



succidia

# labor&more

ZKZ 75010

Fokus Epigenetik

04.16

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

Krebsprävention

## Brokkoli & Co

Dr. Svetlana Karakhanova,  
Prof. Dr. Ingrid Herr

Arzneimittelforschung

## Synthese & Akrobaten

Prof. Dr. Axel Kleemann

Heterogene Katalyse

## Wasser & Spaltung

Georgios Dodekatos,  
Stefan Schünemann, Dr. Harun Tüysüz

## Umwelt oder Gene

Wodurch wird unser Schicksal bestimmt? Selbst manches Unkraut bringt es ja auf mehr Gene als wir Menschen. Die Antwort liegt im Chromatin. Chromatin beeinflusst die Genaktivität und wird selbst durch Umwelteinflüsse und Ernährung geprägt. Dabei verfügt es über ein sehr gutes Gedächtnis.



Your specialist for  
laboratory glassware  
[www.lms-ilmenau.de](http://www.lms-ilmenau.de)



Besuchen Sie uns in  
Halle B1, Stand 301



# Next Generation of Lab Solutions

analytica 2016 – Erleben Sie neue Workflow-Lösungen im gläsernen Messelabor

- > Entdecken Sie neue Produkt-Highlights aus den Bereichen Pipetten, Zentrifugen, Service und Bioprocess
- > Erfahren Sie, wie Sie weit verbreitete Probleme im Zellbiologie- und NGS-Labor lösen – mit innovativen Produkten aus dem Hause Eppendorf
- > Nehmen Sie an unseren kostenfreien Seminaren teil, u.a. zu den Themen Bioprocess und Detektion sowie Liquid Handling „Pipettieren, kleine Details – großer Effekt“ und Cell Handling „Reproduzierbares und kontaminations-freies Arbeiten in der Zellkultur“
- > Führung durch unser gläsernes Labor täglich um 11:00 und 14:00 Uhr (ohne Voranmeldung)

Anmeldungen für die Seminare unter:

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

# „Vernetzte Welten gestalten. Zukunft sichern.“

**Das ist jetzt immer häufiger zu lesen und zu hören und je mehr wir uns vernetzen, umso weniger müssen wir uns auch Gedanken machen, ob wir den anderen schon berichtet haben – keine Sorge, sie wissen es längst. Nein, es ist uns schon bewusst, es geht um Sicherheit. „Global Solutions for CyberSecurity, Data and Standardisation“, darüber dachte man beim ZVEI auf der Hannover Messe nach. Man suchte nach möglichen Lösungen für die Anforderungen des digitalen Wandels.**

Unser Thema ist in diesem Jahr: mal wieder die analytica. Eine der sympathischen Veranstaltungen. In München, der Stadt der Bayern, der Weißwurst und der Bierausschankstationen. Es lohnt sich doch immer wiederzukommen. So mache ich das auch selbst. Seit 1970, wenn ich das richtig erinnere, damals auf dem alten Messegelände in angenehmer Nähe zur Stadt. Heute: Nun ja. Interessant fand ich im Pressedienst der Messe die Bemerkung eines Ausstellers: „Die analytica 2014 war ein großartiger Erfolg für die drei anwesenden Brands von ... Die analytica ist unsere größte Messe in Europa und wir schätzen die Möglichkeit, einem breiten Publikum – von Kunden über Medienvertretern bis hin zu Analysten und zur Allgemeinheit – einige unserer neuesten Instrumente, Geräte und Software vorzustellen.“

Spannend, nicht wahr? Wenn die Begeisterung so weit geht, dass es gar nicht mehr so genau darauf ankommt, wer der Messebesucher

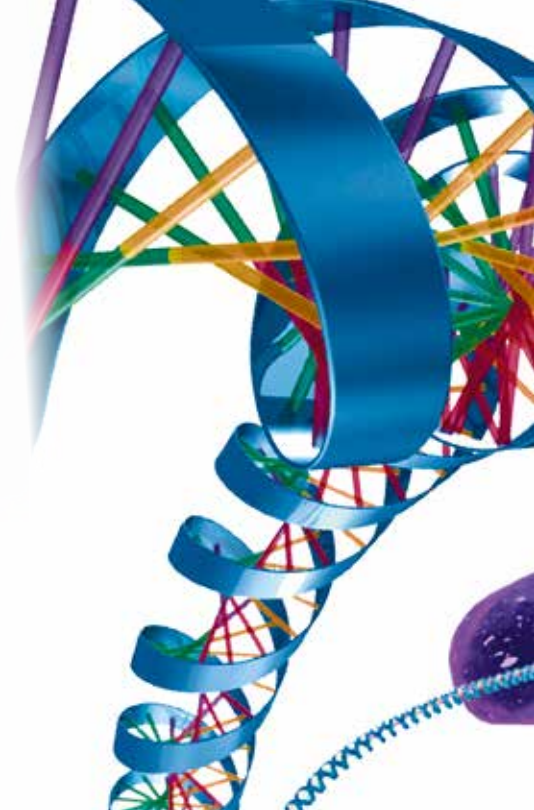
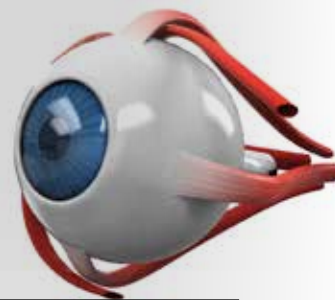
ist (Hauptsache, es kommt jemand ...), dann ist die Veranstaltung bereits sehr nahe an der Facebook-Funktion – egal, wer da was schreibt –, wenn es nur viele sind.

Es macht eigentlich nie die Menge. Es geht immer um die Qualität. Wenn Sie jetzt weiterlesen, werden Sie feststellen, dass wir genau hier unsere Aufgabe sehen. labor&more ist nicht nur optisch die interessanteste Zeitschrift für Menschen im Labor, sie bietet über ihre Autoren auch Inhalt von besonderem Wert.

Und deshalb kommen Sie nach München zur analytica. Sie finden uns, Sie finden viele Aussteller, die auf qualifizierte Besucher warten. Und wenn Sie dann noch Zeit haben, gehen Sie ins Stadion. Der Uli ist wieder da.

→ JPM





### stammzellbiologisches

tissue engineering

#### 10 Retinaorganoide – Ein-Blick aus der Zellkultur

Dr. Mike O. Karl

### molekularbiologisches

Im Fokus: Epigenetik

#### 18 Wir sind mehr als die Summe unserer Gene

Prof. Dr. Thomas Jenuwein

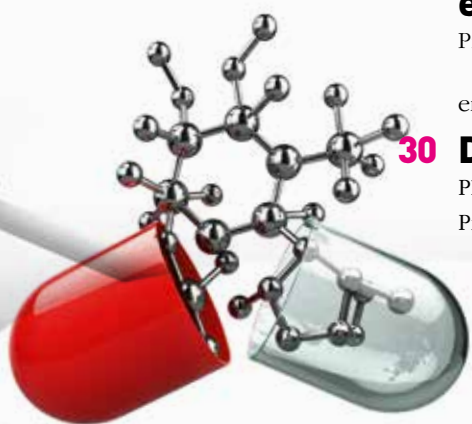
#### 24 Die Entschlüsselung des epigenetischen Codes

Prof. Dr. Albert Jeltsch

ernährung

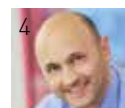
#### 30 Du bist, was du isst

PD Dr. Svetlana Karakhanova,  
Prof. Dr. Ingrid Herr



Die bedeutenden Einsichten für ein besseres Verständnis der molekularen Grundlagen unserer nicht nur DNA-codierten Identität haben weitreichende Auswirkungen für die Grundlagenforschung und die angewandte Forschung – von der Pharmaindustrie bis hin zu einer personalisierten Medizin in der Klinik.

Prof. Dr. Thomas Jenuwein



## 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

### Redaktion

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

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

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

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

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

### Wissenschaftliche Beratung

Dr. Gerhard Schilling [GS]<sup>5</sup>  
g.j.schilling@t-online.de

### Anzeigenverkauf

Heiko Rothmann<sup>6</sup>  
rothmann@succidia.de

Andrea Lippmann<sup>7</sup>  
lippmann@succidia.de

### Anzeigenverwaltung

Sophia Schwiderek<sup>8</sup>  
anzeigen@succidia.de

### Konzeption, Layout, Produktion

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

Helen Voigt<sup>9</sup>. voigt@4t-da.de  
Tel. +49 6151-8519-69

### Wissenschaftlicher Beirat

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

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

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

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

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

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

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

z. Z. gilt die Anzeigenpreisliste 11/2015.

### Preis

Einzelheft 15 €

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

Ausland: 134,50 €

### Heftbestellung

laborundmore@succidia.de

### Druck

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

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

ZKZ 75010  
ISSN 1866-5217



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

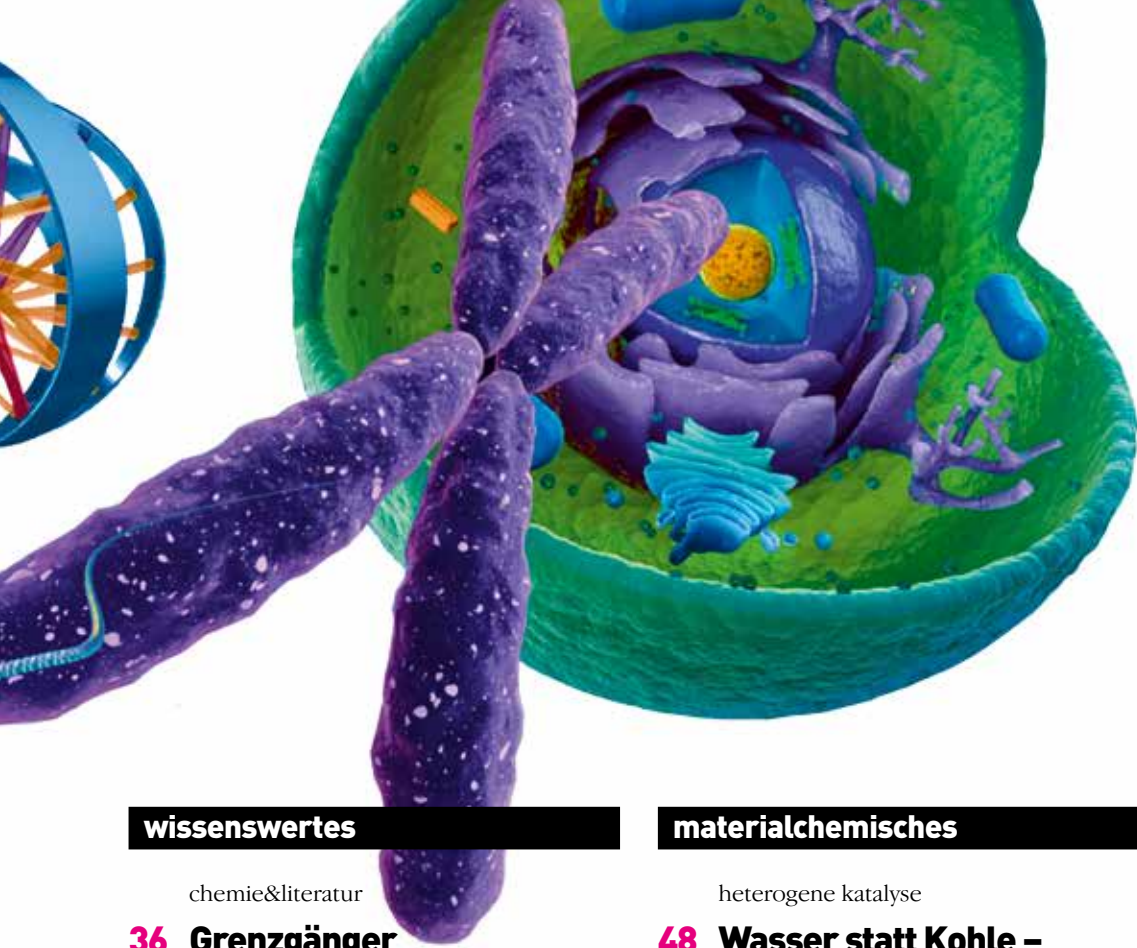
**GOGREEN**

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



succidia  
Verlag & Kommunikation  
www.laborundmore.de





### wissenswertes

chemie&literatur

#### 36 Grenzgänger

Prof. Dr. Dr. Heribert Offermanns

### medizinalchemisches

synthesechemie

#### 42 Organische Synthese – ihre Befruchtung durch die medizinische Chemie

Prof. Dr. Axel Kleemann

### materialchemisches

heterogene katalyse

#### 48 Wasser statt Kohle – nutzbare Energie durch Wasserspaltung

Georgios Dodekatos, Stefan Schünemann, Dr. Harun Tüysüz

### analytisches

analytik&methoden

#### 56 Pferdeurin – die Herausforderung überhaupt

Dopinguntersuchungen im Tierrennsport



### basics

01 editorial

04 apropos

06 researched

08 markt & forschung

54 Steckbrief

59 LCI Kolumne

60 events

61 was es alles gibt

64 Ende.



## For real Explorers

The all-in-one Solution for Western blotting!

