

labor & more

AppliChem
saugut.

Von Wissen für Wissenschaftler
in der Chemie, Technologie und Pharmaforschung

5/09

Illustration: © Editib Field/Corbis

Foto: © The Heart Truth

Heidi Klum: von den Genen
verwöhnt, vom Erfolg gekrönt.

Eine wie die andere

EINE geht noch

... und das ist genau diese.

Also diese Ausgabe. Wir müssen Ihnen leider mitteilen, labor&more wird eingestellt. Sind Sie jetzt traurig? Das freut uns. Denn dann wissen wir, dass es Ihnen bis jetzt gut gefallen hat mit uns. Aber einmal muss Schluss sein und das macht man am besten, wenn es am Schönsten ist. Bis zu dieser Zeile sind Sie zwar traurig, aber unser Wettbewerb hat sich gefreut. Damit liebe Freunde ist es jetzt vorbei – denn wir hören nur für dieses Jahr auf. Im Februar geht's weiter – nur ein bisschen anders. Und wenn wir sagen „anders“ (das wissen unsere wahren Freunde ganz genau), dann wird es auch ein bisschen besser.

Zu sein wie die Heidi wünschen sich sicher viele. Makellos und witzig, intelligent und erfolgreich, ein Kind nach dem anderen und schon nach 6 Wochen fit, wie ein hochhackiger Pump. Forscher am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin sind den feinen Unterschieden der menschlichen Natur auf der Spur. Wir haben für Sie nachgefragt. Und wenn Sie nun ein bisschen blättern, werden Sie feststellen, labor&more ist nicht wie alle anderen, sondern – wie uns' Heidi – einmalig.

Eine wie keine

Seit vielen Jahren sind wir mit führenden Medizinern in intensiven Herbstgesprächen. Es herrscht jedesmal eine gewisse Ratlosigkeit: Immer wiederkehrende Infektionen, jedes Jahr eine Grippewelle. Nach der Russischen Grippe, der letzten großen Pandemie, und der Vogelgrippe-Hysterie, die die dramatischen Auswirkungen unter Beweis gestellt haben, kommt jetzt eine Form daher, die noch gar nicht so richtig präsent ist, aber gute Manager hat. Wie nie zuvor engagiert sich die Politik, engagieren sich Mediziner für die Impfung und interessanter Weise auch dagegen. **Schwein gehabt, wer von allem verschont bleibt.**



Foto: istockphoto.com | © Eric Isidore

st. lia



**DEN AKTUELLEN KATALOG GIBTS KOSTENLOS UNTER
INFO@SCAT-EUROPE.COM**

WWW.SCAT-EUROPE.COM

**Optimaler Schutz bei der Entsorgung
von Lösemittelabfällen im Labor und Technikum!**

Die SCAT-Europe-Abfallkanister und -Sammeltrichter aus elektrisch ableitfähigem Kunststoff wirken dem Aufbau elektrischer Ladung entgegen. Durch ordnungsgemäße Erdung wird einer statischen Aufladung bestmöglich vorgebeugt und somit Zündquellen vermieden. Die integrierte Füllstandsanzeige hilft dem Überlaufen der Kanister vorzubeugen.



Safety Specialist

Schweineerei



Zum Jahresende pflegen Verleger rückzuschauen, ein wenig zu seufzen, vorsichtig Erfolge zu beklatschen und wie in diesem Jahr angesagt, die Schwere der Bürde im Krisenjahr zu beklagen. Der letzte Satz vor den obligatorischen Festtagswünschen blickt dann auch verwegen mal ins Neue Jahr. Mir fehlt, verzeihen Sie, der Sinn fürs Feierliche – diese Grippedrohung vernebelt mir den Blick. Und nur so ganz nebenbei – unser Jahr war gut. Wir sind weiter gewachsen – den Positiven gehört die Welt. Denn wer sich nach den dramatischen Anstrengungen von Politik und Presse nicht impfen lässt, ist eine potenzielle Brutstätte für den Erreger – was den Verweigerer zum Volksfeind macht. Haben Sie darüber schon nachgedacht? Virologisch betrachtet sind diese Argumente nur schwer angreifbar. Jeder ungeimpfte Infizierte ist eine Brutstätte. Die Wahrscheinlichkeit weiterer gefährlicher Mutationen der Erreger nimmt zu. Die Regierung verlangt Verständnis und den Mut mitzumachen. Noch verlangt sie keinen Gehorsam.

Auch Sie könnten sterben, wenngleich das Risiko gering ist. Der Satz stammt aus der frühen Phase der Schweinegrippewelle, als man die Zahl der Infizierten noch sorgfältig registrierte. Endlich! Wir haben wieder einen und dann das erhoffte Glück, eine Tote und dann auch noch ganz ohne Risiko-Faktoren. Die H1N1-Grippewelle rollt inzwischen über das Land. Die Blicke zum Nachbarn in der Bahn, im Supermarktgedränge werden misstrauisch und wenn er, oder sie zu schniefen beginnt, dann naht der Tod. Also wenigstens könnte er nahe, denn so gemein war eine Grippe noch nie – bis auf einige historisch registrierte Grippe-Dramen, die man allerdings auch so richtig gar nicht wahrnehmen konnte.

Doch das Böse rückt näher. Keine beruhigenden Nachrichten über Massensterben in Peru oder dem chinesischen Hochland, weit weg und nur Eingeweihte wissen wo das wirklich liegt. Es kommt zu uns nach Deutschland und wir sollen uns impfen lassen und daran glauben, dass die Qualität der deutschen Medi-

zin, trotz angelsächsischem Stoff, verlässlich ist. Aber können wir das? Die Ankündigung der Bundesregierung, Bundesbeamte mit einem verträglicheren Impfstoff zu impfen als die Normalbevölkerung, hat uns aufgeschreckt. Der Impfstoff „Pandemrix“ enthält für den willigen Bürger umstrittene Wirkverstärker. Die Ankündigung, dass man kurzfristig für Schwangere und Kleinkinder einen verträglicheren Impfstoff nachproduzieren lassen will, macht auch nicht den besten Eindruck. Allerdings deutet auch einiges darauf hin, dass der Schweinegrippevirus harmloser ist als zunächst befürchtet. Zusätzlich wird jetzt die Kampagne durch einen ganz anderen Erreger bedroht. Nach den Enthüllungen über die unterschiedlichen Impfstoffe für Regierende und den ganz normalen Bürger, dürfte sich der „Anti-Impf-Virus“ epidemisch ausbreiten.

Die Haltung zum Virus und zur Impfung ändert sich permanent. Mediziner mit durchaus kontroversen Einstellungen pro und contra Impfung sind die neuen Medienstars. Doch worüber streiten die Gelehrten überhaupt? Für

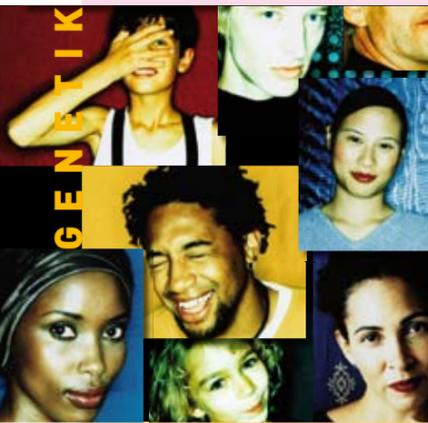
die gewöhnliche saisonale Grippe gilt der Satz vom Sterberisiko schon längst. Nur wurde dieses Risiko schon ewig lang nicht mehr mit einer Pandemiewarnung verknüpft – oder heißt es Pandemie-Werbung? Und jetzt fragt man sich warum? Und nicht nur Schelme kommen auf die Idee, dass dieser Aufruf, das Volk an die Nadel zu bringen, kein schlechtes Geschäft für die Beteiligten ist. Und man fragt bang weiter, ob dies vielleicht nur ein neuer Schachzug zur Ankurbelung der Wirtschaft ist? Zur Dämpfung der Kosten im Gesundheitswesen kann es ja wohl nicht so recht beitragen. Oder rechnet man die realen Impfkosten gegen die theoretischen Kosten noch nicht belegter Bettenzahlen in Krankenhäusern, die jetzt schon die Patienten auf den Gängen zwischengelagert?

Oder haben wir alle bisher übersehen, dass „Pandemrix“ wie zufällig zum 50-jährigen Jubiläum von Asterix und Obelix auf den Markt kommt? So schnäuzen sich Bürger und Bürgerin ins Taschentuch und schauen nach und erkennen nichts Genaues, kein Obelix und auch kein Schwein und auch die Erreger sind nicht sichtbar und der Mensch wird ein wenig ratlos.

Deshalb blickt er auf zur Politik, die gerade neu gestaltet unserem Land vorsteht. Der neue Gesundheitsminister Philipp Rösler von der Guido-Sympathie-Truppe hält die saisonale Grippe für gefährlicher als die Schweinegrippe. Er als Mediziner hat natürlich einen Trick auf Lager. Erwerde sich erst gegen die Herbstgrippe und dann gegen H1N1 impfen lassen. Bravo – und wenn dann noch ein Erreger auftaucht, die Vogelgrippe, oder eine von der Kreuzspinne, dann noch mal an die Nadel und Mann gewöhnt sich dran und Frau sicher auch und bald sind wir ein Volk von Junkies – gesund aber abhängig und das freut dann wenigsten Glaxo und die anderen netten Pharma-Riesen.

→ **Jörg Peter Matthes,
Verleger**

Editorial
Schweinerei
Jörg Peter Matthes



GENETIK

genomics **1000 Genome**
Dr. Ralf Sudbrak und Prof. Dr. Hans Lehrach

gendiagnostik **Eine neue Dimension**
Prof. Dr. Peter Propping

virologie **Erfolgreiche Reise um den Globus**
Prof. Dr. Stephan Becker, Dr. Thomas Strecker, Dr. Markus Eickmann und Dr. Jennifer Uhlendorff

retroviren **Mehr als DNA-Müll**
Dr. Joachim Denner

tissue engineering **Neue Haut**
Dr. Sandra Danner und Philipp Ciba

mrsa **Gefährliche Erreger**
Prof. Dr. Herbert Hof

stem cells **Schlafende Helfer**
Prof. Dr. Andreas Trumpp

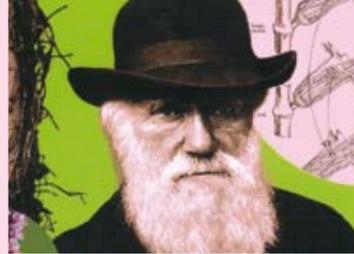
p27 **Zentrales Rollenspiel**
Prof. Dr. Ludger Hengst und Dr. Christoph Dohmesen

Knigge **Es ist so schwer, weil es so leicht erscheint**
Dirk Janowitz über das Geschäftemachen mit Amerikanern und die Erfahrungen von Dr. Markus Frasch und Dr. Wolfgang Sipos, AppliChem GmbH, im USA-Business.

IM FOKUS: P27

GOE USA

Ausklang
DARWINJAHR



darwin09 **Darwin als Botaniker**
Prof. Dr. Thomas Speck

Centerfold
Unruhe bei Darwins Erben
Prof. Dr. Jürgen Brickmann

evodevo **Doppelkopf & Schrumpfbein**
Prof. Dr. Paul Layer



chronobiologie **Timing**
Prof. Dr. Dorothee Staiger und Tino Köster



nobelpreise 2009 **SchillingsFeuerwerk**
50

ChromChat
Die Offensive
HPLC-Analysen auf höchstem Stand

Foodcontrol **From Farm to Fork**
Dr. Werner Nader



PinkSurfer
Internetprotokollsammlungen

gut zu wissen 60
messen 68
Ende gut alles gut 70

Diese Ausgabe labor&more enthält eine Beilage und den Kalender 2010 der Firma AppliChem.



Print auf Erfolgskurs

Wachstum hat Charme

„Später, wenn Du mal groß bist, dann darfst Du das,“ hörte ich früher oft. Also setzte ich alles daran, möglichst schnell groß und stark zu werden. Heute kann ich endlich vieles tun, von dem ich als kleiner Junge träumte. Das Engagement hat sich gelohnt und ich weiß inzwischen, dass Wachstum einen gewissen Charme hat und viele Möglichkeiten bietet, Dinge zu verändern.

Heute beschäftigen wir uns alle in den verschiedenen Berufen mit Wachstum und Umsatz, Ertrag, Margen und Quoten. Das hat was und Ziele zu definieren spornt an. Aber die Finanzkrise hat auch gezeigt, dass dieser Ehrgeiz zwei Seiten hat.

In der Natur hat Wachstum sehr organische Grenzen und die Pflanzen scheinen ganz zufrieden zu sein. Bei Profiten ist der Mensch wohl noch nicht an die Grenze seiner Wünsche gestoßen und ich denke, das wird uns und die, die nach uns in den Prozessen Verantwortung haben, noch lange beschäftigen.

Als wir vor vier Jahren mit labor&more an den Start gingen, wollten wir ein neues Konzept realisieren. Die „alten, klassischen“ Zeitschriften hatten ihren Markt, ihre Leser und machten alle eigentlich das Gleiche. Unser Verleger hatte sich gerade aus dem selbstgewählten Ruhestand „reaktiviert“, gründete den Verlag succidia und gab die Leitlinie vor – „wir machen ein Magazin zum Genießen. Mit den besten Autoren, mit schönen Bildern und mit einer Portion Witz.“ Das ist uns wohl gelungen, wie ich immer wieder höre, in den Gesprächen



Robert Erbdinger, succidia AG
Head International Sales & Marketing

mit Kunden und Autoren. Es ist uns so gut gelungen, dass wir, im Gegensatz zu den anderen Publikationen im Labormarkt, jedes Jahr gewachsen sind. Auch dieses Jahr, das „Krisen-Jahr“, werden wir positiv abschließen.

Was gibt es Schöneres, als in einer guten Situation neue Entscheidungen zu treffen, gut Laufendes trotzdem zu ändern, um es noch besser zu machen? Das ist unser Plan für die nächsten Jahre. Wenn es gut läuft, schlafen wir nicht ein – wir ändern die Dinge. Sie dürfen gespannt sein. labor&more sieht nächstes Jahr ganz anders aus.

Wir werden Sie überraschen und freuen uns schon heute auf die Kommentare.

Robert Erbdinger
Ihr Robert Erbdinger

STAY CONNECTED!

Wo immer Sie gerade sind – wir schicken labor&more auf Reisen!

Fern der Heimat und Langeweile ohne die richtige Lektüre? Das muss nicht sein – kurze Mail genügt...

→ stayconnected@succidia.de



Impressum labor&more

Druckauflage 21.000
IVW geprüft II. Quartal 2009

AppliChem GmbH

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

5. Jahrgang – 5 Ausgaben pro Jahr + 3 internationale Ausgaben
z.Zt. gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 1 vom Oktober 2008.

Herausgeber

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

Verlag

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

Redaktion

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

Autorenkontakt

Claudia Schiller,
schiller@4t-da.de

Wissenschaftlicher Beirat

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

Auslandskorrespondent Frankreich

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

Objektleitung

Robert Erbdinger, succidia AG,
erbdinger@succidia.de

Bezugspreis

Einzelheft 10 € | Jahresabo (5 Hefte) 40 €

Anzeigenverwaltung

Iris Ladewig, succidia AG,
ladewig@succidia.de

Konzeption, Layout, Produktion

4t Matthes+Traut Werbeagentur GmbH
www.4t-da.de
Kontakt: Jutta Maur, maur@4t-da.de

Druck

Frotscher Druck, Darmstadt
www.frotscher-druck.de

Heftbestellung

heft@laborandmore.de

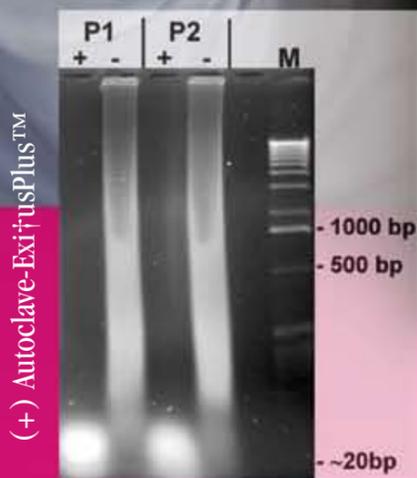
Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Nachdruck – auch auszugsweise – ist nur mit schriftlicher Genehmigung und Quellenangabe gestattet. Der Verlag hat das Recht, den redaktionellen Beitrag in unveränderter oder bearbeiteter Form für alle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

ZKZ 75010

Vollständiger DNA-Abbau beim Autoklavieren

Do legst di
nieder!!!

© AppliChem - Darmstadt



es funktioniert!!!

Und schon wieder haben wir unsere Produktreihe für eine absolut 100%ige DNA-Dekontamination erweitert:

das neue Autoclave-Exi†usPlus™. DNA und RNA werden schnell und wirklich effizient zerstört.

ALSO: ● nicht-enzymatisch ● nicht-sequenzspezifisch ● biologisch abbaubar ● nicht korrosiv

● nicht giftig ● kinderleichte, vorschriftenfreie Entsorgung

AppliChem
BioChemica Chemica Synthesis Service



Darmstadt hat eine weitere Topadresse:

AppliChem GmbH Ottoweg 4 64291 Darmstadt **Telefon** 0049 6151 93 57 0 **Fax** 0049 6151 93 57 11 **eMail** service@appliChem.com **Internet** www.appliChem.com

genomics

1000 Genomes

Seit August 2008 beteiligt sich das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (MPIMG) in Berlin am internationalen 1000-Genome-Projekt. In diesem Vorhaben werden die Genome von rund 1200 Menschen sequenziert, um daraus einen höchst detaillierten Katalog menschlicher genetischer Variationen zu erstellen. Die resultierende Karte wird Genetikern und Medizinern helfen, mehr über die Rolle einzelner Variationen bei der Entstehung von Krankheiten zu erfahren.



Den feinen Unterschieden auf der Spur

Dr. Ralf Sudbrak und Prof. Dr. Hans Lehrach,
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik,
Abteilung Analyse des Vertebratengenoms

Die Entschlüsselung des Referenzgenoms

Der Startschuss zu diesem Projekt fiel fast genau vor 25 Jahren. Auf der 1. Santa Cruz Konferenz im Jahre 1985 wurde das erste Mal die Möglichkeit der Entschlüsselung der genetischen Information des Menschen diskutiert. Einer der Diskussionssteilnehmer war Hans Lehrach, damals noch Abteilungsleiter am Imperial Cancer Research Fund, London. Dieses als Apolloprogramm der modernen Biologie bezeichnete Unterfangen, das internationale Humangenomprojekt, wurde 1990 in den USA ins Leben gerufen. Ziel war es, den Aufbau und die Funktion der gesamten menschlichen Erbsubstanz zu entschlüsseln, d.h., die vollständige Sequenzierung der 3,2 Milliarden Basenpaare des menschlichen Genoms. 1994 wurde Hans Lehrach als Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (MPIMG) in Berlin berufen und die Abteilung Analyse des Vertebratengenoms etabliert. Ein Jahr später schloss sich Deutschland und damit

das MPIMG als einer von drei deutschen Partnern dem internationalen Humangenomprojekt an. Das Forscherteam um Hans Lehrach hatte seitdem nicht nur großen Anteil an der Methoden- und Technologieentwicklung auf dem Gebiet der Automatisierung von Routineprozessen, sondern war federführend an der Sequenzierung des Chromosoms 21 beteiligt. Obwohl sehr spät in das Projekt eingestiegen, konnte unter der wissenschaftlichen Koordination von Marie-Laure Yaspo aus unserer Abteilung dieses Chromosom im Jahr 2000 als zweites Chromosom überhaupt vollständig entschlüsselt werden. Weitere wesentliche Beiträge wurden unter der wissenschaftlichen Leitung von Ralf Sudbrak zu den Entschlüsselungen der genetischen Information von Chromosom X und 3 geleistet. 2003 wurde endgültig die Fertigstellung der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms verkündet. Schnell wurde deutlich, dass das Referenzgenom nur ein erster Schritt zum Verständnis der

funktionalen Zusammenhänge von Genvariation und Krankheitsanfälligkeit sein konnte.

Natürliche Variationen

Die meisten verbreiteten Krankheiten wie Diabetes, Herzleiden oder Krebs werden durch eine Vielzahl von Genen und Umweltfaktoren beeinflusst. Obwohl sich Menschen untereinander nur durch etwa 0,1% ihrer DNA unterscheiden, beeinflusst diese Variation Krankheitsrisiken und die Wirksamkeit von Medikamenten. Die Erforschung dieser Variation bietet daher eine Möglichkeit, die komplexen Ursachen menschlicher Krankheiten zu verstehen.

Eine erste Karte von Variationen im Humangenom wurde bereits im Rahmen des HapMap-Projekts erstellt. In diesem Projekt konnten Varianten identifiziert werden, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in der Bevölkerung vorhanden sind. Das 1000-Genome-Projekt (<http://www.1000genomes.org>) baut auf diesen Daten auf, um möglichst sämtliche Varianten aufzuspüren, die mit einer Häufigkeit von mindestens 0,5-1 % im menschlichen Genom vorkommen. Auf diese Weise wird die Wissenslücke geschlossen, die zwischen sehr seltenen, folgenschweren Genvarianten und weit verbreiteten Varianten mit nur geringem Einfluss besteht. Es gibt die Erwartung, dass Vari-

anten mit dieser und noch geringerer Häufigkeit eine größere Bedeutung als Suszeptibilitätsfaktoren für häufige Erkrankungen haben, als die im Moment in Assoziationsstudien untersuchten Varianten mit einer minimalen Allelfrequenz > 5-10 %. Insbesondere könnten diese Suszeptibilitätsfaktoren zu einer deutlichen Risikoerhöhung für einzelne Personen führen und somit die Voraussetzungen für eine gezielte Intervention bei einzelnen Personen schaffen.

Das 1000-Genome-Projekt

Durch die Einführung der neuen, so genannten Next Generation-Sequenzierungstechnologien wurde es möglich, das Genom einzelner Personen detailliert zu charakterisieren. Die Stärke dieser Methoden beruht auf dem hohen Durchsatz und den, verglichen mit den vorher verfügbaren Verfahren, niedrigeren Kosten, die im Stande sind, mehrere Gigabasen an Sequenz in einem einzigen Lauf zu erzeugen. Durch Verwendung dieser Technologien werden in einer internationalen Kooperation die Genome von rund 1200 Menschen sequenziert, um daraus einen höchst detaillierten Katalog menschlicher genetischer Variationen zu erstellen. Die resultierende Karte wird Genetikern und Medizinern helfen, mehr über die Rolle einzelner Variationen bei der Entstehung von Krankheiten zu erfahren. Dieses Vor-

www.alphamatrix.de

ParallelHigh Throughput Real Time qPCR in Nanoliter Volumes

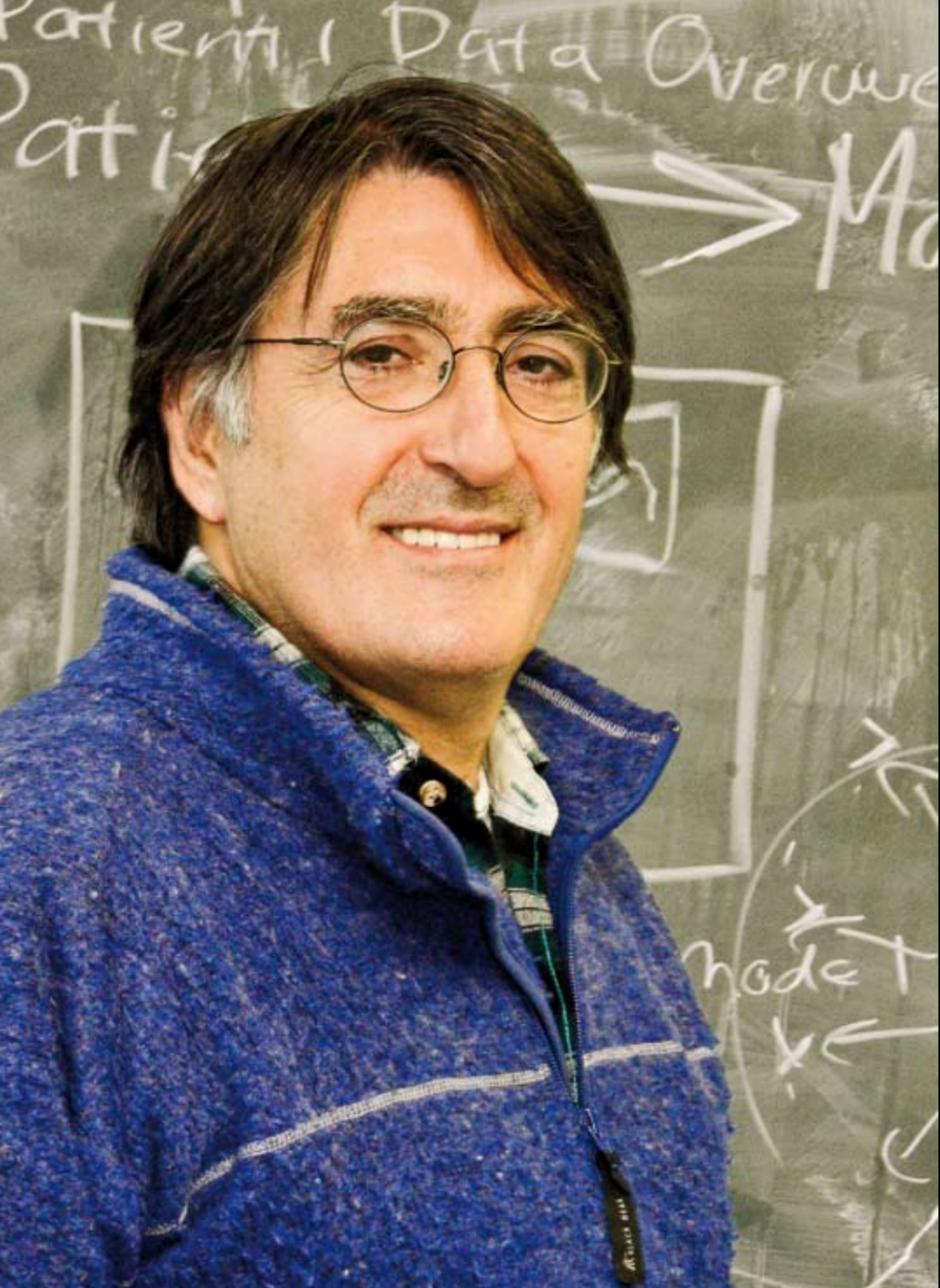


- 9.216 Simultaneous Real-Time qPCR Assays
- Proven qPCR Chemistry
- Preloaded Assays of Your Choice



G-Storm
Thermal Cyclers
- everything you demand -
and more!





Hans Lehrach, geb. 1946 in Wien, studierte Chemie an der Universität Wien. Er promovierte 1974 an den Max-Planck-Instituten für experimentelle Medizin und für biophysikalische Chemie, beide in Göttingen. Im Anschluss war er als Wissenschaftler an der Harvard University, Boston USA tätig (1974–1978) und dann Arbeitsgruppenleiter am EMBL in Heidelberg (1978–1987). Von 1987 bis 1994 leitete er die Abteilung „Genomanalyse“ am Imperial Cancer Research Fund in London. Seit 1994 ist Lehrach Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, wo er die Abteilung Analyse des Vertebratengenoms leitet. Er gehörte dem wissenschaftlichen Koordinierungskomitee des Deutschen Humangenom Projektes (DHGP) an und leitet u.a. das 1000-Genome-Projekt am MPIMG. Lehrach ist maßgeblich an der Entwicklung von Hochdurchsatztechnologien für die Genomforschung beteiligt.



Ralf Sudbrak geb. 1962 in Münster, studierte Biologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und promovierte im Jahre 1996. Nach seiner Postdoc-Zeit am Wellcome Trust Centre for Human Genetics in Oxford schloss er sich 1998 der Abteilung von Hans Lehrach an. Er koordiniert die deutsche Beteiligung am 1000-Genome-Projekt.

genomics

haben wurde im Januar 2008 unter der Beteiligung der USA, Großbritannien und China begonnen. Ähnlich wie beim Humangenomprojekt wurde dieses Projekt ohne deutsche Beteiligung initiiert. Im August 2008 wurde das MPIMG als neuer Partner in das internationale Konsortium aufgenommen. Ermöglicht wurde dies durch Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, welches die Beteiligung der Berliner Forscher an dem internationalen Großprojekt im Rahmen des Programmes „Integrierte Verbünde der medizinischen Genomforschung NGFN-Plus“ fördert. Allein in der zehnwöchigen Pilotphase im Jahr 2008 hat das von Hans Lehrach geleitete Berliner Team genauso viele DNA-Basen sequenziert, wie seinerzeit beim gesamten Humangenomprojekt in einer mehrjährigen Anstrengung weltweit entziffert worden waren.

Die Pilotphase

Im Oktober 2008 konnte die Sequenzproduktion der Pilotphase erfolgreich abgeschlossen werden. Alleine im September und Oktober 2008 hat das 1000-Genome-Projekt das Äquivalent von GenBank in jeder Woche produziert. Diese erste initiale Phase bestand aus drei unterschiedlichen Pilotprojekten. Hierbei wurden einmal 180 Individuen aus drei ethnischen Gruppen (Personen aus den USA mit europäischer Herkunft, Ostasiaten und Yoruba aus Nigeria) mit einer vierfachen Abdeckung des Genoms sequenziert. Das zweite Projekt bestand aus der Analyse zweier Trios (beide parentale Individuen und ein F1) mit einer zwanzigfachen durchschnittlichen Abdeckung des Genoms. Projekt drei beinhaltete die Sequenzierung von 1000 ausgesuchten Genen in 1000 Individuen. Das Sequenzierungsvolumen belief sich auf über 3,8 Terabasen. Dies bedeutet, dass bereits in der Pilotphase eine 1000-fache Abdeckung des humanen Genoms erreicht wurde.

Die Analyse dieser Daten führte zur Detektion von über 11 Millionen Varianten, von denen zu diesem Zeitpunkt mehr als fünf Millionen noch nicht in der dbSNP-Datenbank verzeichnet waren. Eine Stichprobe von 1200 dieser neu detektierten Varianten wurde mithilfe der Sequenom-Technologie überprüft und mehr als 95% konnten hierbei verifiziert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die neuen Sequenzierungstechnologien den Zugang auch zu seltenen bzw. weniger häufigen Varianten ermöglichen.

Die Produktionsphase

In der gegenwärtigen Produktionsphase werden seit Anfang 2009 1200 Individuen mit einer durchschnittlich vierfachen Abdeckung analysiert. Weitere ethnische Gruppen werden nun im Projekt analysiert. Am MPIMG entschlüsseln wir zum Beispiel die genetischen Informationen von Personen aus den USA mit europäischer, afrikanischer und mexikanischer Herkunft, den Yoruba aus Nigeria, europäischen Subpopulationen aus Großbritannien, Finnland und der Toskana, Japaner, Han Chinesen und Luhya, einer Bevölkerungsgruppe in Ostafrika. Diese Phase soll bis Anfang 2010 abgeschlossen sein. Alle erzeugten Daten sind für die Öffentlichkeit frei zugänglich und werden vierteljährlich in der Datenbank aktualisiert (<ftp://ftp.1000genomes.ebi.ac.uk>). Die Auswertung der Daten wird dann aber noch das gesamte Jahr 2010 in Anspruch nehmen.

Ausblick

Obwohl das 1000-Genome-Projekt noch lange nicht abgeschlossen ist, wird jetzt schon deutlich, dass hier eine universelle Grundlage für alle folgenden krankheitsorientierten Genomprojekte geschaffen wird. Gegenwärtig befinden sich Projekte, die auf der vergleichenden Genomsequenzierung ganzer Patientenkohorten basieren, bereits in der Startphase. Dies sind zum einen krankheitsorientierte Projekte wie das Internationale Cancer Genome Consortium (ICGC, <http://www.icgc.org/>) oder auch das gEuvadis Projekt (<http://www.GENVADIS.eu>), zum anderen Ansätze wie das Treat1000-Projekt (<http://www.treat1000.org/>), das neue Möglichkeiten für eine personalisierte Medizin schaffen soll. Hier werden von einem internationalen Konsortium in den nächsten Jahren die Genome von tausend Tumorpatienten sowie das veränderte Genmaterial ihrer Tumore sequenziert. An all diesen Großprojekten ist das MPIMG unter Leitung von Hans Lehrach beteiligt. Die rasante technologische Entwicklung ermöglicht bereits jetzt beim 1000-Genome-Projekt ein wesentlich größeres Sequenzierungsvolumen, als ursprünglich geplant und so ist auch die Vorstellung, bald ganze Patientengenome routinemäßig zu sequenzieren, zumindest technisch in greifbare Nähe gerückt.

- lehrach@molgen.mpg.de
- sudbrak@molgen.mpg.de



Das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin.

Es ist zurzeit das größte Sequenzierzentrum Kontinentaleuropas mit insgesamt 14 Next Generation-Sequenzierungssystemen: 5x Illumina GA IIx, 5x SOLiDs V.3.5, 3x 454/FLX und 1x Polonator.

news

Ruhr-Universität Bochum

Studienteilnehmer gesucht

Wenn die Verbindung zwischen den Gehirnhälften fehlt: Biopsychologen suchen Studienteilnehmer mit Balkenagenesie.

Wenn sich bei der Entwicklung eines Kindes das so genannte Corpus callosum nicht bildet, fehlt die größte Verbindung zwischen den beiden Gehirnhälften. Wie sich dieses Fehlen auf die Wahrnehmung auswirkt, untersuchen Forscher der Ruhr-Universität Bochum am Institut für Kognitive Neurowissenschaft um Claudia C. Wolf. Sie wollen wissen: Wie kommunizieren die Gehirnhälften dennoch miteinander? Und inwiefern kann das Fehlen des Balkens die Gehirnorganisation und Informationsverarbeitung beeinflussen? Für ihre Studie suchen die Forscher noch Teilnehmer, bei denen eine isolierte Balkenagenesie diagnostiziert wurde.

→ Interessierte können sich melden bei claudia.c.wolf@ruhr-uni-bochum.de

Hochschule Regensburg

Schnupperstudium

Mit einem so großen Andrang zum ersten Schnupperstudium an der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Regensburg haben die Organisatoren nicht gerechnet. Rund 300 interessierte Schüler und Schülerinnen aus nah und fern kamen in den Herbstferien, um sich über das vielfältige Studienangebot zu informieren.

Bereits drei Tage nach der Bekanntgabe des Schnupperstudiums zeichnete sich ab, dass die Hochschule Regensburg mit diesem neuen Angebot ins Schwarze getroffen hat, waren doch gleich viele Angebote ausgebucht. „Besonders auffällig war das Interesse der Mädchen an den technisch-naturwissenschaftlichen Studiengängen“, stellte der Organisator der HS.R, Projektreferent Armin Gardeia, erfreulich fest. „Endlich stellen wir das steigende Interesse der Mädchen an den MINT-Studiengängen (Mathematik-Informatik-Naturwissenschaft-Technik) auch zahlenmäßig fest“, sagt Gardeia. Rund ein Drittel aller Schnupperangebote im technisch-naturwissenschaftlichen Bereich wurde von Mädchen und jungen Frauen besucht.

Auch das überaus hohe Niveau der Interessierten war auffällig. So konnten die zukünftigen Studierenden etwa bei der Programmierung eines Roboters sehr gut mit den eingeschriebenen Studenten mithalten. Auch das überraschte die Organisatoren.

→ www.hs-regensburg.de

Universität Bonn

Hilfe für begabte Studierende

Die Universität Bonn erhält erfreuliche Unterstützung: Gisela Duden, Witwe eines Enkels des berühmten Philologen und Absolventen der Universität Bonn Konrad Duden, hat der Alma mater einen Geldbetrag zur Unterstützung besonders begabter Studierender der Klassischen Philologie überlassen.

Die neue „Konrad-Duden-Stiftung“ ist mit 50.000 Euro ausgestattet. Nach dem berühmten Vorfahren haben auch Gisela Duden und ihr Mann Dr. Wilhelm Duden in Bonn Latein, Französisch und Griechisch bzw. Deutsch und Geschichte studiert. Den Plan, der Universität Bonn eine Stiftung zukommen zu lassen, fasste das Paar, das selbst keine Kinder hat, noch zu Lebzeiten von Gisela Dudens Ehemann.

→ www.uni-bonn.de

Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB)

Personal über Netzwerke

Im Jahr 2008 nutzten 49% der Betriebe bei der Suche nach geeignetem Personal persönliche Kontakte ihrer Mitarbeiter. Bei Kleinstbetrieben mit weniger als zehn Mitarbeitern lag der Anteil bei 53%. Bei den Großbetrieben mit 200 und mehr Beschäftigten nutzte dagegen weniger als ein Drittel soziale Netzwerke. Zu diesem Ergebnis kommt eine am Dienstag veröffentlichte Studie des Instituts für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung (IAB) der Bundesagentur für Arbeit.

In Großbetrieben seien häufig formale Strukturen bei der Stellenbesetzung etabliert, so das IAB. Dagegen könnten in kleinen Betrieben durch die größere soziale Nähe Informationen leichter informell eingebracht werden. Insgesamt kamen 29% der Neueinstellungen über Netzwerke zustande. Bei Stellen im oberen Segment des Arbeitsmarktes wurden persönliche Kontakte verstärkt genutzt, stellten die Arbeitsmarktforscherinnen Sabine Klinger und Martina Rebien fest: „So wurden Stellen, die Führungsqualitäten erfordern, relativ häufiger über Netzwerke besetzt.“

→ Die IAB-Studie steht im Internet zum Download bereit <http://doku.iab.de/kurzber/2009/kb2409.pdf>

Universitätsklinikum Heidelberg

Herzschwäche

Genetische Ursache entdeckt – Instabile Strukturelemente des Muskels führen zu Herzschwäche.

Die Arbeitsgruppe um Privatdozent Dr. Wolfgang Rottbauer, Leitender Oberarzt der Inneren Medizin III, Universitätsklinikum Heidelberg, hat einen Eiweißbestandteil entdeckt, der für die Stabilität der kleinsten Muskeleinheit, des Sarkomers, verantwortlich ist. Sie wies nach, dass die genetische Veränderung dieses Proteins eine Ursache für chronische Herzschwäche ist. Herzmuskelerkrankungen mit Erweiterung des Herzens (Dilatative Kardiomyopathien) gehören zu den häufigsten Ursachen einer chronischen Herzschwäche. Etwa 6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner treten im Jahr auf, 20 Prozent der Fälle sind erblich bedingt.

Originalveröffentlichung: David Hassel et al.; „Nextlin mutations destabilize cardiac Z-disks and lead to dilated cardiomyopathy“; Nature Medicine, published online 1 Nov 2009

Robert-Koch-Institut

Gesundheit in Ost und West

– auch hier fiel die Mauer

Unter dem Titel: „20 Jahre nach dem Fall der Mauer: Wie hat sich die Gesundheit in Deutschland entwickelt?“ legt das Robert Koch-Institut neue Ergebnisse zur Gesundheit der Bevölkerung vor.

Der 300 Seiten umfassende Bericht gibt einen Überblick über die „Gesundheitsgeschichte“ der Bundesrepublik Deutschland in den letzten 20 Jahren. Dabei wurden aus zahlreichen Datenquellen Informationen über gesundheitlich relevante Entwicklungen in Ost- und Westdeutschland seit 1989 zusammengetragen und bewertet. Ost-West-Berichte haben eine lange Tradition in der Gesundheitsberichterstattung des Robert-Koch-Instituts: 1991 wurde mit den vergleichenden Untersuchungen begonnen.

→ Der Bericht ist abrufbar unter www.rki.de/gbe

ritter

medical care

riplate[®] PCR

- PCR-Platten
Kosten sparen – mit Wechselrahmen
- PCR-plates
save money – with clip-on frame



Besuchen Sie uns auf der **medica 2009**



Halle 3 | Stand E 83
Düsseldorf | Germany
18.–21. November 2009

Ritter GmbH
Kaufbeurer Straße 55
D-86830 Schwabmünchen
Tel: +49-(0) 82 32-5003 45
Fax: +49-(0) 82 32-5003 10
medicalcare@ritter-online.de
www.ritter-medicalcare.de

genodiagnostik

Eine neue Dimension

Bedeutung der genetischen Diagnostik in der Medizin

Prof. Dr. Peter Propping, Institut für Humangenetik, Universität Bonn

Zwei nicht verwandte Personen gleichen Geschlechts unterscheiden sich durchschnittlich in 0,1 % ihrer DNA-Sequenz. Auf diesen Unterschieden beruhen die erblichen Besonderheiten eines Menschen, die monogen erblichen Krankheiten und die angeborenen Krankheits-Dispositionen. Gegenwärtig werden in einer internationalen Anstrengung die Genome von 1.000 Personen komplett sequenziert (siehe Beitrag Sudbrak & Lehrach, Seite 6 ff.), um eine bessere Vorstellung von der genomischen Gesamtvariabilität einschließlich der ethnischen Besonderheiten zu bekommen.

Mutationen und ihre Folgen

Mutationen können ein Nukleotid betreffen oder mehr oder weniger große Sequenzabschnitte bis hin zu Chromosomenstörungen. Wenn eine Mutation ein einzelnes Gen betrifft und dadurch eine nicht kompensierbare Funktionsstörung eintritt, resultiert eine monogen erbliche Krankheit, die autosomal dominant oder rezessiv oder X-chromosomal vererbt wird. Im OMIM-Katalog sind gegenwärtig 2.578 Phänotypen mit bekannter genetischer Grundlage verzeichnet, die meisten davon sind monogen erbliche Krankheiten (Tab. 1).

Wenn größere Abschnitte der DNA im Genom deletiert oder dupliziert sind, resultieren meist komplexe Syndrome, vielfach kombiniert mit geistiger Behinderung. Diese Veränderungen können als strukturelle Chromosomenstörungen lichtmikroskopisch oder als Mikrodeletionen mit molekularen Methoden nachgewiesen werden. Einen Extremfall des genetischen Ungleichgewichts stellen die numerischen Chromosomenstörungen dar.

Während die genetische Grundlage eines monogen erblichen Phänotyps heute meist gut aufklärbar ist, stellen die multifaktoriellen Krankheiten ein Problem dar. In jüngster Zeit konnten für eine ganze Reihe dieser Krankheiten durch genomweite Assoziationsuntersuchungen Genvarianten oder chromosomale Regionen (sog. Haplotypen) nachgewiesen werden, die zur Ätiologie einer Krankheit beitragen (Tab. 2). Das Problem besteht darin, dass viele verschiedene Varianten mit wechselndem Gewicht in eine bestimmte Disposition involviert sind. Ein zusätzlicher Einfluss kommt von exogenen Faktoren.

Indikationen zur genetischen Diagnostik

Im Unterschied zu vielen anderen Laboruntersuchungen ist das Ergebnis einer genetischen Untersuchung unveränderbar. Wie auch sonst in der Medizin braucht sie eine Indikation. Eine genetische Untersuchung kann der Sicherung einer klinisch vermuteten Diagnose dienen. Dies gilt insbesondere für monogen erbliche Krankheiten, etwa eine der vielen Formen peripherer Neuropathien oder Muskelkrankheiten. Wenn eine bestimmte genetische Krankheit definitiv diagnostiziert ist, ergeben sich abhängig vom Erbgang und dem Krankheitsverlauf sofort Konsequenzen für die Verwandten des Patienten. Dies ist beispielhaft an einer Familie mit

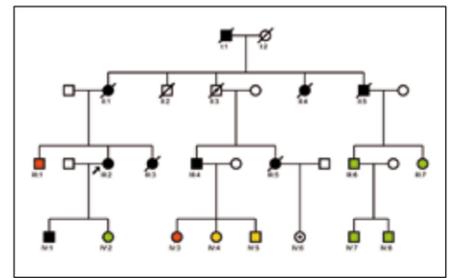


Abb. 1 Familie mit Lynch-Syndrom (HNPCC, Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). Schwarze Symbole: von einem Karzinom des HNPCC-Spektrums betroffen. Rote Symbole: prädiktiv als Mutationsträger diagnostiziert. Grüne Symbole: Mutation prädiktiv ausgeschlossen. Gelbe Symbole: 50% Risiko für eine Mutation, bisher nicht untersucht.

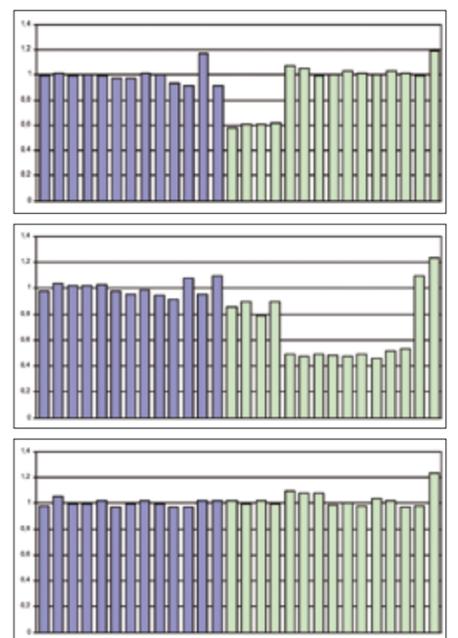
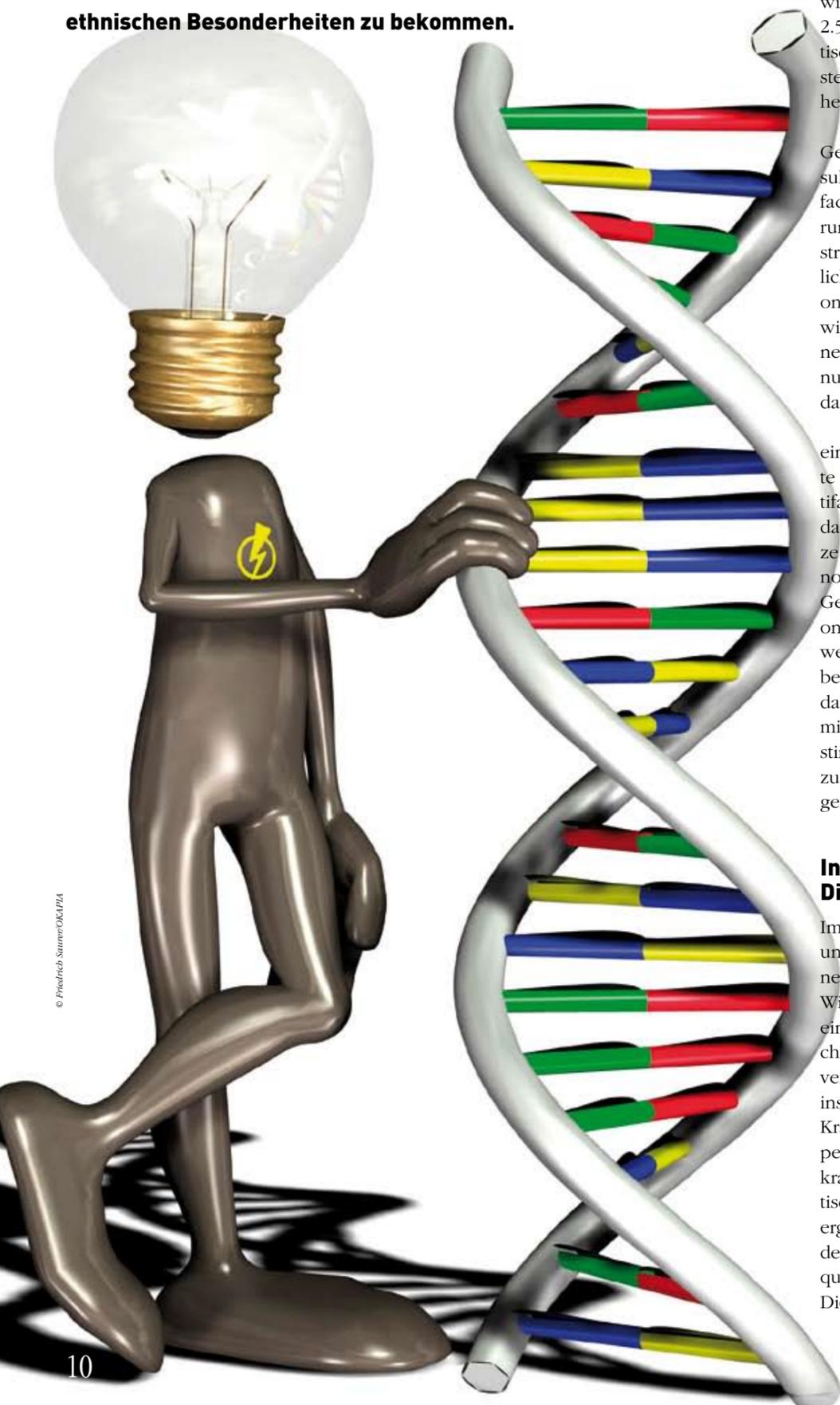
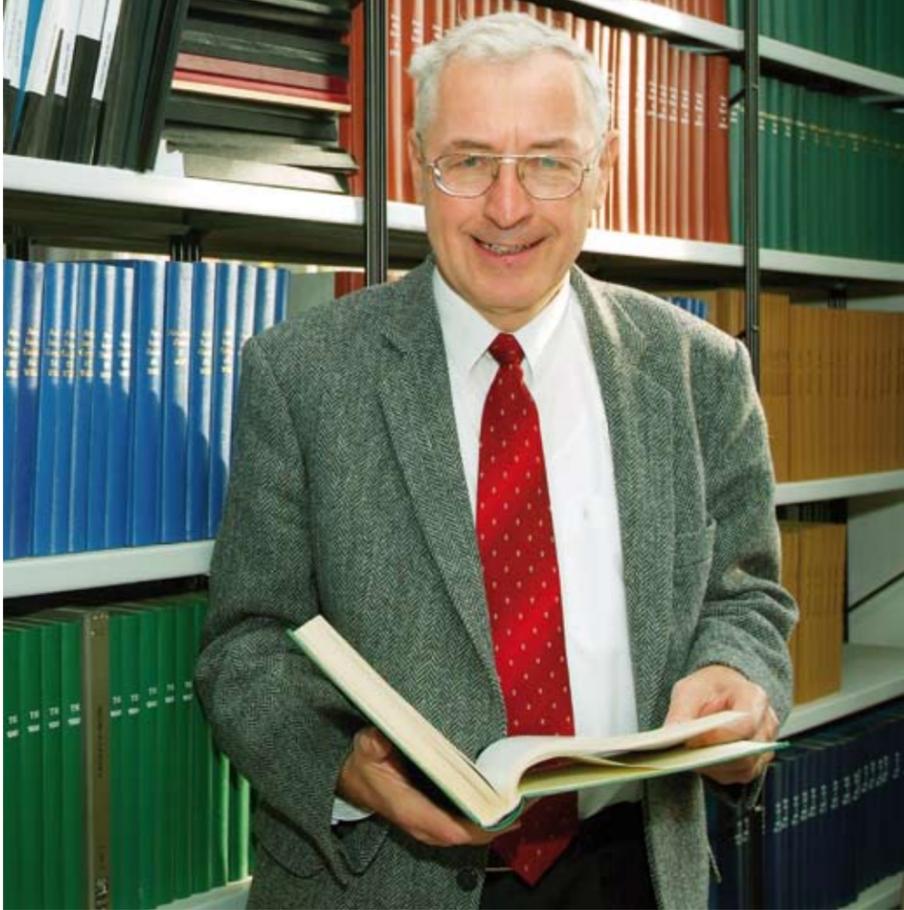


Abb. 2 Untersuchung auf Deletionen durch MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) in einem Gen bei drei Personen. Bei den beiden oberen Personen sind verschiedene Deletionen vorhanden, die sich über mehrere Exons erstrecken. Die untere Person trägt keine Deletion.

dem Lynch-Syndrom, einem erblichen Krebsyndrom, dargestellt (Abb. 1). Aufgrund des autosomal dominanten Erbgangs sind einige Verwandte eines Mutationsträgers Risikopersonen für die gleiche Erkrankung. Die mögliche prädiktive genetische Diagnostik führt eine neue Dimension in die Medizin ein.

Ein prädiktiv diagnostiziertes Lynch-Syndrom erfordert, dass die betroffene Person in ein strukturiertes Früherkennungsprogramm aufgenommen wird. Dann sind die Möglichkeiten für eine effektive Therapie gut. Für die verschiedenen Formen der spät manifesten erblichen neurodegenerativen Krank-





Peter Propping ist Senior Professor für Humangenetik an der Universität Bonn. Er war zuvor Direktor des Instituts für Humangenetik. Er hat über 500 wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht. Seine Arbeitsgebiete sind die Analyse genetisch komplexer Krankheiten sowie erblicher Krebs-Syndrome. Sein besonderes Interesse gilt der Geschichte der Humangenetik sowie ethischen Fragen des Faches.

Foto: Andreas Stein/Universitätsklinikum Bonn

Tab. 1 Beispiele für monogen erbliche Krankheiten

Autosomal dominant	Autosomal rezessiv	X-chromosomal rezessiv
Myotone Dystrophie	Hämochromatose	Muskeldystrophie Duchenne/Becker
Tuberöse Sklerose	Zystische Fibrose	Hämophilie A/B
Chorea Huntington	Phenylketonurie	Fragiles X-Syndrom
Marfan Syndrom	Spinale Muskelatrophie	G-6-PD-Mangel
Retinoblastom	Familiäres Mittelmeerfieber	Morbus Fabry
Familiärer Brustkrebs	Sichelzellanämie	
Lynch Syndrom	β-Thalassämie	

Tab. 2 Odds ratio für disponierende Genotypen bei einigen multifaktoriellen Krankheiten

Krankheit	Gen/chromosomale Region	Odds ratio heterozygot	Odds ratio homozygot
Altersabhängige Maculadegeneration	Komplementfaktor H	4,6	7,4
Prostatakarzinom	Region 8q24	1,17	1,33
Ovarialkarzinom	Region 9p22.2	0,80	0,70
Vorhofflimmern + Apoplexie	ZFH3 auf 16q22	1,21	
Multiple Sklerose	HLA-DRB1	2,75	
Schizophrenie	Mikrodeletion 1q21.1	14,8	
	Mikrodeletion 15q11.2	2,73	
	Mikrodeletion 15q13.3	11,54	

heiten, z.B. Chorea Huntington oder die dominante Form der Alzheimerschen Krankheit, die auch prädiktiv diagnostiziert werden können, gibt es bisher keine Behandlungsmöglichkeit. Jeder prädiktiven genetischen Diagnostik muss daher eine genetische Beratung vorausgehen, wie es das ab 1.2.2010 geltende Gendiagnostikgesetz auch vorschreibt.

Gegenwärtig bieten mehrere ausländische Firmen über das Internet prädiktive genetische Screening-Tests an („consumer genetics“). Dabei wird ungezielt auf Mutationen untersucht. Abgesehen vom Fehlen genetischer Beratung sind keine vernünftigen Aussagen zu erwarten.

