

# labor&more

1.14

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

## *Chemie im Cyberspace*

Wagen Sie einen Blick in das Innere der Molekülwelten. Neue Simulationsverfahren machen in der Chemie Udenkbares möglich. Für die Chemie ohne Reagenzglas wurde im letzten Jahr der Chemie-Nobelpreis verliehen. Wir nehmen Sie mit auf eine Reise ins Unerwartete.

**Alzheimer**  
Genetischer Risikofaktor

**Superblack**  
Geniale Schlangenhaut

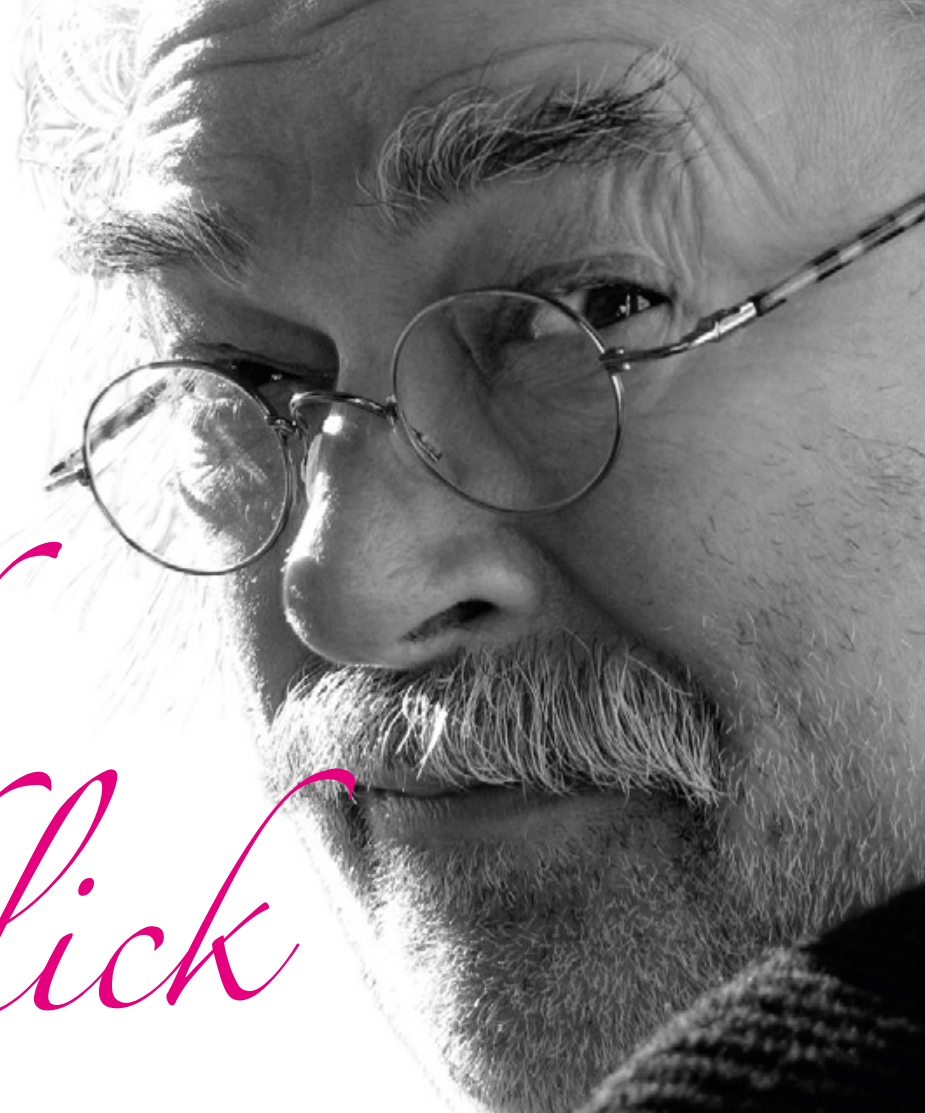
**Lebensmittelkontrolle**  
Schnelle Bakteriophagen



## Only one name in surgical instruments emerges.

- Scissors
- Forceps
- Hemostats
- Retractors
- Clamps
- Rongeurs
- Magnifiers
- Bone Instruments
- Scalpels & Knives
- Probes & Hooks
- Spatulae & Spoons
- Pins & Holders
- Feeding Needles
- Wound Closure
- Needles & Needle Holders
- Animal Identification
- Surgical Plates
- Instrument Care & Sterilization
- Surgical & Laboratory Accessories
- Student Quality Instruments
- & Much More

Visit us at [finescience.de](http://finescience.de) to explore our complete product line, and to locate our offices and dealers around the world.



## Sieg und Durchblick

**Sieg für „Ritter Sport“ gegen die Stiftung Warentest: Die Tester dürfen nicht mehr behaupten, dass das den „Ritter Sport“-Schokoladentafeln der Sorte Vollnuss beigemischte Vanillearoma kein natürliches sei, was der Schokosorte das vernichtende Urteil „mangelhaft“ eingebracht hatte. Na, geht doch. Wir hätten uns auch gewundert, wenn „künstliche“, also chemisch erzeugte Aromen in Lebensmitteln verwendet würden. Nein, doch nicht bei uns, bei uns ist alles Natur. Guten Appetit.**

Es war auch kein Streit, sondern nur ein Zwist, schreibt die Süddeutsche, etwa um schädliche Zusätze. Vordergründig geht es um die presserechtliche Frage, ob die Warentester behaupten durften, dass der Inhaltsstoff Piperonal synthetisch hergestellt und damit kein „natürliches Aroma“ sei, wie vom Schokoladenhersteller angegeben. Hintergründig geht es darum, dass der Begriff „natürlich“ Definitionssache entsprechend den geltenden Rechtsvorschriften ist. Das Gericht muss nun klären, ob Stiftung Warentest eine Tatsachenbehauptung aufgestellt oder lediglich eine Bewertung abgegeben hat. Der Widerspruch der Tester gegen die erwirkte einstweilige Verfügung wurde erst einmal abgelehnt. Es geht also weiter.

Der leider verstorbene Victor von Bülow, der auch eine kleine Nudel zur Berühmtheit brachte, philosophierte über die Frage, ob ein Leben ohne Möpse überhaupt möglich sei und

kam zu dem Ergebnis, dass es zwar möglich sei, aber völlig sinnlos. Spinnt man das ein bisschen weiter, kann die Frage für Raucher und Trinker essenziell sein. Doch das ist nicht die Frage, wenn Bürokraten darüber brüten, per Gesetz den Menschen zu verändern. Schokolade mit oder ohne Piperonal schmeckt meist zu gut, um vor dem Hmmm über die Zusätze Grundsätze zu diskutieren.

Natürlich freuen wir uns alle, wenn das Leben gut verläuft. Das, was wir Lebensmittelsicherheit nennen, kann keine 100-Prozent-Lösung sein, doch warum so viel geregelt wird und so wenig dabei herauskommt, das ist nur schwer zu verstehen. Es fängt für mich bei der Lesbarkeit an. In einem Verlag weiß man genau, dass alles kleiner als 8 Punkt schwer lesbar ist. Der Alterungsprozess unserer Gesellschaft verstärkt den Effekt. Auf Verpackungen sind 5 Punkt und noch kleiner die Regel für Hinweise über

die Inhaltsstoffe und das dann oft auf farbigem Grund – sehr gut getarnt. Der Gesetzgeber sagt dazu nichts. Ein Schelm, wer da an Einflussnahme der Lobbyisten denkt.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) warnte jetzt vor dem herben Cassia-Zimt, der reich an Cumarin ist, einem Stoff, der in höheren Dosen die Leber schädigen kann. Vor fast genau sechs Jahren hatte das Institut schon einmal alle Hände voll zu tun, weil in der Vorweihnachtszeit durchsickerte, dass Zimtgebäck häufig zu viel Cumarin enthält. Der Zeitpunkt spielte den Risikobewertern in die Hände, Weihnachten stand vor der Tür und dann so etwas. Der weit verbreitete Hypochonder könnte das Fest versauen. Hilfe leisten aber auch in diesem Fall die Medien, deren Themenverfallsdatum nur Tage beträgt. Anschließend gehen Kriege einfach und unmerklich – für uns – weiter ...

Dennoch – trotz manch vielleicht berechtigter Ängste und Zweifel – wollen wir uns nun gerne dem neuen Jahr und den neuen Herausforderungen widmen. Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen unserer ersten Ausgabe labor&more im 10. Jahrgang und sind auch ein bisschen stolz, Ihnen wie gewohnt inhaltlichen und optischen Genuss zu bieten.

→ **Jörg Peter Matthes,  
Verleger**

## Wir schaffen Lösungen

jetzt auch  
höhen-  
verstellbar



Der Spezialarbeitstisch **GrossPath GP-1500** ist die **ideale Lösung für kleine Labore**, die nicht an ein vorhandenes Abluftsystem angeschlossen werden können. **Lieferrn, Aufstellen, Anschalten:** Das neue Aktivkohle-Umluftsystem erfüllt zuverlässig alle Anforderungen an einen gesunden Arbeitsplatz.

Der **GrossPath GP-1500** ist ein Produkt aus unserer neuen **ECOLINE**-Serie.

[www.KUGEL-medical.de](http://www.KUGEL-medical.de)

**KUGEL medical  
GmbH & Co. KG**

Hermann-Köhl-Straße 2a  
DE-93049 Regensburg

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

**KUGEL**  
medical

### im Fokus: computerchemisches

**08** computerchemie  
**Modellierung und  
Simulationen in der Chemie**

Prof. Dr. Jürgen Brickmann

**10** computerchemie  
**Reise ins Unerwartete**



PD Dr. Thomas E. Exner

**15** computerchemie  
**Chemieinformatiker  
bündeln ihre Aktivitäten**

Prof. Dr. Jürgen Brickmann

### neurobiologisches

**16** neurologie  
**Baustein im Demenzpuzzle**

Prof. Dr. Walter Maetzler,  
Prof. Dr. Daniela Berg



Diese Ausgabe enthält eine Beilage von Geyer

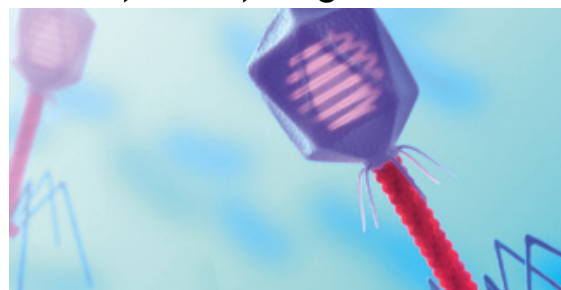
### nanostrukturiertes

**22** biomimetics  
**Ultraschwarz  
durch den Regenwald**

Dr. Marlene Spinner, Dr. Alexander Kovalev,  
Prof. Dr. Stanislav Gorb,  
Dr. Guido Westhoff, Dr. Alexander Balmert,  
Prof. Dr. Horst Bleckmann

### lebensmitteltechnologisches

**30** food safety  
**Fast, Faster, Phage**



Jennifer Zimmermann, Dr. Jochen Klumpp,  
Dr. Agnes Weiß, Prof. Dr. Martin J. Loessner,  
Prof. Dr. Herbert Schmidt

### analytisches

**36** ChromChat  
**Weniger ist mehr!**

Judith Vajda & Regina Römling

### basics

**01** editorial

*Sieg und Durchblick*  
Jörg Peter Matthes

**04** interna

**05** awards

**06** researched

**28** &more

**29** Baiserhäubchen

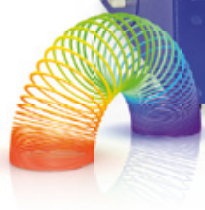
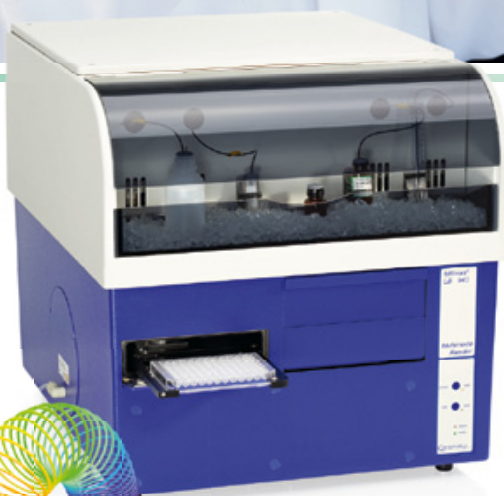
**45** messen

**46** was es alles gibt

**48** Ende.



Certain configurations of this product are not available for sale in the U.S.A.



Detect and Identify

## Mithras<sup>2</sup> Monochromator Multimode Reader\*

- double monochromators for excitation & emission
- all measurement technologies
- all microplate formats
- up to 4 reagent injectors
- filters RFID coded

[www.berthold.com/bio](http://www.berthold.com/bio)



## Wege in die Welt der Wissenschaft

### Liebe Freunde, liebe Kunden, und auch die Skeptiker will ich nicht vergessen!

Wer kann sich noch erinnern – vor 10 Jahren erschien die erste Ausgabe labor&more in einer Größe, die manchen kleinen Schreibtischplatz gut überdeckt hat. Eines der beliebtesten Argumente der Kunden und Kollegen war – das geht doch gar nicht. Wir kennen das aus der jüngsten Politik von unserer Kanzlerin – und dann merkt man – es geht doch.

Wir kamen genau im richtigen Moment. Der Siegeszug des Internet überrollte erbarungslos die müden Fachpostillen und die Marketingspezialisten der Industrie konnten gar nicht anders, als umzuschwenken in das unentdeckte Land der virtuellen Möglichkeiten. Dieser Trend hat außerordentliche Wirkung gezeigt. Die Zeitschriften verloren Zweidrittel ihrer Kunden und Formate und reagierten traditionell durch Einsparungen an jeder Ecke. Wir machten nun genau das Gegenteil – großes Format, aufwendiges Layout und natürlich und unverzichtbar, bemühten

wir uns um die besten Autoren. Zugegeben – die ersten zwei, drei Jahre waren mühsam. Doch wir waren überzeugt von drei Faktoren. Wir wussten, dass eine seriöse und geplante Erreichung der jeweiligen Zielgruppen (... das sind auch Sie) nur über ein persönlich adressiertes Magazin in auffälliger Qualität geht und dass uns die absehbare Entwicklung des Internet letztendlich unterstützen wird. Wir wussten aber auch, dass andere Verlage genau die gegenteilige Strategie verfolgen werden und haben uns darüber etwas gefreut.

Nun kommen wir in das zehnte Jahr. Sicherlich noch nicht Grund für übermutige Freude – aber doch auch die Bestätigung, dass unser Ehrgeiz, die Ideen, ein tolles Team und nicht zuletzt die wachsende Akzeptanz uns weiter bringen werden. In diesem Jahr erscheinen nun erstmals 10 deutschsprachige Ausgaben für Sie und Kolleginnen und Kollegen in der Schweiz und Österreich. labor&more erscheint dieses Jahr



**Robert Erbdinger, succidia AG**  
Head International Sales & Marketing

auch mit 7 Ausgaben in russischer und englischer Sprache auf internationalen Märkten.

Die jüngste und modernste Laborzeitschrift aus Deutschland ist auch die mit der internationalsten Verbreitung. Liebe Freunde im Marketing – es ist wirklich nicht schwer einen erfolgreichen Partner zu finden. Kommen Sie zu uns nach Darmstadt und wir zeigen Ihnen Wege in die Welt der Wissenschaft, der Forschung und Entwicklung.

**Ihr Robert Erbdinger**



## labor&more

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

**Herausgeber**  
Jörg Peter Matthes [JPM]<sup>1</sup>

**Wissenschaftlicher Direktor**  
Prof. Dr. Jürgen Brickmann [JB]<sup>2</sup>  
brickmann@succidia.de

**Prokurist**  
Robert Erbdinger ppa.  
erbdinger@succidia.de

**Redaktion**  
Claudia Schiller [CS], Leitung<sup>3</sup>  
schiller@4t-da.de

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

Jörg Peter Matthes [JPM]  
jpm@4t-da.de

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

**Wissenschaftliche Beratung**  
Dr. Gerhard Schilling [GS]<sup>4</sup>  
g.j.schilling@t-online.de

**Anzeigenverkauf**  
Robert Erbdinger, Leitung<sup>5</sup>  
erbdinger@succidia.de

Timo Dokkenwadel<sup>6</sup>  
dokkenwadel@succidia.de

Natalia Villanueva Gomes<sup>7</sup>  
villanueva@succidia.de

Horst Holler<sup>8</sup>  
holler@succidia.de

**Anzeigenverwaltung**  
Svenja Rothenhäuser<sup>9</sup>  
rothenhaeuser@succidia.de

**Konzeption, Layout, Produktion**  
4t Matthes+Traut Werbeagentur GmbH  
www.4t-da.de  
Jannette Jochum<sup>10</sup> · jochum@4t-da.de  
Tel. +49 6151-8519-29

**Wissenschaftlicher Beirat**  
Prof. Dr. Philippe A. Bopp,  
Department of Chemistry,  
Université Bordeaux I, Frankreich

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

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

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

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

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

**10. Jahrgang – 10 Ausgaben p.a.**  
**+ 5 internationale Ausgaben**  
z. Zt. gilt die Anzeigenpreisliste 09/2013.

**Preis**  
Einzelheft 15 €

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

Ausland: 134,50 €

**Heftbestellung**  
laborundmore@succidia.de

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

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

ZKZ 75010  
ISSN 1866-5217



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



Der CO<sub>2</sub>-neutrale Versand mit der Deutschen Post



**succidia**  
Verlag & Kommunikation  
www.laborundmore.de

## Leibniz-Preise 2014

# Elf Mal Ehre, Geld und „märchenhafte Freiheit“

**DFG zeichnet vier Wissenschaftlerinnen und sieben Wissenschaftler mit dem wichtigsten Forschungsförderpreis in Deutschland aus / Verleihung am 12. März 2014 in Berlin**

Die neuen Träger des wichtigsten Forschungsförderpreises in Deutschland stehen fest: Der Hauptausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hat am Donnerstag, dem 5. Dezember 2013, in Bonn vier Wissenschaftlerinnen und sieben Wissenschaftlern den Leibniz-Preis 2014 zuerkannt. Sie waren zuvor vom zuständigen Nominierungsausschuss aus 129 Vorschlägen ausgewählt worden. Von den elf neuen Preisträgerinnen und Preisträgern kommen vier aus den Ingenieurwissenschaften, je drei aus den Geistes- und Sozialwissenschaften sowie den Lebenswissenschaften und einer aus den Naturwissenschaften.

Neun der Ausgezeichneten erhalten je ein Preisgeld von 2,5 Mio. Euro, zwei Wissenschaftler teilen sich einen Preis zur Hälfte mit je 1,25 Mio. Euro. Diese Gelder können die Preisträgerinnen und Preisträger bis zu sieben Jahre lang nach ihren eigenen Vorstellungen und ohne bürokratischen Aufwand für ihre Forschungsarbeit verwenden – eine außergewöhnliche Flexibilität, die als „märchenhafte Freiheit“ (so der damalige DFG-Präsident Professor Hubert Markl bei der ersten Verleihung des Preises 1986) zum Motto für den Leibniz-Preis der DFG geworden ist.

Verliehen werden die Leibniz-Preise am 12. März 2014 in Berlin.

Den „Förderpreis im Gottfried Wilhelm Leibniz-Programm“ der DFG für das Jahr 2014 erhalten:

► **Prof. Dr. Artemis Alexiadou,**  
Linguistik, Universität Stuttgart

- **Prof. Dr. Armin von Bogdandy,**  
Ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht, Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht, Heidelberg
- **Prof. Dr. Andreas Dreizler,**  
Verbrennungsforschung, Technische Universität Darmstadt und
- **Prof. Dr. Christof Schulz,**  
Verbrennung und Gasdynamik, Universität Duisburg-Essen
- **Prof. Dr. Nicole Dubilier,**  
Marine Ökologie, Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie Bremen und Universität Bremen
- **Prof. Dr. rer. nat. Leif Kobbelt,**  
Informatik/Computergrafik, RWTH Aachen
- **Prof. Dr. Laurens Molenkamp,**  
Experimentelle Festkörperphysik, Universität Würzburg
- **Prof. Dr. Brigitte Röder,**  
Biologische Psychologie/Neuropsychologie, Universität Hamburg
- **Prof. Dr. Irmgard Sinning,**  
Strukturbiologie, Universität Heidelberg
- **Prof. Dr. Rainer Waser,**  
Nanoelektronik/Materialwissenschaft, RWTH Aachen und Peter Grünberg Institut des Forschungszentrums Jülich
- **Prof. Dr. Lars Zender,**  
Hepatology/Onkologie, Universitätsklinikum Tübingen

→ **JB**

*Quelle: DFG*

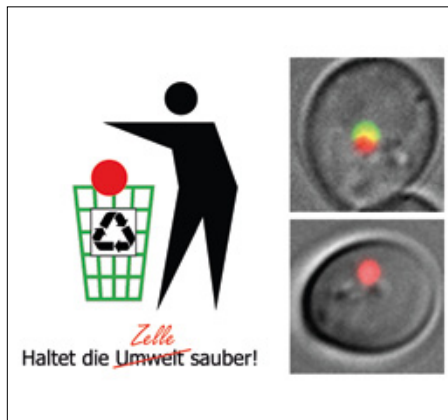
Ausführliche Informationen zum Gottfried Wilhelm Leibniz-Programm finden sich unter:

→ [www.dfg.de/leibniz-preis/](http://www.dfg.de/leibniz-preis/)

*Foto: © pantermedia | Uwe Bumann*

## Molekularbiologie

### Müllabfuhr in Zellen



**Auch Zellen müssen ihren Müll entsorgen. Der dafür zuständige Prozess – Autophagie – kann als Verpacken des Abfalls (rot) in einen Müllsack (grün) veranschaulicht und in lebenden Zellen unter dem Mikroskop beobachtet werden (rechts oben).**

© Daniel Papinski

Nicht nur unsere Umgebung muss sauber gehalten werden, sondern auch unsere Zellen. Der dafür verantwortliche Prozess heißt Autophagie, als dessen zentraler Koordinator das Protein Atg1 schon länger bekannt ist. Nun zeichnet das Team um Claudine Kraft von den Max F. Perutz Laboratories (MFPL) der Universität Wien ein noch genaueres Bild davon, wie die „Müllabfuhr“ in Zellen abläuft. Funktioniert diese nicht richtig, können Alzheimer und Krebs die Folge sein. Die Forscher zeigten, dass Atg1 eine Auswahl an Proteinen modifiziert, die sich durch eine besondere Erkennungssequenz auszeichnen. Diese entzifferten sie und bestimmten auch die zellulären Proteine, die genau diese Sequenz besitzen. Besonderes Interesse weckte dabei Atg9. Verhinderten die Forscher, dass Atg1 diese Komponente des „Müllsacks“ modifiziert, konnten die Zellen ihren Abfall nicht mehr verpacken (Abb. rechts unten).

Quelle: [www.univie.ac.at](http://www.univie.ac.at)  
Originalveröffentlichung: *Molecular Cell*, Januar 2014,  
DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.011

## Bienenforschung

### Das schwache Geschlecht

Honigbienen sind komplexe soziale Organismen, die haplo-diploid sind. Die beiden weiblichen Kasten, Arbeiterinnen und Königinnen, sind – wie Menschen – diploid. Hingegen sind die männlichen Honigbienen, auch Drohnen genannt, haploid und haben somit nur einen einfachen Chromosomensatz. Die so genannte „Haploid-Susceptibility“-Hypothese besagt, dass haploide Männchen aufgrund dieses Unterschiedes (haploid vs. diploid) anfälliger auf Krankheiten reagieren als ihre weiblichen Artgenossen – da dominante Gene auf einer Chromosomenkopie mutierte Gene auf der zweiten Kopie bei diploiden Organismen überdecken könnten. Das Forschungsteam um Geoffrey Williams und Peter Neumann von der Vetsuisse Fakultät der Universität Bern zeigt nun, dass männliche Honigbienen früher sterben und in einem schlechteren körperlichen Zustand sind, wenn sie mit dem exotischen Darmparasiten *Nosema ceranae* befallen sind als die Weibchen.



**Weibliche Arbeiterinnen und männlicher Drohn (rechts oben mit größerem Körper und großen Augen).**

Foto: Geoffrey Williams, Universität Bern

Die Studie war Bestandteil des internationalen Projektes BEE DOC (-Bees in Europe and the Decline of Honeybee Colonies-) der Europäischen Union und war eine Zusammenarbeit von Forschern des Institutes für Bienengesundheit der Universität Bern, dem Zentrum für Bienenforschung der Forschungsanstalt Agroscope, Schweiz sowie dem Ökologischen Institut (Schwedische Universität für Agrarwissenschaften).

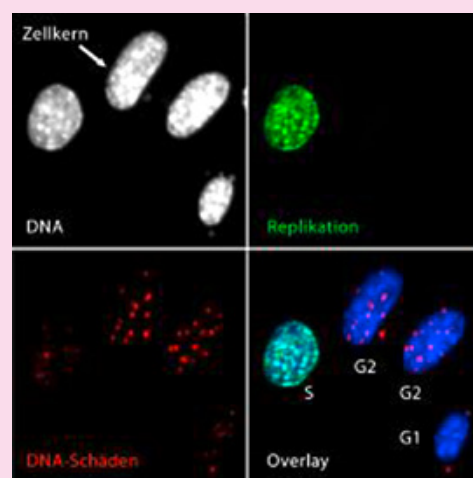
Quelle: [www.unibe.ch](http://www.unibe.ch), Originalveröffentlichung: *PLOS ONE*, 17. Januar 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.008526

## Genetik

### Fingerabdruck von DNA-Schäden

Forscher um Professor Zhao-Qi Wang am Leibniz-Institut für Altersforschung (FLI) in Jena haben eine nichtinvasive Methode entwickelt, mit deren Hilfe ein Fingerabdruck von DNA-Schäden in allen Phasen des Zellzyklus möglich ist. So kann in den Zellen untersucht werden, wo und wann spezifische DNA-Schäden auftreten, ob diese repariert werden und wie die Zelle schließlich auf das gesamte Schadensspektrum reagiert. Mit der neuen Fingerprint-Methode konnten die Wissenschaftler nicht nur die physiologische Bedeutung von NBS1, einem Gen, das bei Mutationen eine seltene Erbkrankheit, das Nijmegen Breakage-Syndrom, verursacht, nachweisen, sondern auch aufschlüsseln, welches Spektrum an DNA-Schäden in den geschädigten Zellen auftritt.

Quelle: [www.fli-leibniz.de](http://www.fli-leibniz.de)  
Originalveröffentlichung: *Cell Report*, 2014, DOI:  
10.1016/j.celrep.2013.12.018



**Die fluoreszenzmikroskopischen Bilder von Zellen, in denen das Gen NBS1 inaktiviert wurde, zeigen die DNA im Zellkern sowie deren Replikation und Schädigungen. Die Analyse dieser Bilder mittels hiMAC gibt Aufschluss über die Zellzyklus-Phase, in der sich eine Zelle befindet (G1/G2: Ruhe-Phasen vor und nach der DNA-Replikation, S: DNA-Replikation, M: Zellteilung) und erlaubt somit die Erstellung eines Fingerabdrucks der DNA-Schäden, der Auskunft über Anhäufung, Umwandlung und Reparatur von DNA-Schäden gibt.**

Bild: Christopher Bruhn / FLI



18. Januar 2014 bis 16. März 2014

## Human Footprint

Menschliches Handeln im Satellitenbild

Stiftung Zoologisches Forschungsmuseum Alexander Koenig  
Leibniz-Institut für Biodiversität (ZFMK) in Bonn

Die 33 großformatigen Satellitenbilder der Ausstellung „Human Footprint“ in der Stiftung Zoologisches Forschungsmuseum Alexander Koenig – Leibniz-Institut für Biodiversität (ZFMK) in Bonn sind faszinierende Blicke auf den Planeten Erde aus Höhen von bis zu 680 Kilometern. Auf den ersten Blick wirken sie ästhetisch und fesselnd. Doch bei näherer Betrachtung beschleicht den Betrachter das eine um das andere Mal ein beklemmendes Gefühl. Sind die Bilder nicht eher Ausdruck einer Störung der Natur durch den Menschen?

Städte auf Wasser und in der Wüste, qualmende Industriegebiete oder der Bergbau schlagen überall auf der Welt Wunden in die Erdkruste. Die aus dem Satellitenbildband „Human Footprint“ entstandene Ausstellung führt die Besucherinnen und Besucher zu den Tatorten.

Die faszinierenden Aufnahmen öffnen das Bewusstsein und lassen uns unsere Verantwortung für die eigene Zukunft erkennen. Wie stark der Mensch Landschaften und Ökosysteme verändert, beschreibt der Begriff „Human Foot-



**Beaumont/Australien: Weite Ackerflächen sind mit Salztümpeln durchsetzt, die von Algen unterschiedlich gefärbt sind und durch die Verdunstung des Wassers Salzkrusten ausbilden.**

Foto: © eoVision/DigitalGlobe/e-GEOS 2011

print“. Das anhaltende Bevölkerungswachstum trägt gemeinsam mit dem steigenden Lebensstandard zu einer ständigen Intensivierung der Nutzung bei.