**READYTECTOR**  
easy, quick and clear

Blocking, primary and secondary antibody in one step!

Analytica 2016  
Hall A3, Booth 408B

www.readytector.com

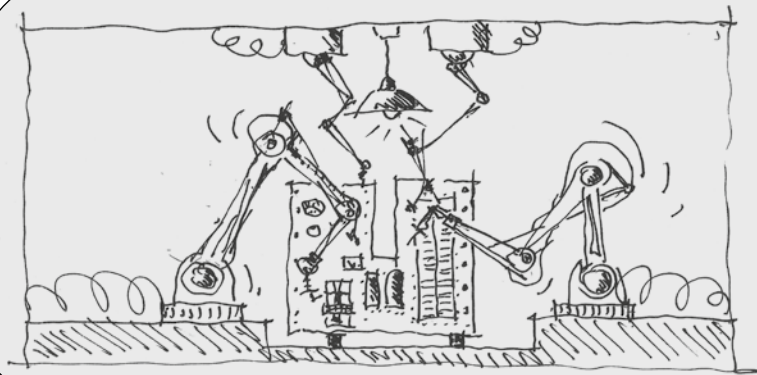
CANDOR Bioscience GmbH



# apropos

## LEAN LAB und LABOR 4.0

Damit geht's doch auch!



Als wir vor einigen Wochen mit der Frage konfrontiert wurden, ob wir mit dem Begriff LEAN LAB (im Deutschen wohl treffend als „schlankes Laboratorium“ übersetzt) etwas anfangen können, war im Verlag eigentlich niemand zu finden, der zu diesem Begriff aussagefähig war. Wir hatten von LEAN PRODUCTION (schlanke Produktion) und LEAN MANAGEMENT (schlanke Verwaltung) gehört und auch erfahren, dass diese mit mehr (siehe etwa da TPS – das Produktionssystem des Autoherstellers Toyota) oder weniger Erfolg in Unternehmen und Verwaltungen ihren Einzug gehalten haben. Doch LEAN LABORATORY? In einer Blitzumfrage unter Chemieprofessoren, Managern der chemischen Industrie und Vertretern chemienaher Organisationen fanden wir heraus, dass die meisten angesprochenen Personen mit dem Begriff nichts oder nur wenig anzufangen wussten. Fündig wurden wir an anderer Stelle: In einigen Organisationen, in denen man sich mit der Umsetzung der LEAN-Philosophie in die reale Welt beschäftigt, versteht man unter LEAN LAB ein Übungsszenarium, mit dem man erlernen kann, wie diese Philosophie in speziellen Anwendungen umgesetzt werden kann. Doch was bedeutet dies für chemische Laboratorien? Man kann sicher nicht alle Prinzipien, die etwa in der Automobilindustrie erfolgreich eingesetzt wurden, in Chemielaboratorien eins zu eins übertra-



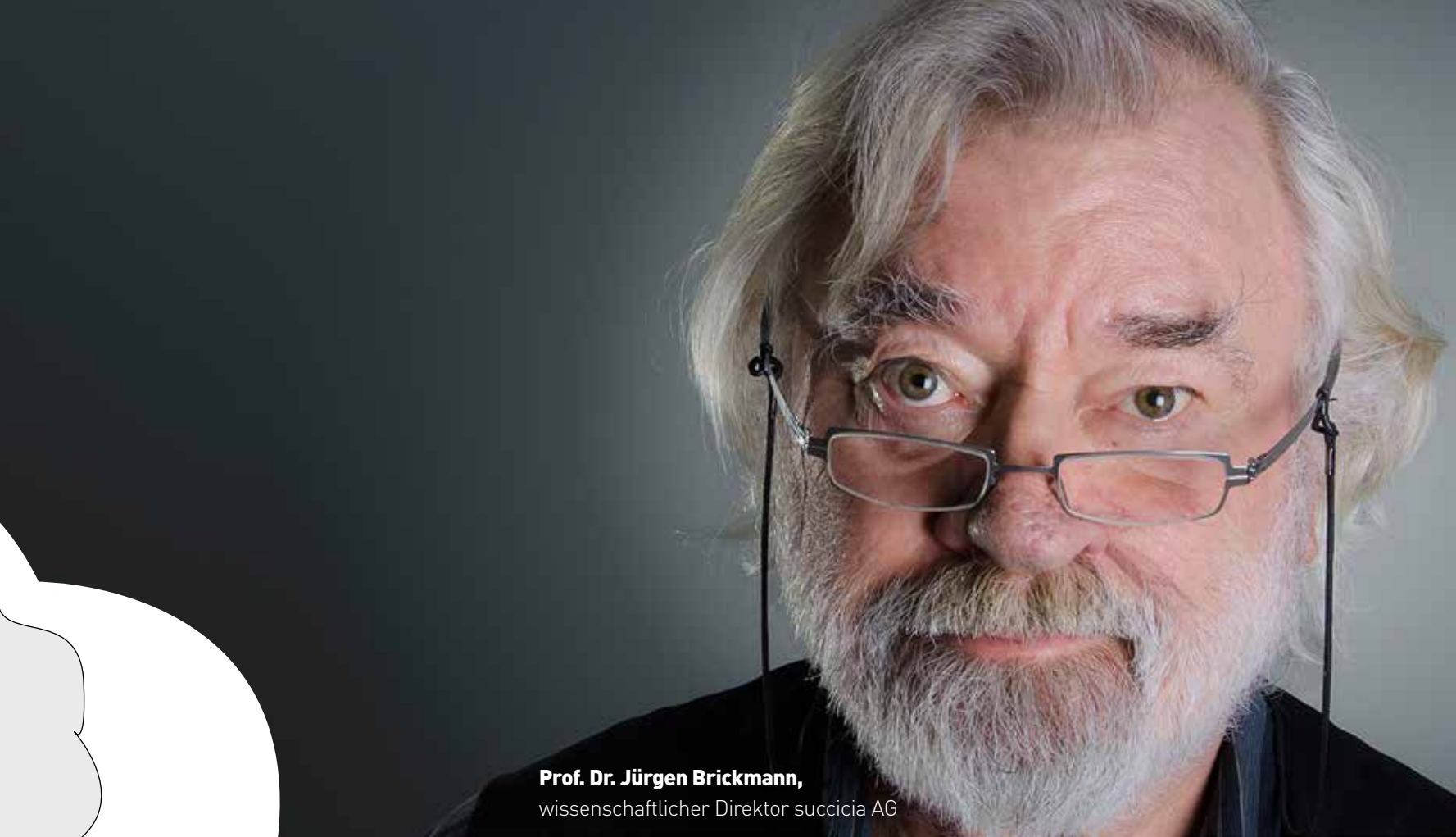
Bild: [www.otb-regensburg.de](http://www.otb-regensburg.de)  
© Prof. Dr. B.-M. Lorenz

gen, doch in abgewandelter Form ist dies sicher möglich. LEAN LAB ist schließlich nichts anderes als die Einhaltung von Prinzipien wie die Vermeidung von Abfall, die Verkürzung von Wegen durch Umstrukturierung der Arbeitsumgebung, die Etablierung von klaren Standards, die Reduktion von Fehlern und die Automatisierung des Probenhandlings – und das alles mit dem Ziel der Effektivitätssteigerung. Die technische Umsetzung kann auf vielerlei Weise erfolgen und wird im Einzelfall einem Evolutionsprozess unterliegen. Es ist davon auszugehen, dass individuelle Konzepte für industrielle LEAN LABs auf der analytica vorgestellt werden – für Forschungslaboratorien mit sich ständig ändernden Fragestellungen wird man dem Konzept wohl eher zurückhaltend gegenüberstehen.

Ein zweiter Trend auf der analytica ist verbunden mit dem Schlagwort LABOR 4.0. Der Name dieses neuen Laborkonzeptes lehnt sich

an das Zukunftsprojekt Industrie 4.0 an, das zum Markenzeichen industrieller Produktion und Prozesstechnik geworden ist. Ähnlich wie bei Industrie 4.0 ist LABOR 4.0 ein Zukunftsprojekt, bei dem viele Details noch ungelöst sind. Der Vorsitzende von NAMUR, Dr.-Ing. Wilhelm Otten, äußerte sich dazu in einem Interview (chemie&more 1/16): „Ich glaube, es gibt keinen anderen Begriff, über den so viel diskutiert wird und bei dem auf der anderen Seite eine so große Unsicherheit besteht wie bei Industrie 4.0 oder Digitalisierung.“ Die am häufigsten, insbesondere im Mittelstand geäußerten Befürchtungen bestehen darin, dass bei Industrie 4.0 die Daten nicht sicher seien, Geschäftsgeheimnisse verloren gehen und sorgfältig gehütetes Wissen der Unternehmen der Konkurrenz offenbart würde. Das wird bei LABOR 4.0 nicht viel anders sein. Dennoch: Die zunehmende Komplexität der Laborprozesse erfordert in Zukunft den Einsatz von integrierten Automatisierungs- und Digitalisierungslösungen. Ziel ist es, manuelle Abläufe in automatisierte Prozesse zu transferieren und in bestehende Laborinformationsmanagementsysteme (LIMS) zu integrieren. Gerade im wachstumsorientierten Industrielabor geht es aber auch darum, die Effizienz zu verbessern, Strukturen zu optimieren und die Flexibilität zu erhöhen. Modernste hochauflö-





**Prof. Dr. Jürgen Brickmann,**  
wissenschaftlicher Direktor succicia AG

sende, kommunikationsfähige Analysensysteme, funktionelle Automatisierungslösungen zur Sicherung von Reaktionsparametern und Produktqualität sowie eine schnelle Datenverfügbarkeit und effiziente Datenverwaltung sind dafür die Voraussetzung. Es gibt noch viel zu tun.

Die Wirtschaft steht an der Schwelle zur vierten industriellen Revolution. Durch das Internet getrieben, wachsen reale und virtuelle Welt zu einem Internet der Dinge zusammen. Das Anhängsel 4.0 ist zu einem Markenzeichen geworden. Abgeleitet aus der IT-Branche, bei der auf diese Weise neue Hard- oder Softwarevarianten gekennzeichnet wurden (Beispiel: Windows, NT 4.0, ein Betriebssystem von Microsoft ist der Nachfolger von Windows NT 3.51) werden heute viele Produkte und Ideen mit diesem Zusatz versehen – aus dem einfachen Grund, größere Aufmerksamkeit zu erzeugen. Unter dem Titel „NEW 4.0“ hat sich in Hamburg und Schleswig-Holstein eine Projekt-Initiative aus Wirtschaft, Wissenschaft und Politik zusammengeschlossen. Dabei steht „NEW“ für die Norddeutsche EnergieWende und „4.0“ beschreibt die Schwelle zur vierten industriellen Revolution. 4.0 kann aber auch in einem ganz anderen Zusammenhang Verwendung finden. Der vierte Teil des US-amerikanischen Actionfilms aus der Stirb-langsam-Reihe kam 2007 unter dem Titel STIRB LANGSAM 4.0 in die deutschen Kinos. Nicht selten ist die Fiktion der Wissenschaft und Technologie voraus – zumindest, wenn es um die Werbung geht.

→ **Prof. Dr. Jürgen Brickmann**

## LeanLab als Erprobungsszenarium

**Von Prof. Dr.-Ing. Björn Lorenz, Ostbayerische Technische Hochschule (OTH) in Regensburg, Fakultät Maschinenbau**

Im LeanLab an der OTH Regensburg werden unterschiedliche Produktionsabläufe durchgeführt und in mehreren Schritten verbessert. Die Verbesserungsschritte fokussieren sich auf rein organisatorische und mechanische Aspekte. Den Begriff Labor verwenden wir, da bei uns u.a. unterschiedlichste Produktionsstrukturen erprobt und optimiert werden können.

Ein „lean laboratory“ im Sinne der „Chemie Community“ ist aus meiner Sicht anders ausgerichtet. Ähnlich wie bei einer richtigen Fabrik in der die Grundsätze der Lean Production angewendet werden, kann natürlich auch in einem Labor, das Kundenaufträge bearbeitet, nach Lean-Prinzipien gearbeitet werden. Die erfolgreiche Übertragung des Lean-Gedankens kann man zum Beispiel beim Lean Administration, Lean Development etc. sehen. Im Bereich eines Chemielabors ist dies sicherlich auch denkbar, aber wahrscheinlich noch nicht sehr stark verbreitet.

Die Nutzung von Lean-Methoden außerhalb einer klassischen Produktion kann in unterschiedlichen Bereichen beobachtet werden. Z.B. wird die 5S-Methode in einigen Krankenhäusern angewendet. Sehr interessant für den Laborbereich ist auch aus meiner Sicht die Anwendung der KATA-Vorgehensweise. Im industriellen Bereich ist ein hohes Interesse an dieser relativ neuen Thematik zu er-

kennen. Maßgebend ist die universelle Idee hinter diesem Thema, die eine entsprechende Übertragbarkeit erlaubt.