Genetische Methoden

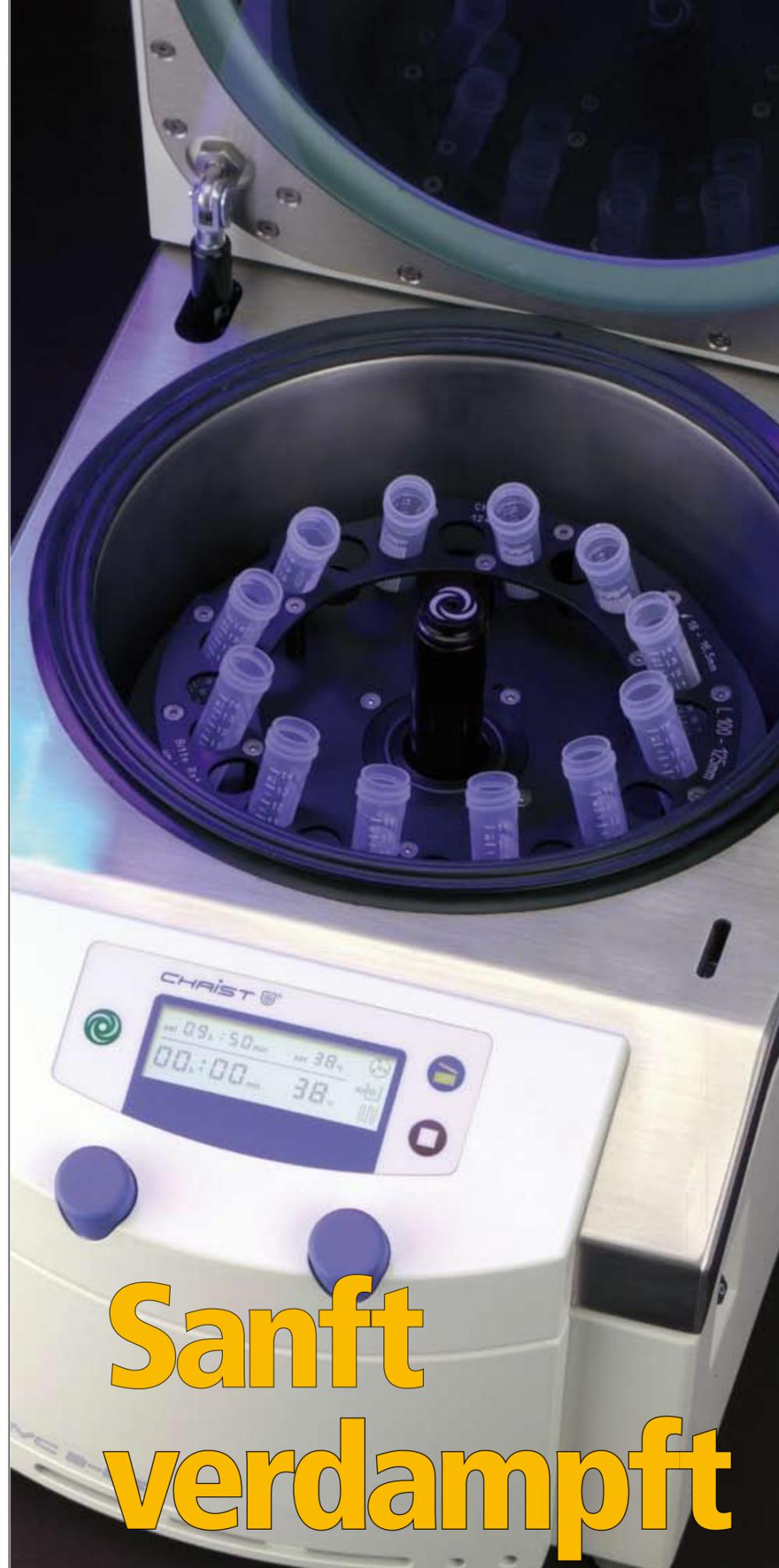
Die genetischen Methoden müssen das bekannte Mutationsspektrum eines zu untersuchenden Gens berücksichtigen. Deletionen, die z.B. für 10% der Mutationen beim Lynch-Syndrom verantwortlich sind oder Duplikationen werden durch die Sequenzierung nicht erkannt. Hiefür sind

andere Verfahren notwendig (Abb. 2). Trinukleotid-Repeat-Krankheiten, z.B. die Chorea Huntington und das fragile X-Syndrom, können nur durch einen Assay, der das Repeat-Motiv erfasst, diagnostiziert werden. Viele genetische Krankheiten sind hochgradig heterogen. So sind z.B. 180 verschiedene Gene mit jeweils Serien verschiedener Mutationen bekannt, die für die Retinitis pigmentosa verantwortlich sind. Für den Mutationsnachweis sind sehr spezielle Methoden notwendig.

Mutationen mit niedrigen Penetranzen

Viele Mutationen haben nur geringe Auswirkungen auf einen Phänotyp. Dies gilt auch für einzelne Genotypen, die an der genetischen Disposition zu multifaktoriellen Krankheiten beteiligt sind. Das Testen auf Genotypen mit geringem prädiktiven Wert sollte unterlassen werden. Es hat keine Konsequenzen.

→ propping@uni-bonn.de



**Sanft
verdampft**

SpeedDry Vakuump-Konzentratoren für Routine Anwendungen – flexibel, zuverlässig, wirtschaftlich.



Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH
Postfach 17 13 · D-37507 Osterode am Harz
Tel. +49 (0) 55 22/50 07-0 · Fax +49 (0) 55 22/50 07-12
www.martinchrist.de e-mail: info@martinchrist.de



Sehns ans

eller Ziel

H₂O₂-Inaktivierung
von Sicherheitswerkbänken

Ein Service der Berner International



Für die Inaktivierung von mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken der Klasse 2 gibt es eine effektive und ungefährliche Alternative zum Formaldehyd-Standard.

In Ländern wie z. B. USA, Großbritannien und der Schweiz ist die Inaktivierung durch H₂O₂-Begasung schon lange üblich. In Deutschland wird dieses effektive und rückstandsfreie Verfahren noch zögerlich eingesetzt.

Eine Versuchsreihe, die im Forschungslabor der BERNER International GmbH durchgeführt wurde, zeigt, dass die Inaktivierung mit H₂O₂ effektiver ist als mit Formaldehyd. Auch die Gesundheits- und Sicherheitsprobleme sind wesentlich geringer. Hinzu kommt eine enorme Zeitersparnis, die wirtschaftlicheres Arbeiten ermöglicht.

Die Studie kann kostenfrei über BERNER International bezogen werden.

h2o2@berner-international.de
www.berner-international.de

BERNER

the safety system



Anzucht und Vermehrung von A/H1N1 in Zellkultur

Erfolgreiche

Reise um den Globus

Influenza A/H1N1 2009

Prof. Dr. Stephan Becker, Dr. Thomas Strecker, Dr. Markus Eickmann und Dr. Jennifer Uhlendorff, Institut für Virologie, Philipps-Universität Marburg

Ende März dieses Jahres wurde in Mexiko erstmals das Auftreten einer ungewöhnlich hohen Anzahl von akuten, respiratorischen Erkrankungen beschrieben, die mit typischen, grippeähnlichen Symptomen wie Husten, hohem Fieber, Schüttelfrost, Hals- und Kopfschmerzen einhergingen. Wissenschaftlern der US-amerikanischen Seuchenbekämpfungsbehörde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) gelang es schon wenige Zeit später, diese Infektionsfälle auf einen bislang unbekanntem Influenzaerreger, den so genannten Subtyp A/H1N1, zurückzuführen. Es war der Beginn der ersten Influenza-Pandemie des 21. Jahrhunderts.

Pandemie-Warnstufe 6

Um eine Ausbreitung der Grippe zu verhindern, ordneten die Behörden in Mexiko-Stadt die Schließung aller Theater, Museen, Büchereien, Schulen und Universitäten an. Sportliche und kulturelle Großereignisse wurden abgesagt, das öffentliche Leben kam praktisch zum Erliegen. Trotz der Eindämmungsversuche seitens der mexikanischen Regierung verbreitete sich das Virus anfänglich rasch aus, vor allem auf dem amerikanischen Kontinent. Die rasante Ausbreitung von Mensch zu Mensch und die damit einhergehende, schnell steigende Zahl von neuen Erkrankungen alarmierten die Weltgesundheitsorganisation WHO und Ende April 2009 warnte sie vor einer weltweiten Verbreitung (Pandemie). Influenza A/H1N1 2009 war aber nicht mehr aufzuhal-

ten. Infizierte Reisende verbreiteten das Virus innerhalb weniger Tage weltweit, eine Folge unseres globalen Reiseverkehrs. Länder rund um den Globus meldeten das Auftreten des neuartigen Grippevirus. Durch Geschichte und Kultur eng mit Mexiko und den Vereinigten Staaten verbunden, verwundert es nicht, dass Spanien bzw. Großbritannien die ersten bestätigten Fälle in Europa berichteten. Am 11. Juni 2009 rief die WHO die höchste Warnung aus: Stufe 6. Influenza A/H1N1 2009 wurde zur weltweiten Seuche erklärt. Zuletzt wurde die höchste Pandemie-Stufe im Jahr 1968 während der so genannten Hongkong-Grippe ausgerufen, bei der von 1968 bis 1970 weltweit über eine Millionen Menschen starben und die alleine in Deutschland über 30.000 Opfer forderte.

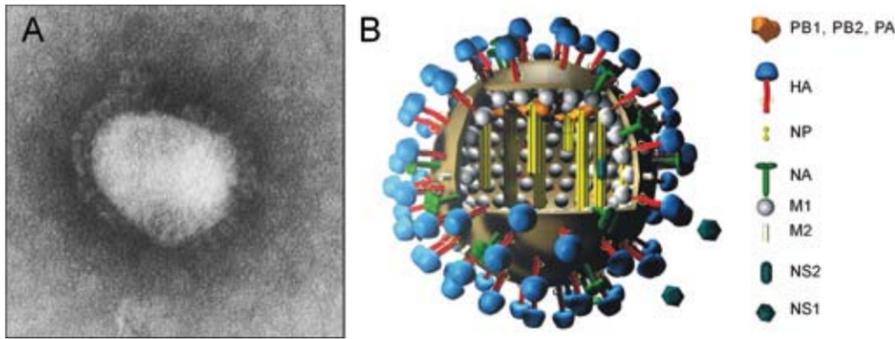


Abb. 1 A Elektronenmikroskopische Aufnahme von Influenza A/H1N1 2009 (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. L. Kolesnikova, Universität Marburg). B Schematische Darstellung des Influenza-A-Virus. PB1, PB2, PA: viraler Polymerase-Komplex; HA: Hämagglutinin; NP: Nukleoprotein; NA: Neuraminidase; M1: Matrix-Protein; M2: integrales Membran-Protein; NS2 und NS1: nicht strukturelles Protein.

Weltweit hat die WHO bislang 399.232 Infektionen mit über 4.735 Todesfällen registriert (Stand 11.10.2009, Quelle WHO). Die ersten importierten Fälle in Deutschland wurden Anfang Mai gemeldet. Die Gesamtzahl der zwischenzeitlich in Deutschland bestätigten Influenza A/H1N1-Fälle beträgt 21.603 (Stand: 07.10.2009, Quelle RKI). Zwei Patienten verstarben an den Folgen der Erkrankung. Der überwiegende Teil der Erkrankungsfälle zeigt bislang einen milden Verlauf und die Patienten sind innerhalb weniger Tage genesen. Von schwereren Verläufen sind neben Schwangeren meist Personen mit Vorerkrankungen wie chronische Lungenerkrankungen, Asthma, Diabetes, Herz-Kreislauferkrankungen, neurologische Erkrankungen, Störungen des Immunsystems oder Stoffwechselerkrankungen betroffen.

Was bedeutet A/H1N1?

Influenzaviren gehören zu der Familie der Orthomyxoviridae, die membranumhüllte Viren mit einem einzelsträngigen, segmentierten RNA-Genom darstellen (Abb. 1 A und B). Die Influenzaviren werden aufgrund serologischer Unterschiede der Nukleoproteine und Matrixproteine in die Genera A, B und C gegliedert. Die Antigenvariabilität der Oberflächenglykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) der Influenza-A-Viren führt weiterhin zu einer Unterteilung in verschiedene Subtypen. Zurzeit sind 16 serologisch unterschiedliche HAs (H1-H16) und 9 NAs (N1 bis N9) bekannt. Aufgrund dieser serologischen Unterschiede und der phylogenetischen Klassifizierung wurde das Schweinegrippevirus als H1N1 Influenzavirus identifiziert. Die Beschrei-

bung der einzelnen Isolate setzt sich ferner der Reihenfolge nach aus dem Genus, der Wirtsspezies (entfällt bei humanen Isolaten), Ort, Nummer und Jahr der Isolierung zusammen. So wird z.B. ein Virus, das aus einem Patienten aus Kalifornien isoliert wurde, als A/California/4/2009 (H1N1) bezeichnet.

Wieso „Schweinegrippe“?

Woher das Virus stammt und wo es geografisch seinen Ursprung hatte, ist bislang noch unklar. Es gibt allerdings die Vermutung, dass Influenza A/H1N1 2009 seinen Ausgangspunkt in einem kleinen Ort namens La Gloria im mexikanischen Bundesstaat Veracruz hatte. Ein vierjähriger Junge aus diesem Ort soll Behördenangaben zufolge der erste weltweit nachgewiesene Fall gewesen sein, der an Influenza A/H1N1 2009 erkrankt war („Patient null“). Ob eine in der Nähe befindliche Schweinemastanlage im Zusammenhang mit dem Ausbruch der Krankheit steht, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die Betreiberfirma Granjas Carroll de Mexico, die zur Hälfte dem US-Konzern Smithfield Foods und damit einem der weltweit größten Produzenten von Schweinefleisch gehört, spricht von einem „unglücklichen Zusammentreffen“.

Der von den Medien verwendete und nun in der Öffentlichkeit verankerte Begriff „Schweinegrippe“ ist daher gehend irreführend, da das natürliche Reservoir aller Influenzaviren wildlebende Wasservögel darstellen. Ausgehend von diesen Wasservögeln werden die Viren zunächst auf Zuchtgeflügel und Schweine übertragen. Nur in seltenen Fällen konnte bislang eine direkt Übertragung auf den



Bei aller Bescheidenheit: Wir sind groß geworden.

Die Laborbau Systeme Hemling GmbH + Co. KG in Ahaus

Wir sind in den letzten Jahren stark gewachsen: Mehr Fläche, mehr Mitarbeiter, mehr Aufträge, mehr Kapazitäten, mehr Großprojekte. Mit der Größe aber wachsen auch die Ansprüche, die wir an uns selber stellen. Das gibt uns und Ihnen Sicherheit – eine Sicherheit, der Sie vertrauen können.

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

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

Im Hochsicherheitslabor der Philipps-Universität Marburg sind die gefährlichsten Erreger der Welt zuhause.





Das Autorenteam war an der Entwicklung eines Impfstoffes gegen das Influenza-Pandemie-Virus A/H1N1 2009 beteiligt.

Stephan Becker (links) ist Professor für Virologie und Leiter des Instituts für Virologie an der Universität Marburg. Seine Forschungsschwerpunkte sind die molekulare Biologie von hochpathogenen Viren wie Filo- und Arenaviren sowie die Entwicklung neuer Verfahren zum Nachweis unbekannter Erreger. Im Jahr 2003 war er an der Entdeckung des SARS-Virus beteiligt.

→ becker@staff.uni-marburg.de

Thomas Strecker (Mitte) studierte Genetik, Parasitologie und Virologie an der Philipps-Universität Marburg, wo er 2007 promovierte. Seit seiner Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Virologie in Marburg gilt sein besonderes Interesse den Untersuchungen zu molekularen Mechanismen des Zusammenbaus und der Freisetzung von Lassa- und Marburgviren.

→ strecker@staff.uni-marburg.de

Jennifer Uhlendorff studierte Biologie an der Georg-August-Universität in Göttingen und promovierte 2009 am Institut für Virologie der Universität Marburg. Ihre Forschungstätigkeit beinhaltet die Untersuchung von Influenzaviren, die zur Entstehung von Pandemien führen.

→ uhlendor@staff.uni-marburg.de

Markus Eickmann (rechts) ist Leiter des Hochsicherheitslabors der Philipps-Universität in Marburg. Seine Forschungsgebiete umfassen die Biologie und die Diagnostik humanpathogener Viren.

→ eickmann@staff.uni-marburg.de

Menschen beobachtet werden, da die zuvor an den Vogel angepassten Viren nur selten eine effiziente Replikation im Menschen ermöglichen. Die Anpassung der Viren an den Menschen kann u.a. durch den Austausch einzelner Genomsegmente erfolgen. Dieser auch als Reassortierung (oder Neukombinierung) bezeichnete Austausch tritt auf, wenn eine Zelle eines Organismus mit mindestens zwei verschiedenen Influenzaviren infiziert wird. Die Genomsegmente beider Viren können dann während der Entstehung von Nachkommenviren kombiniert werden, sodass u.a. Influenzaviren mit Genomsegmenten beider parentaler Viren auftreten. Das Schwein stellt dabei einen optimalen Wirt für diese Reassortierung dar, da es sowohl von aviären Viren als auch von humanen Viren infiziert werden kann. Das A/H1N1-Virus der Schweinegrippe entstand durch eine solche Reassortierung von einem Virus, das bereits seit Längerem in Schweinen in Nordamerika zirkuliert und einem H1N1-Virus, das in Schweinen in Eurasien auftritt. Die Namensgebung „Schweinegrippe“ ist demnach vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Entschlüsselung des Genoms von A/H1N1 ähnliche genetische Merkmale wie bereits zirkulierende Schweineinfluenzaviren zeigte.

Vom Saatvirus zum Impfstoff

Vor der Produktion des Pandemie-Impfstoffes gegen Influenza A/H1N1 2009 müssen die Viren zunächst angezüchtet und vermehrt werden. Erst auf Grundlage eines solchen Impfstoffreferenzvirus (so genanntes Saatvirus) kann dann die eigentliche Fertigung des Impfstoffs in größeren Mengen beginnen. Die Entwicklung eines Saatvirus aus einem unbekanntem, möglicherweise hochpathogenen Virus erfolgt hierbei in Laboren der biologischen Sicherheitsstufen S3 oder S4. Diese Voraussetzungen sind am Institut für Virologie der Universität Marburg gegeben, das mit dem im Dezember 2007 eröffneten Hochsicherheitslabor eines der modernsten Labore Europas mit der höchsten biologischen Sicherheitsstufe besitzt. Im Marburger Hochsicherheitslabor werden normalerweise hochgefährliche Erreger wie Lassa-, SARS-, Ebola- und Marburg-Viren untersucht. Darüber hinaus kann die Marburger Virologie auf eine jahrzehntelange Expertise auf dem Gebiet der Influenzaforschung zurückblicken.

Bei der Herstellung des Saatvirus arbeitete unser Haus eng mit Novartis Behring zusammen, um den Übergang in die Produktion möglichst zeitnah zu gewährleisten. Traditionell werden Impfstoffseren in bebrüteten Hühnereiern her-

gestellt. Eine in den letzten Jahren erfolgreich entwickelte Alternative hierzu stellt eine auf Zellkultur basierende Herstellungstechnologie von Impfstoffen dar. Diese Methode besitzt den Vorteil, dass das Saatvirus für die Vermehrung nicht zuvor an Hühnereier angepasst werden muss und somit die erforderliche Zeit bis zur Impfstoffproduktion um Wochen verkürzt werden kann, was gerade bei der Herstellung eines pandemischen Impfstoffes von enormer Bedeutung ist.

Die Saatvirusgewinnung begann zunächst mit der Vermehrung von Wildtyp-Viren (z.B. A/California/4/2009 (H1N1)), die von WHO-Referenzlaboren und dem CDC zur Verfügung gestellt wurden. Parallel zur Herstellung eines Saatvirus wurden Viren angezüchtet, die aus Patienten in Hamburg und Regensburg isoliert wurden. Sequenzanalysen ergaben, dass es sich bei diesen Isolaten um A/California/4/2009 (H1N1)-ähnliche Viren handelt und diese somit vermutlich vergleichbare antigene Eigenschaften aufweisen – eine wichtige Voraussetzung für die Herstellung eines Impfstoffes gegen das Pandemie-Virus.

Da Wildtyp-Viren meist nur eine eingeschränkte Replikationsfähigkeit aufweisen, werden so genannte „rekombinante“ Viren benötigt, d.h. Viren, die zum einen die genetischen Merkmale eines charakterisierten attenuierten Influenza-Impfstammes enthalten, um eine effiziente Replikation in den Hühnereiern oder in der Zellkultur zu gewährleisten. Zum anderen besitzen diese Viren aber die Hüllproteine Hämagglutinin und Neuraminidase des Pandemie-Virus, wogegen das menschliche Immunsystem schützende Antikörper herstellt.

Ein klassisches Verfahren, um ein solch rekombinantes Virus herzustellen, ist die natürliche Reassortierung. Hierzu werden Säugetierzellen (oder bebrütete Hühnereier) sowohl mit A/H1N1 2009 als auch mit einem Influenzaimpfstamm infiziert. Durch die gleichzeitige Vermehrung beider Viren in einer Zelle kommt es nun durch zufällige Kombination der Genom-

segmente zur Bildung von Reassortanten, die nun sowohl Eigenschaften von A/H1N1 2009 als auch des Impfstammes besitzen. Das resultierende Saatvirus enthält im optimalen Fall die sechs Erbgutsegmente des Impfstammes, die ein optimales Wachstum in der Zellkultur sicherstellen und die beiden Genomsegmente, die für das Hämagglutinin und die Neuraminidase des Pandemie-Virus, kodieren. Die Herstellung eines Saatvirus mit dieser Methode ist aber ein zeitaufwändiges Verfahren, da in einem mehrwöchigen Selektionsprozess mithilfe neutralisierender Antikörper gegen die Hüllproteine des Impfstammes die Entstehung von Viren mit den Impfstamm-Oberflächenproteinen verhindert werden muss.

Eine weitere, jedoch zielgerichtetere und effizientere Möglichkeit, maßgeschneiderte rekombinante Viren herzustellen, bietet der Ansatz der reversen Genetik (reverse genetics). Diese Methode ermöglicht nach dem Baukastenprinzip die Generierung von infektiösen Influenzaviren aus cDNA. Hierzu werden Plasmide verwendet, die für jeweils eines der acht Genomsegmente der Influenzaviren kodieren. Nach Einbringung der Plasmide in die Zellen durch Transfektion werden sowohl die viralen RNA-Segmente als auch die viralen Proteine synthetisiert, die zu vermehrungsfähigen Viruspartikeln zusammengebaut werden.

Mithilfe dieser neuen Konzepte und Verfahren, insbesondere der zellkulturbasierten Herstellungstechnologie, ist man heute in der Lage, sehr viel schneller neuen Erregern wirksam entgegenzutreten.

Ob A/H1N1 2009 in den kommenden Wintermonaten in einer zweiten Welle zurückkommt und sich vielleicht wie im Falle der Spanischen Grippe von 1918 durch schwerere Krankheitsverläufe auszeichnet, ist nicht abzusehen. Wir hoffen, dass es hierzu nicht kommen wird, gerüstet sind wir aber.

Fotos (3): Thomas Strecker



Die Gefahr vor Augen: Der Umgang mit tödlichen Viren erfordert eine spezielle Ausbildung.

Antikörper erkennt Enzymdefekt

Präzisionsdiagnose von Hirntumoren

Mediziner unterscheiden über 100 verschiedene Arten von Hirntumoren. Die exakte Diagnose ist oft schwierig, da in der Regel nur winzige Mengen Tumormaterial zu Verfügung stehen. Beim Erwachsenen sind Hirntumoren eine vergleichsweise seltene, aber besonders gefürchtete Erkrankung, die das Leben der Betroffenen oft sehr verändert. Man unterscheidet verschiedene Arten von Hirntumoren anhand ihres Ursprungsgewebes. Unter dem Überbegriff Gliome werden bösartige Neubildungen zusammengefasst, die von der Neuroglia, dem Stütz- und Nährgewebe des Gehirns, ausgehen. Zu den Gliomen, die etwa 20 Prozent aller Hirntumoren ausmachen, zählen unter anderem die Astrozytome und die Oligodendrogliome.

Bei der Abklärung des Verdachts auf einen Hirntumor startet die Diagnostik in der Regel mit einem bildgebenden Verfahren, etwa mit einer MRT-Aufnahme. Das Ergebnis muss anschließend von einem Neuropathologen an einer Gewebeprobe des Tumors bestätigt werden. Um gezielte Behandlungen einzuleiten, ist nun die präzise Diagnose der Tumorart wichtig. Hier stoßen die Neuropathologen manchmal an ihre Grenzen: Andreas von Deimling, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Neuropathologie im Deutschen Krebsforschungszentrum und im Institut für Pathologie der Universität Heidelberg, erklärt, die Arbeit der Pathologen außerdem dadurch erschwert wird, dass nur winzige Proben zur Verfügung stehen und das Gewebe bei der Entnahme oft deformiert ist.

Von Deimling und seine Mitarbeiter suchten daher nach einem Instrument, um die Erst- und Differentialdiagnosen von Hirntumoren zu vereinfachen und abzusichern. Gemeinsam mit dem Antikörper-Spezialisten Prof. Hanswalter Zentgraf und seinen Mitarbeitern aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum gelang es den Neurowissenschaftlern, einen monoklonalen Antikörper zu entwickeln, der sich nur dann an das Enzym IDH1 anheften kann, wenn die Mutation an Position 132 vorliegt. An das unveränderte Enzym bindet der Antikörper nicht.

Der Antikörper erfüllt eine weitere zentrale Anforderung für einen Einsatz in der klinischen Routine: Er reagiert auch an Gewebeschnitten, die in Paraffin eingebettet sind. Damit sind Mediziner nun in der Lage, bei positiver Antikörperreaktion auch an schwierigem Probenmaterial mit Sicherheit ein Astrozytom oder Oligodendrogliom zu diagnostizieren. Darüber

hinaus können sie in der Gewebzone rund um die Tumoren einzelne Krebszellen feststellen.

Andreas von Deimling geht davon aus, dass der Antikörper, der zum Patent angemeldet ist, weltweit in die Hirntumor-Diagnostik Einzug halten wird. Außerdem haben Forscher gemeinsam mit Wolfgang Wick, dem Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums, kürzlich

festgestellt, dass Mutationen des Enzyms IDH1 bei Astrozytomen und Oligodendrogliomen mit einem günstigen Verlauf der Erkrankung einhergehen.

→ www.dkfz.de

*David Capper, Hanswalter Zentgraf, Jörg Bals, Christian Hartmann, Andreas von Deimling: Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation
Acta Neuropathologica 2009, DOI 10.1007/s00401-009-0595-z*

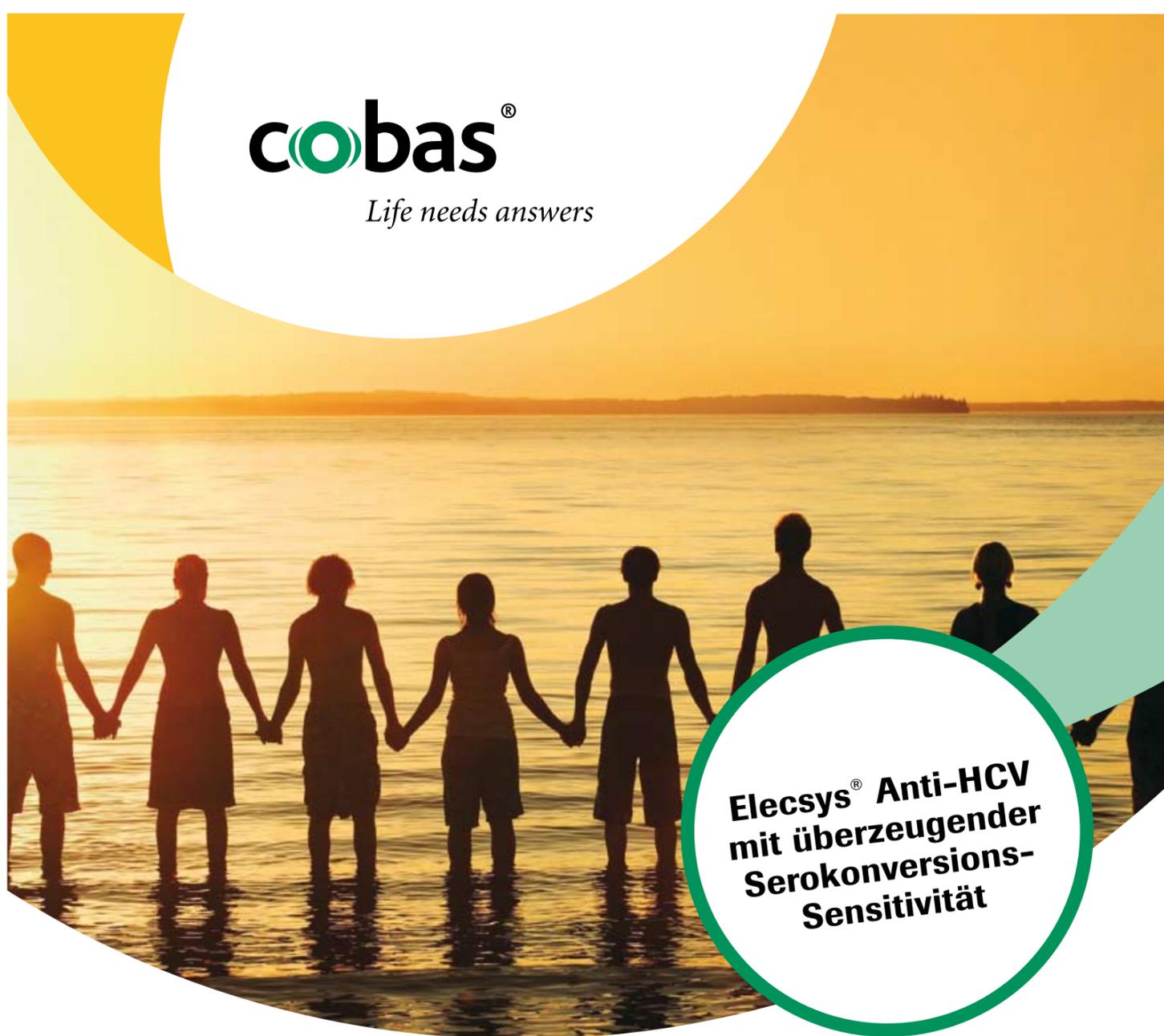


Foto: DKFZ

Prof. Andreas von Deimling

cobas[®]

Life needs answers



**Elecsys[®] Anti-HCV
mit überzeugender
Serokonversions-
Sensitivität**

Vertrauen Sie Ihre Infektionsserologie unserer ECL-Technologie an

- ▶ Elektrochemiluminiszenz (ECL): Bewährte immunologische Messtechnologie für hohe Nachweisempfindlichkeit, weite dynamische Messbereiche und kurze Testzeiten
- ▶ Breites Parametermenü: Umfassende Konsolidierung von Immunologie und Klinischer Chemie auf der modularen **cobas**[®] Systemfamilie

Infektionsdiagnostik von Roche
Gemeinsam Perspektiven schaffen

COBAS, ELECSYS und LIFE NEEDS ANSWERS sind Marken von Roche.

www.roche.de



retroviren

Mehr als DNA-Müll

Humane endogene Retroviren, Tumore und die Plazenta

Dr. Joachim Denner, Robert-Koch-Institut, Berlin

Im Genom des Menschen findet man so genannte endogene Retroviren, sie sind das Produkt früherer Infektionen und nachfolgender Endogenisierung. Während exogene Retroviren wie HIV Immunschwächen und Tumore induzieren, waren die Funktionen der endogenen Retroviren lange Zeit weitgehend unbekannt. Heute weiß man mehr.

Endogene Retroviren verhalten sich wie normale Gene

Retroviren sind Viren mit einer Lipidhülle und einem RNA-Genom. Der bekannteste Vertreter dieser Viren ist sicherlich das humane Immundefizienzvirus (HIV-1), das die erworbene Immunschwäche AIDS hervorruft. Andere Retroviren wie das Katzenleukämievirus (feline leukaemia virus, FeLV) und das humane T-Zell Leukämievirus (HTLV) induzieren Tumore und zusätzlich Immunschwächen im infizierten Wirt. Retroviren besitzen ein Enzym, die Reverse Transkriptase (RT), von der sich auch der Name dieser Viren ableitet. Mithilfe der RT wird das virale RNA-Genom in eine DNA-Kopie umgewandelt

und diese wird in das Genom der infizierten Zelle eingebaut. Die integrierte DNA-Kopie nennt man Provirus. Retroviren infizieren nur Zellen, die den spezifischen Virusrezeptor auf der Oberfläche exprimieren, bei HIV-1 sind das T-Zellen mit dem Rezeptormolekül CD4. Auch auf den Keimzellen finden sich Rezeptoren für Retroviren und wenn ein Retrovirus Eizellen oder Spermien infiziert, findet man das integrierte Provirus in der befruchteten Eizelle. Bei jeder Zellteilung wird das Provirus an die Tochterzellen weitergegeben. Diese Proviren nennt man im Unterschied zu den exogenen Retroviren wie HIV-1, das nur in CD4+-Zellen vorkommt, endogene Retroviren. Sie sind

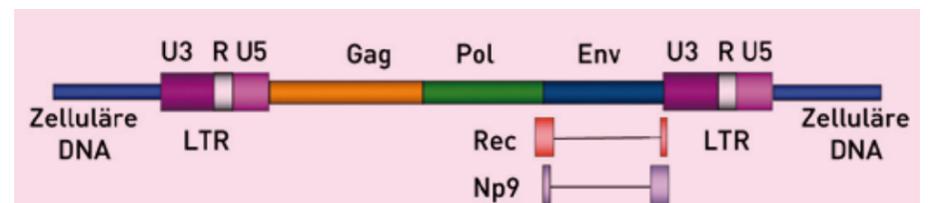


Abb. 1 Aufbau eines im menschlichen Genom integrierten Provirus des humanen endogenen Retrovirus HERV-K. Die „long terminal repeats“ (LTR) bestehen aus R (repetitiven), U5 (unikalen 5') und U3 (unikalen 3') Sequenzen. Gag kodiert für die Kapsidproteine, pol für die Reverse Transkriptase, env für die Hüllproteine. Env, Rec und Np9 werden von gespleißter mRNA gebildet. Auf beiden Seiten ist die zelluläre DNA angedeutet.

in allen Zellen des Organismus vorhanden, sie verhalten sich wie normale zelluläre Gene und werden wie diese auf die Nachkommenschaft gemäß den Mendelschen Vererbungsgesetzen übertragen. Die Mehrzahl der im menschlichen Genom vorhandenen humanen endogenen Retroviren (HERV) wurde vor etwa 40 Millionen Jahren akquiriert, inzwischen sind die meisten dieser HERVs aufgrund von Mutationen und Deletionen defekt und können keine infektiösen Viruspartikel mehr bilden. Anders als beim Menschen und bei Primaten ist die Situation zum Beispiel bei Mäusen, Katzen, Koalas und Schweinen. Einige der endogenen Retroviren dieser Tiere sind sehr wohl in

der Lage, noch Partikel auszubilden, die infektiös für Tiere der gleichen oder auch anderer Spezies sind.

HERVs: Junk-DNA versus funktionelle genetische Elemente

Das Ironische an der Geschichte ist, dass es keinen Mechanismus gibt, um die endogenen Retroviren wieder aus dem menschlichen Genom zu entfernen. Die einzige Möglichkeit, die neu hinzugekommenen genetischen Informationen zu reduzieren, sind Rekombinationen, durch die allerdings nur ein Teil der viralen Sequenz entfernt werden kann, der Rest bleibt. Somit akkumulieren immer wieder

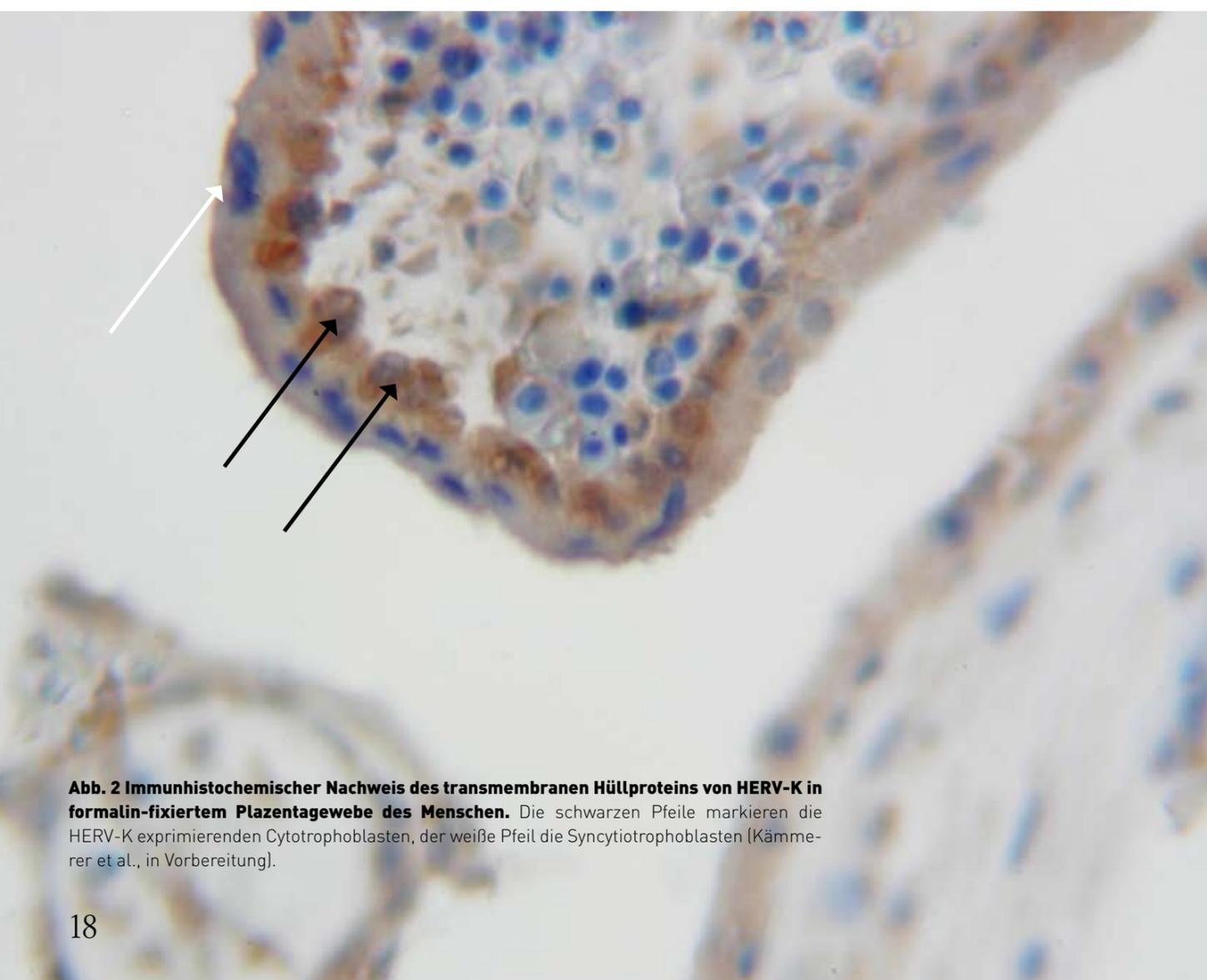


Abb. 2 Immunhistochemischer Nachweis des transmembranen Hüllproteins von HERV-K in formalin-fixiertem Plazentagewebe des Menschen. Die schwarzen Pfeile markieren die HERV-K exprimierenden Cytotrophoblasten, der weiße Pfeil die Syncytiotrophoblasten (Kammerer et al., in Vorbereitung).

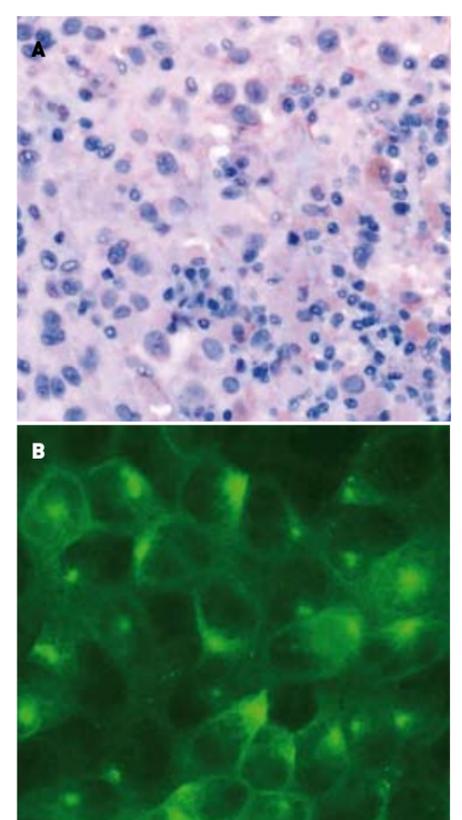


Abb. 3 **A** Immunhistochemischer Nachweis des transmembranen Hüllproteins von HERV-K in einer Lymphknotenmetastase eines Melanoms. **B**, Immunfluoreszenznachweis der Expression des transmembranen Hüllproteins von HERV-K auf der Oberfläche von Melanomzellen (Büscher et al.).



Joachim Denner, geb. 1951 in Oberweid, Thüringen, studierte Biochemie mit Schwerpunkt Virologie. Er arbeitete am Krebsforschungsinstitut in Berlin, wo er sich bereits mit dem Mechanismus der Immunsuppression durch Retroviren beschäftigte, und am Marie Curie Cancer Research Institute in Oxted, Großbritannien, und war seit September 1989 am Paul-Ehrlich-Institut in Langen tätig. Seit 2000 ist er am Robert-Koch-Institut, er ist Sprecher der Projektgruppen „Neuartige Erreger“ und Leiter der Projektgruppe „Retrovirus-induzierte Immunsuppression“. Joachim Denner ist Gründer und Leiter der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Xenotransplantation. Neben den HERVs konzentriert sich seine Forschung u.a. auf die Entwicklung von Impfstoffen gegen Retroviren einschließlich HIV und porcine endogene Retroviren.

neu akquirierte endogene Retroviren, die sich im Genom auch noch vermehrt haben, indem sie in andere Regionen des menschlichen Genoms gesprungen sind und sich dort integriert haben. Weil sie keine Partikel mehr bilden und keine Funktion haben, sind sie anfällig für Mutationen und Deletionen. Lange Zeit dachte man, dass das für alle endogenen Retroviren zutrifft und bezeichnete diese defekten Provirusreste als Junk-DNA (DNA-Müll). Heute weiß man, dass das wahrscheinlich für viele, wenn nicht die meisten endogenen Retroviren zutrifft, aber es gibt auch Ausnahmen.

Das Genom der Retroviren besteht neben den Genen für die Strukturproteine wie dem Kapsidprotein Gag, dem Hüllprotein Env und dem Gen für die RT aus randständigen Sequenzen, die Regulatorsequenzen enthalten. Bei der Integration kommt es zu einer Verdopplung dieser Sequenzen, die dann als LTR bezeichnet werden und die die Expression der viralen Gene regulieren (Abb. 1). Die Integration der Retroviren in zelluläre Gene hat in vielen Fällen zur Veränderung der Expression dieser Gene geführt, wofür vorwiegend die retroviralen LTRs als neue Regulatoren der Expression verantwortlich sind. Etwa 20 Gene des Menschen werden durch retrovirale LTR kontrolliert. Ein Beispiel ist die Integration von HERV-E in eine duplizierte Kopie des Amylasegens, was zum Umschalten der Amylaseproduktion von dem Pankreas zur Speicheldrüse bei den Primaten führte, wodurch stärkehaltige Nahrung besser verdaut werden kann. Damit tragen die retroviralen Sequenzen zur Plastizität des menschlichen Genoms und zur Evolution bei.

Retrovirale Proteine mit physiologischen Aufgaben

Ungeachtet der langen Zeit seit der Infektion und Endogenisierung der HERVs findet man bei einigen dieser Viren Gene mit noch offenen Leserastern, was auf eine Funktion dieser Gene für den Wirt hinweist. Hätten sie keine Funktion, die wichtig für den Wirt ist, hätten Mutationen und Deletionen die offenen Leseraster zerstört. In der Plazenta, dem Organ, das während der Schwangerschaft für den Gas- und Nährstoffaustausch zwischen Mutter und Embryo bzw. Fetus verantwortlich ist, wurde eine verstärkte Expression verschiedener HERVs beobachtet. Am stärksten exprimiert sind die Hüllproteine von HERV-W (auch bekannt als Syncytin-1), HERV-FRD (Syncytin-2) und HERV-K (Abb. 2). Für Syncytin-1 war gezeigt worden, dass es verantwortlich ist für die Fusion der Cytotrophoblasten in der Plazenta zu einem mehrkernigen Syncytiotrophoblasten, der direkt die äußere Zellschicht der Plazenta bildet und so unmittelbaren Kontakt mit dem mütterlichen Blut- und Immunsystem hat. Eine ähnliche Verwendung endogener Retroviren für die Ausbildung der Plazenta, die man bildlich als „Versklavung“ bezeichnen kann, wurde auch bei Schafen und Mäusen beobachtet, wobei dort andere endogene Retroviren als beim Menschen „versklavt“ wurden. Es konnte gezeigt werden, dass eine veränderte Expression der Syncytine zu Störungen der Entwicklung der Plazenta führt. Hinzu kommt, dass für Syncytin-2 (HERV-FRD) und das transmembrane Hüllprotein von HERV-K, nicht aber für Syncytin-1 (HERV-W) immunsuppressive Eigenschaften nachgewiesen

wurden, die zum Schutz des Embryos (das ja ein Semi-Allotransplantat ist) vor der Abstoßung durch das mütterliche Immunsystem beitragen können.

HERVs und Tumore

Für eine Reihe von exogenen Retroviren ist ihre Beteiligung an der Entstehung von Tumoren gesichert. Das gilt zum Beispiel für das Katzenleukämievirus (FeLV) und für die humanen T-Zell Leukämieviren HTLV-1 und HTLV-2. Die Entstehung der Leukämien ist meist durch Insertionsmutagenese bedingt, also durch eine Integration des Provirus in der Nähe eines Proto-Onkogens oder Tumorsuppressorgens. Bei den exogenen Katzen- und Mausleukämieviren sind oft Rekombinationen mit endogenen Retroviren Voraussetzung für eine Tumorentstehung. Die Rolle der HERV bei der Tumorentstehung beim Menschen ist bis heute noch unklar. Im Unterschied zum normalen Gewebe wurde eine erhöhte Expression von HERV-K in Keimzelltumoren und in Melanomen beschrieben. Bei den Tumorpatienten wurden auch spezifische Antikörper gegen HERV-K nachgewiesen. Allerdings ist noch unklar, ob das Provirus an der Tumorentstehung ursächlich beteiligt ist und wenn ja, wie. Im Unterschied zu den einfachen Gammaretroviren, zu denen zum Beispiel das FeLV gehört, ist HERV-K ein komplexeres Virus und kodiert neben den Hauptstrukturproteinen des Kapsids (gag), der Hülle (env) sowie des Reverse Transkriptase- und Integrase-Komplexes (pol) auch noch akzessorische Proteine, wenn auch nicht so viele wie HIV (Abb. 1). Vor allem das mit dem Rev Protein von HIV verwandte Rec Protein sowie das Np9 von HERV-K sind möglicherweise an der Tumorentstehung beteiligt. Die bei Melanomen und Keimzelltumoren nachgewiesene Expression des immunsuppressiven transmembranen Hüllproteins von HERV-K auf der Oberfläche der Tumorzellen (Abb. 3) könnte zusätzlich zur Tumorumprogression beitragen.

Zusammenfassung

Humane endogene Retroviren sind genetische Elemente, die das Ergebnis einer retroviralen Infektion und Integration in die Keimbahn des Menschen darstellen. Endogene Retroviren stellen im menschlichen Genom einerseits Junk-DNA dar, die nicht eliminiert werden kann, andererseits sind bestimmte endogene Retroviren für physiologische Prozesse wie die Plazentabildung oder die Regulation zellulärer Gene notwendig. Zur Aufklärung der Funktion der humanen endogenen Retroviren bei der Entstehung von Tumoren beim Menschen bedarf es noch intensiver Forschungen.

→ DennerJ@rki.de

Literatur
Denner J. (2009) Endogenous retroviruses. In: Kurth R, Bannert N, Hrsg., *Retroviruses: Molecular Microbiology and Genomics*. Hethersett, UK: Horizon Press [in press]
Bannert, N. & Kurth, R. (2004) *Proc Natl Acad Sci USA*. 101 Suppl 2, 14572-14579
Ruprecht K, et al. (2008) *Cell. Mol. Life Sci.* 65, 10008-10016
Büscher K, et al. (2005) *Cancer Res.* 65, 4172-4180

huber
hochgenau temperieren



Einfach - günstig
- all you need:

Die neue MPC-Linie

bis 200 °C,
mit Druck-Saugpumpe

Die neuen Badthermostate der MPC-Reihe sind inklusiv moderner Mikroprozessortechnik besonders preiswert. Die Modelle basieren auf der Kombination des neuen Einhängethermostaten MPC-E mit einem Badgefäß. Der MPC-E hat eine leistungsstarke Druck-Saugpumpe. Bis zu 0,2 bar Druck und eine Umwälzung von bis 20 Liter/min beeindruckend in dieser Preisklasse ebenso wie die Spitztemperatur von 200 °C. Die großzügige Digitalanzeige für die Prozesstemperatur, Status-LED's und die einfache Bedienung hat sich schon bei den Low-Cost Unichillern bewährt. „Advanced“ Modelle sind werkseitig mit RS232-Schnittstelle und einer Fühlerbuchse für einen externen Pt100 Fühler ausgestattet.

Besuchen Sie uns auch
im Internet unter
www.huber-online.com.



Foto: Volker Steger

stem cells

Schlafende Helfer

Ein Schlüssel für die Krebsbekämpfung

Prof. Dr. Andreas Trumpp,
Abteilung Stammzellen und Krebs, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
und Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und Experimentelle Medizin (HI-STEM)

Viele spezialisierte Zellen, etwa in der Haut, Darmschleimhaut oder im Blut, haben nur eine Lebensspanne von wenigen Tagen. Für die Funktionsfähigkeit dieser Gewebe ist daher ein täglicher Nachschub von Millionen neuer Zellen unerlässlich. Zuständig dafür sind die so genannten „adulten“ Stammzellen, die auch als Gewebestammzellen bezeichnet werden.

Wenn Stammzellen erwachen

Gewebestammzellen zeichnen sich durch zwei entscheidende Charakteristika aus: Sie müssen sich ständig selbst erneuern, um die Stammzellen zu erhalten und bilden gleichzeitig durch asymmetrische Teilungen auch hochaktive Vorläuferzellen, die sich zu all den verschiedenartigen Zelltypen ausdifferenzieren, aus denen ihr jeweiliges Gewebe aufgebaut ist – eine Eigenschaft, die man als Multipotenz bezeichnet.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass im Knochenmark der Maus die potentesten Blutstammzellen mit der höchsten Selbsterneuerungsaktivität überraschend in einer Art Schlafzustand verharren [1]. Im gesunden erwachsenen Tier teilen sich diese metabolisch inaktiven Zellen nur ca. fünfmal im ganzen Leben, was einer Teilungsrate von 18

Jahren im Menschen entsprechen würde. Wird das Blutssystem aber geschädigt, durch Blutung, Infektion oder Vergiftung – z.B. durch Chemotherapie –, so erwachen diese hochpotenten Stammzellen und produzieren rasch Milliarden von neuen Blutzellen um das System möglichst schnell zu reparieren. Ist dies erfolgreich, so fallen diese Stammzellen wieder in den Tiefschlaf zurück.

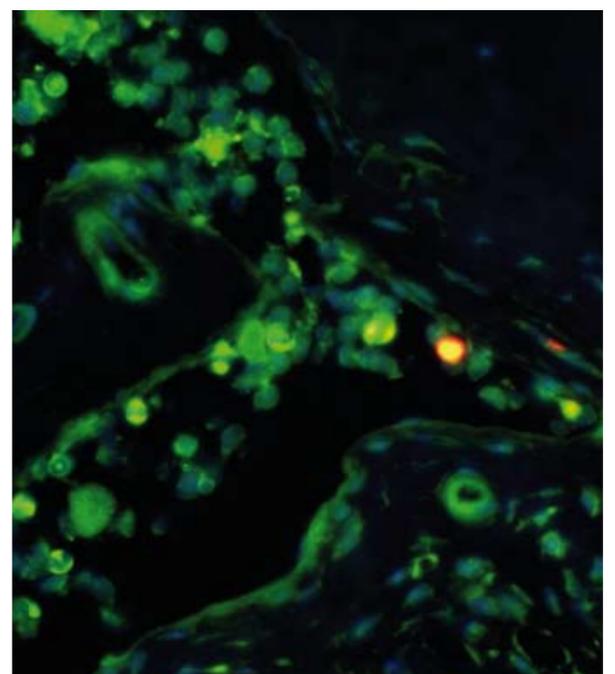
Geschützt im Schlaf

Der Tiefschlaf ist ein wichtiger Schutzmechanismus der Stammzellen: Erstens bewahren sie so ihr Erbgut vor Genveränderungen, die sich vor allem während einer Zellteilung ereignen und zur Transformation in Tumorstammzellen führen kann. Darüber hinaus entgehen sie im Schlaf auch der Attacke infektiöser Agentien und vieler Zellgifte, die v.a. sich teilende Zellen angreifen.

Tumorstammzellen entstehen durch Genveränderungen in normalen Stammzellen oder auch Vorläuferzellen und stehen im Verdacht, nicht nur die bösartigsten Zellen innerhalb eines Tumors zu sein, sondern auch eine hohe Resistenz gegen Chemotherapie und Bestrahlung zu besitzen [2]. Man geht inzwischen davon aus, dass wenige therapieresistente Tumorstammzellen im Patienten verbleiben und diese die Ursache für das gefürchtete Wiederaufflammen des Tumors (Rezidiv) und auch für die Metastasierung verantwortlich sind. Ein Grund für diese Resistenz liegt möglicherweise an ihrem zeitweiligen Schlafzustand, verbunden mit metabolischer Inaktivität, was diese Zellen gegen Zellgifte oder DNA-schädigende Bestrahlung weitgehend unempfindlich macht.

Ein Botenstoff als Wecker

Wir konnten in jüngster Zeit zeigen, dass Interferon alpha, ein Botenstoff des Immunsystems, überraschend als ein Wecker für Blutstammzellen verwendet werden kann [3]. Interessanterweise wurden die durch Interferon alpha akti-



Stammzelle in ihrer Nische
Foto: DKFZ



Dr. Essers (links) und Prof. Trumpp (rechts) besprechen Daten am Durchflusszytometer (FACS)

Foto: Volker Steger

Andreas Trumpp, geb. 1964 in Heilbronn, studierte Biologie in Freiburg. Nach der Dissertation am EMBL in Heidelberg entwickelte er als Post-Doc im Labor des Nobelpreisträgers Prof. J. Michael Bishop in San Francisco sein großes Interesse an der Krebserkrankung. Im Jahr 2000 gründete er seine eigene Arbeitsgruppe am Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC) in Epalinges/Lausanne und wurde 2005 zum Professor an der Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) ernannt. Dort untersuchte er mit seinem Team den Zusammenhang zwischen Krebs und Stammzellen auf molekularer, zellulärer und organischer Ebene. Er leitet seit Mitte 2008 die Abteilung Stammzellen und Krebs am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg und möchte dort diese Erkenntnisse bis hin zu klinischen Anwendungen an Krebspatienten weiterentwickeln. Prof. Trumpp ist weiterhin der erste Geschäftsführer des „Heidberger Instituts für Stammzelltechnologie und Experimentelle Medizin“ (HI-STEM).

vierten Stammzellen auch hochsensitiv für bestimmte Chemotherapien und konnten vollständig eliminiert werden.

Möglicherweise könnte eine Vorbehandlung mit Interferon alpha nicht nur Blutstammzellen, sondern ebenso Tumorstammzellen aus dem Schlafzustand wecken und damit ihre oft beobachtete und für den Patienten meist verheerende Resistenz gegen viele Krebsmedikamente brechen.

Klinische Beobachtungen weisen bereits darauf hin, dass diese Vermutung mehr ist als reines Wunschdenken: Patienten, die an chronisch myeloischer Leukämie leiden und mit dem Medikament Gleevec® behandelt werden, erleiden nach Absetzen des Medikaments fast immer Rückfälle. Bei einigen Patienten wurde jedoch vor der Gleevec-Therapie Interferon alpha verabreicht, diese erlebten überraschenderweise lange rückfallfreie Phasen ohne jegliche Medikation. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass Leukämienstammzellen möglicherweise durch die vorgeschaltete Interferongabe geweckt und damit für die Eliminierung durch das Medikament Gleevec® sensibilisiert wurden.