Der Eintritt ist im normalen Museumseintritt enthalten.  
Quelle: [www.zfmk.de](http://www.zfmk.de)

### Verhaltensbiologie

## Freundschaft geht durch den Magen



**Schimpansen teilen nach der Jagd das Fleisch eines roten Stummelaffen untereinander auf.**

Foto: © Roman M. Wittig / Tai Chimpanzee Project

Soziale Beziehungen tragen maßgeblich zum biologischen Erfolg des Menschen bei. Über ihre Entstehung und die ihnen zu Grunde liegenden Mechanismen ist jedoch wenig bekannt. Das Hormon Oxytocin spielt dabei aber eine Schlüsselrolle. Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig haben die Oxytocin-Werte im Urin frei lebender Schimpansen gemessen. Die Hormonkonzentration ist nach dem Teilen von Nahrung bei Spender und Empfänger höher als nach einer Nahrungsaufnahme in Gesellschaft, bei der nicht geteilt wurde. Der

Oxytocinspiegel war sogar höher als nach der gegenseitigen Fellpflege, was darauf hindeutet, dass das Teilen von Nahrung für den Auf- und Ausbau sozialer Beziehungen sogar noch wichtiger sein könnte. Den Forschern zufolge sind beim Futterteilen möglicherweise dieselben neurobiologischen Mechanismen beteiligt, die die Mutter-Kind-Bindung während des Stillens bilden und fördern.

Quelle: [www.mpg.de](http://www.mpg.de)  
Originalpublikation: *Proceedings of the Royal Society B*,  
15 January 2014, DOI: 10.1098/rspb.2013.3096



**Mit Füllstandskontrolle!**



Besuchen Sie uns auf der  
**Analytica 2014**  
**Halle A1 · Stand 334**



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

# computerchemie



## Modellierung und Simulationen in der Chemie

Der Aufbruch in eine neue Ära  
Prof. Dr. Jürgen Brickmann



**Mit dem Aufkommen der ersten Großrechner in den 60er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts (Rechenanlagen, deren Kapazität um ein Vielfaches geringer war als die eines gängigen Laptops heutiger Bauart) wurde die Hoffnung genährt, dass mit einer Fortentwicklung der Computerkapazität bei Speicher und Rechengeschwindigkeit in absehbarer Zeit jedes chemische System mit hinreichender Genauigkeit berechnet werden könnte.**

Enrico Clementi, einer der Pioniere der Quantenchemie und Leiter des Large Scale Scientific Computation Department des Computerherstellers IBM, wird aus dieser Zeit mit den Worten zitiert: „We can calculate everything.“ Man müsse nur die Hardwareentwicklung abwarten. Diese Ansicht schien auf den ersten Blick auch gerechtfertigt, denn man realisierte schon früh, dass sich die Leistungsfähigkeit von Computerhardware etwa alle zwei Jahre verdoppelt. Diese als Moore'sches Gesetz bekannte Regel ist auch heute noch gültig und auch in näherer Zukunft ist kein Ende der Entwicklung abzusehen. Demnach wären die heutigen Rechner etwa 10 000 000-mal schneller als die der 60er-Jahre. Doch ist damit das Problem gelöst? Lassen sich Systeme mit sehr vielen Atomen wie Proteine und Katalysatoren damit standardmäßig behandeln?

Die Frage ist mit einem klaren Ja zu beantworten. Der große Erfolg von Simulationsrechnungen in der Chemie ist nicht primär auf die Verbesserung der Hardwaresituation zurückzuführen, auch nicht auf die routinemäßige Anwendung von bestehenden Standardsoftwarepaketen. Er ist das Ergebnis von sinnvollen Vereinfachungen und intelligenten theo-

# Nobelpreisträger für Chemie 2013



**Martin Karplus**, österreichischer und amerikanischer Staatsbürger, wurde 1930 in Wien geboren. Er promovierte 1953 am California Institute of Technology, USA und ist jetzt Professor Conventioné an der Universität Strasburg und emeritierter Theodore William Richards Professor of Chemistry an der Harvard-Universität, Cambridge, USA.



**Michael Levitt**, britischer, israelischer und amerikanischer Staatsbürger, wurde 1947 in Pretoria, Südafrika geboren. Er promovierte 1971 an der Universität von Cambridge in England und ist jetzt Robert and Vivian Cahill Professor in Cancer Research an der Stanford University School of Medicine, Stanford, USA.



**Arieh Warshel**, israelischer und amerikanischer Staatsbürger, wurde 1940 im Kibbuz Sde-Nahum in Israel geboren. Er promovierte 1969 am Weizmann Institute of Science in Rehovot, Israel. Er ist heute Distinguished Professor an der University of Southern California, Los Angeles, USA.

retischen Konzepten. Frei nach dem Motto von Albert Einstein: „Mache deine Modelle so einfach wie möglich, aber nicht einfacher!“ Einstein hat dies sicherlich anders gemeint, als es heute in der modernen Computerchemie verstanden wird. Modifiziert müsste das Motto heißen „Mache deine Modelle dort einfach, wo es auf Details nicht ankommt, aber dort komplex, wo kleine Änderungen im System letztlich große Auswirkungen haben!“ Mit diesem Konzept sind heute sehr große und komplexe chemische Szenarien der theoretischen und numerischen Behandlung zugänglich: Elementarprozesse wie Elektronen- und Protonenübertragungsreaktionen im aktiven Zentrum von Proteinen, Basisprozesse von katalytischen Reaktionen an Oberflächen, Grundlagen der Photosynthese und vieles andere mehr. Dabei geht es nicht mehr primär nur darum, ein System „im Prinzip“ richtig zu beschreiben. Die modernen Computerprogramme erlauben es, qualitativ und quantitativ richtige Voraussagen in Bereichen zu treffen, die der direkten experimentellen Untersuchung nicht oder nur unzureichend zugänglich sind. Damit hat die Computerchemie heute einen Status erreicht, von dem die theoretischen Chemiker lange geträumt haben. Während bis noch vor gar nicht so langer Zeit die Qualität von Computerergebnissen in der molekularen For-

schung danach bemessen wurde, wie gut sie mit einem bereits bekannten experimentellen Befund übereinstimmen, hat heute vielfach das Experiment im „Cyberspace“ Alleinstellungswert. Dieser Tatsache ist es wohl auch zu verdanken, dass das Nobel-Komitee der Schwedischen Akademie der Wissenschaften den jüngsten Chemienobelpreis an die drei Pioniere der Computerchemie Martin Karplus, Michael Levitt und Arieh Warshel „für die Entwicklung von Multiskalenmodellen für komplexe chemische Systeme“ verliehen hat (siehe Kasten). In der Begründung für die Verleihung heißt es: „Heutzutage ist der Computer so wichtig für den Chemiker wie die leistungsfähigsten Experimentiereinrichtungen. Simulationen sind so realistisch, dass sie den Ausgang von Experimenten voraussagen.“ Bis noch vor Kurzem mussten Wissenschaftler, die molekulare Systeme auf einem Computer simulieren wollten, sich entscheiden, ob sie diese auf der Basis der klassischen Theorie von Newton oder der Quantenphysik behandeln wollten. Beide hatten ihr Stärken und Schwächen. Die klassischen Ansätze erlaubten es, große molekulare Systeme wie etwa Proteine und Biomembranen zu behandeln. Als Ergebnis erhielt man die Positionen aller am molekularen Geschehen beteiligten Atome. Die Programme waren aber ungeeignet, um che-

mische Reaktionen zu behandeln. Hierfür benötigte man Quantenmodelle. Die vollständige Beschreibung großer molekularer Systeme auf rein quantenmechanischer Basis überfordert auch heute noch die Kapazität der größten Rechenanlagen. Die Nobel-Laureaten für Chemie 2013 haben das Tor zwischen beiden Welten aufgestoßen. Dort, wo chemische Veränderungen im System zu erwarten sind, wird quantenmechanisch gerechnet, und weitab vom so genannten Reaktionsgeschehen wird mit Newton'scher oder gar Kontinuumsmechanik simuliert. Die Arbeiten von Karplus, Lewitt und Warshel öffnen viel neue Tore insbesondere im Hinblick auf die Chemie des Lebens und die Entwicklung neuer Medikamente.

labor&more wird in diesem Jahr in lockerer Folge über neue Ansätze zur computerunterstützten Chemie berichten. Wir starten in dieser Ausgabe mit einem Bericht von Dr. Thomas Exner von der Universität Tübingen. Er beschreibt Verfahren zur quantenchemischen Berechnung von NMR- chemischen Verschiebungen in Proteinen.

→ JB

Foto: © Michael Levitt | Linda A. Cicero / Stanford News Service, © Martin Karplus | Bengt Nyman, © Arieh Warshel | USC, Illustration: © Johan Jarnestad | The Royal Swedish Academy of Sciences

# computerchemie

## Reise ins Unerwartete

Quantenchemische Berechnung von NMR-chemischen Verschiebungen in Proteinen: ein hilfreiches Tool für Experiment und Theorie?

PD Dr. Thomas E. Exner  
Pharmazeutisches Institut, Eberhard-Karls-Universität Tübingen



**Annähernd alle chemischen, biochemischen und pharmazeutischen Projekte werden heutzutage von theoretischen Berechnungen und Computersimulationen begleitet. Meistens werden diese Rechnungen und die entsprechenden Experimente aber in unterschiedlichen Gruppen durchgeführt und die Interaktion der Gruppen beschränkt sich auf den Vergleich der Ergebnisse. Hier soll am Beispiel der quantenchemischen Berechnung von NMR-chemischen Verschiebungen gezeigt werden, dass die intensive Integration der Expertise aller Seiten nicht nur zur besseren Übereinstimmung der Ergebnisse und zu neuen Erkenntnissen über das Experiment führen kann, sondern auch Möglichkeiten eröffnet, die zu vollkommen unerwarteten Anwendungsgebieten in der theoretischen Chemie führen.**

### Die Datenbasis

Die Strukturbestimmung von Proteinen, DNA und RNA und ihrer Komplexe untereinander sowie mit kleinen organischen Molekülen ermöglichte und ermöglicht eine Explosion der Erkenntnisse zu biochemischen Prozessen. Ein ausgezeichnetes Beispiel ist die von Watson und Crick aufgeklärte Doppelhelix-Struktur von DNA, womit die Speicher- und Kopiervorgänge des Erbguts erklärt werden konnten. Zwei experimentelle Methoden werden heutzutage für die Strukturbestimmung in atomarer Auflösung herangezogen: Etwa 90% (ca. 85 000 am 1.12.2013) der in der öffentlich zugänglichen Datenbank für Biomoleküle – der Protein Data Bank [1] (PDB) – enthaltenen Strukturen wurden durch Einkristall-Kristallografie gelöst, während über weitere 10 000 Strukturen NMR-spektroskopisch aufgeklärt wurden. 2006 erschien eine bemerkenswerte Veröffentlichung [2], die zeigte, dass einige der NMR-Strukturen signifikante Fehler enthalten. Dies nahmen Heiko Möller, damals Juniorprofessor für NMR-Spektroskopie an komplexen molekularen Systemen und heute Professor in Potsdam, und ich zum Anlass, um Methoden zur Evaluation dieser Strukturen zu entwickeln. Als ein naheliegendes Kriterium konnte der Vergleich von gemessenen und berechneten NMR-chemischen Verschiebungen identifiziert werden, da diese für die Zuordnung der auf dem Kern-Overhauser-Effekt basierenden (NOESY-Spektren) Abstandskriterien bestimmt werden müssen, aber dann für die eigentliche Strukturbestimmung nicht mehr herangezogen werden. Sie sind durch Datenbanken wie die Biological Magnetic Resonance Bank (BMRB) [3] auch leicht zugänglich. Weitere Vorteile bestehen darin, dass die chemische Verschiebung extrem von der Umgebung des betrachteten Kerns abhängt, also eine hochsensible Sonde für die lokale Atomanordnung ist, und es viele quantenchemische, aber auch empirische Methoden für ihre Berechnung gibt.

### Theorie hilft dem Experiment

Empirische Methoden [4,5] haben den Vorteil, dass sie sehr schnell sind und auch für große Systeme wie Proteine und DNA/RNA angewendet werden können. Andererseits sind diese aber durch ihre Parametrisierung

## Laborbau | Systeme

HEMLING.de

### Innovativ, variabel, modular

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

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



Laborbau Systeme Hemling GmbH & Co. KG | Siemensstraße 10 | D 48683 Ahaus  
Telefon: +49 2561/956860 | [info@laborbau-systeme.de](mailto:info@laborbau-systeme.de) | [www.laborbau-systeme.de](http://www.laborbau-systeme.de)

# computerchemie

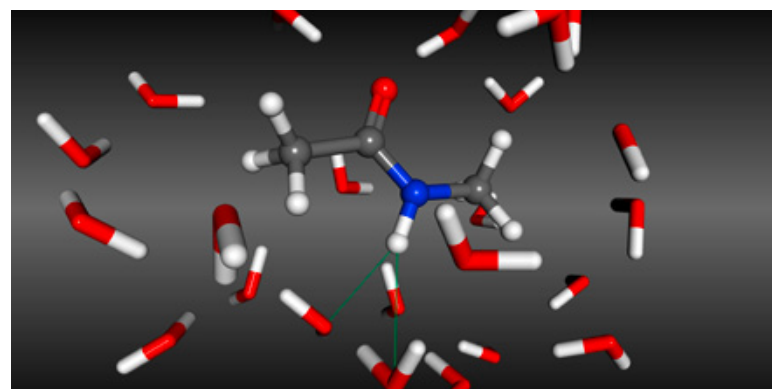
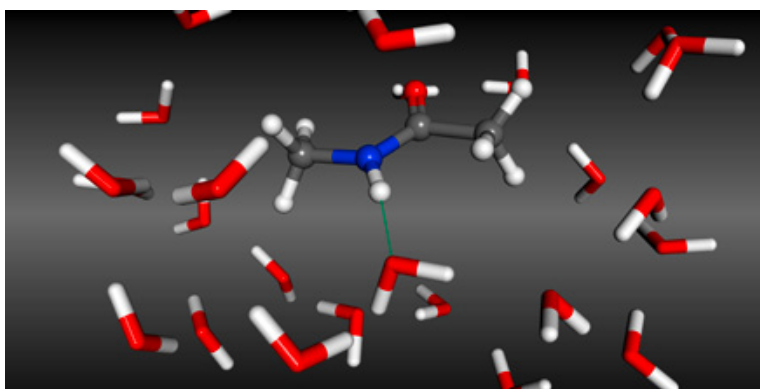
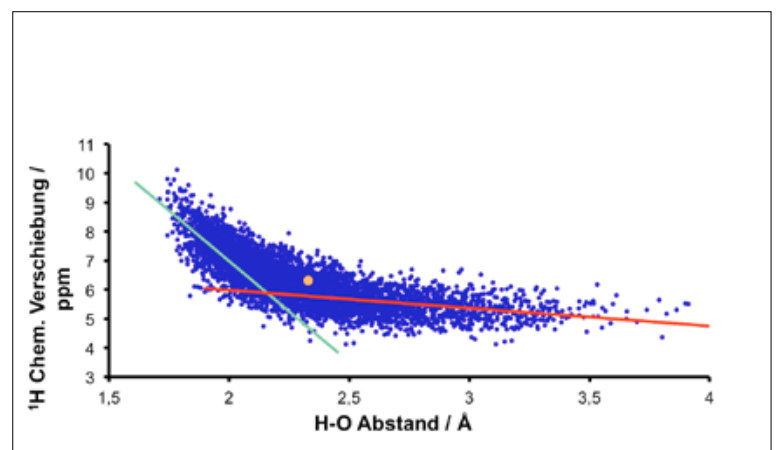
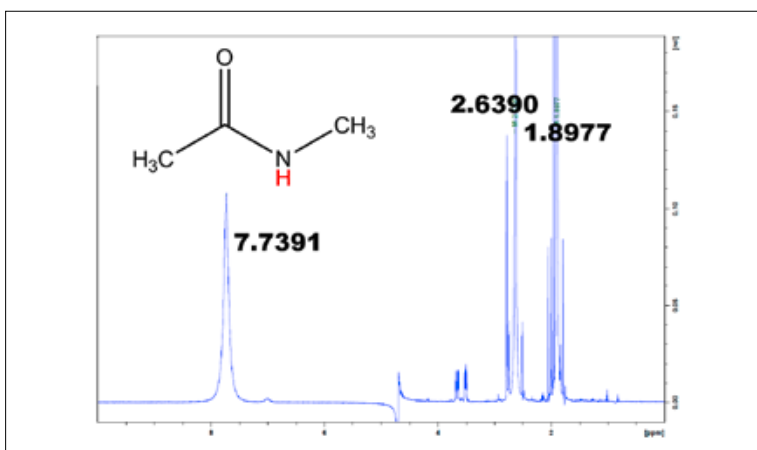
an bekannten Strukturen eher Mittelwerte über ähnliche Strukturen und können damit die Feinheiten einer gegebenen Struktur nicht exakt nachbilden. Quantenchemische Verfahren kommen ohne jegliche Parametrisierung aus und zeigen durch diese Ab-initio-Vorhersage wie erwartet eine deutlich stärkere Sensibilität gegenüber unterschiedlichen Bindungslängen, Bindungswinkeln und Abständen zu benachbarten Atomen. Standardverfahren können wegen der benötigten Rechenzeit nur für kleine Moleküle verwendet werden, sodass im Zusammenhang mit den für uns interessanten biochemischen Systemen z.B. auf Fragmentmethoden wie unseren Field-Adapted Adjustable Density Matrix Assembler (FA-ADMA) [6] zurückgegriffen werden muss. Dieser teilt das Gesamtsystem in Subsysteme, die dann einzeln berechnet und zum Schluss wieder zusammengesetzt werden. Dadurch wurde es möglich, z.B. alle chemischen Verschiebungen der leichten Kette von Dynein 2a zu berechnen [7], das als ein Beispiel in der oben erwähnten Publikation [2] verwendet wurde. Das erste Strukturmodell (PDB-Eintrag 1TGO) zeigte ein Monomer, das kurze Zeit später zu einem Dimer berichtet wurde (PDB-Eintrag 1Z09 [8]). Die Evaluation der ersten Struktur mit-

hilfe von chemischen Verschiebungen hätte diesen Irrtum direkt aufzeigen können. Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, zeigt die Monomerstruktur starke Abweichungen zwischen den berechneten und gemessenen  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen – und dies vor allem in der stark verformten  $\alpha$ -Helix, die den zentralen Bereich des Monomers bildet. In der Dimerstruktur bildet die  $\alpha$ -Helix die Interaktionsfläche zwischen den beiden Monomeren und die chemischen Verschiebungen können fast optimal reproduziert werden. Nur ein Kern im hinteren Teil des Bildes zeigt eine größere Abweichung. Doch dieser liegt im N-Terminus der Struktur, dessen Flexibilität wie unten genauer gezeigt eine Vorhersage extrem erschwert.

## Eine Struktur ist nicht alles

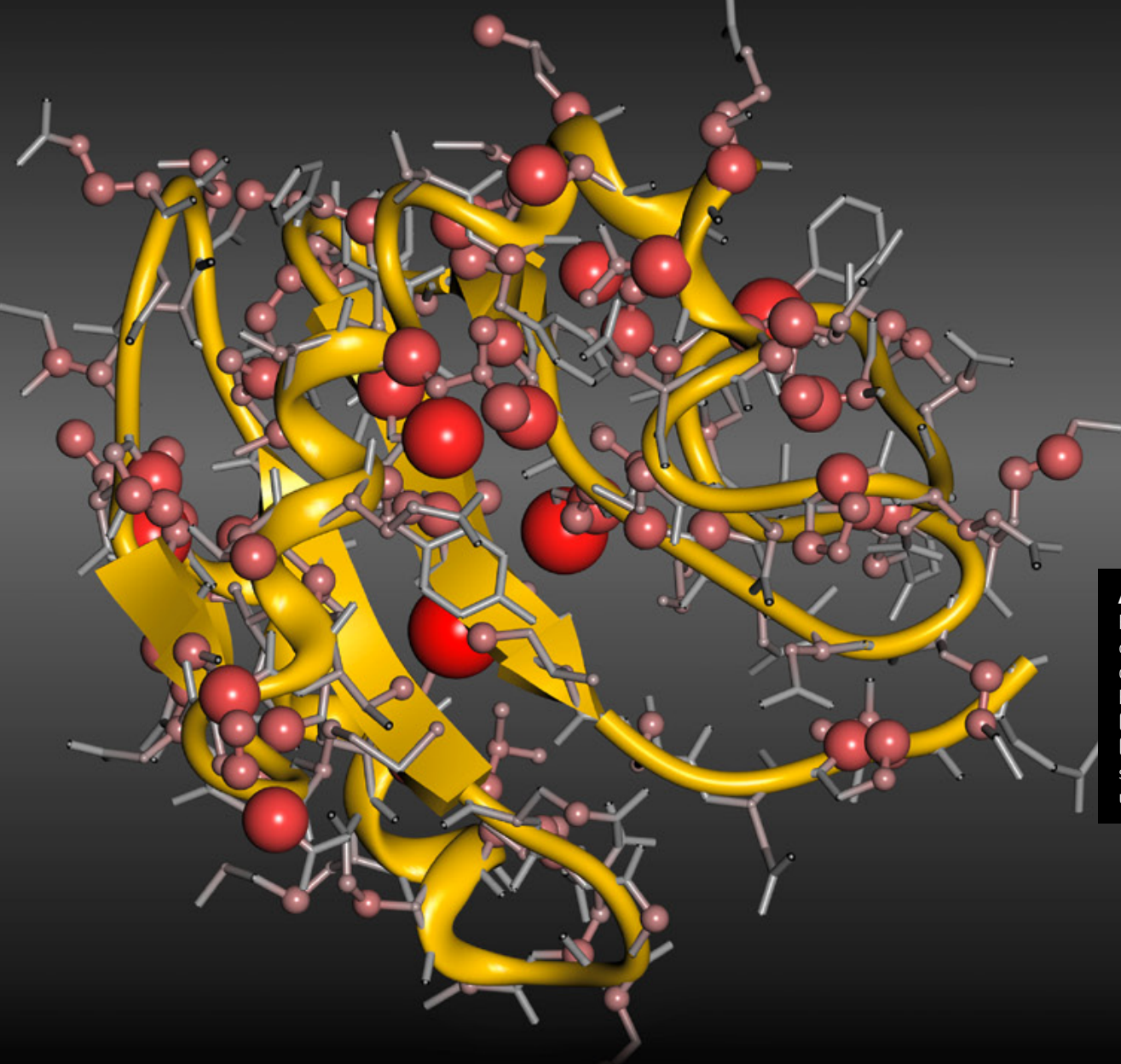
Für Protonen waren die mit diesem ersten Ansatz erhaltenen Ergebnisse deutlich schlechter und die Unterschiede konnten nicht mit Ungenauigkeiten in den Strukturen erklärt werden [7,9]. Betrachtet man die Art der schlecht vorhergesagten Kerne, deuten die polare Natur und die Nähe zur Oberfläche des Moleküls auf das Lösungsmittel als mögliche Erklärung hin. NMR-

Messungen erfolgen in Lösung, im Fall von biochemischen Systemen im wässrigen Medium, wogegen die quantenchemischen Rechnungen im Vakuum bzw. mit einem impliziten Solvensmodell, in dem das Wasser durch ein Kontinuum mit einer Dielektrizitätskonstante von 78 beschrieben wird, durchgeführt werden. Beide Modelle sind nicht in der Lage, Wasserstoffbrücken zwischen dem betrachteten Molekül und dem Lösungsmittel zu beschreiben. Um diese Lösungsmiteleinflüsse in aller Tiefe zu untersuchen, entschieden wir uns für das kleinste Testsystem mit einer Peptidbindung und damit biologischer Relevanz [10]: das N-Methyl-Acetamid. Dieses zeigt im Experiment eine chemische Verschiebung des Amid-Protons HN von 7,74 ppm und damit einen Unterschied zu den beiden Methylgruppen von 5,10 bzw. 5,84 ppm (Um den Einfluss systematischer Fehler bei der Rechnung des verwendeten Standards Tetramethylsilan auszuschließen, werden hier im Weiteren immer die Unterschiede zu den beiden Methylgruppen verwendet.). Die Rechnung an einer minimierten Struktur im impliziten Lösungsmittel ergab aber nur Differenzen von 1,39 bzw. 2,61 ppm und damit Fehler von über 3 ppm. Dies entspricht genau dem Phänomen der zu niedrigen

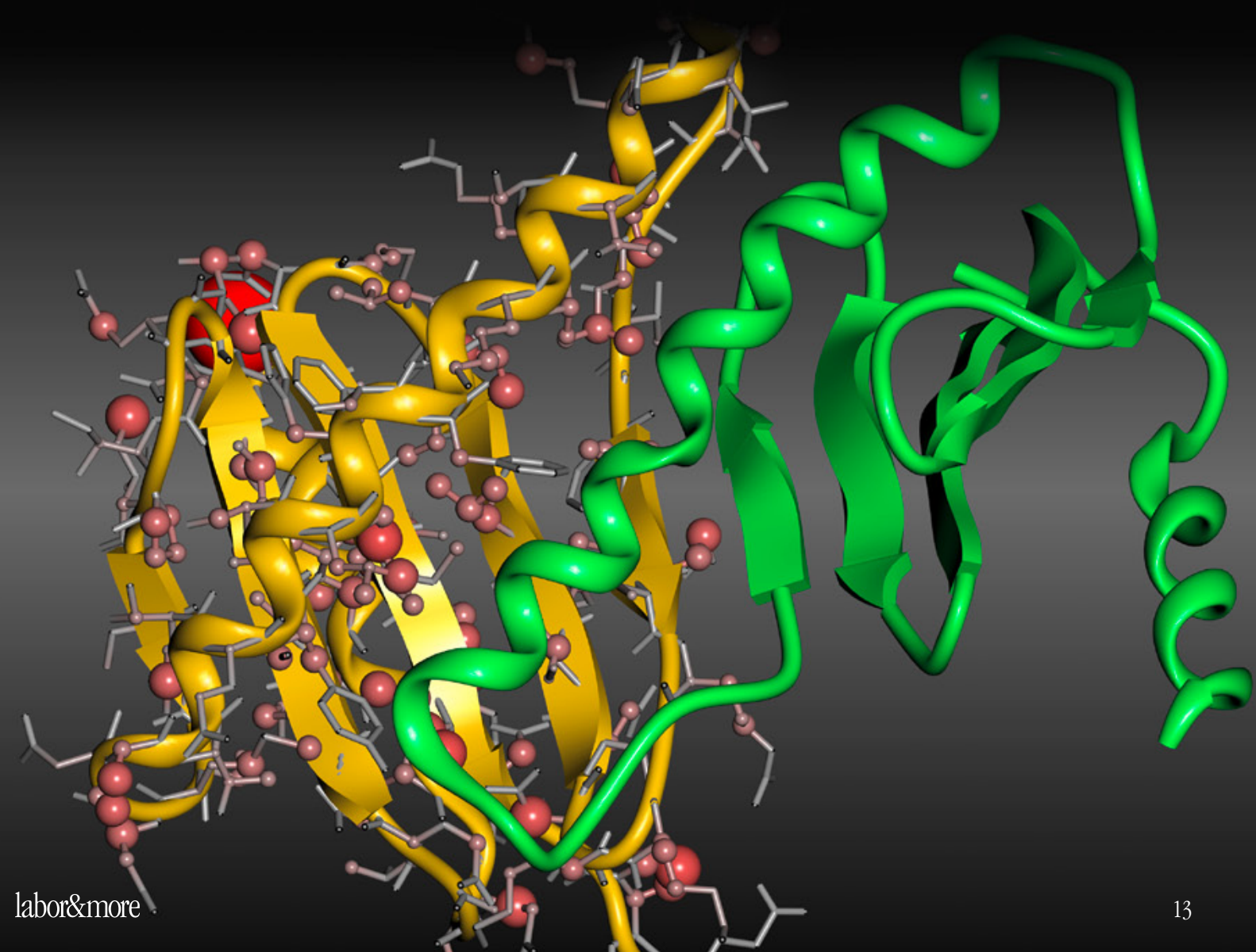


**Abb. 2**  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebungen von N-Methyl-Acetamid **oben links**: experimentelles Spektrum **oben rechts**: chemische Verschiebung des HN in Abhängigkeit vom Abstand zum nächsten Wassermolekül **unten links**: Schnapschuss mit sehr kleinem Abstand (1,79 Å) und sehr hoher che-

mischer Verschiebung (10,12 ppm) **unten rechts**: Schnapschuss mit sehr großem Abstand (2,49 Å bzw. 3,00 Å) und sehr niedriger chemischer Verschiebung (4,13 ppm)



**Abb. 1** Unterschiede zwischen berechneten und gemessenen  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen für die leichte Kette von Dynein 2A, basierend auf der Monomer-**(oben, 1TGO)** bzw. Dimer-Struktur **(unten, 1Z09)**. Die Abweichungen sind durch die Größe der Kugeln und die Farbintensität kodiert.