Eine Definition des Begriffs „lean laboratory“ aus der Perspektive der Chemie finden Sie aus meiner Sicht sehr schön in der englischen Ausgabe von Wikipedia: „A lean laboratory is one which is focused on testing products and materials to deliver results in the most efficient way in terms of cost or speed or both. Lean laboratory is a management and organization process derived from Lean Manufacturing and the Toyota Production System (TPS). The goal of a Lean laboratory is to use less effort, fewer resources, and less time to test incoming samples. Lean laboratory programs are generally associated with Food, Beverage, Life Science and Pharmaceutical companies.“

→ [bjoern.lorenz@oth-regensburg.de](mailto:bjoern.lorenz@oth-regensburg.de)



Prof. Dr.-Ing. Björn Lorenz,  
Ostbayerische Technische  
Hochschule (OTH) in  
Regensburg, Fakultät  
Maschinenbau



## Epigenetik

### Rauchen während der Schwangerschaft hinterlässt Spuren im Erbgut des Kindes



Rauchen während der Schwangerschaft verändert das Erbgut des Kindes  
Bild: © Molecular Systems Biology

Wenn Mütter während der Schwangerschaft rauchen, beeinflussen sie damit nachhaltig die epigenetische Programmierung des Erbguts ihres noch ungeborenen Kindes. Das kann zu einem erhöhten Risiko von Lungenerkrankungen führen. Forschende des Helmholtz-Zentrums für Umweltforschung (UFZ) in Leipzig sowie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg und der Universität Heidelberg haben herausgefunden, dass diese Veränderungen nicht auf einzelne DNA-Regionen begrenzt sind. Sie lassen sich stattdessen im gesamten Genom der Kinder nachweisen. „Wir konnten nun zum ersten Mal zeigen, dass eine Belastung durch Tabakrauch auch epigenetische Veränderungen in Verstärkern der Genregulation, sogenannten Enhancern hervorruft“, sagt Umweltimmunologin Dr. Irina Lehman vom UFZ in Leipzig. Diese Enhancer verteilen sich über das gesamte Erbgut. Die Daten dazu stammen aus der epidemiologischen Studie LiNA (Lebensstil und Umweltfaktoren und deren Einfluss auf das Neugeborenenallergierisiko). In dem Projekt gehen die Wissenschaftler der Frage nach, welche Umweltfaktoren während der Schwangerschaft einen negativen Einfluss auf die Gesundheit von Kindern haben können.

Originalveröffentlichung: Bauer, T. et al. (2016) Mol. Syst. Biol., DOI: 10.15252/msb.20156520  
Quelle: www.dkfz.de

## Personalisierte Medizin

### T-Zellen gegen Krebs

Beim Krebs hört eine Körperzelle auf, nach den Regeln des Zellzyklus zu spielen, und teilt sich unkontrolliert. Der Grund dafür sind Mutationen, die häufig zu Fehlern in den Kontrollmechanismen für die Zellteilung führen. Die mutationsspezifische T-Zelltherapie, an der mehrere Wissenschaftlerteams des MDC und der Charité forschen, nimmt diese Fehler im Genom ins Visier, um Tumoren zu bekämpfen. Krebstherapien auf Mutationen auszurichten, ist eine vielversprechende Idee: „Jeder Krebs entsteht durch die Mutation von Genen, und daher trägt auch jeder Tumor mutierte Proteine in sich“, erklärt Matthias Leisegang, Erstautor der Publikation. Das Immunsystem kann manche dieser Mutationen an Änderungen auf der Oberfläche der Krebszellen erkennen: Bruchstücke zelleigener Proteine werden als „Antigene“ in sogenannte HLA-Molekülkomplexe eingebettet, die wiederum auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Bei der TCR-Gentherapie (TCRs, engl. T cell receptors) verpflanzt man einen mutationsspezifischen TCR in frische T-Zellen, die man aus Patientenblut gewinnt. Die auf diese Weise genetisch veränderten T-Zellen sind funktionell nicht eingeschränkt und können dann, zurück im Körper der erkrankten Person, den Krebs bekämpfen.

Originalveröffentlichung: Leisegang, M. et al. (2016) J. Clin. Invest., DOI: 10.1172/JCI83465  
Quelle: www.mdc-berlin.de

## Erratum

### zum Beitrag Schröder, P. et al., Das zweite Genom der Pflanzen, labor&more 2016, 3, 36–41

Leider wurden bei den Legenden zum Autorenbild die Texte von Frau Dr. Schulz und Frau Dr. Schöler vertauscht, was wir gerne richtig stellen wollen. Auf dem Autorenbild sind von links nach rechts zu sehen: Dr. Stefanie Schulz, Dr. Anne Schöler, Prof. Dr. Anton Hartmann und Prof. Dr. Michael Schloter. Frau Dr. Schöler ist Jahrgang 1982 (nicht 1989).

Des Weiteren sollte Abb. 1 durch ein neues Bild ersetzt sowie mit einer neuen Bildlegende versehen werden. Wir reichen hiermit die korrekte Abbildung nach.

**Abb. 1** Rhizospärische Bakterien (in blau markiert) an einer lebenden Gerstenwurzel

Bild: Nicole Treichel, HMGU

## HIV Therapie

### HIV Ziel zeigt überraschende Resistenz

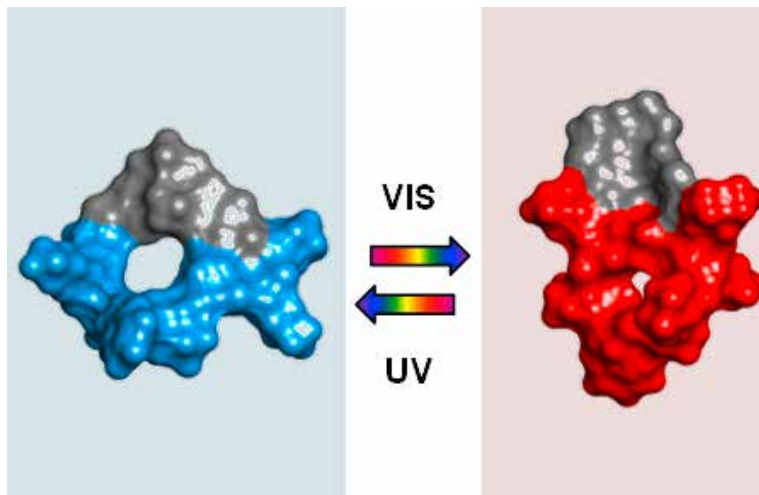
Forscher, die CRISPR/Cas9 benutzten, um HIV-1 innerhalb zellulärer DNA zu mutieren, fanden heraus, dass einzelne Mutationen die virale Replikation hemmen können, einige führten jedoch auch zu einer unerwarteten Resistenz. Sie glauben, dass es erforderlich sein wird, mehrere virale DNA-Regionen gleichzeitig anzugreifen, um den potenziellen antiviralen Aspekt von CRISPR/Cas9 effektiv werden zu lassen. HIV hat durch neue Mutationen außergewöhnlich gute Überlebensmechanismen. Einmal dem CRISPR/Cas9 entkommen, ist es umso schwerer zu bekämpfen.

Wenn die Forscher die virale RNA von entkommenen HIV Viren sequenzierten, fanden sie zu ihrer Überraschung den Hauptanteil der Mutationen aufgereiht entlang der Stelle, an der Cas9 die DNA schneidet. Dies ist ein Hinweis darauf, dass diese Mutationen nicht aus Fehlern der viralen reversen Transkriptase entstanden sind, sondern eher durch die zelluläre, nichthomologe Enden verbindende Maschinerie während der Reparatur der zerbrochenen DNA eingeführt wurden.

Originalveröffentlichung: Wang et al. (2016) Cell Reports, DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.042  
Quelle: www.mcgill.ca

## Tumorbiologie

### Photoschaltbarer Tumorwirkstoff bewährt sich im Labor



Das Molekül GS-DProSw kann aus seiner inaktiven Form (blau) durch sichtbares Licht aktiviert (rot) und durch UV-Licht wieder „abgeschaltet“ werden.  
Bild: KIT

Zur photodynamischen Therapie (PDT) in der Medizin wird üblicherweise eine Substanz eingesetzt, die auf Licht reagiert und den Sauerstoff im Gewebe in aggressive Radikale verwandelt. Diese reaktiven Stoffe sind toxisch und schädigen die umliegenden Zellen, sodass etwa Tumore abgebaut werden können. Da jedoch viele Tumore durch ihr schnelles Wachstum einen hohen Sauerstoffverbrauch haben, verringert dies die verfügbare Konzentration im Gewebe, was eine konventionelle PDT erschweren kann.

Forschende des KIT und der Universität Kiew entwickelten nun ein neues photoschaltbares Molekül, das eine sauerstoffunabhängige PDT ermöglicht. Die Wirkung des Moleküls GS-DProSw lässt sich vor der Therapie durch ultraviolettes Licht „ausschalten“. Erst nach Verabreichung wird es durch sichtbares Licht gezielt im Tumorgewebe „angeschaltet“, um ausschließlich dort die gewebeschädigende Wirkung zu entfalten.

Originalveröffentlichung: Babii, O. et al. (2016) *Angewandte Chemie*,  
DOI: 10.1002/ange.201600506 Quelle: [www.kit.edu](http://www.kit.edu)

## Tumorbiologie

### Onkogenkontrolle der Antitumorimmunität

Die jüngeren klinischen Erfolge in der Krebsimmunotherapie haben zu einem gesteigerten Interesse daran geführt, wie Tumoren normal der Immunantwort entgehen. Ob und wie Onkogene zu diesem Prozess beitragen ist wenig verstanden. In einer Studie an Mäusen haben Casey et al. gefunden, dass das MYC-Onkogen, welches im menschlichen Krebs falsch aktiviert ist, die Expression von Genen hoch reguliert, die für Proteine kodieren, die die Antitumorantwort dämpfen. Dies schließt zwei Proteine ein, die häufig in Tumorzellen überexprimiert sind und die als Immunkontrollpunkte dienen. Einer davon (PDL1) sendet an das Immunsystem das Signal „finde mich nicht“ und ein anderes (CD47) sendet das Signal „friss mich nicht“. Daraus kann man folgern, dass Therapien, die zum Ziel haben, MYC zu unterdrücken, dabei helfen könnten, die Immunantwort gegen Tumoren zu verstärken.

Originalveröffentlichung: Casey, S.C. et al. (2016) *Science* 352, 6282, 227–231,  
DOI: 10.1126/science.aac9935 Quelle: [science.sciencemag.org](http://science.sciencemag.org)

## Mikrobiologie

### Candidalysin: neues Peptidtoxin kritisch für Infektionen der Mukosa

Zytolytische Proteine und Peptidtoxine sind klassische Virulenzfaktoren verschiedener bakterieller Pathogene, die die epitheliale Barrierefunktion zerstören, Zellen schädigen und die Immunantwort des Wirtes aktivieren bzw. modulieren. Solche Toxine wurden bisher nicht in humanpathogenen Pilzen gefunden. Forscher haben jetzt, wahrscheinlich erstmalig, ein solches fungales zytolytisches Peptidtoxin in dem opportunistisch-pathogenen *Candida albicans* gefunden. Dieses sekretierte Toxin schädigt direkt die epithelialen Membranen, schaltet einen Signalweg als Gefahrenantwort an und aktiviert die epitheliale Immunität. Die Membranpermeabilisierung wird durch eine positive Ladung am Carboxyterminus des Peptids verstärkt, welche eine nach innen gerichtete elektrische Spannung, begleitet von einem Kalziumstrom, auslöst.

Originalveröffentlichung: Moyes, D.L. et al. (2016) *Nature* 532, 64–68,  
DOI: 10.1038/nature17625 Quelle: [www.leibniz-bki.de](http://www.leibniz-bki.de)



### Titrationssysteme der Extraklasse

Informieren Sie sich jetzt über unsere Sonderaktion zur analytica 2016:  
[http://bit.ly/titrator\\_aktion](http://bit.ly/titrator_aktion)



+49 7306 357 9100  
info@hannainst.de  
www.hannainst.de





## Übernahme I

### Verkauf statt Schließung: ICIG übernimmt Sandoz-Standort im Industriepark Höchst

Die International Chemical Investors Group (ICIG) plant zum 1. April 2016 das Unternehmen und damit den Betrieb der Sandoz Industrial Products im Industriepark Höchst zu übernehmen. Das hat die Geschäftsführung der Sandoz Industrial Products den Beschäftigten am Standort mitgeteilt. Zur ICIG gehören derzeit 24 Unternehmen der chemischen und pharmazeutischen Industrie mit insgesamt rund 6.000 Mitarbeitern in Europa und den Vereinigten Staaten. Auch im Rhein-Main-Gebiet ist die Gruppe mit Standorten vertreten, darunter zwei Betrieben (Weylchem und Allessa) im Industriepark Höchst.