Ausblick

Dieses neuartige Therapiemodell – kurze Vorbehandlung mit Interferon alpha, gefolgt von gerichteter Chemotherapie mit Gleevec® – wird nun gezielt und direkt an CML-Patienten in Zusammenarbeit mit den Kliniken in Heidelberg/Mannheim und Jena getestet. Falls es sich als erfolgreich erweist, besteht die Hoffnung, dass sich solch ein Zweistufen-Konzept möglicherweise auch auf solide Tumoren ausweiten lässt.

→ a.trumpp@dkfz-heidelberg.de

Literatur:

- [1] Wilson A., Laurenti E., Oser G.M., van der Wath R.C., Blanco-Bose W.E., Dunant C., Bockamp E., Liò P., MacDonald H.R. and Trumpp A. (2008). Hematopoietic stem cells reversibly switch from dormancy to self-renewal during homeostasis and repair. *CELL*, 135: 1118-1129.
- [2] Andreas Trumpp and Otmar D. Wiestler, (2008). Targeting the evil Twin. *Nature Clinical Practice Oncology*, Jun;5 (6):337-47.
- [3] Marieke A.G. Essers, Sandra Offner, William E. Blanco-Bose, Zoe Waibler, Ulrich Kalinke, Michel A. Duchosal and Andreas Trumpp (2009). IFN α activates dormant HSCs in vivo. *Nature*. 2009 Apr 16; 458 (7240):904-8.

Heidberger Institut für Stammzell-Technologie und Experimentelle Medizin

Die gemeinnützige HI-STEM GMBH wurde 2008 gemeinsam vom Deutschen Krebsforschungszentrum und der Dietmar-Hopp-Stiftung gegründet mit dem Ziel, die Stammzellforschung voranzutreiben, um in Kooperation mit Kliniken, Biotech-Unternehmen und Pharmafirmen neue klinische Konzepte für die Krebstherapie zu entwickeln. HI-STEM ist auch Teil des Biotechnologie-clusters „Zellbasierte und Molekulare Medizin“ des BioRN, das kürzlich im Spitzencluster-Wettbewerb des BMBF erfolgreich ausgezeichnet wurde.

PLATIN blue
by Knauer

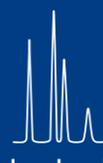
▶ 3 x schneller mit UHPLC

„Wir haben das UHPLC-System PLATINblue von KNAUER seit Juli 2008 im Einsatz. Auf einer BlueOrchid C18A Säule mit 1,8 μ m Partikelgröße konnten wir unsere Analysen von enzymatisch gespaltenen Muropeptiden, Strukturelementen von Bakterienzellwänden, auf Anlauf von 150 min auf 50 min beschleunigen. PLATINblue eignet sich hervorragend für die Forschung und hat uns geholfen, die Anzahl der Analysen zu erhöhen und das Probenvolumen gegenüber Standard-HPLC zu reduzieren.“

▶ www.platinblue.de



Prof. Dr. Klaus Albert, Universität Tübingen

 **KNAUER**

Zentrales Rollenspiel

Das p27-Protein ist mehr als eine Bremse des Zellzyklus

Prof. Dr. Ludger Hengst und Dr. Christoph Dohmesen,
Sektion für Medizinische Biochemie, Biocenter – Medizinische Universität Innsbruck

Eine präzise Regulation ihrer Zellteilungen ist für Wachstum und Zell-Homöostase vielzelliger Organismen essenziell. Dabei wird genau gesteuert, wann und wie oft Zellen sich teilen dürfen. Vielfältige exogene und auch zellautonome Signale regeln die Teilungsfrequenz von Zellen und müssen dazu korrekt empfangen, prozessiert und integriert werden. Am Ende ihrer Signalwege steht die zentrale Maschinerie der Zellteilung, die entweder aktiviert oder inaktiviert wird. Motoren dieser Maschinerie sind Proteinkinasen, die Cyclin-abhängigen Kinasen (Cdks). Inhibitoren dieser Kinasen können als Bremsen wirken, indem sie Cdks inaktivieren und so Zellteilungen verhindern. Das Cdk-Inhibitor-Protein p27^{Kip1} spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der Zellteilungen, indem es Ziel mitogener und antiproliferativer Signale ist, sie integriert und an die Zellzyklusmaschinerie weitergibt. Durch stöchiometrisches Binden reguliert p27 die Aktivität der Cdks. Netzwerke der Signalübertragung regulieren Expressionslevel, aber auch Funktion des Proteins, das nicht nur als Cdk-Inhibitor wirkt, sondern auch Funktionen in der Regulation von Zellmotilität und Apoptose wahrnimmt. Darüber hinaus kann es unter bestimmten Voraussetzungen sogar Cdks aktivieren und nicht als Tumorsuppressor, sondern als Onkoprotein fungieren.

Phasen der Zellteilung

Eukaryotische Zellteilungen erfolgen in sequenzieller Abfolge diskreter Phasen, welche die Verdoppelung des Genoms und seine präzise Aufteilung in die Tochterzellen sicherstellen. Die DNA-Replikation findet während der S-Phase (DNA-Synthese) statt und die Aufteilung des Genoms erfolgt in der M-Phase (Mitose und Cytokinese) (Abb. 1). Die beiden Phasen sind durch die „Gap“-Phasen (gap: Zwischenraum) G1 und G2 getrennt. Die Entscheidung für eine weitere Zellteilung wird normalerweise in einem definierten Zeitfenster in der G1-Phase getroffen. Bis zu einem Zeitpunkt in G1, dem Restriktionspunkt [1], ist eine Stimulation durch Mitogene oder Wachstumsfaktoren notwendig, um Zellen zur Teilung zu stimulieren. Bei deren Fehlen oder dem Überwiegen antiproliferativer Signale verlassen die Zellen den Zellzyklus in G1. Sie können die Teilungen transient (G0-Phase, Ruhephase) oder permanent (z.B. Seneszenz oder terminale Differenzierung) beenden. Ruhende Zellen können zur erneuten Proliferation stimuliert werden und dann in die G1-Phase zurückkehren. Der Übertritt des Restriktionspunktes macht Zellen unempfindlich gegenüber der Abwesenheit von Wachstumsfaktoren

oder der Anwesenheit von Differenzierungssignalen [1], wodurch die Entscheidung für eine Zellteilung irreversibel wird.

Cyclin-abhängige Kinasen – die Motoren der Zellzyklusmaschinerie

Zentrale Übergänge im eukaryotischen Zellzyklus werden durch die oszillierende Aktivität von Cyclin-abhängigen Kinasen (Cyclin dependent kinases – Cdks) gesteuert. Diese Serin/Threonin-Proteinkinasen bestehen aus mindestens zwei Untereinheiten, der katalytischen Cdk-Untereinheit und der zur Aktivierung notwendigen Cyclin-Untereinheit. Zellzyklusregulatorische Cyclin/Cdk-Komplexe werden jeweils zu spezifischen Zeitpunkten des Zellzyklus aktiviert (Abb. 2) und ihre periodische Aktivierung, aber auch Inaktivierung ist für das Durchlaufen des Zellzyklus notwendig.

Cdk-Inhibitoren – molekulare Bremsen der Zellproliferation

Cyclin-abhängige Kinasen können von unterschiedlichen Mechanismen reguliert werden. Neben Cyclin-Bindung, Stabilität

der Untereinheiten und Lokalisation des Komplexes regulieren auch inhibitorische und aktivierende Phosphorylierungen der Cdk-Untereinheit ihre katalytische Aktivität. Für die G0/G1/S-Übergänge und bei der Kontrolle des Restriktionspunktes spielt besonders die Regulation durch das Binden Cdk-inhibitorischer Proteine eine zentrale Rolle.

Zwei Familien strukturell unterschiedlicher und funktionell andersartiger Cdk-Inhibitoren wurden in Säugetierzellen beschrieben, die Ink4- und die Cip/Kip-Proteine (siehe Box 1, Seite 24). Das vom *CDKN1B*-Gen codierte Cip/Kip-Protein p27^{Kip1} spielt eine zentrale Rolle in der Kontrolle des Restriktionspunktes [2]. Es dient dabei als zentrale Plattform zur Integration unterschiedlicher mitogener und antiproliferativer Signale, die über p27 auf die Zellzyklusmaschinerie wirken und die Entscheidung zwischen Proliferation und Ruhephase bestimmen. Dabei werden besonders Expressionslevel, Lokalisation und Funktion von p27 reguliert [2].

Regulation der p27-Synthese

Obwohl auch die Transkription von *CDKN1B* reguliert werden kann, unterliegen die zellzyklusabhängigen Veränderungen der p27-Menge vor allem posttranskriptionellen Kontrollmechanismen.

Die Translation von p27 wird durch Sequenzen in der 5'-untranslatierten Region (5'-UTR) der mRNA reguliert. Diese

Region enthält auch eine interne Initiationsstelle der Translation, eine Internal Ribosomal Entry Site (IRES). In nicht proliferierenden, ruhenden Zellen ermöglicht die IRES eine effiziente p27-Translation, auch wenn die generelle Protein-Biosynthese durch Inhibition der Cap-abhängigen Translation wenig effizient erfolgt [3].

Die Translation der *CDKN1B*-mRNA kann auch durch Micro-RNAs (miRNAs) inhibiert werden. Die miRNAs miR221 und miR222 binden an die 3'-UTR und können die p27-Translation hemmen [2].

Regulation der p27-Proteolyse

Die Stabilität von p27 verändert sich in der G1-Phase dramatisch. Während das Protein in der frühen G1-Phase relativ stabil ist, wird es bei Überschreiten des Restriktionspunktes instabil (Abb.2) [2].

Der Abbau von p27 erfolgt durch das Ubiquitin-Proteasom-System. Dabei können unterschiedliche Ubiquitin-Ligasen p27 ubiquitinieren. Am G1/S-Übergang initiiert der SCF^{Skp2}-Ubiquitin-Ligase-Komplex den Abbau von p27. Vorbedingung dazu ist allerdings, dass das Protein an Threonin 187 (T187) phosphoryliert wurde [2]. Paradoxiere Weise erfolgt diese Phosphorylierung durch aktive Cdk2, benötigt also eine aktive Kinase, die selbst effizient durch p27 gebunden und inhibiert wird. Daher war lange unklar, wie der Abbau von p27 beginnen kann, der dann durch einen Feedback-Loop Cdk2/Cyclin frei-

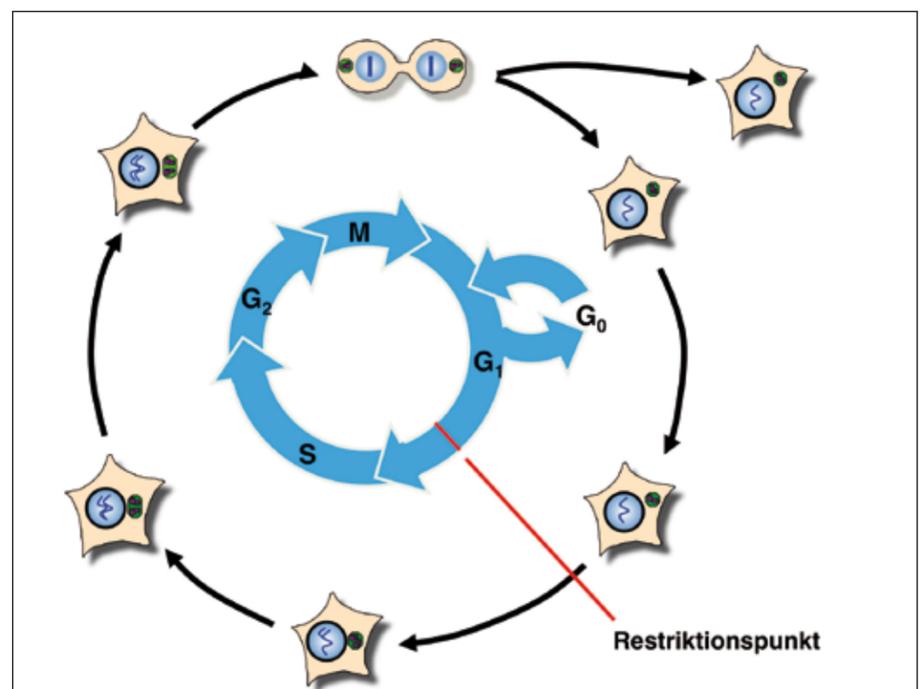


Abb. 1 Der eukaryotische Zellzyklus



Ludger Hengst, geb. 1963 in Wimbern, studierte Biologie in Marburg und promovierte von 1989 bis 1992 am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Anschließend arbeitete er als Postdoktorand und später Research Fellow an der Scripps Clinic and Research Foundation in La Jolla, Kalifornien und war von 1998 bis 2005 Nachwuchsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. 2005 wurde er als Professor für Medizinische Biochemie und Direktor der Sektion für Medizinische Biochemie an das Biozentrum der Medizinischen Universität Innsbruck berufen. Schwerpunkt seiner Forschung sind molekulare Mechanismen der Regulation der Zellproliferation. Ludger Hengst hat den Cdk-Inhibitor p27^{Kip1} entdeckt.



Christoph Dohmesen, geb. 1977 in Mönchengladbach, studierte Biologie an der Philipps-Universität Marburg und promovierte dort 2006 nach einem zweijährigen Aufenthalt an der Süddänischen Universität in Odense. Im Anschluss arbeitete er als Postdoc im Medical Biotechnology Center in Odense. Seit 2008 arbeitet er als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Medizinische Biochemie am Biozentrum der Medizinischen Universität Innsbruck. Er untersucht die zellulären und biochemischen Konsequenzen der Tyrosinphosphorylierung von p27.

setzt. Diese aktive Kinase kann weiteres p27 phosphorylieren und so für den Abbau markieren (Abb.3).

Tyrosinphosphorylierung von p27 reguliert seine Stabilität und Aktivität

Ein Mechanismus zur Initiation des Abbaus von p27 am G1/S-Übergang kann durch eine initiale Phosphorylierung von p27 durch Tyrosinkinasen ausgelöst werden. Die Phosphorylierung von Tyrosin 88 (Y88) von p27 reduziert seine Fähigkeit zur Cdk-Inhibition und auch seine Stabilität [4, 5]. Verschiedene Tyrosinkinasen können diese Phosphorylierung ausführen, darunter Kinasen der Src-Familie [4,5] oder das Onkogen-Produkt BCR-Abl [5].

Die Phosphorylierung von Y88 in der Cdk-bindenden Domäne von p27 löst zwar nicht die Bindung an den Cdk-Komplex, induziert aber eine folgenschwere Strukturveränderung des gebundenen Inhibitors: Eine inhibitorische 3₁₀-Helix von p27 blockiert im unphosphorylierten Zustand die Purin-Bindestelle im aktiven Zentrum von Cdk2. Das verhindert ein Binden des Substrates ATP an die Kinase und inaktiviert diese. Durch Phosphorylierung des zentral in dieser 3₁₀-Helix befindlichen Tyrosin-Restes 88 (Y88) wird die gesamte 3₁₀-Helix aus dem aktiven Zentrum ausgeworfen (Abb.4). Dies führt zu einer teilweisen Aktivierung von an p27 gebundener Cdk2, die nun ATP binden und Substrate phosphorylieren kann (Abb.4). Zu den Substraten zählt interes-



Vakuumprozesse effizient gestalten - mit Chemie-Pumpständen der neuen Generation.

IM VARIO™-BETRIEB
MIT DER PC 3000 VARIO™ SERIE

- automatische, kontinuierliche und punktgenaue Anpassung des Vakuums für kurze Prozesszeiten und hohe Prozesssicherheit
- drehzahl geregelter VARIO-Antrieb für optimale Energieeffizienz und Verlängerung der Membranlebenszeit

IM PARALLEL-BETRIEB
MIT DER PC 500 / 600 NT SERIE

- gleichzeitiger Betrieb von zwei unabhängigen Vakuumprozessen mit nur einem Pumpstand reduziert Kosten, Energie und Platzbedarf pro Arbeitsplatz
- innovativer CVC 3000 Vakuüm-Controller für automatisierte und reproduzierbare Prozessabläufe

Mehr unter www.vacuubrand.com



VACUUBRAND GMBH + CO KG
Alfred-Zippe-Straße 4 · 97877 Wertheim
Tel.: +49 9342 808-0 · Fax: +49 9342 808-450
info@vacuubrand.de · www.vacuubrand.com

Vakuümtechnik im System

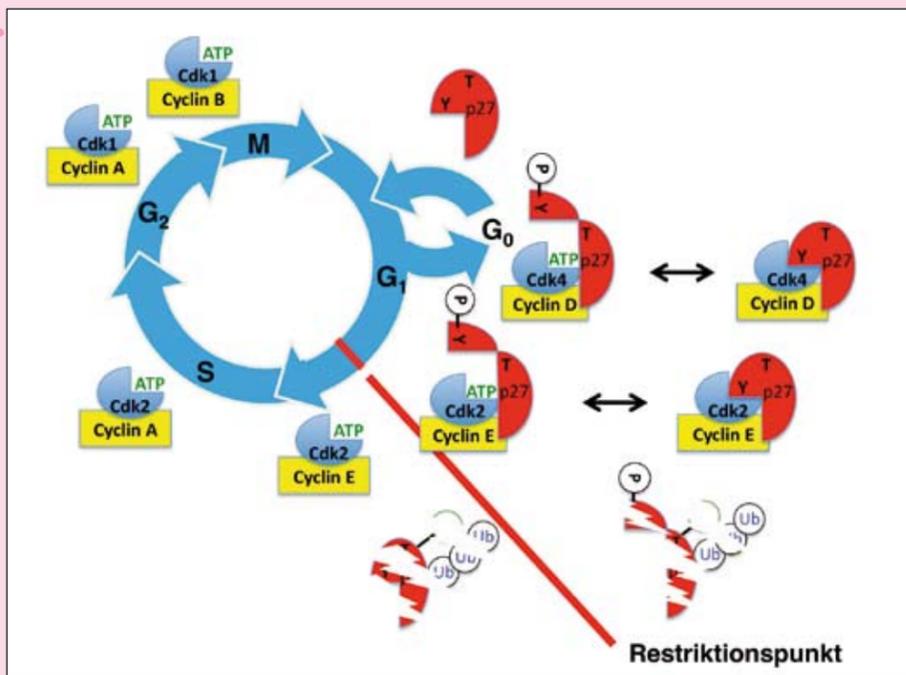


Abb. 2 Regulation des Zellzyklus durch Cdk/Cyclin-Komplexe und p27. Durch Binden von p27 können verschiedene Cdk/Cyclin-Komplexe inaktiviert werden. Phosphorylierung von p27 an Tyrosin Rest 88 ermöglicht der Kinase die ATP-Bindung. Dies schwächt die Inhibition der Cdk-Aktivität durch p27 signifikant.

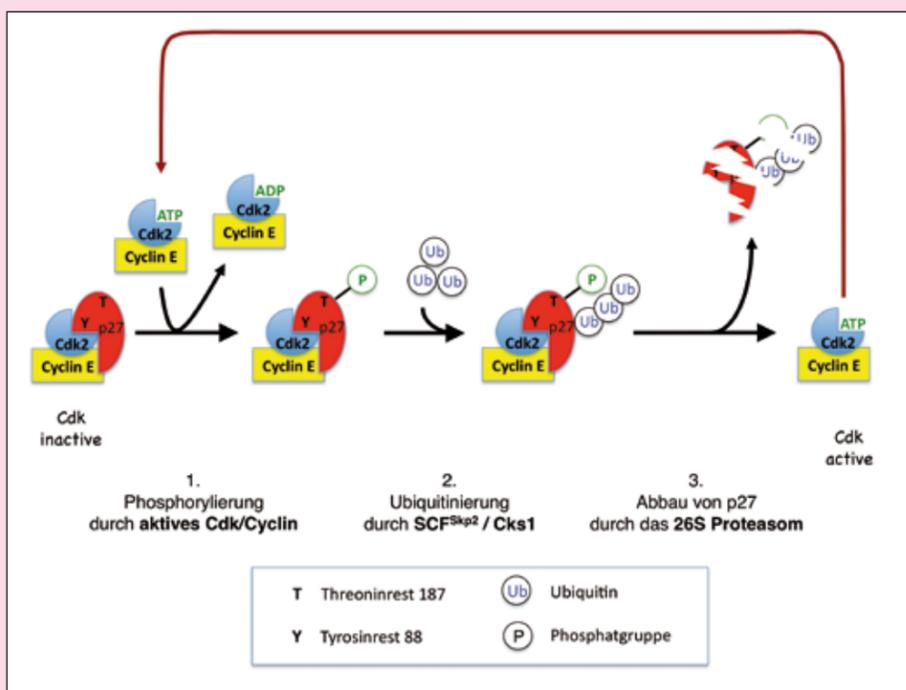


Abb. 3 Feedback-Loop des Abbaus von p27 durch Cdk2-vermittelte Phosphorylierung am G1/S-Übergang. Die Ubiquitinierung durch die SCF^{Skp2}-Ubiquitin-Ligase erfordert eine vorhergehende Phosphorylierung von p27 an Threonin-Rest 187. Freies aktives Cyclin/Cdk2 kann diesen Rest von p27 phosphorylieren und so den Abbau seines eigenen Inhibitors einleiten.

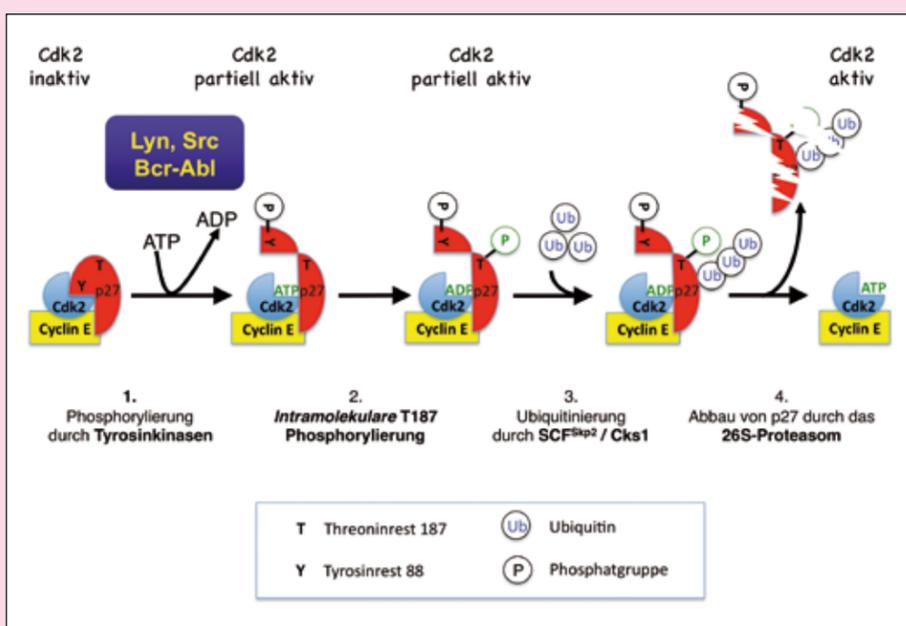


Abb. 4 Modell: Initiierung des Abbaus von p27 durch Tyrosinphosphorylierung. Die Phosphorylierung von p27 an Tyrosin Rest 88 ermöglicht es der Cdk, ATP zu binden und den gebundenen Inhibitor an Threonin Rest 187 zu phosphorylieren. Dies kann die Ubiquitinierung und den proteasomalen Abbau des Inhibitors auslösen.

CKIs: Inhibitoren Cyclin-abhängiger Kinasen

In Metazoen unterscheidet man aufgrund ihres evolutionären Ursprungs, ihrer Struktur, ihrer Wirkungsweise und ihrer Cdk-Spezifität zwei Familien von CKIs.

Die Ink4-Proteine

Vier Proteine bilden diese Familie von Proteinen, die sich durch Ankyrin-Repeat-Strukturen ausweisen. p16^{Ink4a}, p15^{Ink4b}, p18^{Ink4c} und p19^{Ink4d} binden Cdk4 sowie Cdk6 und können dadurch das Binden des Cyclins verhindern. Die vier Ink4-Proteine weisen eine Sequenzidentität von 40 % auf. Interessanterweise kodiert der *Ink4a/Arf*-Lokus ein weiteres Protein: ARF1 (Alternative Reading Frame 1), das ebenfalls als Tumorsuppressor agiert, indem es den p53-Antagonisten Mdm2 inhibiert.

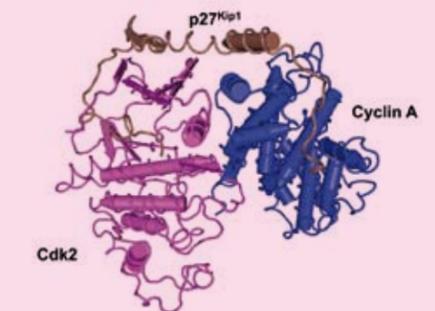


Struktur von p16^{Ink4a} – gebunden an Cdk6

Die Abbildung zeigt die AS 10-134 von p16^{Ink4a} (volle Länge: 156 AS) und AS 10-48 und 57-301 von Cdk6 (volle Länge: 326 AS). MMDB ID: 9460 nach [15].

Die Cip/Kip-Proteine

Die Familie der Cip/Kip-Proteine besteht aus p21Cip1/Waf1/Sdi1 (kodiert von *CDKN1A*), p27^{Kip1} (*CDKN1B*) und p57^{Kip2} (*CDKN1C*). Den Proteinen ist eine aminoterminal Domäne von ca. 90 Aminosäuren gemeinsam, welche die Interaktion mit Cyclinen und Cdk vermittelt und sich in diskrete Cyclin- und Cdk-Bindedomänen aufteilt, die durch eine Linker-Helix verbunden sind. Die Bindung der intrinsisch unstrukturierten Proteine (IUPs) beginnt durch Assoziation mit dem Cyclin und folgt dann einem Faltung-durch-Bindung-Mechanismus [16]. Cip/Kip-Proteine werden vornehmlich in der G0/G1/S-Phase des Zellzyklus exprimiert und regulieren so die Aktivität von Cyclin D-, E- und A-Komplexen. Der C-Terminus der Proteine unterscheidet sich und ermöglicht es zum Beispiel, p21, PCNA zu binden und dadurch die Prozessivität der DNA-Replikation zu regulieren.



Struktur von p27^{Kip1} – gebunden an CyclinA-Cdk2

Die Abbildung zeigt ein N-terminales p27^{Kip1}-Fragment (AS: 25-93; volle Länge: 198 AS), welches die Cdk-inhibitorische Domäne enthält. Von Cyclin A ist ein Fragment von AS 175-432 (volle Länge: 423 AS) gezeigt und ein Cdk2-Fragment von AS 13 bis 298 (volle Länge: 298 AS). MMDB ID: 49840 nach [14].

anterweise der gebundene Inhibitor selbst, der jetzt im Komplex effizient an Threonin 187 phosphoryliert wird. Diese Phosphorylierung ermöglicht die Ubiquitinierung durch die Ubiquitin-Ligase SCF^{Skp2}. Der ubiquitinierte Inhibitor wird vom Proteasom abgebaut, wodurch ein aktiver Cdk-Komplex freigesetzt wird (Abb. 3 und 4). Aktive, freie Cdk2-Komplexe können in Folge verstärkt p27 in anderen Cdk-Komplexen phosphorylieren und so einen positiven Feedback-Loop aufbauen, der zum effizienten Abbau von p27 führt (Abb. 3). Damit ändert sich die Stabilität von p27 dramatisch, sodass auch bei Auftreten antimitogener Signale p27 nicht akkumulieren kann, bis Cdk2 am Ende der Mitose inaktiviert werden. Somit kann in der Regel p27 erst wieder in der nächsten G1-Phase akkumulieren. Dieser Feedback-Loop trägt zur Unumkehrbarkeit des Restriktionspunktes bei. Die Abhängigkeit des p27-Abbaus von seiner Phosphorylierung durch aktive Cdk2 stellt ein attraktives Modell dar, in dem die SCF-Skp2-vermittelte p27-Proteolyse am Restriktionspunkt als Schalter wirkt, der eine schnelle, unumkehrbare Cdk-Aktivierung am G1/S-Übergang ermöglicht (Abb. 2, 3 und 4).

Interessanterweise verringert die Phosphorylierung der p27 Tyrosine 88 und 89

seine Affinität für Cdk2 nur geringfügig [5], während die Affinität zu Cdk4-Komplexen zunimmt [6]. Im Gegensatz zu anderen Cdk/Cyclin-Paaren bindet Cyclin D nicht spontan an Cdk2 (Cdk4 und 6). p27 kann hier als molekulare Klammer die Komplexbildung ermöglichen und so Cdk2 sogar aktivieren. Phosphorylierungen von p27 an den Threoninen 157 und 198 durch Kinasen wie PKB/Akt erhöhen die Effizienz dieser Komplexassemblierung [7]. Ob diese Komplexe katalytisch inaktiv oder aktiv sind, hängt von der Phosphorylierung der Tyrosine 74 und 88 von p27 ab [5, 7].

Cdk-unabhängige Aktivitäten von p27

Die Funktion von p27 beschränkt sich nicht nur auf die mechanistisch gut verstandene Regulation des Zellzyklus durch Cdk-Bindung. Eine weitgehend Cdk-unabhängige Aktivität von p27 stellt seine Rolle in der Zellmigration dar, einem Prozess, der auch für die Invasion und Metastasierung von Tumorzellen eine Rolle spielt. Besonders zytoplasmatisches p27 kann Cdk-unabhängig Zellmigration beeinflussen. In normalen, ruhenden Zellen befindet sich das meiste p27 im Zellkern. Über seine NLS (Nukleäre Lokalisations-

Sequenz) und NES (Nukleäre Export-Sequenz) pendelt p27 zwischen Zellkern und Zytoplasma. Phosphorylierung durch AKT/PKB inaktiviert die NLS und trägt zudem über 14-3-3-Protein-Bindung zur zytoplasmatischen Lokalisation von p27 bei [2]. Je nach zellulärem Kontext kann eine Hemmung oder Stimulation der Zellmotilität durch p27 beobachtet werden. So inhibiert zytoplasmatisches p27 in Fibrosarkomzellen und normalen Fibroblasten die Migration durch Binden an das Protein Stathmin. Ebenfalls hemmt p27 den Übergang von der mesenchymalen zur amöboiden Zellbewegung in Fibroblasten. Dieser Prozess ermöglicht den Zellen sonst eine Migration auch durch kompakte Zellverbände [8].

Im Gegensatz dazu stimuliert zytoplasmatisches p27 in hepatozellulären Karzinomzellen die Zellmigration durch seinen Einfluss auf die GTPase Rac. Zudem inhibiert p27 RhoA, indem es seine Aktivierung durch GEF (GTP Exchange Factor) verhindert, was ebenfalls fördernd auf die Zellmigration wirkt (Übersicht: [2]).

Die Rolle von p27 in der Apoptose

p27^{Kip1} spielt auch eine komplexe Rolle in der Apoptose. So wurde zum Beispiel gezeigt, dass die Spaltung von p27 und p21 durch Caspasen die Cdk2-Aktivität steigert, was wiederum das apoptotische Programm verstärkt [9]. Andererseits schützt

p27 normales Gewebe vor einer exzessiven Apoptose in Rahmen einer Entzündungsreaktion [10]. In Leukämiezellen wurde gezeigt, dass die Überexpression von p27^{Kip1} die Apoptose inhibieren kann, indem es bereits die Freisetzung von Cytochrom C sowie die Aktivierung der Procaspase-3 verhindert, was zur Resistenz gegenüber Chemotherapeutika führen kann [11]. Zudem kann LKB1/AMPK über p27 die Entscheidung zwischen Autophagie und Apoptose beeinflussen [12].

Vor Kurzem wurde eine Cdk-unabhängige proapoptische Rolle von p27 identifiziert. So ist p27 für den von dem pharmakologischen Proteasominhibitor Argyrin A induzierten und Caspase-3 vermittelten Zelltod notwendig [13]. Die hierfür verantwortlichen Mechanismen sind allerdings noch ungeklärt.

p27-Expression als Tumormarker

Die p27-Expression ist ein Marker für die klinische Entwicklung humaner Tumore mit prognostischem und prädiktiv therapeutischem Potenzial. Niedrige (nukleäre) p27-Proteinmengen werden häufig in einem breiten Spektrum von malignen, humanen Tumoren wie z.B. Karzinomen der Brust, des Dickdarms oder der Prostata vorgefunden [2]. Die reduzierten p27 Level korrelieren mit einer gesteigerten Aggressivität der Tumorerkrankungen.

p27 – Das Wichtigste in Kürze

- p27 wird in normalen und malignen Zellen durch vielfältige Signalübertragungswege reguliert.
- Der proteasomale Abbau von p27 wird durch verschiedene Mechanismen und Ubiquitin-Ligasen reguliert.
- Die mikro-RNA-vermittelte Inhibition der p27-Translation kann zur Reduktion von p27 in humanen Tumoren beitragen.
- Tyrosinphosphorylierung von p27 – unter anderem durch onkogene Kinasen wie BCR-Abl oder Kinasen aus der Src-Familie – vermindert die Cdk2-Inhibition. Der Inhibitor des Cyclin/Cdk2-Komplexes wird zum Substrat dieser Kinasen. Zudem transformatiert die Phosphorylierung den Inhibitor zu einem möglichen Aktivator Cyclin-abhängiger Kinasen.
- p27 kann die Zellmotilität durch verschiedene Protein-Interaktionen beeinflussen.
- Die p27-Level sind in den häufigsten und tödlichen humanen, epithelialen Tumoren reduziert, was mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

Da Funktion, Lokalisation und Stabilität von p27 durch posttranslationale Modifikationen bestimmt werden und p27 durch Tyrosin-Phosphorylierung sogar von einem Tumorsuppressor zu einem Onkoprotein transformiert werden kann, erscheint es wichtig, in Zukunft Lokalisation und Modifikationen von p27 in die prognostischen und prädiktiven Analysen mit einzubeziehen. So könnte zum Beispiel die Tyrosin-Phosphorylierung von p27 mit einer Behandelbarkeit von bestimmten Tumoren durch Tyrosin-Kinase-Inhibitoren korrelieren und der therapeutische Erfolg durch Bestimmen der Y88-Phosphorylierung möglicherweise vorhergesagt und mit verfolgt werden.

Literatur

- [1] Pardee, A.B. (1974) *Proc Natl Acad Sci USA* 71, 1286-90
- [2] Chiu, I.M. et al. (2008) *Nat Rev Cancer* 8, 253-67
- [3] Kullmann, M. et al. (2002) *Genes Dev* 16, 3087-99
- [4] Chiu, I. et al. (2007) *Cell* 128, 281-94
- [5] Grimmmer, M. et al. (2007) *Cell* 128, 269-80
- [6] Kardinal, C. et al. (2006) *Blood* 107, 1133-40
- [7] Larrea, M.D. et al. (2008) *Mol Cell Biol* 28, 6462-72
- [8] Berton, S. et al. (2009) *Mol Cell Biol* 29, 5031-45
- [9] Levkau, B. et al. (1998) *Mol Cell* 1, 553-63
- [10] Ophascharoensuk, V. et al. (1998) *Nat Med* 4, 575-80
- [11] Eymen, B. et al. (1999) *Oncogene* 18, 1411-8
- [12] Liang, J. et al. (2007) *Nat Cell Biol* 9, 218-24
- [13] Nickeleit, I. et al. (2008) *Cancer Cell* 14, 23-35
- [14] Russo, A.A. et al. (1996) *Nature* 382, 325-31
- [15] Russo, A.A. et al. (1998) *Nature* 395, 237-43
- [16] Lacy, E.R. et al. (2004) *Nat Struct Mol Biol* 11, 358-64

→ Ludger.Hengst@i-med.ac.at
 → Christoph.Dohmesen@i-med.ac.at

www.Pipettendoktor.de

Tut der Pipette etwas weh - gibts schnelle Hilfe von www.Pipettendoktor.de



High-End Technik
für einen schnellen und reibungslosen Service

12-Kanal Waagen
modernster Bauart.

Schnelle 5- und 6 stellige
Waagen zur Kalibrierung auch für kleinste Volumina ab 0,1µl

Desinfektion
aller Pipetten mit Barrycidal 36



BIOHIT

Innovating for Health

Zertifiziert nach **DIN EN ISO 9001** und **DIN EN ISO 13485**

Akkreditiert nach **DIN EN ISO/IEC 17025**
DAR Registriernummer: **DKD-K-49901**

Hotline 06003 8282 25

Kalibration und Reparatur

von Pipetten, Dispensern, Pipettierhilfen, Steppern, Büretten und Spritzen **sämtlicher Hersteller** nach **DIN/ISO 8655**

Unser Team ist spezialisiert auf:

Abimed • Biohit • Biomérieux • Brand • Capp • Dr. Lange • Eppendorf • Finnpiquette • Gilson
Hamilton • Hirschmann • HTL • Jencons • Matrix • Neolab • Ortho Bivue • Ovation • Rainin
Roth • SLG • Socorex • StarLab • 3M ... und weitere!



Vollklimatisiertes
Kalibrationslabor

EDV gestützte Temperatur-, Luftdruck- und Feuchteerfassung, inkl. online Datenverrechnung in der Kalibrationssoftware

Kalibriert werden alle Pipetten mit original Pipettenspitzen
(Auf speziellen Wunsch auch mit Fremdspitzen)

Kalibrationsreport
nach DIN/ISO 8655 T6 (Standard)
oder DKD Kalibrierschein (Auf Anfrage)

Validierte Software
mit Erinnerungsfunktion zum nächsten Serviceintervall



knigge



Foto: Alexander Heimann

Es ist so schwer, weil es so leicht erscheint

Deutsche Manager sollten die lockere Art der Amerikaner nicht unterschätzen

Dirk Janowitz, Redaktion Südhessen Woche des Darmstädter Echo

Geschäfte mit Amerikanern? Nichts leichter als das. Die sind doch immer gut drauf und genauso wie wir. „Diese Einschätzung zeugt von einer riskanten Ahnungslosigkeit“, erklärt Markus Frasch (47), Geschäftsführer der AppliChem GmbH in Darmstadt. Die Firma exportiert seit 1995 Bio-Chemikalien in die USA. Schwerpunkte sind Missouri, Kalifornien und die Ostküste.

„Es ist für den deutschen Manager oft gerade deshalb so schwer, sich im US-Business zurechtzufinden, weil es so leicht erscheint“, weiß der 47 Jahre alte Amerika-Experte (im Bild rechts). „Das Miteinander scheint auf den ersten Blick dem unseren ähnlich, aber sehr schnell werden Unterschiede deutlich, die sich dann als geschäftliche Stolperfallen erweisen können“, ergänzt Wolfgang Sipos (50) (im Bild links), Leiter Business Development bei AppliChem, die 2004 in Cheshire (Connecticut) eine eigene Niederlassung eröffnete und in diesem Jahr nach Boca Raton (Florida) verlegt wurde. „Die Deutschen sollten die oft lockere, offene Art der Amerikaner am Verhandlungstisch nicht unterschätzen“, rät Sipos.

Schon bei „small talks“, die sich im „Land der unbegrenzten Möglichkeiten“ bereits vor den offiziellen Geschäftsbesprechungen meist von selbst ergeben, ist Vorsicht geboten. „Die Amerikaner gelten zwar als kontaktfreudig, aufgeschlossen und unkompliziert, aber wer bei einem simplen ‚How are you?‘ tatsächlich erzählen möchte, wie es ihm geht, erntet fragende Gesichter“, sagt Sipos. Es wird lediglich ein „I am fine“ oder „Fine, thanks“ erwartet. „Ausführliche Familien- oder gar tragische Krankheitsgeschichten sind ebenso verpönt wie das Nachhaken“, so der 50-Jährige. Tabu sind auch Themen, die Meinungsunterschiede zutage fördern könnten: Politik, Religion, Rassendiskriminierung, Abtreibung und Waffenbesitz.

Unkomplizierter ist es bei der Begrüßung. Da es in der amerikanischen Sprache nur ein „you“ gibt, reden sich die Geschäftspartner meist mit dem Vornamen an. „Das Nice to meet you“ – „Ich freue mich, Sie kennenzulernen“ klingt zwar für deutsche Ohren stereotyp, ist aber ein Muss“, bestätigt Frasch. Bei der ersten Begegnung wird der US-Manager sicherlich fragen: „Where are you from?“ Da sich die Amerikaner eher weniger in deutscher Geografie auskennen, sollte der Gast eine großzügige Verbindung zu bekannten Städten herstellen. So blickte Wolfgang Sipos in strahlende Gesichter, als er seinen Gesprächspartnern erzählte, dass sich das Unternehmen, für das er arbeite, in der Nähe von Heidelberg befindet. Ob die Begeisterung für die Stadt darauf zurückzuführen ist, dass das Europäische Hauptquartier der US-Armee dort seinen Sitz hat, oder ob es an Elvis Presley liegt, der in Heidelberg ein Jahr als Soldat stationiert war, weiß Sipos nicht zu sagen. Als weitere Städte und Gebiete sind den Amerikanern neben Köln auch München und der Schwarzwald bekannt.

Unbekannt sind den Managern in der „Neuen Welt“ Neid und Missgunst, weil es keine akzeptierten Charaktereigenschaften sind. Und mit Staunen betrachten sie die Anzahl der Feier- und Urlaubstage in Deutschland. Auch die in Deutschland übliche Trennung nach dem Muster „Dienst ist Dienst und Schnaps ist

Schnaps“ ist unbekannt. In den USA können beide eine harmonische „Ehe“ eingehen. „Und so kommt es nicht selten vor, dass komplette Arbeitsteams nach einem harten Geschäftstag miteinander Sport treiben oder zum Essen gehen“, erklärt Frasch.

Am Verhandlungstisch wird in sachlichem Ton Punkt für Punkt behandelt und abgehakt. Sind sich die beiden Delegationen über die geschäftlichen Modalitäten im Grunde einig, so gilt bei den Amerikanern „Time is money“. Dann können die Verhandlungen schnell zu Ende gehen, ein Vertragsabschluss beim ersten Treffen ist keine Ausnahme. Fünf-Jahrespläne sind unüblich, einer Ergebniskontrolle nach drei Monaten wird der Vorzug gegeben. Daher sind kurzfristig überprüfbare Ziele an der Tagesordnung, die vom deutschen Manager auf jeden Fall schriftlich protokolliert werden sollten. „Geht es allerdings nicht nach den Vorstellungen der Amerikaner, so können sich die Gespräche auch über Tage und Wochen hinziehen und letztendlich auch scheitern“, erinnert sich Sipos. Um das zu verhindern, sollte der deutsche Manager zu einem positiven Verhandlungsklima beitragen und bei Arbeitspausen und Einladungen entspannt über angenehme Dinge plaudern. Bei den Treffen ist es üblich, Gastgeschenke zu überreichen. Besonders beliebt sind deutsche Spezialitäten, Schnaps aus dem Schwarzwald, Gebäck, Schokolade, Pralinen, Gummibärchen, selbst gemachte Marmelade oder eingelegte Früchte. Einer optimistischen Sicht der Dinge wird einem kritischen Standpunkt gegenüber der Vorzug gegeben. Dabei erzählen Amerikaner gern Geschichten, die sie selbst erlebt haben.

An eine amüsante Anekdote erinnert sich Wolfgang Sipos auch heute noch gern

Es war ein Freitag, als er zum ersten Mal in Amerika am Verhandlungstisch saß, businessmäßig korrekt gekleidet in Anzug, weißem Hemd und Krawatte, und er traute seinen Augen kaum: Die neuen Geschäftspartner in spe hatten sich wohl im Kleiderschrank „vergriffen“. Sie empfingen den Deutschen in Jeans und T-Shirts und mit grinsenden Gesichtern. „Ich hatte keine Ahnung vom Casual Friday“, schmunzelt Sipos. „Aber meine Gegenüber ließen mich nicht lange mit meiner Verwunderung allein und klärten mich über den lässigen, zwanglosen Freitag auf, der in den 50er-Jahren in den USA entstanden ist, um von dem üblichen strengen Dress-Code abzurücken. So darf freitags legere oder sportliche Kleidung getragen werden, um sich von den Zwängen des Büroalltags zu lösen und sich auf das nahende Wochenende einzustimmen. Und natürlich nahmen sie es mir nicht übel, dass meine ersten Schritte auf dem ameri-

Professionelle IN-VITRO DIAGNOSTIK mit Schnelldiagnostica von DIAGONAL

Leistungsmerkmale

- Nach neuestem Standard produzierte Schnelltests
- Testdurchführung und – auswertung ohne Laborgeräte
- Sicher – zuverlässig – anwenderfreundlich – preiswert
- 18–24 Monate Mindesthaltbarkeit bei Lieferung



DiaView CrP	✓	DiaView Helicobacter pylori	✓
DiaView FOB	✓	DiaTest Micro-Albumin	✓
DiaTest hCG	✓	DiaView Mononucleose	✓
DiaView hCG	✓	DiaView Strep A	✓
DiaTest hCG ultra	✓	DiaView Troponin I	✓

Diagonal GmbH & Co. KG
Havixbecker Straße 62
D-48161 Münster

Tel.: +49 (0)25 34/970-216
Fax: +49 (0)25 34/970-258
info@diagonal-online.com

www.diagonal.de

knigge

kanischen Markt total „overdressed“ begannen.

„Weniger nachsichtig sind die Amerikaner beim Thema sexuelle Belästigung. Auch wenn ein Schulterklopfen von Mann zu Mann in der Öffentlichkeit zum guten Ton gehört, sollten sich Männer Frauen gegenüber mit Blicken, Berührungen und Bemerkungen komplett zurückhalten“, rät Frasch. Ein anzügliche Kompliment wird sehr schnell falsch verstanden. Echter Humor hingegen wird hoch geschätzt. Auch von der Sekretärin des Gastgebers, die die deutschen Manager als erste Ansprechpartnerin mit wichtigen Informationen versorgen kann, die für einen erfolgreichen Gesprächsverlauf nötig sind.

„Den Einstieg in die Geschäftsverhandlungen mit einer witzigen Bemerkung zu beginnen, heißt nicht, dass das Thema nicht mit der gebührenden Ernsthaftigkeit angegangen würde. Im Gegenteil: In den Augen der Amerikaner dient Gelassenheit der Sache, und genau das will der deutsche Manager mit seiner humorvollen Einleitung rüberbringen“, ist sich der USA-Experte sicher.

Amerikanern wird oft das zielstrebige „get right down to business“ vorgehalten. Sie wiederum werfen genau diese unmittelbare Art zum Wesentlichen zu kommen den Deutschen vor. „Und sie haben zum Teil recht“, sagt Frasch. Deutsche kommunizieren zu direkt und versuchen ihre Herangehensweise am Verhandlungstisch

durchzudrücken. Doch dies kommt – so der AppliChem Geschäftsführer – bei den Amerikanern schlecht an. Sie empfinden den Eingriff in ihre Lösungskultur als unhöflich, demotivierend und besserwisserisch und fühlen sich durch dieses Verhalten in ihrem Nationalstolz verletzt.

Die in der Unabhängigkeitserklärung definierten unveräußerlichen Rechte „Leben, Freiheit und das Streben nach Glück“ haben auch nach über 200 Jahren nichts von ihrer Aktualität eingebüßt. Im Geschäftsleben tauchen sie als Selbstverwirklichung, Gleichheit und Streben nach Anerkennung auf. Deutsche Manager, die im amerikanischen Markt geschäftlich erfolgreich sein wollen, sollten diese Bedürfnisse respektieren.

Ein „Great“ bedeutet nicht immer großartig“

Zweitveröffentlichung mit freundlicher Unterstützung des WirtschaftsEcho



Interview



Markus Frasch (47, oben) ist Geschäftsführer, Wolfgang Sipos (50, unten) ist Leiter Business Development der AppliChem GmbH in Darmstadt. Die Firma exportiert seit 1995 Bio-Chemikalien in die USA.



Vor Fettnäpfchen muss man sich in Acht nehmen – Absprachen immer schriftlich festhalten

Wirtschaftsecho Herr Frasch, Herr Sipos, gibt es einen Kardinalfehler im Umgang mit amerikanischen Geschäftsleuten?

Sipos Wenn man sich als gesitteter Mensch normal benimmt, gibt es prinzipiell keine Probleme oder Situationen, die in einer Sackgasse enden. Vor Fettnäpfchen muss man sich natürlich in Acht nehmen, insbesondere wenn es um Themen wie Religion, Sex oder den 11. September geht. Wer den Film „Borat“ gesehen hat, erkennt vieles wieder, was Tabuthemen in den USA betrifft. Im Geschäftsleben sollte man möglichst zu Beginn Konditionen und Erwartungshaltungen abklären. Uns ist es leider schon passiert, dass wir Projekte bis in viele Details geplant haben, bis sich herausstellte, dass unser Angebot Welten von den Forderungen der Gegenseite entfernt war. Hier sind wir nach etlichen Verhandlungstagen frustriert auseinandergegangen. Wir mussten auch lernen, dass ein „Great“ nicht immer großartig bedeutet.

Was wäre Ihr Tipp, um einen Kardinalfehler zu vermeiden?

Frasch Beim Small Talk sollte man eben die Tabuthemen vermeiden. Und auch wenn ein noch so toller Einstieg mit einer wundervollen Präsentation erfolgt – und das können die Amerikaner besser als wir –, kurz zurück zu den Basics und abgleichen, ob der Rahmen, in dem man sich bewegt, auf beiden Seiten passt. Für den Fall der Fälle ist es ratsam, alles schriftlich zu fixieren. Auch Handnotizen von Besprechungen sollen schon bei Gerichtsverhandlungen ausschlaggebend gewesen sein. Daher empfiehlt es sich, Absprachen beziehungsweise Gesprächsinhalte in irgendeiner Form festzuhalten. Je öfter das Wort „Great“ fällt, umso genauer sollte man auf Zwischentöne achten, um rechtzeitig zu erkennen, dass die Stimmung schon am Kippen ist.

Was kommt bei den Amerikanern besonders gut an?

Sipos Mit Sicherheit die typisch deutschen Eigenschaften, was Qualität und Zuverlässigkeit betrifft. Made in Germany hat auch in den USA immer noch eine gewisse Bedeutung. Auch sollte man durchaus Interesse an amerikanischen Gegebenheiten zeigen bei Themen wie Sport oder Geschichte, ihnen eine Bestätigung dazu geben, auf was sie stolz sind. Sich über amerikanische Produkte freuen und diese zu kennen, entlockt dem einen oder anderen Amerikaner auch heute noch die erstaunte Frage: Do you have those things in Germany? Lädt der amerikanische Geschäftspartner zu sich nach Hause ein, was bei Geschäftsverhandlungen nicht selbstverständlich ist, ist es gut, das Familienleben hochzuhalten. Aus einem unserer ersten Kontakte in den USA hat sich mittlerweile eine echte Freundschaft entwickelt, sodass es auch schon zum „Urlaubs austausch“ der Kinder gekommen ist. Wenn man so weit vorgedrungen ist, gibt es wirklich kaum noch Probleme, sondern nur „Challenges“.

Welche Fehler machen Amerikaner häufig im Umgang mit Deutschen?

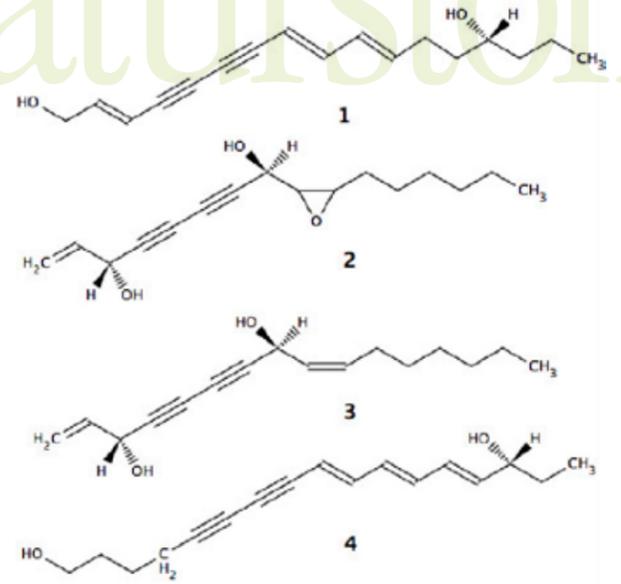
Frasch Wir haben oft eine gewisse Überschätzung der eigenen Fähigkeiten erlebt, und dass man die Deutschen für etwas rückständig hält – Old Europe eben. Die Erwartung als Amerikaner bestimmt man und die anderen müssen folgen, ist dem gemeinsamen Ziel nicht unbedingt zuträglich. Oft erwarten Amerikaner, dass Dinge nach Schema F ablaufen und sind dann relativ hilflos, wenn weder Plan A noch Plan B angewendet werden können – über Plan C wird dann nicht nachgedacht, sondern man widmet sich Neuem und lässt den Deutschen schon mal links liegen. Alles in allem aber funktionieren die Beziehungen zwischen Amerikanern und Deutschen sehr gut.

Das Interview führte Dirk Janowitz

Zweitveröffentlichung mit freundlicher Unterstützung des WirtschaftsEcho



Naturstoff



Das sardonische Lächeln

Zu den giftigsten Pflanzen Europas gehört der Wasserfenchel aus der Gattung der Doldenblütler. Er verursacht immer noch tödliche Vergiftungen beim Mensch. Der auf Sardinien vorkommende Wasserfenchel (z.B. *Oenanthe crocata*) besitzt eine gewisse ethnopharmakologische Bedeutung, ist er doch wahrscheinlich identisch mit der berühmt berüchtigten neurotoxischen Pflanze, die im vorrömischen Sardinien bei der rituellen Tötung älterer Menschen herhalten musste. Nach Berichten antiker Historiker nämlich wurden Alte, die für sich alleine nicht mehr sorgen konnten, mit dieser Pflanze vergiftet und danach entweder von hohen Felsen gestürzt oder einfach totgeschlagen. Die durch das Gift verursachte Gesichtskontraktion bewirkt ein schiefes Lächeln, das als „risus sardonicus“ – sardonisches Lachen – in der lateinischen und griechischen Literatur gut dokumentiert ist. Den Zuschauern wurde damit offenbar vorgegaukelt, die Betroffenen gingen lächelnd in den Tod.

Bei den giftigen Inhaltsstoffen der Oenanthe-Arten handelt es sich vor allem um Polyacetylenalkohole wie das Oenanthe Toxin (1). Aus *O. fistulosa* und *O. crocata* wurde von G. Appendino und seiner Arbeitsgruppe (J. Nat. Prod. 2009, 72, 962-965) neben 1 das Diacetylenepoxid 2, das weit verbreitete Falcarindiol 3 und das Dihydrooenanthe Toxin (4) isoliert.

Polyacetylenische Neurotoxine wirken wahrscheinlich wie das Sesquiterpen PicROTOXIN (aus der Scheinmyrte), indem es an die GABA-Rezeptoren bindet und damit Krampf erzeugend und Atem lähmend wirkt. Die Polyacetylene verursachen im Gegensatz zu anderen Toxinen keinen unangenehmen Geschmack (z.B. bitter, brennend), ja die Wurzeln von *O. crocata* schmecken sogar angenehm süßlich und verursachen eine rauschähnliche Benommenheit. Diese Pflanze enthält auch die größten Mengen an Polyacetylenen, und deshalb besteht eigentlich kein Zweifel, dass es sich bei jenem in der antiken medizinischen Literatur beschriebenen, ominösen „*herba sardonica*“ um eben diese Pflanze handelt.

→ GS

Dampfsterilisation gut und günstig einfach und effektiv

HMC Europe GmbH
 ☎ +49 8633 50 54 205
 www.HMC-Europe.com

darwin09

Darwin als Botaniker

Inspirationen auch für die Bionik

Prof. Dr. Thomas Speck,
Botanischer Garten der Universität Freiburg,
Kompetenznetze Biomimetik und BIOKON e.V.