# computerchemie



**Thomas Exner**, Jg. 1972, studierte von 1991 bis 1996 an der Technischen Universität Darmstadt Chemie und promovierte dort auch in der Arbeitsgruppe von Prof. Brickmann. Nach einem Postdoc-Aufenthalt (2000–2003) an der University of Saskatchewan, Kanada trat er die Juniorprofessur für Theoretische Chemische Dynamik an der Universität Konstanz an. Im April 2012 wechselte er ans Institut für Pharmazie der Universität Tübingen, wo er eine unabhängige Forschergruppe leitet. Das hier beschriebene Thema stellt eines der beiden Hauptarbeitsgebiete dar und wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Das zweite ist ein durch das BMBF gefördertes Gemeinschaftsprojekt über die Vorhersage von Protein-Ligand-Komplexen, basierend auf NMR-Daten.

Foto: Jürgen Brickmann

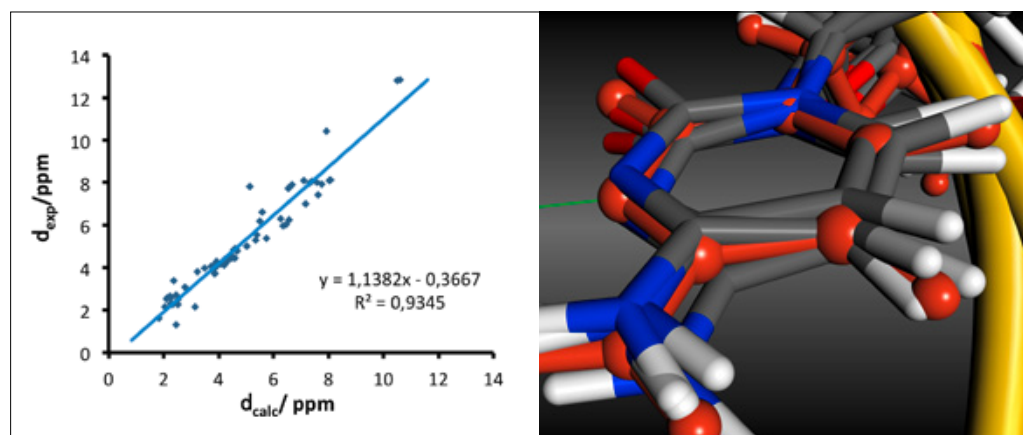
chemischen Verschiebungen polarer, solvensexponierter Protonen, die auch bei den Proteinen beobachtet wurde. Für eine bessere Beschreibung wurden Molekulardynamik-Simulationen durchgeführt, in denen das Molekül in expliziten Wassermolekülen gelöst vorlag. Aus dieser Simulation wurden dann einzelne Schnappschüsse entnommen und an diesen die NMR-Berechnungen durchgeführt. Neben der Verbesserung der Solvathüllenbeschreibung wird so auch die Flexibilität des Moleküls berücksichtigt. Für das HN wurden dabei chemische Verschiebungen in dem extrem großen Bereich zwischen 4 und

10 ppm ermittelt. Den größten Einfluss hatte dabei der Abstand zum nächstgelegenen Wassermolekül, das eine Wasserstoffbrücke mit HN ausbildet (siehe Abb. 2). Da die Zeitskala der NMR sehr langsam im Vergleich zur Simulation ist, sieht das Experiment den Mittelwert des thermodynamischen Ensembles, das hier durch die Schnappschüsse repräsentiert werden soll, und die Übereinstimmung verbessert sich deutlich mit Differenzen zu den Methylprotonen von 3,59 bzw. 4,47 ppm bei Verwendung von klassischen MD-Simulationen [10] und sogar von 5,17 bzw. 5,87 ppm, wenn Ab-initio-MD-Simula-

tionen verwendet werden [11]. Damit ist der Fehler in den Rechnungen, basierend auf dem bestmöglichen Ensemble, auf unter 0,1 ppm gefallen.

## Das Experiment hilft der Theorie

Wie gerade gezeigt, können chemischen Verschiebungen hervorragend vorhergesagt werden, wenn Lösungsmittelleffekte und die Flexibilität des Moleküls exakt berücksichtigt werden. Leider sind die dafür im Moment nötigen Ab-initio-Simulationen nur für kleine Moleküle wie N-Methyl-Acetamid durchführbar. Deswegen wäre es wünschenswert, die in der klassischen MD verwendeten Kraftfelder weiter zu optimieren. Dabei kann man den Spieß jetzt auch umdrehen. Da wir gezeigt haben, dass das optimale Ensemble zur perfekten Übereinstimmung zwischen Experiment und Theorie führt, kann diese Übereinstimmung nun als Kriterium zur Evaluation von Kraftfeldparametern und zum Aufzeigen von Problemregionen herangezogen werden. Wir sind gerade dabei, dies für DNA-Kraftfelder, die im AMBER-Softwarepaket [12] enthalten sind, zu tun. Abbildung 3 zeigt die Korrelation für eine kleine Haarnadelstruktur [13], die bereits einen sehr guten Korrelationskoeffizienten aufweist und für die meisten Kerne nur geringe Fehler zeigt. Nur wenige deutliche Ausreißer sind sichtbar. Ein Beispiel dafür sind die H1-Protonen von 2 Guanin-Basen, die an Basenpaarungen beteiligt sind. Diese werden im Experiment mit ca. 13 ppm bestimmt, aber nur mit knapp über 10 ppm berechnet. Wie auch in der Abbildung zu sehen ist, ist dies auf die zu lange und zu schwache Wasserstoffbrücke zwischen den Basen zurückzuführen. Hier ergibt sich also Potenzial für ein verbessertes Kraftfeld, das auch nichtkanonische Strukturen beschreiben kann.



**Abb.3** <sup>1</sup>H-chemische Verschiebungen der d(GCGAAGC)-Haarnadelstruktur (PDB-Eintrag 1KR8) [13] **links:** Korrelation zwischen berechneten und experimentellen Werten **rechts:** Überlagerung der experimentellen Struktur (rotes Kugel- und Stabmodell) und fünf Schnappschüssen aus der MD (atomfarbkodierte Stabmodelle) – deutlich ist der längere Abstand der Wasserstoffbrücke in den MD-Strukturen zu erkennen.

→ [thomas.exner@uni-tuebingen.de](mailto:thomas.exner@uni-tuebingen.de)

### Literatur

- [1] Berman, H. M. et al. (2000) *Nucl. Acids Res.* 28, 235–242
- [2] Nabuurs, S. B. et al. (2006) *PLoS Comp. Biol.* 2, 71–79
- [3] Ulrich, E. L. et al. (2007) *Nucl. Acids Res.* 36, D402–D408
- [4] Han, B. et al. (2011) *J. Biomol. NMR* 50, 43–57
- [5] Shen, Y. & Bax, A. (2010) *J. Biomol. NMR* 48, 13–22
- [6] Exner, T. E. & Mezey, P. G. (2004) *J. Phys. Chem. A* 108, 4301–4309
- [7] Frank, A. et al. (2011) *Proteins* 79, 2189–2202
- [8] Ilangovan, U. et al. (2005) *J. Mol. Biol.* 352, 338–354
- [9] Frank, A. et al. (2012) *J. Chem. Theory Comput.* 8, 1480–1492
- [10] Exner, T. E. et al. (2012) *J. Chem. Theory Comput.* 8, 4818–4827
- [11] Dracinsky, M. et al. (2013) *J. Chem. Theory Comput.* 9, 3806–3815
- [12] Case, D. A. et al. (2008) *AMBER 10*. University of California, San Francisco
- [13] Padua, P. et al. (2002) *J. Biomol. NMR* 24, 1–14

Foto: © panthermedia | Oleksii Lukin



# Chemieinformatiker bündeln ihre Aktivitäten

Der Einsatz von moderner Computertechnologie in der Chemie ist nicht auf die Modellierung von molekularen Systemen auf der Basis klassischer oder quantenmechanischer Konzepte (siehe vorstehenden Beitrag von Th. Exner) beschränkt. Die Prozesstechnik macht sich in zunehmendem Maße die Leistungsfähigkeit moderner Rechenprogramme zu Nutze. Andere Felder sind das Informationsmanagement, die Molekülstrukturaufklärung und die Datenhaltung (einschließlich der Qualitätskontrolle). Wissenschaftler aus öffentlicher Forschung und der Industrie tauschen jährlich in diesen Bereichen auf unabhängigen Fachkonferenzen hierüber ihre Erkenntnisse aus. Damit soll jetzt Schluss sein. Erstmals werden in diesem Jahr die „German Conference on Chemoinformatics, GCC“ und die „International Conference on Chemical Structures, ICCS“ gemeinsam vom 1. bis 5. Juni in Noordwijkerhout, Niederlande

stattfinden. Die Veranstaltung wird getragen von folgenden Organisationen:

- ▶ Division of Chemical Information of the American Chemical Society (ACS)
- ▶ Chemical Structure Association Trust (CSA Trust)
- ▶ Division of Chemical Information and Computer Science of the Chemical Society of Japan (CSJ)
- ▶ Chemistry-Information-Computer Division of the German Chemical Society (GDCh)
- ▶ Royal Netherlands Chemical Society (KNCV)
- ▶ Chemical Information and Computer Applications Group of the Royal Society of Chemistry (RSC)
- ▶ Swiss Chemical Society (SCS)

→ [www.int-conf-chem-structures.org](http://www.int-conf-chem-structures.org)

→ JB

Erneut stellt  
Erlab den  
Status quo  
durch eine neue  
Herausforderung  
in Frage



## 10th International Conference on Chemical Structures (ICCS) and the 10th German Conference on Chemoinformatics (GCC) Topics

### Cheminformatics

- ▶ advances in structure representation
- ▶ molecular similarity and diversity
- ▶ chemical information visualization
- ▶ reaction handling and electronic lab notebooks (ELNs)

### Structure-Activity and Structure-Property Prediction

- ▶ industrialized and large-scale model building
- ▶ multi-objective optimization and multi-property prediction
- ▶ assessment of uncertainties in predictive modeling
- ▶ graphical methods for SAR analysis

### Structure-Based Drug Design and Virtual Screening

- ▶ improved understanding of protein-ligand interactions
- ▶ modeling of protein-protein interactions (PPIs)
- ▶ modeling of challenging targets
- ▶ advances in antibody modeling

### Analysis of Large Chemistry Spaces

- ▶ design, profiling and comparison of compound collections and screening sets
- ▶ machine learning and knowledge extraction from databases
- ▶ improved visualization of disparate data types
- ▶ mining of chemical literature and patents

### Integration of Chemical Information with other Resources

- ▶ advances in chemogenomics
- ▶ integration of medical and biological information with chemical information
- ▶ semantic technologies as a driving force of integration
- ▶ chemical information using mobile technologies and social media

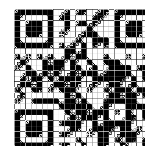
### Dealing with Biological Complexity

- ▶ analysis and prediction of poly-pharmacology
- ▶ analysis of high-content screening data
- ▶ pathways and biological networks
- ▶ druggability of targets

Um diese neue innovative Technologie, welche Ihre eingeatmete Luft verändern wird, zu entdecken, besuchen Sie uns auf der Analytica 2014, Halle B2, Stand 215.

[www.erlab.com/halo/de](http://www.erlab.com/halo/de)

Erneut stellt Erlab den Status quo durch eine neue Herausforderung in Frage. Scannen Sie, um zu sehen wie



# neurologie

## Baustein im Demenzpuzzle

APOE4 als wichtigster Risikofaktor der Alzheimererkrankung

Prof. Dr. Walter Maetzler und Prof. Dr. Daniela Berg

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, Universitätsklinik Tübingen und Universität Tübingen



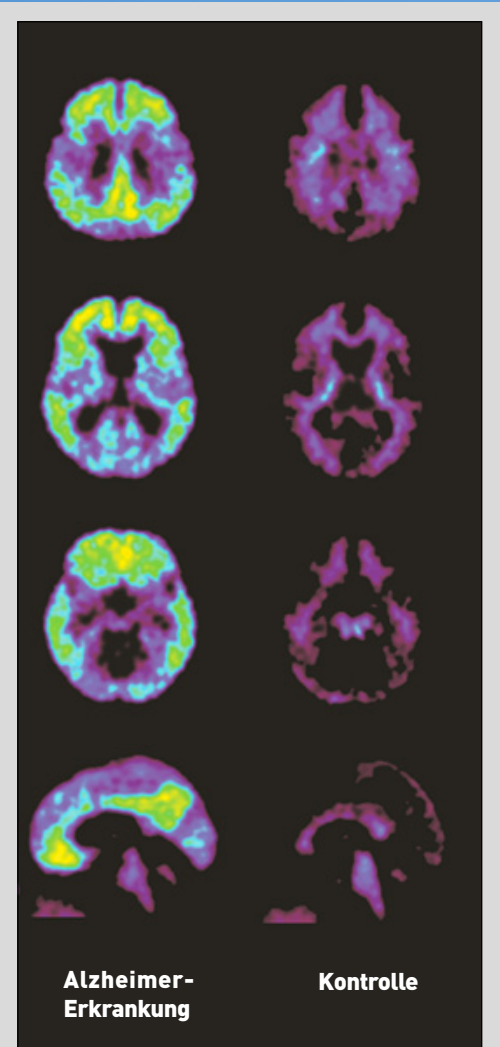
**Das APOE-Gen liegt in drei polymorphen Allelen vor, dem APOE2-, 3- und 4-Genotyp. Der APOE4-Genotyp ist der wichtigste genetische Risikofaktor für die Alzheimererkrankung. Die Expression der Genotypen APOE2, 3 und 4 führt zu den untereinander leicht unterschiedlichen Proteinen (i.e. Isoformen) ApoE2, 3 und 4.**

Diese kleinen Unterschiede in Aufbau und Struktur dieser drei Proteine haben wichtige Auswirkungen auf verschiedenste Prozesse im Gehirn und führen bei APOE4-Trägern zu einem relevant erhöhten Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Die bestbekannten ursächlichen Mechanismen sind dabei der lokale Abbau sowie der Abtransport von Amyloid-beta, die ApoE-Rezeptoren-vermittelten Prozesse, welche synaptische Plastizität, Tau-Phosphorylierung und Neuroprotektion beeinflussen, der zentrale Lipidmetabolismus sowie die Neuroinflammation. Der periphere Lipidmetabolismus (daher ist das Protein den meisten bekannt; es ist z. B. mit Auf-

treten von Hyperlipidämie, Arteriosklerose und koronarer Herzkrankheit assoziiert) spielt bei der Entstehung und Progression der Alzheimererkrankung vermutlich eine untergeordnete Rolle.

### Wichtigster genetischer Risikofaktor

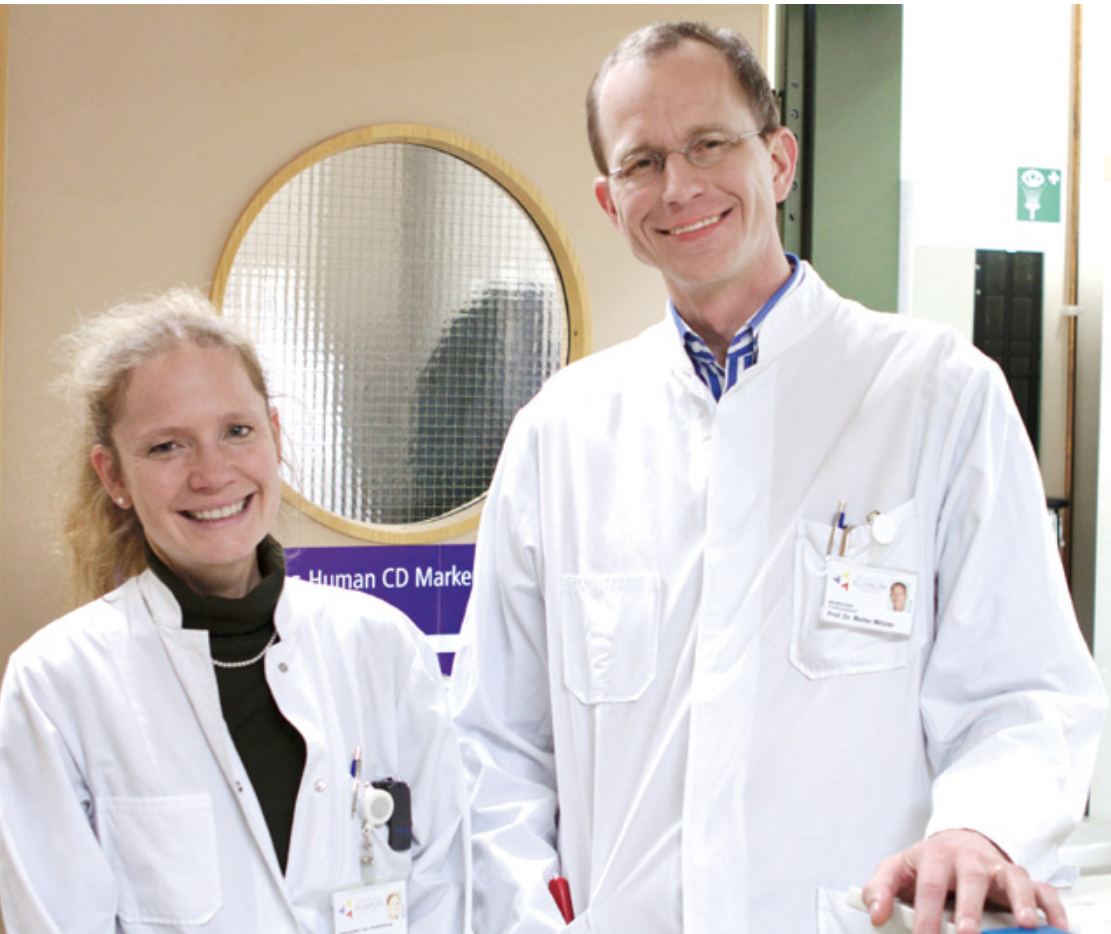
Genomweite Assoziationsstudien haben bestätigt, was viele Wissenschaftler schon länger vermutet haben: Der APOE4-Genotyp ist der wichtigste genetische Risikofaktor für die Alzheimererkrankung. Das APOE-Gen existiert in drei Genotypen. Die Prävalenz des APOE2-Genotyps weltweit beträgt etwa 8%, des APOE3-



**Abb. 1** Positronen-Emissions-Tomografie des Gehirns in verschiedenen axialen Ebenen (obere drei Bilder) und einer sagittalen Darstellung (unterste Bilderreihe) mit Pittsburgh Compound B bei einer Person mit Alzheimererkrankung (links) und einer gesunden Kontrolle. Der Tracer weist fibrilläre Amyloid-beta-Ablagerungen im Gehirn nach. Die Ablagerungen stellen sich grün-gelblich dar. Diese Ablagerungen werden eng mit dem Auftreten einer Alzheimererkrankung in Verbindung gebracht. ApoE4 hat einen Einfluss auf die Ausbildung dieser Amyloid-beta-Ablagerungen: Sie treten bei APOE4-Trägern mit höherer Wahrscheinlichkeit als bei Nicht-APOE4-Trägern auf. Wenn sie bei APOE4-Trägern auftreten, dann in größerer Menge und früher im Verlauf des Lebens als bei Nicht-APOE4 Trägern. Auch ist bei Vorliegen der Ablagerungen das Risiko bei APOE4-Trägern gegenüber Nicht-APOE4-Trägern erhöht, zukünftig an einer Alzheimerdemenz zu erkranken.



# neurologie



**Daniela Berg**, Jg. 1967, studierte Medizin in Würzburg, wo sie auch den größten Teil ihrer Facharztausbildung absolvierte. Im Rahmen eines Habilitationsstipendiums wechselte sie nach Tübingen – zunächst für zwei Jahre in die Human-genetik –, um dann als Neurologin in der Abteilung für Neurodegeneration die wissenschaftlichen Schwerpunkte Parkinson- und Alzheimer-erkrankung zu vertiefen. Die Früherkennung und Therapien dieser Erkrankungen und ihrer Begleitsymptome stellen den Fokus der Arbeit ihrer Gruppe dar.

**Walter Maetzler**, Jg. 1971, studierte Medizin in Innsbruck (Österreich). Sein Ausbildungsweg führte über Kliniken in Österreich und der Schweiz und das Neuroanatomische Institut der Universität Basel an die Universitätsklinik Tübingen, wo er aktuell als Neurologe und Neurogeriater tätig ist. Wissenschaftliche Schwerpunkte sind Biomarkerstudien bei der Alzheimer- und Parkinsonerkrankung.

Genotyps etwa 78% und des APOE4-Genotyps etwa 14%. Folgende Zahlen fassen das relevant erhöhte Risiko für APOE4-Träger wohl am anschaulichsten zusammen: Wenn eine Person Träger von zwei APOE4-Allelen (also APOE4-homozygot) ist, hat sie eine 90%ige Wahrscheinlichkeit, mit 68 Jahren an einer Alzheimer-erkrankung zu leiden. Wenn sie ein APOE4-Allel hat (also APOE4-heterozygot ist), dann besteht eine Wahrscheinlichkeit von 47%, mit 76 an der Krankheit zu leiden. Wenn kein APOE4-Allel vorliegt, besteht eine Wahrscheinlichkeit von 20%, mit 84 Jahren zu erkranken (siehe auch [4]). ApoE spielt in viele Mechanismen der neuronalen und neuronalen Homöostase hinein, die folgenden Mechanismen werden jedoch für diese deletären Zusammenhänge in diesem Zusammenhang hauptverantwortlich gemacht:

## Amyloid-beta-assoziierte Mechanismen

Amyloid-beta spielt eine zentrale Rolle bei der Alzheimererkrankung. Die Ablagerung von Amyloid-beta enthaltenden Plaques im Hirngewebe sowie in Gefäßen von Alzheimerpatienten stellt das pathologische Pendant dazu dar. Die Ablagerungen können autopsisch nachgewiesen werden, aber auch in vivo mittels Positronen-Emissions-Tomografie (Abb. 1) und, mit vergleichbarer Sicherheit, im Nervenwasser.

Es wird heute angenommen, dass bei der häufigsten Form der Alzheimererkrankung, der späten Form (die frühe Form ist sehr selten), defekte Aufräum-(i.e. Clearance-)Mechanismen die Ablagerungen dieses Amyloid-beta-Peptids verursachen. In diese Clearance-Mechanismen sind die ApoE-Proteine isoform-spezifisch (also

unterschiedlich, je nachdem, ob ein ApoE2-, 3- oder 4-Protein vorliegt) involviert, die ApoE4-Isoform hat dabei die ungünstigsten Eigenschaften. Folgende Zahlen aus einer großen populationsbasierten Kohorte reflektieren diesen drastischen Einfluss der ApoE4-Isoform: Während sich bei 41% der 50–59 jährigen APOE4-Träger fibrilläre Plaques im Gehirn nachweisen lassen, sind es nur 8% der Gleichaltrigen ohne ein APOE4-Allel [3]. Diese frühe Manifestation der Amyloid-beta-Ablagerungen spiegelt ein wichtiges Phänomen der Alzheimer-erkrankung wider: Die Bildung dieser pathologischen Ablagerungen geht den klinischen Symptomen Jahre, wenn nicht Jahrzehnte voraus. Das Vorliegen des APOE4-Allels ist aber nicht nur mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden, dass die Personen Amyloid-beta-Ablagerungen im Gehirn bekommen, sondern auch mit einem deutlich erhöhten Risiko, später an der Alzheimerdemenz tatsächlich zu erkranken. Personen mit einem milden kognitiven Defizit (mild cognitive impairment, MCI; dabei handelt es sich um ein in der älteren Bevölkerung häufig anzutreffendes Symptom mit leichten Einschränkungen der kognitiven Leistungen) und zumindest einem APOE4-Allel haben ein höheres Risiko, eine Alzheimerdemenz zu bekommen als Personen mit APOE2- und 3-Allelen [8]. Es drängt sich an der Stelle natürlich die Frage auf, warum es evolutiv überhaupt Sinn macht, ein (oder gar zwei) APOE4-Allel(e) zu besitzen. Dies dürfte am ehesten an einem Vorteil liegen, den Personen mit diesen Genotypen in der frühen ontogenetischen Entwicklung gegenüber Nicht-APOE4-Trägern haben: APOE4-positive Kinder und junge Erwachsene weisen im Durchschnitt bessere kognitive Leistungen als Gleichaltrige ohne diesen Genotyp auf [7]. Erst das Erreichen von Überlebenszeiten über das 5. Lebensjahrzehnt hinaus im Verlauf der letzten Jahrhunderte der Menschheitsentwicklung haben die Nachteile dieses Genotyps sichtbar werden lassen.

Auch bei der Parkinson-Demenz scheint die Amyloid-beta-Pathologie eine Rolle zu spielen: In einer aktuellen Studie in Zusammenarbeit mit dem Karolinska-Institut in Stockholm konnten wir nicht nur den Zusammenhang von Amyloid-beta-Pathologie und Demenz bei Parkinson bestätigen, sondern auch zeigen, dass dies mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergeht, Träger von APOE4 zu sein und hohe Werte des ApoE Proteins im Nervenwasser aufzuweisen [9].

Wie sind nun diese unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von Amyloid-beta-Pathologie und nachfolgender Alzheimerdemenz mit APOE-Genotyp und ApoE-Isoformen in Verbindung zu bringen? Wie bereits erwähnt,

# Mehr Präzision. Mehr Sicherheit. Mehr Vielfalt.

EMSURE® – Reagenzien für einzigartige  
Qualität bei anspruchsvollen Analysen.

Sie arbeiten nach regulatorischen Vorgaben, müssen  
die Testbedingungen Ihrer Analysen kontrollieren?

Wir unterstützen Sie: EMSURE® – Salze, Säuren,  
Ätzalkalien und Lösungsmittel der Premiumklasse.

Spezifiziert für bis zu 70 Parameter.

Denn einfach sicher ist uns nicht genug.

Entdecken Sie das gesamte Spektrum  
der EMSURE® Reagenzien.

[www.merckmillipore.com/emsure](http://www.merckmillipore.com/emsure)



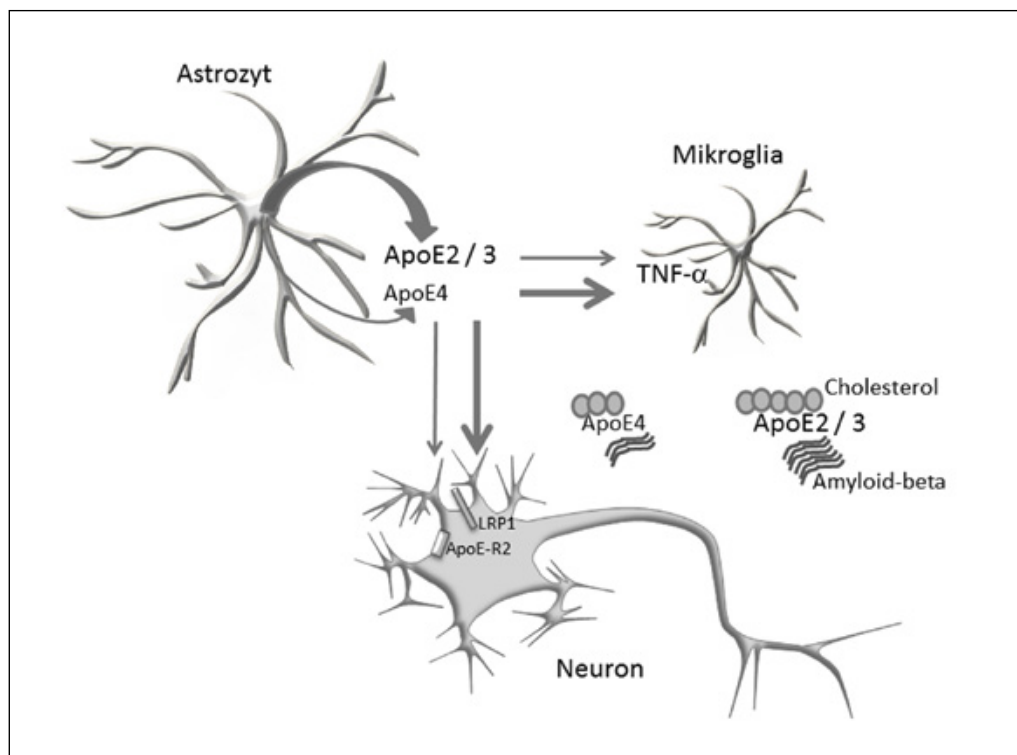
spielen besonders die ApoE4-assoziierten Defizite von Amyloid-beta-Clearance eine wichtige Rolle. So transportiert das ApoE4-Protein Amyloid-beta langsamer aus dem Gehirn als die beiden anderen Isoformen und ApoE-bindende Rezeptoren reagieren oft weniger effizient auf die ApoE4-Isoform. Beispiele für derartige Rezeptoren sind der ApoE-Rezeptor 2 und der Low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1)-Rezeptor. Der ApoE-Rezeptor 2 ist gekoppelt an NMDA-Rezeptoren (wichtig für Synapsenfunktion, Lernen und Merkfähigkeit). Der LRP1-Rezeptor kann über die GSK3beta-Aktivität die Phosphorylierung von Tau beeinflussen. Eine Hyperphosphorylierung von Tau, ein charakteristisches Merkmal von an Alzheimer erkrankten Gehirnen, führt zu einer Einschränkung des Axontransports und damit zu einer Einschränkung der Kommunikation zwischen den Synapsen und dem Zellkern.