Im vergangenen Jahr hatte Sandoz entschieden, sich aus der Herstellung von Vor- und Zwischenprodukten für Antibiotika der Gruppe 7-ACA für externe Kunden zurückzuziehen. Diese Produktion bildet den Schwerpunkt der Tätigkeit am Standort Höchst. Deshalb hatte Sandoz ursprünglich geplant, den Betrieb im Industriepark bis Ende 2016 zu schließen, in der Folge jedoch erhebliche Anstrengungen unternommen, um eine Fortführung des Betriebs durch eine Verkaufslösung zu ermöglichen, was nun zum Erfolg geführt hat.

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

## Übernahme II

### Mauser übernimmt Berenfield Containers

Am 31. März 2016 hat die Mauser Group, ein weltweit führendes Unternehmen im Bereich Industrieverpackungen mit Sitz in Brühl, Deutschland, die Akquisition von Berenfield Containers durch deren US-Tochtergesellschaft bekannt gegeben. Berenfield Containers wurde im Jahr 1914 gegründet und betreibt sechs Produktionsstätten in fünf Städten in den Vereinigten Staaten, wo ein breites Spektrum an Stahl- und Fibertrommeln produziert wird.

Im Rahmen der Akquisition werden die Berenfield-Niederlassungen nun in das Mauser-Netzwerk von 20 nordamerikanischen Fass- und IBC-Anlagen integriert. Darüber hinaus unterstreicht die Akquisition einmal mehr das Engagement von Mauser, die Stahl- und Fiberfass-Kapazitäten in Nordamerika weiter auszubauen, um den Kunden ein noch größeres, flächendeckenderes Produktangebot anbieten zu können.

Quelle: [www.mausergroup.com](http://www.mausergroup.com)

## EEG

### 16 Jahre Gesetz zur Förderung erneuerbarer Energien

Die chemische Industrie wirbt für eine grundlegende Reform des Erneuerbare-Energien-Gesetzes, die Ausbau und Preise wirtschaftlich und kosteneffizient gestaltet. Das Erneuerbare-Energien-Gesetz (EEG), das die bevorzugte Einspeisung von Strom aus erneuerbaren Quellen in das Stromnetz regelt, trat Anfang April 2000 in Kraft. Der Hauptgeschäftsführer des Verbandes der Chemischen Industrie (VCI), Utz Tillmann, erklärt hierzu:

„Das EEG ist mit 16 Jahren zwar den Kinderschuhen entwachsen. Aber in Bezug auf Kostenkontrolle und Berücksichtigung von Marktmechanismen hat es noch erheblichen Nachholbedarf. Die EEG-Umlage, die alle Verbraucher über ihre Stromrechnung bezahlen, summiert sich bis heute auf 120 Mrd. Euro. Das ist eine extrem teure Entwicklung, die sich so nicht fortsetzen darf. Strom muss bezahlbar bleiben.“ Daher werbe die chemische Industrie für eine grundlegende Reform des Gesetzes, die Ausbau und Preise wirtschaftlich und kosteneffizient gestaltet.

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



VCI-Hauptgeschäftsführer Utz Tillmann plädiert für eine grundlegende Reform des EEG und damit der Förderung erneuerbarer Energien: „Strom muss bezahlbar bleiben.“

Bild: © VCI/René Spalek

## Finanzierung

### BerGenBio: 25 Mio. Dollar gegen Axl

BerGenBio AS hat bekannt gegeben, dass in einer Finanzierungsrunde NOK 212 Mio. (ca. 25 Mio. Dollar) von den existierenden Gesellschaftern eingeworben werden konnten, einschließlich von Investinor AS und Meteva AS. BerGenBio wird die Finanzmittel zur Weiterentwicklung der Pipeline von innovativen Krebsmedikamenten einsetzen, insbesondere von BGB324, einem Axl-Kinase-Inhibitor. BGB324 wird zurzeit in einer Phase-1b-Studie bei Patienten mit akuter myeloider Leukämie (AML) und in einer Phase-1b-Studie mit Patienten mit Stufe-IIIb- und Stufe-IV-non-small cell lung cancer (NSCLC) evaluiert. BGB324 ist der erste selektive, oral bioverfügbare Axl-Kinase-Inhibitor in klinischer Entwicklung. Er blockiert die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT), die das Schlüsselereignis bei der Umgehung des Immunsystems, der Wirkstoffresistenz und Metastasierung im Krebs ist.

Quelle: [www.bergenbio.com](http://www.bergenbio.com)

## Kooperation

### Fusion Antibodies und MAB Discovery entwickeln gemeinsam humanisierte Antikörper

Fusion Antibodies, Belfast, eine in Großbritannien ansässige Auftragsforschungsorganisation und MAB Discovery, Neuried, Deutschland – eine Antikörperentwicklungsfirma – haben ihre Absicht angekündigt, in eine Forschungs- und Lizenzvereinbarung auf dem Gebiet der monoklonalen Antikörper einzutreten. Im Rahmen dieser Vereinbarung wird Fusion Antibodies

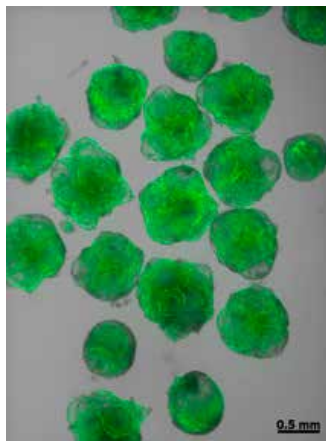
seine CDRx<sup>TM</sup>-Multiplex-Plattform zur Humanisierung von therapeutischen Antikörpern, selektiert und produziert von MAB Discovery, anwenden. MAB Discovery wird dann diese humanisierten Antikörper zur Weiterentwicklung potenziellen Partnern anbieten.

Quelle: [www.mabdiscovery.com](http://www.mabdiscovery.com)

## Förderung

### EU fördert Vorhaben zur stammzellen-technologie-basierten Herzregeneration

Innerhalb des EU-Forschungsrahmenprogramms Horizon 2020 unterstützt die Europäische Union jetzt das Forschungsprojekt TECHNOBEAT mit einer Gesamtfördersumme von knapp 6 Mio. Euro. Das Akronym TECHNOBEAT steht dabei für „Tools and TECHNOlogies for Breakthrough in hEArt Therapies“. Koordiniert von der Medizinischen Hochschule Hannover, wird dieses zukunftsweisende Projekt durch ein Pan-Europäisches Konsortium von acht interdisziplinären Vertretern aus Industrie und Wissenschaft bearbeitet. Eppendorf ist einer der Partner in diesem Netzwerk. Gemeinsam werden die Wissenschaftler, Mediziner und Ingenieure effektive Geräte und Methoden entwickeln, um aus menschlichen, induzierten pluripotenten Stammzellen, den sogenannten iPS-Zellen, Mikroherzgewebe für die regenerative Medizin herzustellen.



Schwimmende Sphäroide aus Herzmuskelzellen von bis zu 1mm Größe, die rhythmisch kontrahieren. Die Sphäroide wurden durch Differenzierung aus humanen pluripotenten Stammzellen in Bioreaktoren gewonnen. Die grüne Fluoreszenz zeigt eine Differenzierung zu Herzmuskelzellen an (Kempf et al., 2014, 2015).

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

## Companion Diagnostics

### Neue Kooperation von R-Biopharm AG und Merck KGaA

R-Biopharm AG gab den Abschluss einer Kooperationsvereinbarung mit Merck zur Entwicklung von Companion Diagnostics bekannt. Mit dieser Vereinbarung wurde der Startschuss für die erste Zusammenarbeit zwischen den beiden Unternehmen gegeben, die die Forschung, Entwicklung und Markteinführung neuer Companion Diagnostics abdeckt. Das Projekt steckt die Rahmenbedingungen für zukünftige Kooperationen mit einer potenziell großen Palette an therapeutischen Bereichen und einem breiten Spektrum an Technologien ab.

Companion Diagnostics spielen eine zentrale Rolle im Bereich der personalisierten Medizin. Sie helfen dabei, neue spezifische Therapien abgestimmt auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zu finden, um so die Patientenversorgung zu verbessern und die Kosten für die Gesundheitsversorgung zu senken.

Die finanziellen Aspekte dieser Vereinbarung wurden nicht bekannt gegeben.

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

## Kooperation

### MorphoSys und Galapagos: Phase 1-Studie des gemeinsamen Antikörperprogramms MOR106

Die MorphoSys AG und Galapagos NV gaben bekannt, dass MOR106 in die klinische Phase 1 vorgerückt ist, indem der Wirkstoff erstmals gesunden Freiwilligen verabreicht wurde. MOR106 ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen. MOR106 ist im Rahmen der 2008 gestarteten strategischen Zusammenarbeit zwischen Galapagos und MorphoSys entstanden.

Das primäre Ziel dieser Phase 1-Studie ist die Erforschung der Sicherheit und Verträglichkeit von MOR106 bei Einzeldosierung. Diese Studie ist randomisiert, doppelt verblindet und placebokontrolliert; sie wird in einem einzelnen Studienzentrum in Belgien mit mindestens 56 gesunden Probanden durchgeführt und mit ansteigenden Einzeldosen (SAD) intravenös verabreicht. Diese Phase 1-Studie ist derart konzipiert, dass sie eine daran anschließende Studie mit Patienten mit steigenden Mehrfachdosen (MAD) ermöglicht, abhängig vom Ergebnis der SAD-Studie mit gesunden Freiwilligen. Ergebnisse werden in der zweiten Jahreshälfte 2017 erwartet.

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

**EINFACH  
GUT  
STERILISIEREN**

**HMC  
EUROPE**  
Sterilisationstechnik

**Autoklaven für die Mikrobiologie**

**Kammervolumen  
von 16 - 150 Liter**

**Beste Qualität  
Höchster Komfort  
Bezahlbar**

 **analytica**  
10. - 13. Mai 2016 München  
Halle B1 Stand 223

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

HMC-Europe GmbH  
Sterilisationstechnik

Kellerstr. 1  
84577 Tüßling

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





# tissue engineering

A close-up photograph of a human eye wearing a contact lens. The contact lens is multi-colored, featuring a rainbow spectrum of colors: purple, blue, green, yellow, orange, and red. The eye is looking slightly to the right. The background is a soft, out-of-focus skin tone.

## **Retinaorganoide – Ein-Blick aus der Zellkultur**

Neuartige zellbasierte Retinamodelle für die Grundlagenforschung und Entwicklung von Therapien

Dr. Mike O. Karl

Labor für Retina Degeneration & Regeneration, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE) und Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) der Technischen Universität Dresden



**Retinaorganoide – im Labor aus Stammzellen hergestellte, organartige, dreidimensionale Zellgewebe aus retinalen Zellen – bedeuten eine Revolution für die Grundlagenforschung und regenerative Medizin. Die Retina, auch Netzhaut genannt, im Auge ermöglicht uns das Sehen und damit die Aufnahme von größeren Informationsmengen als alle anderen unserer Sinnesorgane. Millionen Patienten leiden an Sehverlust aufgrund diverser erblicher oder altersbedingter Formen von Retinaerkrankungen. Retinaorganoide bieten neue Möglichkeiten zur Erforschung der Erkrankungsprozesse sowie für die Therapieentwicklung. Was genau sind also Retinaorganoide, wie stellt man sie her und welche Chancen bietet diese Technologie?**

### **Eine Revolution: die Organoidtechnologie**

Ein bekanntes Versprechen der Stammzellforschung ist, dass sie dazu beitragen kann, Krankheiten besser zu verstehen und neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Gerade im Bereich der Erkrankungen unseres zentralen Nervensystem, wie z.B. bei den Retinaerkrankungen, besteht dringender Bedarf an innovativen Therapien. Diese könnten einem Sehverlust durch Zellverlust oder Zellfunktionsausfall entgegenwirken und gegebenenfalls sogar Zellverlust mittels regenerativer Medizin wieder beheben.

Bahnbrechende Erkenntnisse in der Forschung der letzten Jahrzehnte haben diverse therapeutische Strategien hervorgebracht, aber nur wenige davon sind bis dato erfolgreich translatiert worden – haben also den Weg aus der Grundlagenforschung bis zum Patienten in die Klinik geschafft. Eine mögliche Ursache dafür könnte der Mangel an menschlichen Zellen und Geweben sein, um die Erkrankungsursachen und -mechanismen zu erforschen und damit erfolgreich Therapien zu entwickeln und zu validieren. Die revolutionäre, stammzellbasierte Organoidtechnologie könnte diese Lücken in der Grundlagen- und Translationsforschung schließen.