**Der technische Pflanzenhalm
und biologische Vorbilder**

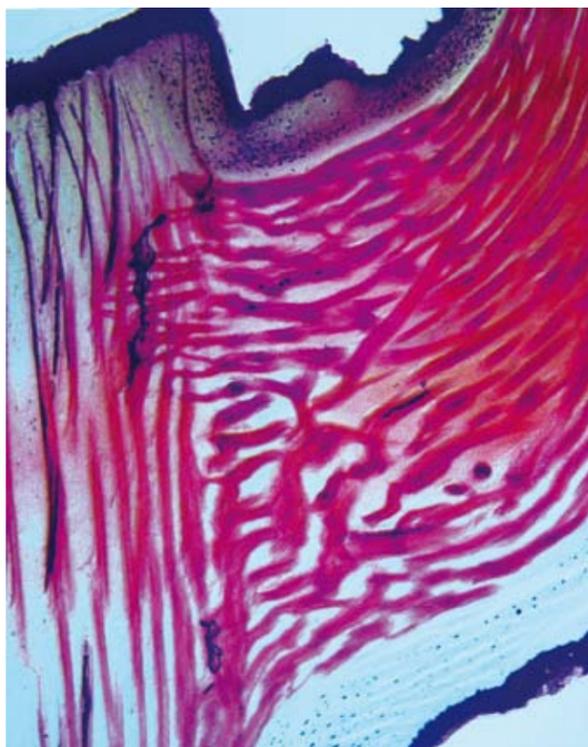
Wenn man mit offenen Augen durch die Tieflandregenwälder Französisch Guyanas oder die Buchenwälder Rügens geht, fällt einem immer wieder auf, in welcher hervorragender und teilweise auch überraschender Weise Pflanzen und Tiere durch die während der Evolution ablaufenden Prozesse der Mutation, Rekombination und Selektion an die jeweils herrschenden Umweltbedingungen angepasst sind. Das vor 150 Jahren von Charles Darwin in seinem epochalen Werk „On the origin of species by means of natural selection“ vorgelegte Erklärungskonzept, das in der Folge zur synthetischen Evolutionstheorie vervollständigt wurde, erlaubt es, den Ablauf der der Evolution zu Grunde liegenden Gesetzmäßigkeiten zu verstehen.

Für mich als interdisziplinär arbeitenden Botaniker und Bioniker wird erst durch Darwins Überlegungen ein quantitativer Zugang zum Verständnis der Entstehung der komplexen Form-Struktur-Funktions-Zusammenhänge im Laufe der fast 4 Milliarden Jahre biologischer Evolution möglich. Spannend ist hier vor allem die Tatsache, dass die in der Evolution durch nicht zielgerichtete Prozesse entstandenen biologischen Strukturen dennoch im Rahmen der Selektion hochgradig und meist multifunktional adaptiert und optimiert sind. Hierdurch kamen hoch effiziente Lösungen zu Stande, die auch für eine Übertragung in technische Anwendungen, wie sie die Bionik anstrebt, vielfältige Möglichkeiten eröffnen. Gerade die Multifunktionalität, d.h. die Tatsache, dass eine Struktur bzw. ein Organ verschiedene Funktionen ausüben muss, und die Gegebenheit, dass die Evolution stets auf Bestehendem aufbaut und somit evolutive Veränderungen immer von vorhandenen Vorläuferstrukturen ausgehen, führt zu nicht selten überraschenden, stets aber hochgradig funktionsfähigen Ergebnissen. Sie können vollkommen neue Lösungsansätze für die Entwicklung bionisch-technischer Produkte und Verfahren liefern.

Wir beschäftigen uns in der Plant Biomechanics Group mit der evolutiven Entstehung und quantitativen Analyse komplexer Strukturen und Funktionen von Pflanzen und mit der Übertragung unserer Entdeckungen auf innovative bionisch-technische Produkte. Im Rahmen unserer Forschungsprojekte stießen wir immer wieder auf Arbeiten von Charles Darwin, der sich in seinen letzten Lebensjahrzehnten intensiv mit verschiedenen, auch heute noch aktuellen botanischen Fragestellungen beschäftigt hat. Seine Beobachtungsgabe, sein Geschick bei experimentellen Untersuchungen und seine klare Analyse komplexer Struktur-Funktions-Zusammenhänge sind auch aus heutiger Sicht beeindruckend.

Pflanzliche Wuchsformen und bionische Faserverbünde

Den ersten intensiven Kontakt mit den botanischen Arbeiten von Charles Darwin hatte ich während der Untersuchung der Evolution pflanzlicher Wuchsformen. Ziel dieser Arbeiten war es, zu verstehen, wie sich selbsttragende Bäume und Sträucher von halb-selbsttragenden Spreizklimmern und nicht selbsttragenden Lianen unterscheiden und sich im Laufe der Erdgeschichte evolviert haben. Hierbei erwiesen sich die von Charles Darwin 1875 bzw. 1880 veröffentlichten Bücher „The movement and habits of climbing plants“ und „The power of movements in plants“ als hochinteressante Anregung. Dies gilt vor allem für die Untersuchung nicht selbsttragender Pflanzen, die vielfach unabhängig in der Evolution entstanden sind. Unsere Untersuchungen zeigten, dass Lia-



Längsschnitt durch Verzweigung eines Drachenbaums

nen steife Jugendtriebe besitzen, die es den Pflanzen erlauben, den Abstand zu neuen Verankerungsstrukturen zu überbrücken. Nach der durch windende Stämme, Ranken, Haken oder Haftwurzeln erfolgten Verankerung an einer Trägerstruktur kommt es im Zuge der Individualentwicklung zu tiefgreifenden Veränderungen der Stammstruktur. Dies führt dazu, dass alte Lianenachsen extrem biege- und torsionsflexibel sind und so den Bewegungen der Trägerbäume passiv nachgeben können. Bei selbsttragenden Bäumen hingegen sind die jungen Zweige biegeflexibel, wodurch sich bei Wind die Segelfläche der Krone verringert und die Windbiegekraft drastisch reduziert wird. Im Zuge des sekundären Dickenwachstums bilden sich dann zunehmend biegesteife Äste und Stämme aus, die es den älteren Teilen des Baums erlauben, hohe mechanische Lasten zu tolerieren. Bei Spreizklimmern, die sich in der umgebenden Vegetation „auflehnen“, bleiben Stammstruktur und mechanische Eigenschaften während des gesamten Lebenszyklus weitgehend konstant. Untersuchungen an Bambus und Pfahlrohr, die sich bei hoher mechanischer Stabilität durch extremen Leichtbau auszeichnen, und den mit geringstem Materialaufwand stabilisierten Schachtelhalmen führten in Zusammenarbeit mit dem ITV Denkendorf zur Entwicklung und Patentierung des „Technischen Pflanzenhalms“. In diesem bionischen Leichtbau-Faserverbundmaterial sind Faseranordnung, Faserverteilung und der



Faserstruktur eines verzweigten technischen Faserverbundes

Faser-Matrix-Übergang nach dem Vorbild von Bambus- und Pfahlrohrhalmen optimiert. Zudem wurden – inspiriert durch den Winterschachtelhalm – in die Wände des „Technischen Pflanzenhalms“ Funktionskanäle eingebracht. In diesen können Versorgungs-, Sensor- oder Steuerleitungen verlegt werden, wodurch dieses bionische Produkt zumindest teilweise die Multifunktionalität der biologischen Vorbilder gewinnt. In aktuellen Forschungsprojekten wird die Struktur der Verzweigungsstellen von Drachenbäumen und baumförmigen Kakteen analysiert, die als Ideengeber für die Entwicklung verzweigter bionischer Faserverbundmaterialien dienen können.

Selbstreparierende bionische Beschichtungen

Die Beschäftigung mit den auch von Darwin intensiv studierten Lianen hat darüber hinaus zu weiteren bionischen Entwicklungen geführt. Die durch das Dickenwachstum bei holzigen Lianen ausgelösten Veränderungen der Stammstruktur führen unter anderem dazu, dass es bei einigen Arten – wie der zur Gattung *Aristolochia* gehörenden Pfeifenwinde – zu Spannungsrissen in einem unter der Rinde liegenden verholzten Festigungszylinder kommt. Wenn sich diese Risse bis an die Stammoberfläche ausbreiten würden, wären sie ideale Eingangspforten für Pilzsporen und Bakterien. Eine solche



Querschnitt durch Lianenachse (*Aristolochia brasiliensis*)



Der Autor mit Riesenbambus und technischem Pflanzenhalm

Thomas Speck, geb. 1957 in Karlsruhe, studierte Biologie an der Universität Freiburg, wo er 1990 promovierte. Er habilitierte sich 1996 für Botanik und Biophysik. 2002 folgte er dem Ruf an die Universität Freiburg für Funktionsmorphologie und Bionik. Dort ist er Leiter des Botanischen Gartens und der dortigen Plant Biomechanics Group. Prof. Speck war sechs Jahre Präsident des Verbandes der Botanischen Gärten e.V. und ist u.a. Sprecher des Baden-Württembergischen Kompetenznetzes Biomimetik, das sich als Schnittstelle zwischen Forschung und Industrie mit dem Ziel des Technologie-Transfers versteht.

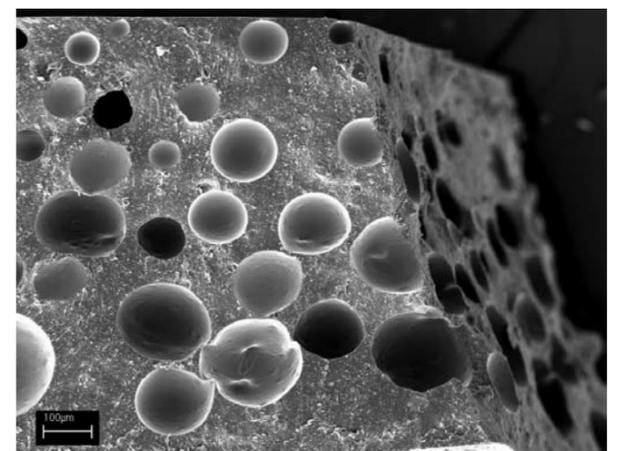
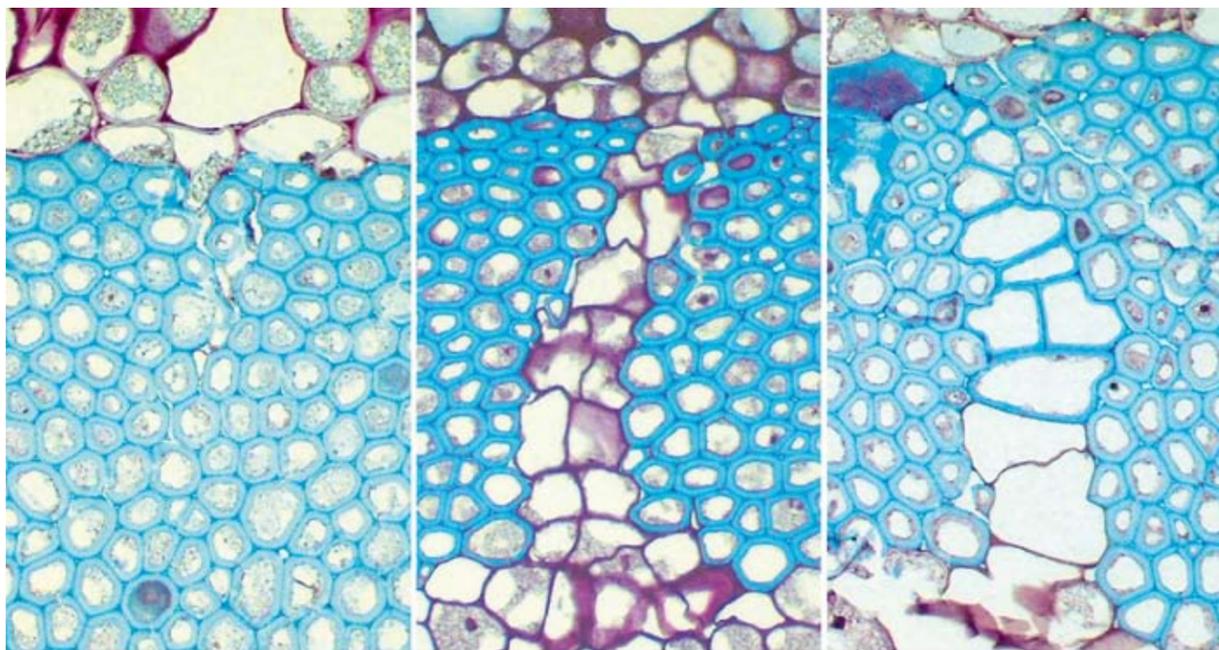
Rissausbreitung wird dadurch verhindert, dass diese Pflanzen im Laufe der Evolution ein Reparatursystem entwickelt haben, das die inneren Risse höchst effizient verschließt. Hierbei quellen zunächst die unter Innendruck (Turgor) stehenden Zellen der äußeren Rinde in die Risse und versiegeln diese. Später beginnen sich die Reparaturzellen zu teilen, wodurch die Risse, die sich durch das Dickenwachstum vergrößern, stets geschlossen bleiben. In Zusammenarbeit mit der Firma prospective concepts und der EMPA Dübendorf gelang es, diesen Selbstreparatureffekt auf technische Schäume zu übertragen und zu patentieren. Diese selbstreparierende bionische Schaumbeschichtung kann bei pneumatischen, d.h. durch Luftdruck stabilisierten Strukturen, den Luftaustritt bei Löchern von bis zu 5 mm um mehr als 3 Größenordnungen verlangsamen.

Neuartige bionische Haftsyste

Zwei weitere, ebenfalls von Kletterpflanzen und den bereits von Darwin beschriebenen Bewegungen und Anhaftungsvorgängen inspirierte Projekte beschäftigen sich mit der Analyse permanenter Haftstrukturen von Wildem Wein und Efeu. Ziel ist es, ausgehend von diesen hochfesten, die Oberflächenstrukturen des Haftsubstrats in exzellenter Weise nutzenden Haftorganen, neuartige bionische Haftstrukturen zu entwickeln. In diesen Kooperationsprojekten werden der hierarchische Aufbau der Haftpads und Ranken des Wilden Weins sowie der Haftwurzeln des Efeus von der Makro- bis zur Nanoebene quantitativ untersucht und der chemische Aufbau der Klebesubstanzen analysiert. Ziel ist die Entwicklung eines neuartigen, hochfesten Klebesystems mit Methoden der molekularen Bionik.

Bionische Kabeleinführungen

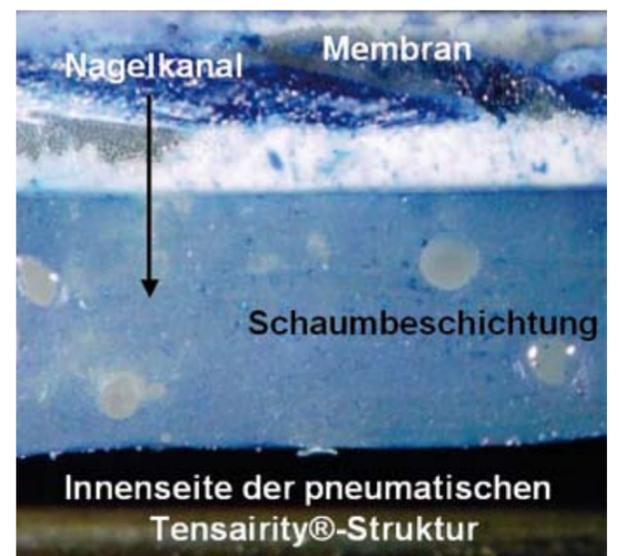
Auch bei der in Zusammenarbeit mit der Firma Rittal durchgeführten Entwicklung bionischer Kabeldurchführungen, die den schnellen Austausch von mit Steckern



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Selbstreparaturschaums



Verschiedene Stadien der Selbstreparatur beim biologischen Vorbild und Tensairity®-Brücke



Membran mit selbstreparierender Schaumbeschichtung

versehenen Kabeln in Schaltschänken erlauben und gleichzeitig den Zutritt von Wasser und Staub in den Schaltschrank verhindern, kamen wir in Kontakt mit einem weiteren botanischen Werk Darwins. In seinem 1875 erschienen Buch „Insectivorous Plants“ konnte Darwin die Existenz fleischfressender Pflanzen nachweisen und beschrieb die Fangstrategien verschiedener fleischfressender Pflanzen. Bei der Venusfliegenfalle klappen – ausgelöst durch die Berührung eines Beutetiere – die beiden Hälften des Fangblatts von einer in die andere stabile Konfiguration und das Blatt umschließt die Beute. Die bistabilen Fangblätter waren ein Vorbild für die Entwicklung einer auf einem doppelten Klappmechanismus beruhenden bionischen Kabeldurchführung.

Obwohl sich Charles Darwin selbst nie als Botaniker betrachtete, kann man sich aufgrund der Vielzahl seiner bahnbrechenden botanischen Entdeckungen nur der Aussage von Heslop-Harrison anschließen, der 1959 schrieb: „Yet were origin and the works preceding it eliminated from his achievement, Darwin would remain one of the most outstanding biologists of the 19th century, on the credit of his botanical work alone ...“

→ thomas.speck@biologie.uni-freiburg.de

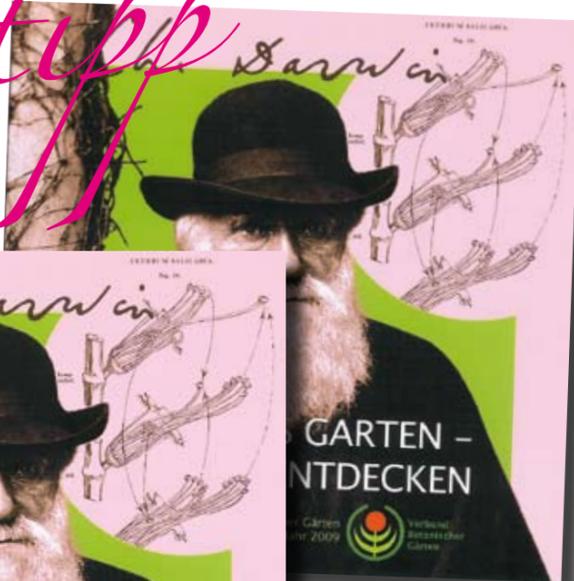
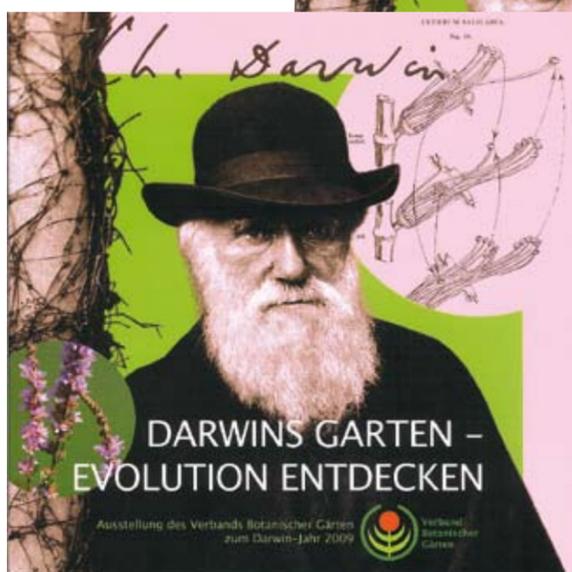
Die hier vorgestellten Projekte der Plant Biomechanics Group Freiburg wurden im Rahmen verschiedener Förder- und Stipendienprogramme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg (MWK-BW), der Landesstiftung Baden-Württemberg, der Deutschen Bundesstiftung Umwelt und EU-Interreg gefördert, denen hier gedankt sein soll.

Weiterführende Literatur

Bionik, Biomechanik und Funktionsmorphologie
M. Miłwič, T. Speck, O. Speck, T. Stegmaier & H. Planck (2006) Biomimetics and technical textiles: solving engineering problems with the help of nature's wisdom. *American Journal of Botany* 93: 1295-1305.
M. Rüggeberg, I. Burgert & T. Speck (2009) Structural and mechanical design of tissue interfaces in the Giant Reed *Arundo donax*. *The Royal Society Journal Interface*, doi:10.98/rsif.2009.0273.
T. Speck, R. Luchsinger, S. Busch, M. Rüggeberg & O. Speck (2006) Self-healing processes in nature and engineering: self-repairing biomimetic membranes for pneumatic structures. In: Brebbia, C.A. (ed.) *Design and Nature III*, 105-114. WIT Press, Southampton.
T. Speck & O. Speck (2008) Process sequences in biomimetic research. In: Brebbia, C.A. (ed.) *Design and Nature IV*, 3-11. WIT Press, Southampton.
T. Steinbrecher, E. Danninger, D. Harder, T. Speck, O. Kraft & R. Schwaiger (2009) Quantifying the attachment strength of climbing plants: a new approach. *Acta Biomaterialia*, doi:10.1016/j.actbio.2009.10.003.

Darwin und die Botanik
J. Heslop-Harrison (1958) Darwin as a Botanist. In Barnett, S.A. (ed.) *A Century of Darwin*. Heinemann, London.
S. Schneckenburger & R. Omlor (eds.) (2009) *Darwins Garten – Evolution entdecken*, Selbstverlag VBG, Darmstadt & Mainz.

Buchtipps



Wer mehr über Charles Darwin und seine Bedeutung für die Botanik erfahren möchte, sei auf das vom Verband Botanischer Gärten – begleitend zur Darwin-Ausstellung 2009 – herausgegebene Büchlein „Darwins Garten – Evolution entdecken“ verwiesen, das zum Preis von 4,- Euro in vielen Botanischen Gärten oder – zzgl. Versandkosten – direkt vom Verband Botanischer Gärten erworben werden kann (siehe weiterführende Literatur).

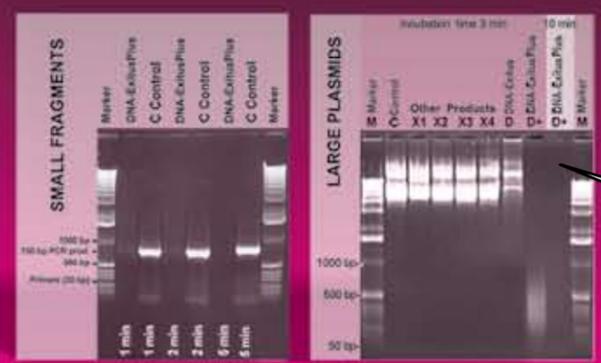
Verband Botanischer Gärten e.V. | c/o PD. Dr. Stefan Schneckenburger
Botanischer Garten der Technischen Universität Darmstadt
Schnittspahnstr. 3-5 | D-64287 Darmstadt

...die totale DNA-Dekontamination funktioniert!!!



auch
INDIKATORFREI

4t Mathies + Traut - Darmstadt



Wir haben erstmals die Lösung für eine absolut 100%ige DNA-Dekontamination: das völlig neue DNA-ExitusPlus, das im Vergleich zu den herkömmlichen Produkten DNA und RNA schnell und effizient zerstört und gleichzeitig keine korrosiven Eigenschaften aufweist.
ALSO: ● nicht korrosiv ● nicht giftig ● optimal für PCR-Arbeitsplätze ● dekontaminiert Oberflächen, Laborgeräte, Kunststoff, Glas und Pipetten

AppliChem

BioChemica Chemica Synthesis Service



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



Prof. Dr. Jürgen Brickmann

Doppelkopf & Schrumpfbein

Evolutionsspiele im Embryo

Prof. Dr. Paul G. Layer,
Professor für Entwicklungsbiologie und Neurogenetik
am Fachbereich Biologie der TU Darmstadt

Wer im Darwin-Jahr glaubt, es ließe sich in der Evolutionsforschung nur noch über Darwins Bart streiten, sieht sich getäuscht. Unter der Decke brodelt es mächtig zwischen Evolutions- und Entwicklungsbiologen und die Lehrbücher werden um das Kapitel **EvoDevo erweitert. Es will ausdrücken, dass **Evolutionary Theory** ohne **Developmental Biology** unvollständig bleibt.**

Wie entstehen neue Tierstämme wirklich?

Mit der Befruchtung eines Eies durch ein Spermium wird ein Individuum mit einer neuen genetischen Ausstattung begründet. Dieser Organismus muss während seiner Embryonal- und Juvenilphase zunächst heranwachsen. Dabei könnte sich zeigen, dass dieses Individuum sich in gewissen Eigenschaften von seinen Artgenossen deutlich unterscheidet. Es muss sich nun gegenüber den Individuen seiner eigenen und denjenigen anderer Arten behaupten. Falls die jeweiligen Umstände es begünstigen, wird sich dieses Individuum zusammen mit einem geeigneten Partner vermehren und möglicherweise eine neue Population und schließlich eine neue Art begründen. Dies ist *Speziation* (Artbildung) aufgrund natürlicher Selektion und stellt die Lehre der so genannten *Populationsgenetik* dar, die von Evolutionsbiologen ab den 40er-Jahren formuliert wurde. Für die Entstehung nah verwandter Arten (Mikroevolution) sind diese Abläufe einleuchtend. Bis heute strittig blieb jedoch die Frage, wie es zur Herausbildung der höheren Tiergruppen (Makroevolution) kommen konnte wie etwa zur Entstehung von Wirbellosen und Wirbeltieren oder auch nur von Echsen und Schlangen, also generell den Verzweigungen im gesamten Stammbaum.

Kambrische Explosion – Explosion der Tierstämme

Ein wesentlicher Grund, die Mechanismen der Makroevolution zu hinterfragen, ergibt sich aus dem Fossilienbefund. Das Alter weltweiter Funde versteinerner Tiere und Pflanzen aus tiefen Erdschichten lässt sich recht genau bestimmen. Auf der etwa 4,6 Milliarden Jahre alten Erde hat organisches Leben vor ungefähr 3,8 Milliarden Jahren eingesetzt. Während dieser ewig langen Zeiträume ist die Entwicklung des gesamten Stammbaums von Tieren und Pflanzen alles andere als gleichmäßig verlaufen, vielmehr sind im Verlauf der Evolution viele Tierarten ebenso plötzlich und massenhaft aufgetaucht, wie andere verschwunden sind. Eine fulminante Periode, die so genannte kambrische (Arten)-Explosion, hat sich vor etwa 550 Millionen Jahren am Übergang vom Präkambrium zum Kambrium ereignet. In dieser Epoche sind teilweise skurrile Tierarten aufgetaucht, welche *de facto* alle Baupläne zeigten, nach denen die Systematiker die heute

noch lebenden Tierarten gliedern: radiärsymmetrische, bilaterale, insektenartige genauso wie auch schon wirbeltierartige. Die meisten Tierbaupläne sind daher wohl innerhalb einer eher kurzen Zeitspanne (< 2% von 3,8 Mrd. Jahren) entstanden. Dieses Faktum einzuordnen, gibt der klassischen Evolutionsbiologie bis heute Rätsel auf.

EvoDevo kann „Makro-Sprünge“ molekular erklären

Obwohl die frühen Evolutionsbiologen des 19. Jahrhunderts allesamt Embryologen gewesen waren, hat sich mit der Erkenntnis der Trennung von Keim- und Somabahn und der Entwicklung der Chromosomen- und Genkonzepte die *populationsgenetische* Evolutionsschule herausgebildet. Auch unter *synthetischer* bzw. *neodarwinistischer Theorie* firmierend, gestand sie der Embryonalentwicklung keinerlei Bedeutung mehr im Evolutionsgeschehen zu. Die Fortschritte in der Entwicklungsgenetik seit den 70er-Jahren haben den Blick der Evolutionsbiologen jedoch wieder – nolens volens – auf die Embryologie gelenkt. Diese ungemein produktiven Forschungsfelder konnten einfache Mechanismen aufzeigen, wie es zu Übergängen zwischen sehr unterschiedlichen Tiergruppen als Folge von wenigen Mutationsereignissen gekommen sein könnte. Vor allem während der ganz frühen Embryonalentwicklung eines Tieres können geringe genetische Veränderungen große Wirkungen haben. Je früher bestimmte Genwirkungen in einem Embryo auftreten, desto genereller ist ihre Wirkung für den entstehenden Organismus, je später, desto spezieller. **Genau dies ist das Geschäft von *EvoDevo*.**

Ein Spiel mit Molekülen, Modulen und Monstern

Die Entwicklungsbiologie fragt, wie genetische Information in lebende Strukturen umgesetzt wird. Nach der Befruchtung muss zunächst festgelegt werden, wo Kopf und Schwanz, wo der Rücken und Bauch zu liegen kommen und was links und rechts im Embryo wird. Um dies molekular zu verstehen, sind zwei entwicklungsgenetische Konzepte besonders bedeutend, nämlich das von konservierten Signalkaskaden und das der Master-Kontrollgene. Zentral für das Verständnis der Wirkungsweise von Genen ist, dass sie an- und abgeschaltet werden

Unruhe bei Darwins Erben

Einhundert Jahre nach Darwins Formulierung der Vorstellungen von der Entstehung der Arten hat die Diskussion über diese Thematik in den letzten Jahren und Jahrzehnten vehement zugenommen. Das liegt einerseits sicherlich daran, dass heute als Folge wissenschaftlich technologischer Fortschritte es neue Einsichtsfenster in das genetische Geschehen gibt, die die Nachvollziehung Darwinscher Konzepte auf molekularer Ebene erlauben und zur synthetischen Evolutionstheorie (auch Populationsgenetik genannt) geführt haben, aber auch damit in Zusammenhang steht, dass man mit zunehmender Einsicht gemerkt hat, was man damit noch nicht erklären kann.

Die Populationsgenetik geht davon aus, dass bei der Entstehung neuer Arten „das Individuum mutiert, die Population evolviert“ (Ernst Mayr) und als Konsequenz, dass dieser Wettstreit (survival of the fittest) unter vermehrungsfähigen und damit erwachsenen Individuen stattfindet. Der Embryonalentwicklung kommt dabei keine Rolle zu. Obwohl es immer auch andere Vorstellungen zum Mechanismus der Evolution gab, hat sich diese Sicht der Evolutionsbiologen in der Schulbiologie vollständig durchgesetzt.

Während man sich kleine Übergänge noch mit den oben erläuterten Mechanismen erklären kann (Mikroevolution; z.B. Schnabelform bei verschiedenen Vogelarten; Flügelmusterungen bei Schmetterlingen), sind die großen Übergänge bis heute kaum zu erklären (Makroevolution; also etwa der Übergang von Reptilien zu Vögeln; oder gar Stammesbeziehungen zwischen Wirbellosen und Wirbeltieren, etc.).

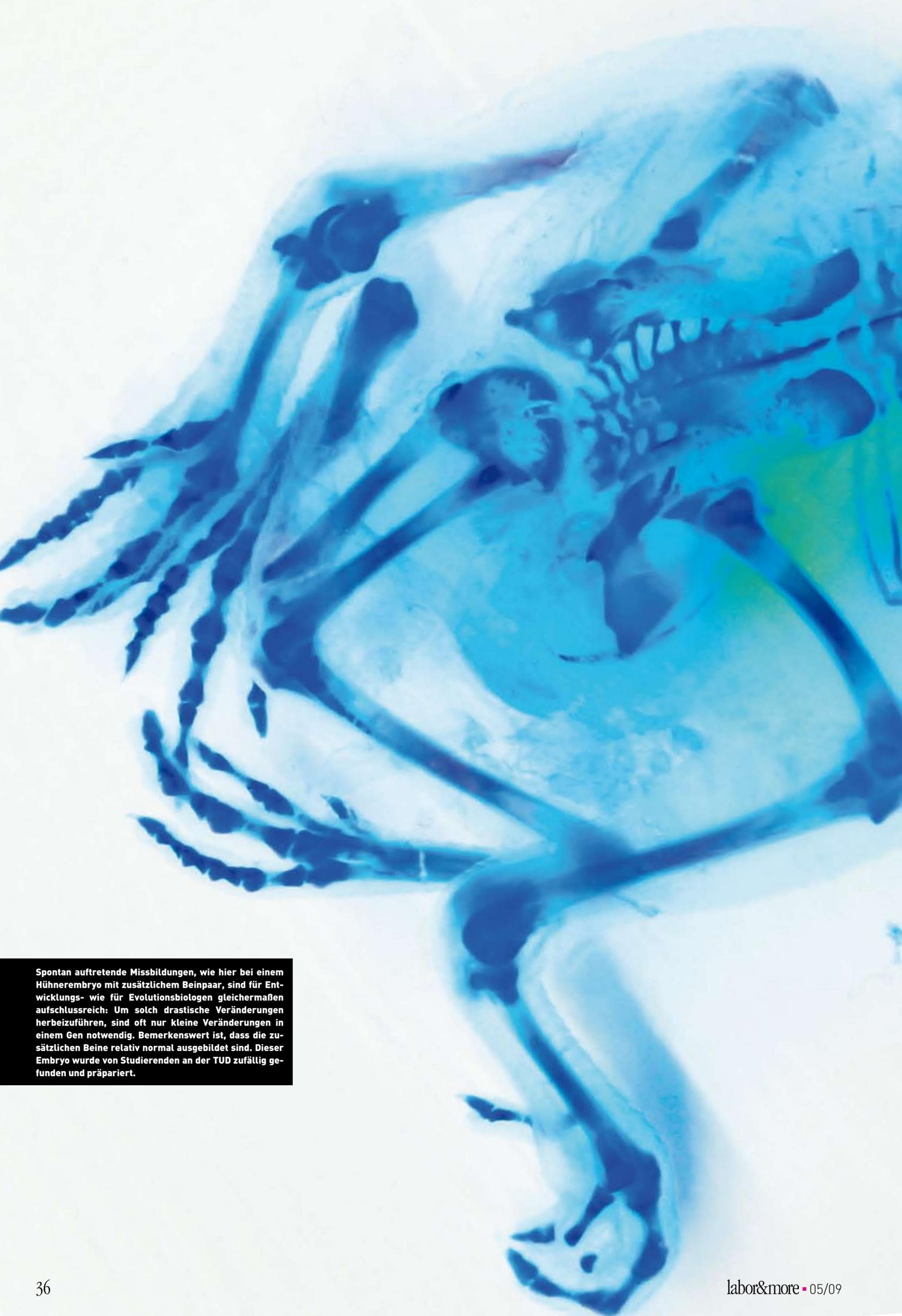
Die Kreationisten sehen hier sozusagen eine Schöpfung auf Raten und propagieren die Ansicht, dass die Arten sich in einem ständig von Gott begleiteten Vorgang verändert und herausgebildet haben. Doch es geht auch ohne diesen Ansatz.

Heißeste Anwärtler hin auf die Erklärung der Makroevolution sind die Embryologen. Sie erforschen Zusammenhänge zwischen Erbgut (Genotyp) eines Lebewesens und seiner Körpergestalt (Phänotyp). Die Vorgänge während der Ontogenese sollen einen Schlüssel für ein besseres bzw. vollständiges Verständnis evolutionärer Prozesse bereithalten, insbesondere für die Erklärung von Makroevolution dienen. Die Synthese von Erkenntnissen der Erforschung der Entwicklungsbiologie (Ontogenese = Individualentwicklung) der Lebewesen und der kausalen Evolutionsforschung hat zu einer neuen Forschungsrichtung geführt, der „evolutionary developmental biology“, kurz „EvoDevo“.

labor&more fragte einen kompetenten Biologen, den Darmstädter Professor für Entwicklungsbiologie und Neurogenetik Paul Layer, uns über neue Ergebnisse zu berichten.



→ **Paul Layer** wurde 1948 in Beutelsbach (bei Stuttgart) geboren. Er studierte 1969–73 Physik in Stuttgart sowie Ernährungswissenschaften in Hohenheim und promovierte 1977–79 an der Universität Konstanz bei F. Hucho über den cholinergen Rezeptor und Cholinesterasen. Von 1977–79 schloss sich ein USA-Aufenthalt als Postdoc an der Stanford School of Medicine an, wo er bei E. Shooter über den Nervenwachstumsfaktor NGF arbeitete. Zurück in Deutschland untersuchte er 1980–1991 die Entwicklung von Gehirn und Auge im Hühnerembryo am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen. Er habilitierte sich an der Universität Tübingen als Heisenberg-Stipendiat für das Fach Zoologie und wurde 1991 an die Technische Universität Darmstadt als C4-Professor für Entwicklungsbiologie & Neurogenetik in den Fachbereich Biologie berufen. Seine Forschungen befassen sich mit embryonalen Funktionen des Neurotransmitters Acetylcholin, sowie mit Methoden zur Züchtung von retinalem Gewebe unter Einsatz geeigneter Stammzellen (Tissue Engineering). Die Kooperation mit chinesischen Wissenschaftlern brachte ihn 1986 und 1990 für ausgedehnte Aufenthalte an das MPG-Gästelabor der Academia Sinica nach Shanghai, weiterhin war er 1999 Gastprofessor für Cognitive & Brain Sciences an der University of Tsukuba in Japan. Neben seinen Lehr- und Forschungstätigkeiten war er aktiv in der universitären Selbstverwaltung als Dekan des Fachbereichs Biologie und als Direktor des Instituts für Zoologie eingebunden. → **JB**



Spontan auftretende Missbildungen, wie hier bei einem Hühnerembryo mit zusätzlichem Beinpaar, sind für Entwicklungs- wie für Evolutionsbiologen gleichermaßen aufschlussreich: Um solch drastische Veränderungen herbeizuführen, sind oft nur kleine Veränderungen in einem Gen notwendig. Bemerkenswert ist, dass die zusätzlichen Beine relativ normal ausgebildet sind. Dieser Embryo wurde von Studierenden an der TUD zufällig gefunden und präpariert.

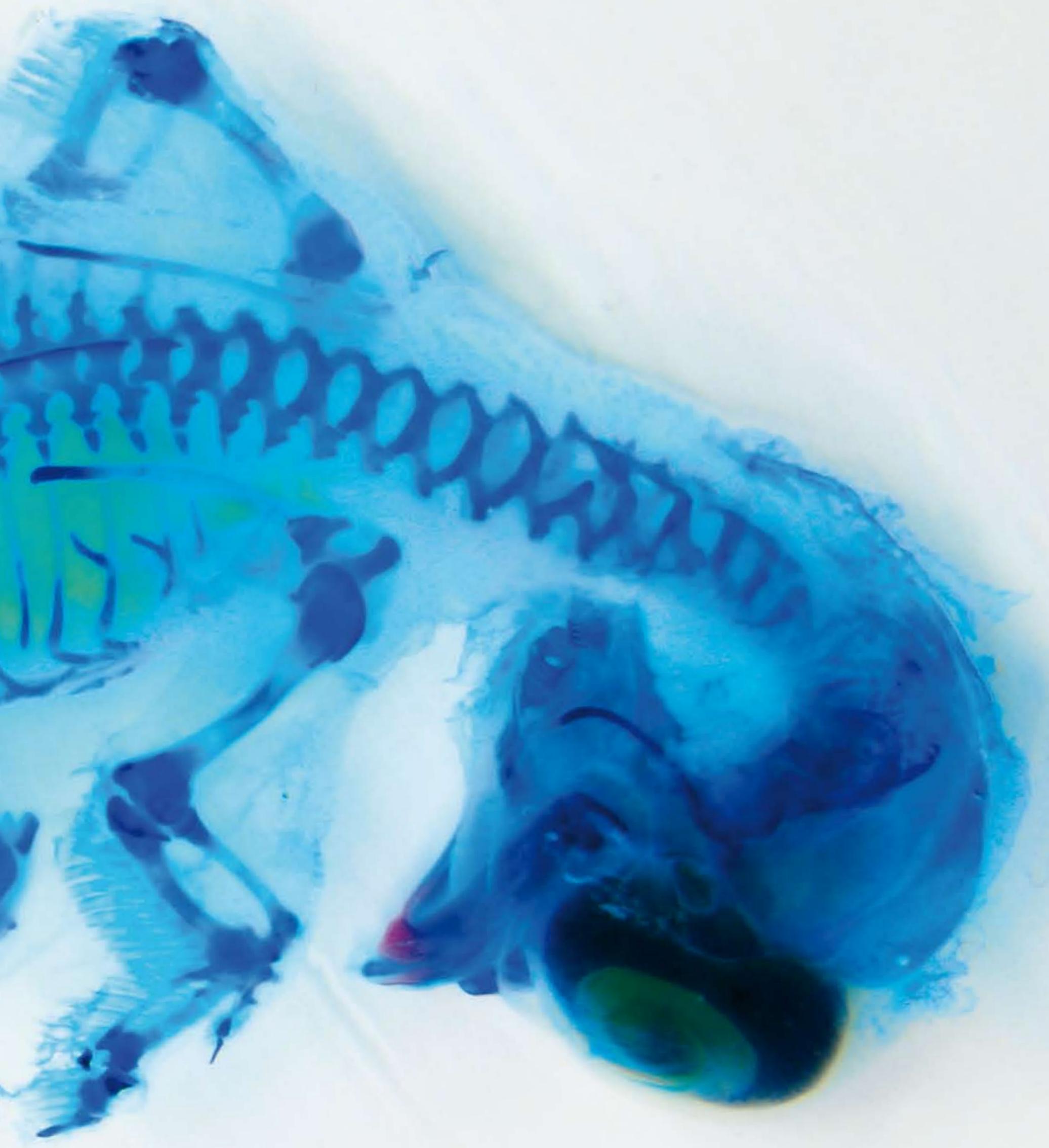




Abb. 1 Doppelkopf eines Hühnerembryos mit vier Augen, wobei die mittleren zwei Augen nicht vollständig getrennt sind. Hier waren wohl weniger augenspezifische Gene, wie z.B. Pax6 (siehe Text) fehlgesteuert, als vielmehr schon ganz frühe Gene, die eine teilweise Zwillingsbildung angeregt hatten.

müssen. Diese zeitliche und räumliche Regulation von Genen erfolgt durch Signalmoleküle (meist Proteine, z.B. Wachstumsfaktoren), die aus einer Zelle selbst oder von anderen Zellen im Organismus stammen. Die hierbei wirksamen Signalwege findet man im ganzen Tier- und Pflanzenreich. Besonders bedeutend für die Frühentwicklung eines Organismus ist es, dass Masterkontrollgene elementare Prozesse im jungen Embryo steuern. Hierzu gehört eine Gruppe von so genannten Hox-Genen, die man in allen Tiergruppen findet. Auch sie sind sehr früh in der Evolution entstanden und blieben offenbar über rund eine Milliarde Jahre hinweg völlig erhalten. Wird ihre jeweilige Wirkung nur gering verändert, so kann dies zu drastischen Veränderungen im entstehenden Embryo führen, wie man es an einem spontan auftretenden zusätzlichen Beinpaar (siehe Centerfoldbild) oder der Bildung eines Doppelkopfes (Abb. 1) bei Hühnerembryonen sehen kann.

Baustelle Auge

Die griechische Mythologie erzählt vom Zyklopen, dem Einäugigen. Wir finden in unseren Hühnerembryonen vermehrt Missbildungen der Augen, finden drei-, vier-, ja fünfäugige Embryonen. Was ist da los? Ein Mitglied der Hox-Genfamilie, das so genannte Pax6-Gen, ist für die Augenentwicklung unverzichtbar. Überall dort, wo dieses Gen angeschaltet wird, ist dies der Befehl für die betroffenen Zellen, genau dort die Baustelle für ein Auge zu eröffnen. Die Informationen zum Bau eines bestimmten Augentyps werden sich aber erst durch nachgeschaltete Signal- und Genkaskaden ergeben müssen. Dieser Befehl gilt praktisch für das gesamte Tierreich, egal, ob es sich um ein Grubenaugen einer Schnecke, das Komplexauge einer Fliege, Augen einer „einfachen“ Muschel oder das Wirbeltierauge einer Maus handelt.

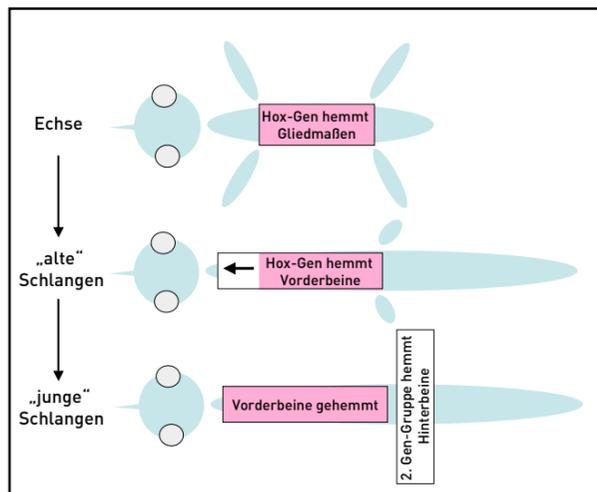


Abb. 2 Wie Schlangen während der Evolution ihre Beine verloren: Nur zwei genetische Veränderungen waren notwendig, um zunächst durch räumliche Ausbreitung der Hox-Genwirkung 1 nach vorne (Pfeil und Schraffur) die Bildung von Vorderbeinen („alte“ Schlangen, z.B. Pythons) und dann durch eine zusätzliche 2. Hoxgenwirkung (magenta unterlegt) das hintere Beinpaar bei jungen Schlangen zu unterdrücken. Gleichzeitig wurde der Rumpf drastisch verlängert.

Vom Verschwinden der Beine

Ein weiteres Beispiel dafür, wie durch Veränderung weniger Schalter(gene) Makroevolution möglich wird, ist die Entwicklung von Gliedmaßen (Beine, Arme, Flügel). Entlang der Längsachse des Embryos, genau an den Positionen der zukünftigen Gliedmaßen, werden einerseits bestimmte Hox-Gene aktiviert, welche deren Bildung einleiten. Ferner werden – wie für den Embryo einer Echse im Schemabild gezeigt (Abb. 2) – zudem zwischen Vorder- und Hinterextremität die Hox-Gene c6/c8 aktiviert, um in diesem Bereich die Bildung weiterer Gliedmaßen zu hemmen. Haben diese Gene vielleicht etwas damit zu tun, dass Schlangen keine Beine haben? Dass es sich beim Übergang von Echsen zu den Schlangen um einen zweistufigen Prozess gehandelt haben muss, weiß man aus fossilen Schlangenfunden, die noch zwei Hinterbeine aufweisen, ebenso wie es bei den primitiven Schlangen wie den Pythons und Boas, noch angedeutet findet. Tatsächlich hat sich die hemmende Wirkung von c6/c8 bei Schlangen räumlich nach vorne über die Lage der Vorderbeine hinaus ausgedehnt (Abb. 2, Mitte). Dass stammesgeschichtlich jüngere Schlangen (z.B. Vipern) auch noch die Hinterbeinanlagen verloren haben, hängt mit einer zweiten Hox-Gengruppe zusammen, welche die Bildung der Hinterbeine vollends unterdrückt.

Einheit in der Vielfalt

Die Entwicklungsbiologie macht einsichtig, wie die Natur mit einer begrenzten Anzahl von Genen und Signalkaskaden alle Organismen gebaut hat, welche in Jahrmilliarden der Evolution entstanden sind. Durch Kombination weniger molekularer Module ließen und lassen sich beliebig viele Organismen wie aus einem Baukasten „basteln“, die wesentlich – was ihre Evolvierbarkeit angeht – nicht durch äußere Merkmale, sondern durch ihren „molekularen Phänotyp“ gekennzeichnet sind. Die faszinierende Vielfalt in der Natur lässt sich also auf eine verborgene Einheit auf molekularem Niveau zurückführen. Im Fachjargon als *deep homology* bezeichnet, hat sie schon der große Goethe erahnt, wenn er sagte „Alle Gestalten sind ähnlich, und keine gleicht der anderen: Und so deutet das Chor auf ein geheimes Gesetz, auf ein heiliges Räthsel.“ (Goethe, 1798 in „Metamorphose der Pflanzen“) Die Natur wirft Wesentliches offenbar nicht weg.

→ Layer@bio.tu-darmstadt.de



Beliebtes Modellsystem der Entwicklungsbiologen: Küken & Ei



Mit einfachen Färbemethoden lässt sich die Normalentstehung oder auch Fehlbildungen des Skeletts im Embryo bis in kleinste Details verfolgen, wie etwa hier beim Zebrafisch.

WIN



Exklusiv für labor&more-Leser

2009 stand ganz im Zeichen der Evolution. Im Jahr des doppelten Darwin-Jubiläums durften wir vieles von und über Charles Darwin lernen. Die wunderbaren und vielfältigen Erscheinungsformen der Natur haben ihn zeit-lebens begeistert und fasziniert, seine Arbeiten inspirieren uns noch heute und sind aktueller denn je.

Danke Darwin!

Wir verlosen zum Ausklang des Darwins-Jahres exklusiv 10 T-Shirts – „Evolution-Edition“ – 5 x lila für die Damen und 5 x blau für die Herren der Schöpfung. Die T-Shirts sind nicht nur schön, sondern übrigens auch fair produziert und wurden freundlicherweise von der Firma Biomol zur Verfügung gestellt.

→ Senden Sie einfach Ihre E-Mail mit dem Stichwort „Evolution“ bis zum 16.12.2009 an win@laborandmore.de

Wir gratulieren

Prof. Dr. Rüdiger Kniep, Direktor am Max-Planck-Institut für Chemische Physik fester Stoffe und Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats von labor&more, wurde am 11. Sept. 2009 in Ulan Bator, der Hauptstadt der Mongolei, an der dortigen Nationalen Universität der Mongolei (NUM) zum Ehrenprofessor ernannt. Ihm wurde der Titel Professor h. c. an der NUM verliehen.

Kniep ist mit der Faculty of Chemistry an der National University of Mongolia (NUM) auf mannigfaltige Art verbunden. Eine mongolische Post-Doktorandin wurde mit ihren Arbeiten, die sie am Dresdener Institut durchgeführt hat, im vergangenen Jahr an der NUM habilitiert. Ein mongolischer Doktorand promoviert zur Zeit unter seiner Anleitung im MPI. Seit 2006 besteht ein Memorandum of Understanding zwischen der NUM und seinem Institut. Er unterstützt die Chemie an der NUM mit Labor- und Computerequipment. Im September dieses Jahres wurde von ihm und seiner Gruppe eine Summerschool zu intermetallischen Verbindungen an der NUM durchgeführt.

→ JB



G418-Disulfat-Lösung, steril.

G418-Disulfat blockiert die Proteinsynthese in Säugerzellen durch Störung der ribosomalen Funktion. Es ist ein Aminoglycosid-Antibiotikum mit einer zu Neomycin, Gentamycin und Kanamycin ähnlichen Struktur. Es findet Anwendung bei der Selektion von stabil transformierten Zellen, die das Neomycin-Resistenzgen (Aminoglycosidphosphotransferase) der Transposons Tn 5 bzw. Tn 601 tragen. Lösungen werden bei -20°C gelagert und sind bis zu 2 Jahre stabil.



der Beweis



Der Herstellungsprozess ist validiert:
Der Sterilfiltrationsprozess durch Sartorius & die Qualitätsprüfung durch das unabhängige Institut Biochem GmbH, Karlsruhe.

AppliChem



Darmstadt hat eine weitere Topadresse:
AppliChem GmbH Ottoweg 4 64291 Darmstadt
Fon 0049 6151/93 57-0 Fax 0049 6151/93 57-11
service@appliedchem.com www.appliedchem.com

Chronobio

Timing

Die innere Uhr der Pflanzen

Prof. Dr. Dorothee Staiger und Tino Köster,
Lehrstuhl für Molekulare Zellphysiologie, Universität Bielefeld

In allen Pflanzen tickt ein biologischer Zeitmesser, die innere Uhr. Diese stimmt den Tagesablauf der Pflanzen mit dem periodischen Wechsel von Licht und Dunkelheit ab. Dazu zwingt sie physiologischen und molekularen Prozessen einen 24 h- Rhythmus auf. Wie dieses Uhrwerk tickt, steht im Zentrum aktueller Forschung.

Auch in der Chronobiologie, die sich mit der biologischen Zeitmessung beschäftigt, gilt das Sprichwort: Das einzig Konstante ist die Veränderung. Die Erde rotiert innerhalb von 24 h um ihre Achse mit dem Resultat, dass jeder Punkt der Erdoberfläche der Sonne entweder zugewandt oder abgewandt ist. Zur Koordination des täglichen Lebens mit diesen gravierenden periodischen Veränderungen haben sich in den meisten Lebewesen im Laufe der Evolution Zeitgeber entwickelt: Dank einer inneren Uhr können sie die wechselnden Umweltbedingungen antizipieren und sich frühzeitig darauf einstellen [1, 2].

Das ist für Pflanzen besonders wichtig, die an ihrem Standort das Sonnenlicht zur Energiegewinnung und Nahrungsproduktion nutzen, zu hoher Lichteinstrahlung aber nicht entkommen können. So kontrolliert die innere Uhr viele Entwicklungsprozesse. Einige finden auf täglicher Basis statt und werden direkt durch die innere Uhr reguliert, darunter das Längenwachstum der Pflanze, das abends am schnellsten und morgens am langsamsten erfolgt. Die innere Uhr sorgt auch für eine optimale Chance zur Bestäubung. Die Blüten mancher Pflanzen sind nur dann geöffnet, wenn die bestäubenden Insekten am aktivsten sind (Abb. 1a). So öffnen sich die Blütenblätter des Löwenzahns oder der Seerose morgens und schließen sich mittags, während die Blüten von Nachtjasmin sich abends öffnen und morgens schließen. Gleichzeitig ist die Pro-

duktion von Duftstoffen und Nektar in den Blüten oft auf die Aktivitätsphasen der Bestäuber abgestimmt. Andere Prozesse wie der Übergang zum Blühen finden auf jährlicher Basis statt; dies ist eine Reaktion der inneren Uhr auf die jahreszeitabhängige Veränderung der Tageslänge (Abb. 1b).

Wie die innere Uhr tickt, wird bei der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana*, der Ackerschmalwand, untersucht. Das Uhrwerk besteht aus molekularen Rädchen, so genannten „Uhr“-Proteinen, deren Menge im Tagesverlauf oszilliert. Ihre Gene werden zu einer bestimmten Tageszeit abgelesen, also in mRNA (messenger RNA) umgeschrieben. Einige der von ihnen kodierten Proteine zeigen eine negative Rückkopplung, d.h., sie schalten ihre eigenen Gene wieder ab. Erst nach dem Abbau dieser Repressorproteine ist am nächsten Tag ein weiterer Zyklus der Genaktivierung möglich.

Doch wie führt diese 24-Stunden-Oszillation der Uhr-Proteine dazu, dass physiologische Prozesse wie z.B. das Wachstum von der Tageszeit abhängen? Um zu untersuchen, wann welche molekularen Vorgänge in der Zelle ablaufen, hat man bestimmt, welche Gene zu welcher Tageszeit aktiv sind [3].

Dazu wurden *Arabidopsis*-Pflanzen rund um die Uhr geerntet. Ihre RNA wurde mittels DNA Microarrays, die Proben für fast jedes Gen aus *Arabidopsis* enthalten, untersucht. Dabei zeigte sich, dass für



Dorothee Staiger (2. von links) studierte Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und an der LMU München. Anschließend promovierte sie am Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung bei Prof. Jeff Schell. Von 1990 bis 1996 war sie wissenschaftliche Assistentin, von 1997 bis 2002 Oberassistentin an der ETH Zürich, wo sie mit ihren Arbeiten zur circadianen Rhythmik und RNA-Protein-Interaktion begann. Dort habilitierte sie sich auch. Seit 2002 ist sie Professorin für molekulare Zellphysiologie an der Universität Bielefeld.