## Lipid-Metabolismus

Eine sehr wichtige physiologische Funktion von ApoE im Gehirn ist der Transport von Cholesterol in die Nervenzellen, das diese Zellen für das Auswachsen von Axonen, die Bildung von Synapsen und den Umbau der Zelle im Allgemeinen benötigen. Die ApoE4-Isoform kann im Vergleich zu ApoE2 und 3 Cholesterol weniger stark binden und wird von Astrozyten rascher abgebaut. Es wird angenommen, dass sich diese Kombination – „zu wenig und weniger wirksames Transportmittel für Cholesterol“ – nachteilig auf die Entstehung und den Verlauf der Alzheimererkrankung auswirkt [1].

## Neuroinflammation

Neuroinflammation ist einerseits eine wichtige Funktion, um das Gehirn vor Keimen zu schützen und Abfallstoffe zu beseitigen, andererseits führt eine zu starke lokale Entzündungsreaktion oft zu direkter Schädigung des betroffenen Hirngewebes. Es wird angenommen, dass eine überschießende Neuroinflammation auch bei der Alzheimererkrankung eine wichtige Rolle spielt. Hier gibt es Hinweise, dass ApoE4 – stärker als ApoE2 oder 3 – pro-inflammatorische bzw. reduzierte anti-inflammatorische Funktionen aufweist [5]. Passend dazu zeigte sich eine Reduktion des Alzheimerisikos bei Einnahme von entzündungshemmenden Medikamenten (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nur bei APOE4-Trägern, nicht aber bei den Trägern von APOE2 und 3. Einen Überblick über diese Mechanismen gibt Abbildung 2.



**Abb. 2** Als hauptrelevant für die Entstehung und Progression der Alzheimer-erkrankung eingeschätzte Mechanismen, in die ApoE involviert ist. ApoE wird hauptsächlich in Astrozyten gebildet und sezerniert. Bereits hier zeigen sich Unterschiede zwischen den ApoE2/3 und der ApoE4-Isoform(en): Letztere wird weniger stark sezerniert, und schneller abgebaut. ApoE4 führt zu verstärkter Neuroinflammation (z.B. durch Erhöhung der Tumour Necrosis Factor alpha (TNF-a) in Mikrogliazellen, zu verminderter Aktivierung der guten neuronal lokalisierten Rezeptoren (z.B. ApoE-Rezeptor 2, ApoE-R2, und Low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1-Rezeptor) und kann weniger Cholesterol ins Neuron und weniger Amyloid-beta aus dem Hirnparenchym in die Blutbahn transportieren.

## Therapeutische Aspekte

Es gibt eine Vielzahl von therapeutischen Ansätzen, die auf eine Veränderung von klinischen und pathologischen Aspekten der Alzheimererkrankung fokussieren. Wenige jedoch zielen auf eine Modulation der nachteiligen Wirkungen von ApoE4 im engeren Sinne. Hier sind Ansätze, die versuchen, die ApoE4-spezifische Struktur/Funktion zu verändern (und sie z. B. jener von ApoE2 oder 3 anzunähern), zu erwähnen. So sind inzwischen Moleküle bekannt (z.B. GIND-25, ein Disulfonat, und GIND-105, ein Monosulfalkyl), die zumindest die Aktivität von ApoE4 der von ApoE3 annähern können [6]. Ein praktischerer und sofort umsetzbarer Ansatz ist körperliche Aktivität: Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass körperlich aktive APOE4-Träger weniger Amyloid-beta-Ablagerungen aufwiesen als jene, die wenig Fitness betrieben [2]. Auch profitieren APOE4-Träger mit hohem Bildungsstand und wenig kardiovaskulären Risikofaktoren von einem reduzierten Alzheimerisiko.

→ [daniela.berg@med.uni-tuebingen.de](mailto:daniela.berg@med.uni-tuebingen.de)  
 → [walter.maetzler@uni-tuebingen.de](mailto:walter.maetzler@uni-tuebingen.de)

## Literatur

- [1] Hamanaka, H., Katob-Fukui, Y., Suzuki, K., Kobayashi, M., Suzuki, R., Motegi, Y., ... Fujita, S. C. (2000) *Human molecular genetics*, 9(3), 353–361
- [2] Head, D., Bugg, J. M., Goate, A. M., Fagan, A. M., Mintun, M. A., Benzinger, T., ... Morris, J. C. (2012) *Archives of neurology*, 69(5), 636–643
- [3] Kok, E., Haikonen, S., Luoto, T., Huhtala, H., Goebeler, S., Haapasalo, H., & Karhunen, P. J. (2009) *Annals of neurology*, 65(6), 650–657
- [4] Liu, C.-C., Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013) *Nature reviews. Neurology*, 9(2), 106–118
- [5] Lynch, J. R., Tang, W., Wang, H., Vitek, M. P., Bennett, E. R., Sullivan, P. M., ... Laskowitz, D. T. (2003) *The Journal of biological chemistry*, 278(49), 48529–48533
- [6] Mabley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2006) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(15), 5644–5651
- [7] Mondadori, C. R. A., de Quervain, D. J.-F., Buchmann, A., Mustovic, H., Wollmer, M. A., Schmidt, C. F., ... Henke, K. (2007) *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 17(8), 1934–1947
- [8] Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., ... Kurland, L. T. (1995) *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 273(16), 1274–1278
- [9] Vijayaraghavan, S., Maetzler, W., Reimold, M., Litbner, C. U., Liepelt-Scarfone, I., Berg, D., & Darreh-Sbori, T. (2013) *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*.

Autorenfoto: Friedhelm Albrecht © Universität Tübingen  
 Foto: © istockphoto.com \ DOUGBERRY



## Demenz kann auch Kinder treffen

11. NCL-Kongress zum Thema „NCL – Molekulare Mechanismen der axonalen und neuronalen Degeneration“

Neuronale Ceroid Lipofuszinose (NCL), die auch als Kinderdemenz bezeichnet wird, gehört zu den seltenen Erkrankungen und ist daher in der Bevölkerung wenig bekannt. Die juvenile Form beginnt bei Kindern im Grundschulalter mit einem Sehkraft-Verlust. Später kommen epileptische Anfälle und ein stetiger Verlust der geistigen und motorischen Fähigkeiten hinzu. Bisher gibt es noch keine Therapiemöglichkeit. Um dies zu ändern, setzt sich die NCL-Stiftung dafür ein, die Forschung im Bereich NCL zu fördern und Wissenschaftler auf diesem Gebiet zu vernetzen. Eine besonders gute Möglichkeit dafür bietet der jährlich stattfindende NCL-Kongress. Im letzten Jahr trafen sich internationale Wissenschaftler am 15. und 16.12. in Hamburg und stellten ihre aktuellen Forschungsergebnisse über die molekularen Mechanismen der axonalen und neuronalen Degeneration vor. Der wissenschaftliche Austausch war besonders dadurch interessant, dass auch Wissenschaftler, die an anderen Krankheiten forschen, am Kongress teilnahmen. So wurde u. a. diskutiert, wie gewonnene Erkenntnisse bei anderen Erkrankungen bei der Erforschung der lysosomalen Speicherkrankheit NCL hilfreich sein können. Außerdem sind während des Kongresses erfolgreich Forschungsk Kooperationen auf- und ausgebaut worden, die die NCL-Stiftung in ihrem Ziel bestärken, bis 2020 einen ersten Therapieansatz zur Bekämpfung von NCL zu finden.

→ [www.ncl-stiftung.de](http://www.ncl-stiftung.de)

Fit im Hirn

**Gehirn-Jogging mit labor&more →**

**Kleine Übung für graue Zellen**

**Wortfindung:** Bilden Sie aus den Buchstaben des Rechtecks möglichst viele Wörter. Sie dürfen sich allerdings nur jeweils ein Feld weiterbewegen, dies allerdings vor- und zurück, vertikal, horizontal und diagonal. Als Beispiel ist das Wort „Maler“ farbig dargestellt.

A	R	F	D	E
B	S	O	L	R
P	T	M	A	R
H	O	N	D	G
E	F	K	U	L

*Lösung: z.B.: Hof, Radar, Marder, Barbar, solar, Dolde, Foto, Forst, Frost, Nol, Komto, Ton, Stop, Brom, Fond, Knarre, Lama, Most, Kand, Narr, Kede, Brof, Kolor, Adam, Gram u.v.a.m.*

Quelle: [www.gedaechtnistraining.net](http://www.gedaechtnistraining.net)



## Sicherheitsschrank Typ 90

# im EXTREMTEST

**Ein langes Leben können wir Ihnen nicht garantieren - aber möglicherweise die entscheidenden 90 Minuten - mehr:**

[www.dueperthal.com](http://www.dueperthal.com) | [mediathek](#)



direkter Zugang - video clip

**DÜPERTHAL SICHERHEITSTECHNIK GMBH & CO. KG**

Deutschland | Fon +49 6188 9139-0 | E-mail: [info@dueperthal.com](mailto:info@dueperthal.com) | [www.dueperthal.com](http://www.dueperthal.com)

analytica 2014 | Halle B2, 107 | München | 01.-04.04.2014



## Ultraschwarz durch den Regenwald

Drei positive Eigenschaften durch Mikro- und Nanostrukturen

Dr. Marlene Spinner, Dr. Alexander Kovalev, Prof. Dr. Stanislav Gorb  
Abteilung für Funktionelle Morphologie und Biomechanik, Zoologisches Institut, Universität zu Kiel  
Dr. Guido Westhoff, Dr. Alexander Balmert, Prof. Dr. Horst Bleckmann  
Vergleichende Neurobiologie, Institut für Zoologie, Universität Bonn

**Strukturfarben und selbstreinigende Eigenschaften sind in Natur und Technik schon lange bekannt. Die Mikrostrukturen auf der Haut der Westafrikanischen Gabunviper vereinen jedoch gleich drei positive Eigenschaften miteinander. Sie verleihen den Rückenschuppen nicht nur eine ultraschwarze Farbe, sondern sorgen zusätzlich für wasserabweisende und selbstreinigende Eigenschaften.**

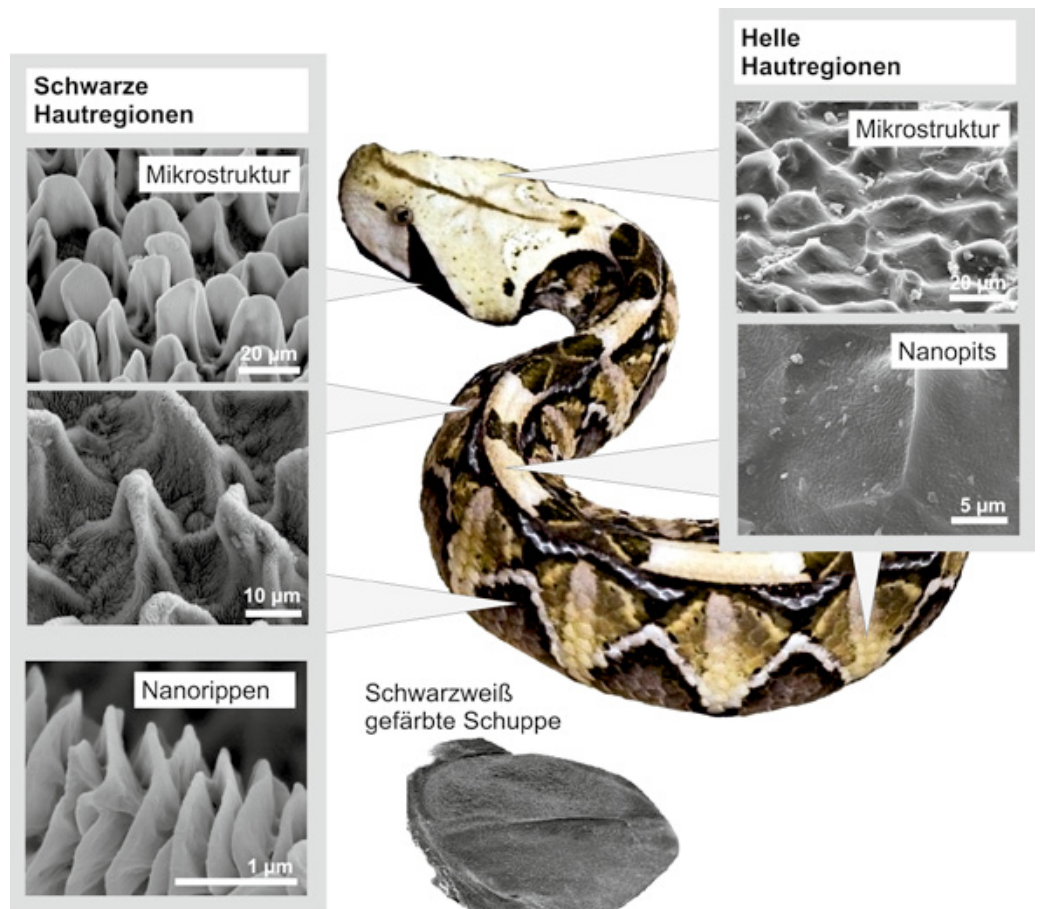


Die Westafrikanische Gabunviper (*Bitis rhinoceros*) besitzt eine lebhaft gefärbte Färbung aus schwarzen, weißen, grauen, braunen und grünen Flecken. Im Gegensatz zu anderen schwarz gefärbten Schlangen, deren Schuppenoberflächen meist glänzen, haben die Schuppen dieser Viper eine tiefschwarze Farbe, die an schwarzen Samt erinnert. Unsere beiden Forschergruppen an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn haben die Oberflächen der schwarzen Schlangenschuppen mit dem Rasterelektronenmikroskop untersucht und einzigartige Strukturen entdeckt. Mithilfe der Spektrometrie haben wir gezeigt, dass diese ultraschwarze Färbung nicht nur auf Pigmenten basiert, sondern zusätzlich durch Mikrostrukturen auf den Oberflächen der Schuppen unterstützt wird [1]. Zudem konnten wasserabweisende und selbstreinigende Eigenschaften der Schuppen nachgewiesen werden [2].

### Mikrostrukturen für Farbeffekte auf der Schlangenhaut

Viele Reptilien besitzen Mikrostrukturen auf ihren Schuppenoberflächen, die so genannte Mikroornamentation. Es handelt sich dabei um komplexe Strukturen, die während der regelmäßig stattfindenden Häutung an der Grenze von alter und neuer Epidermis-Generation gebildet werden. Auf der gehäuteten Haut, der Exuvie, bleiben die Strukturen erhalten. Mikroornamentation ist häufig artspezifisch. Das heißt: Auch eng verwandte Arten können unterschiedliche Oberflächenstrukturen besitzen. Darüber hinaus kann die Form der Strukturen an verschiedenen Körperstellen, etwa an Bauch und Rücken, variieren. Auch die Schuppenzwischenräume haben häufig auch eine abweichende Oberflächengeometrie. Bislang konnte nur bei wenigen Arten die Funktion dieser Strukturen geklärt werden. So erhöhen die feinverzweigten haarförmigen Strukturen auf den Fußunterseiten vieler Geckoarten die Adhäsion und ermöglichen den Tieren so das Klettern auf senkrechten Oberflächen. Der positive Einfluss von Mikroornamentation auf den Bauchschuppen der Schlangen für die Fortbewegung ist mittlerweile gut belegt [3].

Auch Mikroornamentation mit optischer Funktion wurde schon beschrieben. Die Indigonatter (*Dryomarchon couperi*) besitzt auf ihren Rückenschuppen Zähnchenstrukturen, die wie ein Diffraktionsgitter funktionieren. Durch die Beugung einfallenden Lichts entstehen irisierende Farben [4]. Auch die schillernden Farben auf dem Rücken der grabenden Schildschwänze



**Abb. 1** Mikroornamentation auf den Rückenschuppen der Westafrikanischen Gabunviper (*Bitis rhinoceros*) unter dem Rasterelektronenmikroskop. Die schwarz gefärbten Oberflächen haben eine hierarchische Struktur aus blattartigen Mikrostrukturen, die von Nanorippen bedeckt sind. In hellen Schuppenregionen ist die Mikroornamentation nur schwach ausgeprägt.

(*Uropeltidae*) werden durch mikroskopische Grate mit dazwischen liegenden Höhlungen erzeugt [5]. Mikrostrukturen, welche die Farbwirkung einzelner Pigmentfarben auf der Haut der Schlangen verstärken, waren allerdings bislang nicht bekannt.

### Besondere Mikrostruktur schwarzer Schuppen

Untersucht man eine schwarzweiß gefärbte Schuppe der Westafrikanischen Gabunviper unter dem Rasterelektronenmikroskop, zeigen sich zwei verschiedene Typen von Mikrostrukturen, deren Grenzen mit den Farbregionen auf der Schuppe übereinstimmen (Abb. 1). Die schwarzen Regionen der Schuppen besitzen eine hierarchisch angeordnete Mikro- und Nanostruktur (Abb. 1). Die Mikrostrukturen haben eine blattartige Form und eine Höhe von 30 µm. Ihre Oberfläche ist von feinen Rippen bedeckt, die eine Höhe von 600 nm haben, aber nur etwa 60 nm dick sind. Auch die Flächen zwischen den blattartigen Strukturen sind von Rippen be-

deckt. Die hellen Bereiche der Exuvie zeigen dagegen nur flache Erhebungen von 10 µm Höhe (Abb. 1). Die Nanostruktur ist nur schwach ausgeprägt und besteht aus kleinen Höhlungen (engl. pits). Sowohl die Tatsache, dass die blattartigen Mikrostrukturen auf die schwarz gefärbten Regionen beschränkt sind, als auch die Dimension der Nanostrukturen im Bereich der Wellenlängen des sichtbaren Lichts weisen auf eine farbunterstützende Funktion der Strukturen hin.

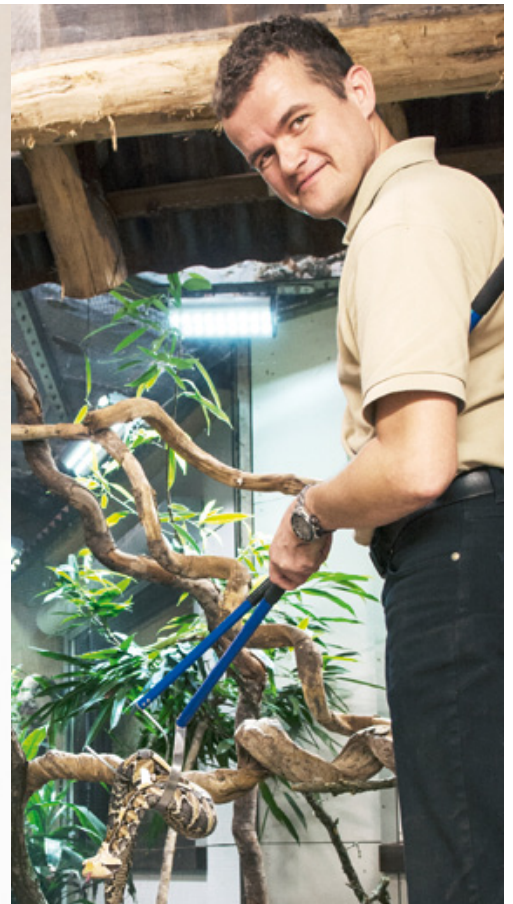
### Ultraschwarze Färbung durch Pigmente und Mikroornamentation

Die schwarze Zeichnung der Gabunviper bleibt auch auf ihrer gehäuteten Haut (der Exuvie) erhalten. Unter dem Lichtmikroskop zeigen Querschnitte der schwarzgefärbten Schuppenbereiche außen eine dünne, dunkle Pigmentschicht. Demgegenüber sind die hellen Schuppenbereiche transparent. Um den Einfluss dieser Pigmente auf die Färbung auszuschließen, wurde die Exuvie der Westafrikanischen Gabunviper mit einer dünnen Schicht von Gold-Palladium

# biomimetics



**Marlene Spinner**, Jg. 1982, studierte in Bonn Biologie mit den Schwerpunkten Zoologie, Botanik und Physik. 2012 promovierte sie am Institut für Zoologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Seit 2013 arbeitet sie als Postdoc in der Abteilung für funktionelle Morphologie und Biomechanik am Zoologischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel im Rahmen des Exzellenzclusters Ozeane der Zukunft. Sie beschäftigt sich mit funktionellen Oberflächen und der Biomechanik von Reptilien und marinen Organismen. Der Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf Systemen zur Optimierung von Reibung und Adhäsion und strukturbasierten optische Eigenschaften.



**Guido Westhoff**, Tierpark Hagenbeck, Tropen-Aquarium Hagenbeck, Hamburg. Hier mit der Westafrikanischen Gabunviper (*Bitis rhinoceros*).

bedampft (Abb.2). Eine schwach strukturierte Oberfläche würde bei dieser Beschichtung metallisch glänzen. Tatsächlich sehen unter der

**Exuvie**



**Gold-Palladium**



**Abb.2** Auch nach der Beschichtung mit einer 15 nm dicken Gold-Palladium-Schicht erscheinen die schwarzen Schuppenregionen tiefschwarz.

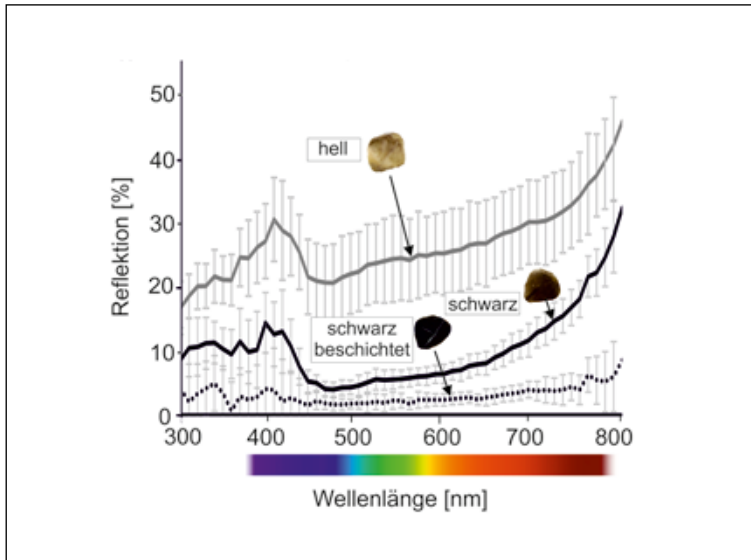
Gold-Palladium-Schicht nur die hell gefärbten Hautregionen metallisch aus. Die schwarz gefärbten Bereiche der Exuvie mit den komplexen Oberflächenstrukturen behalten dagegen ihre tiefschwarze Färbung.

Auch Reflexionsmessungen mit dem Spektrometer bestätigen diesen Effekt. Mit ihren Pigmenten und Mikrostrukturen reflektieren schwarze unbehandelte Schuppen der Schlange sichtbares Licht deutlich schlechter als helle Schuppen (Abb.3). Einfallendes Licht der Wellenlängen 400 bis 700 nm wird im Vergleich zu hellen Schuppen sogar dreimal schwächer reflektiert. Nach der Beschichtung mit dem stark reflektierenden Metall wird der Reflexionsgrad der schwarzen Schuppen noch weiter verringert (Abb.3). Im Vergleich zu einem diffusen Polytetrafluorethylen-Reflexionsstandard reflektieren die Schuppen unter 5%. Damit kann sich

diese Oberflächenstruktur durchaus mit kommerziellen ultraschwarzen Oberflächen messen.

Der geringe Reflexionsgrad der schwarzen metallbeschichteten Schlangenschuppen belegt den Beitrag der Mikrostrukturen zur tiefschwarzen Färbung. Licht, das nicht an der Oberfläche reflektiert wird, wird durch das Material transmittiert oder absorbiert. Transmissionsmessungen an den hellen und schwarzen Schuppen der Viper zeigten, dass auch der Transmissionsgrad der schwarzen Schuppen geringer ist als der von hellen Schuppen. Der größte Anteil des sichtbaren Lichts wird demnach von den schwarzen Schuppen absorbiert. Dies geschieht durch die Pigmente in der äußersten Schicht. Die feinen Mikrostrukturen auf den schwarzen Schuppen verstärken diese pigmentbasierte Absorption durch ihre Eigenschaften. Die Blattstrukturen und Nanorippen wirken wie eine Lichtfalle, die das einfallende Licht gleich mehrfach reflektiert und streut. Bei jedem Ereignis

## Die Auswahl Ihrer Waage war nie so einfach!



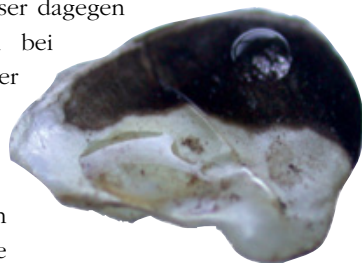
**Abb.3** Prozentuale Reflexion der Viperschuppen im Vergleich zu einem Reflexionsstandard. Schwarze Schuppen reflektieren senkrecht einfallendes Licht der Wellenlänge 400–700 nm dreimal schwächer als helle Schuppen. Durch die Metallbeschichtung beträgt die Reflexion unter 5% der Reflexion der Standardoberfläche.

kann ein Teil des Lichts von den dunklen Pigmenten absorbiert werden. Die Dimensionen der Nanostrukturen unterhalb der Wellenlängen des sichtbaren Lichts legen nahe, dass auch sie zum hohen Absorptionsgrad beitragen. Die ungerichtete Anordnung der Strukturen bewirkt, dass die Oberflächen unabhängig vom Betrachtungswinkel ultraschwarz erscheinen.

### Sauber und trocken durch den Regenwald

Nicht nur die optischen, sondern auch die Reinigungs- und Benetzungseigenschaften eines Materials können durch Mikrostrukturen optimiert werden. Grundvoraussetzung hierfür ist, dass bereits das Material selbst leicht wasserabweisend (hydrophob) ist. Sind die Oberflächenstrukturen dann so fein, so hoch und so nah beieinander, dass das Wasser aufgrund seiner Oberflächenspannung nicht mehr die Basis der Strukturen benetzen kann, sondern nur noch ihre Spitzen, bildet das Wasser Tropfenformen, während die Hohlräume zwischen den Strukturen luftgefüllt bleiben [6].

In Kontaktwinkelmessungen zeigt sich, dass die hellgefärbten Hautregionen der Schlange zwar von Wasser benetzt werden, das Grundmaterial der Schuppen aber leicht wasserabweisend ist. Auf den schwarz gefärbten Schuppen bildet das Wasser dagegen runde Tropfen (Abb.4). Schon bei verschlissenen Exuvien liegt der statische Kontaktwinkel zwischen den schwarzen Hautoberflächen und den Wassertropfen über  $166^\circ$ , was einer superhydrophoben (wasserabweisenden) Oberfläche entspricht. Da angenommen werden kann, dass die Materialeigenschaften und die chemische Komposition innerhalb einer Schuppe nicht wechseln, sondern in den



**Abb.4** Die weißen Hautregionen der Westafrikanischen Gabunviper werden von Wasser benetzt. Auf den schwarz gefärbten Oberflächen bildet sich Tropfen.

### Leistungsfähig Wägen

Cubis®

Mehr Effizienz und Sicherheit durch vollständige Integration in Ihre Laborabläufe.

### Sicher & Zuverlässig Wägen

Secura®

Senken Sie Ihr Risiko mit den integrierten und intelligenten Sicherheitssystemen.

### Komfortabel Wägen

Quintix®

Vereinfachen Sie Ihren Laboralltag mit der revolutionären Bedienoberfläche.



### Start Weighing Right

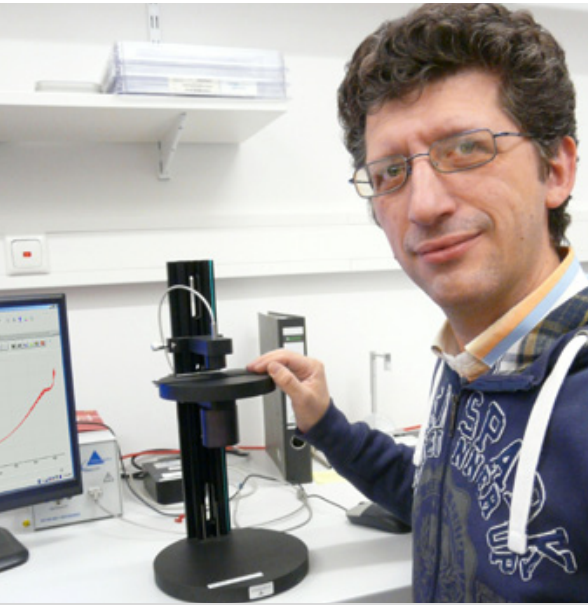
Practum®

Bestmögliches Preis-Leistungsverhältnis, ohne Kompromisse hinsichtlich Präzision oder Zuverlässigkeit.



[www.sartorius.com/laboratory-balances](http://www.sartorius.com/laboratory-balances)

# biomimetics



**Alexander Kovalev**, Zoologisches Institut, Funktionelle Morphologie und Biomechanik Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.