Die Organoidforschung ist ein junges Forschungsfeld, das sich mit der Entwicklung von dreidimensionalen, strukturierten und organähnlichen Geweben aus Stammzellen beschäftigt. Die Selbstorganisation von Zellen in 3D ist schon vor mehr als 100 Jahren beobachtet worden. Heute werden in der Organoidforschung Stammzellen verwendet, die entweder pluripotent sind, das heißt, aus ihnen können alle Zellen des Körpers hervorgehen, oder es handelt sich um multipotente Stammzellen, die weniger Arten von Zellen und Geweben produzieren können. Der Vorteil der pluripotenten Stammzellen als Ausgangsmaterial ist, dass sie theoretisch in unendlicher Menge aus der Zellkultur verfügbar sind. Im Gegensatz dazu müssen multipotente embryonale (adulte) Stammzellen aus sich ent-

wickelnden (oder ausgewachsenen) Organismen isoliert werden. Das Potenzial der Selbstorganisation von Stammzellen zur Herstellung von Retinagewebe in 3D-Zellkultur wurde erstmals beobachtet, indem man (multipotente) Stammzellen aus der sich entwickelnden Retina vereinzelt und dann wieder reagregierte [1]. Die Möglichkeit, gezielt Organoide aus pluripotenten Stammzellen zu entwickeln, ist erstmals dem Sasai Labor (RIKEN, Japan, [2, 3]) gelungen. Seitdem wurden Organoide für diverse Organe, wie z.B. die Niere, den Darm, das Hörorgan, das Gehirn und die Retina (Abb.1, 2) entwickelt. Die Strategie, die Zellkulturbedingungen so wählen zu können, dass sich die Stammzellen durch Selbstregulation und -organisation in komplexe organartige Gewebe entwickeln, hatte eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der Organoidtechnologie. Dadurch entwickeln die Organoide eine sehr geordnete retinaspezifische Struktur und geringere Variabilität. Darin liegt der Fortschritt, der es ermöglicht eine sehr große Anzahl (theoretisch unbegrenzt) an vergleichbaren Zellen und Geweben herzustellen, die für Forschungszwecke essenziell sind. Zwar gelang bereits in vorherigen Forschungsarbeiten eine reproduzierbare Herstellung von retinalen Vorläuferzellen aus pluripotenten Stammzellen in 2D, aber diese Zellen entwickelten sich zu meist ungeordnet und in variabler Art und Anzahl [4]. In der Organoidtechnologie sind die Stammzellen, vergleichbar der Embryonalentwicklung im lebenden Organismus, dazu in der Lage komplexe Gewebe durch Selbstorganisation zu bilden. Aber wir stehen noch am Anfang und es gibt noch viel Optimierungsbedarf, denn Organoide bilden oftmals noch nicht alle Strukturen und Funktionen des nativen Organs, z.B. gibt es bisher keine Blutgefäße in Organoiden. Weiterhin ist anzumerken, dass insbesondere die humanen Organoidsysteme noch größere Variabilität aufweisen im Vergleich zu Mausexperimenten. Ein besonderes Potenzial der Organoidtechnologie besteht aber auch darin, gezielt bestimmte (nicht zwingend alle) Komponenten

und Komplexitäten eines entsprechenden vollständigen Organs widerzuspiegeln. Denn die Organoide bieten gerade die Möglichkeit, bestimmte Strukturen oder Zelltypen gezielt zu kombinieren und dadurch neuartige Modellsysteme zu entwickeln, die bestimmte Forschungsarbeiten vielleicht sogar besser ermöglichen. So konnte unser Labor zeigen, dass die Herstellung von mit bestimmten retinalen Zelltypen angereicherten Organoiden möglich ist [5]. Es ist eine interessante Frage, ob es durch die Entwicklung von reduzierten Modellen möglich sein wird, die Erforschung von komplexen Zellfunktionen, Erkrankungsmechanismen und Therapien effektiver zu machen. Die Organoidtechnologie bietet viel Spielraum für Innovation – zukünftig sind weitere, bahnbrechende Entwicklungen zu erwarten. Man kann gespannt sein, welche

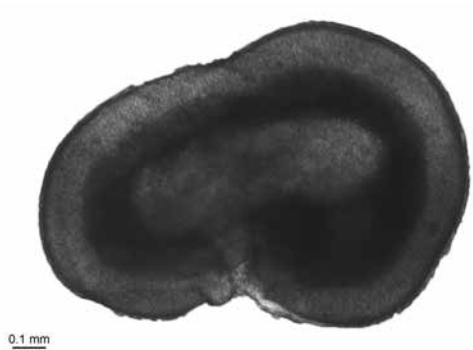
### **Retina zum Selbermachen: Retinaorganoide**

Vor noch 15 Jahren bedeutete Tissue Engineering verschiedene Zelltypen und Materialien gezielt in Kontakt und zur funktionellen Interaktion zu bringen. So konnte man z.B. die Retina (siehe Infobox 1) sowie das anliegende retinale Pigmentepithel aus diversen Tierarten oder aus Spenderaugen von verstorbenen Patienten isolieren und diese dann in Zellkultur für Forschungszwecke wieder zusammenbringen. Die Menge an verfügbarem Spendergewebe ist bis heute sehr limitiert. Die Herstellung größerer Mengen komplexer dreidimensionaler Gewebe aus Stammzellen löst dieses Problem und eröffnet weitere neue Möglichkeiten. In Zukunft wird Tissue Engineering die selbstregulierenden zellulären Prozesse der Stammzellen, die vergleichbar zur natürlichen Organentwicklung im lebenden Organismus sind, nutzen, um gezielter Zellen und Gewebe zu entwickeln.

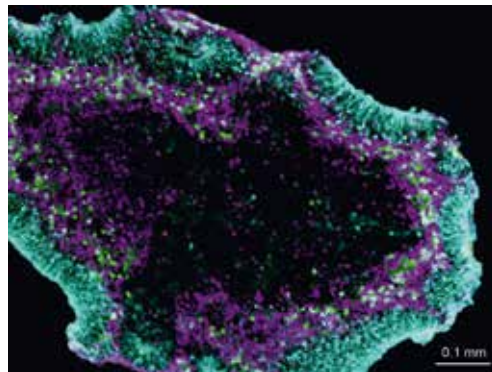
Basierend auf Erkenntnissen jahrzehntelanger Forschung in der Entwicklungsbiologie, wurden vor etwa zehn Jahren die ersten erfolgreichen Versuche publiziert, pluripotente Stammzellen



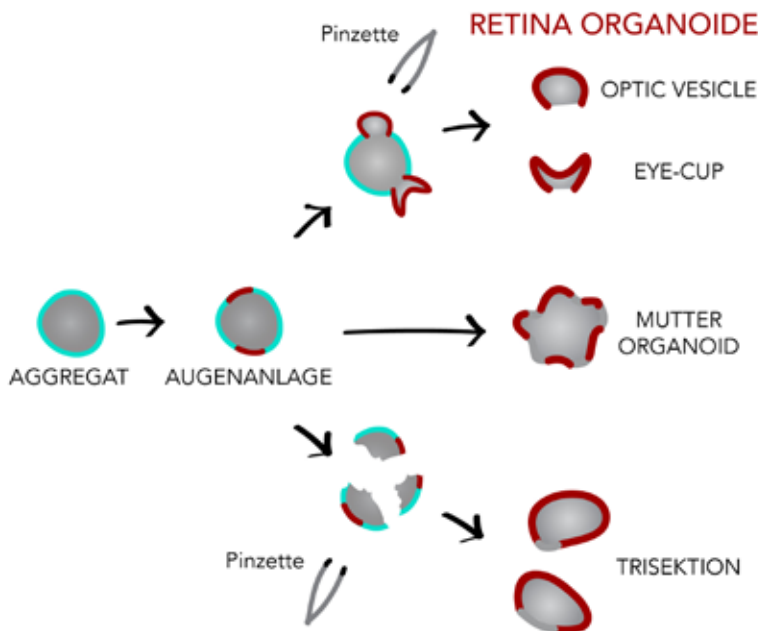
# tissue engineering



**Abb. 1** Retinaorganoid der Maus, unter dem Mikroskop betrachtet. Die Mikroskopische Aufnahme zeigt ein komplettes Organoid, hergestellt aus pluripotenten Stammzellen der Maus in der Entwicklung am Tag 18.



**Abb. 2** Retinaorganoid der Maus, unter dem Mikroskop betrachtet. Gewebeschnitt durch ein Organoid. Einzelne Zellen sind farbig mittels Immunofärbung markiert: Photorezeptoren in Cyan und retinale Ganglionzellen und Amakrinneurone in Violett, sowie Amakrinneurone in Grün.

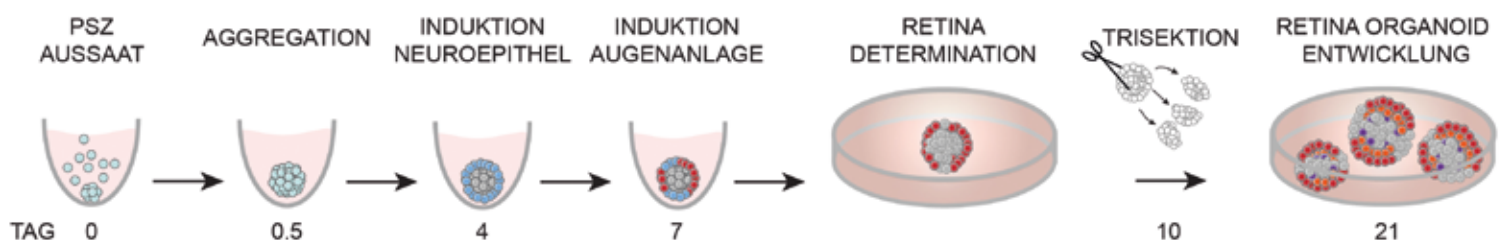


**Abb. 3** Übersichtsschema: Vergleich von Retinaorganoidrezepten basierend auf pluripotenten Stammzellen der Maus. Die pluripotenten Stammzellen werden in Zellkultur gehalten, welche dann für die Herstellung von Organoiden erst dissoziiert und dann aggregiert werden (siehe Aggregate). Die Aggregate bilden ein Neuroepithel aus (cyan markiert), wobei anschließend Anteile davon eine Augenanlage ausbilden (rot markiert). Nach dem Pionier-Rezept à la Sasai Labor [2] (Pfeil nach oben) gehen aus den Augenanlagen regelmäßig sogenannte Augenbläschen (auch Optic vesicles genannt) hervor, wobei sich etwa 0 bis 4 jeweils vom Aggregat ausstülpen. Wenn das Optic vesicle sich dann auch einstülpt, kommt es durch Verdopplung der Epithelien zur Ausbildung einer Art Augenbecher (Eye-cup), wobei sich das innere zur neuronalen Retina und das äußere zum retinalen Pigmentepithel entwickelt. Den Optic vesicle wie auch den Eye-cup trennt man vom Aggregat mittels Pinzette ab, um sie isoliert bis zur vollständigen Entwicklung der Retina weiterzukultivieren. In einem alternativen Ansatz, hier mit Mutterorganoidrezept bezeichnet [6, 7], hat man das Abtrennen der Optic vesicles/Eye-cups unterlassen und das komplette Aggregat weiter kultiviert, sodass sich mehrere Retinae in einem Organoid entwickeln. Im eigenen Labor haben wir das Trisektion-Rezept entwickelt [Pfeil nach unten], dazu wird das Organoid in der frühen Retinaentwicklung in drei gleich große Teile geschnitten [5] (siehe auch Abb. 4).

in Zellkultur durch entsprechende Stimuli dazu zu bewegen, sich in retinale Zellen zu entwickeln [4]. In faszinierenden Pionierarbeiten gelang schließlich dem Sasai Labor am RIKEN Institut in Japan erstmals die Herstellung hochkomplexer 3D-Retina aus pluripotenten Stammzellen der Maus im Jahr 2011 [2], gefolgt von humaner Retina (2012) [3]. Um einen Einblick in die Technologien zu geben, werden hier die verschiedenen Organoidsysteme basierend auf pluripotenten Stammzellen aus der Maus diskutiert, da hierzu vergleichbare Daten hinsichtlich Qualität und Quantität der Retinaorganoiden vorliegen. Es ist daher zu entschuldigen, dass nicht alle relevanten Arbeiten genannt und zitiert werden konnten.

Die vom Sasai Labor benannten „Eye-cups“ (dt. Augenbecher), von anderen auch als „Mini-Augen“ bezeichneten Gewebe, sind hochkomplexe Organoiden. Eye-cups enthalten erstens die (neuronalen) Retina mit den verschiedenen retinalen Zellen in entsprechenden Gewebeschichten organisiert. Zweitens: Durch weitere strukturelle Selbstorganisation entsteht eine der nativen Retina entsprechende Schalenform der Retinaorganoiden. Drittens enthalten die Eye-cups auch die Photorezeptorzellen versorgenden retinalen Pigmentepithelzellen in der richtigen Position zur Retina. Wie ist das alles möglich? Die Stammzellen enthalten das vollständige Programm der Retinaentwicklung, das in der richtigen Zellkulturumgebung selbstständig ausgeführt wird.