Tino Köster (links) studierte Biologie an der Universität Bielefeld und promoviert am Lehrstuhl für Molekulare Zellphysiologie.

ein Drittel der Gene die Menge an mRNA mit einem 24-h-Rhythmus oszilliert: Gene für bestimmte Vorgänge in der Zelle sind jeweils zu einer bestimmten Tageszeit aktiv [3]. Bereits vor Sonnenaufgang werden die Gene der für das Einfangen des Sonnenlichts notwendigen Proteine aktiviert. Die Pflanze bringt damit ihren Fotosyntheseapparat auf Vordermann. Im Laufe des Nachmittags werden die Zucker weiterverarbeitet, die im Zuge der Fotosynthese hergestellt wurden. Wenn die Sonne untergegangen ist, ist die Pflanze hauptsächlich mit Wachstum beschäftigt. Kurz vor Sonnenaufgang synthetisiert sie UV-absorbierende Pigmente, die sie vor übermäßiger UV-Strahlung am nächsten Tag schützen, sie trägt also quasi Sonnencreme auf die Blattoberfläche auf.

Unter den Genen, deren mRNA tageszeitabhängig schwankt, sind auch Gene, die angeschaltet werden, wenn *Arabidopsis* tiefen Temperaturen ausgesetzt ist und deren Produkte zum Schutz vor extremer Kälte beitragen. Interessanterweise fällt

diese Reaktion auf tiefe Temperaturen unterschiedlich stark aus, je nachdem, zu welcher Tageszeit die Pflanze der Kälte ausgesetzt wird [4]. Schon lange war bekannt, dass viele Pflanzen eine Kälteexposition zu bestimmten Tageszeiten besser vertragen [5]. Die tageszeitabhängige Aktivierung der Gene, die zur Kälteresistenz beiträgt, illustriert, wie die innere Uhr Pflanzen darauf vorbereitet, auf veränderte äußere Bedingungen dann besonders zu reagieren, wenn sie mit größter Wahrscheinlichkeit eintreten. Damit trägt sie zur Fitness der Pflanzen bei.

Welche Faktoren bestimmen nun, dass die Menge an mRNA mit einem 24-h-Rhythmus oszilliert? Zum einen aktiviert die innere Uhr die Transkription vieler Gene, d.h., die Bildung der mRNA zu einer bestimmten Tageszeit. Die meisten mRNAs besitzen aber eine so lange Lebensdauer, dass sie trotz einer Beschränkung der Transkription auf ein bestimmtes Zeitfenster den ganzen Tag in der Zelle vorhanden wären.

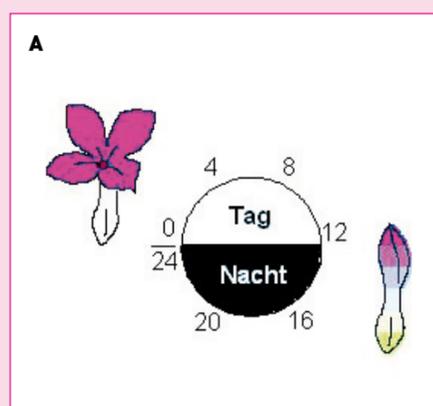


Abb. 1 Die innere Uhr beeinflusst, zu welcher Tageszeit sich Blüten öffnen und schließen **A** und bei welcher Tageslänge, d.h., zu welcher Jahreszeit Pflanzen anfangen zu blühen **B**. *Arabidopsis* blüht, wenn der Tag (weißer Balken) länger als die Nacht (schwarzer Balken) ist.

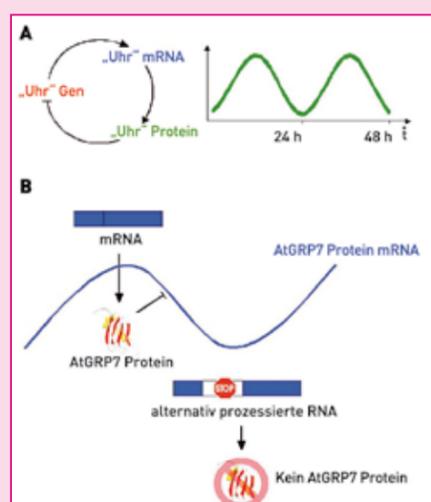


Abb. 2 A In jeder Zelle tickt ein molekulares Uhrwerk, Das Auf und Ab der „Uhr“-Proteine“ bestimmt die Zeit. Diese Oszillation kommt durch negative Rückkopplung zu Stande: Übersteigt die Konzentration der „Uhr“-Proteine“ einen bestimmten Wert, hemmen sie die Transkription ihrer eigenen Gene.

B Das RNA-Bindeprotein AtGRP7 reguliert die Akkumulation seiner eigenen mRNA durch Produktion einer alternativprozessierten RNA, die nicht in Protein translatiert werden kann.



Deshalb geht man davon aus, dass die Stabilität einzelner oszillierender mRNAs einer Kontrolle unterliegen, sodass die mRNA zu bestimmten Tageszeiten schneller abgebaut wird. Das muss über regulatorische Motive auf der mRNA selbst gesteuert werden, die z.B. durch RNA-bindende Proteine erkannt werden.

Wir haben ein solches RNA-bindendes Protein entdeckt, dessen Konzentration ebenfalls im Tagesverlauf schwankt [6]: Die mRNA von AtGRP7 (*Arabidopsis thaliana* glycine-rich RNA-binding protein) erreicht ihren Peak am Abend. In transgenen Pflanzen, die das AtGRP7-Protein zu jeder Tageszeit sehr stark exprimieren, ist die Oszillation der endogenen AtGRP7 RNA stark gedämpft. Das Protein ist also Bestandteil eines Rückkopplungskreises, über den es seine eigene Expression im 24-h-Takt an- und abschaltet.

Lässt sich dieser Rückkopplungskreis mit denen vergleichen, über die die Uhr-Proteine die 24-h-Rhythmik erzeugen? Im Gegensatz zu den bekannten Uhr-Proteinen beeinflusst AtGRP7 die Oszillation seiner eigenen mRNA nicht durch Regulation der Transkription. Folgt dem Anstieg der mRNA im Laufe des Tages ein Anstieg der Proteinkonzentration, gelangt das Protein in den Zellkern, bindet dort an seine RNA und löst damit die Produktion einer alternativen RNA-Form aus, die sehr schnell abgebaut wird, wodurch auch die Proteinmenge wieder abnimmt [7].

Damit ist der AtGRP7-Rückkopplungskreis der erste molekulare „Slave-Oszillator“, der von einem übergeordneten „Master-Oszillator“ im 24-h-Takt durch Aktivierung der Transkription angeschaltet wird und sich durch negative Autoregulation auf post-transkriptioneller Ebene regelmäßig wieder inhibiert.

Ein solcher der inneren Uhr untergeordneter Rückkopplungskreis könnte Teil einer Signalkaskade sein, über die die von der inneren Uhr erzeugte Rhythmik weitgehend ungedämpft auf andere Prozesse in der Zelle übertragen wird.

Tatsächlich haben wir mithilfe von DNA-Microarrays einige mRNAs identifiziert, die durch AtGRP7 beeinflusst werden. Damit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die innere Uhr von Arabidopsis sich der wichtigen Klasse der RNA-Bindeproteine bedient, um tagesrhythmische Prozesse zu kontrollieren. Pflanzen, in denen das RNA-Bindeprotein defekt ist, blühen zu einem anderen Zeitpunkt, sodass AtGRP7 auch ein wichtiges Bindeglied zwischen der inneren Uhr und dem Auslösen der Blütenbildung darstellt [8].

→ dorothee.staiger@uni-bielefeld.de

Literatur bei der Autorin

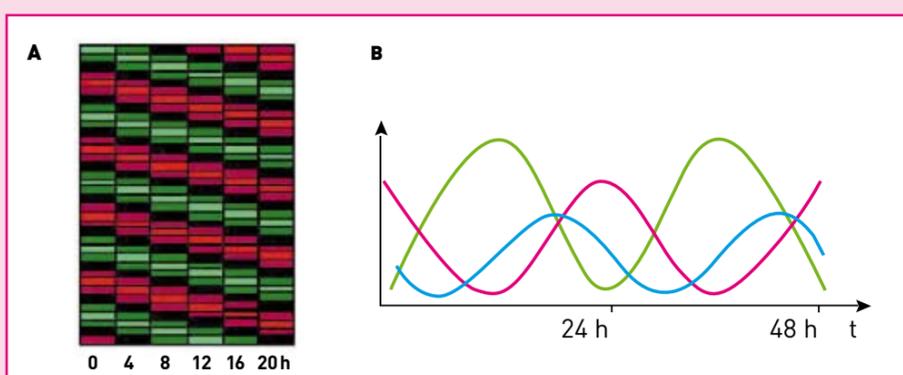


Abb. 3 **A** Schematische Darstellung einer Microarray-Analyse. Jede Zeile zeigt die von einem Gen zu einer bestimmten Tageszeit vorhandene mRNA: Grün, schwache Expression; schwarz, mittlere Expression; rot, starke Expression. **B** Verschiedene mRNAs erreichen ihre höchste Konzentration zu unterschiedlichen Tageszeiten.



zum Patent angemeldet

Weltneuheit: Pirani-Vakuumsensor für die Chemie.

VSP 3000 - DER ERSTE PIRANI-SENSOR MIT HOHER CHEMIEBESTÄNDIGKEIT UND MECHANISCHER ROBUSTHEIT

- neuartiger, robuster Kunststoff/Keramik-Druckaufnehmer VSP 3000 mit hoher chemischer Beständigkeit
- Messbereich von Atmosphärendruck bis Feinvakuum (10^{-3} mbar) durch Pirani-Messprinzip (Wärmeleitung)
- große analoge Anzeige und digitaler Messwert
- Anschluss mehrerer Vakuumsensoren möglich
- spritzwassergeschützt, auch für raue Umgebungsbedingungen
- die Kombination aus Controller CVC 3000, Vakuumsensor VSP 3000 und Vakuumventil VV-B ermöglicht die Regelung im Feinvakuum



VACUUBRAND GMBH + CO KG
Alfred-Zippe-Straße 4 · 97877 Wertheim
Tel.: +49 9342 808-0 · Fax: +49 9342 808-450
info@vacuubrand.de · www.vacuubrand.com

Vakuumtechnik im System

Neue Haut

Perspektiven der zellbasierten Wundtherapie

Dr. Sandra Danner und Philipp Ciba,
Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie, Lübeck

Die Forschung an adulten Stamm- und Progenitorzellen war schon immer mit dem Ziel assoziiert, innovative zelluläre Technologien für die künftige regenerative Medizin zu entwickeln. Für therapeutische Konzepte erscheinen autologe adulte Stammzellen aufgrund ihrer Immunkompatibilität, ihrer einfachen Verfügbarkeit und ihrer guten Wachstums- und Differenzierungseigenschaften als besonders viel versprechend. Glanduläre Stammzellen aus exokrinem Drüsengewebe besitzen unter anderem *in vitro* ein epithel- bzw. hautzelltypisches Differenzierungspotenzial. *In vivo* konnten diese Zellen in einem experimentellen Mausmodell für Vollhautverletzungen die Wundheilung beschleunigen, die Restrukturierung der Haut verbessern sowie die Vaskularisierung verstärken.

Die Haut und ihre Aufgaben

Die Haut ist mit einer Fläche von 1,5 m²–2 m² das größte Organ des Menschen. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Körpertemperatur und des Wasserhaushaltes, ist Teil des Immunsystems und schützt den Körper vor UV-Strahlen, mechanischen Einflüssen und Mikroorganismen. Und obwohl sie bei Verwundung zu erstaunlicher Regeneration fähig ist, gibt es bei schwer heilenden Wunden und größeren Verbrennungen Bedarf nach innovativen Therapien. Dabei gilt es als große Herausforderung, die Haut wieder so herzustellen, dass sie

ihre Funktionen bestmöglich erfüllen kann und keine Abstoßungsreaktionen auftreten.

Therapeutische Strategien der Wundheilung

Das Ziel neuer Wundheilungsstrategien ist die möglichst vollständige Regeneration der Hautstruktur aus Epidermis und Dermis. Die Wundheilung ist ein komplexer biologischer Vorgang. Für sie ist sowohl die Interaktion zwischen verschiedenen Zellpopulationen wie Keratinozyten, Fibroblasten, Endothelzellen und Immunzellen wichtig als auch die Herausbildung einer neuen extrazellulären

Matrix, die der Haut Festigkeit, Elastizität und Struktur verleiht.

Während der letzten Jahre wurden bei der Untersuchung der zellulären und molekularen Prozesse bei der Heilung akuter und chronischer Wunden enorme Fortschritte erzielt. Diese Erkenntnisse führten zu Innovationen bei der Wundbehandlung, die eine raschere Heilung und bessere funktionelle und ästhetische Regeneration bewirkten. Hierbei hat der Einsatz von organotypischen Hautsystemen und Hautersatzmaterialien die Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessert. Dennoch sind diesen neuartigen Hautersatzmaterialien Grenzen gesetzt. Zur Behandlung großflächiger Wunden wie z.B. bei Brandverletzungen wird unverändert eine so genannte Spalthaut verwendet, also eine Teilhaut, die dem Patienten an möglichst unauffälligen Arealen entnommen wird. Diese Spalthaut wird durch spezielle Techniken noch in ihrer Oberfläche netzartig vergrößert werden. Die Einheilungsraten sind sehr hoch, als Nachteil wird jedoch die im Vergleich zur unverletzten Haut verminderte Belastungsfähigkeit sowie die ungenügende ästhetische Qualität gesehen [1]. Das Hauptproblem, das bis dato noch ungelöst erscheint, ist der Mangel an Hautspenderarealen bei überdimensionalen Verbrennungen des Körpermantels. Daher müssen innovative experimentelle Wege beschritten werden, um ausreichend Hautersatz generieren zu können. Einige Ansätze zur Sicherung ausreichender Mengen an transplantierbarem Material verfolgen die Herstellung zellulären Hautersatzes *in vitro*. Hierzu werden autologe Epidermisbiopsien entnommen und durch Kultur in Nährlösung die enthaltenen Keratinozyten zur Proliferation angeregt [2]. Nach etwa drei Wochen steht ein Transplantat (cultured epidermal autograft, CEA) aus drei bis sechs Zelllagen zur Verfügung, das auf das Wundareal aufgebracht wird und da es autolog entstanden ist, nicht zu Abstoßungsreaktionen führt. Dennoch ist das Wundheilungsergebnis dieser klassischen Verfahren oft unbefriedigend, da die Transplantate zwar eine epidermale Regeneration ermöglichen, aber keine zufriedenstellende dermale Regeneration gewährleisten. Somit ist die neu regenerierte Haut weniger mechanisch belastbar [3].

Neue Hautersatzstrategien basieren deshalb auf biotechnologisch hergestellten azellulären Faser-materialien.

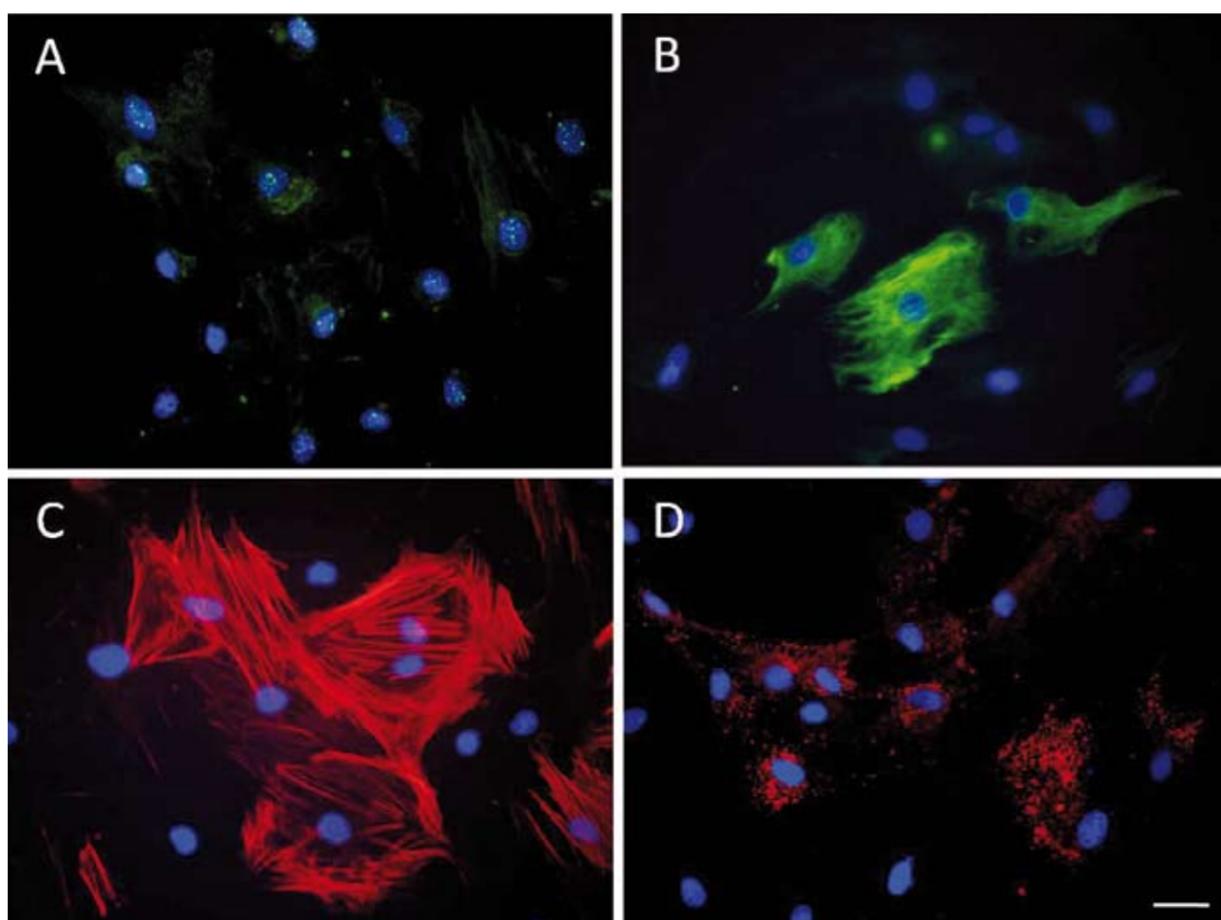


Abb. 1 Die immunocytochemische Detektion von spezifischen Proteinen während der *In-vitro*-Kultur glandulärer Stammzellen zeigt multipotente Differenzierungseigenschaften. Nachweis der Proteine Nanog (A), Neurofilamente (B), α -glattes-Muskelaktin (C) und Amylase (D). Zellkerne erscheinen nach DAPI-Färbung in Blau. Maßstabsbalken 20 μ m.



Abb. 2 Pankreatische Stammzellen bilden *in vitro* dichte Zellrasen, die sich als Hautstruktur weiter kultivieren lassen

Biomatrixgestützte Hautersatzstrategien

Besonders viel versprechend sind hier gewebeähnliche Biomatrizes, die hauptsächlich aus Kollagenfasern bestehen und zur Unterstützung der dermalen Regeneration verwendet werden können. Ziel bei der Behandlung mit diesen Matrizes ist es, das Einwandern körpereigener Zellen und ihre Differenzierung in die gewünschten Zelltypen zu fördern, um neues Gewebe zu generieren. Die verwendeten Biopolymere stellen bei der Wundheilung eine mechanische Unterstützung für das Gewebewachstum dar und wirken biomimetisch als Induktor für bestimmte Zellsignalwege. Zu den dreidimensionalen Stützmatrizes, die als Hauttransplantate verwendet werden können, zählt zum Beispiel Integra®, die aus einer von einer Silikonmembran bedeckten Kollagen-Glykosamin-Schicht besteht [4]. Etwa drei Wochen nach der Transplantation ist diese Matrix ausreichend mit Gefäßen versorgt, sodass die Silikonfolie, die zunächst als Epidermisersatz dient, abgezogen und durch ein epidermales Transplantat des Patienten ersetzt werden kann.

Doch vor allem bei Patienten mit großflächigen Verbrennungen stellt die Herstellung einer für die matrixgestützte Therapie ausreichenden Menge an Spalthaut ein Problem dar: An einer anderen Stelle des Körpers müssen Hautstücke entnommen und dann als Epidermisersatz auf die Wunde verpflanzt werden. Einen innovativen Therapieansatz bieten hier adulte Stammzellen, die mit den in der Klinik etablierten Biomatrizes kombiniert werden können. Pluri- bzw. multipotente adulte Stammzellen haben den Vorteil, dass sie nicht für eine bestimmte Zellfunktion programmiert sind, sich aber durch spezifische Behandlung in spezialisierte Zelltypen differenzieren können.

Ziel ist es, durch das Einbringen der Stammzellen in die Wunde diese Zellen einem Differenzierungsreiz auszusetzen, sodass sie vor Ort die benötigten Zelltypen und -strukturen wie Keratinozyten, Melanozyten, Blutgefäße, Talg- und Schweißdrüsen sowie Haarfollikel ausbilden und so die Haut funktionell (und ästhetisch) regenerieren.

Eine innovative Zellquelle: adulte Stammzellen aus Drüsengewebe

In der Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie werden vor allem adulte Stammzellen aus exokrinem

Drüsengewebe untersucht, die aus der Bauchspeicheldrüse, der Unterzungspeicheldrüse und aus Schweißdrüsen isoliert werden. Diese glandulären Zellen verfügen über hervorragende Wachstumseigenschaften, sind sehr langlebig und können artübergreifend aus fast allen Wirbeltieren gewonnen werden. Wie auch andere adulte Stammzellen weisen sie in der *In-vitro*-Kultur eine spontane Differenzierung in verschiedene Zelltypen auf, sodass sie als multipotent bezeichnet werden.

Aus dem adulten Pankreas gewonnene Stammzellen weisen *in vitro* Anzeichen eines epithel- bzw. hautzelltypischen Differenzierungspotenzials auf. Ultrastrukturuntersuchungen belegen die Fähigkeit der Zellen zur Bildung geschichteter, keratinisierter Zellverbände, innerhalb derer die Zellen über Desmosomen verbunden sind [5]. Über diese Eigenschaften hinaus besitzen sie Gemeinsamkeiten mit adulten Stammzellen, die aus der Haut und aus Speicheldrüsen gewonnen werden können. Alle drei Zellpopulationen zeigen *in vitro* ein ähnliches Differenzierungsverhalten, wobei spezifische Markerproteine der drei embryonalen Keimblätter ausgebildet werden. Des Weiteren sind Übereinstimmungen hinsichtlich der Expression verschiedener Oberflächenproteine vorhanden [6,7].

Das Stammzellpotenzial von adulten pankreatischen Stammzellen (PSC) lässt sich *in vitro* anhand der Expression verschiedener Stammzellmarker (z.B. Transkriptionsfaktor Nanog) erkennen. Die Zellen differenzieren spontan, also ohne sie einem Differenzierungsprotokoll zu unterziehen, in spezialisierte Zelltypen. Es lassen sich ektodermale Zellen (z.B. Neurofilament-positive Nervenzellen), mesodermale Zellen (z.B. α -glattes-Muskelaktin-positive Muskelzellen) und endodermale Zellen (z.B. Amylase-positive sekretorische Zellen) nachweisen (Abb. 1). Dieses Differenzierungspotenzial konnte in verschiedenen Arbeiten nachgewiesen werden [5,6,7].

Interessanterweise konnten wir beobachten, dass sich pankreatische Stammzellen sehr gut vermehren lassen und in der Kulturschale einen dichten Zellrasen bilden, der sich nach einiger Zeit vom Untergrund löst und als dünnes Häutchen erhalten bleibt (Abb. 2). Die Fähigkeit, derart stabile Zell-Zell-Kontakte auszubilden, machte diese Zellpopulationen für den Einsatz in zellbasierten Wundheilungstherapien besonders viel versprechend.

Glanduläre Stammzellen verbessern die Wundheilung

In Kooperation mit der Lübecker Klinik für Plastische Chirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und der Klinik für Plastische- und Handchirurgie am Klinikum rechts der Isar in München wurden glanduläre Stammzellen zur Erprobung innovativer Therapien zur Hautregeneration eingesetzt. Hier wurde die bereits klinisch etablierte Wundheilungstherapie mittels matrixbasierten Hautersatzes mit den adulten Stammzellen kom-

DAS LEBEN
IST HART.
**BINDER IST
HÄRTER.**



Transport-Marathon, tropisches Klima und neue

Essgewohnheiten: Das Leben stellt Nahrungsmittel und ihre Verpackungen auf eine harte Probe. Und nur wer lange frisch und unverändert bleibt, kommt ins Regal. Wer aber garantiert Ihnen, dass Ihre Produkte bis zum Haltbarkeitsdatum genießbar sind? Ein Test im BINDER Konstant-Klimaschrank KBF zeigt exakt, wann Ihre Früchte Schimmelpelz tragen. So bleiben am Ende nur Produkte übrig, die lange Transportwege überstehen.

Im neuen BINDER KBF simulieren Sie Transportbedingungen jetzt noch einfacher und genauer – mit einer Vielzahl von Testmöglichkeiten bei nur geringen Betriebskosten! Mehr erfahren Sie im Internet unter www.binder-world.com



BINDER GmbH
Im Mittleren Ösch 5
D- 78532 Tuttlingen
Tel: 07462/2005-0
info@binder-world.com
www.binder-world.com

BINDER
Best conditions for your success

tissue engineering

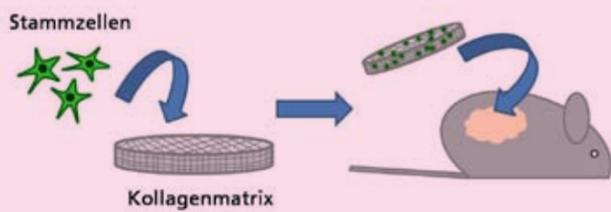


Abb. 3 Therapieansatz im Mausmodell durch Kombination von Biomatrix und Stammzellen.



Abb. 4 Verbesserung der Heilung von Vollhautdefekten durch Transplantation von einem mit adulten pankreatischen Stammzellen besiedelten dermalen Matrixsubstitut. Vollhautdefekte wurden mit von PSC kolonisiertem Matriderm behandelt (**A**). Als Kontrolle wurde Matriderm verwendet, das keine Zellen enthielt (**B**). Die reepithelisierte Wundfläche war infolge der zellbasierten Therapie mehr als doppelt so groß wie in den Kontrollen (siehe Diagramm). Fotos mit freundlicher Unterstützung von Dr. Haitham Salem.

biniert. Stammzellen aus dem Pankreas (Ratte und Maus) und der Speicheldrüse (Maus) wurden dafür in dreidimensionale Kollagenmatrixes (Integra® und Matriderm®) eingesetzt und als Wundabdeckung im Mausmodell eingesetzt. Als Kontrollen dienten unbesiedelte Kollagenmatrixes. Anschließend wurden die regenerierte Hautstruktur analysiert und das Ausmaß der Gefäßbildung in der heilenden Wunde untersucht.

Der Regenerationserfolg in den mit Zellen behandelten Tieren im Vergleich zu den nur mit der Kollagenmatrix behandelten Tieren war erstaunlich. Der Wundverschluss verlief doppelt so schnell, wenn die Kollagenmatrix vorher mit glandulären Stammzellen besiedelt wurde (Abb. 4). Zusätzlich bewirkten die applizierten Stammzellen eine verbesserte Gefäßbildung, was zu einer besseren Versorgung der Wunde führt.

Die Analyse der Hautstruktur in den regenerierten Hautarealen zeigte, dass sich typische geschichtete Epithelien ausbildeten, die in ihrer Zellzusammensetzung und -schichtung gesunder Haut ähnelten. Im Vergleich

dazu zeigte sich in den ohne Zellen behandelten Hautarealen nur ein unstrukturiertes Gewebe [8]. In weiteren Experimenten wurde dann untersucht, ob diese Zellen nach der Regeneration wirklich in den Wundbereich integrieren und wie sie zur Verbesserung der Wundheilung beitragen. Durch die Verwendung von markierten glandulären Stammzellen aus transgenen Mäusen, die unter UV-Licht grün fluoreszieren, konnten die Zellen im Wundgewebe identifiziert werden. So konnte belegt werden, dass sich die Zellen nach abgeschlossener Hautregeneration tatsächlich im Wundareal befinden und dort in das Gewebe integrieren (Abb. 5) [9].

Die bisherigen Forschungsergebnisse werfen allerdings die Frage auf, ob die Stammzellen in der Wunde tatsächlich in Zellen der Haut z.B. zu Keratinozyten oder Blutgefäßzellen differenzieren oder ob der verbesserten Wundheilung ein systemischer Wirkmechanismus zu Grunde liegt, der auf der Abgabe von Cytokinen beruht.

Es wurde für glanduläre Stammzellen nachgewiesen, dass sie in der *In-vitro*-Kultur verschiedene Wachstums-

faktoren sezernieren, die auf Zellen proliferationsfördernde oder migrationsfördernde Wirkungen haben.

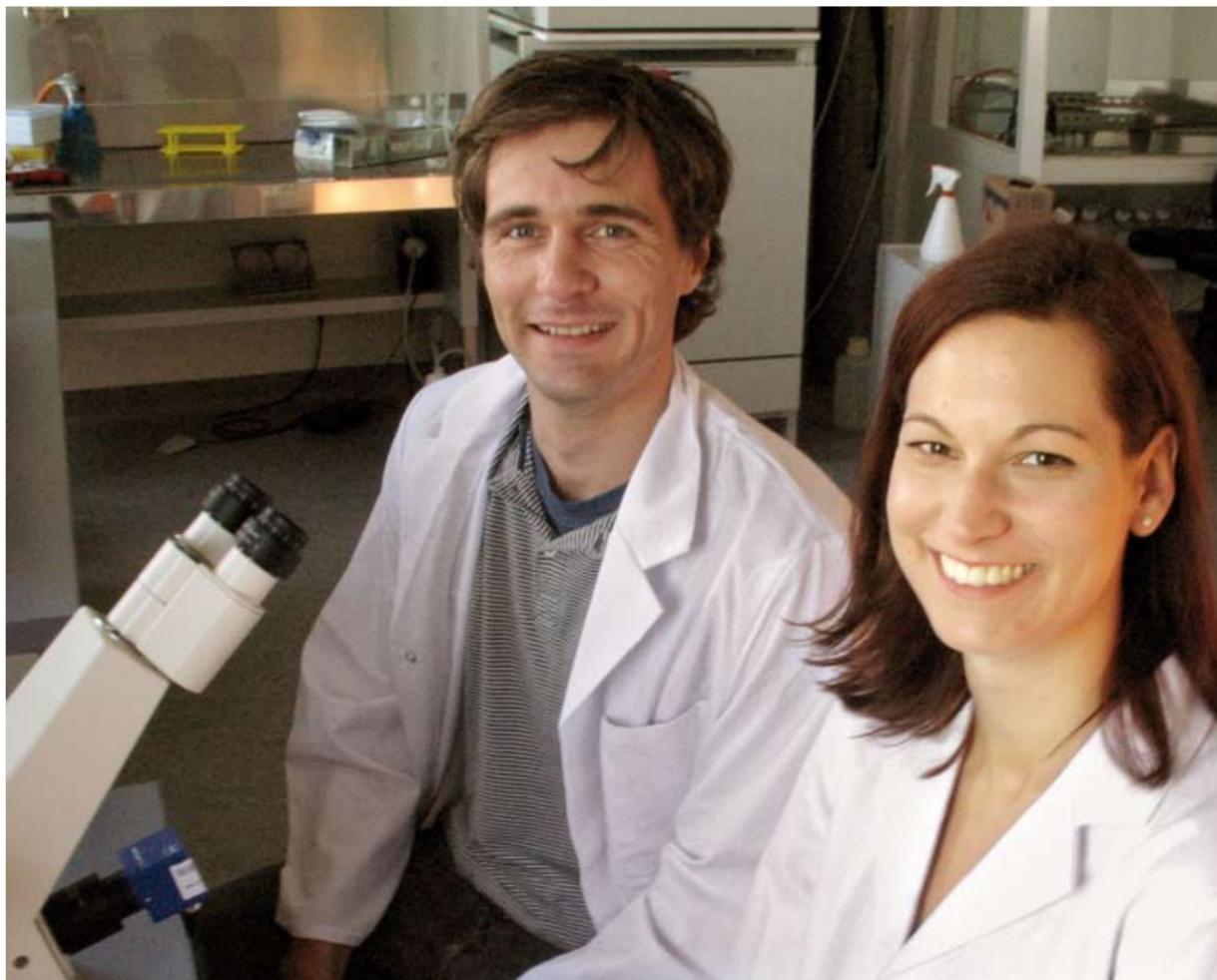
Es wäre also auch denkbar, dass die ins Wundareal eingebrachten glandulären Stammzellen durch die abgegebenen Wachstumsfaktoren das Selbstheilungssystem und Immunsystem des Organismus aktivieren, sodass der Regenerationsprozess effektiver abläuft.

Unabhängig von der Art des Regenerationsmechanismus sind aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse verschiedene Strategien für den zellulären Hautersatz mit adulten Stammzellen denkbar.

→ sandra.danner@emb.fraunhofer.de
 → philipp.ciba@emb.fraunhofer.de

Literatur

- [1] Kamolz, D.B. et al. (2008) *European Journal of Surgery* 40(1), 19-26
- [2] Gallico, G.G., 3rd et al. (1984) *N Engl J Med* 311(7), 448-51
- [3] Kremer, A. & Berger, A. (2000) *Di. Ärztebl* 97(18), A-1222-1227
- [4] Yamas I.V. & Burke JF (1980) *Biomed Mater Res* 14, 65-81
- [5] Kruse, C. et al. (2006) *Ann Anat* 188(6), 503-517.
- [6] Kajabn, J. et al. (2008) *Eur J Cell Biol* 87(1), 39-46
- [7] Gorjup, E. et al. (2009) *Eur J Cell Biol* 88(7), 409-21
- [8] Salem, H. et al. (2009) *Biomaterials* 30(5), 789-96
- [9] Egaña, J.T. et al. (2009) *Biomaterials* (1.Aug)



Philipp Ciba, geb. 1976, studierte Biologie an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, wo er im Bereich Pathobiochemie seine Diplomarbeit zum Thema Neurodegeneration anfertigte. Seit 2005 promoviert er in der AG Zelldifferenzierung an der Fraunhofer Einrichtung für Marine Biotechnologie.

Sandra Danner, geb. 1975 in Hamburg, promovierte nach ihrem Biologiestudium am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Bereich der Reproduktionsbiologie. Seit 2008 leitet sie die Arbeitsgruppe für Zelldifferenzierung an der Einrichtung für Marine Biotechnologie in Lübeck, in der zellbasierte Modell- sowie Testsysteme entwickelt und Anwendungsmöglichkeiten für den Einsatz von adulten Stammzellen in der regenerativen Medizin und Biotechnologie erarbeitet werden.

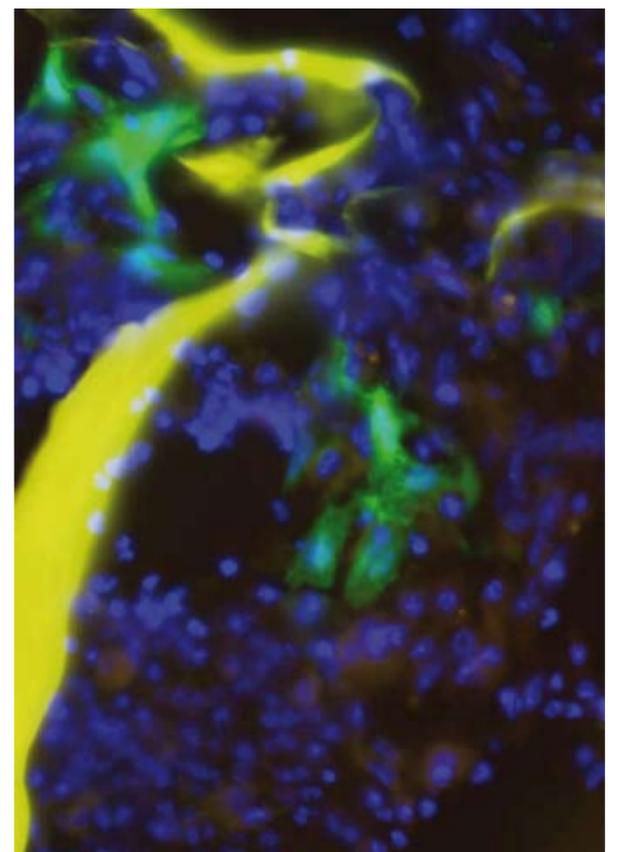


Abb. 5 Transplantierte Stammzellen, die im regenerierten Wundbereich integrieren, können durch ihre Grünfluoreszenz im Haut-Gefrierschnitt detektiert werden. Zellkerne fluoreszieren nach Markierung blau und Kollagenfasern der transplantierten Matrix erscheinen in Gelb.

news

Automatisiertes qualitätskontrolliertes Zellkultursystem

Nominierung für den KTI Medtech Award

Eine neue, im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen Tecan und Forschern der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften in Wädenswil (ZHAW) entwickelte automatisierte Lösung wurde von der schweizerischen Kommission für Technologie und Innovation (KTI) als Kandidat für eine Auszeichnung nominiert. Das neue automatisierte System steuert alle für die Zellkultur erforderlichen Schritte, d.h. Isolierung, Aussaat, Proliferation, Ernte und Qualitätskontrolle von Zelllinien und Primärzellen und bietet standardisierte und erschwingliche Forschungsverfahren für bahnbrechende Fortschritte in der regenerativen Medizin.



Seit 1997 hat die Initiative KTI Medtech rund 200 Projekte finanziert, um eine enge Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Industrie zu fördern. Jedes Jahr zeichnet KTI Medtech jenes Projekt aus, welches großes Marktpotenzial und medizinische Relevanz am besten vereint.

Prof. Ursula Graf-Hausner, Leiterin der Fachgruppe für Zellbiologie an der ZHAW, dazu: „Wir haben im Laufe dieses Projekts eng mit Tecan zusammengearbeitet und ich glaube, dass wir einen signifikanten Durchbruch geschafft haben.“

Prof. Norbert Boos, Leiter der Abteilung Wirbelsäulenchirurgie an der orthopädischen Uniklinik Balgrist sowie Leiter der Fachgruppe Wirbelsäulenforschung des Zentrums für angewandte Biotechno-

logie und molekulare Medizin an der Universität Zürich: „Automatisierte Zellkultursysteme sind im Bereich Tissue Engineering eine unentbehrliche Voraussetzung für den Brückenschlag vom Labor zur Klinik. Wir haben hier nun in der regenerativen Medizin einen bedeutenden Sprung vorwärts geschafft.“

Roland Durner, Leiter der Abteilung Market & Application Management für BioPharma bei Tecan, dazu: „Wir freuen uns wirklich sehr darüber, dass wir in der wissenschaftlichen Spitzenforschung weiterhin an vorderster Front stehen und dass wir für diese heißbegehrte Auszeichnung nominiert wurden.“

→ www.tecan.com

Tosoh Bioscience

20-jähriges Jubiläum

Vor 20 Jahren wurde die TosoHaas Niederlassung in Europa mit einem kleinen Team von fünf Mitarbeitern eröffnet. Heute hat sich TosoHaas – heute Tosoh Bioscience – in ein profitables Unternehmen mit stetigem Wachstum entwickelt.

Zunächst konzentrierte sich der Vertrieb auf die schon damals bekannten TSK-GEL-SW- und PW-Säulen für die Größenausschlusschromatographie (SEC). Diese SEC-Säulen haben sich im Laufe der Zeit zu einem industriellen Standard entwickelt.

Tosoh Bioscience ist bekannt für seine Chromatographie-Workshops und die international anerkannte „International Bio-separation Conference on Hydrophobic Interaction and Reversed Phase Chromatography (HIC/RPC)“.

Heute ist die Tosoh Bioscience GmbH auf bestem Wege, einen Umsatz von mehr als 20 Millionen Euro zu erreichen und zählt zu den führenden Herstellern in der Welt der Biochromatographie.

→ www.tosoh.com



...mehr Sicherheit für Ihre Zellkulturen!!!

Detektion: PCR-Kit

Wissen ist gut – Kontrolle ist besser: der **PCR-Mycoplasmen-Testkit** weist Mycoplasmen-Kontaminationen in Zellkulturen nach. Bereits nach wenigen Stunden haben Sie das Ergebnis:
einfach, schnell und sicher.

- ready-to-use optimierter PCR-Mix
- weist alle Mycoplasmen-Arten nach, die in Zellkulturen gefunden werden
- hohe Sensitivität
- keine Radioaktivität
- für 10 oder 20 Tests



Vorbeugung: Reinigung

Lassen Sie es erst gar nicht so weit kommen: das ungiftige und biologisch abbaubare **Incubator-Clean** in der praktischen Sprühflasche reinigt Ihren Inkubator auch bis in die letzte Ecke und mit **Incuwater-Clean** sind die Zeiten von kontaminiertem Wasser im CO₂-Inkubator endlich vorbei! Es wird in einer Konzentration von 1 % eingesetzt.



Behandlung: Antibiotika

...und wenn es doch einmal passiert ist: **Antibiotika** sind die wirksame Therapie bei einer Mycoplasmen-Kontamination. Bei uns entweder als Kombi-Präparat – **Myco-1 (Tiamutin) & Myco-2 (Mino-cyclin)** – oder als Einzelsubstanz – **Myco-3 (Ciprofloxacin)** – für die zielsichere Tötung unerwünschter Keime erhältlich.



AppliChem

Darmstadt hat eine weitere Topadresse:
AppliChem GmbH · Ottoweg 4 · 64291 Darmstadt
Fon 0049 6151/93 57-0 · Fax 0049 6151/93 57-11
service@aplichem.com · www.aplichem.com

Gefährliche Erreger

MRSA-Screening und die klinische Bedeutung von *Staphylococcus aureus*

Prof. Dr. med. Herbert Hof, Labor Limbach, Abteilung Bakteriologie, Heidelberg

Was bedeutet eigentlich MRSA (Methicillin resistente *Staphylococcus aureus*)? Bald nach der Einführung von penicillinasefesten Penicillinen wie Oxacillin und Methicillin traten resistente Stämme auf, die in ihrem Chromosom eine zusätzliche genetische Information in Form einer ganzen Genkassette aufgenommen haben, die für ein verändertes Penicillinbindeprotein kodiert, sodass überhaupt keine Betalaktam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) mehr an dieses Target binden können. Diese Resistenz gegen Betalaktam-Antibiotika wird dazu noch häufig von einer Resistenz gegen andere Antibiotika wie Makrolide, Tetrazykline und Chinolone begleitet (die Wirksamkeit von Cotrimoxazol ist oft noch erhalten), sodass das Akronym MRSA auch im Prinzip für multi-resistente *Staphylococcus aureus* steht.

Klinische Bedeutung von MRSA

Diese antibiotikaresistenten Stämme sind nicht alle von vornherein virulenter als die methicillinempfindlichen Staphylokokken (MSSA), aber dennoch ist die Prognose von Infektionen mit diesen resistenten Bakterien deutlich schlechter. Zudem können die verbleibenden Antibiotika (Vancomycin, Daptomycin, Linezolid, Cotrimoxazol) entweder wegen Nebenwirkungen (z.B. Vancomycin) oder wegen pharmakologischer Besonderheiten (Daptomycin kann in der Lunge nur schlecht wirken) oder wegen des Preises (Linezolid, Daptomycin) nur als Reserve dienen. Einige Stämme von normalen *S. aureus* sowie speziell einige MRSA haben die Fähigkeit erworben, ein spezielles Toxin (Pantoin Valentine Leukotoxin) zu bilden, das die Leukozyten zerstört, sodass sie die Infektabwehr unterlaufen können. Folglich können solche Stämme – auch bei einem bislang gesunden Menschen – schwere, rasch progrediente Abszesse, z. B. eine abszedierende Pneumonie, verursachen.

Probleme mit MRSA

Nicht jede Kolonisierung führt zu einer manifesten Erkrankung. Aber bei Prädisposition können MRSA ebenso wie MSSA eitrige Entzündungen induzieren, die besonders bei abwehrgeschwächten Personen einen schweren

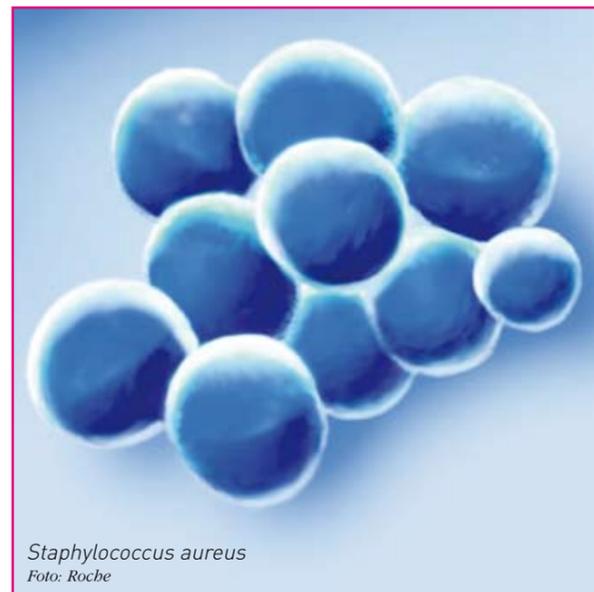
Verlauf nehmen. Eine übliche perioperative Prophylaxe z. B. mit Cefazolin kann nicht greifen, ist also unnützlich. Bei MRSA-Kolonisierung müssen andere Strategien für die perioperative Prophylaxe einsetzen. Nicht zuletzt deshalb, weil die Initialtherapie bei Infektionen mit MRSA aufgrund der Unkenntnis der Resistenz der Erreger oft nicht adäquat ist, sinkt auch die Prognose. Die Letalität der MRSA-Infektion ist etwa doppelt so hoch wie bei Infektion mit MSSA, obwohl die Virulenz der Bakterien nicht höher ist. Eine andere, banale Erklärung dafür soll auch darin liegen, dass Patienten mit MRSA schlechter medizinisch versorgt werden (allein der erhöhte Aufwand der Einschleusung bedingt eine verringerte Visitationshäufigkeit, die Angst des medizinischen Personals vor Kolonisierung etc.), sodass die Sterblichkeit nicht nur durch die Infektion, sondern auch durch die verschlechterte Prognose der Grundkrankheit bedingt ist. Bei der Umsetzung eines MRSA-Hygienemanagements sollte dieser Aspekt unbedingt berücksichtigt werden.

Stellenwert des Screenings

Auch wenn da und dort die Tendenz zu beobachten ist, das MRSA-Problem zu negieren („Was ich nicht weiß, macht mich nicht heiß“), kommt dem Screening im Management des MRSA-Problems ein hoher Stellenwert zu.

In Ländern, wo neben der sorgfältigen Desinfektion der Flächen und Gegenstände sowie der Isolierung der Erkrankten und Kolonisierten auch ein Screening durchgeführt wurde, etwa in Holland und in Dänemark, konnten die MRSA-Raten deutlich gesenkt werden. Das RKI (Robert Koch Institut) empfiehlt ausdrücklich ein MRSA-Screening!

Screening ist wichtig für eine perioperative Prophylaxe mit entsprechenden Antibiotika und frühzeitiger adäquater, gezielter Therapie von Infektionen. In der Tat führt Screening zu einer Reduktion der Erkrankungsziffern und zu einer kürzeren Liegedauer. Auch werden die Erlöse durch die Therapie mit teuren Antibiotika und von Komplikationen der Infektionen mit solchen nosokomialen Bakterien belastet werden. Es ist mehrfach durch Untersuchungen im In- und Ausland der Beweis erbracht worden, dass man mit Screening Geld spart. Durch Isolierung und Dekontamination von frühzeitig erkannten MRSA-Trägern lassen sich die Exposition von anderen Patienten im Krankenhaus, Besuchern und vom medizinischen Personal vermeiden und damit die Ausbreitung verhindern.



Staphylococcus aureus
Foto: Roche

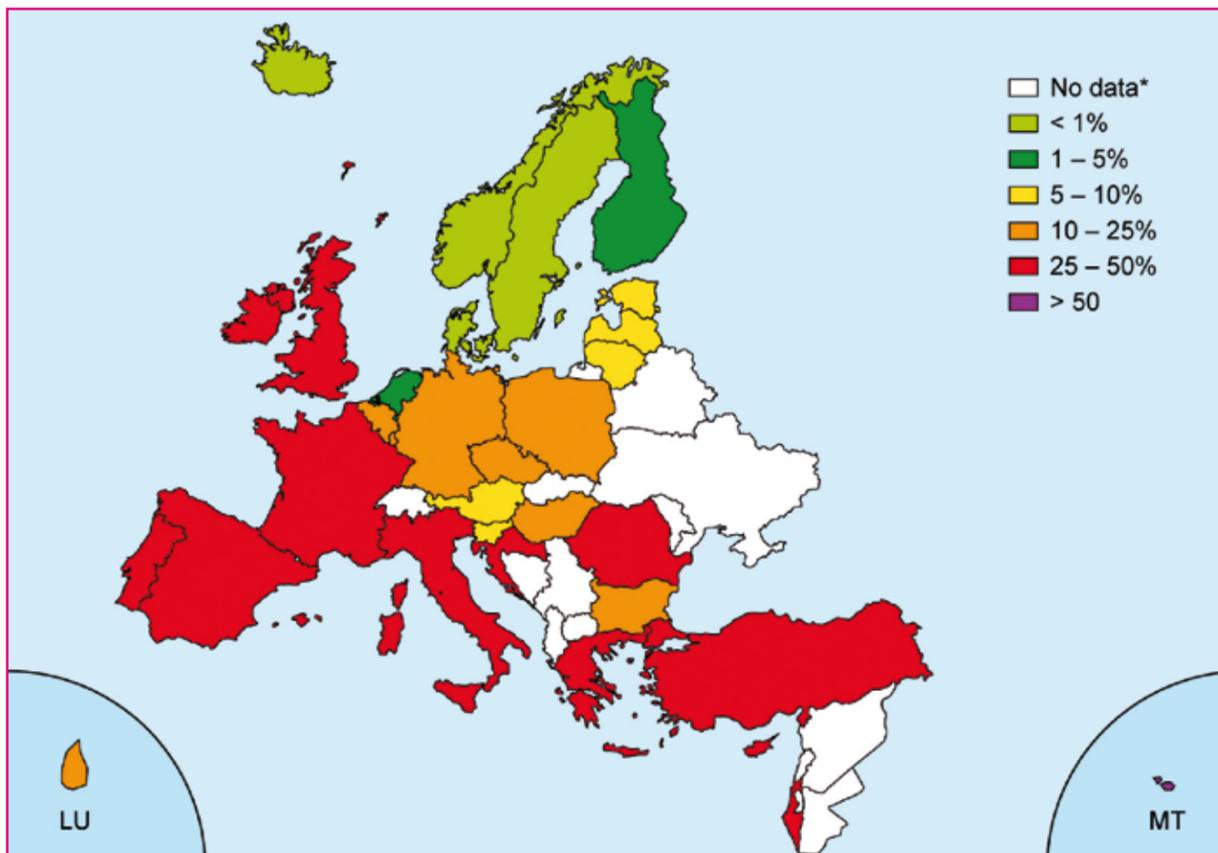
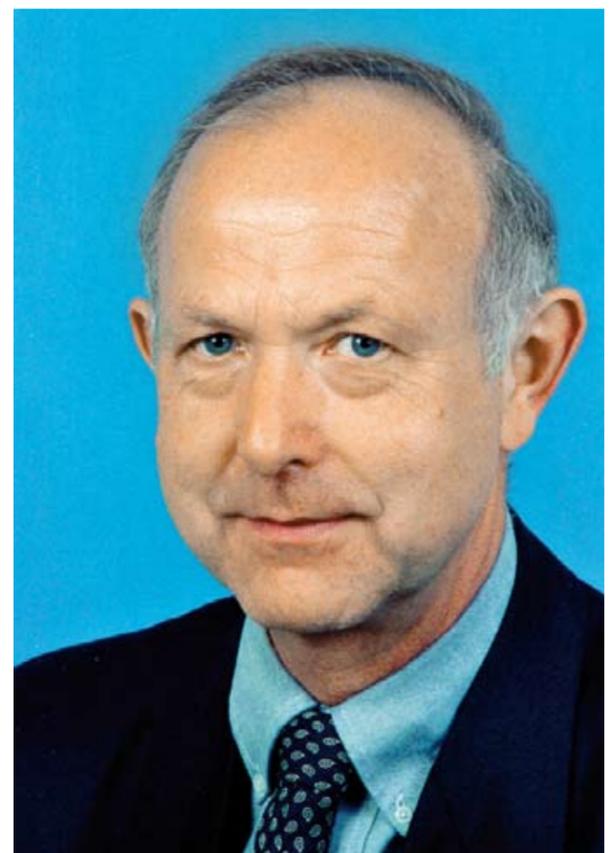


Abb. 1 *Staphylococcus aureus*: Anteil invasiver Isolate resistent gegen Oxacillin (MRSA) in 2007.
*Diese Länder haben keine Daten oder weniger als 10 Isolate gemeldet.

Quelle: EARSS Annual Report 2007



Herbert Hof studierte Medizin in Tübingen, Heidelberg und Paris. Seine Ausbildung zum Facharzt für medizinische Mikrobiologie, Labormedizin und Hygiene absolvierte er in Tübingen, Würzburg, Krefeld, Lomé/Togo und Paris. Von 1988–2009 war Prof. Hof Ordinarius für medizinische Mikrobiologie und Hygiene in Mannheim.

Einige Gründe für erhöhte Kosten bzw. erniedrigte Erlöse durch MRSA

- ▶ Personalkosten: mehr Personal wird gebunden, weil die Pflege zeitaufwändiger ist.
- ▶ Aufwändige Transporte innerhalb des Krankenhauses.
- ▶ Ressourcenverbrauch: Einmalartikel, Arbeitskleidung.
- ▶ Verringerte Erlöse durch Einnahmeverluste (Fallzahlreduzierung wegen Isolierung und Bettensperrung und Imageschaden; längere Verweildauer, wodurch die DRG-Erlöse sinken).
- ▶ Erhöhter Verbrauch an (teuren) Arzneimitteln, darunter auch spezielle Antibiotika.
- ▶ Erhöhte Laborkosten.
- ▶ Erhöhte Kosten für Desinfektion.
- ▶ Erhöhte Kosten für Wäscherei (Kittel, Matratzen, Kissen).

MRSA-Screening: wer und was?

Ein Screening der Allgemeinbevölkerung ist allenfalls aus wissenschaftlichen Gründen denkbar, um die Prävalenzrate zu erfassen. Auch ein routinemäßiges Screening des medizinischen Personals hat sich als ineffektiv erwiesen. Im Prinzip könnte man schon in der Phase der Planung eines Krankenhausaufenthaltes ein MRSA-Screening bei Patienten durchführen; praktisch bietet sich jedoch ein Eingangsscreening an, weil in der Tat bis zu 80 % der

Personen, bei denen MRSA im Krankenhaus nachgewiesen wurde, diese Keime schon mitgebracht hatten. Somit kann sich ein Krankenhaus in vielen Fällen durch Screening von der „Schuld“ freisprechen. Eine Verschleppung von MRSA durch unerkannte Träger kann dann nämlich gleich von Anfang an durch geeignete Hygienemaßnahmen (Händedesinfektion! Dekontaminationsversuch) und durch Isolierung unterbunden werden, was die Prävalenzrate senkt.

Da ein Eingangsscreening aller Patienten recht aufwändig wäre und in den allermeisten Fällen nur negative Ergebnisse produzieren würde, ist aus praktischer Sicht die Beschränkung auf eine Risikopopulation sinnvoll, die jedoch je nach Klinik und Patientenkontext im Einzelnen definiert werden soll.

MRSA-Screening: wie?

Die konventionelle Erkennung von MRSA gründet auf der Kultur, was zwar geringe Materialkosten verursacht, aber doch mindestens 1 Tag, meistens jedoch länger – nämlich 2–3 Tage – dauert. Dagegen sind die modernen PCR-Tests zwar teurer, aber das Ergebnis liegt innerhalb von wenigen Stunden vor; auch können positive wie negative Ergebnisse mit hoher Zuverlässigkeit ausgewertet werden, sodass Vorsichtsmaßnahmen sofort greifen, prophylaktische Isolierungen aber auch schnell wieder auf-

gehoben werden können. Es konnte gezeigt werden, dass dadurch die Transmissionen bei Anwendung eines PCR-basierten Screenings im Vergleich zu einem konventionell basierten Screening deutlich reduziert werden können.

