670G
- Volumina von 0,5 ml bis 2 x 3000 ml (2 x 5 kg)
- kurze Bearbeitungszeiten von einigen Sekunden bis wenigen Minuten
- einfache Handhabung und reproduzierbare Ergebnisse durch integrierte Kontrolleinheit mit abrufbaren Programmen
- Bearbeitung der Probe in kundeneigenen Behältern möglich (individuelle Adapter)
- Einsatz im Labor, Technikum und in der Kleinmengenproduktion
- typische Einsatzbereiche und Applikationen: Klebstoffsysteme, Silikone, Farben/Inks, Mischen von flüssigen und festen Phasen, Dispergieren, Entgasen, keramische Schlicker, Dental-/Knochenzemente, Lotpasten, LED-Herstellung, Nanopartikel, Schmierstoffe ...

Anwendungsbeispiel:



vorher

nachher

*fluoreszierendes Material in Silikonharz -
nach wenigen Minuten Mischzeit unter Vakuum
... homogen verteilt und blasenfrei*



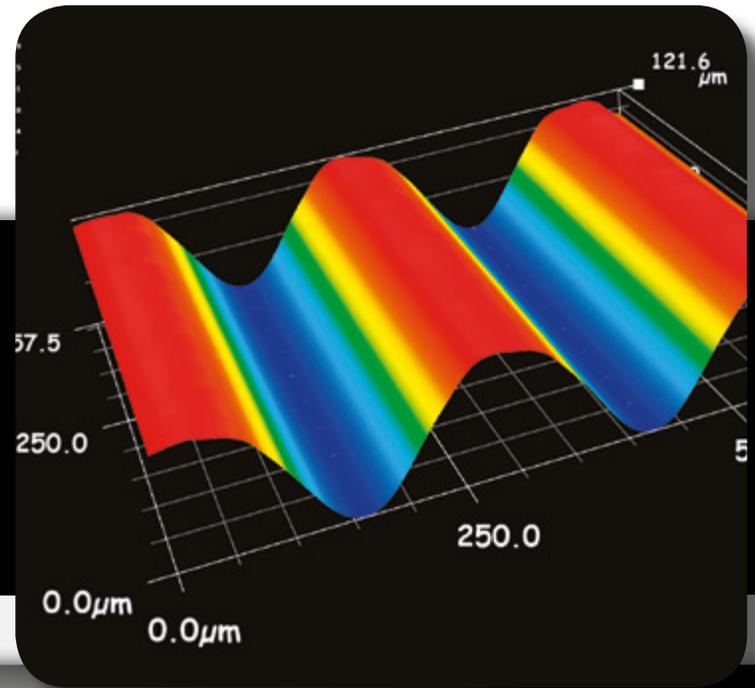
C3 PROZESS- UND ANALYSETECHNIK GmbH

www.c3-analysentechnik.de



Nutzen Sie Mikroskope?

Dann wird Sie **das neue VHX-2000** Digitalmikroskop begeistern!



Seit über 20 Jahren im Einsatz -
lernen Sie jetzt die neueste Generation kennen.

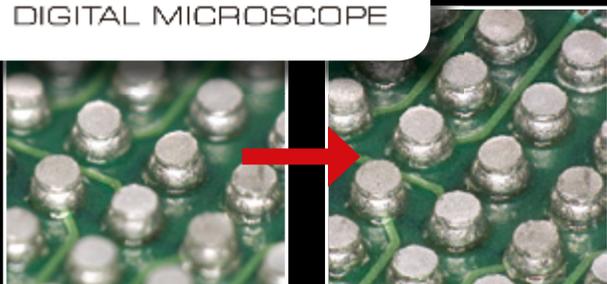
- Unbegrenzte Tiefenschärfe
- Flexible 3D-Betrachtung
- Höhere Auflösung als Lichtmikroskope
- Automatische Messungen
- Bedienung per Knopfdruck und Joystick

Sie wünschen weitere
Informationen?

Senden Sie einfach eine
E-Mail mit dem Stichwort:
„Labor & More-VHX“ an:
marketing@keyence.de

www.digitalmikroskop.de

VHX
DIGITAL MICROSCOPE



Der bewährte Standard!