Das Rezept für die Organoidherstellung der „Eye-cups der Maus“ à la Sasai gelingt wie folgt (Abb. 3): Man nehme frisch vereinzelte, pluripo-



**Abb. 4** Übersichtsschema: Das Trisektion-Rezept für die Retinaorganoidgenese [5]



tente Stammzellen, die man in definierter Anzahl von 3.000 Zellen in bestimmte Nährlösung (Zellkulturmedium) und in bestimmte Zellkulturplatten gibt. Diese haben einen konkaven Boden, so dass die zu Boden sinkenden Zellen miteinander aggregieren. Innerhalb einer Woche entwickeln diese im Zellkulturmedium schwimmenden Aggregate ein Neuroepithel, das heißt, ein mehrschichtiges Zellgewebe aus multipotenten Stammzellen. Teile dieses Neuroepithels entwickeln sich in Zellverbände, die der Augenanlage vergleichbar sind als sogenannte Optic vesicles (Augenbläschen) vom Aggregat ausstülpfen. Wenn diese sich dann wieder einstülpen entsteht eine Art Augenbecher – der Eye-cup – mit der innenliegenden Retina, die außen vom retinalen Pigmentepithel umschlossen wird. Dieser letzte Schritt ist sehr ineffizient, sodass es praktisch bisher noch nicht möglich war, die Eye-cups bis zur vollen Ausreifung zu bringen. Statt dessen können die Optic vesicles zu diesem Zeitpunkt (Tag 10) zur weiteren ungestörten Entwicklung vom Aggregat manuell isoliert werden – um sich dann unter anderen Zellkulturbedingungen zu reifen Retinaorganoiden zu entwickeln (bis etwa Tag 20–25). Die humane Eye-cup-Methode ist im Ablauf vergleichbar zum Maussystem, sie benötigt aber weit über 100 Tage.

In Anlehnung an diese Arbeiten haben zwei weitere Labore die Rezeptur der Organoidherstellung zunächst im Maussystem vereinfacht. Denn die Herstellung der komplexeren Eye-cups à la Sasai ist nicht effizient genug für bestimmte Anwendungen. Z.B. benötigt man zur Erforschung der Zellersatztherapie eine effiziente Quelle für Stäbchen-Photorezeptorzellen. Dazu hat man die Organoidmethode so verändert, dass das (Ausgangs-) Mutteraggregat komplett von Anfang bis Ende der Organoidgenese intakt gelassen wird [6, 7] (Abb. 3). Die Mehrzahl der Aggregate entwickeln sich in ein Organoid, das jeweils mehrere Augenanlagen und

damit Retina enthält, die aber zum Teil in- und umeinander wachsen. Die Vorteile dieses Ansatzes, der hier als Mutterorganoidrezeptur bezeichnet wird, sind weniger Arbeitsschritte bei hoher Ausbeute an Stäbchen-Photorezeptorzellen, was aber sehr auf Kosten der Komplexität und Integrität der retinalen Organoidstruktur geht.

In unserem Labor haben wir, ausgehend vom Pionierrezept des Sasai Labors, ein weiteres entwickelt: das Trisektion-Rezept [5] (Abb. 4). Die damit hergestellten Retinaorganoiden à la Völkner et al. entstehen durch beliebige Teilung der Zellaggregate in drei gleichgroße Teile im frühen Stadium der beginnenden Retinogenese. Die Entwicklung des Trisektion-Rezepts beruhte auf mehreren Beobachtungen: Erstens variierte die Entstehung von Augenanlagen im Organoid in Abhängigkeit von den Zellkulturbedingungen sowie von der pluripotenten Stammzelllinie. Weiterhin ist nicht jede Ausstülpung aus dem Aggregat wirklich ein Optic vesicle, sondern einige enthalten auch keine Augenanlagen. Diese Probleme wurden bisher durch die Verwendung von Stammzellen mit einem fluoreszenzbasierten Reporter für Augenanlagen gelöst, so dass unter dem Mikroskop nur die markierten Teile der Aggregate isoliert wurden. Zweitens wurde dadurch aber ein Großteil der Augenanlagen verworfen, da diese sich nicht als Optic vesicle ausstülpfen und stattdessen im Aggregat verblieben. Das Trisektion-Rezept löst diese Probleme, denn im Maussystem konnte gezeigt werden, dass es die Entwicklung der Retinaorganoiden vergleichbar zur Embryonalentwicklung in der lebenden Maus ermöglicht. Weiterhin erzielt diese vereinfachte Rezeptur im Vergleich zu den vorherigen Maussystemen eine zwei- bis vierfach effizientere Produktion von homogenen Organoiden unter Erhalt der charakteristischen retinalen Struktur. Durch Trisektion entwickeln sich im Durchschnitt zwei Retinaorganoiden aus einem Aggregat. Die ersten Versuche in unserem Labor die Trisektion im

### Infobox 1: Die Retina

Die Retina am Augenhintergrund ist ein Teil unseres zentralen Nervensystems und ermöglicht uns das Sehen. Sie geht in der Embryonalentwicklung mit dem Gehirn aus gemeinsamen Strukturen hervor. Die Retina des Menschen und der Maus, dem meist beforschten Tiermodell im Bereich der Retinaforschung, besteht aus sieben verschiedenen Zelltypen, die sich letztlich in sechs Gewebeschichten organisieren. Die Photorezeptor-

zellen sind, wie der Name besagt, die lichtdetektierenden Zellen, die über Zwischenneurone (den Amakrin-, Bipolar- und Horizontalzellen) mit den sogenannten retinalen Ganglienzellen verbunden sind, welche über lange „Kabel“, sogenannte Axone, die Retina mit dem Gehirn verbinden. Die Nervenzellen stehen weiterhin in funktionellem Kontakt mit den sogenannten Müller-Gliazellen sowie dem retinalen Pigmentepithel.



**NEU!!!**

# Sarstedt TC-Inserts

## Hängende Einsätze für Zellkulturplatten

In Kombination mit unseren TC-Platten bilden die Inserts ein 2-Kompartimenten Zellkultursystem, welches Ihnen ermöglicht eine Vielzahl an Experimenten durchzuführen!

- Passend für 6, 12 und 24 Well Platten
- Fünf verschiedene Porengrößen von 0,4 bis 8 µm
- Ultradünne Membran in transparent oder transluzent

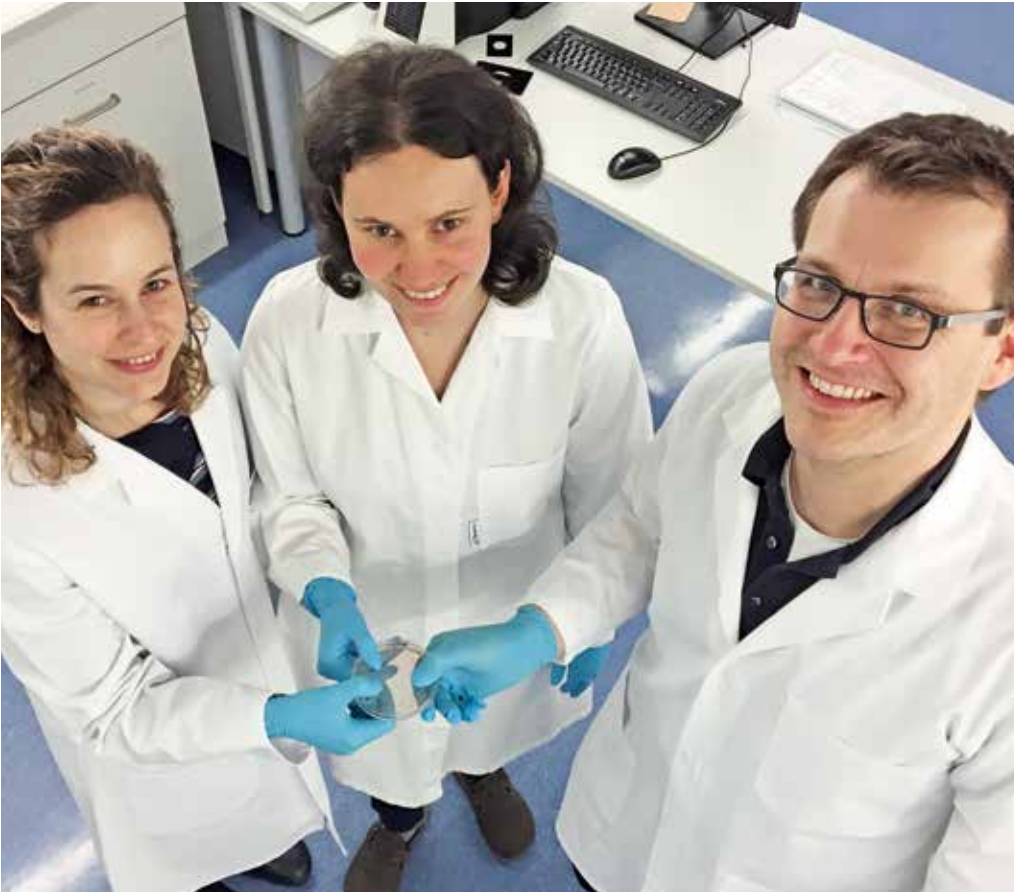
Besuchen Sie uns auf der  
**Analytica 2016**  
Halle B1, Stand 307



**SARSTEDT**



# tissue engineering



Forschungsteam Retina-Organoidmodelle.  
Manuela Völkner (Mitte), Cristina Golfieri (links) und Mike Karl (rechts).

**Mike Karl**, Jg. 1976, studierte Humanmedizin an der Universität Hamburg sowie Zürich. Nach der Promotionsarbeit ging er an die UPENN in Philadelphia (USA), um Erfahrungen in der Zell- und Elektrophysiologie zu sammeln und an der Glaukomerkrankung der Retina zu forschen. In dieser Zeit wandte er sich dem Forschungsbe- reich der Regenerations- und Stammzellbiologie zu, um dann als Postdoktorand und DFG- Stipendiat im Labor von Dr. Thomas Reh an der UW in Seattle (USA) die Entwicklung sowie Re- generation der Retina von Säugetieren zu stu- dieren. In 2010 kam er nach Dresden, Deutsch- land, wo er erst als unabhängiger wissen- schaftlicher Mitarbeiter am CRTD der TU Dres- den und dann 2012 durch eine Förderung des DZNE in der Helmholtz-Gemeinschaft am Standort Dresden ein eigene Nachwuchsgrup- pe aufbaute: Ein Forschungsteam befasst mit dem Thema Regeneration der Retina und das andere mit der Entwicklung von retinalen Orga- noidmodellen und deren Anwendung.

## Infobox 2: Beteiligte Forschungsinstitute

### Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE)

Das DZNE erforscht die Ursachen von Erkrankungen des Nervensystems und entwickelt Strategien zur Prävention, Therapie und Pflege. Es ist eine Einrichtung in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren mit Standorten in Berlin, Bonn, Dresden, Göttingen, Magdeburg, München, Rostock/Greifswald, Tübingen und Wit- ten. Das DZNE kooperiert eng mit Universitä- ten, deren Kliniken und außeruniversitären Einrichtungen – in Dresden mit der Techni- schen Universität Dresden und dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus.

→ [www.dzne.de](http://www.dzne.de)

### Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) der Technischen Universität Dresden

Das 2006 gegründete CRTD konnte sich in der dritten Runde der Exzellenzinitiative erneut als Exzellenzcluster und DFG-Forschungs- zentrum durchsetzen. Ziel des CRTD ist es, das Selbstheilungspotenzial des Körpers zu erforschen und völlig neuartige, regenerative Therapien für bisher unheilbare Krankheiten zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte des Zentrums konzentrieren sich auf Häma- tologie und Immunologie, Diabetes, neuro- degenerative Erkrankungen sowie Knochen- regeneration. Zurzeit arbeiten acht Profes- soren und zehn Forschungsgruppenleiter am CRTD, die in ein interdisziplinäres Netz- werk mit 87 Mitgliedern sieben verschiede- ner Institutionen Dresdens eingebunden sind. Zusätzlich unterstützen 21 Partner aus der Wirtschaft das Netzwerk. Synergien im Netzwerk erlauben eine schnelle Übertra- gung von Ergebnissen aus der Grundlagen- forschung in klinische Anwendungen.

→ [www.crt-dresden.de](http://www.crt-dresden.de)

humanen System anzuwenden sind vielverspre- chend, aber ein genauer Vergleich zu den anderen verfügbaren humanen Retinaorganoidsystemen [3, 8–11] hinsichtlich Qualität, Quantität und Variabilität steht noch aus.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Herstellung von Retinaorganoiden im Maussystem weit vorangeschritten ist und in diversen Anwendungen verwendet wurde. Die Maussysteme werden dabei helfen, die hu- manen Systeme weiter zu optimieren, da letztere noch sehr hohe Variabilität in der Reproduzier- barkeit und Qualität der Retinaorganoide auf- weisen. Grundsätzlich weisen die humanen Systeme noch diverse Hürden auf, die gelöst werden müssen, was noch etwas Zeit bedarf – nicht nur aufgrund des langen Zeitraums von mehr als 100 Tagen bis zur vollständigen Ent- wicklung einer humanen Retina.