**Horst Bleckmann**, Institut für Zoologie, Vergleichende Neurobiologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.



**Stanislav N. Gorb**, Zoologisches Institut, Funktionelle Morphologie und Biomechanik Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

hell und schwarzgefärbten Regionen identisch sind, müssen die superhydrophoben Eigenschaften durch die ausgeprägte Mikro- und Nanostrukturierung hervorgerufen werden. Tatsächlich stimmen die Dimensionen der Mikroornamentation der Schlange mit Modellen zur optimalen Struktur von wasserabweisenden Oberflächen überein.

Die Theorie und viele experimentelle Studien zeigen, dass Unbenetzbarkeit mit selbstreinigenden Eigenschaften einhergeht, wenn Wasser auf der Oberfläche nicht nur Tropfen bildet, sondern diese zusätzlich bereits bei geringer Neigung der Oberfläche abrollen [7]. In einem Kontaminationsexperiment lassen sich diese Eigenschaften auch für die schwarzen Schuppen der Westafrikanischen Gabunvipere nachweisen. Eine Exuvie wurde mit hydrophoben Mikropartikeln bestäubt und anschließend in einer Kammer mit hoher Luftfeuchte bei 20° Neigung gelagert. Schon nach wenigen Minuten zeigte sich, dass die hydrophoben Partikel mit den Wassertropfen von den schwarzen Schlangenschuppen abrollen. Die hellen Hautregionen blieben dagegen kontaminiert (Abb. 5).

## Perfekte Camouflage für eine große Giftschlange

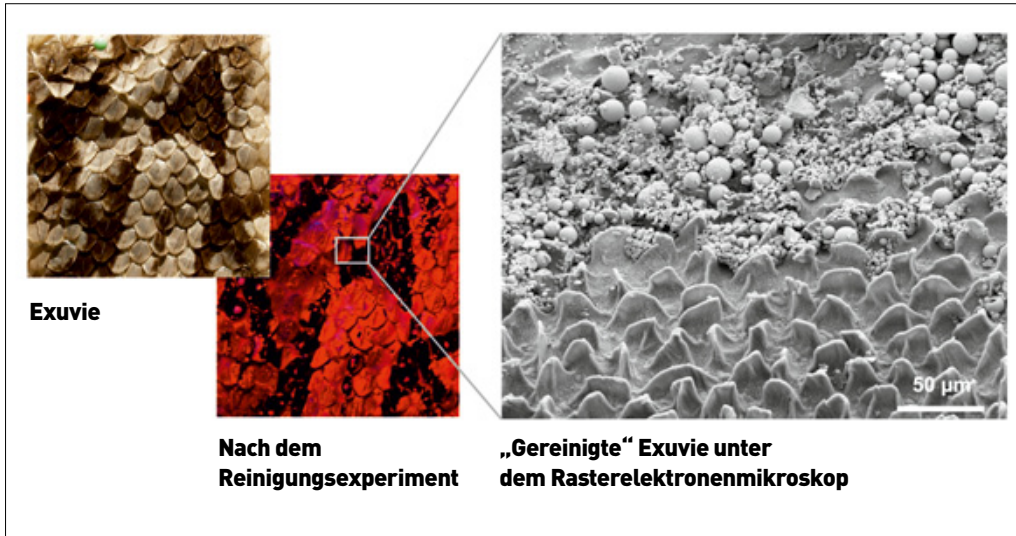
Die Westafrikanische Gabunvipere lebt im afrikanischen Regenwald und Buschland [8]. Durch die wechselnden Farben werden nicht nur die Körperkonturen der großen Schlange vor dem Hintergrund aufgelöst, sondern auch das Schattenspiel von Strukturen auf dem Waldboden imitiert. Die geometrische Form ihrer Rückenzeichnung ähnelt dabei den geraden Konturen des Pflanzenmaterials. Dadurch ist die große Vipere aus dem afrikanischen Regenwald hervorragend getarnt (Abb. 6). Eine gute Tarnung ist für die gedrungene, 1,50 m lange Schlange sehr wichtig, da sie als bodenbewohnender Lauerjäger des Regenwalds auf Vögel und Säugetiere wartet und nur zubeißen kann, wenn sich das Beutetier in unmittelbarer Nähe befindet. Nur in diesem Fall genügt eine einzelne schnelle Bewegung, um das Tier mit einer Giftinjektion zu töten.

Durch die beiden verschiedenen Mikrostrukturen auf den Rückenschuppen wird der Camouflage-Effekt der Pigmentfarben verstärkt. Durch die blattartigen Mikrostrukturen und Nanorippen erscheinen auf dem Rücken tief-schwarze Regionen mit sehr geringem Reflexionsgrad, wodurch ein Eindruck von räumlicher Tiefe und Schatten entsteht. Die Hauptfunktion dieser einzigartigen Struktur auf den schwarzen

Schuppen besteht damit vermutlich in der optischen Optimierung. Nichtsdestotrotz können auch die mit den Strukturen einhergehenden wasserabweisenden und selbstreinigenden Eigenschaften für die Schlange von Vorteil sein. Selbst bei Regen und starkem Schmutz erscheinen die schwarzen Schuppenbereiche der Vipere trocken und schwarz, während die hellen Bereiche von Wassertropfen benetzt werden und Kontamination aufweisen können. Diese Eigenschaften ermöglichen es den Schlangen zusätzlich, sich in einer Umgebung zu tarnen, in der unterschiedliche Objekte ganz unterschiedliche Oberflächenstrukturen und eine unterschiedliche Benetzbarkeit aufweisen.

## Technische Anwendungsmöglichkeiten

Die Mikroornamentation auf den schwarzen Schuppen der Westafrikanischen Gabunvipere ist ein weiteres Beispiel dafür, dass die Gesetze der Physik sowohl auf die Natur als auch in der Technik wirken und in beiden Gebieten zu ähnlichen Lösungen führen. Es verwundert nicht, dass auch laserbearbeitete Metalloberflächen mit blattartigen Strukturen in ähnlicher Größenordnung wie die Strukturen der Schlange geringe und winkelunabhängige Reflexionseigenschaften zeigen [9]. Auch wenn die derzeit dunkelste Oberfläche aus vertikal angeordneten Kohlenstoffnanoröhren mit einem Reflexionsgrad von nur 0.045% deutlich dunkler ist [10], schneiden die schwarzen Schuppen der Schlange im Vergleich mit technischen ultraschwarzen Oberflächen durchaus gut ab. Während die Mehrzahl künstlicher, mikrostrukturierter ultraschwarzer Oberflächen anfällig für Abrieb und Beschädigung ist, zeichnen sich die Strukturen der Vipere durch extreme Robustheit aus. Alle Daten zur Färbung, Unbenetzbarkeit und Selbstreinigung basieren auf Experimenten mit Exuvien. Wenn man bedenkt, dass die Dauer zwischen zwei Häutungen mehr als zwei Monate betragen kann und sich die Schlange währenddessen mit ihren feinen Strukturen durch das Unterholz schlängelt und dabei mechanischer Beanspruchung ausgesetzt ist, sind die Ergebnisse der Studien beeindruckend. Die ungewöhnliche Rippengeometrie könnte eine Erklärung für die Widerstandsfähigkeit der Strukturen sein. Während selbstreinigende Eigenschaften in technischen Oberflächen und der Biologie (etwa bei der Lotosblume) durch Säulenstrukturen realisiert werden, lässt die Rippenstruktur der Schlangenschuppen eine bessere Robustheit gegen Abrieb vermuten. Ein weiterer großer



**Abb.5** Nach 30-minütiger Bedampfung mit Wasser bei einem Neigungswinkel von 20° sind schwarze Schuppen der Schlange wieder vollkommen partikelfrei. Auch eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme belegt dies (vorn: schwarz gefärbte Region; hinten: helle Region, von Partikeln bedeckt).



**Abb.6** a) Die Westafrikanische Gabunviper (*Bitis rhinoceros*) vor einem einfarbigen Hintergrund. b) Vor dem Laub verschwindet die Kontur der Schlange.

Vorteil der Schlangenstrukturen für die bio-nische Nachahmung liegt in ihrer mechanischen Stabilität und Multifunktionalität.

[9] Saarikoski, I. et al. (2008) *Thin Solid Films* 516, 8278-8281

[10] Yang, Z. P. et al. (2008) *Nano. Lett.* 8: 446-451

→ [mspinner@zoologie.uni-kiel.de](mailto:mspinner@zoologie.uni-kiel.de)

Literatur

[1] Spinner, M. et al. (2013) *Scientific Reports* 3, 1846  
 [2] Spinner, M. et al. *PLOS ONE* (in press)  
 [3] Berté, R.A. et al. (2009) *J. Comp. Physiol.* 195, 311–318  
 [4] Monroe, E. A. & Monroe, S. E. (1968) *Science* 159, 97–98  
 [5] Gans, C. & Baic, D. (1977) *Science* 195, 1348–1350  
 [6] Cassie A. B. D. & Baxter, S. (1944) *T. Faraday Soc.* 40, 546–551  
 [7] Marmur, A. (2004) *Langmuir* 20, 3517-3519  
 [8] Spawls, S. & Branch, W. R. (1995) *Blandford Press Ltd, London*

Publikationen [1] und [2] zu diesem Artikel mit allen Angaben: Snake velvet black: Hierarchical micro- and nano-structure enhances dark colouration in *Bitis rhinoceros*; Marlene Spinner, Alexander Kovalev, Stanislav N. Gorb & Guido Westhoff; *SCIENTIFIC REPORTS* (3) : 1846; DOI: 10.1038/srep01846 Non-contaminating camouflage: multifunctional skin microornamentation in the West African Gaboon viper (*Bitis rhinoceros*). Marlene Spinner, Stanislav N. Gorb, Alexander Balmert, Horst Bleckmann, Guido Westhoff *PLOS ONE* (in press)

Foto: © istockphoto.com | GlobalP

# Chemistry for Life Sciences

- Antibiotika
- Detergenzien
- Elektrophorese Reagenzien
- Enzymsubstrate
- Immunoassay-Puffer
- PCR-Produkte
- DNA-Dekontamination
- Mycoplasmenkontrolle
- und vieles mehr

**Analytica** Halle B1, Stand 115  
**Arablab** Halle S3, Stand 712

# schlangen & more



## Wer sucht, der findet

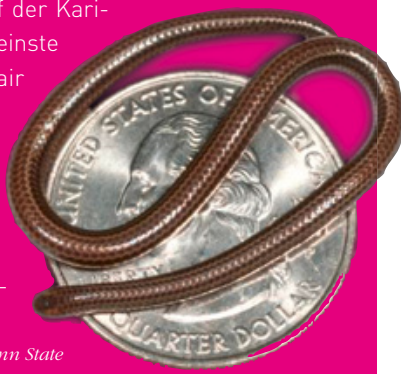
Wer auch in unseren Breitengraden in den Sommermonaten beim abendlichen Waldspaziergang auf Schlangen treffen möchte, muss genau hinsehen. Allzu oft ist das Kriechtier gar keine richtige Schlange. Bei der Blindschleiche (*Anguis fragilis*) handelt es sich um eine Echsenart innerhalb der Familie der Schleichen. Ihre Arme und Beine haben sich im Laufe der Entwicklungsgeschichte zurückgebildet, dadurch bewegt sie sich schlängelnd fort. Wer eine echte Schlange in Deutschland sehen möchte, muss dennoch nicht zwangsläufig in den Zoo. Neben den zwei wohl bekanntesten Vertretern dieser Gattung, der Ringelnatter und der giftigen Kreuzotter, leben in Deutschland noch vier weitere Arten. Würfelnatter, Schlingnatter und Äskulapnatter zählen zur Familie der Nattern (*Colubridae*) und sind ungiftig. Die giftige Aspispiver zählt wie die Kreuzotter zu den Vipern (*Viperidae*). Vor allem durch die Zerstörung ihrer Lebensräume (Flurbereinigung, aufgeforstete Wälder, Gewässerverschmutzung) sind alle diese in Deutschland heimischen Schlangenarten gefährdet und werden deshalb durch die Bundesartenschutzverordnung unter besonderen Schutz gestellt.

Foto: © pantbermedia.net | reddit

## Groß und klein

Zu den größten Schlangen der Welt zählt die in den Tropen Südamerikas heimische Große Anakonda (*Eunectes murinus*). Das längste gefundene Exemplar maß über 8,50 m und wog knapp 220 kg. Im Schnitt haben Weibchen jedoch „nur“ eine Länge von 3,80 m (Männchen: 2,60 m). Wem das alles zu groß ist, sollte sich einmal auf der Karibikinsel Barbados umsehen. Dort wurde 2008 die bislang kleinste Schlange der Welt von dem US-Evolutionsbiologen Blair Hedges entdeckt. *Tetracheilostoma carlae* (Synonym: *Leptotyphlops carlae*) gehört zur Familie der so genannten Schlankblindschlangen (*Leptotyphlopidae*) und ähnelt mit ihrer Länge von ca. zehn Zentimeter, der Dicke einer Spaghetti-Nudel und 0,6 Gramm Körpergewicht eher einem Regenwurm als einer Schlange. Entsprechend ihrer Körpergröße ernährt sie sich von Ameisen- und Termitenlarven.

Foto: Blair Hedges, Penn State



## Die Schlange Symbolik und Mythologie

Die Schlange spielt in vielen Kulturen in Mythen und im Brauchtum eine große Rolle. Es gibt wenige Symbole die derart vieldeutig und vielschichtig sind, wie das der Schlange. Ein paar Beispiele gefällig?

Im antiken Griechenland galt die Schlange als Beschützerin der Unterwelt. Ihre Häutung stand für Wiedergeburt, ewige Jugend und Unsterblichkeit.

Auch wurden ihr Heilkräfte zugesagt, man machte sie schließlich zum Symbol für den Stand der Mediziner. Der Äskulapstab, um des-

sen Schaft sich die Schlange windet, ist seither das Wahrzeichen der Apotheker und Ärzte.

In Indien werden Schlangen religions- und kastenunabhängig verehrt, sie gelten als heilig. In China gilt die Schlange als Symbol für Schlaueheit, Bosheit und Hinterlist. In der Bibel ist die Schlange weitestgehend ein Sinnbild der Teufels. Die Rolle der listigen Verführerin im Sündenfall macht die Schlange zum Symbol für Falschheit und des Bösen schlechthin.

Auch in der germanischen Mythologie spielt die Schlange eine wichtige Rolle. Die Midgardschlange umspannt die Welt und bedroht gleichzeitig das Göttergeschlecht der Asen. (RED)

labor&more präsentiert

# Baiserhäubchen

Der Food-Blog mit Charme von Lisa Jakobi und Maike Gieseke



Wie jedes Jahr werden sich auch 2014 viele Menschen vorgenommen haben, nach der Völlerei an Weihnachten und Silvester ein paar Pfunde zu verlieren. Daher dachten wir uns, ein leichtes und frisches Fischgericht wäre für diese Ausgabe passender als zum Beispiel ein üppiger Cupcake.

Wir haben uns für den beliebten und „anfängergeeigneten“ Lachs entschieden, den wir in einer Gewürzsalmischung gebeizt haben. Hierbei ist die Zubereitungsmethode

sehr einfach, lässt sich gut vorbereiten und macht doch viel her. Sie eignet sich daher prima für Gäste, schließlich gibt es auch im neuen Jahr sicher noch viel zu feiern!

**Viel Spaß beim Ausprobieren!**

**Wir freuen uns immer über Rückmeldungen.**

→ [baiserhaeubchen.blogspot.de](http://baiserhaeubchen.blogspot.de)

→ [baiserhaeubchen@gmail.com](mailto:baiserhaeubchen@gmail.com)

## Gebeizter Lachs einfach und edel

### Zutaten

1 TL Fenchelsamen  
 2 Bund Dill  
 1 TL Koriandersamen  
 1 kleine getrocknete Chilischote  
 1 TL schwarze und rote Pfefferkörner  
 3 EL Zucker  
 4 EL grobes Meersalz  
 100–200 g Lachsfilet mit Haut pro Person:  
 am besten Stücke aus der Mitte, sodass die  
 Stücke gleichmäßig sind

### Zubereitung

Den Lachs waschen, trocken tupfen und die Filets nach Gräten absuchen. Diese gegebenenfalls entfernen.

$\frac{2}{3}$  des Dills ebenfalls waschen, abtropfen lassen und klein hacken.

In einer separaten Schüssel Fenchelsamen, Koriandersamen, Pfefferkörner und getrocknete Chilischote mörsern. Die Gewürze anschließend mit Salz und Zucker vermengen und den Lachs von beiden Seiten mit dieser Mischung würzen.

Ein Filet mit der Haut nach unten hinlegen, den gehackten Dill darauf verteilen und das

zweite Filet mit der Haut nach oben darauf legen. Dieses „Lachssandwich“ nun in einen Gefrierbeutel geben, gut verschließen und in eine Auflaufform platzieren.

Der Fisch muss nun beschwert werden. Dazu kann so ziemlich alles genutzt werden, was ihr auffinden könnt, z.B. ein Holzbrett mit Konservendosen oder Milchbeuteln beschwert. Das Ganze nun für zwei Tage im Kühlschrank durchziehen lassen. Dabei den Fisch am besten 2- bis 3-mal am Tag wenden.

Den Lachs aus dem Kühlschrank nehmen und den Dill sowie die Kräutermischung gründlich abklopfen.

Zum Aufschneiden und Enthäuten des Fisches benötigt man ein sehr scharfes Messer. Dazu die Filets mit der Hautseite nach unten legen und mit einem breiten scharfen Messer waagrecht die Haut abschneiden. Ob ihr den Fisch in kleine Stücke oder feine dünne Scheiben schneidet, ist Geschmackssache. Das Schneiden in dünne Scheiben benötigt aber eine ruhige Hand und etwas Übung. Den Lachs anrichten und mit frischem Dill garnieren.

Dazu passt ein frischer Wildkräutersalat oder alternativ Feldsalat. Für einen harmonierenden



Dip einfach Meerrettich, Crème fraîche, ein wenig Salz, Pfeffer, Honig, Zitronensaft und frischen Dill verrühren. Um den Dill zwei Tage frisch zu halten, stellt man ihn am besten in ein Glas Wasser. So überlebt er die Zeit ganz gut.

**PS: Wenn ihr selbst ein Gewürzsalm herstellen wollt, sind die oben genannten Schritte dafür auch passend. Nur den Zucker solltet ihr dann weglassen.**

# food safety

## Fast, Faster, Phage

Schneller Nachweis von Krankheitserregern in Milcherzeugnissen

Jennifer Zimmermann<sup>1</sup>, Dr. Jochen Klumpp<sup>2</sup>, Dr. Agnes Weiß<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. Martin J. Loessner<sup>2</sup> und Prof. Dr. Herbert Schmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie, Universität Hohenheim

<sup>2</sup> Institut für Lebensmittel, Ernährung und Gesundheit, ETH Zürich

**Durch Lebensmittel übertragene bakterielle Lebensmittelintoxikationen und Lebensmittel-Toxiinfektionen sind ein weltweites Problem und verursachen massive wirtschaftliche Schäden. Wissenschaftler des Instituts für Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie der Universität Hohenheim und des Instituts für Lebensmittelwissenschaften, Ernährung und Gesundheit der ETH Zürich nutzen in einem gemeinsamen Forschungsprojekt Bakteriophagen, die natürlichen Feinde der Bakterien, in Kombination mit molekularbiologischen Techniken, um die gefürchteten Erreger schnell und sicher im Lebensmittel zu identifizieren.**

### Bakteriophagen als Detektionssystem

Bakteriophagen (Kurzform: Phagen) sind Viren, die ausschließlich Prokaryoten befallen. Sie wurden vor rund 100 Jahren entdeckt und stellen die größte biologische Entität auf der Erde dar. Von Anfang an wurden Phagen mit wechselndem Erfolg zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Sie gerieten allerdings im Westen durch die Entdeckung der Antibiotika rasch in Vergessenheit. Heute setzt man „Phagen-Cocktails“ erfolgreich zur Kontrolle von Krankheitserregern in Lebensmitteln ein [1]. Phagen sind auch verantwortlich für die großen Durchbrüche in der Molekularbiologie im letzten Jahrhundert wie etwa die Entdeckung der Restriktionsenzyme. Überdies eröffnet die spezifische Erkennung des Bakteriums durch Bakteriophagen eine Reihe von Möglichkeiten zur Entwicklung effizienter Nachweismethoden für pathogene Mikroorga-

nismen. Bakteriophagen besitzen zwei Arten von hochspezifischen Erkennungsproteinen. Zum einen die Schwanzfasern (kurze und lange Fasern) (Abbildung 1), welche die initiale Anheftung an die Wirtszelle vermitteln und meist Zuckerreste oder Proteine in der Zellwand erkennen. Und zum anderen lytische Proteine (Endolysine), die am Ende des Infektionszyklus die Wirtszelle zerstören und ebenfalls eine hochspezifische Bindefunktion haben [2]. Endolysine lassen sich bei Gram-positiven Bakterien auch von außen zur gezielten Zerstörung von Bakterien einsetzen, bei Gram-negativen Bakterien verhindert dies die äußere Membran. Deshalb kommen hier die Schwanzfaser-Proteine zum Einsatz. Beiden Proteinen gemeinsam ist eine extrem hohe Affinität zum Zielmolekül (im picomolaren Bereich), welche Antikörpern weit überlegen ist. Der Einsatz zellwandbindender Phagenproteine für die Diagnostik von patho-

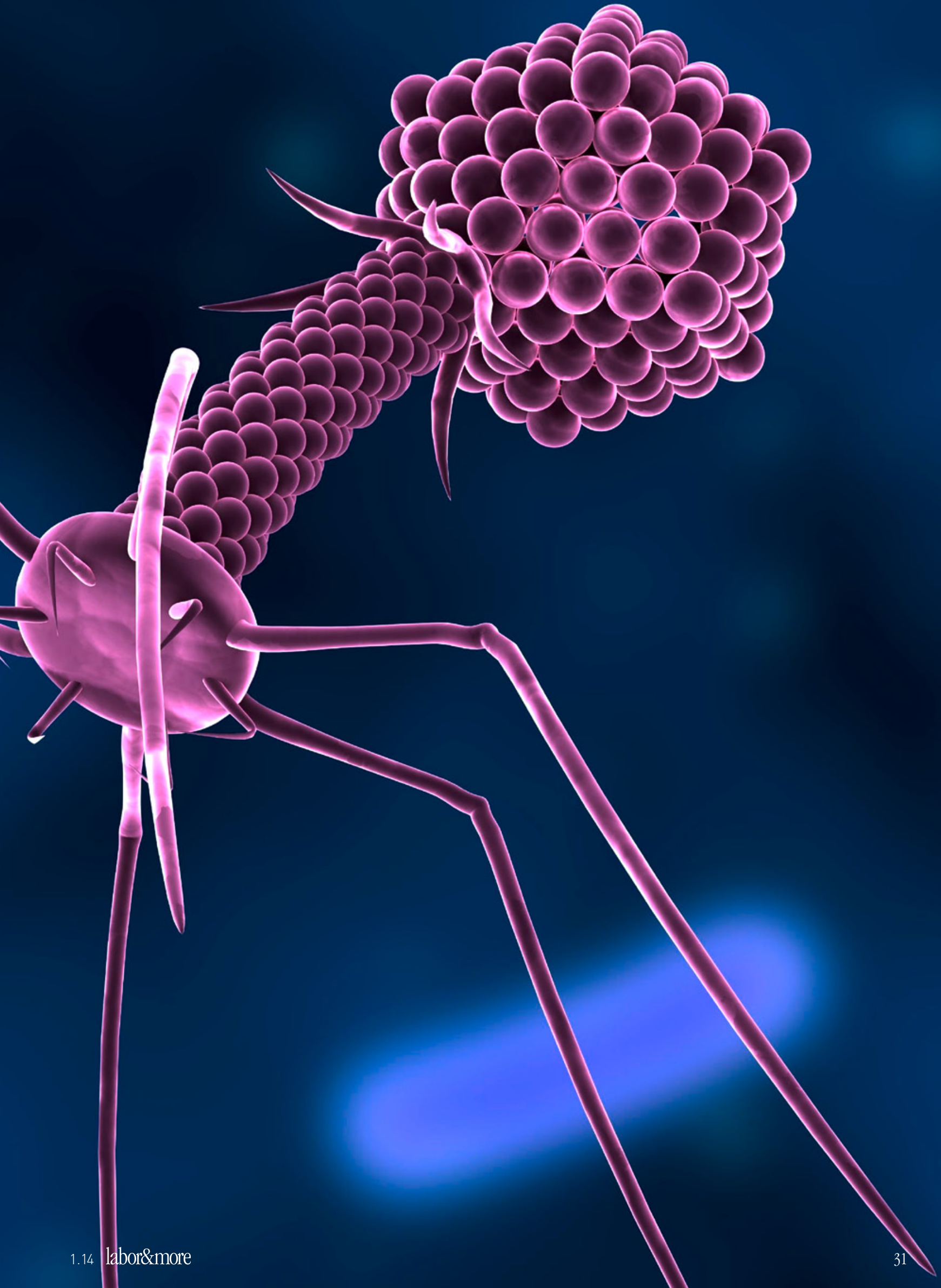
genen Mikroorganismen stellt bezüglich der Sensitivität und Spezifität einen enormen Zugewinn dar.

### Krankheitserreger in Milchprodukten

Bei Milch und Milcherzeugnissen spielen insbesondere Erreger wie *Cronobacter* spp., *Salmonella enterica* und der Sporenbildner *Bacillus cereus* eine Rolle. Auch Milcherzeugnisse wie Sahnepulver oder Molkenpulver können mit bakteriellen Krankheitserregern kontaminiert sein. Solche Produkte werden häufig als Zusatz für andere Lebensmittel eingesetzt. Ein schneller Ausschluss oder Nachweis von Erregern in diesen Produkten ist für deren Freigabe essenziell.

Das Genus *Cronobacter* besteht aus sieben Spezies und kann lebensbedrohliche Erkrankungen wie Meningitis, nekrotisierende Enterokolitis und Sepsis bei Säuglingen und Klein-





# food safety



**Herbert Schmidt**, Jg. 1961, promovierte nach seinem Studium der Biologie im Jahr 1992 an der Technischen Hochschule Darmstadt. Danach war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Hygiene und Mikrobiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg tätig, wo er sich im Jahr 1998 habilitierte. Von 2002 bis 2004 war er Universitätsprofessor (C3) für molekulare medizinische Mikrobiologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Technische Universität Dresden und wurde im Jahr 2004 als Universitätsprofessor (C4) an die Universität Hohenheim berufen. Dort ist er Inhaber des Lehrstuhls Lebensmittelmikrobiologie und aktuell geschäftsführender Direktor des Instituts für Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie.

**Jennifer Zimmermann**, Jg. 1984, studierte Agrarbiologie mit Abschluss Dipl.-Agr. Biol. an der Universität Hohenheim und promovierte dort seit November 2010 im Fachgebiet Lebensmittelmikrobiologie des Instituts für Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie über Schnellnachweismethoden für *Cronobacter* spp., *B. cereus* und *S. enterica*.

**Agnes Weiß**, Jg. 1974, studierte Lebensmittel- und Biotechnologie mit Abschluss Dipl.-Ing. an der Universität für Bodenkultur, Wien, Österreich, und promovierte dort im selben Fach 2004. Von 2005 bis 2007 war sie als Postdoc an der Universität Bayreuth, seit 2008 ist sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fachgebiet Lebensmittelmikrobiologie des Instituts für Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie der Universität Hohenheim tätig.

kindern verursachen. Ausbrüche sind zwar eher selten, aber in den meisten Fällen ist kontaminierte Säuglingsnahrung davon betroffen. Vertreter der Gattung *Cronobacter* haben die Fähigkeit, unter trockenen Bedingungen mehr als zwei Jahre zu überleben, weshalb eine Kontrolle des Keims von großer Bedeutung ist [3].

Vertreter der Spezies *Salmonella enterica* gehören zu den meist verbreiteten bakteriellen Erregern für Durchfallerkrankungen. Gefährdet für eine Kontamination mit *Salmonella enterica* sind vor allem rohe Eier, Milch und Milchprodukte. *Salmonella enterica* Infektionen bei Kleinkindern konnten in vielen Fällen mit kontaminierter Kleinkindernahrung in Verbindung gebracht werden [4].

*Bacillus cereus* ist als Erreger von Lebensmittelvergiftungen gefürchtet. Zwei Typen von Lebensmittelvergiftungen können verursacht werden, das Diarrhöe-Syndrom und das emetische Syndrom. Beide Formen verlaufen meist mild und selbstlimitierend. *B. cereus*-Sporen sind in geringer Zahl in nahezu allen Lebensmitteln vorhanden. Insbesondere Rohmilch, pasteurisierte Milch und Milchpulver sind in Ausbrüche verwickelt. Eine hohe Belastung weist dabei aber Säuglingsnahrung auf [5].