Meldepflicht

Die Erfassung der Prävalenz von MRSA-Kolonisierung und -Infektionen ist lückenhaft; deswegen sind die Zahlen darüber auch nur geschätzt. Im Infektionsschutzgesetz von 2001 ist Klinikern zwar mehrfach eine gesetzliche Pflicht vorgegeben, dem Gesundheitsamt das Auftreten von mehr als 2 gleichartigen Fällen, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet werden kann, zu melden, was aber offensichtlich nicht immer respektiert wurde. Jetzt gilt seit 1.7.2009 ein Zusatz, wonach die Labore den Nachweis von MRSA in Blut und Liquor melden müssen. Obwohl ein Nachweis in diesen Körperflüssigkeiten nicht zwangsweise eine Erkrankung beim Patienten anzeigt, ist dies ein erster Schritt, die Epidemiologie der MRSA-Infektionen besser zu dokumentieren. Die Meldung der häufigsten Komplikationen mit MRSA-Infektionen, nämlich die Haut-Weichteilinfektionen, bleibt aber weiterhin ausgeschlossen.

→ herbert.hof@labor-limbach.de

Die Alternative im Zellkulturmarkt

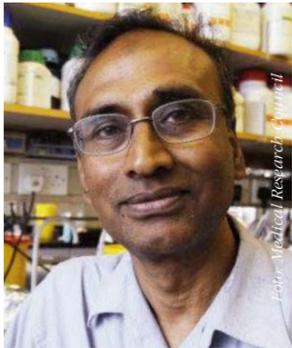
SPL-Zellkulturprodukte von Semadeni

- plasmabehandelte Oberflächen
- sterilisiert bei 25 kGy
- DNA/RNA/DNase/RNase frei
- pyrogen- und endotoxinfrei (<0.06 EU/ml)
- preisgünstig

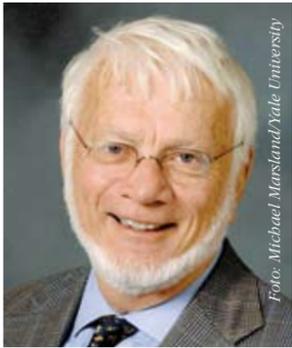
www.semadeni.com

Semadeni®





Venkatraman Ramakrishnan, US-Bürger, geb. 1952 in Chidambaram, Tamil Nadu, Indien, promovierte 1976 in Physik an der Universität Ohio, USA. Er arbeitet heute als Senior Scientist und Gruppenleiter in der Abteilung für Strukturforschung am Molekularbiologie-Labor des Medical Research Councils, Cambridge, UK.



Thomas A. Steitz, US-Bürger, geb. 1940 in Milwaukee, WI, USA, promovierte 1966 in Molekularbiologie und Biochemie an der Harvard Universität, USA. Er hält die Sterling-Professur für Molekulare Biophysik und Biochemie inne und ist ein Howard Hughes Medical Institute Investigator, beide Positionen an der Yale University, CT, USA.



Ada E. Yonath, geb. 1939 in Jerusalem, Israel, promovierte 1968 über Röntgenstrukturallographie am Weizmann Institute of Science, Israel. Dort ist sie Martin S.- und Helen Kimmel-Professor für Strukturbiochemie und Direktor des Helen & Milton A. Kimmelman Center for Biomolecular Structure & Assembly.



Elizabeth H. Blackburn, geb. 1948 in Tasmanien, studierte Biologie an der Universität Melbourne und promovierte in Cambridge. Seit 1990 arbeitet sie an der University of California in San Francisco.



Carol W. Greider, geb. 1961 in San Diego, studierte Biologie in Santa Barbara und promovierte bei Blackburn in Berkeley. Sie ist seit 1993 Direktorin der Abteilung für Molekularbiologie und Genetik an der Johns Hopkins University in Baltimore.



Jack W. Szostak, geb. 1952 in London, wuchs in Kanada auf und promovierte an der Cornell Universität (USA). Seit 1979 ist er an der Harvard Medical School tätig. Er ist Professor für Genetik am Massachusetts General Hospital in Boston.

Nobelpreis für Chemie

Ribosomen – Fabriken des Lebens

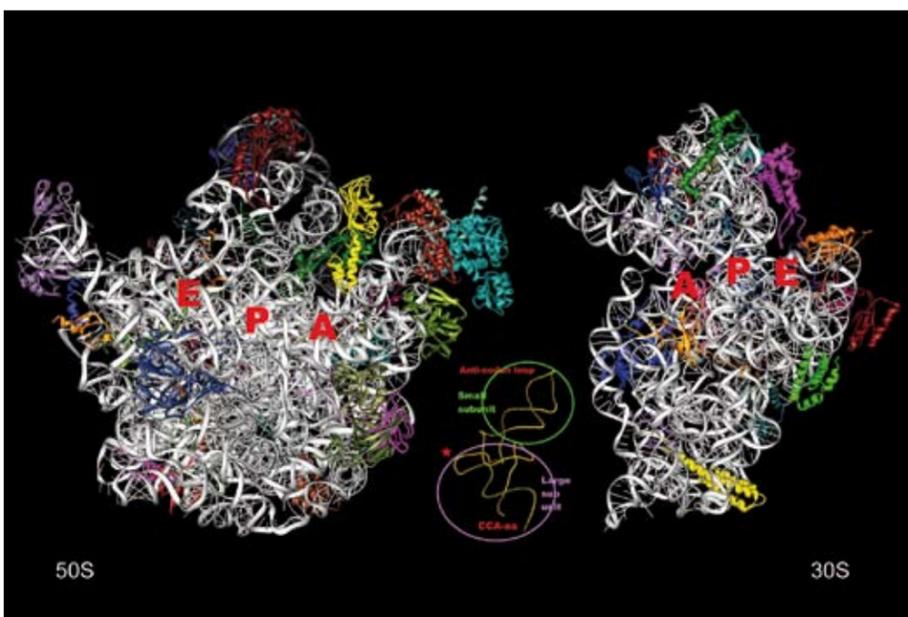
Manch Jüngerem ist heute sicher nicht mehr bewusst, dass die Wurzeln der Molekularbiologie in der Chemie und Physik liegen. Biochemiker und Biophysiker haben mit ihren Untersuchungsmethoden und Vorarbeiten die Grundlagen der heutigen Molekulargenetik geschaffen: Röntgenstrukturanalyse, Proteinkristallisierung, Chromatographie usw. Deshalb ist es aus Sicht des Biologen umso erfreulicher, wenn auch die „Nebenfächer“ des Biologen für deren Beiträge in den Life-Sciences ausgezeichnet werden.

Die drei PreisträgerInnen Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz und Ada E. Yonath erhalten den Nobelpreis für ihre Beiträge zur Aufklärung der Struktur und Funktion von Ribosomen. Die Ribosomen nehmen eine Schlüsselfunktion in den chemischen Basisprozessen des Lebens ein. An diesen Proteinkomplexen wird die genetische Information in Proteine übersetzt. Die Proteine wiederum übernehmen wesentliche Funktionen in der lebenden Zelle bzw. im gesamten Organismus. Sie sind strukturgebend bzw. -erhaltend, regulieren physiologische Prozesse und übernehmen die Ausführung des physiologischen Prozesses, sie sorgen für Bewegung. An dieser entscheidenden Schnittstelle zwischen gespeicherter Information und Umsetzung des gene-

tischen Codes in Leben, wie es die Königlich-Schwedische Akademie der Wissenschaften feststellt, sitzen die Ribosomen. Alle lebenden Organismen müssen auf das „Werkzeug“ Ribosom zurückgreifen, vom Virus bzw. Phagen, die die Maschinerie des Wirts missbrauchen, über die Bakterien, Pilze, Pflanzen hin zu den Tieren.

Alle drei Preisträger haben mit Ihren 3D-Strukturen zum Verständnis der Ribosomen-Funktion beigetragen, besonders auch zum Wirkungsmechanismus der Antibiotika, die an Ribosomen binden und deren Funktion beeinflussen. Ramakrishnan, Steitz und Yonath leisteten also auch einen wichtigen Beitrag zum medizinisch-therapeutischen Fortschritt.

→ WOM



The interface views of the two eubacterial ribosomal subunits

Bild: Ada Yonath

Nobelpreis für Medizin

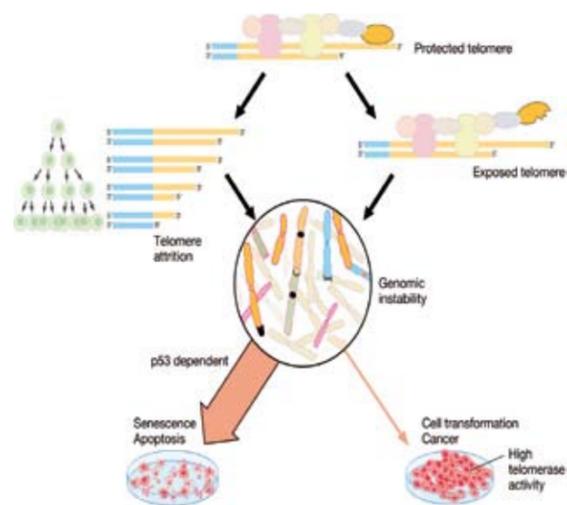
Dem Geheimnis des Alterns auf der Spur

Der Medizin-Nobelpreis geht dieses Jahr an die drei amerikanischen Genforscher Elizabeth Blackburn, Jack Szostak und Carol Greider. Sie fanden heraus, warum die DNS beim Kopiervorgang intakt bleibt.

Die DNA liegt als Komplex aus einem DNA-Doppelstrang und Proteinen vor. Bei der Zellteilung werden die DNA-Moleküle Base für Base durch die DNA-Polymerase kopiert. Einer der beiden neu gebildeten DNA-Stränge sollte sich aber bei jeder Zellteilung verkürzen, da sein Ende, das so genannte Telomer, auf normalem Weg nicht kopiert werden kann. Dies ist aber nicht der Fall. Das Problem hatte man schon in den 1950er-Jahren erkannt, ohne eine Lösung anbieten zu können.

Als E. Blackburn die Chromosomen des einzelligen Wimpertierchens Tetrahymena untersuchte, entdeckte sie, dass sich an den Enden die sich mehrfach wiederholende DNA-Sequenz CCCAA befindet. Diesen Befund konnte sie zunächst aber nicht erklären. Zur gleichen Zeit beobachtete J. Szostak, dass künstliche, fadenförmige Minichromosomen praktisch sofort abgebaut werden, wenn man sie in eine Hefezelle einschleust. Die beiden Forscher kombinierten nun ihre Arbeiten, indem sie die künstlichen Minichromosomen mit CCCAA-Sequenzen koppelten und erneut in Hefezellen einschleusten mit dem Ergebnis, dass nun keine DNA mehr abgebaut wurde. Mit diesem Experiment hatten sie ein grundlegendes, allgemein gültiges Prinzip entdeckt: Telomere aus einem Organismus (Tetrahymena) schützen Chromosomen in einem völlig anderen Organismus (Hefezellen). Der Schutzmechanismus ist also nicht auf ein einziges Lebewesen beschränkt. Später fand man, dass Telomere mit ihrer charakteristischen Sequenz in den meisten Pflanzen und Lebewesen vorkommen.

C. Greider löste die Frage, wie die Chromosomenenden mit ihrer repetitiven Sequenz entstehen. Sie, damals noch Mitarbeiterin von E. Blackburn, fand heraus, dass für den Aufbau der Telomere ein Enzym erforderlich ist, die Telomerase. Diese enthält einen Protein- und einen RNA-Anteil, der als Matrize zur Bildung der Telomere dient, während die Proteinkomponente für die enzymatische Aktivität verantwortlich ist. Inzwischen weiß man, dass die Telomere wie Schutzhüllen für die Chromosomen funktionieren. Es konnte zudem gezeigt werden, dass an die Telomerenenden Proteine andocken und eine Art schützende Kappe um das Chromosomenende bilden. Verkürzen sich die Telomere, können die Chromosomen sich nicht mehr verdoppeln, die Zelle altert und stirbt schließlich. Die Telomerlänge ist allerdings kein direktes Maß für das Alter oder die Lebenserwartung



Schema, wie kurze oder ungeschützte Telomerenenden eine Genominstabilität verursachen, gefolgt von Zellalterung und Apoptose. Die genetischen Veränderungen können manchmal auch zu Zelltransformationen und Krebs führen.

einer Zelle. Nachweisbare Mengen an Telomerase findet man nur in sich dauernd erneuernden Zellen, z.B. der Haut, Schleimhaut und in den Keim- und Stammzellen. Die meisten normalen Zellen teilen sich selten und deshalb ist das Risiko einer Verkürzung der Chromosomen gering, sie zeigen deshalb auch keine hohe Telomerase-Aktivität. Nimmt die Konzentration der Telomerase ab, ist der Körper für Krankheiten empfänglicher. Das erklärt, warum Menschen in fortgeschrittenem Alter eher mit Krankheiten konfrontiert werden als in der Jugend.

Die Verkürzung der Telomere und die damit verbundene, geringere Telomerase-Aktivität könnte nicht nur die Ursache für das Altern der Zellen sondern auch des gesamten Körpers sein. Es erhebt sich deshalb die Frage, ob sich das Altern durch die Erhaltung eben dieser Enzym-Aktivität hinauszögern lässt. Der Alterungsprozess ist aber, das hat sich inzwischen herausgestellt, wesentlich komplexer und von weiteren Faktoren abhängig.

Tumorzellen haben die Fähigkeit, sich unendlich oft zu teilen. In ihnen findet man hohe Konzentrationen an Telomerase, sie sind deshalb nicht dem normalen Alterungsprozess unterworfen. Die aktuelle Forschung geht deshalb hier der Frage nach, ob durch Hemmung der Telomerase möglicherweise das Krebswachstum eingedämmt werden kann.

→ GS

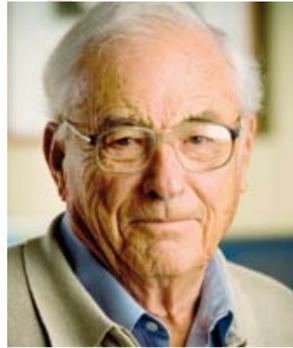
nobelpreise



Charles Kuen Kao
*1933 in Schanghai
Foto: Wikipedia/David Dobkin



George E. Smith
*1930 in White Plains, USA
Foto: National Academy of Engineering



Willard Boyle
*1924 in Amhurst, USA
Foto: National Academy of Engineering

Nobelpreis für Physik

Es werde Licht!

Den diesjährigen Nobelpreis für Physik teilen sich drei Wissenschaftler: Für seine Leistungen zur Entwicklung von Glasfaserkabeln wird der chinesische Wissenschaftler Charles Kuen Kao mit dem begehrtesten aller Wissenschaftspreise ausgezeichnet. Die andere Hälfte des Preisgeldes von 10 Millionen Schwedischer Kronen (umgerechnet etwa eine Million Euro) teilen sich die beiden Amerikaner Willard Sterling Boyle und George Elwood Smith für die Erfindung des CCD-Sensors – jenes Chips, der heute das Herzstück jeder Digitalkamera ist.

Etwa eine Milliarde Kilometer Glasfaserkabel sind heute auf der Erde verlegt. Zusammengenommen könnten sie insgesamt etwa 25.000-mal den Erdball umspannen – und jede Stunde kommen tausende neuer Kilometer hinzu. Möglich wurde diese Technologie durch die Arbeit von Charles Kuen Kao, einem 1933 in Shanghai geborenen Ingenieur: Der jetzige Preisträger für Physik berechnete 1966, ein Jahr nach seiner Promotion am Imperial College in London, zusammen mit seinem Mitarbeiter Hockham, wie es zu ermöglichen ist, Licht in optischen Fasern über große Entfernungen ohne große Verluste zu leiten. Die Grunderkenntnis der jungen Forscher: Man nehme hochreines Quarzglas für die Herstellung der Fasern, denn die Lichtdämpfung ist im Wesentlichen auf Verunreinigungen zurückzuführen. Während mit den bis dahin existierenden Lichtleitern lediglich Entfernungen von höchstens 20 Metern überbrückt werden konnten, war nun ein Transport von Informationen über Entfernungen von 100 Kilometern und mehr denkbar. Bereits 1970 wurden die ersten Glasfaserkabel aus hochreinen Materialien hergestellt.

Um die elektronische Vermittlung von Information geht es auch bei der zweiten Auszeichnung an Willard Sterling Boyle und George Elwood Smith. Die beiden Amerikaner hatten 1969 an den Bell Laboratories in Murray Hill lichtempfindliche CCD-Sensoren (Charge-Coupled Device) entwickelt. Die CCD-Technologie nutzt den fotoelektrischen Effekt, den Albert Einstein 1906 vorhergesagt hatte und für den er 1921 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Durch diesen Effekt wird das Licht in elektrische Signale umgewandelt. Die Herausforderung besteht darin, die Signale bei einer großen Zahl von Bildpunkten, den Pixeln, in kürzester Zeit



auszulesen, um ein Bild zu erzeugen. Während der CCD-Chip zunächst vor allem in Nischenprodukten Anwendung fand, erlebte er in den vergangenen zwei Jahrzehnten einen Aufstieg zum Massenprodukt und versieht heute in jeder Digitalkamera und milliardenfach in Fotohandys seinen Dienst. Auch die hochpräzisen optischen Teleskope, wie sie heute in der Astronomie eingesetzt werden, wären ohne die Arbeit der beiden Physiker undenkbar.

Soweit die Fakten zum diesjährigen Physik-Nobelpreis. Die Themenauswahl und auch der Personenkreis liegen im Trend. Zum einen werden schon seit einigen Jahren meist Wissenschaftler ausgezeichnet, deren prämierte Leistungen Jahrzehnte zurückliegen, zum anderen werden zunehmend Arbeiten honoriert, die für sich genommen unter den Zeitzeugen wenig Beachtung gefunden hatten, deren Bedeutung erst durch technologische und auch kommerzielle Erfolge ins Rampenlicht gerückt sind. Man muss sich fragen, ob die Zeit der grundlegenden physikalischen Einsichten, gewonnen von Forschern der Gegenwart, vorbei ist. Vielleicht würde Alfred Nobel aber auch sein Testament heute anders formulieren, um den Gegebenheiten der Informationsgesellschaft Rechnung zu tragen.

→ JB

Physik- Nobelpreisträger der vergangenen Jahre

2008

Der US-Amerikaner japanischer Herkunft Yoichiro Nambu und seine japanischen Kollegen Makoto Kobayashi und Toshihide Maskawa erhalten die Auszeichnung für ihre Erkenntnisse in der Teilchenphysik.

2007

Der Deutsche Peter Grünberg vom Forschungszentrum Jülich zusammen mit dem Franzosen Albert Fert für ihre Beiträge zur Erforschung des Riesen-Magnet-Widerstands, der für den Lesevorgang bei Computerfestplatten verwendet wird.

2006

John C. Mather und George F. Smoot (beide USA) für den Nachweis winziger Temperaturschwankungen in der so genannten kosmischen Hintergrundstrahlung, dem „Echo des Urknalls“.

2005

Roy J. Glauber (USA) für Grundlagen der Quantenoptik sowie John L. Hall (USA) und Theodor W. Hänsch (Deutschland) für die Entwicklung einer laserbasierten Präzisionsmesstechnik für Lichtfrequenzen.

2004

David J. Gross, H. David Politzer und Frank Wilczek (alle USA) für Erkenntnisse zur Kraft zwischen den kleinsten Materieteilchen im Atomkern, den Quarks.

2003

Alexej Abrikosow (USA und Russland), Vitali Ginsburg (Russland) und Anthony Leggett (USA und Großbritannien) für bahnbrechende Arbeiten zu Supraleitern und Supraflüssigkeiten.

2002

Raymond Davis (USA), Masatoshi Koshiba (Japan) und Riccardo Giacconi (USA) für die Entdeckung kosmischer Röntgenstrahlen und Neutrinos.

2001

Wolfgang Ketterle (Deutschland), Eric A. Cornell (USA) und Carl E. Wieman (USA) für die Erschaffung des Bose-Einstein-Kondensats, der fünften Erscheinungsform der Materie neben fest, flüssig, gasförmig und dem Plasma.

→ JB

High-end Real-time PCR Cycler

PIXO



12.500 € !

zzgl. MwSt.

4-Kanal Multiplexing

Block-Uniformität ± 0,1 °C

40 Zyklen in 40 Minuten

**Intuitive Steuer- und
Analyse Software:**

- Quantifizierung
- Schmelzanalyse
- HRM
- Multiple Reference Genes

Inkl. Netbook Computer

Wir beraten Sie gerne.

LTF Labortechnik GmbH & Co. KG
Hattnauer Straße 18
D-88142 Wasserburg

Telefon: +49 (0) 83 82 / 98 52-0
Telefax: +49 (0) 83 82 / 98 52-32
E-Mail: info@labortechnik.com

www.labortechnik.com

SchillingsFeuerwerk



Foto: Gerda Schwebler

Der Faszination eines Feuerwerks kann sich kaum jemand entziehen. Auch unsere Vorfahren wussten um die Faszination und diesen Reiz und deshalb finden wir in der Geschichte prominente Beispiele für solche Vergnügungen. So ist uns über die im Frühjahr 1612 beschlossene Heirat des erst 16-jährigen Kurfürsten Friedrichs V von der Pfalz mit Prinzessin Elisabeth, Tochter des englischen Königs Jakob I, ein minutiöser Bericht überliefert

(Gotthardt Voegelins Verlag 1613). Nach der feierlichen Eheschließung in London verließ das Paar am 20.4. Elisabeths Heimat. In Heidelberg selbst fanden sich über 2000 Festgäste ein, darunter das „Who's who“ der damaligen Zeit. Im Rahmen der Festlichkeiten erlebten die Gäste auch ein Feuerwerk, dessen Pracht und Ausmaß man anhand des in dem Bericht abgebildeten, hübsch kolorierten Kupferstichs erahnen kann (Abb. 1).

Feuerwerkerei: Redoxreaktionen

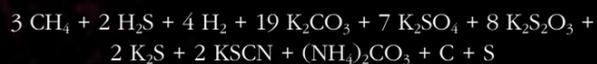
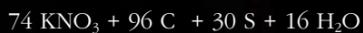
Bei einem Feuerwerk spielen sich, nüchtern betrachtet, nichts anderes als Redoxvorgänge ab, jeder pyrotechnische Artikel besteht deshalb aus einem Oxidations- und einem Reduktionsmittel. Im Gegensatz zu Sprengstoffen, bei denen die Redoxreaktion oft innerhalb eines Moleküls abläuft, bestehen Feuerwerkskörper (Bomben oder Raketen) aus Substanzmischungen mit Schwarzpulver als essenziellem Bestandteil.

Schwarzpulver

Wahrscheinlich wurde Schwarzpulver nicht zufällig in China bzw. Arabien entdeckt, sondern hat sich im Laufe der Zeit aus wiederholtem Experimentieren mit salpeterhaltigen Brandmischungen entwickelt. Der Name geht wohl nicht auf den Franziskanermönch Berthold Schwarz aus Freiburg zurück, der im 14. Jahrhundert die treibende Wirkung der Verbrennungsgase auf Geschosse herausgefunden haben soll. Wahrscheinlich gab das Aussehen der Mischung ihr den Namen. Die Verwendung in der Pyrotechnik als Treibladung ist darauf hinauszuführen, dass Schwarzpulver gegenüber anderen gewerblichen Sprengmitteln eine wesentlich niedrigere Detonationsgeschwindigkeit besitzt.

Die bei der Redoxreaktion von Schwarzpulver frei werdenden Gase befördern den Feuerwerkskörper in den Nachthimmel, wobei je nach Mengenverhältnis der Komponenten die Abbrandgeschwindigkeit geändert werden kann. Erhöht man den Kaliumnitratgehalt, verläuft die Reaktion heftiger, erhöht man den Kohlenstoffgehalt, verläuft die Reaktion langsamer. Der hohe Kohlenstoffgehalt dieser Treibladungen führt zu starker Rauchentwicklung. Ideal verläuft die Verbrennung dann, wenn stöchiometrische Mengen des Oxidationsmittels (KNO_3) umgesetzt werden, also die sog. Sauerstoffbilanz null ist. Eine exakte Bestimmung dieser Größe setzt das

Wissen um den Verbrennungsvorgang voraus, was oft schwieriger ist, als man meinen könnte. So läuft bei der Verbrennung von Schwarzpulver [75.7% KNO_3 , 11.7% C (Holzkohle), 9.7% S, 2.9% H_2O] vermutlich folgender Vorgang ab:



Immerhin kann man damit nachvollziehen, warum die Reaktion je nach Sauerstoffunter- oder überschuss langsamer bzw. schneller abläuft.

Die Farbe

Auch die Farbe eines Feuerwerkskörpers entsteht über Redoxprozesse. Überwiegend werden als Oxidationsmittel Alkalinitrate, -chlorate oder -perchlorate eingesetzt, außerdem zum Teil Chromate wie CaCrO_4 , BaCrO_4 , PbCrO_4 , K_2CrO_4 und Erdalkaliperoxide (SrO_2 , BaO_2). Aus Nitraten wird erst bei höheren Temperaturen der Sauerstoff durch thermische Zersetzung freigesetzt. Sie werden deshalb meist in Verbindung mit Metallen verwendet.

Als Reduktionsmittel werden für die hell leuchtenden pyrotechnischen Objekte Metallpulver eingesetzt: Mg, Al, Ti, Fe, Cu, Zr. Dazu kommen auch Nichtmetalle (S, P rot, C), Halbmetalle (Si, B) und Legierungen mit Mg als Bestandteil. Am weitesten verbreitet ist Magnesium, wohl wegen seines niedrigen Preises. Vorsicht ist dennoch geboten, denn Mg kann z.B. exotherm mit Wasser reagieren.

Für die Farbe sind vor allem die Elemente Li, Na, Cu, Sr und Ba verantwortlich (Tab. 1). Neben der gewünschten Farbe, die durch Atome oder Moleküle beim Über-

gang von einem höheren auf ein niedrigeres Energieniveau emittiert wird, beobachtet man meist weitere Emissionslinien bzw. -banden. Nur wenige Elemente, z.B. Natrium, emittieren in einem sehr schmalen Spektralbereich.

Die Metalle erzeugen bei thermischer Anregung die charakteristischen Flammenfarben Gelb (Na), Rot (Sr), Grün (Ba) und Grünblau (Cu). Unklar ist, ob für die blaue

Tab. 1 Emissionsspektren pyrotechnisch wichtiger Atome und Moleküle

Element	Emitter	λ (nm) und Farbe
Li	atomares Li	670.8 Rot
		460 Blau
		413 Violett
		497 Blaugrün
		427 Violett
Na	atomares Na	589.0 gelb
		589.6 Gelb
Cu	CuCl	420–460 Blauviolett
		510–550 Grün
Sr	SrCl	661.4, 621.0, 674.5, 657.6 Rot
		623.9, 636.2, 648.5 Orange
	SrCl	393.7, 396.1, 400.9 Violett
		SrOH
	atomares Sr	460.7 Blau
Ba	BaCl	507.0, 513.8, 516.2, 524.1, 532.1 Grün
		649.0 Rot
	BaOH	487.0 Blaugrün 512 Grün
BaO	atomares Ba	604.0, 610, 617, 622, 629 Orange
		53.5 Grün 660 Rot

Farbe Cu_3Cl_3 oder CuCl als Emitter verantwortlich ist. Ca für rotes und K für violettes Licht werden in der Pyrotechnik nicht verwendet, weil sie Licht mit deutlich geringerer Intensität ausstrahlen. Eine wesentliche Rolle für die Farbgebung und Intensität spielen Chloride. Sie sind leichter flüchtig und tragen außerdem dazu bei, dass aus den MgO -Teilchen – sie sind verantwortlich für das unerwünschte Glühen – MgCl -Moleküle gebildet werden. Feuerwerkssätzen werden deshalb Metallchloride oder häufiger Hexachlorethan (C_2Cl_6) oder PVC zugesetzt.

Bindemittel sind, wenn auch nur zu einigen Gewichtsprozenten vorhanden, wesentliche Bestandteile eines pyrotechnischen Satzes. Sie sorgen für die mechanische Stabilität des Granulats und versiegeln es gegen äußere Einflüsse wie Feuchtigkeit oder verhindern die Entmischung einzelner Komponenten bei der Herstellung oder Lagerung.

Die Umweltbelastung

Bei jedem Feuerwerkskörper, den wir vielleicht zu Silvester zünden, müssen wir uns darüber im Klaren sein, dass wir damit die Umwelt und auch uns belasten. Mit den Böllern, Raketen und Bomben werden Metalle, Perchlorate, polychlorierte Kohlenwasserstoffe und gasförmige Schadstoffe u.a. freigesetzt. Von vielen dieser Stoffe ist das Gesundheit gefährdende Potenzial bekannt.

Bariumnitrat, das sowohl als Oxidationsmittel als auch als Farbgeber dient, bildet wasserlösliche Verbindungen (BaCl_2 , BaO , Ba(OH)_2), die bereits in geringen Konzentrationen zu Atembeschwerden, erhöhtem Blutdruck und Veränderungen des Herzrhythmus führen können. Bisher konnte keine kanzerogene oder teratogene Wirkung nachgewiesen werden.

In manchen Treibladungen, aber auch in Zündern für die Pyro- und Sprengtechnik sind Bleisalze enthalten. Bis vor Kurzem wurde der Anteil an Blei bei Feuerwerken auf immerhin fast 1% geschätzt. Die gesundheitlichen Schädigungen von Pb sind bekannt, z.B. Fehl- und Frühgeburten, Veränderungen des Nervensystems und des Gehirns, verminderte Fruchtbarkeit bei Männern oder verminderte Lernfähigkeit bei Kindern.

Die Toxizität von Chromsalzen ist abhängig von der Oxidationsstufe. Chrom (VI)-Salze sind hochgiftig und können das Immunsystem schwächen, Leber und Nieren schädigen, das genetische Material verändern und Krebs verursachen. Die Aufnahme von hohen Konzentrationen an Strontium wird im Allgemeinen nicht als besondere Gefahr für die menschliche Gesundheit gesehen. Bemerkenswert ist, dass Sr_2CrO_4 eines der wirkungsvollsten, im Tierversuch nachgewiesenen Karzinogene ist. Das Kation spielt hier offenbar eine entscheidende Rolle.

Das Perchlorat-Anion, als NH_4ClO_4 oder KClO_4 in Feuerwerkskörpern als Oxidationsmittel enthalten, besitzt teratogene Eigenschaften und blockiert die Aufnahme von Iod in der Schilddrüse. In den USA ist die Verwendung von Perchloraten als Raketentreibstoff und als Bestandteil von Autopannensignalfackeln offenbar zu einem ernstesten Umweltproblem herangewachsen, denn die dekontamination des Grundwassers erfordert enorme finanzielle Anstrengungen.

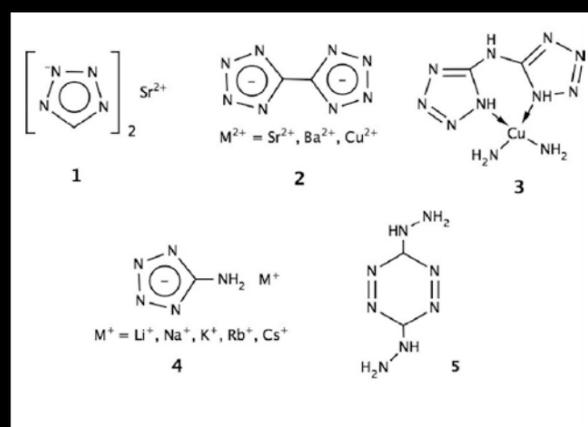
Der Gehalt an chlorierten Kohlenwasserstoffen und die Kombination von Chloriden mit organischen Füllstoffen und Bindemitteln kann bei den hohen Verbrennungstemperaturen zur Bildung polychlorierter Kohlenwasserstoffe vom Typ Dibenzo-p-dioxin oder Dibenzofuran führen. Untersuchungen dazu zeigen, dass Feuerwerke tatsächlich eine Quelle für Dioxine sind.

Eine alternative Pyrotechnik

Derzeitige Forschungen, z.B. die der Arbeitsgruppe um T. M. Klapötke von der Ludwig-Maximilians-Universität München, zielen darauf, im Gegensatz zu den konventionellen Substanzen stickstoffreiche Verbindungen zu entwickeln, die ihre Energie aus ihren hohen Bildungswärmen beziehen. Ziel dabei ist, umweltverträgliche Pyrotechnika herzustellen, so dass man auf Perchlorate und Schwermetalle verzichten kann. Natürlich müssen diese einfach und kostengünstig herzustellen sein. Hohe

Bildungswärmen erreicht man durch einen hohen Stickstoffgehalt. Infrage kommen vor allem Tetrazole/Bistetrazole sowie Tetrazine/Bistetrazine und ihre Derivate.

Im Arbeitskreis von T. M. Klapötke wurde kürzlich das Strontiumditerazol-pentahydrat (1) hergestellt. Die raucharme pyrotechnische Substanz ist weder stoß- noch reibungsempfindlich und verbrennt mit tieferer Flamme. Emitter ist dabei SrOH , der Wasserstoff stammt dabei aus dem Kristallwasser. 5,5-Bistetrazol (2) ist eine zweibasige Säure, die mit Aminen und Metallcarbonaten Salze bildet. Sie könnten sich als pyrotechnische Farbgeber für grüne und rote Feuerwerkseffekte eignen. Die Kupfersalze von Bistetrazolaminen (3) sind kostengünstig herzustellen und zeigen eine leuchtend grüne Flammenfärbung. Eine ganze Farbskala an Flammenfarben kann man mit Salzen des Aninotetrazols (4) erzeugen: Rot, Orange, Violett, Lila und Rosa. Trotz ihres hohen Stickstoffgehalts zeigen sie eine geringe Reibe- und Schlagempfindlichkeit.



Aus der Gruppe der Tetrazine sind im Hinblick auf ihre Verwendbarkeit als Feuerwerksmaterial die 3,6-Dihydrazinoderivate (5) erwähnenswert. Aus ihnen können pyrotechnische Sterne hergestellt werden, wenn sie mit einem Oxidationsmittel (NH_4NO_3 , NH_4ClO_4) und einem Farbgeber gemischt werden: NaNO_3 für gelbes, SrNO_3 für rotes, BaNO_3 für grünes, CuO oder CuS für blaues und Sb_2S_3 für weißes Licht. Die Mischungen benötigen keinen Binder, sondern werden lediglich mit Wasser bzw. Alkohol befeuchtet, in Form gepresst und an der Luft getrocknet.

Die Substanzklasse wird natürlich nicht nur aufgrund ihrer Eignung als Feuerwerkskörper erforscht, sondern auch hinsichtlich ihrer Verwendung als Additiv von Raketentreibstoffen, als Sprengstoff, für Gasgeneratoren, für Airbags, für die Herstellung von Metallschäumen oder Kohlenstoff- und Kohlenstoffnitrid-Nanopartikeln.

→ GS

Literatur: G. Steinbauer, T. M. Klapötke, *Angew. Chem.* 2008, 3376-3394 und dortige Zitate.



Abb. 1 Feuerwerk für das junge Brautpaar Kurfürst Friedrich V und Prinzessin Elisabeth am 9. Juni 1623 von Booten auf dem Neckar an der Alten Brücke in Heidelberg abgefeuert

Quelle: Katalog zur Ausstellung „Bibilotheca Palatina“, Heiliggeistkirche Heidelberg 1986, Edition Braus Heidelberg.

miRNA BIOMARKER



miRNA PROFILING AUS BLUT

- **ANALYSE VON miRNA-PROFILIEN AUS BELIEBIGEM PROBENMATERIAL**
Blut und andere Körperflüssigkeiten, FFPE, Gewebe
- **BIOMARKER-SIGNATUREN ENTWICKELN**
Krebs, Infektionen, entzündliche Krankheiten: miRNA-Profile als Marker für klinische Parameter
- **miRNA BIOCHIPS, AUTOMATISIERUNG AUF DEM GENIOM® RT ANALYZER & UMFASSENDE BIOINFORMATIK**
Für genaue und publikationsreife Ergebnisse


febit

READ, WRITE, UNDERSTAND THE CODE OF LIFE

Telefon 06221 6510-300 • info@febit.de

www.febit.com

probenvorber

Wenn alles passt

Rundum störungsfrei ans Ziel auch unter schwierigsten Verhältnissen im Labor

Waagen spielen im Laboralltag eine zentrale Rolle – ob es sich um das einfache Einwiegen von Substanzen zur Erstellung einer Kalibrierkurve oder nur um eine Einzelwägung handelt, Präzision und Zuverlässigkeit der Wägeregebnisse haben vor allem bei sehr kleinen Probenmengen direkte Auswirkungen auf das Endergebnis. Wie werden nun zuverlässige Ergebnisse erzielt? Und wie schaut es damit aus, wenn ein hoher Durchsatz gefordert wird?

Effektives Wiegen im Analyselabor

Waagen spielen im Laboralltag eine zentrale Rolle – ob es sich um das einfache Einwiegen von Substanzen zur Erstellung einer Kalibrierkurve oder nur um eine Einzelwägung handelt, Präzision und Zuverlässigkeit der Wägeregebnisse haben vor allem bei sehr kleinen Probenmengen direkte Auswirkungen auf das Endergebnis. Wie werden nun zuverlässige Ergebnisse erzielt? Und wie schaut es damit aus, wenn ein hoher Durchsatz gefordert wird?

Moderne Mikro-, Analysen- und Präzisionswaagen sind heute so perfektioniert worden, dass im allgemeinen auf spezielle Wägeräume verzichtet werden kann. Um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, müssen aber folgende Bedingungen eingehalten werden:

Aufstellung der Waage

- ▶ Stabiler, gegen statische Aufladungen, Zugluft und Erschütterungen geschützter, für die Waage reservierter Wägetisch
- ▶ Zusätzlicher Einsatz von Antivibrationsplatten für hochauflösende Waagen mit 5-, 6- oder 7-Nachkommastellen im Grammbereich

Umgebungsbedingungen

- ▶ Konstante Temperaturen (keine Nähe zu Heizung, Fenstern, Beleuchtungskörpern)
- ▶ Konstante Luftfeuchtigkeit (45–60% rel. Luftfeuchte)
- ▶ Staubfrei

Für den Umgang mit toxischen Substanzen wird der Einsatz von Sicherheitswägekabinen empfohlen. Der besondere Schutz der Anwender ist somit gewährleistet.

Bedienung

Auch die Bedienung der Waage trägt wesentlich dazu bei, zuverlässige Resultate zu erhalten. Dazu ist es erforderlich, dass die Waage stets am Stromnetz bleibt, damit sich ein thermisches Gleichgewicht einstellen kann. Ebenso ist das Nivellieren und das Justieren – vor allem nach Standortwechseln – unerlässlich. Neben der Beachtung der exakten Nullpunktanzeige zu Beginn jeder Wägung, dem Platzieren des Wägegutes in der Mitte der Waagschale und der Verwendung der kleinstmöglichen Wägegefäße, muss unbedingt der elektrostatischen Aufladung Aufmerksamkeit geschenkt werden. Diese entsteht vor allem bei Glas- und Kunststoffgefäßen und niedriger Luftfeuchte unter 30%. Elektrostatische Aufladung kann drastische Verfälschungen des Wägeregebnisses bewirken, was insbesondere beim Einwiegen kleiner Probenmengen problematisch ist. Dass Wägegefäß und Wägegut die gleiche Temperatur wie die Umgebung aufweisen sollten, ist deshalb unumgänglich, weil Temperaturunterschiede zu Luftströmungen führen können, die das Wägeregebnis verfälschen.

Noch ein Wort zu den Windschutztüren: damit das Klima innerhalb des Windschutzes konstant und das Wägeregebnis nicht beeinflusst wird, sollen die Windschutztüren nur so weit wie nötig geöffnet werden.

Reinigung

Wie sieht es nun mit der Reinigung der Waage nach Beendigung des Wägevorgangs oder einer Wägeserie aus? Dass Wägeraum und Waagschale frei von Verschmutzungen oder Tropfen gehalten und nur saubere Wägegefäße eingesetzt werden sollten, versteht sich von selbst. Pusten oder Entfernen von Substanzresten mit dem Pinsel durch die verschiedenen Öffnungen des Wägerschutzes wird in der Praxis nur allzu häufig gesehen. Eine einfache Reinigungsmöglichkeit von Waagschale sowie Windschutzscheiben ist angesagt, um Kontaminationen zu vermeiden. Dazu sollten die Einzelteile mobil und spülmaschinenfest sowie mühelos zu demontieren sein.

Wägegefäße und Dosierung

Was aus der Sicht des Analytikers stets als zeitaufwändig und fehlerbehaftet empfunden wird, ist das Dosieren von Substanzen in ungeeignete Taragefäße, bspw. mit Hilfe von Wägepapieren. Ziel sollte es sein, einstufig in sicher platzierte Taragefäße zu dosieren. Nur so werden Rückstände, z.B. an Wägeschiffchen oder -papier vermieden, die nur schwer zu quantifizieren sind und zu Fehlern bei der Überführung führen können. Auch wird der Verlust von Probenmaterial minimiert, was besonders bei toxischen oder wertvollen Probenstoffen wichtig ist. Zeitaufwändige Rückwägungen sind nicht länger erforderlich. Um eine sichere und einfache einstufige Dosierung zu ermöglichen, gibt es passende Halterungen

Leitung

Anzeige

(ErgoClips) für eine Vielzahl verschiedener Tarabehälter (HPLC-Probenflaschen, Reagenzgläser, Eppendorf-Röhrchen und PCR-Röhrchen, Erlenmeyer-Kolben und Messkolben von 1 bis 100 mL), die sich in Analysen- und Mikrowaagen des Typs XP und Analysenwaagen des Typs XS unkompliziert implementieren lassen. Diese sichere Einwägemethode reduziert die Anzahl der Wägeschritte, beschleunigt den Dosierprozess und steigert somit die Produktivität.

Rascher Wägevorgang

Wie lassen sich schnell stabilere Wägeergebnisse erzielen? Ist Produktivität die Zielsetzung, dann wird die tägliche Praxis durch die Verwendung einer „schwebenden“, möglichst kleinen Waagschale mit Gitterstruktur (Smart-Grid) erleichtert. Beim Öffnen der Windschutztüren bietet die hängende Gitterwaagschale Luftturbulenzen innerhalb des Windschutzes weniger Angriffsfläche als herkömmliche Waagschalen. Somit wird die Einschwingzeit verringert. Darüber hinaus wird die Reinigung erleichtert, weil Probensubstanz, die verschüttet wird, durch das Gitter hindurch fällt und von der darunter liegenden Schale aufgefangen wird. Die Reinigung durch Entfernen dieser Reste ist einfach und schnell.

Nützlich ist zudem der „MinWeigh Door“-Windschutz als Zubehör: Die kleine, einstellbare Windschutz-Öffnung ermöglicht ein präzises Eindosieren direkt in das Taragefäß, ohne den Windschutz zu bewegen. Luftturbulenzen werden im Innern des Windschutzes minimiert – dadurch wird der Wägeprozess schneller und die Wägeergebnisse stabiler.

Automatisierung des Wägevorgangs und Arbeitssicherheit

Insbesondere, wenn die tägliche Routinearbeit eine hohe Anzahl von Dosierschritten umfasst, sollte überlegt werden, ob dieser Vorgang nicht automatisiert werden kann. Zum Einen, um hochpräzises Einwägen kleinster Substanzmengen mit einer Minimaleinwaage von 10 mg unter Einhaltung der USP-Spezifikationen vorzunehmen und zum Anderen, um Zeit zu sparen. Nachfolgend sind einige Aufgabenbereiche aufgeführt, bei denen eine automatische, fehlerfreie Pulverdosisierung vorteilhaft ist:

- ▶ Screening und Rezeptierung, z.B. von Katalysatoren und Trägerstoffen
- ▶ Dosierung von Kalibrierstandards für die HPLC oder Headspace-GC
- ▶ Befüllung von Kapseln oder Vorbereitung anderer Proben für klinische Studien/Stabilitätstests
- ▶ Abfüllung von Referenzstandards zur internen oder kommerziellen Verwendung
- ▶ die Probenvorbereitung für QS/QK-Labors sowie für alle Anwendungen, die eine präzise, wiederholbare und kontaminationsfreie Dosierung erfordern

Diese automatisch ablaufende Dosierung ist mit dem QUANTOS Dosiersystem QB1 möglich. Höchste Präzision und um einen Faktor 20 schneller als von Hand – vor allem bei toxischen Substanzen bei deutlich verbesserter Arbeitssicherheit – das sind nur einige der Vorteile, die mit diesem Dosiersystem, das in die verschiedensten Gefäßen dosieren kann, verbunden sind. Ein RFID-Chip (Radio Frequency Identification) im Dosierkopf speichert alle Informationen, wie Substanz, ID, Menge, Datum, Flussverhalten usw., sicher und nachvollziehbar. Dieses System ist nicht nur für das präzise Dosieren von feinen, rieselfähigen und pulverförmigen Substanzen konzipiert, auch schwierig zu handhabende, nicht rieselfähige Pulver werden mit einer Präzision von $\pm 0,5$ mg dosiert (Wägebereich 1 bis 250 mg).

Für eine optimale Ausnutzung im Labor lässt sich QUANTOS zusätzlich mit einem Autosampler und Sicherheitswägekabinen kombinieren, dies bietet sich gerade beim Umgang mit gesundheitsgefährdenden Substanzen an. Das QUANTOS System bildet somit eine komplette Arbeitsstation für die Probenvorbereitung, die das zeitaufwändige, manuelle Einwägen von Festsubstanzen mit dem Spatel überflüssig macht. Dadurch werden nicht nur

Arbeitsgeschwindigkeit, Sicherheit und Qualität der Ergebnisse erhöht, sondern gleichzeitig auch die Kosten minimiert.

Genauigkeit und Qualitätsmanagement

Wägen spielt in F & E, Qualitätssicherung und Produktion eine entscheidende Rolle. Um die Genauigkeit von Wägeresultaten zu gewährleisten, müssen Waagen in regelmäßigen Abständen geprüft, kalibriert und getestet werden.

Bei Fragestellungen rund um QM-Systeme (im Rahmen der Qualitätssicherung und -kontrolle) oder im Rahmen interner Qualitätsanforderungen und ISO 9001, ist es nützlich, die global gültige Richtlinie zur Evaluation, zum Betrieb und zur Prüfung von Wägesystemen (Gute WägePraxis™, GWP®) einzuhalten. Der risikobasierte Ansatz von GWP® setzt die industriespezifischen Vorschriften direkt in die Wägepraxis um und gewährleistet jederzeitige Konformität. Mithilfe der Risikoanalyse wird die Messsicherheit in kritischen Prozessen sichergestellt. Es können dort Aufwand und damit Kosten eingespart werden, wo die Risiken gering sind. Folgende Punkte sollten beachtet werden:

- ▶ **Evaluation:** Da jeder Wägeprozess kundenspezifisch ist, führt GWP® eine objektive Risikoanalyse durch, um die für den Wägeprozess erforderlichen Maßnahmen zu ermitteln.
- ▶ **Auswahl:** Bei der Auswahl der Waage müssen die Genauigkeitsanforderungen an die Waage berücksichtigt werden. Dabei hilft die Auswahl der richtigen Waage dabei, Risiken und Kosten beim Wägeprozess zu minimieren.
- ▶ **Installation:** Eine fachgerechte Installation und Konfiguration, die Kalibrierung der Wägeleistung und eine lückenlose Dokumentation gemäß GWP® gewährleistet die Einhaltung der Prozessanforderungen ab der ersten Wägung.
- ▶ **Kalibrierung:** Mit GWP® wird ein Zertifikat unter Berücksichtigung branchenspezifischer Vorschriften erstellt. Dies wird durch die fachgerechte Prüfung der Wägeparameter eines Servicetechnikers und der Dokumentation in einem DKD-Kalibrierschein gewährleistet.
- ▶ **Routinebetrieb:** GWP® gibt eine eindeutige Empfehlung für die Routineprüfung durch den Anwender, d.h. auf welche Art und wie häufig die Waage geprüft und wo der Aufwand reduziert werden kann. Die GWP®-Empfehlung enthält außerdem alle relevanten Informationen über Prüfungsgewichte und SOPs für Empfindlichkeits-, Wiederholbarkeits- und Eckenlaststests.

Zusammenfassung

Zeitaufwändiges, fehlerbehaftetes Einwägen von Substanzen kann verbessert werden, wenn einige Gegebenheiten bei der Installation und Bedienung berücksichtigt werden. Mittlerweile ist nützliches Zubehör erhältlich, wenn es darum geht, Fehler bei der Überführung der Substanzen in das Gefäß zu eliminieren und zu schnelleren, stabileren Wägeergebnissen zu gelangen. Für Serienwägeprozesse sind intelligente Lösungen mittels automatischer Pulverdosisierung – auch in Kombination mit Autosampler für die Chromatographie oder einer Sicherheitskabine – möglich. Und auch QM-Fragen bleiben nicht unbeantwortet. Die global gültige Gute WägePraxis-Richtlinie GWP® hilft, Wägesysteme kosteneffizient in einem QM-System zu kontrollieren. Risiken werden minimiert, Vorgaben eingehalten und somit Kosten gespart.

→ www.mt.com

Profitieren Sie vom gesammelten Wissen und Erfahrung des Wägespezialisten. Vom Grundwissen über Tipps & Tricks, Videos und Schulung: Unser Wissen steht zu Ihrer Verfügung.

www.richtig-waegen.de

Mit ErgoClips den Wägeprozess optimieren

ErgoClips dienen der sicheren Befestigung von kleinen oder ungewöhnlich geformten Tarabehältern. Tägliche Wägevorgänge werden somit schneller und einfacher. Zudem ermöglichen die ErgoClips die Dosierung kleinster Mengen wertvoller Proben direkt in das gewünschte Gefäß – mit dem Ergebnis, dass Verluste verringert, Entsorgungskosten gesenkt und die Produktivität gesteigert wird.



ErgoClip Tube die sicherste Lösung für das Befüllen von Tubes (z.B. Eppendorf- oder PCR-Tubes).



ErgoClip Basket micro



ErgoClip Flask micro



ErgoClip Basket small

→ Weitere Varianten des ErgoClips und Informationen unter: www.mt.com/ergoclips

METTLER TOLEDO rundet mit dem Pipetting 360™-System von RAININ das Angebot für das Probenhandling ab.

→ www.mt.com/pipetting360



Die Offensive

Innovative Lösungen für die hohen Anforderungen der modernen HPLC-Analyse

S-Chromatographie Service zeigt, wie Analysen auf höchstem Stand ermöglicht werden.

Die Entwicklung der HPLC ist durch ein Schlagwort geprägt: „UHPLC“. Die ultraschnelle LC mit dem Trend zu kleineren Partikeldurchmessern ermöglicht höhere Auflösungen, kürzere Trennsäulen und dadurch schnellere Analysen.

Schnelligkeit mit UHPLC

UHPLC, U-HPLC, UPLC[®], X-LC[®], RRLC[®]UFLC[®], Fast LC ... Hinter all diesen Begriffen „versteckt“ sich die schnelle HPLC, welche erst durch Entwicklungen der Gerätehersteller möglich gemacht wurde. Mindestens so wichtig wie die instrumentellen Voraussetzungen der Geräte sind geeignete Säulen mit kleinen Partikeln (1,5 µm–2,5 µm). Je kleiner die Partikel, desto größer die zu erwartende Trenneffizienz. Gleichzeitig steigt aber auch der Druck, was zu Einschränkungen führt.

Die MultoHigh[®]-U-Säulen enthalten 2-µm-Partikel mit sehr enger Größenverteilung und bieten ein optimales Verhältnis zwischen Trenneffizienz und Gegendruck. So können Anwender mit Standard-HPLC-Systemen, die z.B. bis 400 bar ausgelegt sind, bereits mit hohen Flussraten die Vorteile der schnellen HPLC nutzen. Gleichzeitig können auf UHPLC-Systemen (Drücke bis 1000 bar) optimale Trennleistungen auch bei maximalem Fluss erreicht werden.

Vorteile

- ▶ Auflösung – bei gleicher Säulenlänge größere Trenneffizienz im Vergleich zu Säulen mit beispielsweise 5-µm-Partikeln.
- ▶ Geschwindigkeit – deutliche Verkürzung der Analysezeit.

Selektivität ist in der Chromatographie immer ein Thema von Bedeutung. Polare stationäre Phasen, die in unterschiedlichen Trennmodi eingesetzt werden können, sind hilfreiche Werkzeuge für die Methodenentwicklung.

Selektivität durch Polarität

Polare Phasen, wie die polaren Multo-Phasen, lassen sich sowohl für die Normalphasen-Chromatographie (z.B. mit Hexan-Isopropanol-Gemischen), als auch für die Umkehrphasen-Chromatographie (z.B. mit Acetonitril-Wasser-Gemischen) einsetzen. Das Ändern des chromatographischen Retentionsmodus, z.B. von Normalphase auf Umkehrphase bedeutet aufwändiges Spülen und kann die Packungsstabilität beeinträchtigen. Daher werden spezielle RP- bzw. HILIC-Säulen angeboten. Diese werden im RP-Modus getestet und kommen während des gesamten Herstellungsprozesses nur mit ausgewählten und geeigneten Lösungsmitteln in Kontakt.

Insgesamt werden vier Polare „Multo“-Phasen angeboten:

- ▶ MultoHigh[®] Phenyl ist eine polare RP-Phase, die eine hervorragende Ergänzung zu alkylmodifizierten Phasen darstellt.
- ▶ Multospher[®]-APS-HP ist die neue, vielseitige Amino-(NH₂)-HPLC-Phase.
- ▶ MultoHigh[®] Cyano ist eine Cyanopropylphase, welche für den Normalphasen- und den Umkehrphasenmodus geeignet ist.
- ▶ MultoHigh[®] DIOL bietet eine Alternative zu reinen Silicaphasen.

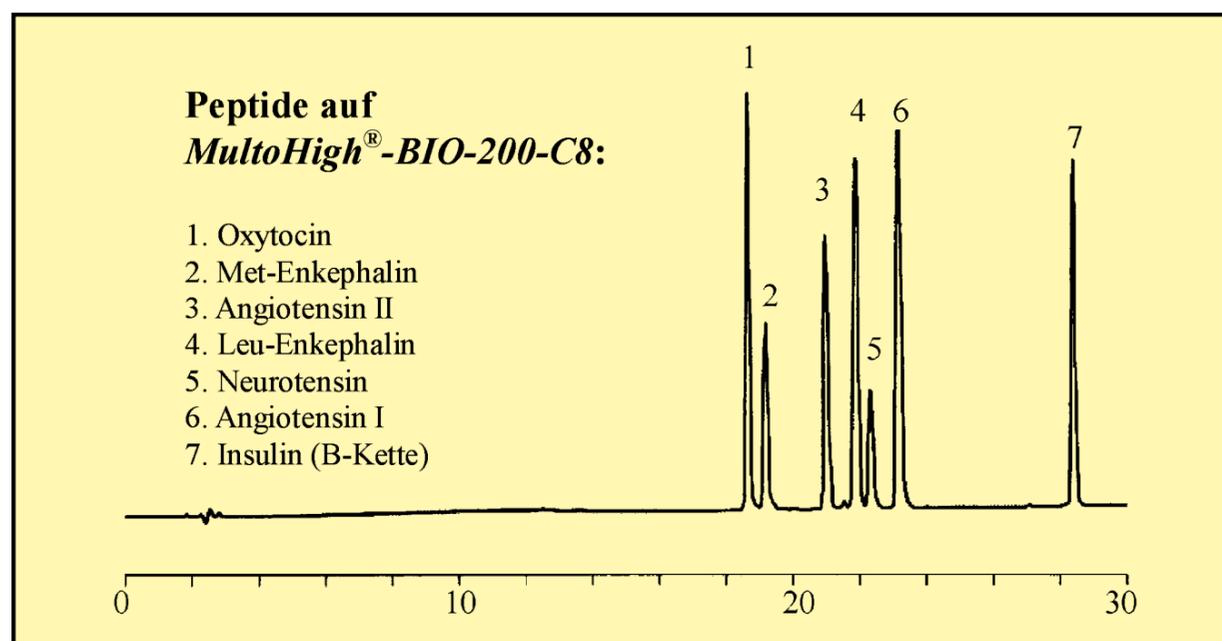
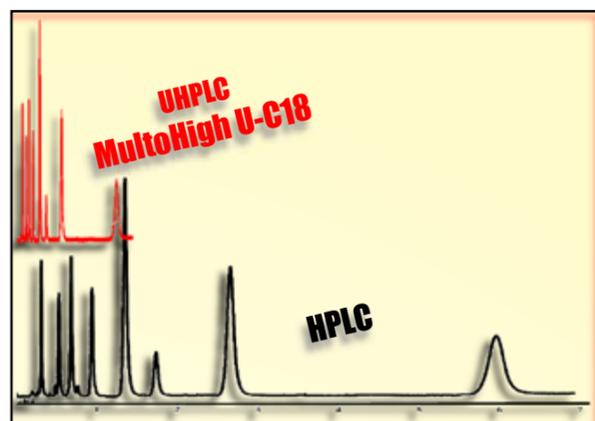
Die Analyse von Biomolekülen hat in der Vergangenheit stark zugenommen. Die Bedürfnisse für die HPLC von beispielsweise Peptiden und Proteinen sollten bereits bei der Phasenauswahl berücksichtigt werden.