### Das Potenzial der Retinaorganoide für Forschung und regenerative Medizin

Die Faszination der Stammzellforschung ist un- glaublich vielschichtig. Dieses ist leicht nach- vollziehbar, wenn man bedenkt, dass unser Körper mit all seinen Organen aus Billionen von



Zellen besteht und dieser sich aus nur einer Zelle (nach Verschmelzung von Eizelle und Spermium) über die Vermehrung von Stammzellen entwickelt. Die Organoidtechnologie nutzt dieses Potenzial der Stammzellen und eröffnet damit die Möglichkeit, gezielt organartige Gewebe und Zellen herzustellen. Organoide haben weitreichende Anwendungsmöglichkeiten in der Grundlagen- und Pharmaforschung sowie in der Medizin. Die eigentliche Revolution in der Anwendung dieser Technologie liegt noch vor uns, denn bis vor Kurzem waren humane Retina für Forschungszwecke nicht in genügender Menge und Qualität verfügbar. Die große Hoffnung ist, dass die Erkrankungen der Retina durch die Entwicklung von Organoidmodellen mit spezifischen Retinaerkrankungen besser erforscht werden können. Bis dahin eröffnen die humanen Retinaorganoide außerdem erstmals auch viele neue Forschungsansätze, um die Entwicklung, Zellausreifung und Funktion der Retina besser zu verstehen.

Ein besseres Grundlagenverständnis wird notwendig und hilfreich sein, um Erkrankungen zu verstehen und zukünftig effizient zu behandeln. Als Beispiel entwickeln wir derzeit ein Modell für die häufigste angeborene Retinaerkrankung bei Kindern, die sogenannte CLN3-Erkrankung. Dafür wurden zuvor im Labor aus gespendeten Hautzellen von Patienten die sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) mittels Reprogrammiertechniken hergestellt. Aus diesen iPS-Zellen kann man dann Retinaorganoide herstellen. Es sind aber noch viele technische Fragen zu klären, bevor damit verlässlich Erkrankungsmechanismen erforscht werden können.

Ein weiterer Anwendungsbereich der Retinaorganoide ist die regenerative Medizin. Ein zukunftssträchtiges Thema ist die Zellersatztherapie, das heißt, die Transplantation von retinalen Zellen in das Auge. In den letzten Jahren haben mehrere präklinische Studien in Tiermodellen gezeigt, dass die Zelltransplantation einen potenziellen Therapieansatz bei Sehverlust durch Retinaerkrankung darstellt. Dazu wurden die Maus-Retinaorganoide bereits erfolgreich als Quelle für Zellersatz verwendet. Interessanterweise waren aber bisher die wertvollsten retinalen Zellen – die sogenannten Zapfen-Photorezeptorzellen – noch nicht in genügender Menge für die Forschung verfügbar. Zapfen-Photorezeptorzellen ermöglichen uns das Lesen und Farbsehen. Uns gelang es nun, im Maussystem Retinaorganoide herzustellen, die gezielt mit diesem Zelltyp angereichert sind und somit eine neue potenzielle Zellquelle darstellen [5]. Es ist keine Frage, dass zukünftige Studien weitere Potenziale der Organoide hervorbringen und diese für die Therapieentwicklung genutzt werden.

→ [mike.karl@dzne.de](mailto:mike.karl@dzne.de)

#### Literatur

- [1] Layer P.G. et al. (2002) *Trends Neurosci.* 25, 3, 131–4
- [2] Eiraku, M. et al. (2011) *Nature* 472, 7341, 51–6
- [3] Nakano, T. et al. (2012) *Cell Stem Cell* 1, (6), 771–85
- [4] Lamba. D. (2006) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103, 34, 12769–74
- [5] Völkner, M. et al. (2016) *Stem Cell Reports* 6, 4
- [6] Decembrini, S. et al. (2014) *Stem Cell Reports* 2, 6, 853–65
- [7] Gonzalez-Cordero, A. et al. (2013) *Nat Biotechnol.* 31, 8, 741–7
- [8] Meyer, J.S., (2011) *Stem Cells.* 29, 8, 1206–18
- [9] Reichman, S. (2014) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111, 23, 8518–23
- [10] Zhong, X. (2014) *Nat Commun.* 10, 5, 4047
- [11] Kuwabara, A. *Nat Commun.* 2015 Feb 19, 6, 6286

Bild: © istockphoto.com | danchooalex

### Infobox 3: Retinaorganoide

Per Definition ist ein Organoid einem echten Organ (möglichst) ähnlich, das heißt, es enthält zumindest spezifische Zellarten, Strukturen und Funktionen, die vergleichbar im nativen Organ im lebenden Organismus vorkommen. Wichtig ist auch, dass die Organoidgenese in Zellkultur auf Prozessen basiert, welche die Organentwicklung in vivo weitgehend rekapitulieren. Bei der Organoidtechnologie handelt es sich um eine neue „Kultur der Zellkultur“, da diese nicht „nur“ die Vervielfältigung und das Überleben von Zellen wie in der klassischen Zellkultur ermöglichen muss, sondern die Entwicklung von organartigen Geweben aus Stammzellen durch verschiedene Stadien der Embryonalentwicklung bis zur vollständigen Ausreifung begleitet.

### Danksagung

Mike Karl wird unterstützt durch Forschungsförderungen von DZNE, DFG, TUD CRTD sowie der NCL Stiftung. Dank geht auch an das gesamte Forschungsteam des MOKALAB, insbesondere Manuela Völkner and Cristina Golfieri. Besonderer Dank geht auch an Manuela Völkner, Paul G. Layer sowie Astrid Siekmann für ihre hilfreichen Kommentare zu diesem Beitrag.

**Dr. K. Hollborn  
& Söhne GmbH & Co KG**



Seit 1880

Brahestraße 13 • 04347 Leipzig  
Tel.: 0341 / 2 33 44 05 • Fax: 2 33 44 06  
[www.hollborn.de](http://www.hollborn.de) • [info@hollborn.de](mailto:info@hollborn.de)

**Reagenz- und Farbstofflösungen**

• für die Mikroskopie und Zelldiagnostik • für naturwissenschaftliche Bereiche  
Auch Sonderanfertigungen



## «Work Smarter, not Harder»

### Lean-Methoden ziehen ins Labor ein... endlich!

Heutzutage stehen viele Labore unter dem zunehmenden Druck, gleichbleibende und prognostizierbare Leistung liefern zu müssen. Die Optimierung von Laborprozessen kann in diesem Zusammenhang erheblich zur Wirtschaftlichkeit einer Organisation beitragen. Durch die Anwendung der Lean-Prinzipien können Labore ihre Kapazitäten und ihren Ressourcenbedarf besser einschätzen, folglich ihre Durchlaufzeiten verringern, ihre laufenden Arbeiten und Kosten optimieren und so letztlich einen besseren Kundenservice bieten. Anhand der Fragen in der Lean Lab-Checkliste erhalten Sie nicht nur einen Überblick über den aktuellen Zustand Ihres Labors, sondern auch Anhaltspunkte darüber, welche Bereiche Verbesserungspotenzial bergen.

#### Lean-Wägelösungen

Aufbauend auf den Prinzipien schlanker Laborprozesse hat METTLER TOLEDO eine Vielzahl an Upgrades für ausgewählte Produktlinien eingeführt, die Ihrem Wunsch nach höherer Produktivität gerecht werden. Die wichtigsten Entwicklungen im Bereich des Wägens werden nachfolgend zusammengefasst.

**Eigenständiges und LabX-basiertes statistisches Qualitätskontrollsystem für Ihre XPE-Waage** – gewährleistet gleichbleibende Qualität und Compliance bei Chargensteuerung, Chargenfreigabe und Füllmengen.

#### Wägegenauigkeit auf 3 Positionen ohne Windschutz

Die neue SmartPan™ für 0,001-g-Präzisionswaagen liefert schnelle Ergebnisse und lässt sich ohne Windschutz verwenden – für mehr Ergonomie und Produktivität.

#### Automatische Dosierung mit Ihrer XPE-Analysenwaage

Profitieren Sie von der direkt in die XPE-Firmware integrierten Dosieranwendung. Fügen Sie einfach ein Dosiermodul für Pulver und/oder Flüssigkeiten hinzu und erhalten Sie höchste Genauigkeit bei Standard- und Probenvorbereitung.

#### RFID: Fehlerfreie Datenübertragung

Verwenden Sie das neue RFID-Lese-/Schreibgerät für den Tischbetrieb für eine Vielzahl an Anwendungen im Zusammenhang mit RFID-Tags auf Probenbehältern, Pipetten und Dosierköpfen.

#### Zentralisierter Arbeitsablauf, Daten- und Instrumentenverwaltung

Die LabX-Laborsoftware bietet eine Komplettlösung für die Daten- und Instrumentenverwaltung aller angeschlossenen Instrumente und umfasst nun neue Statistikfunktionalitäten.

Machen Sie den ersten Schritt in Richtung höherer Wäge-Effizienz und -produktivität und sehen sich das Interview mit dem Lean Lab-Experten Erwin Studer an. Es sind auch weitere Videos verfügbar, die zeigen, wie Sie Ihr Labor mit den neuen Produktentwicklungen revolutionieren können.





### Optimieren Sie Ihren Arbeitsablauf mit SmartSample™

Durch den Einsatz des neuen Smart-Sample™ Systems zum Wägen von Titrierproben wird nicht nur die Effizienz von Arbeitsabläufen optimiert, sondern es werden auch Übertragungs- und Verwechslungsfehler vermieden. Indem die Proben-ID und das Probengewicht für das Etikett des Bechers mit der physischen Probe programmiert werden,

lassen sich Verwechslungen vermeiden. Die Proben-IDs und Gewichte können bei der Eingabe am Titratör nicht verwechselt werden und auch eine falsche Platzierung der Probe im InMotion™ Autosampler ist ausgeschlossen. Dadurch wird eine erneute Prüfung aufgrund solcher Fehler überflüssig und die Effizienz des Labors weiter gesteigert.

► [www.mt.com/SmartSample](http://www.mt.com/SmartSample)



### Lean Lab-Leitfaden

Den hilfreichen Lean Lab-Leitfaden erhalten Sie auf der Analytica 2016 am Stand von METTLER TOLEDO.

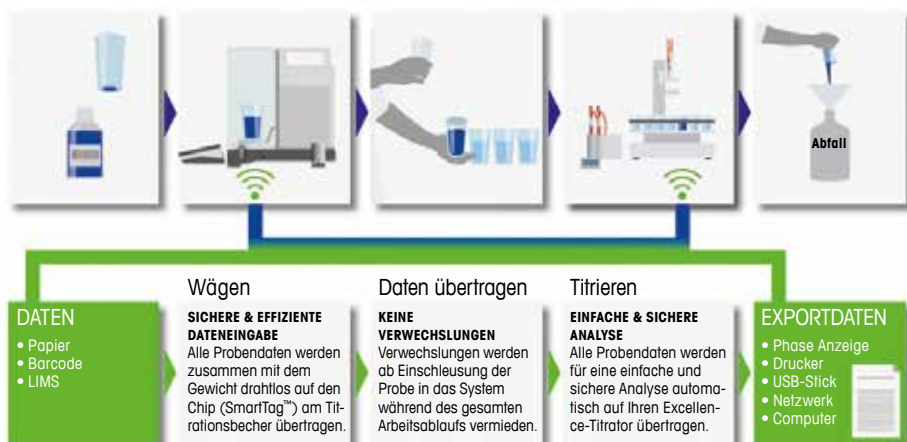
Alternativ können Sie ihn auf [www.mt.com/Labor-der-Zukunft](http://www.mt.com/Labor-der-Zukunft) herunterladen:



Lernen Sie die Möglichkeiten für ein noch wirtschaftlicheres und sichereres Labor kennen und besuchen Sie uns auf der Analytica 2016:

**METTLER TOLEDO**  
Halle A2, Stand 101

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





# epigenetik

Im Fokus



## Wir sind mehr als die Summe unserer Gene

Neue Wege zum Verständnis der chromatinabhängigen Steuerung unserer Gene

Prof. Dr. Thomas Jenuwein

Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik (MPI-IE), Freiburg

„Sind wir mehr als die Summe unserer Gene“ und wie können Umwelteinflüsse die Genexpression verändern? (Fast) alle ca. 200 Zelltypen des Menschen besitzen zwar die gleiche genetische Information, verhalten sich jedoch sehr unterschiedlich in ihrer Umsetzung. Darum lässt sich z.B. eine Stammzelle nicht allein aufgrund der DNA-Sequenz von einer Nervenzelle unterscheiden. Andererseits ist in weiblichen Zellkernen nur eines der beiden X-Chromosomen aktiv. Genetisch identische Zwillinge können verschiedene Krankheits-symptome erleiden, vor allem wenn sie unterschiedlichen Umweltfaktoren ausgesetzt sind. Diese nicht in der DNA-Sequenz codierten Ausprägungen sind durch chemische und strukturelle Veränderungen des Chromatins festgelegt und werden im Überbegriff „Epigenetik“ („zusätzlich zur DNA-

Sequenz“) zusammengefasst. Über diese plastischen Chromatinzustände kann ein menschliches Genom mit seinen ca. 23.000 Genen eine Vielzahl epigenetischer Varianten darstellen, sogenannte Epigenome. Ihre funktionelle Analyse hat zu einem besseren Verständnis der Zelltypidentität – des molekularen Charakters von Stammzellen und zu neuen Therapieansätzen für menschliche Krankheiten – geführt und erlaubt es, individuelle Anpassungen in Antwort auf unterschiedliche Umwelteinflüsse aufzudecken. Epigenetik untersucht auch die molekularen Mechanismen für die begrenzte Weitergabe erworbener Eigenschaften. Viele dieser zukunftsweisenden Fragen werden weltweit erforscht und eröffnen neue Einsichten und ein besseres Verständnis der chromatinabhän-gigen Steuerung unsere Gene.