Das Auftreten von Krankheitserregern in Lebensmittelprodukten hat eine hohe wirtschaftliche Bedeutung, da es immer wieder zu teuren, imageschädigenden Rückrufaktionen kommen kann. Gerade für kleine und mittlere Unterneh-

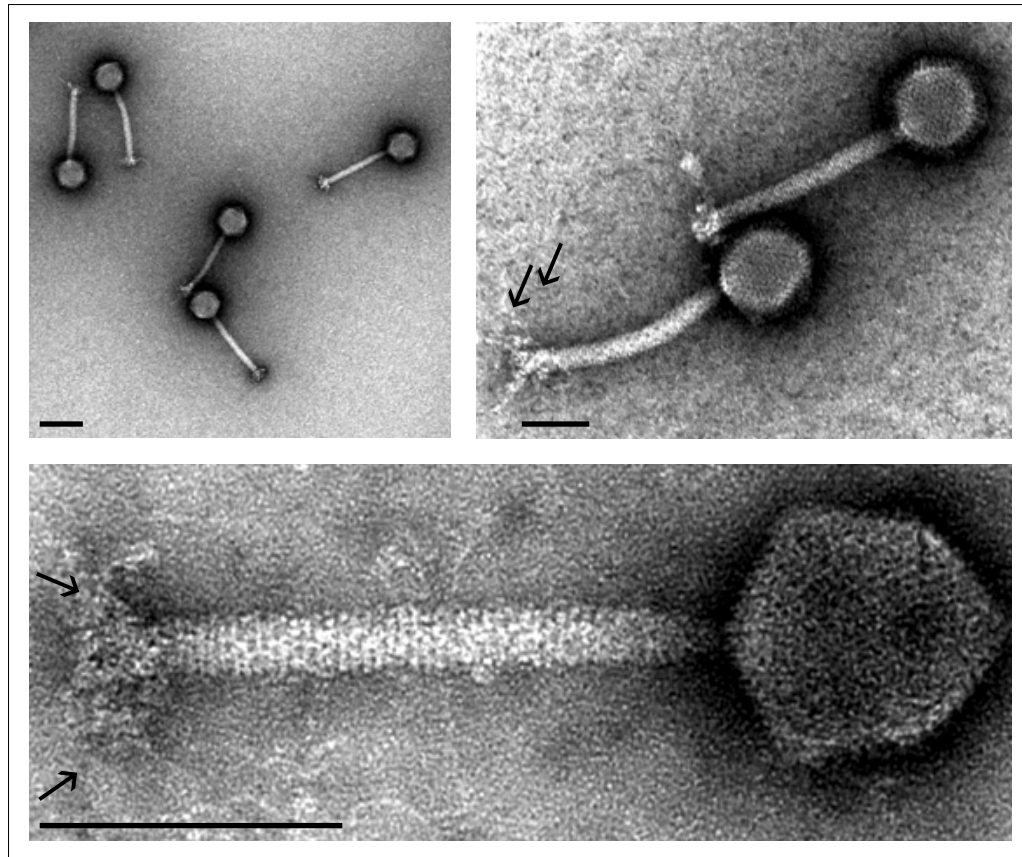
men können solche Vorfälle schnell existenzbedrohend werden. Der zuverlässige Nachweis dieser Bakterien in Lebensmitteln nach Standardmethoden dauert zwischen vier und sechs Tagen. Insbesondere für Produkte mit kurzer Haltbarkeit ist diese lange Zeitspanne problematisch. Eine Verkürzung der Nachweismethoden ist daher aus Verbraucher- und Produktsicherheitsgründen anzustreben.

## Stand der Forschung – Nachweisverfahren im Überblick

Konventionelle Nachweisverfahren für *Salmonella enterica*, *Cronobacter* spp. und *Bacillus cereus* bestehen im Regelfall aus einer Voranrei-

cherung, gefolgt von einer selektiven Anreicherung in speziellen flüssigen Nährmedien, der anschließenden Bestätigung auf festen Selektivmedien sowie biochemischen Tests für die endgültige Identifizierung der Organismen (Abb. 3). Für *Salmonella enterica* wird das amtliche Verfahren nach § 64 Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) (L 00.00-20, 2004-12) angewendet. Die Untersuchung auf *Cronobacter* spp. mit kulturtechnischen Methoden erfolgt derzeit nach ISO/TS 22964 IDF/RM 210:2006, welche bis zur Verdachtsdiagnose mindestens drei Tage, bis zur Speziesidentifikation fünf bis sechs Tage erfordert. Diese Methode stellt zwar ein offizielles Nachweisverfahren für die Industrie dar, jedoch steht eine Optimierung noch aus. Auch für *B. cereus* stehen erprobte Standardverfahren zum kulturellen Nachweis zur Verfügung (amtliche Sammlung § 35 LFGB, L 01.00-53: 1992, L 00.00-72:2000), dennoch fehlen generell alternative Methoden zum Schnellnachweis und zur Risikoabschätzung.

Modernere Methoden kombinieren zur Zeitersparnis kulturelle Verfahren mit einem PCR-Nachweis. Obwohl der alleinige Einsatz von molekularbiologischen Methoden zwar einen schnelleren Nachweis der Organismen ermöglicht als kulturbasierte Methoden, können diese Methoden nur als Indizienbeweise gelten und nicht zwischen lebenden und toten Organismen differenzieren. Außerdem benötigen sie ebenfalls zeitaufwändige Anreicherungsschritte, da die Nachweisgrenze durch die schwierige Matrix leider oft relativ hoch liegt. Die lange Zeitspanne bis zum sicheren Nachweis der Erreger bedeutet einen erheblichen ökonomischen und wirtschaftlichen Verlust, da sich entweder die



**Abb.1** Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Bakteriophagen. Die Schwanzfaser-Proteine sind (sofern sichtbar) mit Pfeilen markiert. Der Maßstab entspricht 100 nm.

Lagerzeit der Produkte bis zum Weiterverkauf verlängert oder es sogar zum Rückruf des entsprechenden Lebensmittels kommen kann. Eine schnellere und sichere Nachweismethode kann hier einen wesentlichen Anteil zur Lebensmittelsicherheit und der Minimierung wirtschaftlicher Verluste beitragen.

Das Forschungsziel dieses Kooperationsprojekts liegt deshalb in der Entwicklung eines mo-

dern molekularbiologischen Nachweisverfahrens, welches innerhalb von 24 Stunden eine Diagnose über das Vorhandensein des Keimes im Lebensmittel liefert. Die Forschungsarbeiten werden im Rahmen des vom Forschungskreis Ernährungsindustrie (FEI) geförderten Projekts „Optimierung von Nachweis und Differenzierung von *Salmonella enterica*, *Cronobacter sakazakii* und *Bacillus cereus* in Milch und

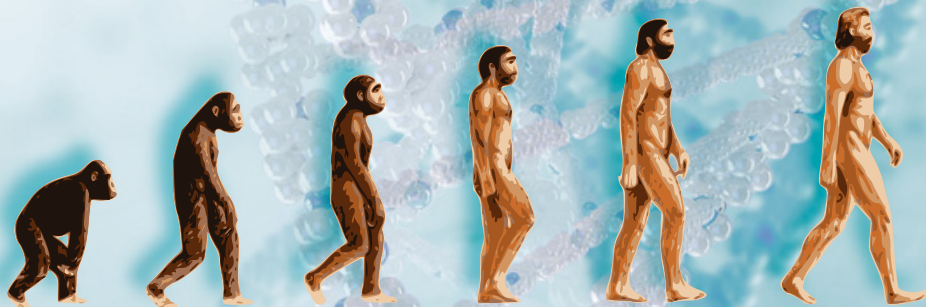
**CHROMTECH**

**EVOLUTION**

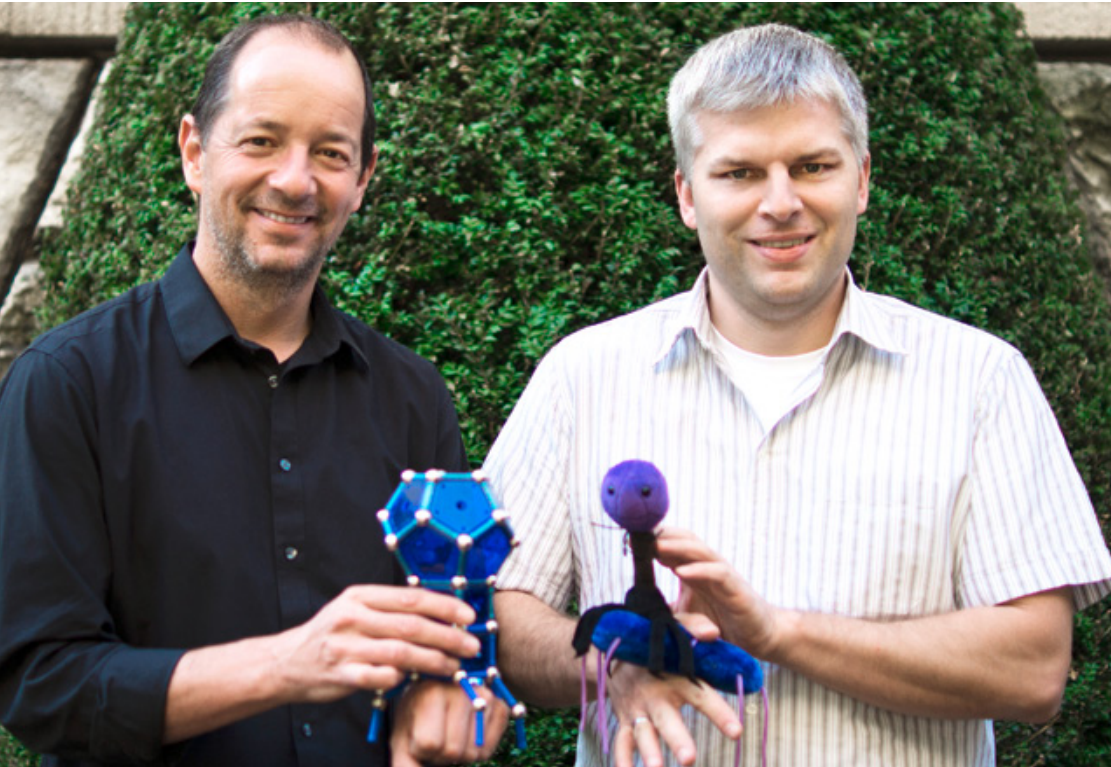
3

**TRIPLE QUADRUPOLE GC-MS/MS**

basierend auf dem neuen Agilent 5977 MSD



# food safety



**Martin Loessner**, Jg. 1963, studierte Biologie an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg, Deutschland. Nach einem Master-Abschluss in Biologie in Michigan, USA, promovierte er anschließend an der Technischen Universität München, gefolgt von weiteren Tätigkeiten als Postdoktorand und wissenschaftlicher Assistent. Nach Auslandsaufenthalten an der University of Nottingham, England, und an der Ben-Gurion-Universität in Israel wurde er nach seiner Habilitation im Jahr 2000 zum Privatdozenten für Mikrobiologie an der TU München ernannt. Im Anschluss an einen Aufenthalt als Gastprofessor an der University of California in Berkeley, USA, folgte er im April 2003 dem Ruf an die ETH Zürich auf die Professur für Lebensmittelmikrobiologie am Institut für Lebensmittelwissenschaften, Ernährung und Gesundheit. Seine Forschungsschwerpunkte sind mikrobielle Krankheitserreger in Lebensmitteln. Die wissenschaftlichen Arbeiten M. Loessners wurden mehrfach mit Preisen ausgezeichnet.

**Jochen Klumpp**, Jg 1976, studierte ab 1997 Biologie und Informatik an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und schloss 2002 mit einer Diplomarbeit in Bioinformatik am Institute of Bioinformatics and Systems Biology des Helmholtz Zentrum München ab. Danach promovierte er 2005 am Zentralinstitut für Ernährungs- und Lebensmittelforschung der TU München in Mikrobiologie. Von 2005 bis 2010 war er Postdoc und seit 2011 ist er Oberassistent am Labor für Lebensmittelmikrobiologie der ETH Zürich. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Molekularbiologie von Bakteriophagen und deren Anwendung im Lebensmittel.

Milcherzeugnissen durch den Einsatz von zellwandbindenden Phagenproteinen“ (AiF 16756 N) durchgeführt.

## Wege zu einem sicheren Lebensmittel – molekularbiologisches Nachweisverfahren

Durch die Zusammenarbeit der beiden Forschungsgruppen wird ein verbessertes Nachweissystem für pathogene Bakterien in Milchprodukten entwickelt. Die Methode kombiniert eine kulturelle Anreicherung, den Einsatz von hochspezifischen Bindeproteinen eines Bakteriophagen und einen Nachweis mittels Real-Time

PCR. Die Nachweiszeit kann dadurch auf unter 24 Stunden verkürzt werden (Abbildung 3).

Phagen(-proteine) erkennen Bakterien speziesspezifisch, teilweise sogar stammspezifisch. Bei der Suche nach geeigneten Proteinen werden ausschließlich Phagen mit einem breiten Wirtsspektrum benutzt, da die verwendeten Proteine nach Möglichkeit alle repräsentativen Vertreter der Zielgattung binden sollen. Die Bindeproteine aus verschiedenen geeigneten Phagen können recht einfach rekombinant in *E. coli* produziert werden. Sie werden mittels eines angehängten Biotin-Moleküls gerichtet und irreversibel an streptavidinbeschichtete Nanopartikel gebunden. Die Partikel binden ein bis meh-

rere Bakterien (Abb. 2) und lassen sich sehr einfach mithilfe eines Magneten konzentrieren und immobilisieren. Die Probe kann nach einigen Waschstufen sowie nach der Entfernung des Magneten direkt für den Nachweis eingesetzt werden. Die Identifikation erfolgt mittels spezifischer TaqMan Real-Time PCR. Um falsch positive Ergebnisse sicher ausschließen zu können, wird eine interne Amplifikationskontrolle verwendet.

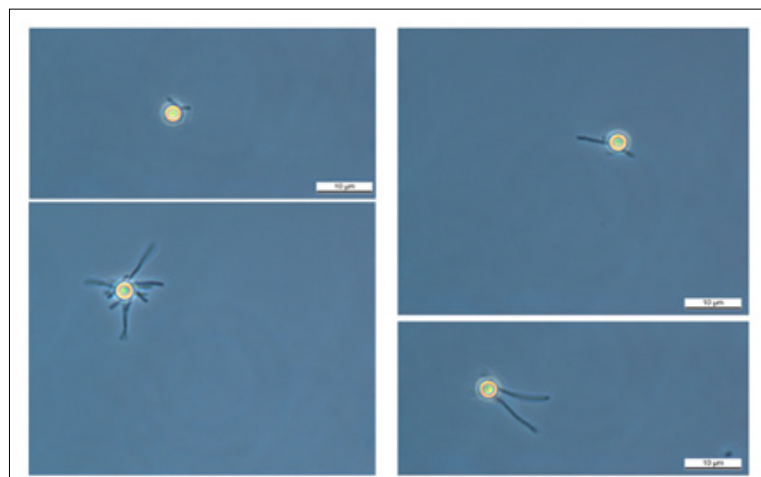
Dieses Verfahren lässt sich bei Milchpulvern mit einem geringen aW-Wert (0,20) und dehydrierten Bakterien erfolgreich einsetzen. Dabei spielt auch der Nachweis von geringen Bakterienkonzentrationen eine große Rolle. Die vorhandenen, noch lebenden Bakterien sind aufgrund der Trockenheit gestresst und weisen zunächst ein stark verlangsamtes Wachstum auf. Daher muss für den Nachweis eine längere Anreicherungszeit garantiert sein. Nur dann ist eine „Erholung“ der Bakterien möglich und ein sicherer Nachweis gewährleistet. Durch eine künstliche Kontamination von Säuglingsnahrung mit *C. sakazakii* kann der Nachweis von 0,01 Kolonien-bildenden Einheiten (KbE) gestresster Bakterienzellen mithilfe der entwickelten Real-Time PCR-Methode demonstriert werden.

Die Spezifität der neuen Methode wird also durch zwei Mechanismen sichergestellt. Zum einen binden Phagenproteine hochspezifisch nur an die gesuchten Bakterien, Kreuzreaktionen über Artgrenzen hinweg kommen kaum vor. Zum anderen wird im Assay ein spezifischer und schneller Nachweis der Bakterien mittels TaqMan Real-Time PCR nachgeschaltet. Des Weiteren werden die zeitaufwändigen Anreicherungsschritte massiv verkürzt.

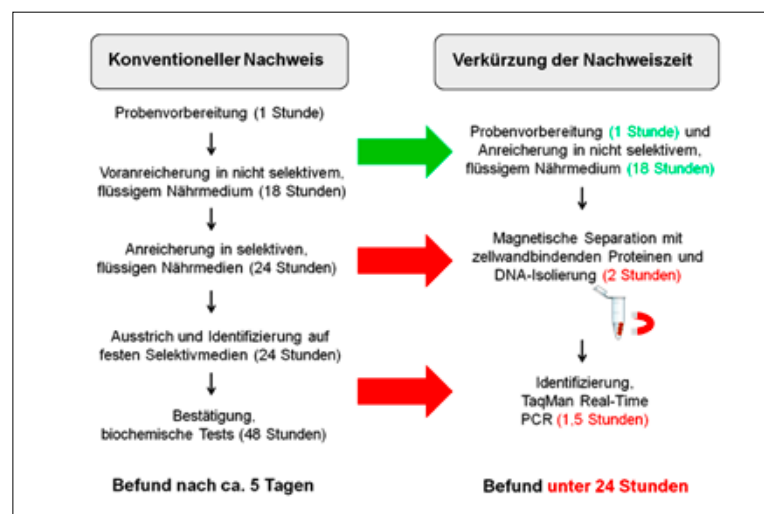
## Potenzial für die Diagnostik

Das im Rahmen des Kooperationsprojekts entwickelte Nachweissystem bietet große Vorteile gegenüber den etablierten Systemen. Die Anreicherung mithilfe beschichteter Nanopartikel kann 99% der Bakterien aus einer beliebigen Probe unter verschiedensten pH-Werten und Salzkonzentrationen und trotz des Vorhandenseins einer Begleitmikrobiota aus nahe verwandten Keimen sicher nachweisen. Der Nachweis von 0,01 KbE gestressten Bakterien ist mittels des nachgeschalteten PCR-Assays möglich.

Die Methode ist schnell, zielführend und spezifisch. Für die Umsetzung im industriellen Labor muss außer einem Real-Time-PCR-Gerät (welches oft bereits vorhanden ist) kein zusätzliches Gerät angeschafft werden. Die Durchführung erfordert kein speziell ausgebildetes Personal und die Komponenten des Detek-



**Abb.2** Mit Phagenprotein beschichtete paramagnetische Nanopartikel binden Zellen von *Salmonella enterica*.



**Abb.3** Schema des konventionellen Nachweisverfahrens und der Verkürzung der Nachweiszeit von bakteriellen Krankheitserregern in Milch und Milcherzeugnissen.

tionssysteme können kostengünstig in entsprechenden Mengen hergestellt werden. Diese sind bei geeigneter Lagerung im Kühlschrank Wochen oder Monate haltbar. Mit dieser Methode lassen sich leicht verderbliche Lebensmittel auf pathogene Bakterien untersuchen, bevor sie in den Handel gelangen. Das Nachweissystem ist außerdem relativ einfach erweiterbar, um auch für die Detektion von anderen Bakterienarten eingesetzt werden zu können.

Die bisher entwickelte Methodik übertrifft bereits in Teilen die gesetzlichen Vorgaben bezüglich der Nachweisgrenze für den Nachweis von pathogenen bakteriellen Keimen im Lebensmittel. So ist es beispielsweise möglich, eine einzelne KbE von *Salmonella* aus 1 ml Lebensmittel mit 99%iger Wahrscheinlichkeit zu detektieren. Damit eignet sich das Verfahren grundsätzlich zum Einsatz in der industriellen Diagnostik.

→ [herbert.schmidt@uni-hohenheim.de](mailto:herbert.schmidt@uni-hohenheim.de)

→ [jochen.klump@hest.ethz.ch](mailto:jochen.klump@hest.ethz.ch)

→ [martin.loessner@ethz.ch](mailto:martin.loessner@ethz.ch)

#### Literatur

- [1] Hagens, S. and Loessner, M.J. (2010), *Curr. Pharm. Biotechnol.* 11, 58–68
- [2] Kretzer, J.W. et al. (2007), *Appl. Environ. Microbiol.* 73, 1992–2000
- [3] Arku, B. et al. (2008), *Int. J. Dairy Technol.* 61, 102–108
- [4] Cabill, S.M. et al. (2008), *Clin. Infect. Dis.* 46, 268–273
- [5] Becker, H. et al. (1994), *Int. J. Food Microbiol.* 23, 1–15

Foto: © panthermedia | Sebastian Kaultzki

# Willkommen in Ihrem Erfolgslabor.

Instrumentelle Analytik | Labortechnik | Biotechnologie | analytica Conference



## Internationale Spitze in den Bereichen Analytik, Labortechnik und Biotechnologie.

- Treffen Sie die internationalen Key Player aus Praxis und Wissenschaft in fünf Hallen.
- Erleben Sie reale Laborwelten in drei Live Labs, unter anderem zum Thema Lebensmittel- und Kunststoffanalytik sowie Gen- und Bioanalytik.
- Erfahren Sie alles zum Thema Arbeitsschutz und -sicherheit.
- Seien Sie auf der analytica Conference dabei, wenn die wissenschaftliche Top-Elite in den Dialog tritt.

Informationen  
und Tickets unter  
[www.analytica.de/  
tickets](http://www.analytica.de/tickets)

**1.–4. April 2014**  
Messe München

24. Internationale Leitmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica Conference



**analytica**



**Regina Römling** ist Chemikerin mit Schwerpunkt Biochemie (Westfälische Wilhelms-Universität Münster). Seit 2007 ist sie bei der Tosoh Bioscience GmbH, Stuttgart als Produktmanagerin für Chromatografieprodukte (HPLC-Säulen und Prozessmedien) und Marketingmanagerin tätig. Ihr Hintergrund umfasst fünf Jahre Forschungstätigkeit im Bereich Molekularbiologie an der Universitätsklinik Münster und 15 Jahre Berufspraxis im Bereich Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie.



**Judith Vajda** studierte Technische Biologie mit Schwerpunkt Immunologie an der Universität Stuttgart. Ihre Diplomarbeit befasst sich mit der Entwicklung einer Plattform zur Aufreinigung von monoklonalen Antikörpern. Seit 2010 ist sie als Applikationsspezialistin bei der Tosoh Bioscience GmbH tätig. Ihr Arbeitsschwerpunkt liegt in der Entwicklung von Methoden für die analytische Chromatografie und die Prozess-Chromatografie.

## Weniger ist mehr!

Was man bei der SEC-Analyse von Proteinen beachten sollte

Judith Vajda & Regina Römling, Tosoh Bioscience GmbH

**Analytische Größenausschlusschromatografie (Size Exclusion Chromatography, SEC) ist die Methode der Wahl, wenn Moleküle anhand ihrer Größe getrennt oder charakterisiert werden sollen. Die Technik nutzt (U)HPLC-Säulen, die mit hochporösen Partikeln gepackt sind. Abhängig von der Größe des Moleküls kann dieses vollständig, teilweise oder gar nicht in die Poren eindringen und durchläuft einen entsprechend längeren oder kürzeren Weg. Größere Moleküle eluieren zuerst, die kleinsten Moleküle zuletzt.**

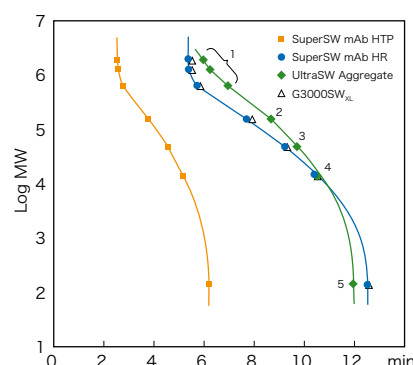
Die Größe der einzelnen Moleküle kann durch Vergleich mit einer Messung bekannter Standards bestimmt werden. Aus den Molmassen der Standards und der jeweiligen Retentionszeit wird eine Kalibrierkurve für die benutzte Säule erstellt, mit der dann die Molmassen unbekannter Proben bestimmt werden können. Abbildung 1 zeigt die Kalibrierkurven für eine Serie von SEC-Säulen, die speziell für die Antikörperanalytik entwickelt wurden, im Vergleich zur TSKgel G3000SWXL-Säule, die als Goldstandard für diese Anwendung angesehen wird.

Bei der wässrigen SEC zur Analyse von Proteinen steht insbesondere in der Qualitätskontrolle von biologischen Arzneimitteln nicht die Bestimmung der Molmasse, sondern die Quantifizierung der Komponenten (Wirkstoff, Verunreinigungen, Fragmente oder Aggregate) im Vor-

dergrund. Hier werden Proteinstandards vor allem für Systemeignungstests verwendet. Die folgenden Beispiele zeigen, was bei der Wahl von Standards und Methodenparametern in der SEC beachtet werden sollte.

### Die SEC-Kalibrierung

Da in der SEC Moleküle nur entsprechend ihres hydrodynamischen Volumens getrennt werden, sollten die Standardmoleküle und die zu analysierende Proben möglichst ähnlich sein. Daher sollten in der Proteinanalytik idealerweise Proteinstandards und nicht die in der wässrigen SEC üblichen Polyethylenglykolstandards genutzt werden. Ready-to-use-Kits wie der Fluka Protein-Standardmix für SEC sind einfach in der Anwendung und bieten eine gute Abdeckung



← **Abb. 1** Kalibrierkurven von SEC Säulen für Proteintrennungen TSKgel SuperSW mAb HTP 4,6x150mm, TSKgel SuperSW mAb HR, TSKgel UltraSW Aggregate & TSKgel G3000SWXL, alle 7,8x300mm; mobile Phase: 0,2 M Natriumphosphatpuffer, pH 6,7, 0,05% Natriumazid; Injektionsvol.: 10µL; Flussrate: 0,35ml/min (4,6mm ID), 1ml/min (7,8mm ID); UV @ 280nm; Probe: Protein Standard Mix 15–600kDa (Fluka P/N 69385, 15–600kDa [Thyroglobulin (640kDa), γ-Globulin (155kDa), Ovalbumin (47kDa), Ribonuclease A (13,7kDa), p-Aminobenzoesäure])

des Molmassenbereichs, in dem viele therapeutische Proteine liegen, die üblicherweise mit TSKgel G3000SWXL oder TSKgel SuperSW mAb-Säulen analysiert werden. Ein Beispiel sind monoklonale Antikörper (mAb) und deren Fragmente bzw. Di-/Trimere.

### Die Probe

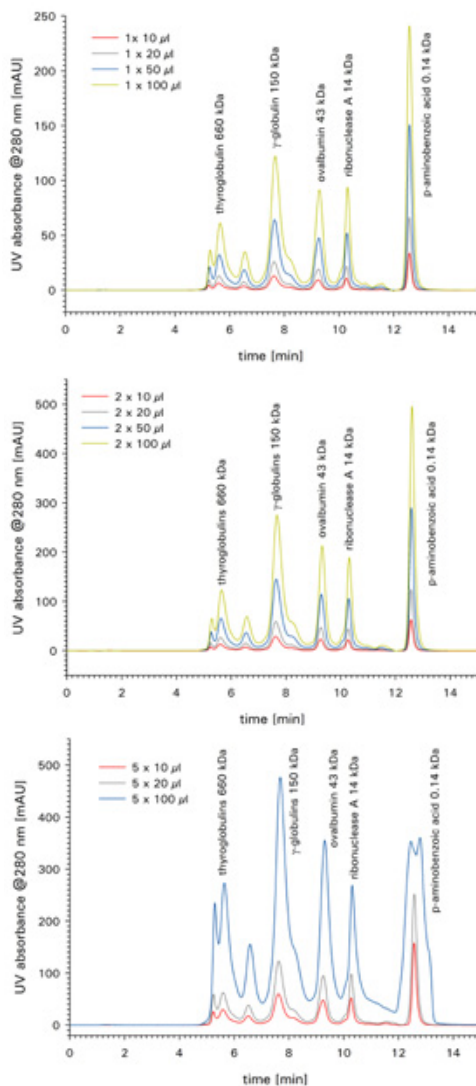
Für die Qualität eines SEC-Chromatogramms sind neben der mobilen und stationären Phase auch die aufgebrauchte Probenmenge und das Injektionsvolumen entscheidend. Durch Überladen der Säule wird die Auflösung verringert und es kann zu Retentionszeitverschiebungen und damit zu falschen Molmassenbestimmungen kommen. In Abbildung 2 ist der Effekt unterschiedlicher Injektionsvolumina und Probenkonzentrationen auf die Trennung eines Proteingemisches auf einer TSKgel SuperSW mAb HR- Säule gezeigt. Der Proteinstandard wurde dazu in 200 µL (5x), 500 µL (2x) und 1000 µL (1x) Wasser gelöst. Bei der höchsten Konzentration und dem größten Injektionsvolumen werden die Peaks nicht vollständig getrennt.

Diese Ergebnisse zeigen, wie wichtig passende Injektionsvolumen und Probenkonzentration für die Trennung sind. Permanente Überladung kann darüber hinaus die Säule vorzeitig altern lassen. Eine 7,8 x 300 mm-SEC-Säule liefert die besten Ergebnisse, wenn die Probe in einem Volumen von bis zu 20 µL mit einer Konzentration von 1–5 mg/ml aufgebracht wird.