Stabilität bei Biophasen

Zur Trennung von Polypeptiden und anderen Biomolekülen werden meist Trennphasen auf Basis von Kieselgel eingesetzt, bei denen durch Bindung von linearen Kohlenwasserstoffketten eine hydrophobe Oberfläche erzeugt wird. Zum Einsatz kommen überwiegend C₄-, C₈- und C₁₈-Ketten, wobei die Länge der C-Ketten nur eine untergeordnete Rolle in Bezug auf die Effektivität von Proteintrennungen hat. Da der weitaus größte Teil der interaktiven Oberfläche innerhalb der Poren der Kieselgelmatrix liegt, spielt die Porengröße insbesondere bei der Trennung von Biopolymeren eine bedeutende Rolle. Eine Porengröße von 100 Å, wie sie in der HPLC häufig verwendet wird, lässt sich ohne Nachteile nur für kleine Moleküle einsetzen. Für größere Moleküle sind entsprechend größere Porendurchmesser notwendig (200 Å bzw. 300 Å).

Mit der MultoHigh[®]-BIO-Serie werden jetzt HPLC-Phasen geboten, optimiert für die Analytik von Biomolekülen. Durch eine verbesserte Bindungstechnologie wird eine höhere pH-Stabilität erreicht, welche wiederum häufigeres Spülen mit stark sauren oder basischen Eluenten erlaubt. Außerdem sind Phasen mit 200-Å-Porengröße verfügbar, die speziell für den Peptid- und Polypeptidbereich angepasst sind.

→ www.cs-chromatographie.de



From Farm to Fork

Wie sicher sind unsere Lebensmittel?

Dr. Werner Nader, Eurofins Global Control

Immer mehr Lebens- und Futtermittel werden aus Ländern importiert, in denen zum Teil weniger strenge Lebensmittelgesetze als in der EU gelten. Unter anderem deswegen werden alle Lebensmittelimporte sehr gründlich kontrolliert. Werden in einem EU-Land Abweichungen von den gesetzlichen Vorgaben festgestellt, erfasst und veröffentlicht sie das Schnellwarnsystem der EU, das RASFF oder Rapid Alert System for Food and Feed. Auf zusammen 1.294 Meldungen brachten es im Vorjahr allein die Ursprungsländer China, Iran, Türkei, Indien und USA, so der RASFF-Jahresbericht 2008 über die fünf erstplatzierten Staaten der Statistik.

Die staatliche Lebensmittelüberwachung befreit jedoch Importeure und Händler nicht von ihrer Sorgfaltspflicht: Sie bleiben dafür verantwortlich, dass ihre Produkte die gesetzlichen Vorgaben erfüllen. Und da durch eine RASFF-Warnung rasch immense Imageschäden und sogar existenzbedrohende wirtschaftliche Einbußen entstehen können, gewinnt das Leistungsangebot von global aufgestellten handelschemischen Unternehmen zunehmend an Bedeutung. Lebensmittelchemiker, die sowohl die EU-Regelungen als auch die länderspezifischen Bestimmungen kennen und berücksichtigen, können ganz gezielt prüfen und beraten.

Doch selbstverständlich ist es noch sinnvoller, wenn bereits am Ursprungsort der Importwaren die Prävention beginnt. Zum Beispiel, indem Informationen über bedenkliche Entwicklungen registriert und weitergeleitet werden. Allerdings kann nicht jedes Risiko vorhergesehen werden. Es tauchen immer wieder neue Substanzen auf, mit denen man nicht rechnen würde oder die durch hochmoderne Analyseverfahren erst nachweisbar werden. Im Idealfall verlassen belastete oder verfälschte Waren die Ursprungsländer gar nicht erst. Denn wenn Qualitätsabweichungen erst hier entdeckt werden, bedeutet dies erhebliche Verluste: Es ist in der Regel äußerst schwierig, das Geld vom Lieferanten zurückzubekommen. Der Transport muss bezahlt werden. Und schließlich folgt noch eine besonders kostenaufwändige Sonderentsorgung. So genannte Warenstromkontrollen, bei denen die Produkte bereits im Ursprungsland kontrolliert, beprobt und analysiert werden, stellen präventive Problemlösungen zur Abwendung solcher Risiken dar.

Ein großes Problem sind bei globalen Handelsgeschäften Entscheidungen aufgrund von Proben, welche nicht die eigentliche Ware repräsentieren. Die bereitgestellten Vorabmuster sind von exzellenter Qualität, die gelieferte Ware jedoch schadhafte. Durch eigene verlässliche Probennehmer der spezialisierten Unternehmen, die repräsentative Proben ziehen, und durch Versiegelung des Wa-



Werner Nader ist Biologe und war u.a. Forschungsleiter in der Pharmaindustrie und Experte in der deutschen technischen Zusammenarbeit mit Costa Rica. Heute ist er Geschäftsführer der Eurofins Global Control GmbH, einem Tochterunternehmen des weltweit agierenden Analysen-Dienstleisters Eurofins Scientific.

renlots in abgeschlossenen Quarantänebereichen können Manipulationen verhindert werden.

Eine wichtige Maßnahme zur Sicherstellung der Authentizität ist die genetische Überprüfung der biometrischen Daten von Produkten, der genetische Fingerabdruck. Mit der Isotopen-Analyse ist eine geographische Herkunftsbestimmung analytisch möglich. Die Lebensmittel können so bis zu ihrem Ursprung und ihrer Herkunftsregion zurückverfolgt werden. Das wehrt materielle und ideelle Schäden für die Handelsunternehmen ab – und gewährleistet den Verbrauchern unverfälschten Genuss.

→ WernerNader@eurofins.de

Beispiel Basmati-Reis



Basmati (Hindi: Duft) Reis wird in bestimmten Regionen der Gangesebene des nördlichen Indien und Pakistan angebaut und zeichnet sich durch seine besonderen Kocheigenschaften und Aromen aus. Da er weniger Ertrag als andere Langkornreissorten erbringt, wird dieser besonders hochwertige Reis entsprechend teurer gehandelt, womit der Anreiz zur Verfälschung mit minderwertigerer Ware gegeben ist. Daher hat die britische Lebensmittelüberwachung zusammen mit den Reisimporteuren



Prävention vor dem Export: Lagerung von Reis im Quarantänelager

und dem Einzelhandel definiert, was unter Basmati-Reis gehandelt werden darf. Dies trifft auf nur 15 in Großbritannien zugelassenen Reissorten zu. Zudem sind in der europäischen Zollgesetzgebung neun dieser Sorten vom Importzoll befreit. Alle Basmati Reis-Sorten können durch den genetischen Fingerabdruck identifiziert werden, wodurch Lebensmittelüberwachung und Zoll die Ware überprüfen kann. Eurofins ist weltweit eines von nur wenigen Instituten, das diesen Test unter der strengen Akkreditierung nach ISO 17025 durchführen darf.

Beispiel Olivenöl



Olivenöl gilt mit seinen ungesättigten Fettsäuren als bekömmliche Ergänzung zur Ernährung. Es kann den Cholesterinspiegel positiv beeinflussen und das Risiko für Arterienverkalkung und Herzinfarkt verringern. Sein besonderer Geschmack hängt vom Klima, Boden, Reifegrad und der Olivensorte ab – ein echtes Naturprodukt für Feinschmecker. Ähnlich der Güteklassifizierung beim Wein werden auch die Olivenöle in Güteklassen nach ihrer Qualität unterteilt und es gibt hierzu eine EU-Verordnung, die acht Kategorien unterscheidet. Danach darf die Bezeichnung „Natives Olivenöl Extra“ nur Olivenöl mit der Qualität einer Auslese tragen. Die meisten Öle am Markt sind mittlerweile „nativ extra“. Verfälschungen mit Olivenölen niedrigerer Güteklassen sind mehrfach in Verbraucherstudien bemängelt worden. Außerdem wurden häufig Schadstoffe, wie Weichmacher nachgewiesen. Die moderne Lebensmittelanalytik kann diesen Mängeln über hochempfindliche Verfahren, wie Gaschromatographie und Massenspektroskopie auf die Spur kommen. Wesentlich bei der Beurteilung ist aber die Sensorik, wobei sich die menschlichen Geschmackszellen als noch empfindlicher als die moderne Messtechnik erwiesen haben.



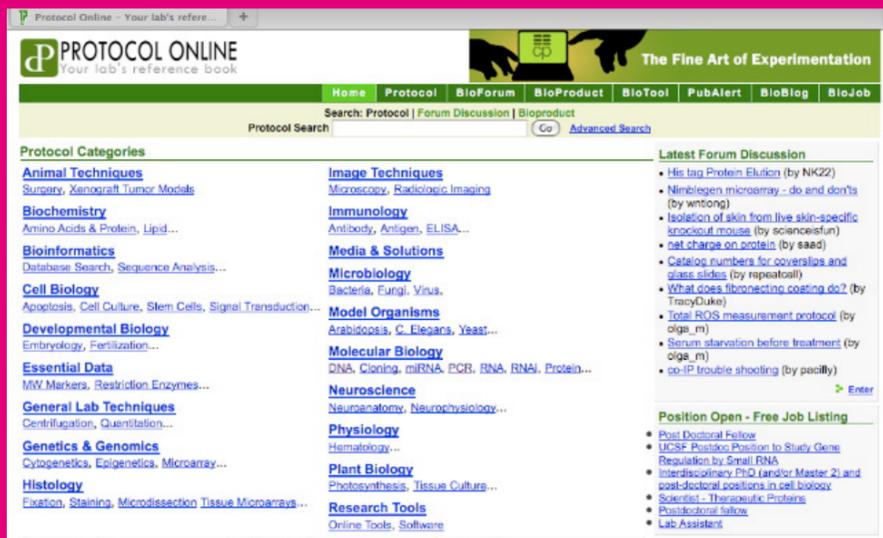
Internetprotokollsammlungen

Licht und Schatten bei Labor-Protokollen aus dem Web

Frei verfügbare Infos, von freien Mitarbeitern verfasst wie etwa Wikipedia, sind dazu geeignet, uns den Glauben an das Gute im Menschen zurückzugeben. Selbstlos opfern die Autoren ihre Zeit und stellen uns ihr Wissen zur Verfügung. Doch es tummeln sich auch weniger hilfreiche Einträge in Onlineportalen. Den Editoren von Webportalen kommt die wichtige Aufgabe zu, die guten zu unterstützen und die schlechten auszulassen. Auch für den Forscher an der Laborbank, der Rat zu molekularbiologischen Techniken sucht, gibt es Hilfe aus dem Internet. Spezialisierte Portale wollen Ordnung in tausende von guten, gut gemeinten, aber auch zweifelhaften Protokollen bringen, die im Netz kursieren. Zwei Beispiele für solche Webportale, ein sehr gutes und ein weniger gelungenes, werden hier kurz vorgestellt.

Die erste Wahl ist Protocol-Online: <http://www.protocol-online.org/>

Hier finden sich Links zu Protokollen, angeboten von Uni-Arbeitsgruppen, Instituten und kommerziellen Anbietern aus allen Bereichen der *Life Sciences*. Protocol-Online besteht schon 10 Jahre. Dr. Long-Cheng Li und seine Mitstreiter verstehen es, die große Auswahl an Laborvorschriften in einer klaren Hierarchie zu gliedern. Unter 18 Überschriften – von *Animal Techniques* bis *Plant Biology* und einer Kategorie *Research Tools* – findet man leicht das richtige Protokoll. Protocol-Online verfügt außerdem über ein sehr belebtes Forum zu Labortechniken und einen **Link** zur *Sequence Manipulation Suite*, die hier früher schon vorgestellt wurde (PinkSurfer, l&M 04/07).



Inspirationsquelle, Diskussionsstoff oder Nachschlagewerk – Protocol Online bietet gut sortierte Links zu molekularbiologischen Labortechniken.

Als zweites Protokoll-Portal kann Molecular Station genannt werden: www.molecularstation.com/protocol-links/

Aber um ehrlich zu sein, nur um dem geschätzten Leser die erfolglose Mühe zu ersparen, hier nach relevanter Information zu suchen: Die Initiatoren von Molecular Station verfolgen offensichtlich kommerzielle Ziele, denn Anbieter von Reagenzien, Kits oder biologischen Testsystemen bekommen sehr viel Raum, ihre Produkte zu positionieren. Dagegen ist natürlich erst mal nichts zu sagen. Doch allzu häufig gelangt man so zu fast abwegigen Inhalten. Beispielsweise endet die Suche nach einem Protokoll zur Proteinisolierung aus humanem Probenmaterial auf der Bestellseite eines Anbieters, der das fertige Extrakt anbietet. Für den Experimentator, der die Proben eines Patienten oder eines bestimmten Phänotyps aufbereiten will, ist solche Information natürlich nicht sinnvoll.

Manche Einführungen zu den Techniken sind dagegen recht gut gelungen. So wird beispielsweise die Anwendung von Blot-Techniken umfangreich erläutert.

→ MM
Kommentare und Anregungen bitte an: pinksurfer@appliedchem.com

food&more

Kaffeetrinken hinterlässt Spuren

Über den Einfluss von Kaffeeconsum auf die menschliche Gesundheit gibt es seit langem wissenschaftliche Kontroversen. Bislang fehlten vor allem geeignete Methoden, um die Zusammenhänge eindeutig im Stoffwechsel nachzuweisen.

Wissenschaftler des Helmholtz Zentrums München haben nun in einer groß angelegten Metabolismus-Studie erstmals Stoffwechselprodukte im menschlichen Organismus nachgewiesen, die in direktem Zusammenhang mit der Höhe des individuellen Kaffeeconsums stehen.

Die Ergebnisse sind zugleich ein Beleg dafür, dass sich der Einfluss einzelner Ernährungsfaktoren auf den menschlichen Stoffwechsel mit Hilfe gezielter Studien und hochleistungsfähiger Technologien detailliert abbilden lässt. Dies eröffnet neue Perspektiven für die Erforschung ernährungsbedingter Krankheitsbilder, wie z.B. Typ 2 Diabetes mellitus. Die Ergebnisse wurden in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *Molecular Nutrition and Food Research* veröffentlicht.

In einer umfangreichen Metabolomicsstudie haben Prof. Karsten Suhre und seine Kollegen von der Metabolomics-Plattform des Helmholtz Zentrums München im Blutserum von insgesamt 284 männlichen Probanden jeweils 363 Metaboliten untersucht. Dabei ergab sich, dass durch Kaffeeconsum zwei Klassen von Lipiden beeinflusst werden: Die Konzentration der Sphingomyeline steigt an, während die der Acylcarnitine abnimmt.



Foto: photocase.de | Tiffidin

Mehrere Studien stellten bereits fest, dass die Konzentration von Gesamtcholesterin im Organismus ebenfalls mit zunehmendem Kaffeeconsum ansteigt. Dies bringt die Wissenschaftler zu einer neuen These: „Wir vermuten, dass der Anstieg der beiden Lipidkonzentrationen in direktem Zusammenhang mit den Änderungen im Cholesterinspiegel steht“, beschreibt Dr. Elisabeth Altmaier, die für die Studie federführende Wissenschaftlerin im Metabolomics-Team. Weitere Untersuchungen zur Auswirkung von unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten auf den menschlichen Metabolismus sollen nun folgen.

Quelle: bzm

Branding für Obst und Gemüse

Eine Art Brandzeichen könnte lästige Etiketten ersetzen, wie sie mitunter auf Obst und Gemüse kleben. Amerikanische Forscher haben ermittelt, dass per Laser in die Schale gebrannte Inschriften die Haltbarkeit des gesunden Guts nicht beeinträchtigen.

Zwar werde bei dem Vorgang die äußerste, mit Wachs imprägnierte Schicht der Fruchtschale abgetragen, erläutern die Forscher um Jan Narciso vom Agricultural Research Service des amerikanischen Landwirtschaftsministeriums. Da die kurzfristige Wärmeentwicklung die Oberfläche gleichzeitig versiegele, begünstige dies aber weder das Eindringen von Mikroben noch das Austrocknen der Frucht.

Angaben zu Herkunft und Haltbarkeit, ein Markenzeichen oder gleich ein Strichcode können also direkt in die Schale gebrannt werden, folgern die Forscher. Die Technik funktioniere bei allen Obst- und Gemüsesorten, bei denen der Laserbeschuss die Farbe der äußeren Schalenschicht ändere oder eine tiefere Schicht mit einer anderen Farbe zum Vorschein bringe. Versuche mit weiteren Zitrusfrüchten sowie mit Tomaten und Avocados sind in Planung.



Foto: USDA Agricultural Research Service

Veröffentlichung *Hort Technology*, Vol. 19(3), pp 504-10

Wie Bakterien Salat entern

So mancher Magen-Darm-Infekt könnte letztlich auf die feine Nase von Bakterien zurückgehen. Israelische Forscher haben beobachtet, dass Salmonellen gezielt schmale Öffnungen der Blattoberfläche aufsuchen, um in Salatblätter einzudringen. Den Weg dorthin weisen ihnen Verbindungen, die die Pflanze durch die Spaltöffnungen ausdünstet.



Sekundärelektronenmikroskopaufnahme von Salmonellen (rot eingefärbt)

Einmal in das Blattgewebe eingedrungen, lassen sich die Keime weder durch Waschen noch mit Desinfektionsmitteln entfernen. Umso wichtiger seien die neuen Resultate für die Vermeidung bakterieller Lebensmittelvergiftungen, sind die Forscher um Shlomo Sela vom israelischen Landwirtschaftsministerium überzeugt. Eine einfache Maßnahme sei es, das Gemüse im Zeitraum von der Ernte bis zur Zubereitung möglichst wenig Licht auszusetzen.

Frühere Studien hatten gezeigt, dass Bakterien vornehmlich durch die Spaltöffnungen – gewissermaßen die pflanzlichen Atemlöcher – in Blätter eindringen. Sela

und seine Gruppe untersuchten diesen Vorgang nun genauer, indem sie fluoreszierende Salmonellen (*Salmonella enterica*) auf sterilen Eisbergsalat gaben und die Proben einige Zeit später unter dem Mikroskop betrachteten. Erfolgte die Inkubation im Hellen oder nach einigen Minuten im Dunkeln, sammelten sich die Salmonellen rund um die Spaltöffnungen an und fanden dadurch häufig den Weg ins Blattinnere. Nach der Inkubation im Dunkeln waren die Bakterien dagegen über die Blattoberfläche verstreut und nur selten im Blattgewebe zu finden.

Veröffentlichung *Applied and Environmental Microbiology*, Vol. 75(19), pp 6076-86, DOI 10.1128/AEM.01084-09

Aromanebel über Champagner

Champagner und Sekt verdanken ihr berühmtes Prickeln Myriaden feiner Gasbläschen. Diese Bläschen können noch mehr, haben französische und deutsche Forscher entdeckt. Indem sie in dem Getränk aufsteigen und an dessen Oberfläche zerplatzen, erzeugen sie einen wahren Aromanebel.

In den winzigen Flüssigkeitströpfchen dieses Nebels sind typische Champagner-Aromastoffe bis zu 30 Mal stärker konzentriert als im eigentlichen Getränk, ermittelten die Forscher um Gérard Liger-Belair von der Universität Reims und Philippe Schmitt-Kopplin vom Helmholtz-Zentrum München. Für ihre Messungen nutzten sie eine hochgezüchtete Variante der Massenspektrometrie.

Der Grund für den Effekt ist die oberflächenaktive Natur vieler Aromastoffe, darunter etwa Fettsäuren und deren Ester und Lactone. Diese Moleküle besitzen eine eher wasserliebende und eine eher fettliebende Seite. Daher reichern sich an

Flüssigkeitsoberflächen an – Oberflächen, wie sie die Gasbläschen im Schaumwein reichlich bieten.

Liger-Belair und Kollegen schätzen, dass die in einer Flasche Champagner aufsteigenden Gasbläschen eine Oberfläche von rund 80 Quadratmetern haben. Die Bläschen fungieren wie ein Fahrstuhl, der Aromastoffe aus den „Tiefen“ des Getränks an dessen Oberfläche bringt. Und indem sie dort zerplatzen und feine Flüssigkeitströpfchen aufstieben lassen, bildet sich ein herb-fruchtiger Nebel über dem Glas.

Veröffentlichung *PNAS*, Vol. 106(39), pp 16545-9, DOI 10.1073/pnas.0906483106

Welches Salz für die Suppe?

Wie unterscheiden sich Himalaya-Salz und Meersalz von gewöhnlichem Kochsalz?

Salz besteht unabhängig von seiner Herkunft aus etwa 97 bis 99% Natriumchlorid. Es wird für gewöhnlich in unterirdischen Salzlagerstätten aus ehemaligen Urzeitmeeren wie in Bad Reichenhall durch Auswaschung und nachfolgende Raffination abgebaut. Weltweit werden mehr als zwei Drittel des Salzbedarfs aus solchen Vorkommen gewonnen, die bis zu mehreren hundert Metern unter der Erde liegen. Dem gewöhnlichen Kochsalz können diverse Stoffe beigemischt werden. Üblich sind hierbei Jod, Fluor, Folsäure und Trennmittel, damit das Salz streufähig bleibt.

Eine weitere Salzquelle ist das Meer: Hier kommt das Kristall in aufgelöster Form vor. Meerwasser wird in sogenannte Salzärten geleitet. Das sind Becken, in denen das Wasser unter Sonnen- und Windeinwirkung verdunstet und die Salze auskristallisieren. Diese werden dann „abgeerntet“. Meersalz verfügt über einen leicht höheren Anteil an Calcium- und Magnesium-Sulfaten als Steinsalz. Der Großteil des bei uns verkauften Meersalzes entstammt dem westlichen Mittelmeerraum.

Eine kleine Besonderheit unter den Meersalzen ist das „Fleur de Sel“ oder „Flor de Sal“, die „Salzblume“, welches nur an heißen windstillen Tagen als hauchdünne Schicht an der Wasseroberfläche entsteht und per Hand abgeschöpft wird. Feinschmecker schätzen die individuelle Geschmacksnote dieses Salzes durch leicht andere Mineralbeimengungen. „Fleur de Sel“ wird oft mit Gewürzen wie etwa Rosmarin oder Oregano verfeinert.

Das Himalaya-Salz stammt meist aus Abbauquellen aus Pakistan. Es wird in der Regel nicht ausgewaschen oder mit anderen Substanzen angereichert, sondern nur in die entsprechende Teilchengröße vermahlen. Das Himalaya-Salz wird häufig als „Ursalz“ bezeichnet, weil es seinen Ursprung in urzeitlichen Weltmeeren hat, die sich vor etlichen Millionen Jahren in der entsprechenden Region abgelagert haben. Dies trifft aber letztlich auf jedes Steinsalz zu und ist daher kein besonderes Qualitätskriterium.

Aus naturheilkundlicher Sicht werden dem Himalaya-Salz diverse positive Heileigenschaften zugesprochen. Rein naturwissenschaftlich besteht aber auch dieses Salz zu etwa 98 % aus Natriumchlorid. In den restlichen 2 % sind andere Stoffe enthalten – laut den Vertreibern des Salzes bis zu „84 Elemente“. Bei Analysen wurden allerdings weit niedrigere Werte ausfindig gemacht. Nach der allopathischen Medizin ist die vorhandene Menge an Mineralien nicht ausreichend für eine Heilwirkung. Auch aus homöopathischer Sicht entsprechen diese Salze nicht den dort verwendeten Verdünnungen.

Quelle: Katrin Glang, foodwatch.de



BSR

Beratung & Service im Reinraum

Ingenieur-Büro

Spezialisten in Sachen

- **Qualifizierung**
- **Wartung**
- **Messtechnik**
- **Strömungsvisualisierung**
- **Monitoring**
- **Isolatoren**
- **Partikelzähler**
- **Service**
- **Beratung**
- **Schulung**

... wir kennen uns aus!

BSR Ingenieur-Büro
Beratung & Service im Reinraum
Marienstraße 156
68794 Oberhausen-Rheinhausen
Tel. 07254/95959 0
Fax 07254/95959 29
eMail blattner@reinraum.info
www.reinraum.info
www.partikelmesstechnik.de



Besser ist das

Entsorgungsartikel aus elektrisch leitfähigem Kunststoff

Dr. Richard Mecke, SCAT-Europe GmbH, Mörfelden

Bei der Befüllung von Gebinden, sowie beim Transport von Chemikalien, kann bedingt durch Reibung an der Innenwand von Einfülltrichtern, Rohren und Gebinden ein elektrisches Grenzflächenpotential aufgebaut werden. Je nach Grad dieser Aufladung führt dies zur Funkenbildung und unter Umständen zur Zündung zündfähiger Stoffe und explosionsfähiger Atmosphären. Neben der Reibung ist für die Höhe der Aufladbarkeit die Dielektrizitätskonstante der verwendeten Chemikalie entscheidend. Besonders kritische Lösungsmittel, wie z.B. Hexan, neigen eher zur Aufladung als leitfähige Chemikalien bzw. wässrige Lösungen. In solchen Anwendungen können herkömmliche elektrisch isolierende Kunststoffe, wie Polyethylen oder Polypropylen, nicht eingesetzt werden.

Eine Erdung ist erforderlich

Entladen sich derartig aufgeladene Gegenstände durch Funkenbildung, können sie explosionsfähige Atmosphären, wie z.B. Lösungsmittel/Luftgemische, zur Explosion bringen. Die Funkenbildung ist als Potentialausgleich jedoch unerwünscht. Für den sicheren Potentialausgleich ist die elektrische Verbindung von allen Komponenten erforderlich. Selbst leitfähige Gegenstände laden sich auf, wenn sie nicht geerdet werden.

Möglichkeiten zur Vermeidung elektrostatischer Aufladungen

Um die Vorteile der Kunststoffe, wie z.B. Polyethylen oder Polypropylen auch für explosionsgefährdete Bereiche nutzen zu können, setzt man ihnen spezielle Rußtypen, die sogenannten Leitfähigkeitsruße zu. Der Oberflächenwiderstand von Kunststoff kann durch die Einarbeitung dieser leitfähigen Additive auf Werte zwischen 10^3 – 10^4 Ohm reduziert werden. Diese leitfähigen

Additive bilden im Kunststoff ein Netzwerk sich berührender, leitfähiger Teilchen. Hierdurch wird die Leitfähigkeit deutlich erhöht, bzw. ihr elektrischer Widerstand deutlich abgesenkt. Durch diese Maßnahme kann der elektrische Durchgangswiderstand von z.B. PE von 10^{16} Ohm auf $<10^6$ Ohm gesenkt werden. Die Kunststoffe werden elektrisch leitfähig bzw. ableitfähig. Neben der Absenkung des Durchgangswiderstandes wird durch die Schwarzeinfärbung auch ein hervorragender UV-Schutz erzielt.

Wann spricht man von elektrostatisch aufladbar?

- ▶ Elektrostatisch aufladbar sind generell:
- ▶ Isolierende Kunststoffe mit einem Oberflächenwiderstand $\geq 10^9$ Ohm
- ▶ Alle nicht elektrisch mit Erde verbundenen Gegenstände aus ableitfähigen oder leitfähigen Kunststoffen oder Metallen
- ▶ Elektrostatisch nicht aufladbar sind generell: Alle leitfähigen und ableitfähigen Gegenstände, die mit Erde verbunden sind

Vorschriften und Richtlinien

Für die Beurteilung und Vermeidung von Zündgefahren, sowie der zu treffenden Schutzmaßnahmen, existieren eine Reihe von Richtlinien und Vorschriften. Zu beachten gilt dabei primär die deutschen Berufsgenossenschaftlichen Regeln für Sicherheit und Gesundheit bei der Ar-



Richard Mecke, ist seit 2006 Vertriebsleiter bei SCAT-Europe und mitverantwortlich für die Entwicklung von Sicherheitsprodukten fürs Labor.

beit (BGR) des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften: BGR 132 – Richtlinie „Statische Elektrizität“. Diese entspricht inhaltlich weitgehend der internationalen Norm CENELEC 50404 und der neuen Technischen Regel für Betriebssicherheit (TRBS) TRBS 2153 – Vermeidung von Zündgefahren infolge elektrostatischer Aufladungen.

Elektrisch leitfähige Kunststoffe, die einen Durchgangswiderstand $< 10^6$ Ohm aufweisen, können in Schutzsystemen eingesetzt werden die der ATEX-Richtlinie unterliegen, sofern sie ausreichend geerdet sind.

Explosionsgruppen und Explosionszonen

Chemikalien in explosionsgefährdeten Bereichen, werden in Explosionsgruppen I (Bergbau) und II unterschieden. Ziel ist dabei, geeignete Geräte für den Einsatz in explosionsgefährdeten Bereichen auszuwählen. Die Chemikalien nach Explosionsgruppe II werden in Abhängigkeit von Ihrer Zündempfindlichkeit durch Zusatz A, B oder C gekennzeichnet.

Explosionsgefährdete Bereiche werden nach Häufigkeit und Dauer des Auftretens gefährlicher explosionsfähiger Atmosphären gemäss den Explosionsschutz-Regeln der Betriebsicherheitsverordnung (BetrSichV) und der Berufsgenossenschaftlichen Regel BGR 104 in die Zonen 0, 1, 2, 20, 21 und 22 unterteilt.

Die Entsorgungsartikel aus elektrisch leitfähigem Kunststoff der SCAT Europe GmbH dürfen in den Explosionszonen 1 und 2 eingesetzt werden, sofern sie richtig geerdet bzw. mit Erdkontakt versehen sind.

In explosionsgefährdeten Bereichen ist bei leichtentzündlichen Chemikalien die Verwendung von Kanistern aus elektrisch leitfähigem Material bei Gebindegrößen über 5 Litern vorgeschrieben.

Erdung von Entsorgungsartikeln

Zur Erdung ist für jeden elektrisch leitfähigen oder ableitfähigen Kunststoff-Artikel ein separates Erdungskabel zu verwenden. Ableitfähige Kunststoff-Artikel müssen direkt geerdet werden oder können mit ableitfähigen oder leitfähigen Kunststoff-Artikeln elektrisch verbunden werden. Leitfähige Kunststoff-Artikel müssen jedoch immer direkt geerdet werden.

→ www.scat-europe.com

Glossar

Ableitwiderstand oder Erdableitwiderstand

... eines Gegenstandes ist sein elektrischer Widerstand gegen Erdpotential, oft Erde genannt.

Oberflächenwiderstand

... ist der elektrische Widerstand, gemessen auf der Oberfläche eines Gegenstandes. Er wird zwischen zwei parallelen Elektroden geringer Breite und jeweils 100mm Länge gemessen, die 10mm auseinander liegen und mit der Oberfläche Kontakt haben. Die Prüfungen wurden in einer Klimakammer bei 23°C und 30% relativer Luftfeuchte durchgeführt.

Leitfähig

...ist ein Gegenstand, wenn sein Oberflächenwiderstand $< 10^4$ Ohm beträgt.

Ableitfähig

...ist ein Gegenstand mit einem Oberflächenwiderstand zwischen 10^4 Ohm und 10^{11} Ohm, gemessen bei 23°C und 30% relativer Luftfeuchte oder mit einem Oberflächenwiderstand zwischen 10^4 Ohm und 10^9 Ohm, gemessen bei 23°C und 50% relativer Luftfeuchte.

Isolierend

...ist ein Gegenstand, der weder leitfähig noch ableitfähig ist.

„geerdet“

Gegenstände aus leitfähigem Material sind zu erden. Geerdet im elektrostatischen Sinne sind leitfähige Gegenstände mit einem Erdableitwiderstand $< 10^6$ Ohm. Gegenstände aus leitfähigem Material werden daher mittels Erdungskabel direkt mit der Erde elektrisch verbunden. Leitfähige Gegenstände dürfen nicht über ableitfähige Gegenstände indirekt mit der Erde elektrisch verbunden werden.

„mit Erdkontakt versehen“

Gegenstände aus ableitfähigem Material sind mit Erdkontakt zu versehen. Gegenstände aus ableitfähigem Material müssen daher direkt mit der Erde oder indirekt über ableitfähige oder leitfähige Gegenstände elektrisch verbunden werden.

The real home of ultrapure silica!



Für die Herstellung von Kieselgelen für die Chromatographie benötigt man sauberes Wasser, damit auch langfristig eine gleich bleibend hohe Qualität erzielt werden kann. Wie das bei uns in der Schweiz der Fall ist. Diese idealen Bedingungen, die sprichwörtliche Schweizer Präzision und unsere über 30 jährige Erfahrung garantieren Ihnen die Qualität, die Sie erwarten. Versichern Sie sich deshalb vor ihrer nächsten Bestellung von ultrapure Silica bei Ihrem Lieferanten, dass es sich wirklich um das Schweizer Original handelt. Mehr Informationen zu unseren irregulären Kieselgelen ZEOprep® und sphärischen Kieselgelen ZEOSphere® finden Sie auf www.zeochem-silicas.com

ZEOCHEM®

Wir bieten der Chrom- Community endlich wieder ein deutsch- sprachiges Chromato- graphie- Magazin.



→ Kostenloses Probehaft unter: heft@chromchat.com

gut zu w

miRNA-Biomarker ermöglichen zuverlässige Diagnosen aus Blut

Maßgeschneiderte Biochips von febit ermöglichen die Identifizierung von miRNA-Biomarkersignaturen für die Diagnose von Lungenkrebs und Multipler Sklerose aus Blutproben



Die aufwändige und oft unangenehme Entnahme von Gewebeprobe für die Diagnose komplexer Krankheiten wie Krebs könnte vielleicht schon in wenigen Jahren der Vergangenheit angehören: Neueste Studien konnten zeigen, dass mit einem besonders sensiblen und flexiblen Biochipverfahren miRNA-Biomarker zur Diagnose von Lungenkrebs und Multipler Sklerose aus Blut zuverlässige und hoch differenzierte Ergebnisse erzielt werden können.

Das von der Firma febit aus Heidelberg entwickelte Verfahren zur sog. miRNA-Analyse wurde von Prof. Eckart Meese und seiner Arbeitsgruppe von der Universität des Saarlandes für die Untersuchung von miRNA-Biomarker-Signaturen bei verschiedenen Krebsarten und Multipler Sklerose erfolgreich eingesetzt. Die Daten für Lungenkrebs und Multiple Sklerose wurden kürzlich in den einschlägigen Fachzeitschriften BMC Cancer und PLoS One publiziert.

Mit Hilfe von febits Geniom RT Analyzer konnten Biomarker-Sets von 24 (Lungenkrebs) bzw. 48 (Multiple Sklerose) verschiedenen miRNAs (kleine, nicht-kodierende RNAs) identifiziert werden, die eine zu 95% zuverlässige Differenzierung zwischen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) bzw. Multipler Sklerose und einer Kontrollgruppe ermöglichen.

„Das flexible Herstellungsverfahren der Biochips berücksichtigt jede gewünschte miRNA. Die automatisierte Durchführung der Microarrayanalysen ermöglicht einen hohen Probendurchsatz in vergleichsweise kurzer Zeit und mit wenig Probenmaterial, wie z.B. aus Blut. Das ermöglicht umfassende Studien“, sagte Prof. Meese.

Peer Stähler, CSO bei febit, ist vom Potenzial der miRNAs als Biomarker überzeugt: „Da sich miRNA-Muster mit dem Krankheitsverlauf und während einer Therapie verändern, können über diese Art der Biomarker zudem Informationen über Verlauf, Therapieempfehlung und Prognose der Erkrankung gewonnen werden.“

Mit febits Technologie werden künftig auch sog. SNP-Analysen (Single Nucleotide Polymorphism) im Rahmen von Sequenzierstudien so effizient durchzuführen sein, dass viele Patientenproben nur einer einzigen pro Sequenzierung auf bestimmte Punktmutationen untersucht werden können.

→ www.febit.com

febit

...entwickelt, produziert und vermarktet flexible und gleichzeitig automatisierte Lösungen für den Einsatz von Biochip-Anwendungen im Bereich Life Sciences. Die Produktpalette umfasst verschiedene Instrumente, Protokolle und bioanalytische Services und wird von einer leistungsfähigen Bioinformatik-Software und -Beratung vervollständigt.

febits Technologien werden insbesondere für das Profiling von Protein-kodierenden und nicht Protein-kodierenden Transkriptomen sowie für HybSelect, febits innovative DNA-Selektionsmethode für Next-Generation-Sequencing, eingesetzt. Die hochentwickelte Mikrofluidik des patentierten Geniom Biochip bietet in diesem Bereich den höchsten Grad an Automatisierung, Flexibilität und Effizienz auf dem Markt.

Wie ein Taschenmesser

Die offene Transglutaminase (Open tTG)

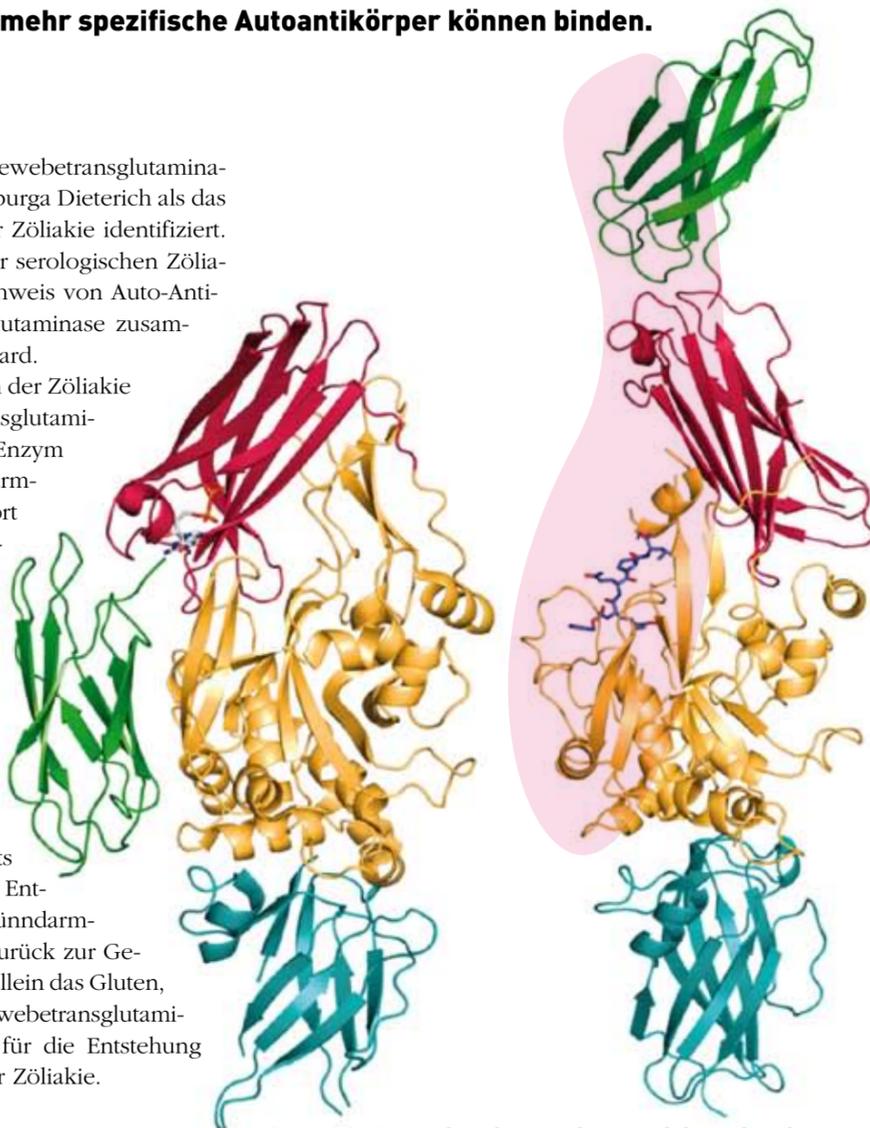
Dr. Martin Hils und Dr. Ralf Pasternack, Zedira GmbH, Darmstadt

Bei der Bindung an ein Substrat springt sie auf wie ein Taschenmesser. Diese enorme Veränderung der Raumstruktur ist für Proteine außergewöhnlich und ein Markenzeichen der Gewebetransglutaminase. Das hat erheblichen Einfluss auf die Zöliakie-Diagnostik: Neue Epitope werden freigelegt, mehr spezifische Autoantikörper können binden.

Vor nahezu 15 Jahren wurde die Gewebetransglutaminase durch Detlef Schuppan und Walburga Dieterich als das entscheidende Autoantigen bei der Zöliakie identifiziert. Dies war ein Quantensprung in der serologischen Zöliakie-Diagnostik. Heute gilt der Nachweis von Auto-Antikörpern gegen die Gewebetransglutaminase zusammen mit der Biopsie als Goldstandard.

Die Entstehung und Progression der Zöliakie ist unmittelbar mit der Gewebetransglutaminase verknüpft. Das körpereigene Enzym liegt in der entzündeten Dünndarmschleimhaut vor und katalysiert dort eine spezifische biochemische Reaktion: die Deamidierung von Gliadin einer Fraktion des Glutens (Klebereiweiß), welches in Getreide wie Weizen, Gerste und Roggen vorkommt.

Deamidiertes Gliadin, das Reaktionsprodukt der Transglutaminasereaktion, hat seinerseits bereits Einzug in die Zöliakie-Diagnostik gefunden. Andererseits löst erst das deamidierte Gliadin die Entzündungsreaktionen in der Dünndarmschleimhaut aus, was uns wieder zurück zur Gewebetransglutaminase führt: Nicht allein das Gluten, sondern die Interaktion mit der Gewebetransglutaminase ist der eigentliche Schlüssel für die Entstehung und infolgedessen zur Therapie der Zöliakie.



Open tTG: Durch einen irreversiblen Inhibitor wird die zunächst geschlossene Gewebetransglutaminase (links) in ihrer offenen Konformation stabilisiert (rechts). Neue Epitope werden zugänglich (schattiert). Damit kann die Diagnose der Zöliakie verbessert und die Verlaufskontrolle der Gluten-freien Diät präzisiert werden.

Zentrales Element bei Diagnose und Therapie der Zöliakie

Wir haben deshalb begonnen, an Inhibitoren der Gewebetransglutaminase zu arbeiten. Basis waren zunächst peptidische Strukturen, die sich vom Gliadin ableiten. Zusätzlich wurde eine Wirkstoffgruppe eingeführt, die das Aktivzentrum der Gewebetransglutaminase blockt. In Anlehnung an die Arbeiten von Pinkas et al. (2007, Plos Biology 5: e327) gelang es, die blockierte Transglutaminase zu kristallisieren. Die Aufklärung der Struktur bestätigte, dass die so inhibierte Transglutaminase stabil in einer offenen Form vorliegt (Abb. rechts). Die für die Therapieentwicklung wichtigen Interaktionsbereiche zwischen Wirkstoffkandidaten und dem Aktivzentrum der Transglutaminase konnten entschlüsselt werden. Darüber hinaus entstand mit der Open tTG ein völlig neues Produkt für die klinische Zöliakie-Diagnostik.

Die derzeit am Markt erhältlichen Diagnostika beruhen lediglich auf der Gewebetransglutaminase (tTG, TG2) in ihrer kugelförmigen, geschlossenen Struktur (Abb. links). In der geschlossenen Konformation sind wesentliche Epitope verborgen. Die serologische Diagnostik erlaubt nicht immer die zweifelsfreie Diagnose der

Zöliakie. Grund hierfür dürfte die reale Situation im Gewebe sein. Dort arbeitet die Transglutaminase auf Hochtouren und weit mehr, als sie sollte. Das heißt, sie liegt in erheblichem Maße in der offenen Raumstruktur vor. Deshalb bietet die offene Konformation der Gewebetransglutaminase (open tTG) ein nützliches Werkzeug, um die Zöliakie-Diagnostik sicherer zu machen.

→ pasternack@zedira.com
→ hils@zedira.com

Literatur
XXIb International Symposium on Medicinal Chemistry (2008):
Inhibitors of transglutaminase 2: A therapeutic option in celiac disease
Ina Lindemann, Jark Böttcher, Kai Oertel, Johannes Weber, Martin Hils, Ralf Pasternack, Uwe Linne, Andreas Heine, Gerhard Klebe
Die Arbeiten wurden finanziell vom BMBF im Rahmen von BioChancePlus unterstützt.

Hessisches Ministerium
für Wirtschaft, Verkehr
und Landesentwicklung

www.hessen-biotech.de

HESSEN



Hessen auf der MEDICA 2009



Düsseldorf
18.-21. Nov. 2009
Halle 3 Stand G74

Foto: Klaus Treude

*Innovative
Medizintechnik
„Made in Hessen“*

In-Vitro-Diagnostik
als Schwerpunkt auf
dem Hessischen
Gemeinschaftsstand

An **Hessen** führt kein Weg vorbei.

Hessen-Biotech
c/o HA Hessen Agentur GmbH
Abraham-Lincoln-Straße 38-42
65189 Wiesbaden

Hessen – Tor zum Diagnostik Markt in Europa

Mitaussteller auf dem Hessen-Gemeinschaftsstand bei der Medica 2009

- BAG Health Care GmbH
- Battenberg Roboterlösungen
- Bibertaler Blutegelzucht GmbH
- bio.logis – Zentrum für Humangenetik
- Bioactiva Diagnostica GmbH
- BioSciTec GmbH
- BIT Analytical Instruments GmbH
- DiaSorin Deutschland GmbH
- GIT Verlag
- Milenia Biotech GmbH
- TIMM Mittelhessen
- Zedira GmbH



4 neue Dichtemessgeräte von A. Krüss Optronic GmbH

Qualitätssicherung: digitale Dichtemessgeräte mit bis zur 5 Stellen hinter dem Komma ermöglichen präzise Messungen von Dichte, relativer Dichte oder der Konzentration von wässrigen Lösungen durchzuführen.

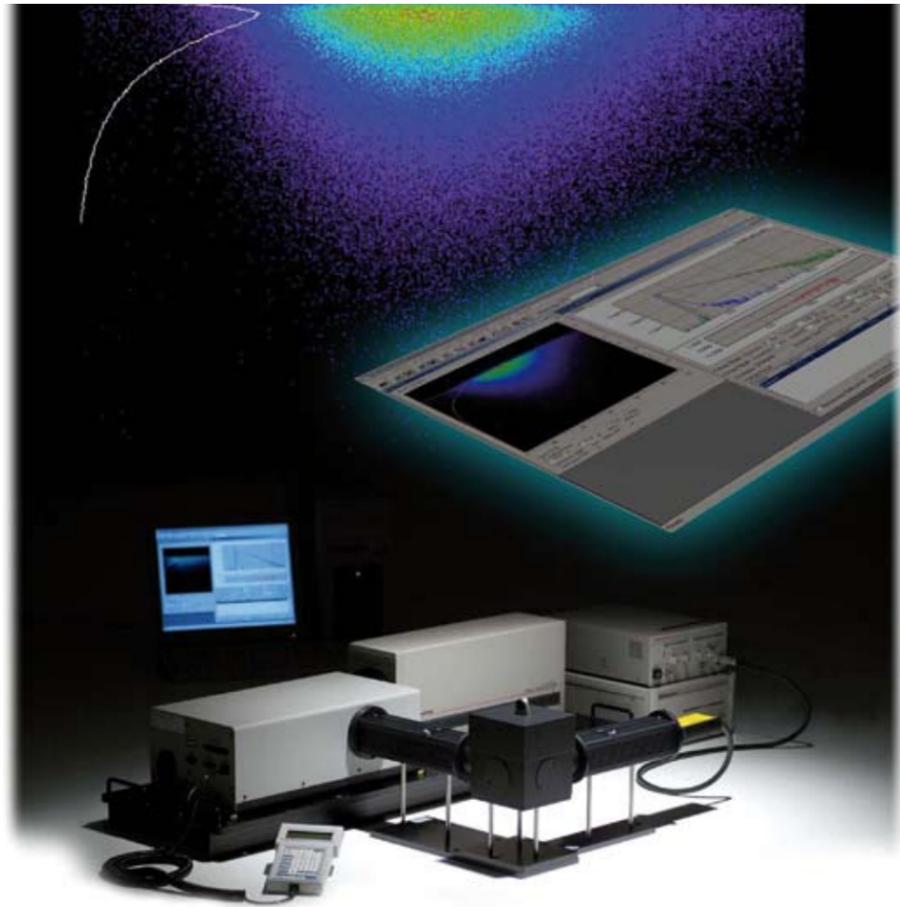
Dank einer mikromechanischen Messzelle benötigen die Modelle DS7400 und DS7500 ein extrem geringes Probenvolumen von nur 80 µl. Ein integriertes Peltier Thermostat gewährleistet exakte Temperierung und Reproduzierbarkeit.

Die Modelle DS7800 und DS7900 arbeiten mit dem bewährten Biegeschwinger-Konzept. Auch hier arbeitet ein integriertes Peltier Thermostat. Das höhere Probenvolumen von 2 ml ermöglicht einen höheren Viskositätsmessbereich.

Eine mitgelieferte Lufttrocknungseinheit und eine Schlauchpumpe für die Probenzufuhr (wahlweise auch manuell) erweitern die Einsetzbarkeit der Geräte.

Ein intuitiv zu bedienender Touchscreen erleichtert die Bedienung – aufwendige Schulungen entfallen. Eine interne SQL Datenbank verwaltet die Messergebnisse. Sie können per RS-232, USB und Ethernet Schnittstellen direkt an den PC weitergeleitet werden, wahlweise in HTML oder Excel.

www.kruess.com



Streakscope das verbesserte Fluoreszenz-Lebensdauer-Spektroskopie System von Hamamatsu Photonics Die Streak-Technologie ist seit vielen Jahren bekannt als high-end Methode für die zeitaufgelöste Fluoreszenzspektroskopie. Andere bekannte Methoden sind zeitkorreliertes Photonenzählen (TCSPC) mit PMTs oder MCP-PMTs als Detektoren, sowie der Einsatz von CCDs mit vorge-schalteten gateden Bildverstärkern (ICCDs). Verglichen mit diesen Lösungen bietet die Streak-Methode zwei wesentliche Vorteile: Zum einen die viel höhere Zeitauflösung, die bis in den sub-ps Bereich reichen kann. Zum anderen die intrinsische „2-Dimensionalität“ der Messung, welche überlegene Mess-effizienz bewirkt. Die Streak-Methode ist eine Vielkanalmethode (ähnlich wie mit ICCDs), wobei alle Wellenlängen gleichzeitig gemessen werden. Dadurch werden Messzeiten für komplette Spektren dramatisch reduziert.

www.hamamatsu.de



Automatische Liquid-Handling-Arbeitsstationen erleichtern die Arbeit im Labor und ersparen dem Personal viele Routinearbeiten.

Eine Erfolgsgeschichte

Automated Liquid Handling

Tobias Häßner, Marketing Manager, Tecan Deutschland GmbH

Pipettierroboter haben seit etwa 30 Jahren Einzug in viele Labors gehalten, sind daraus nicht mehr weg zu denken und der Inbegriff für das geworden, was man heute Laborautomatisation nennt. Mit ihnen lassen sich die enormen Probenmengen bewältigen, die in Pharmaunternehmen, Forschungseinrichtungen und medizinischen Labors anfallen. Die modernen Analysemethoden im klinischen Bereich insbesondere die Radioimmunoassays, das Aufspüren von Enzymen, Hormonen und Antigenen erfordern einen hohen Automatisierungsgrad.

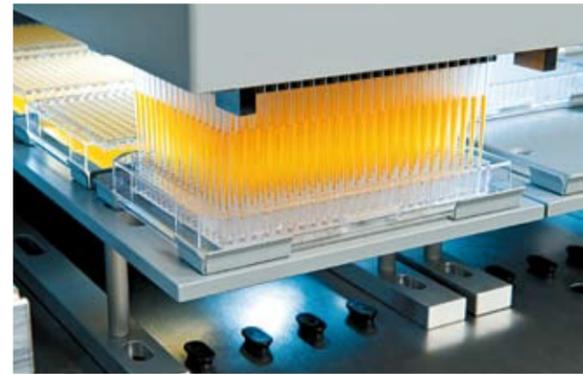
Kartesische Systeme

Pipettierroboter arbeiten auf drei Achsen – X, Y und Z –, die im rechten Winkel zueinander angeordnet sind. Die Tips („Spitze“) können dreidimensional bewegt werden, um Flüssigkeiten aufzunehmen, zu bewegen und wieder abzugeben. Eine Systemflüssigkeit, mit der die Kanäle regelmäßig durchgespült werden, dient dazu, eine Kontamination der Tips zu verhindern.

Mitte der 80er Jahre entwickelte das Schweizer Unternehmen Tecan ein Gerät (RSP 5000) mit zwei unabhängigen Pipettierarmen und dem „Multi Channel Pipetting“. Von nun an waren mehrere Pipettenspitzen gleichzeitig im Einsatz, um Flüssigkeiten zu bewegen, auch die Barcode-Identifizierung konnte der Roboter leisten. Danach wurden Systeme gebaut, bei denen die Spitzen auf der Z- und Y-Achse unabhängig voneinander agieren konnten und somit schneller wurden.

Ab Mitte der 90er Jahre stattete Tecan seine Pipettier-Workstations mit einem „Robotic Manipulator“ bzw. „Gripper“ aus, was die Flexibilität und Schnelligkeit noch einmal deutlich verbesserte und erstmals über das reine Liquid Handling hinausging: Der neue Roboterarm war in der Lage, Mikrotiterplatten, das wichtigste Aufbewahrungs- und Transportmittel für Arbeitsprozesse beim Liquid Handling, zu bewegen und zu positionieren.

Auch beim einfachen Multi Channel Pipetting sind die Hersteller nicht stehen geblieben. Gerade für das High Throughput Screening (HTS), bei dem pro Tag mehr als 10.000 Proben analysiert werden müssen, sind mittlerweile Pipettierköpfe mit 96, 384 und in Einzelfällen sogar 1.536 Kanälen im Einsatz. Dass dabei höchste Anforderungen an Genauigkeit und Zuverlässigkeit gestellt werden, macht die Liquid Handler der neuesten Generation zu wahren technischen Meisterwerken der Hochtechnologie. Bei einem Analyse-durchsatz von 100.000 Proben pro Tag spricht man übrigens von Ultra High Throughput Screening (UHTS).



High Throughput Screening – Der neue Multi-Channel Arm™ 384 (MCA 384) ist ideal für Anwendungen, bei denen es auf einen hohen Durchsatz ankommt.