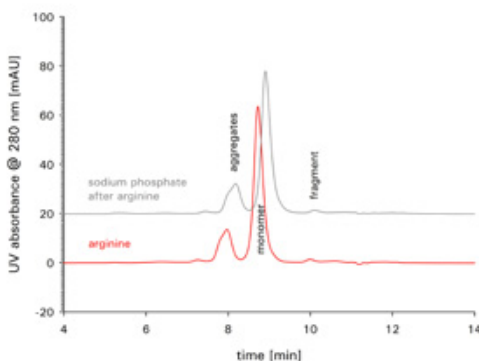
### Die mobile Phase

Generell sollten bei Kalibrierungen oder System-eignungstests die gleichen Bedingungen wie bei der eigentlichen Analyse vorherrschen. Obwohl die mobile Phase in der SEC nicht so großen Einfluss auf die Retention hat wie bei adsorptiven Chromatografiemethoden, kann ein Wechsel des Puffersystems auch hier die Retention beeinflussen. Arginine wird z.B. gerne als Additiv bei der Analyse des Aggregatgehaltes von Antikörperpräparaten genutzt, da es Wechselwirkungen der hydrophoberen Antikörperaggregate mit der stationären Phase verhindert. Abbildung 3 illustriert den Effekt der Zugabe von 200 mM Arginine zur mobilen Phase für die Trennung eines aggregierten monoklonalen Antikörpers. Die Retentionszeitverschiebung durch Zugabe von Arginin würde z.B. eine Molmassenbestimmung verfälschen, wenn bei der Erstellung der Kalibrierung kein Arginin zugesetzt worden ist.

Diese Beispiele zeigen, wie wichtig die Wahl der optimalen Säule, der Referenzstan-



**Abb.2** Einfluss der Probenmenge Säule: TSKgel SuperSW mAb RH, 7,8x300mm; Probe: Protein Standard Mix 15–600kDa (Fluka); Injektionsvolumina: 5–100 µL; Standardkonzentration: 1x, 2x, 5x; Mobile Phase: 0,2M Natriumphosphatpuffer, pH 6,7 mit 0,2M Natriumsulfat. Flussrate: 1 ml/min; UV @280 nm.



**Abb.3** Einfluss der mobilen Phase Mobile Phase: Natriumphosphatpuffer mit 0,2 M Arginin (rot), Natriumphosphatpuffer mit 0,2M Natriumsulfat (grau); Säule: TSKgel UltraSW Aggregate; Flussrate: 1 ml/min; Probe: mAb 100 µg; Injektionsvol.: 20 µL; UV @ 280 nm.

dards, der Methodenparameter und Probenmengen auch bei einer scheinbar einfachen Chromatografiemethode wie der Größenaus-schlusschromatografie ist. Die Wahl etablierter (U)HPLC-Säulen und Methoden erleichtert den Einstieg in die SEC-Trennungen von Proteinen.



Denken Sie bei Honig nur an Frühstück?

## ► Pumpen

Dosieren von Flüssigkeiten nach Maß

Pumpen finden vielfältig Anwendung in der Lebensmittel-, chemischen und pharmazeutischen Industrie.

Finden Sie die passende Pumpe für Ihren Bedarf, z.B. das Dosieren ...

- unter hohem Druck
- mit großer Genauigkeit
- von aggressiven Medien
- bei tiefen Temperaturen und von Flüssiggasen
- bei hohen Temperaturen
- von hochviskosen Medien, z. B. Honig

Welche Pumpe trifft Ihren Geschmack?



[www.knauer.net/dosing](http://www.knauer.net/dosing)

→ [regina.roemling@tosoh.com](mailto:regina.roemling@tosoh.com)

## Grünes Licht für sicheres Wägen

Höchste Prozesssicherheit und effiziente Arbeitsabläufe

**Analysenwaagen stehen am Anfang jeder Messkette und sind sozusagen das Herzstück aller quantitativen Analysen, die in regulierten GxP-Laboreinrichtungen durchgeführt werden. Am Anfang jedes Experimentes steht das Wägen, das die Qualität jeder Analyse entscheidend beeinflusst. Genaues Wägen ist eine wesentliche Voraussetzung für die nachfolgenden Schritte vieler Laborprozesse. Insbesondere bei der Vorbereitung von Referenzstandards für Analysen, beim Wägen von Probenaliquoten und bei der Herstellung von Puffern oder Normlösungen bestimmt genaues Wägen die Güte der Analysenergebnisse nachhaltig. Wägefehler haben gravierende Auswirkungen auf die gesamte Laborarbeit, die Fehler ziehen sich durch sämtliche nachfolgenden Arbeitsschritte und Fehlersuche kostet Zeit und verschwendet Ressourcen.**

### Präzision und Konformität

Um verschiedenste Wägevorgänge fehlerfrei durchführen zu können, muss die Analysenwaage ordnungsgemäß installiert und durch regelmäßige nachweisbare Routineprüfungen kontrolliert werden. Auf die Frage, wie ein Labor die Präzision der Analysenwaage und ihre Konformität mit regulatorischen Anforderungen sicherstellen kann, bietet Mettler-Toledo mit der neuen Excellence Plus-Analysenwaagenreihe eine hilfreiche Antwort.

Im Terminal der neuen XPE/XSE-Analysenwaagen der Excellence-Serie ist ein Statuslicht integriert, das auf einen Blick erkennen lässt, ob alle Parameter der Good Weighing Practice innerhalb der akzeptablen Bereiche liegen. Ist dies nicht der Fall, wird der Bediener darüber informiert, dass die Waage nicht einsatzbereit ist. Das Statuslicht basiert auf dem Prinzip einer Verkehrsampel:

- ▶ Rot weist auf einen Fehler hin. Die Waage darf nicht verwendet werden, bis der Fehler behoben wurde.
- ▶ Gelb zeigt eine Warnung an, beispielsweise wenn die TestManager-Funktion eine Prüfung der Waage ausgelöst hat oder eine Neukalibrierung ansteht. Die Waage kann in diesem Fall weiter verwendet werden, muss aber zeitnah gewartet werden.
- ▶ Grün zeigt an, dass die Waage einsatzbereit ist. Der Wägeprozess kann problemlos durchgeführt werden.

Die mit dem Statuslicht verbundenen Sicherheitsfunktionen gewährleisten die Genauigkeit und Präzision der Messung. Diese Funktionen sind LevelControl, TestManager und FACT advanced. Diese werden im Folgenden ausführlicher behandelt.

### LevelControl

Eine nivellierte Waage ist eine grundsätzliche Voraussetzung für genaues Wägen, insbesondere beim Wägen von kleinen Probenmengen oder Referenzstandards. Normalerweise befindet sich auf der Rückseite einer Analysenwaage eine Nivellierkontrolle. Dort ist sie jedoch schlecht zu sehen, gerade wenn sich die Waage in einem Abzugsschrank befindet oder der Platz beschränkt ist. In vielen Labors muss die Waage und der umgebende Bereich routinemäßig gereinigt werden, um potenzielle Verunreinigungen zu eliminieren. Wird die Waage anschließend nicht richtig platziert oder nicht ordnungsgemäß nivelliert, sorgt eine als LevelControl bezeichnete Funktion für Wägesicherheit.

Diese Funktion erkennt automatisch und kontinuierlich, ob die Waage ordnungsgemäß ausgerichtet ist. Ist dies nicht der Fall, wird der Bediener durch ein rotes Anzeigesignal ge-





Scannen Sie die QR-Codes und erfahren Sie mehr über die intelligenten Funktionen StatusLight (links) und StaticDetect (rechts).

# good weighing pra

warn. Stellt die LevelControl-Funktion fest, dass die Waage nicht richtig nivelliert ist, wird auf dem Bildschirm eine Warnung mit einem Statussymbol in der oberen rechten Ecke angezeigt und zusätzlich ein Warnton ausgegeben. Auf dem Terminalbildschirm wird anschließend eine grafische Nivellierkontrolle mit einer roten Libelle angezeigt. Da die Nivellierung der Waage in Echtzeit erfolgt, wechselt die Libelle zunächst auf Gelb und dann auf Grün, wenn die Waage korrekt ausgerichtet ist. Das Statuslicht vorne an der Waage zeigt dieselbe Sequenz an. Die Warnung und die Korrektur der Nivellierung werden in der Waage aufgezeichnet. Der Bediener kann diese Informationen bei Bedarf ausdrucken, wenn die LevelControl-Funktion in Kombination mit TestManager verwendet wird. Ist die Waage mit einem LIMS oder ELN-System verbunden, ist es in Verbindung mit der Software für externe LabX-Waagen möglich, die Nivellierinformationen an die Datenbank der Anwendungen zu übergeben. Selbstverständlich ist die physische Nivellierkontrolle immer verfügbar, um die Funktion der Software zu kontrollieren oder für den Fall, dass die Software ausfällt.

## Interne Justierung einer Analysenwaage: proFACT und proFACT advanced

FACT ist ein Akronym für Fully Automated Calibration Technology, d. h. vollständig automatisierte Justiertechnologie. Die größte Fehlerquelle einer Analysenwaage sind Schwankungen der Umgebungstemperatur. FACT ist ein Mechanismus, der es der Analysenwaage mit einem Satz integrierter werkseitig kalibrierter Gewichte ermöglicht, die Mess-Drift durch Temperaturschwankungen zu eliminieren.

Es ist möglich, die Waage mit integrierten Gewichten zu justieren. Der Bediener kann dabei das Intervall der Prüfung und Justierung definieren. In der Analysenwaage befindet sich ein Temperatursensor, den der Bediener einstellt, um eine interne Justierung auszulösen. Wenn die Umgebungstemperatur also um einen benutzerdefinierten Wert steigt oder fällt, beispielsweise 1 bis 3°K, kann die Waage automatisch eine interne Justierung starten, um die Genauigkeit zu gewährleisten. Anschließend leuchtet das Statuslicht kontinuierlich grün.

Es gibt zwei Justierungstypen:

- ▶ proFACT ist eine benutzerdefinierte interne Justierung, die von den Parametern Zeit und Temperatur ausgelöst wird und höchste Prozesssicherheit bietet.
- ▶ Die Funktion proFACTAdvanced bietet die Möglichkeit, die Veränderung seit der letzten FACT-Justierung bis zur anstehenden Justierung zu messen. (Somit stehen „Vorher“- und „Nachher“-Kalibriermesswerte einer Analysenwaage zur Verfügung.)

Mit diesen Daten stehen Informationen für den Zeitpunkt vor und nach den Waagenmessungen bereit, die zeigen, mit welchen Werten das Instrument justiert wurde. Darüber hinaus kann der Bediener Grenzwerte für Warnungen und Aktionen festlegen und bestimmen, wann die Prüfung als erfolgreich oder fehlgeschlagen gilt. Der Analyst kann diese Informationen ausdrucken, abzeichnen und in das Waagenprotokoll einfügen.

Mit diesen Funktionen hat der Bediener die Möglichkeit, eine Prüfung der Waagenempfindlichkeit und der Nichtlinearität zu planen, wenn

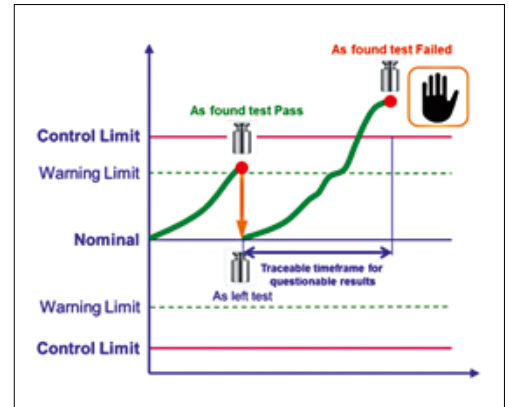
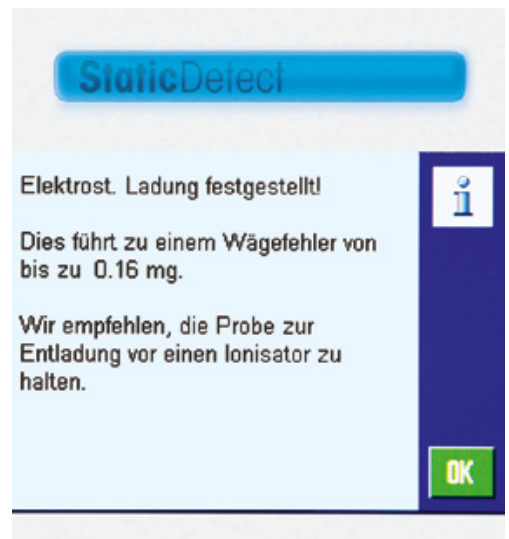


Abb. 1 Warn- und Kontrollgrenzen der externen Waagenkalibrierung



Die StaticDetect-Technologie erkennt elektrostatisch geladene Proben und/oder Probenbehälter. Der Wägefehler wird erkannt und bei einer Überschreitung des benutzerdefinierten Grenzwertes eine Warnung ausgegeben. Um die höchste Prozesssicherheit zu garantieren, kann die Freigabe des Wägeresultats blockiert werden.



## BIOTECH CHINA 2014

The All China Biotech Conference & Exhibition  
May 14th-16th, 2014 | Nanjing

YOUR GATEWAY  
TO THE NO. 1  
BIO TECHNOLOGY  
BASE IN CHINA

sich die Umgebungstemperatur um einen vordefinierten Wert ändert oder ein vordefinierter Zeitraum abläuft (siehe Abb. 1). Das heißt, die Waage kann automatisch justiert werden, um sicherzustellen, dass sie innerhalb der festgelegten Grenzen wägt. Dank der neuen proFACTAdvanced-Funktion können OOS- oder OOT-Resultate vermieden oder reduziert werden.

## TestManager

Eine weitere Möglichkeit, um bei Waagenprüfungen die Genauigkeit und Konformität zu gewährleisten, ist die TestManager-Funktion der Excellence-Analysenwaagen XPE und XSE. Regulierte Labors verwenden externe Massensätze, um sicherzustellen, dass die Waage noch die vordefinierten Grenzwerte erfüllt. Dieser Vorgang wird durch eine Arbeitsanweisung geregelt. Mit TestManager kann ein autorisierter Bediener die Massen für externe Prüfungen speichern und registrieren, dabei Informationen wie Nummer, Klasse (z. B. E2, F1), Nennmasse und kalibrierte Masse, Toleranz, Gewichtssatznummer sowie das Datum der Neukalibrierung eingeben.

Anschließend werden die Schritte der Arbeitsanweisung in der Waage definiert, damit die Anweisungen auf dem Bildschirm in der korrekten Abfolge angezeigt werden, um den Analysten durch die Prüfung zu führen und so die Konformität mit der Arbeitsanweisung sicherzustellen. Die Zeiten für die Wiederholbarkeits- und Empfindlichkeitsprüfungen werden in der Waage programmiert, damit die Prüfungen in den vordefinierten Intervallen erfolgen. Diese Prozeduren sind durch Administratorrechte geschützt, sodass nur autorisierte Personen diese ändern können. Somit wird die Konformität mit der Arbeitsanweisung erzwungen, indem sichergestellt wird, dass der durchgeführte Prozess dem dokumentierten Prozess entspricht.

Ist eine Kalibrierung fällig, schaltet TestManager das Statuslicht auf Gelb, um den Bediener über die anstehende Kalibrierung zu informieren. Für normale Aufgaben kann die Waage jedoch weiterhin verwendet werden. Ist die Kalibrierung überfällig, wechselt das Statuslicht auf Rot und die Waage kann gesperrt werden, um eine externe Kalibrierung zu erzwingen.

## Herausforderungen im GxP-Labor meistern

Regulierte Labors sehen sich heutzutage dem Druck ausgesetzt, ihre Analysenwaagen für präzise Wägungen einzustellen, Laborkontrollen zu vermeiden und gegenüber Kontrolleuren behördlicher Stellen nachzuweisen, dass sie den Prozess überwachen und kontrollieren. Um Laborbetreibern zu helfen, diese Herausforderungen zu meistern, hat Mettler-Toledo die Excellence Serie von Analysenwaagen entwickelt, die sich durch folgende Funktionen und Ausstattungsmerkmale auszeichnen:

- ▶ Das Statuslicht auf der Vorderseite der Bedienkonsole leuchtet grün, um Bedienern anzuzeigen, dass alle wichtigen Funktionen des Instruments überwacht und die zulässigen Grenzwerte nicht überschritten werden. Wechselt das Licht auf Rot, ist dies ein Hinweis dafür, dass der Bediener ein Problem beheben muss, um sicher fortfahren zu können.
- ▶ Die Steuerung der Funktionen für die interne Justierung der Waage ist jetzt benutzerdefiniert. Der Temperaturlöser für eine interne Justierung ist zwischen 1–3°K einstellbar. Darüber hinaus werden die „Vorher“- und „Nachher“-Resultate einer internen Justierung für Prüfzwecke aufgezeichnet.
- ▶ TestManager definiert die zu verwendenden Massen für die externe Kalibrierung, die Akzeptanzgrenzen der Resultate und das Zeitinter-

vall bis zur nächsten Kalibrierung. Gemeinsam gewährleisten diese Funktionen die Messgenauigkeit und -zuverlässigkeit der Analysenwaage für regulierte Labors und geben bei Kontrollen Sicherheit.

Mit diesen neuen Waagenfunktionen haben Labore jederzeit die Kontrolle über ihre Wägeprozesse. Noch wichtiger ist jedoch, dass Wägefehler vermieden werden, die zu OOS-, OOT- oder OOE-Resultaten (Out-of-Specification, Out-of-Trend, Out-of-Expectation) führen können. Mit diesen Analysenwaagen kann folglich Zeit und Arbeit eingespart werden, da Labornachforschungen infolge unsachgemäßer Verfahren vermieden werden.

Die neue StaticDetect-Sensortechnologie stellt sicher, dass die Wägeregebnisse nicht durch elektrostatische Aufladung verfälscht werden. Intelligente Waagenausstattungen wie die RFID-Lese- und Schreibfunktionen und die integrierten Funktionen zur Verwaltung von Routineprüfungen vereinfachen nicht nur alltägliche Aufgaben und die Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften, sondern sorgen auch für Prozesssicherheit.

Erfahren Sie mehr unter

→ [www.mt.com/green-light](http://www.mt.com/green-light)

Quelle: Auszüge aus Whitepaper „Grünes Licht für sicheres Wägen“ von Mettler-Toledo



## Gekonnt und sicher !

SICHERHEITS-FLÜSSIGKEITSABSAUGSYSTEME BVC MIT NEUEM HANDGRIFF VHC<sup>PRO</sup> FÜR ZELLKULTURLABORE



- sicheres Absaugen von bioaktiven Flüssigkeiten - modular für alle Ansprüche
- ergonomisches und funktionelles Design von Handgriff und Gerät
- mehr Sicherheit für ihre Mitarbeiter



VACUUBRAND GMBH + CO KG  
Alfred-Zippe-Straße 4 · 97877 Wertheim  
T +49 9342 808-5550 · F +49 9342 808-5555  
info@vacuubrand.com · www.vacuubrand.com

Vakuumentchnik im System

aus der Industrie

## Nichtinvasive Krebserkennung

Neue Anwendung für die Mikroskopie

**Krebs begleitet die Menschheit seit ihren Ursprüngen. Ein nichtinvasives, mikroskopbasiertes Untersuchungsverfahren zeigt in den Forschungen des Onkologen Dr. Leo Habets aus Aachen ein revolutionierendes Potenzial, die Zusammenhänge der Erkrankung zu erforschen, besser zu verstehen und daraus Therapieansätze zu entwickeln. Mikroskopbasiertes High-Content-Screening-System in der klinischen Grundlagenforschung: Kann ein nichtinvasives Verfahren die Biopsie ersetzen?**

### 2.000 Jahre Suche

Hippokrates, Stammvater der Medizin, beschrieb Geschwulste, deren Blutgefäße sich in alle Richtungen erstrecken und wie die Beine des Krebses angeordnet sind. Die Krankheit hatte ihren Namen. Diagnostik und Therapie machten nur langsam Fortschritte. Krebs entstehe durch einen Überschuss an „schwarzer Galle“, der Melancholia, so glaubte man die nächsten 2.000 Jahre. Mangels Empirie florierte über einen sehr langen Zeitraum die Metaphysik. Heute sucht niemand mehr nach schwarzer Galle. Doch die Mechanismen, durch die sich Krebszellen entwickeln und verbreiten, bleiben in großen Teilen rätselhaft. So beobachten Forscher, dass Krebspatienten zunächst gut auf moderne Behandlungsverfahren mit monoklonalen Antikörpern ansprechen. Manche Patienten erleiden jedoch Rezidive, Rückfälle mit neuen Metastasierungen, nachdem die Krankheit schon besiegt schien. Warum und wie entstehen diese neuen Metastasen? Gibt es Warnsignale und Frühindikatoren, die auf Gefahren hinweisen?

### Empirische klinische Grundlagenforschung

Mit diesen Fragen beschäftigt sich der Onkologe Dr. Leo Habets aus Aachen. Täglich untersucht er Proben von Krebspatienten in einem Aachener Labor, finanziert vom Verein METARES e.V., dem „Verein zur Förderung der Diagnostik und Therapie des Krebses im Stadium der Mikrometastasierung“. Im Zentrum seiner Arbeit steht das Monitoring des Therapieerfolges bei Brustkrebspatientinnen. Der Weg zum Ziel heißt empirisch-klinische Grundlagenforschung, die Indikatoren für Metastasen, ihre Verbreitungswege und -mechanismen identifiziert. „Wir haben hier Proben von etwa 16.000 Krebspatienten untersucht“, erklärt Dr. Habets, „täglich kommen im Schnitt 16 neue Datensätze

dazu“. Selbst einem Laien würde das Labor von Habets ungewöhnlich erscheinen. Denn Kühlschränke mit Gewebeproben, die ansonsten das Bild eines solchen Labors bestimmen, fehlen in seinem Labor gänzlich. Außer Blutanalysegeräten fallen lediglich einige Lichtmikroskope ins Auge. „Was Sie hier sehen“, sagt er und zeigt auf eine Mikrotiterplatte auf dem Objektisch eines Mikroskops, „ist die moderne Form der Gewebeprobe: 20 Milliliter Patientenblut.“

### Standardverfahren Biopsie – alternative „flüssige Biopsie“

Bislang war man in der Krebsdiagnostik auf die Biopsie – die operative Entnahme und Untersuchung von Patientengewebe – angewiesen. Nicht nur der Eingriff an sich ist aufwändig, kostspielig und für den Patienten mit einigen Unannehmlichkeiten verbunden. Die Biopsie selbst geriet in den Verdacht, Tumorzellen im Körper zu verbreiten. Jedenfalls weisen Blutuntersuchungen darauf hin, dass die Anzahl von Tumorzellen im Blut nach Gewebepunktierungen steigt. Es spricht also einiges für eine schonendere Methode. „Mit unserem Verfahren können wir die Belastung für die Patienten weitgehend eliminieren“, führt Dr. Habets aus. „Statt zur OP müssen die Patienten nur kurz zur Blutabnahme, 20 Milliliter Blut genügen uns.“

„Liquid Biopsy“, „flüssige Biopsie“ nennen die Forscher die neue Untersuchungsmethode mit dem Potenzial zur Revolution in der Krebsdiagnostik. „Das Verfahren bringt in allen Stadien der Krebsdiagnostik und Therapieüberwachung Vorteile“, sagt Dr. Habets. „Wir sehen schon im Mikroskop, ob eine Therapieform anschlägt oder nicht. Die nichtinvasive Untersuchung macht es sogar möglich, Medikamente vor einer Verabreichung am Blut zu testen. Damit lassen sich potenziell wirksame Substanzen ohne Belastung für die Patienten identifizieren.“

### Vorsicht: epitheliale zirkulierende Tumorzellen

„Die Methode, die wir verwenden, wurde zuerst von Frau Prof. Dr. Katarina Pachmann an der Universität Jena entwickelt“, erklärt Dr. Habets. „Mit ihrem Maintrac-Verfahren lassen sich sehr gut so genannte epitheliale zirkulierende Tumorzellen (CETC) im Blut identifizieren. Wenn diese vermehrt im Blut auftreten, heißt es Vorsicht. Hardwarebasis ist eine Scan^R Screening-Station von Olympus mit der Scan^R-Software zur Datenakquisition und -analyse, die von Olympus speziell für diesen Einsatzzweck angepasst wurde. Mit fluoreszierenden Farbstoffen markieren wir

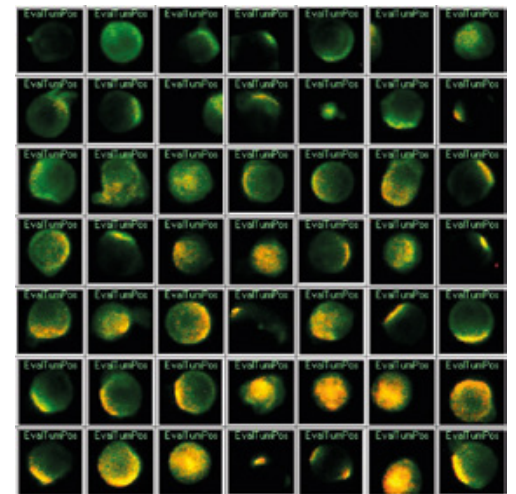
die für uns interessanten Zelltypen und Zellen mit Antikörpern.“

Die differenzierte Abbildung der Fluoreszenzfarbstoffe ist ein großer Vorteil des Systems. Zellen, die punktförmig alle Farbstoffe aufweisen, sind dabei besonders interessant. Abbildung 1 zeigt bspw. CETCs, die spezifische onkogene Charakteristika mittels der molekularen Marker HER2 und EpCAM anzeigen. Habets erklärt: „Wie Sie sehen, gibt es Zellen, die die Fluoreszenzfarbstoffe satt und großflächig annehmen, manche sind nur punktförmig gefärbt, andere wieder nur diffus oder nicht mit allen Farben. Mit wachsendem Datenbestand werden unsere Aussagen über die Korrelation des Auftretens bestimmter Zelltypen und Antikörper mit Krebstherapien und Krankheitsverläufen immer präziser. Alle Daten werden softwareseitig analysiert, als Bilddatei gespeichert und sind aus der Datenbank für spätere Vergleichsuntersuchungen abrufbar.“

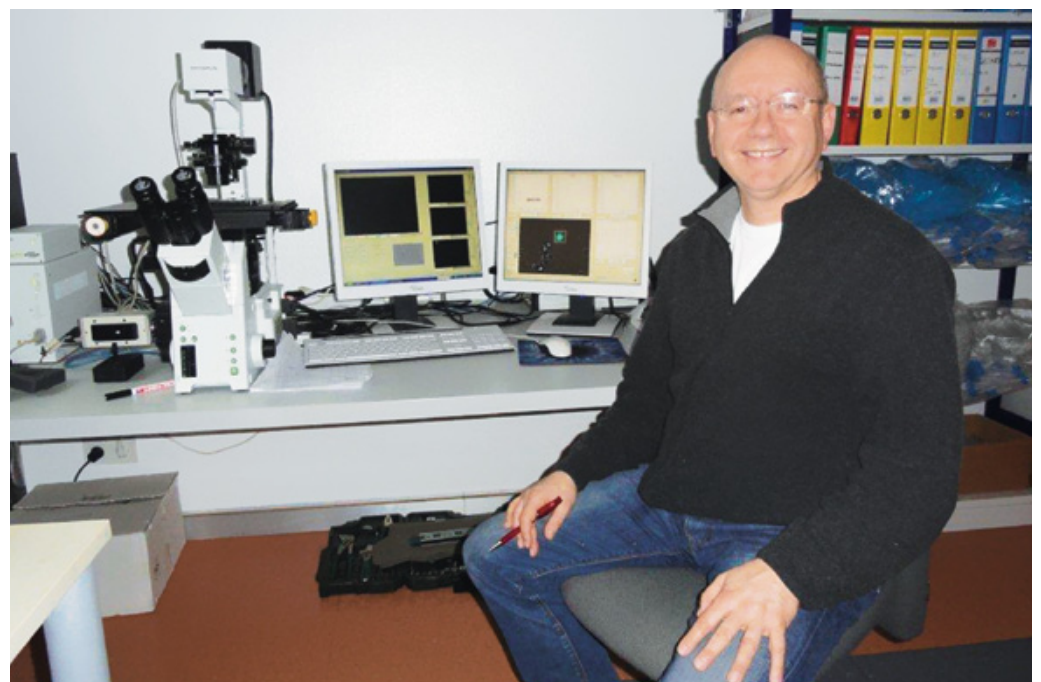
### Scan^R – modulare High-Content-Screening-Lösung

Das von Dr. Habets eingesetzte Scan^R-System kombiniert die Modularität und Flexibilität eines mikroskopbasierten Aufbaus mit den Anforderungen von Screening-Anwendungen hinsichtlich Automatisierung, Geschwindigkeit, Durchsatz, Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit (Abb. 2). Das System ist für fixierte wie lebende Zellen gleichermaßen einsetzbar. Damit ist die von Olympus in enger Zusammenarbeit mit dem European Molecular Biology Laboratory (EMBL)

entwickelte Systemlösung für eine große Bandbreite von High-Content-Screening-Applikationen geeignet. Zu den erzielten Resultaten gehören Multiparameter- bzw. funktionale Informationen über die Wechselwirkung einer Substanz mit dem Target oder anderen Zellkomponenten wie Absorption, Permeabilität, Selektivität, Spezifität oder zum Metabolismus einer Substanz. Dr. Habets: „Das gesamte System wird über eine weitestgehend selbsterklärende Benutzeroberfläche kontrolliert. Als Anwender hat man Zugriff auf alle Bildaufnahme- und Bildanalyseparameter.“ Aufgezeichnet werden multidimensionale Bilder (X, Y, Z, t,  $\lambda$ ), die im Anschluss automatisch mithilfe der integrierten



**Abb. 1** Maintrac-Verfahren zur Krebszellenprofilierung mithilfe des Olympus Scan^R-Systems. Detektion von onkogenen molekularen Markierungen HER2 (orangefarben) auf EPCAM positiven Zellen (grün).



**Dr. Habets**, Onkologe, Aachen, Deutschland.

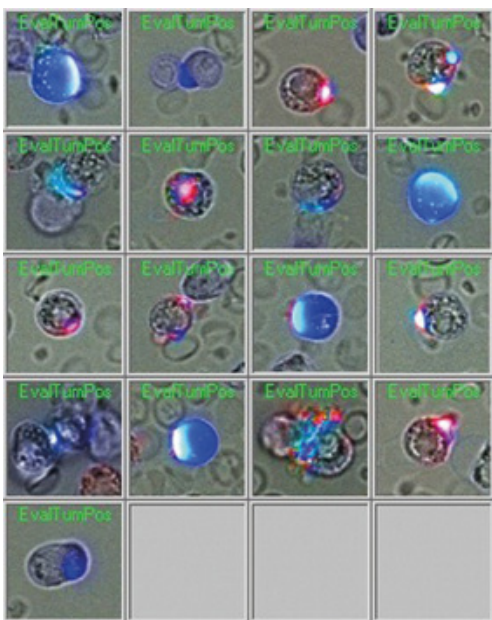
# mikroskopie

Anzeige

Analyse ausgewertet werden können. „Im Rahmen der Auswertung der Bilder und Daten sind dem Anwender so gut wie keine Grenzen gesteckt“, so Habets. Die Analyse des Scan^R Systems basiert auf einem zytometrisch orientierten Ansatz, der das Handling und die Analyse einer großen Zahl an mehrdimensionalen Datensätzen ermöglicht. Mittels solcher Analysen lassen sich bspw. in der Infektionsbiologie neue Erkenntnisse im Hinblick auf Infektionserkrankungen gewinnen. So wurde das Scan^R System u.a. bei der Untersuchung von Chlamydia-Viren und Darmviren eingesetzt. Während die Erstgenannten v.a. in Afrika auftreten und dort bei vielen Erkrankten zur Blindheit führen können, sind Darmviren auch in Europa sehr verbreitet. 50% der Menschen in Europa haben Darmviren in sich, die in Verdacht stehen, Krebs zu verursachen. Andere Anwendungsgebiete des Systems sind die Erforschung der Diabeteserkrankung, aber auch Untersuchungen von Krankheiten wie Herzinfarkt oder Atherosklerose – jeweils auf molekularer Ebene. Oder eben Krebserkrankungen wie im Falle von Dr. Habets.

## Extraktionsgarant

Im Prinzip können mit dem Scan^R System bis zu fünf fluoreszierende Tumormarker pro Scan parallel aufgenommen werden. Pro Patient werden dabei etwa 10.000 Blutzellen durch spezielle Autofokusroutinen in höchster Auflösung aufgenommen. Nur durch die Verwendung einer



**Abb.3** Visualisierung von Risikoindikatoren von Metastasen mithilfe des Maintrac-Verfahrens. Detektion der Antigenmarkierungen CD44 (blau) auf CETC mithilfe fluoreszenzmarkierter Antikörper.



**Abb.2** Olympus Scan^R High-Content-Screening-System. Die modular aufgebaute Systemlösung ist die Basis für das eingesetzte Maintrac-Verfahren.

besonders stabilisierten Fluoreszenzlichtquelle wird eine präzise quantitative Analyse möglich. Der Aufbau der Analysesoftware ist an den aus der Flowcytometrie bekannten Scattergrammaufbau angelehnt und ermöglicht aufgrund von intensitätsbasierten und morphologischen Parametern die Extraktion von Zellpopulationen. In den 10.000 Blutzellen kann so eine tumorrelevante Zellpopulation von durchaus nur 1–50 Zellen detektiert werden, die direkt als Bildergalerie angezeigt werden können. Das Besondere der Scan^R-Software ist die bidirektionale Verlinkung zwischen Datenpunkt und dem Einzelbild der jeweiligen Zellen, wodurch die Analyse leicht interaktiv überprüft und angepasst werden kann.

## Riesige Datenmengen

Die anfallenden Datenmengen sind enorm. Monatlich füllt das Forschungslabor eine Festplatte mit der Größe von einem Terabyte. „Ohne softwarebasierte Datenverwaltung würde man schnell den Überblick verlieren“, so Dr. Habets. Dabei halten sich die Kosten für die Untersuchungen in Grenzen: „Für die Identifizierung von drei Antigenen pro Patient kann man etwa 10 Euro veranschlagen. Das ist um Größenordnungen preiswerter als ähnliche Verfahren.“ Die Analyse mit dem Scan^R-System dient zunächst einzig der Grundlagenforschung und könnte in Zukunft helfen, diagnostische Verfahren weiterzuentwickeln oder zu etablieren.

## Neue Erkenntnisse, neue Fragen

Der Bedarf an bezahlbaren Methoden zur klinischen Grundlagenforschung nimmt in der Onkologie zu. Denn mit jeder Erkenntnis stellen sich neue Fragen. Tumorzellen sind meist epitheliale Zellen, also Zellen aus dem Deckgewebe von Gewebestrukturen. Wenn etwa beim Brustkrebs einige davon im Blut nach „erfolgreicher“ Krebstherapie als epitheliale zirkulierende Tumorzellen (CETC) nachweisbar sind, weist dies darauf hin, dass sie das therapeutische Trommelfeuer in einer Art Winterschlaf unbeschadet überstanden haben. Neben diesem Überleben ist erklärungsbedürftig, wie sie überhaupt in die Blutbahn gelangen. Denn als Epithelzellen wäre ihnen der Weg in die Blutbahn versperrt. „Sie ändern gewissermaßen ihre ‚Identität‘“, erklärt Dr. Habets. „Sie transformieren zu einer mesenchymalen Zelle (EMT), dringen in die Blutgefäße ein, wandern im Körper und können metastasieren. Mit dem Maintrac-Verfahren identifizieren wir sie im Blut zuverlässig (Abb.3). Im nächsten Schritt kann man abklären, welche Therapien die EMT am wirksamsten reduzieren.“

→ Hagen Lang, Heinz-Jürgen Zamzow  
→ [mikroskopie@olympus.de](mailto:mikroskopie@olympus.de)

Abb. 1 und 3 mit freundlicher Genehmigung von Dr. Leo Habets.  
Foto: © fotolia.com \ fotolixrender



## analytica 2014



**Von 1. bis 4. April 2014 wird München erneut zum Dreh- und Angelpunkt der internationalen Labortechnik-, Analytik- und Biotechnologie-Branche. Denn die analytica lädt ein und mehr als 1.100 Aussteller aus aller Welt werden ihre Produkte und Geräte für Labore aus Forschung und Industrie präsentieren.**

Moderne Analyseverfahren sowie innovative biologische Methoden sind heutzutage in den meisten Bereichen nicht mehr wegzudenken – ob bei der Qualitätskontrolle von Trinkwasser oder bei Prüfverfahren von Funktionsmaterialien. 2014 stellt die analytica deshalb die Themen Lebensmittel- und Kunststoffanalytik sowie Gen- und Bioanalytik in den Mittelpunkt. Diese spiegeln sich nicht nur im Rahmenprogramm, sondern auch in den Live Labs wider. Hier erwarten die Besucher drei Mal täglich Vorträge und Produktpräsentationen. Zudem findet im Rahmen der Live Labs erstmals die Sonderschau Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit mit experimentellen Vorträgen – auf Deutsch und Englisch – zu Brand- und Explosionsvermeidung statt. Experten erläutern darüber hinaus diverse Maßnahmen für einen bestmöglichen Gesundheitsschutz für Labormitarbeiter. An den ersten drei Messetagen trifft sich die internationale Wissenschaftselite zur analytica Conference, um sich über den aktuellen Stand und die Entwicklungsperspektiven der Analytik auszutauschen. Dabei stehen unter anderem Themen wie Lebensmittelsicherheit, Clinical Proteomics, Metallomics, Sensoren für Nanopartikel sowie Imaging Technologien und Chemometrische Methoden im Mittelpunkt.

Mehr Informationen unter

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

### Analitika Expo

## Wachstumspotenziale im russischsprachigen Raum



Vom 15.–18. April 2014 findet zum zwölften Mal die Analytika Expo, die führende Fachmesse für Labortechnik, chemische Analysen, Biotechnologie und Diagnostik in Russland und der GUS, im Moskauer Sokolniki Exhibition and Convention Center statt. Die Veranstaltung bietet Unternehmen einen hervorragenden Ausgangspunkt, Russland und die angrenzenden Wachstumsmärkte zu erschließen und ein regionales Vertriebsnetz aufzubauen.

Die Analytika Expo präsentiert das gesamte Labor- und Analyse-spektrum. Auf der letzten Veranstaltung haben mehr als 250 Aussteller aus 18 Ländern ihre Produkte und Dienstleistungen einem Publikum von 6.115 Besuchern vorgestellt. 20 Unternehmen präsentierten ihr Portfolio im Rahmen eines offiziellen deutschen Gemeinschaftsstands unter dem Qualitätssiegel „Made in Germany“. Auf der Analytika Expo 2014 wird Deutschland erneut mit einem Gemeinschaftsstand vertreten sein.

Die positive Konjunktorentwicklung in Russland spiegelt sich auch in den Abnehmerbranchen der Analysen-, Bio- und Labortechnik wieder. Vor allem in der Pharma- und der chemischen Industrie ist die Stimmung optimistisch. Ein Steckenpferd der russischen Regierung ist die Erforschung und industrielle Nutzung von Nanotechnologien. Die Umsätze deutscher Hersteller von Analysen-, Bio- und Labortechnik stiegen in den letzten Jahren jährlich an: 2010: plus 21%, 2011: plus 29,19%, 2012: plus 17,27%. Auch in den umliegenden Ländern Ukraine, Kasachstan und Usbekistan schlummert Potenzial.

→ **GiMA GmbH, Frau Cornelia Limbach**  
→ [limbach@gima.de](mailto:limbach@gima.de)

Quellen: gta 2011/ Eurostat 2013

## SONOREX DIGIPLUS

### Neue Ultraschall-Kompaktgeräte



Den Anforderungen an das Equipment im Labor entsprechend hat BANDELIN die neue Geräteserie SONOREX DIGIPLUS entwickelt. Die Leistungseinstellung von 20 bis 100 % erlaubt eine reduzierte Intensität des Ultraschalls zur schonenden Reinigung sensibler Teile mit anspruchsvollen Oberflächen (z. B. unstrukturierte Wafer, optische Gläser oder weiche Metalllegierungen). Die volle Ultraschallleistung wird für eine Vielzahl von Aufgaben der Laborroutine benötigt;

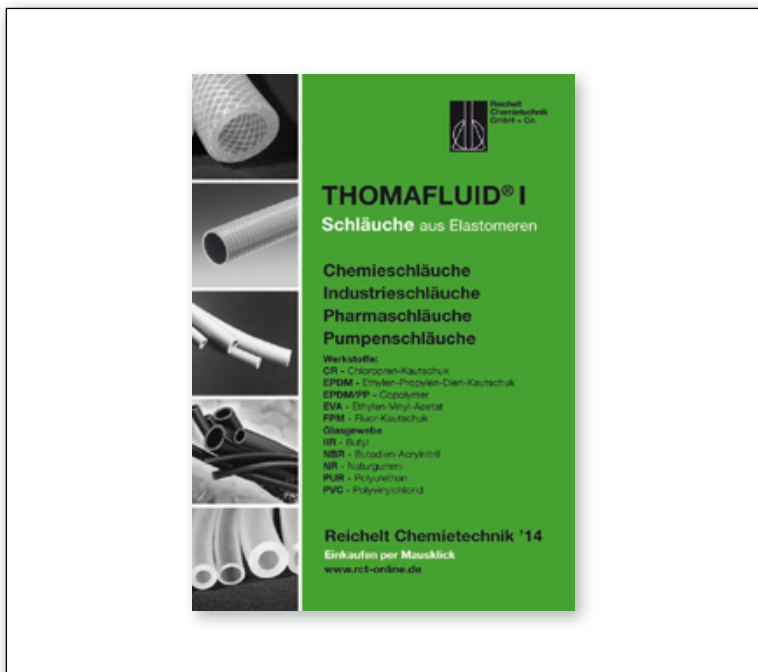
Mischen und Homogenisieren von Proben, die Schnellentgasung von Lösungsmitteln für HPLC und intensive Reinigungsprozesse sind dabei nur beispielhaft zu nennen. Die Ausstattung mit Heizung, DEGAS und SweepTec begünstigt dabei eine schnelle und effiziente Arbeitsweise; der Schutzgrad IP 33 garantiert eine sichere und störungsfreie Arbeit der Elektronik – selbst bei Sprühwasser.

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



**Neue Sartorius-Laborwaage** Sartorius hat mit Quintix® eine benutzerfreundliche, hochpräzise Standard-Laborwaage auf den Markt gebracht. Mit ihrem intuitiven Bedienkonzept führt sie Nutzer schnell und sicher durch vielfältige Wägeapplikationen und hilft so, Arbeitsabläufe im Labor zu verbessern. Die neue Sartorius Laborwaage ist in 12 Modellen mit einem Wägebereich von 120 Gramm bis 5.100 Gramm und in einer Ablesbarkeit von 0,1 Milligramm bis zu 1 Gramm erhältlich. Die Bedienoberfläche der Sartorius Quintix® Waage wurde in Zusammenarbeit mit erfahrenen Laboranwendern entwickelt. Alle Applikationen sind als verständliche Symbole auf dem Touchscreen der Quintix® abgebildet und können auch mit Laborhandschuhen präzise gestartet werden. Die Waage führt den Anwender Schritt für Schritt durch den Wägeprozess und verhindert so Bedienfehler. Die Quintix® Laborwaage ist mit Applikationen wie Prozent-, Unruhe- und Komponentenwägen, Zählen, Mischen, Kontrollieren, Höchstwert- und Dichtebestimmung sowie Statistik und Umrechnen ausgestattet.

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



### Handbuch THOMAFLUID®-I Schläuche aus Elastomeren

Reichelt Chemietechnik hat sein Handbuch THOMAFLUID®-I Schläuche aus Elastomeren neu verlegt und stellt auf 112 Seiten ein breites Spektrum an Schläuchen für fast jede Aufgabenstellung im Labor, Technikum und Betrieb vor. Hierzu gehören Schläuche für die Analysetechnik, Chemietechnik, Industrietechnik, Betriebstechnik, Medizintechnik, Pharmatechnik sowie für die Lebensmittelindustrie. Die breite Palette an Materialien bietet für jeden Anwendungsfall eine Lösung, wobei sämtliche Schläuche sowohl für Mikroanwendungen wie auch für Makroanwendungen zur Verfügung stehen. Im Einzelnen handelt es sich um folgende Materialtypen: EPDM, EPDM/PP, EVA, FPM, Glasgewebe, Polyolefine, NBR, NR, IIR, PVC sowie PUR. Alle Schlauchtypen sind in kleinen Quantitäten lieferbar. Mindermengen-Zuschläge werden nicht erhoben.

[www.info@rct-online.de](http://www.info@rct-online.de)



**Beschleunigte Vakuumfiltration** In Laboren, in denen viel filtriert wird, sind Wasserverbrauch und die benötigte Zeit pro Filtrationsdurchgang durchaus Kostenfaktoren. Falls gefährliche Stoffe im Filtrat enthalten sind, kann dies zur Kontamination des Abwassers führen. Hier setzt der Hersteller VACUUBRAND mit einem passenden Portfolio von umweltfreundlichen Membran-Vakuumpumpen mit unterschiedlicher Vakuumleistung und flexibler Ausstattung für alle typischen Erfordernisse an. Diese völlig ölfreien Membranpumpen zeichnen sich durch hervorragende Laufruhe, Robustheit und lange Wartungsintervalle aus. Es gibt sie auch in einer chemiefesten Ausführung für aggressive Dämpfe. Die einstufigen Pumpen mit einem Endvakuum von bis zu 70 mbar werden bevorzugt bei der Filtration klarer Flüssigkeiten ohne Schwebstoffe, zum Beispiel zur Auffindung von Quellen mikrobieller Kontamination durch Membranfiltration eingesetzt. Für die Vakuumbegrenzung bei der Keimzahlbestimmung von Trinkwasser gibt es den optionalen Ausbau mit Vakuummanzeige und Regulierventil.

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



# les gibt

## Produkte

### Axio Imager Vario von ZEISS

Auf der internationalen Fachmesse für Qualitätssicherung Control 2013 stellte Zeiss den neuen Hardware Auto Focus und das Reinraum-Kit für das bewährte Mikroskopsystem Axio Imager Vario vor.

Ein integrierbarer Autofokus sorgt für eine schnelle und präzise Fokuseinstellung. Der Hardware Auto Focus eignet sich besonders für Oberflächenprüfungen reflektiver, kontrastarmer Proben. Sowohl im Auflicht als auch im Durchlicht (Hellfeld, Dunkelfeld, Polarisationskontrast und schiefe Beleuchtung) gewährleistet das Fokussystem eine hohe Präzision von bis zu 0,3 Tiefenschärfen des Objektivs. Der Sensor registriert dabei die Änderungen der Fokusposition und kompensiert etwaige Abweichungen über den Direktzugriff auf den Z-Trieb des Mikroskops automatisch und schnell. Damit bleiben selbst große Proben wie Bildschirme oder Solarpanels in



xy-Richtung ständig im Fokus des Betrachters. Der Hardware Auto Focus arbeitet dabei optimal mit der Zeiss Software AxioVision zusammen und ist vollständig in Module wie beispielsweise Mosaik für die automatisierte Übersichtsbildaufnahme integriert.

→ [www.zeiss.de](http://www.zeiss.de)

## Fryka

### Tiefkühlboxen

Bis zu 35 Liter Inhalt und mit einer Kühlleistung bis -85 °C: Die platzsparenden FRYKA Tiefkühlboxen sind als Tischgeräte konzipiert und werden zum Kühlen und Gefrieren im gesamten Laborbereich in Forschung und Industrie eingesetzt. Mit dem leisen Kälteaggregat sind die Geräte optimal für die Aufstellung direkt am Arbeitsplatz geeignet.

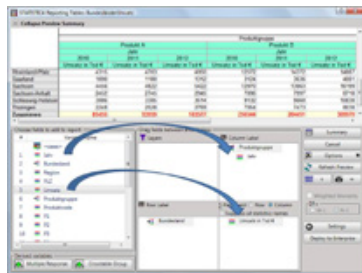


→ [www.fryka.de](http://www.fryka.de)

## STATISTICA

### Interaktive Tabellengestaltung

Wohl strukturierte und übersichtliche Tabellen sind für die präzise Dokumentation und Darbietung numerischer Informationen unerlässlich. Mit seinem neuen Modul zur Erstellung von präsentationsfähigen Tabellen erweitert STATISTICA, die Softwarelösung für Datenanalysen und Predictive Analytics von StatSoft, seine Möglichkeiten in Richtung basaler numerischer Datenpräsentation substantiell. Die zu tabellierenden Datenbestände wachsen dank der Digitalisierung aller Prozesse ständig. Mit dem neuen Modul von StatSoft sind Unternehmen in der Lage, komplexe Tabellen auch aus extrem großen Rohdatenbeständen performant zu generieren. Dank der intuitiven



Benutzerführung können die Tabellen direkt in den Fachabteilungen erstellt werden: Über Ziehen und Ablegen werden die Merkmale an die gewünschte Position in der Tabelle gezogen.

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



**Fluidik-Produkte für Ihr Labor** Der neue Katalog 2014 von IDEX Health & Science gibt einen umfassenden Überblick über Fluidik-Produkte für Ihre Laboranwendungen. Die Produktpalette reicht von Fittings, Konnektoren, Schläuchen, Laborpumpen, Ventilen, Filtern, Säulen-Hardware bis hin zu Debubblern und Entgasungssystemen. Neben HPLC Zubehör der Produktlinien Upchurch Scientific, Rheodyne und Syslec ist ein großer Bereich den Ismatec-Schlauchpumpen gewidmet. Des Weiteren enthält der Katalog hilfreiche Übersichtstabellen und Anwendungstipps. Beispiele: Wie wähle ich das richtige Fitting? Welche Schlauchpumpe ist die richtige für meine Anwendung? Welches Schlauchmaterial ist kompatibel mit den von mir verwendeten Medien?

[www.idex-hs.com/katalog](http://www.idex-hs.com/katalog)



### Flüssigkeitsdosieren mit Präzision von Socorex

Der neue Liquid Handling Katalog des Schweizer Herstellers führt den Leser durch eine breite Auswahl an innovativen und zuverlässigen Instrumenten. Die Ausgabe 2013 – 2014 beinhaltet ein breites Programm an elektronischen und manuelle Mikropipetten, Spitzen und Verbrauchsmaterial, Flaschenaufsatz- und Kompaktdispenser, Repeaterpipetten, Laborspritzen, manuelle und elektronische Pipettierhilfen sowie diverses Zubehör. Die übersichtliche Tabelle des Service Centers veranschaulicht dem Anwender die Auswahl an Serviceleistungen für Pipetten und Dispenser aller Marken. Holen Sie sich Ihr Exemplar von Ihrem lokalen Fachhandel und überzeugen Sie sich selbst, wie Socorex Ihren täglichen Laboralltag vereinfachen kann.

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

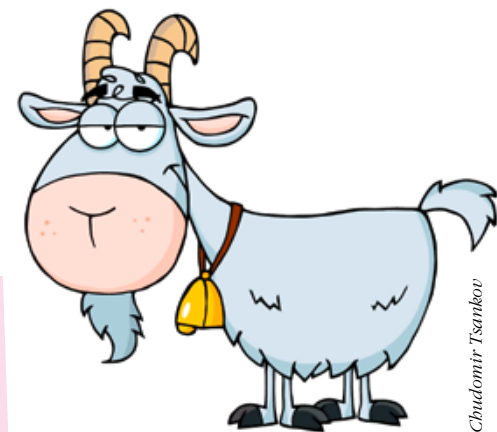
# Ende.



„Ich verbringe eigentlich die meiste Zeit damit, über Frauen nachzudenken. Sie sind ein komplettes Rätsel. Ich wünschte, ich würde sie verstehen.“

Stephen Hawking, Physiker

www.9gag.com



© panthermedia.net / Chudomir Tsankov

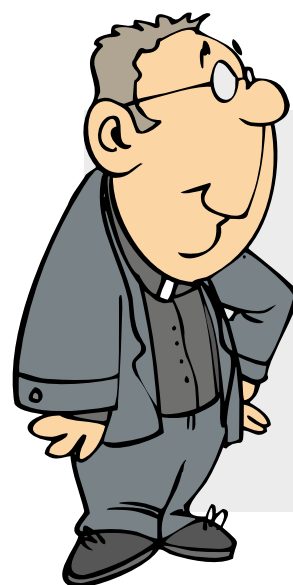
Die Sorge nimmt dem Morgen nie den Kummer; sie raubt nur dem Heute die Kraft

A.J. Cronin

Am Zehnten Zehnten um Zehn Uhr Zehn zogen zehn zahme Ziegen zehn Zentner Zucker zum Zoo. Zum Zoo zogen zehn zahme Ziegen zehn Zentner Zucker.

## In Laboren ist folgende Vorgehensweise zu beachten:

*Nach ganz fest kommt ganz lose.  
Ich habe zwar keine Lösung, aber ich bewundere das Problem.  
Alkohol ist keine Lösung,  
Alkohol ist ein Destillat!*



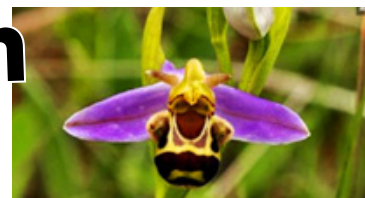
Ein Pfarrer gerät ins Moor. Zufällig kommt die Feuerwehr vorbei, aber der Pfarrer lehnt die Hilfe ab und ertrinkt. Im Himmel beschwert er sich bei Gott:

Warum hast du mich nicht gerettet?

Da antwortet der Herr:

Was soll ich denn mehr machen, als dir die Feuerwehr vorbeizuschicken?

Bienen-Ragwurz Orchidee



## Orchideen

Affengesicht Orchidee



Weißer Reiher Orchidee



## Fakten

- ▶ Über die Hälfte aller Menschen haben bereits versucht, ihren Namen in Schnee zu pinkeln
- ▶ 1979 schneite es in der Sahara
- ▶ Jährlich sterben mehr Menschen an Sektkorken als durch giftige Spinnen
- ▶ Wenn man während dem Zwiebelschälen Kaugummi kaut, weint man nicht

Jungen Orchidee



Vogel Kopf Orchidee



Fliegende Ente Orchidee



www.9gag.com

Wenn du einen Mathematiker wählen lässt, zwischen einem Brötchen und ewiger Seligkeit, was nimmt er? Natürlich das Brötchen: Nichts ist besser als ewige Seligkeit – und ein belegtes Brötchen ist besser als nichts...

Wenn Unwissenheit Seligkeit ist, müsste es eigentlich mehr glückliche Menschen geben.

Victor Cousin (1792-1867), frz. Philosoph u. Politiker

**BESUCHEN SIE UNS  
AUF DER ANALYTICA 2014  
HALLE A2 — STAND 309**



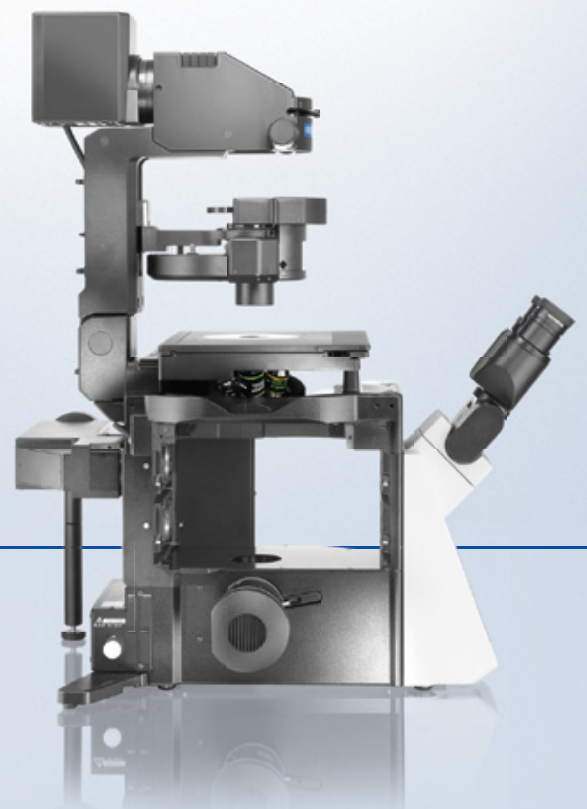
## Ein Mikroskop – unendliche Möglichkeiten

**Die neue Olympus IX3 Serie – der Eintritt in die Open Source Mikroskopie.**

Das einzigartige Design der IX3 Serie mit austauschbaren Decks eröffnet neue Möglichkeiten im Bereich Live Cell Imaging. Bei den inversen IX3 Mikroskopen lassen sich optische Module mühelos austauschen und in den unendlichen Strahlengang einfügen.

- Modifizierbar in Sekunden – individuell konfigurierbar für jeden Nutzer
- Zukunftssicher – auch bei veränderten Anforderungen, das System wächst mit
- Inspiriert Innovationen – offen für eigene Ideen und Lösungen

Olympus IX3 Open Source Mikroskope zu entdecken unter:  
[www.olympus-europa.com/ix3](http://www.olympus-europa.com/ix3)



**OLYMPUS**

Your Vision, Our Future

# Touch Claire

## SmartPhone-Feeling: Steuern Sie Claire bequem und schnell über ihr Touch-Display.

Claire verfügt über ein intuitiv bedienbares Touch-Display, das sich durch eine sehr benutzerfreundliche Menüführung auszeichnet – echt einfach!

- Individuelle Nutzerprofile
- Energieeffizientes TFT-Display
- Implementierung u. Anzeige von Daten externer Geräten (z. B. Partikelzähler)
- Hochwertige Piktogramme und puristisches Design sprechen eine klare Sprache



**NEU**  
mit individueller  
Nutzeroberfläche

**BERNER**

safety systems  
made in Germany

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

Der Link für  
Ihr Smartphone



www.berner-international.de/  
sicherheitswerkbanken



reddot design award  
winner 2013