Von A wie ADMET bis Z wie Zellbiologie

Nach wie vor finden sich Pipettierroboter im klinischen und veterinären Bereich, also in Krankenhäusern, Speziallabors oder Blutbanken. Mit ihnen werden ELISA-Tests, Blutgruppenanalysen und Virus-Untersuchungen durchgeführt. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Forensik: Wenn es darum geht, Gewebespuren von vermeintlichen Verbrechern oder auch Opfern zu analysieren, sind Liquid Handler oft rund um die Uhr im Einsatz – ob in deutschen Landeskriminalämtern oder bei der Identifizierung der Erdbeebenopfer in China im vergangenen Jahr, wofür Tecan ein Gerät der Baureihe Freedom EVO® spendete.

Die meisten User sind jedoch im Forschungs- und Biopharmabereich zu finden z.B. Drug-Discovery-Anwendungen, Genomics- und Proteomics-Applikationen oder in der Zellbiologie.

Um die Vorteile der Automatisierung beim Pipettieren voll zur Geltung kommen zu lassen, sind Microplate Reader, Barcode Labeller oder automatische Storage-Systeme hilfreich. Sind sie im Pipettierroboter integriert bzw. mit ihm verbunden, ist der Weg zur vollständigen Laborautomation nicht mehr weit.

→ Tobias.Haessner@tecan.com

Alles, was man im Labor braucht

Laborarbeit ist ohne Einwegartikel nicht vorstellbar. Heute erfordern neue und komplizierte Anwendungen zunehmend individuelle Lösungen, auf die sich Ratiolab – neben seinem umfangreichen Sortiment an Serienprodukten – spezialisiert hat.



Sicheres und rationelles Arbeiten ist bei allen Aufgaben im Labor gefragt.

Foto: Ratiolab

Programm in ganzer Breite

Von Anfang an hat Ratiolab als ein Vorreiter den Trend zu Einwegartikeln aus Kunststoff entscheidend mitbestimmt. Für nahezu alle Aufgaben im Labor – sei es im

Bereich Forschung und Entwicklung oder für die tägliche Laborroutine, gibt es geeignete Produkte. So zum Beispiel wird für die Life Sciences das ganze Spektrum der gebräuchlichen Mikrottestplatten, Micro-Tubes und -Racks, Deep-Well-Blocks sowie PCR-Tubes und -Plates angeboten.

Der Bereich Liquid Handling umfasst neben Pipettenspitzen, serologischen Pipetten und Pasteur-Plast-Pipetten auch Dispenser-Tipps als Einwegartikel auch unterschiedlichste Pipetten und Dispenser für manuelles bzw. elektronisch unterstütztes Handling beim Umgang mit Flüssigkeiten. Auch für allgemeine Laboranwendungen gibt es eine Vielzahl von Produkten.

Qualität als Maxime

Um dem hohen Qualitätsanspruch gerecht zu werden, baute das Unternehmen eine eigene Produktion auf. Die Laborartikel werden im eigenen Haus entwickelt und mit höchster Präzision aus hochwertigen Kunststoffen und mit aufwendigen Werkzeugen gefertigt. Selbstverständlich ist das Qualitätsmanagement nach DIN EN ISO 9001:2000 zertifiziert.

→ www.ratiolab.com

Zellkultur und PCR auf einer Plattform

Konventionelle Zellkultur, Behandlung und Präparation sowie anschließende Extraktion für die Genexpressions-Analyse sind aufwändig und teuer und induzieren in der Regel zellulären Stress, der in der Folge auch zur Veränderung der Genexpression führen kann.

Auf dem innovativen AmpliCell Slide-System wird nun der komplette Workflow integriert. Vorteile sind minimierter zellulärer Stress, enorme Zeitersparnis und deutlich geringere Reagenzienkosten z.B. für Transfektionen, microRNA-Assays und Methylierungsstudien.



AmpliCell
Reaction Slide

→ www.labortechnik.com

Sequenzierung geringster Probenmengen

Fluidigm Europe hat ein einzigartiges System zur Quantifizierung von DNA-Proben auf den Markt gebracht. Fluidigms neues Produkt, SlingShot™, erhöht die Produktivität der Next-Generation-Sequenziergeräte von Roche, Illumina und Applied Biosystems. Die einzigartigen mikrofluidischen Eigenschaften der „integrated fluidic circuits“ (IFCs) detektieren in einer Probe ausschließlich amplifizierbare Moleküle. IFCs benötigen extrem kleine Probenmengen, sodass diese Technologie der Schlüssel für die Sequenzierung

von geringsten Probenmengen ist. Anwender von Fluidigms SlingShot-Technologie weisen auf zwei Hauptvorteile hin: die Quantifizierung sub-optimaler Probenmenge und Vermeiden von Library-Titrationsläufen.

→ www.fluidigm.com



Minimaler Proteinverlust

Bedingt durch den Trend zu immer kleineren Volumina wird es immer wichtiger, etwaige Wechselwirkungen der Analyten mit den Reagiergefäßen zu minimieren. Daher hat Sarstedt ein Reagiergefäß entwickelt, welches speziell für die Bedürfnisse der Proteinanalytik optimiert wurde. Durch eine minimale Proteinbindung der Reagiergefäße wird eine maximale Protein-Rückgewinnungsrate gewährleistet. Frei von jeglicher Art der Oberflächenbeschichtung ermöglichen Protein Low Binding Reagiergefäße Rückgewinnungsraten von mehr als 99%. Eine Minimierung des Proteinverlustes ist gerade bei den häufig vorliegenden, geringen Proteinkonzentrationen essentiell, um weitere Analysen zu ermöglichen.

www.sarstedt.com

KABEVETTE® G und V

Aspiration und
Vakuum in einem
System!

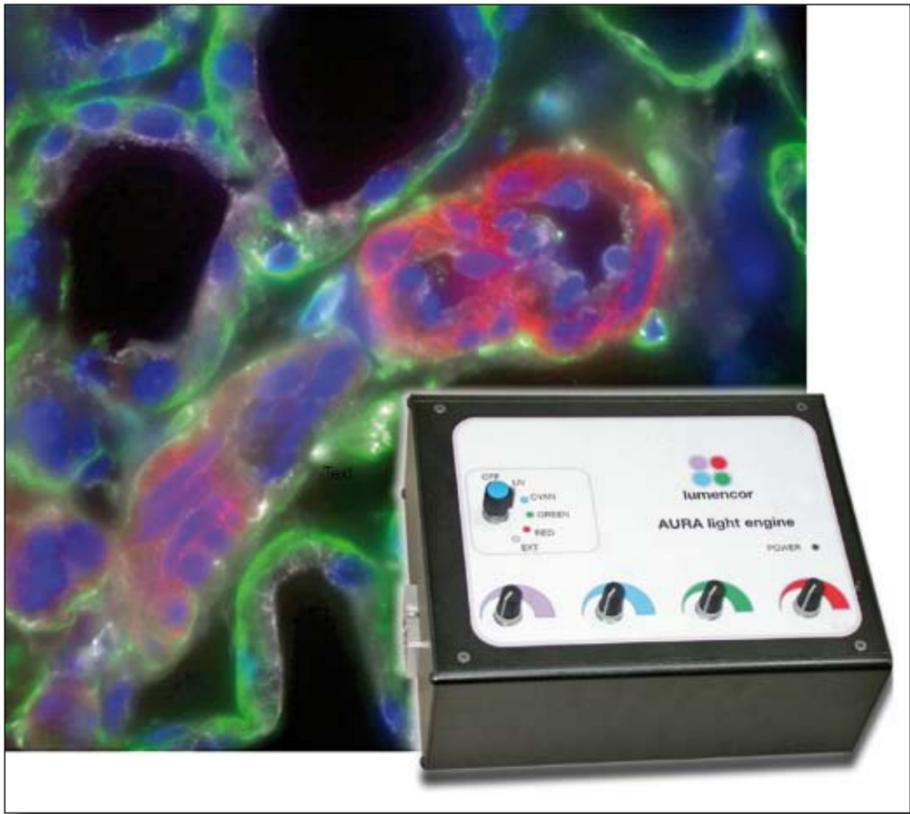


Flexibilität, Wirtschaftlichkeit und Hygiene

Das innovative Blutentnahmesystem KABEVETTE® G und V von KABE LABORTECHNIK ermöglicht mit einer Kanüle sowohl nach dem Aspirationsprinzip (KABEVETTE® G) als auch nach dem Vakuumprinzip (KABEVETTE® V) Blut zu entnehmen, und bietet dem Anwender entscheidende, richtungsweisende Vorteile:

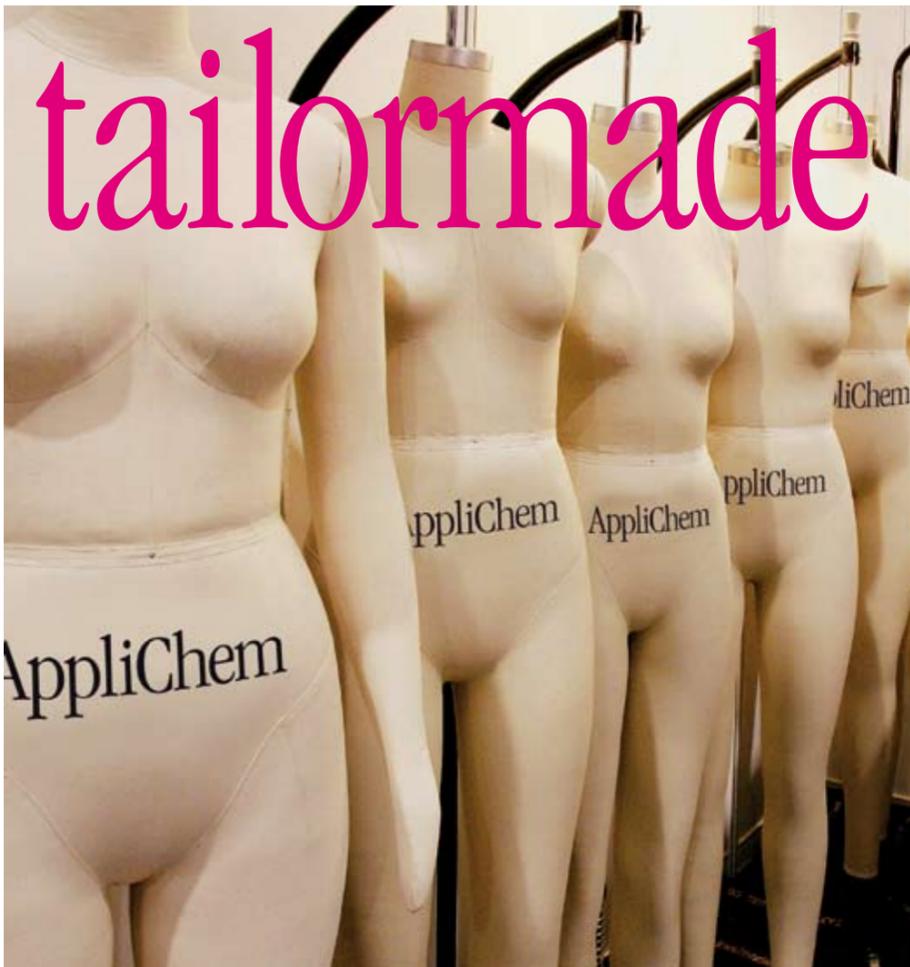
- Größere Flexibilität, denn es vereint die Vorzüge des Aspirationsprinzips mit denen des Vakuumprinzips.
- Höhere Wirtschaftlichkeit, denn das KABEVETTE® Blutentnahmezubehör kann sowohl für KABEVETTE® G als auch für KABEVETTE® V verwendet werden.
- Entscheidende Hygienevorteile durch die ausschließliche Verwendung von Einweg-Zubehör

www.kabe-labortechnik.de



Neue Lichtquellen für die Bioanalytik Die Lichtquellen von Lumencor folgen einer patentierten Technologie, die mehrere Vorteile hinsichtlich Intensität, Bandbreite, Noise, Auswahl an Kanälen und Ansteuerung in sich vereinen. Aus spezifischen Subsystemen aufgebaut können Anregungsquellen mit bis zu 7 Kanälen für den Life-Science-Markt kundenspezifisch konfiguriert werden. Adapter für Mikroskopie, High Content Screening, Flow Cytometrie und chemische Analytik stehen zur Verfügung. Die Einzelkanäle lassen sich im μ sec Bereich triggern, für die wichtigsten Softwareprodukte im Bereich Microscopy-Imaging stehen Treiber zur Verfügung. Die Light Engines ersetzen herkömmliche Lampensysteme bei höherer Lebensdauer (bis zu 10.000 h) und optimierter Lichtausbeute. Die Lichtquellen lassen sich optimal mit den Filtersätzen von Semrock kombinieren. Lumencor Inc. beheimatet in Beaverton, Oregon ist Hersteller von innovativen Lichtquellen für den Life-Science-Markt, Materialwissenschaften und die optische Industrie.

www.laser2000.de



Wir von AppliChem entwickeln **ready-to-use Reagenzien** für unterschiedliche Anwendungen. Wir arbeiten auf Wunsch nach Kundenrezeptur. Dies ist ein wichtiger und wachsender Teil unseres umfassenden Programms an Bio- und Laborchemikalien. Nahezu jede Kombination und Konzentration ist möglich. Die Herstellung erfolgt mit größtmöglicher Sorgfalt und unterliegt einem strengen Qualitätsmanagement. Produktionsprotokolle sind auf Wunsch erhältlich. Fragen Sie doch einfach mal an – wir schneiden Ihnen gerne eine Lösung nach Maß.

www.AppliChem.com

ACTIVE UTS line – eine zertifizierte Systemlösung

Die Lagerung brennbarer Flüssigkeiten ist in verschiedenen Gesetzestexten wie in der Betriebsicherheitsverordnung (BetrSichV) oder den Technischen Regeln für brennbare Flüssigkeiten (TRbF) geregelt.

Das Unternehmen DÜPERTHAL hat sich dieser Frage angenommen und in Zusammenarbeit mit den Sachverständigen des TÜV Süd Produkte entwickelt, die eine entsprechende Lösung bieten. Neben einer breiten Palette zur aktiven Lagerung von brennbaren Flüssigkeiten in Fässern und Kanistern, präsentiert DÜPERTHAL das neueste Highlight ACTIVE UTS S – ein zertifiziertes Entsorgungssystem für brennbare Flüssigkeiten.

→ www.dueperthal.com



Einzel-Embryo-Genexpressionsanalyse

Fluidigm Europe hat einen neuen Research-Spotlight-Artikel herausgegeben, mit dem Titel 'Single-embryo gene expression for early embryo development'. Dieser Artikel beschreibt die wegweisende Arbeit von Dr. Mylene Yao und ihren Kollegen an der Stanford University.

Wissenschaftler auf der ganzen Welt beschäftigen sich damit, wie hoch differenzierte somatische Zellen in pluripotente stammzellähnliche Zellen umprogrammiert werden können. Das neue Research Spotlight beschreibt, wie die Wissenschaftler aus Stanford ihre Forschung auf die Rolle von Oct4 fokussiert haben, einem Regulator für die Pluripotenz in embryonalen Stammzellen. Um herauszufinden, was Oct4 beim Übergang vom Ein- zum Zweizellstadium macht, wurde eine Genexpressionsanalyse von 42 Genen auf Fluidigms BioMark™ System für Genetic Analysis und Fluidigms 48.48 Dynamic Array durchgeführt und so die differentielle Genexpression zwischen Knockdown- und Kontrollproben bestimmt.

Die Wissenschaftler der Stanford University fanden heraus, dass Oct4, der Hauptregulator der Pluripotenz bei embryonalen Stammzellen, entscheidende Funktionen während der Reprogrammierung



von frühen Säugerzellen übernimmt. Die Wissenschaftler stellen heraus, dass es ihnen mit den konsistenten und hochgenauen Daten aus Einzel-Embryonen möglich war, Gene zu identifizieren, die durchweg differentiell reguliert sind und in einigen wenigen Embryonen konnten einzigartige Transkriptome nachgewiesen werden.

→ www.fluidigm.com

Pferdeleber-Enzyme ohne Pferdeleber

Die Düsseldorfer evocatal GmbH hat ein neues Verfahren zur großtechnischen Herstellung von Pferdeleber-Alkohol-Dehydrogenasen in Bakterien etabliert. Damit ist eines der meistgenutzten Enzyme erstmals in großem Maßstab verfügbar. Das Enzym „Alkohol-Dehydrogenase“ (ADH) aus der Pferdeleber ist eines der meistverwendeten Enzyme in der organischen Chemie – seine hervorragenden katalytischen Eigenschaften führten zu zahlreichen Syntheserfolgen und einer beeindruckenden Zahl von über eintausend wissenschaftlichen Publikationen. Mit dem neuen Verfahren kann das Enzym

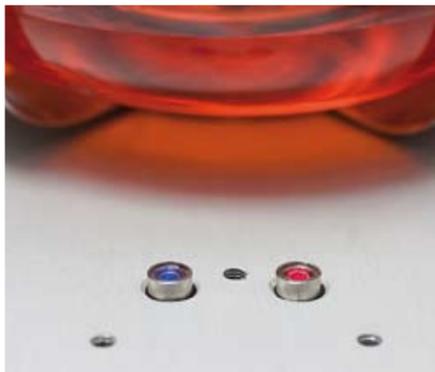
in Bakterien im technischen Maßstab produziert werden.

Dies eröffnet neue Möglichkeiten für die Anwender: Bisher war das Enzym aufgrund des aufwändigen Herstellungsprozesses aus der Pferdeleber sehr teuer und nur in geringen Mengen verfügbar. Es wurde daher in industriellen Prozessen nur in Einzelfällen verwendet – mit dem neuen Verfahren wird die Verwendung von tierischem Material umgangen und so die Verfügbarkeit für großtechnische Anwendungen erreicht.

→ www.evocatal.de

Prozessparameter mit optischer Sensorik kontrollieren

Die SENSOLUX® stand alone Version ist ein intelligentes Schütteltablar von Sartorius Stedim Biotech, das mit einer optischen Sensorik ausgestattet ist. Es wird zur Messung des pH- und des pO₂- Wertes während der Kultivierung von tierischen Zellen eingesetzt und ist ein äußerst hilfreiches System, um im frühen Entwicklungsprozess aussagekräftige Daten zu generieren, z.B. beim Klonscreening und der Medienoptimierung.



Das neue Schütteltablar SENSOLUX® ermöglicht durch optische Sensorik eine nicht-invasive Messung von Prozessparametern

In Kombination mit den neuen Einweg-Erlenmeyerkolben SENSOLUX® EF ermöglicht das Tablar die einfache und nicht-invasive Online-Messung dieser wichtigen Parameter in Inkubationsschüttlern. Die Einweg-Erlenmeyerkolben sind dafür mit zwei vorkalibrierten Einweg-Sensoren ausgestattet. Im Schütteltablar sind insgesamt neun Messplätze für den pH- und pO₂-Wert integriert.

Mit einer Basisfläche von 420 mm x 420 mm ist es zu vielen Standard-Inkubationsschüttlern kompatibel, inklusive der Schüttler-Familie CERTOMAT von Sartorius Stedim Biotech. Die Erlenmeyerkolben

SENSOLUX® EF sind mit Volumina von 125 ml, 250 ml, 500 ml und 1000 ml in vier unterschiedlichen Größen verfügbar. Sie werden steril, einzeln verpackt und zur direkten Nutzung (ready-to-use) geliefert. Spezielle Klammern gewährleisten die exakte Positionierung der Kolben auf dem Schütteltablar und damit eine präzise Messung. Zum Lieferumfang des SENSOLUX®-Systems gehört eine spezielle Software, welche die Überwachung und Visualisierung der gemessenen Parameter in jedem Kolben ermöglicht.

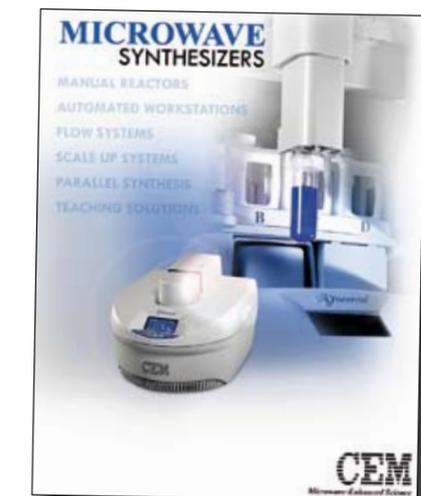
→ www.sartorius-stedim.com

Neuer Katalog zur chemischen und biochemischen Synthese in der Mikrowelle

Während in der organischen Chemie (z. B. Heterocyclen-Chemie, Polymerchemie, Naturstoffchemie) die mikrowellenunterstützte organische Synthese längst Einzug in die Labors gehalten hat, werden mittlerweile immer mehr Anwendungen für die Mikrowelle in der Biochemie entdeckt. So sehen immer mehr Wissenschaftler die Vorteile des Mikrowellen-Einsatzes bei der Metallorganischen Synthese, der Synthese von Peptiden sowie bei der Analyse von Peptiden und Proteinen.

Chemische und biochemische Reaktionen sind unter Mikrowelleneinwirkung typischerweise deutlich schneller als unter konventionellen Bedingungen. Organische und biochemische Reaktionen laufen bei der Verwendung von Mikrowellenenergie in wenigen Minuten ab, anstelle von Stunden, wie es bei traditionellen Methoden üblich ist. Die genauen Mechanismen sind noch nicht eindeutig geklärt, doch mittlerweile berichten viele tausende von Veröffentlichungen und Übersichtsartikeln für die unterschiedlichsten Einsatzbereiche von den enormen Möglichkeiten dieser leicht zu bedienende Technologie.

CEM hat einen Katalog zur Übersicht der verfügbaren Mikrowellen-Synthesizer herausgegeben. Er enthält manuelle Forschungsgeräte auf Mikrowellenbasis, Synthesizer mit Autosamplern und Pumpenanbindung. Für temperatursensitive Produkte oder Zwischenstufen ist auch die Kombination von Mikrowellenaktivierung mit gleichzeitiger Kühlung zur



Gewährleistung von niedrigen Reaktionstemperaturen im Modell Discover Cool-Mate möglich. Parallele Synthesen, Synthese mit Kamera-Beobachtung und Lösungen für die Studentische Ausbildung an Hochschulen sind in dieser kostenlosen Broschüre enthalten.

→ www.cem.de
→ www.mikrowellen-synthese.de



lumox®-Technologie Die lumox®-Technologie von Sarstedt bietet Zellsystems auf der Basis einer ultradünnen, gasdurchlässigen Fluorcarbon-Folie. Die Zellen werden direkt mit Sauerstoff versorgt und Stoffwechselprodukte, wie z.B. CO₂, können entweichen. Durch die besondere Spezifikation der lumox®-Folie besitzen lumox®-Produkte eine Wachstumsfläche mit sehr geringer Autofluoreszenz und einer hohen Transparenz. Aufgrund der hervorragenden optischen Eigenschaften reicht das Anwendungsspektrum der lumox®-Produkte von der Zellkultur bis hin zur automatisierten Analyse durch zellbasierte Fluoreszenzassays. Die lumox®-Produkte von Sarstedt sind in den für die Zellkultur wichtigsten Varianten, wie z.B. Zellkulturschalen, Multiwellplatten und Objekträger-Kammersystemen erhältlich.

www.sarstedt.com



Optimale Serum-/Plasmagewinnung

Die Primavette® sepa von KABE LABORTECHNIK ist ein konsequentes Primärgefäß von der Blutentnahme über die Serum-/Plasmagewinnung und Analyse bis zur Langzeit-Probenaufbewahrung. Während der Zentrifugation durchwandert der Trennkörper die Serum-/Plasmaphase und sitzt auf dem Blutkuchen auf. Bei Stillstand der Zentrifuge wird durch Röhrenwand und Trennkörper eine diffusionsfreie Langzeittrennung gewährleistet. Das Röhren ist nach der Zentrifugation bereits geöff-

net. Das Entfernen des Stopfens und eine damit verbundene Kontaminationsgefahr entfallen. Das Funktionsprinzip der Primavette® sepa bietet:

- innovative Blutentnahme
- optimale Serum-/Plasmaqualität
- maximale Serum-/Plasmaausbeute
- diffusionsfreie Langzeittrennung
- Probenaufbewahrung
- Reduktion von Materialkosten

www.kabe-labortechnik.de

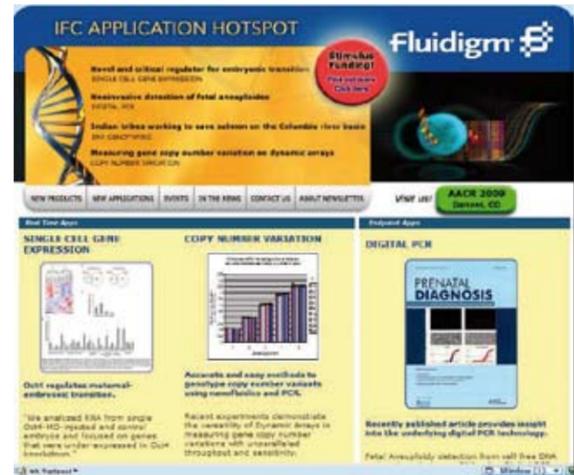


Sicherer Verschluss für Abfallbehälter Die Safety-Waste-Caps von SCAT-Europe sind im Umgang mit gefährlichen Abfall-Flüssigkeiten im Labor unverzichtbar. Die Verschlüsse bieten neben einem per Druck-Ventil verschließbaren Einfülltrichter auch die Möglichkeit der Füllstandskontrolle – optisch und elektronisch. Das Ausgasen schädlicher Dämpfe verhindert der Ablufttrichter, der mit einem von SCAT-Europe entwickelten Granulat auf Aktivkohlebasis gefüllt ist. Zudem gibt es die Möglichkeit bis zu 4 Kapillarschläuche einer HPLC-Anlage anzuschließen.

www.scat-europe.com

Bahnbrechende Fortschritte in der Life-Science-Forschung

Die Frühjahresedition 2009 des populären E-Newsletters – IFC Application Hotspot von Fluidigm Corporation steht zum kostenlosen Download bereit: www.fluidigm.com/newsletters/2009edition1/index.html



Der IFC Application Hotspot gibt Ihnen einen kurzen Überblick über Neuigkeiten, wie Integrated Fluidic Circuits (IFCs) bahnbrechende Fortschritte in der Life-Science-Forschung ermöglichen. In jeder Ausgabe berichtet Fluidigm über neue Produkte, innovative Applikationen und Entwicklungen von Kunden, die die revolutionäre IFC-Technologie verwenden.

Die neueste Ausgabe berichtet über eine akkurate und einfache Methode, wie CNVs (Copy Number Variations) mit einer PCR in IFCs bestimmt werden können. Kürzlich durchgeführte Experimente zeigen wie vielseitig Dynamic Arrays eingesetzt werden können, um Variationen der Genkopienzahl mit beispiellosem Durchsatz und Sensitivität bestimmt werden

können. Ein kürzlich erschienener Artikel eines Kunden, „Fetal Aneuploidy detection from cell-free DNA and maternal plasma RNA“, zeigt von unabhängiger Seite einen nützlichen Einblick, welche Vorteile die digitale PCR-Technologie bietet.

→ www.fluidigm.com

Mehr Sicherheit beim Pipettieren

Immer wieder führen schäumende Puffer- oder Proteinlösungen zum Kontakt mit dem Filter in Filter-Pipettenspitzen. Das Ergebnis: Das wieder abgegebene Volumen ist fehlerhaft. Mit den neuen SafetySpace™-Filter-Spitzen der Firma Biohit wird aufgrund eines größeren Volumens zwischen Flüssigkeit und Filter ein Kontakt nahezu ausgeschlossen.

Anders als mit den üblichen Filter-Spitzen ist mit diesen auch das sogenannte reverse Pipettieren wie auch das mehrfache Dispensieren mit elektronischen Pipetten möglich. Besonders in den Bereichen Molekularbiologie, Zellkultur und radioaktives Arbeiten ist es wichtig, einen Kontakt der Probelösung mit dem Filter oder sogar mit der Pipette zu vermeiden. Kontaminationen von Probe und Pipette werden mit dem Zusatzvolumen in der Filterspitze somit vermieden.



Natürlich entsprechen die Filter-Spitzen von Biohit den Anforderungen DNase-, RNase- und endotoxinfrei. Sie sind gefertigt aus umweltfreundlichem Polypropylen und passen neben den Biohit-Pipetten auf die Pipetten anderer namhafter Hersteller. Das Volumen der Spitzen variiert zwischen 10 und 1200 µl. Die Spitzen sind steril verpackt in farbkodierten Boxen.

→ www.biohit.de

Für Neues rund um den Laborbereich:
Einmal im Jahr nach Düsseldorf...
... 365 Tage im Internet

NOTFALL LABOR.DE

www.notfalllabor.de bietet einen unabhängigen Marktüberblick über den gesamten Laborbereich. Vom Point of Care - Blutzuckermessgerät bis zum Großanalyser, vom Autoklaven bis zur Zentrifuge.

Für alle Anbieter von Laborprodukten: Nutzen Sie unser Messeangebot und testen Sie Notfalllabor.de zu Vorzugskonditionen: www.notfalllabor.de/messe

www.notfalllabor.de



-Laborrührer und -Mischer

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

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

Laborrührer (bis zu 10 Litern Flüssigkeit).
Minirührer – für kleine Mengen.
Handrührer – zum Mischen in Gefäßen.
Reamix – für Reagenzgl. u. kleine Kolben.
Magnetrührer – mit und ohne Heizplatte.
Tumelrollenmischer – mit 5 PVC-Rollen.

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

Es gibt mehr als 6000 Präzisions-Instrumente und -Geräte mit dem Markenzeichen ASSISTENT®



Glaswarenfabrik **Karl Hecht** GmbH & Co KG D-97647 Sondheim / Rhön CH-8595 Altnau TG F-91430 Igny / Paris A-6122 Fritzens / Tirol
Germany Switzerland Z.I. 5, Rue Lavoisier Fischerweg 4
Assistent®-Präzisions-Instrumente und -Geräte – für Arzt und Labor
Telefon (09779) 808-0 Tel. (071) 6 95 22 22 Tél. (01) 69 35 36 50 Tel. (05224) 5 26 46-0
Telefax (09779) 808-88 Fax (071) 6 95 22 27 Fax (01) 60 19 07 15 Fax (05224) 5 76 79

Internet: <http://www.hecht-assistent.de> e-mail: info@hecht-assistent.de Assistent-Präzision: Seit 1919!

MEDICA in Düsseldorf (18.-21.11.2009): Sie finden uns in Halle 1, Stand C 26

Einkaufs-Komfort
– auch per Telefon



Call 0800 277 54 24
service@applichem.de
www.AppliChem.com

90 Jahre Assistent®-Präzisions-Glasinstrumente und Laborgeräte

Die Glaswarenfabrik Karl Hecht wurde 1919 gegründet. Seit 90 Jahren produziert und liefert die Glaswarenfabrik Karl Hecht in Sondheim/Rhön (Bayern/Deutschland) Labor-Produkte – für Laborkontrollen, medizinische Labors, für Arzt-Praxen und Kliniken. Das weltweit eingetragene Markenzeichen ist Assistent®.

Waren es in den ersten Jahren vor allem Präzisions-Glasinstrumente, mit denen sich Assistent® einen Namen machte, sind es heute mehr als 6000 Labor-Instrumente und -Geräte, die weltweit geliefert werden.

Im Mittelpunkt stehen dabei Instrumente und Geräte zur Blut- und Harnuntersuchung, z.B. Blutmisch-, Blutsenkungs-, Enzymat- und Kapillarpipetten aller Art, auch konformitätsbescheinigt;

Einmalpipetten, Büretten, Albuminimeter, Zentrifugengläser, Messzylinder usw.

Im Blickpunkt sind heute besonders die elektronisch gesteuerten Geräte – zur Blutbild-Differenzierung sowie zum Messen, Mischen, Rühren und Schütteln von Flüssigkeiten. Spezielle Liquid-Handling-Produkte lassen sich ebenso im 240-seitigen Assistent®-Katalog finden – wie viele weitere Labor-Hilfen für die tägliche Labor-Arbeit. Alle Assistent®-Produkte können auch im Internet abgerufen werden. Die Lieferung erfolgt weltweit über den Labor-Fachhandel.

Die Zentrale der Glaswarenfabrik Karl Hecht ist in D-Sondheim/Rhön. Europäische Niederlassungen befinden sich in der Schweiz, in Österreich und in Frankreich.

→ www.hecht-assistent.de

labor&more gratuliert und wünscht weiterhin viel Erfolg

Hochentwickelte Fluoreszenzmikroskopie leicht gemacht

Mit dem neuen Komplettsystem für die Fluoreszenzmikroskopie FSX100 von Olympus kommen selbst in der Mikroskopie unerfahrene Anwender zu erstklassigen Aufnahmen. Schritte, die normalerweise für das Einrichten und den Gebrauch von Mehrkanalfluoreszenz-Mikroskopen erforderlich sind, entfallen. So kann sich ein Anwender ohne Vorkenntnisse in der Mikroskopie voll und ganz auf die Bilder und Daten konzentrieren.

Durch die Verbindung von hochqualitativer Mikroskopie- und Imaging-Hardware mit präziser Automation und modernster Software bietet das FSX100 einen einfachen Workflow – in nur drei



Schritten zum perfekten Bild: Probe laden, Beobachtungsmethode sowie interessierende Bereiche bestimmen, Bilder aufnehmen.

→ www.olympus.de

ARC-Sensortechnologie

ARC-Sensoren sind mehr als Qualitätssensoren: Sie stellen eine stabile, direkte und standardisierte Schnittstelle zwischen Sensor und Prozesssteuerung bereit. HAMILTON ARC-Sensoren übermitteln ihr analytisches Signal direkt zu einer analogen Prozesskontrolle – gleichzeitig verfügen sie über die Vorzüge digitaler Sensorverwaltung.

Bisherige Sensoren erzeugen schwache und empfindliche Signale und benötigen einen Transmitter zur Signalverstärkung, um in einem Prozesskontrollsystem verwendet werden zu können. Mit ARC wurde eine Technologie entwickelt, die Transmitter überflüssig macht. Die in ARC-Sensoren eingebaute Elektronik wandelt das schwache Messsignal und ermöglicht besondere Sensorfunktionen. Abgesehen von der direkten analogen



Schnittstelle bieten ARC-Sensoren eine digitale Verbindung, die für überlegene Integrität der Daten, erhöhte Produktivität und längere Lebensdauer sorgt.

→ www.hamiltoncompany.com



CONTIFOAM – die moderne Schaumhöhenmessung

CONTIFOAM ermöglicht eine kontinuierliche und automatische Schaummessung bei unterschiedlichen Schaumerzeugungsmethoden (Lufteinleiten, Umpumpen, Rühren...). Der Prüfablauf (Ein- und Ausschalten der Schaumgeneriereinheit, Messende usw.) lässt sich einfach am PC einstellen. Nach Start der Messung wird die Schaumhöhe in frei definierbaren Zeitabständen erfasst und protokolliert. Zur optischen Kontrolle wird die aktuell gemessene Schaumhöhe angezeigt und der Schaumverlauf online graphisch am Bildschirm dargestellt. CONTIFOAM wurde als „offenes System“ entwickelt, damit der Anwender möglichst sein bisheriges Schaumprüfverfahren beibehalten kann.

www.contifoam.com

Kapillarblutentnahme GK



Kapillarblutentnahme Durch die Kombination von Kunststoffkapillare und Kunststoffgefäß trägt die Kapillarblutentnahme GK von KABE LABORTECHNIK den Vorgaben der TRBA 250 vollständig Rechnung. Die Kapillare ist aus bruchsicherem Kunststoff gefertigt. Die Gefahr von Schnitt- und Stichverletzungen besteht nicht. Sie ist auf der Innenseite präpariert und garantiert ein exaktes Füllvolumen. Das Probengefäß, das auch als Zentrifugegefäß dient, ist ebenfalls auf der gesamten Innenwand präpariert. Der anhängende Stopfen bietet vollkommene Dichtheit und ist leicht mit einer Hand zu öffnen. Bei der Kapillarblutentnahme GK reichen geringe Probenmengen für präzise Werte aus. Das System bietet daher besondere Vorteile bei der Probenahme bei Säuglingen, Kindern, Notfallpatienten, also überall dort, wo nur kleine Blutmengen zur Verfügung stehen.

www.kabe-labortechnik.de

German Pavilion 2010

A-TESTex / Analytika

The 8th specialized exhibition



A-TESTex ANALITIKA

Crocus Expo, Moscow April 26-29, 2010

ANALYTICAL EQUIPMENT,
CONTROL AND MEASURING DEVICES,
LABORATORY FURNITURE, CHEMICAL REAGENTS
AND MATERIALS, NANOTECHNOLOGIES,
NANOMATERIALS, BIOANALYTICS

ANALYTICS

Measuring devices and equipment
Nanotechnologies
Auxiliary laboratory equipment
Reagents and materials
Analytical laboratory supporting means
Laboratory research automation means
Full outfitting of laboratories

BIOANALYTICS

Electrophoresis
Biosensors
Biochemicals
Laboratory equipment for biotechnology
and biological sciences
Medicine testing
Proteomics

www.analyticaexpo.ru

on rights of publicity

IEC Berlin
INTER EXPO CONSULT GmbH
Mr. Norman Fuchs
Tel.: +49 (0)30 283939-0
E-Mail: fuchs@iecberlin.de



MVK[®]
International
exhibitions

MVK Messen GmbH
Grüneburgweg 9
60322 Frankfurt am Main
E-Mail: info@mvkmessen.de
www.mvkmessen.de
Tel.: +49 (0) 69/ 21 93 56-17
Fax: +49 (0) 69/ 21 93 56-29

messen

A-TESTex / Analytika, 26. bis 29. April 2010, Moskau

Countdown für den Deutschen Gemeinschaftsstand

**8. Internationale Fachausstellung für analytische
Geräte und Ausrüstungen, Labormöbel und chemische Reagenzien**

Die A-TESTex/Analytika hat sich aufgrund Ihrer thematischen Vielfalt und ihres wissenschaftlichen Rahmenprogramms zum Branchenereignis für das Analyse- & Laborspektrum Russlands entwickelt. Sämtliche größeren russischen Unternehmen aus dem analytischen Bereich sowie zahlreiche Repräsentanten und offizielle Händler sind hier vertreten und ziehen dementsprechend jährlich das Fachpublikum aus Wirtschaft und Forschung an. Starke Unterstützung erhält die A-TESTex/Analytika vom Scientific Council on Analy-

tical Chemistry of the Russian Academy of Sciences und der Association of Analytical Centers „Analytika“. Diese gestalten sowohl das Rahmenprogramm als auch die Fachbesucher- und Ausstelleransprache mit und halten die Fachmesse so unmittelbar am Markt.

→ Für Fragen zur Messe steht
Norman Fuchs kompetent
zur Verfügung
fuchs@iecberlin.de

ARABLAB, 9. bis 12. Januar 2010, Dubai

Business-Connection für Middle East

**Internationale Fachmesse für Ausrüstungen,
Technologien und Dienstleistungen für Laboratorien**

Die ARABLAB ist eine der einflussreichsten Fachmessen auf dem Gebiet der Labor- und Messtechnik in der Welt und findet im Dubai World Trade Center statt. Der enorm dynamische Wachstum dieser Branche hat dazu geführt, dass diese Messe zu der wichtigsten Veranstaltungen ihrer Art in den Vereinigten Arabischen Emiraten zählt und zu einer Plattform für internationale Aussteller und Käufern aus China, Asien und Afrika geworden ist. Dabei konzentriert sich die Messe auf sechs Hauptsektoren:

- ▶ Biotechnologie
- ▶ Messtechnik
- ▶ Labortechnologie
- ▶ Automatisierung
- ▶ Robotertechnik
- ▶ Diagnostik

→ www.arablab.com



In den Köpfen angekommen

In den schweren Zeiten der Wirtschaftskrise konnte die BIOTECHNICA vom 6. bis 8. Oktober zeigen, dass die Akzeptanz und die Bedeutung der Biotechnologie in der Wirtschaft weiter steigt.

Mit Zuwächsen von mehr als 21% bei Ausstellern, 35% bei der Ausstellungsfläche und über 11.000 Fachbesuchern aus 40 Nationen wurden die Erwartungen der Veranstalter der größten europäischen Messe für Biotechnologie und Life Sciences deutlich übertroffen. Dass die Bedeutung der Biotechnologie in den Köpfen der Menschen angekommen ist, zeigt auch die große Resonanz auf Konferenzthemen Bioinformatik, Proteinentwicklung, Regenerative Medizin und Bio-basierte Wirtschaft.

Neben ihrer Erweiterung zum wichtigsten Branchentreff in Europa werden auch in den anderen großen Biotech-Regionen der Welt Akzente gesetzt. Vom 20. bis 22. April 2010 geht es weiter mit der BIOTECHNICA AMERICA in New York. Die vierte BIOTECH CHINA findet vom 2. bis 4. Juni 2010 wieder in Shanghai statt. Die nächste BIOTECHNICA in Hannover öffnet vom 5. bis 7. Oktober 2010 ihre Tore.

→ www.biotechnica.de

analytica, 23. bis 26. März 2010, München

Weltleitmesse legt international weiter zu

22. analytica, Internationale Fachmesse für Instrumentelle Analytik, Labortechnik und Biotechnologie

Die Hersteller von Analytik, Labor- und Biotechnologie zeigen sich hinsichtlich des Geschäftsklimas 2009 weiter zuversichtlich. Das spiegelt auch der aktuelle Anmeldestand der analytica 2010, der internationalen Leitmesse der Branche: Über 660 Aussteller haben sich bereits verbindlich angemeldet, was dem Anmeldestand der Vorveranstaltung zur gleichen Zeit entspricht. Der Anteil internationaler Unternehmen wächst dabei beständig weiter. Mehr als jeder dritte Aussteller hat seine Heimat außerhalb Deutschlands. Die „analytica Conference“ und ein umfassendes Rahmenprogramm werden für zusätzlichen Dialog und Wissenstransfer

innerhalb der Branche sorgen. Fokus der Diskussionen und Vorträge liegt hier unter anderem auf Themen wie der industriellen Biotechnologie oder Ansätzen der personalisierten Medizin.

Umfassendes Rahmenprogramm

Die bewährte Konzeption der Messe sieht neben der Leistungsschau der Aussteller auch 2010 die „analytica Conference“ vor und schlägt damit erneut die Brücke zwischen Wissenschaft und Industrie. Der wissenschaftliche Dialog der Conference wird vom „Forum Analytik“ organisiert,

den drei führenden deutschen Gesellschaften GDCh (Gesellschaft Deutscher Chemiker), GBM (Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie) und DGKL (Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin). Zum umfangreichen Rahmenprogramm zählen der „Finance Day“ mit Informationen rund um Förderungs- und Finanzierungsmöglichkeiten für junge Unternehmen, sowie der „Job Day“, der fokussiert Unternehmen und Jobsuchende der Branche zusammenführt. Zwei Foren bieten tagtäglich Best-Practice-Vorträge von der Industrie für die Industrie: Im Forum „Laboratory & Analytics“ stellen

Unternehmen technologische Neuheiten und Zukunftsthemen aus den Bereichen Analytik und Labortechnik vor. Im Mittelpunkt des neuen Forums „Biotech“ stehen neben Best-Practice-Beispielen der Industrie zudem zukunftsweisende Themen wie die Industrielle Biotechnologie oder Personalized Healthcare (PHC).

Zum zweiten Mal wird auf der analytica 2010 außerdem der „analytica Forschungspreis“ vergeben. Die von Roche und der GBM ins Leben gerufene Auszeichnung geht an Nachwuchswissenschaftler, die in Deutschland forschen.

→ www.analytica.de

Auffallen gefällig?



Mit Spaß und Know-how haben wir diese Messestände für unsere Kunden zur analytica 2008 realisiert – 4t Matthes + Traut Werbeagentur GmbH – Tel. 06151/851939 – www.4t-da.de



Welcome to the world of insights

Instrumentelle Analytik | Labortechnik
Biotechnologie | analytica Conference

Nutzen Sie die analytica als Plattform für Geschäfte und Networking. Die internationale Leitmesse gibt Ihnen den Überblick über die Produkte und Lösungen am Markt. Entdecken Sie die Trends und Innovationen der Zukunft.

Mehr Informationen unter:
Messe München GmbH
Tel. (+49 89) 9 49-1 14 88
www.analytica.de



Ende.

Hildegard



Die raffinierten Sexpraktiken der Tiere

Fundierte Antworten auf die brennendsten Fragen

OLIVIA JUDSON

Taschenbuch, 368 Seiten, ISBN: 978-3-453-60014-0
€ 8,95 [D] | € 9,20 [A] | CHF 16,90 [UVP]

Nymphomanische Gattinnen, Dauererektionen, Nekrophilie – mit ihren sexuellen Problemen und ungewöhnlichen erotischen Neigungen sind die Menschen nicht allein auf der Welt. In ihrem Sex-Ratgeber der anderen Art enthüllt die renommierte Evolutionsbiologin Olivia Judson alle erdenklichen Spielarten der Fortpflanzung aus dem Reich der Tiere und liefert dabei eine spannende, unterhaltsame und humorvolle Lektion aus der Evolutionsgeschichte.



„Eines der intelligentesten, originellsten und ketzerischsten Bücher über die Sexualität im Tierreich – und mit Abstand das witzigste.“

Frankfurter Rundschau

Buchtipps

Liegt der Gockel auf dem Teller,
war der Traktor wieder schneller!



Fall der Mauer 1989

Der 9. November hat Deutschland verändert. Den mutigen Demonstranten der friedlichen Revolution und den besonnen handelnden Grenzsoldaten des 9. Novembers ist nachfolgender DDR-Humor als Flaschenpost aus einer anderen Welt gewidmet:

In der DDR kam ein Kunde in eine Eisenwarenhandlung.

„Haben Sie Schrauben?“ Nein!
„Haben Sie Nägel?“ Nein!
„Was haben Sie denn?“
Durchgehend geöffnet!
„Warum?“
Weil das Schloss kaputt ist!

Sie erneut ein negatives Ergebnis erhalten und Ihre Schwangerschaftsdiagnose weiterhin ausbleibt, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Einschränkungen

- Dieser Test liefert eine vorläufige Schwangerschaftsdiagnose. Ziehen Sie daraus keine Schlüsse und treffen Sie keine medizinisch relevanten Entscheidungen, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.
- Eine Reihe von Krankheiten, z.B. trophoblastische Erkrankungen und einige nicht-trophoblastische neoplastische Erkrankungen, wie z.B. Hodenkrebs, Prostatakrebs, Brustkrebs und Lungenkrebs rufen erhöhte hCG-Werte hervor. Folglich kann ein positives Testergebnis nicht als Schwangerschaft eingeschätzt

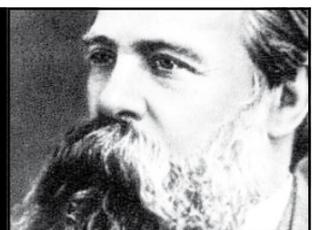
gefunden in der Gebrauchsanleitung eines Schwangerschaftstests



Wenn der Nachwuchs lästig wird.

„Alles, was die Menschen in Bewegung setzt, muss durch ihren Kopf hindurch; aber welche Gestalt es in diesem Kopf annimmt, hängt sehr von den Umständen ab.“

Friedrich Engels (1820-1895), deutscher Philosoph und Politiker



Haustürklingel Mädchenbusen

Johann Wolfgang von Goethe befand sich in vornehmer Gesellschaft und wurde vom Sohn der Gastgeber wie folgt angesprochen: „Hochverehrter Herr Geheimrat, auch wenn Sie Deutschlands Dichturfürst sind, möchte ich Ihnen dennoch eine Wette anbieten, dass ich Ihnen zwei Wörter sagen kann, aus denen selbst Sie keinen Reim machen können.“ Goethe antwortete: „Junger Mann, ich nehme diese Wette gerne an, nennen Sie mir die zwei Wörter.“ Der junge Mann antwortete: „Die zwei Worte sind HAUSTÜRKLINGEL und MÄDCHENBUSSEN.“ Nachdem Goethe sich einige Minuten zurückgezogen hatte, lieferte er als Beweis dafür, dass er tatsächlich Deutschlands Dichturfürst sei, das folgende Gedicht:

Die Haustürklingel an der Wand,
der Mädchenbusen in der Hand
sind beides Dinge wohlverwandt.
Denn, wenn man beide leis 'errührt,
man innen drinnen deutlich spürt,
dass unten draußen einer steht,
der sehnstuchsvoll nach Einlass fleht.

MAUSFLUG

We Always Happy When You Is

Immer für einen Schmutzler gut

Englisch ist die Weltsprache und jeder will sich ihrer bedienen. „You can you to me say“ zählt zu den deutschen Klassikern. Auf dieser Homepage gibt es jede Menge schöne Fehler – fotografiert an Hauswänden, gefunden auf Produktverpackungen oder Werbetafeln global agierender Konzerne, wie hier gefunden in Manzhouli, China.

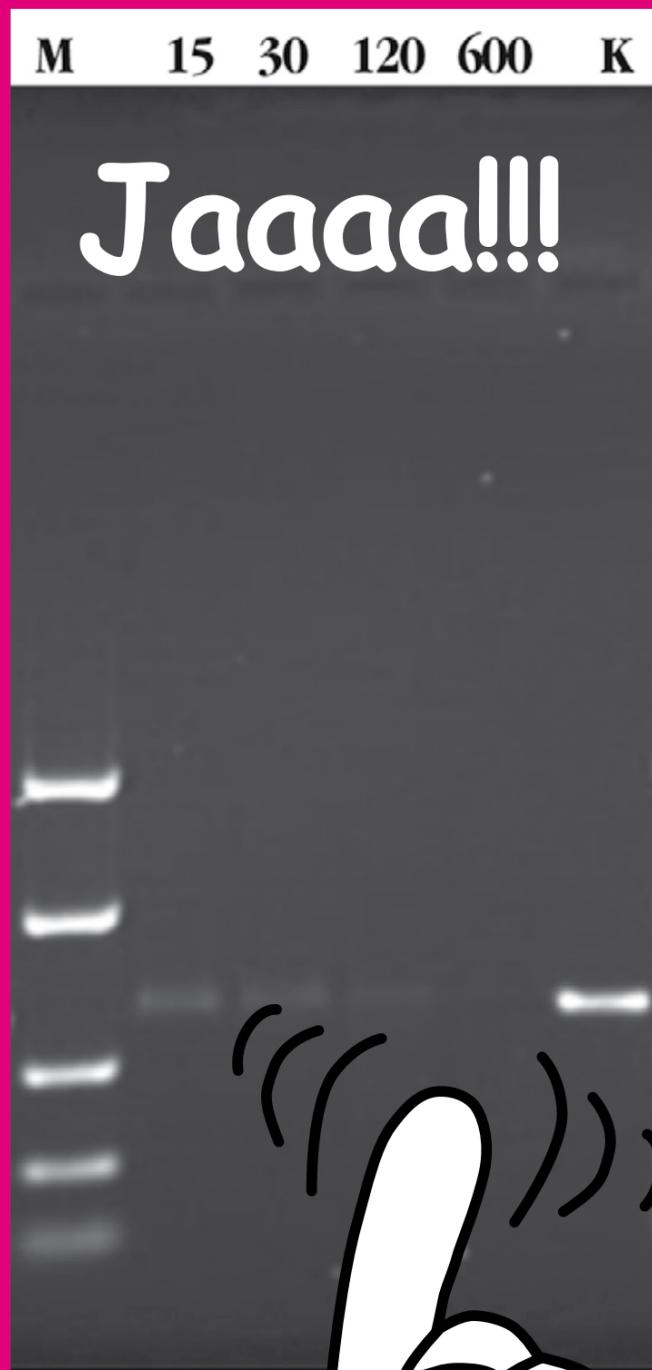
→ www.english.com



Achtung: DNA/RNA-Kontamination

Finger
sauber???

200 ng lineare DNA (780 bp) nach
15 - 600 Sekunden Inkubation mit
Derma-ExitusPlus™ bei 30°C oder
unbehandelt (K). M: DNA-Marker.



Mit dem neuen **Derma-ExitusPlus™**
bieten wir eine dermatologisch
getestete Dekontaminationslösung,
die in wenigen Minuten freie Nuklein-
säuren – z.B. aus Hautschuppen,
Haaren, Speichel etc. –
nicht-enzymatisch abbaut.

ALSO:

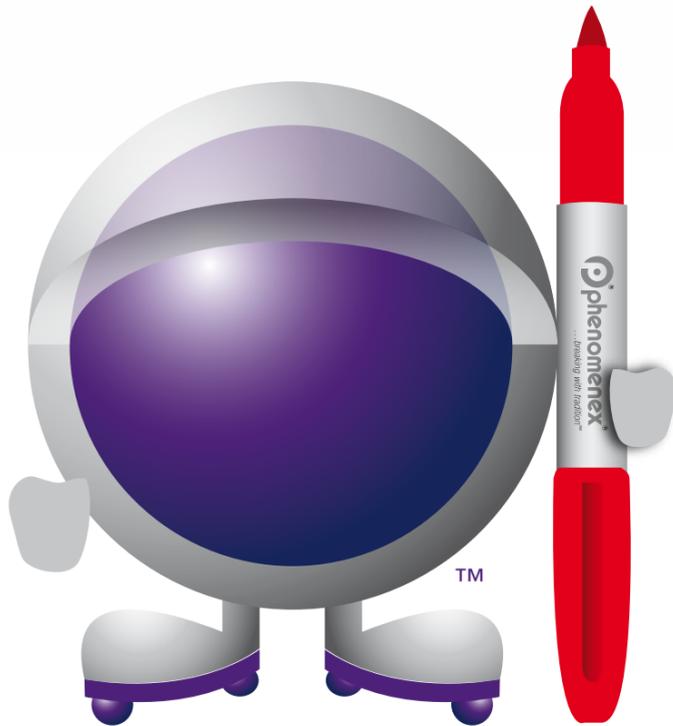
- nicht hautreizend
- nicht giftig
- nicht gesundheitsschädlich
- sondern sanft und besonders
wirksam – direkt auf der Haut – funk-
tioniert natürlich auch auf dem Hand-
schuh – logo! – **Derma-ExitusPlus™**

AppliChem
BioChemica Chemica Synthesis Service



Darmstadt hat eine weitere Topadresse:

Performance Ultra-High ~~Pressure~~ LC Jetzt möglich *für jeden*



Kein Ultra-High Pressure
LC-System notwendig

Core-Shell Technologie verändert alles

Wir stellen Kinetex™ vor, einen Quantensprung in der HPLC-Partikeltechnologie, der Ihre Sichtweise auf klassische Chromatographie verändern wird.

Wir haben die Core-Shell Technologie neu definiert. Kinetex™-Säulen werden es möglich machen, dass jeder „ultra-hohen Durchsatz“ auf jedem HPLC-System durchführen kann, egal ob klassische HPLC-Geräte oder ob UHPLC-Geräte. Der Einsatz dieser Säulen führt zu sofortiger Verbesserung der Auflösung, des Probendurchsatzes und der Nachweisgrenze. Sie sind nicht länger an die HPLC/UHPLC-Diskussion gebunden und können jetzt Hochleistungs-Methoden nicht nur auf jedem LC-System entwickeln, sondern auch auf jedes andere LC-System transferieren.



Verwenden Sie unseren
Online-Rechner, um die Leistungsverbesserung
für Ihr System zu kalkulieren
www.phenomenex.com/core-shell

Phenomenex-Produkte sind weltweit erhältlich. Senden Sie eine Email mit dem Stichwort
„Kinetex“ an anfrage@phenomenex.com, um weitere Informationen zu erhalten.

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

Deutschland TEL: 06021-58830-0 FAX: 06021-58830-11 EMAIL: anfrage@phenomenex.com
Österreich TEL: 01-319-1301 FAX: 01-319-1300