### Chromatin ist der natürliche Zustand der Erbinformation in der Zelle

Die zwei Meter langen DNA-Fäden mit den insgesamt 3,2 Mrd. Basenpaaren unseres Genoms befinden sich in einem kleinen Zellkern von nur 10 µm Durchmesser. Sie müssen daher so verpackt werden, dass sich ihre Länge um einen Faktor von mehr als 1:200.000 verringert. Die DNA-Fäden liegen nicht nackt im Zellkern vor, sondern werden von Proteinkugeln, sogenannten Histonen, eingewickelt und geschützt. Es gibt vier ihrer Art (H3, H4, H2A und H2B), die sich – einmal verdoppelt – zu einem Oktamer zusammenlagern. Ein solches Oktamer kann 147 Basenpaare der DNA-Doppelhelix aufspulen und bildet die Grundeinheit des Chromatins, das Nukleosom. Für die Verpackung des gesamten Genoms sind somit ca. 20 Mio. Nukleosomen



nötig. Dieses DNA-Histon-Polymer mit all seinen chemischen Veränderungen (siehe unten) wird Chromatin genannt. Chromatin kann viele unterschiedliche Verpackungsgrade annehmen, die sich bis zu den Metaphasechromosomen verdichten, die bei der Zellteilung sichtbar werden. Im geringsten Verpackungsgrad, in dem die Nukleosomenkette wie in einer Perlenschnur vorliegt (offenes Chromatin), ist Genaktivität ermöglicht, wo hingegen ein hoher Verpackungsgrad (geschlossenes Chromatin) die Zugänglichkeit zu den DNA-Fäden verhindert und Gene stilllegt. Chromatin hat somit eine doppelte Aufgabe in der Organisation unserer Erbinformation: Es verpackt und schützt die DNA-Doppelhelix und es beeinflusst die Genaktivität, indem es die Zugänglichkeit zu den DNA-Fäden regelt.

### **Euchromatin und Heterochromatin: die zwei Grundtypen des Epigenoms**

Die unterschiedlichen Verpackungsgrade des Chromatins werden über kleine chemische Veränderungen der Histone erreicht, welche die elektrostatische Wechselwirkung mit der DNA und die Bindungsstärke von Proteinen mit der Nukleosomenkette regeln. Eine Vielzahl (mehr als 30) dieser chemischen Markierungen ist seit den frühen 1960-Jahren bekannt; zwei der häufigsten sind die Acetylierung und die Methylierung. Das erste Enzym, welches das Histon H3 acetyliert und damit die Nukleosomenkette öffnet, wurde allerdings erst 1996 von David Allis (damals Universität von Virginia) entdeckt. Diese Entdeckung stellte die funktionelle Grundlage für aktives Chromatin (Euchromatin) dar (Abb. 1). Im Jahre 2000 gelang es Thomas Jenuwein (damals IMP in Wien), ein Enzym

zu identifizieren, welches das Histon H3 methyliert und dadurch den Verdichtungsgrad der Nukleosomenkette erhöht. Das erschwert die Zugänglichkeit der DNA-Fäden im Chromatin und ist die enzymatische Grundlage für inaktives Chromatin (Heterochromatin) (Abb. 2).

Basierend auf diesen bahnbrechenden Einsichten hat sich das Forschungsfeld der Epigenetik rasant entwickelt und viele neue Histonmodifizierungen, Chromatinenzyme und nukleosomangelagerte Faktoren wurden entdeckt und konnten in ein mechanistisches Gefüge gesetzt werden. Vereinfachend und zusammenfassend lassen sich folgende Gemeinsamkeiten ableiten. (1) Histonmarkierungen wirken selten alleine, sondern in Kombinationen, die sich verstärken oder abschwächen. (2) Die meisten Histonmodifizierungen können sowohl aktives als auch inaktives Chromatin kennzeichnen, je nachdem, welche Aminosäureposition in einem Histon chemisch verändert wird. (3) Histonmodifizierungen erzeugen Bindungskräfte für das Andocken von Chromatinfaktoren an die Nukleosomenkette. (4) Alle bekannten chemischen Veränderungen des Chromatins einschließlich der DNA-Methylierung sind reversibel („weiche“ Anpassung) und stehen daher im Gegensatz zu den stabilen Mutationen der DNA-Sequenz („harte“ Veränderung).

Wenn keine der epigenetischen Markierungen stabil ist, wie kann dann die Information eines aktiven oder inaktiven Chromatinzustandes von Zellteilung zu Zellteilung weitergegeben werden? Das ist eine spannende Frage. Tatsächlich ist es nicht nur eine Modifizierung oder ein einzelnes Nukleosom, das die Information trägt, sondern die unterschiedlichen epigenetischen Mechanismen können sich gegenseitig verstärken und eine

Veränderung auf eine größere Chromatinregion mit vielen Nukleosomen ausbreiten und über die verschiedenen Chromatinmodifizierungen markieren. Dadurch wird die ursprüngliche Information vervielfältigt und stabilisiert.

Diese Einsichten lassen sich zur Kerndefinition der Epigenetik ableiten: die Weitergabe erworbener Information ohne Veränderung der DNA-Sequenz. Während die DNA-Sequenz eine stabile und identische Einheit in nahezu allen Zelltypen darstellt (es gibt nur ein Genom), erlauben die vielfältigen chemischen Markierungen des Chromatins die dynamische Ausprägung unterschiedlicher Chromatinzustände (Epigenome) und damit die organisierte Nutzung der gespeicherten DNA-Information in den verschiedenen Zelltypen.

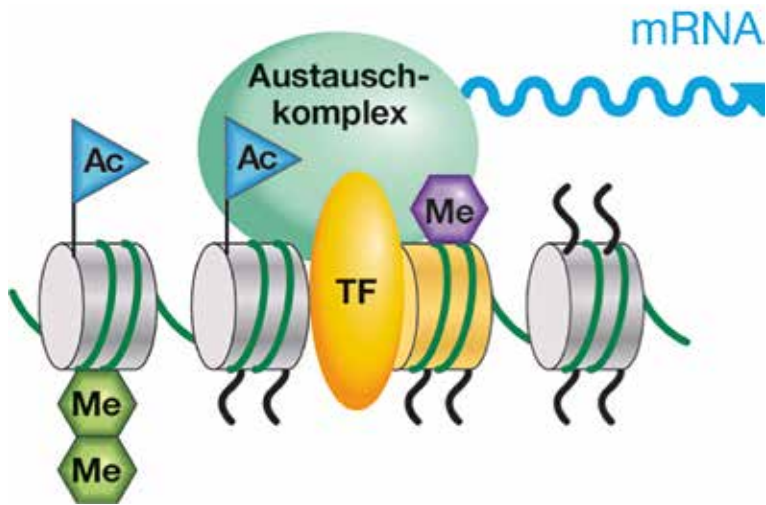
### **Das „Gedächtnis“ der Zelltypidentität und die Reprogrammierung zu Stammzellen**

Von den ca. 23.000 Genen des menschlichen Genoms werden ungefähr bis zu 9.000 für einen Grundumsatz benötigt, der Zellteilung, Stoffwechselfvorgänge, Signalübertragung, Reparaturmechanismen und andere wesentliche Prozesse gewährleistet. Diese sogenannten „Haushalts-Gene“ sind in allen Zelltypen angeschaltet. Die restlichen 14.000 Gene haben spezialisierte Funktionen, die zusammen die Embryonal- und Organentwicklung steuern und die mehr als 200 Zelltypen ausformen. Man kann davon ausgehen, dass die Aktivität von ca. 100 spezialisierten Genen nötig ist, um einen bestimmten Zelltyp auszubilden. Diese zelltypspezifischen Gene dürfen nur in dem zugeordneten Zelltyp (z.B. einer Muskelzelle) aktiv sein, müssen jedoch in allen anderen Zelltypen dauerhaft abgeschaltet werden.

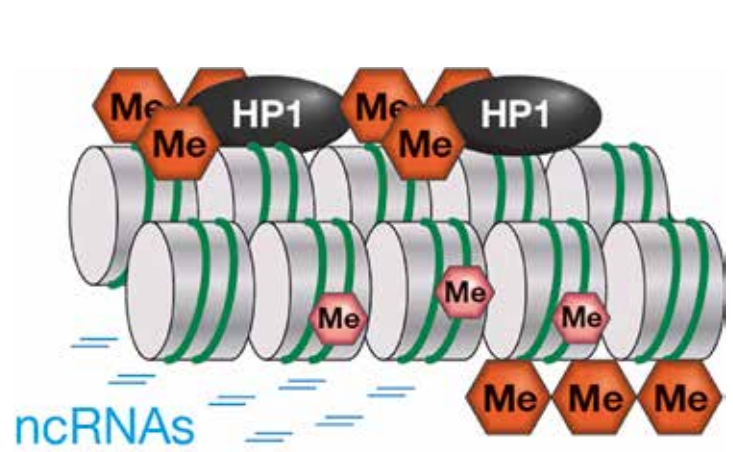


# epigenetik

Im Fokus



**Abb. 1** Eine schematische Darstellung von aktivem Chromatin (Euchromatin) zeigt eine Nucleosomenkette, die den Zugang zum DNA-Faden erlaubt und eine Bindung von Transkriptionsfaktoren (TF) ermöglicht. Stimulierende Chromatinmodifikationen wie z.B. Histonacetylierung (Ac, blaues Fähnchen) und Austauschkomplexe für Nucleosomen erleichtern die Genexpression und das Ablesen in „messenger RNA“ (mRNA).



**Abb. 2** Eine schematische Darstellung von inaktivem Chromatin (Heterochromatin). Das Chromatin wird über unterdrückende Chromatinmodifikationen wie Histonmethylierung (Me, rotes Hexagon) und DNA-Methylierung (Me, kleineres, orangefarbenes Hexagon) und chromatinandockende Faktoren (HP1, für Heterochromatin Protein 1) verdichtet und blockiert den Zugang zum DNA-Faden. In diesem Chromatinzustand ist Genexpression stillgelegt.

Es gibt sogenannte „Pionier“-Transkriptionsfaktoren (Proteine, die dafür sorgen, dass bestimmte Gene exprimiert, also abgelesen werden), ca. zwei bis vier pro Zelltyp, die ein Zelllinienprogramm einleiten und dann über zugeordnete Regelkreise festigen. Hier liegt eine entscheidende Rolle für Chromatin: Anregende Modifikationen markieren die Kontrollelemente jener Gene, die in einem gegebenen Zelltyp aktiv bleiben sollen, hemmende Modifikationen legen alle anderen Gene still. Damit prägen sich unterschiedliche Muster in das Chromatin verschiedener Zelltypen und stabilisieren Genexpressionsprogramme, die auch dann noch Bestand haben, wenn die ursprünglichen „Pionier“-Transkriptionsfaktoren nicht mehr vorhanden sind. Wie oben beschrieben, kann dieses „Chromatin-Gedächtnis“ über viele Zellteilungen weitergegeben werden und ist damit eine der wichtigsten Funktionen für die epigenetische Kontrolle und Organisation unserer DNA-Information (Abb. 3).

Mit den neuen Technologien der Tiefensequenzierung und genomweiten Kartierung von Chromatin aus unterschiedlichen Zelltypen ist es möglich, die zelltypspezifischen Markierungen der Epigenome zu entschlüsseln und damit wichtige Erkenntnisse für die normale oder fehlgesteuerte Entwicklung und Differenzierung von Zellen zu erhalten. Dies geht weit über die Grundlagenforschung hinaus, da diese Technologien auch individuell ausgeprägte Chromatinzustände für viele

menschliche Krankheiten abbilden können. Dies führte zur Gründung von weltweiten Forschungsverbänden (z.B. IHEC, International Human Epigenome Consortium; [www.ihec-epigenomes.org](http://www.ihec-epigenomes.org)) zur Erstellung genomweiter epigenetischer Landkarten in gesunden und erkrankten Zellen, an denen auch Deutschland mit dem DEEP-Programm teilnimmt.

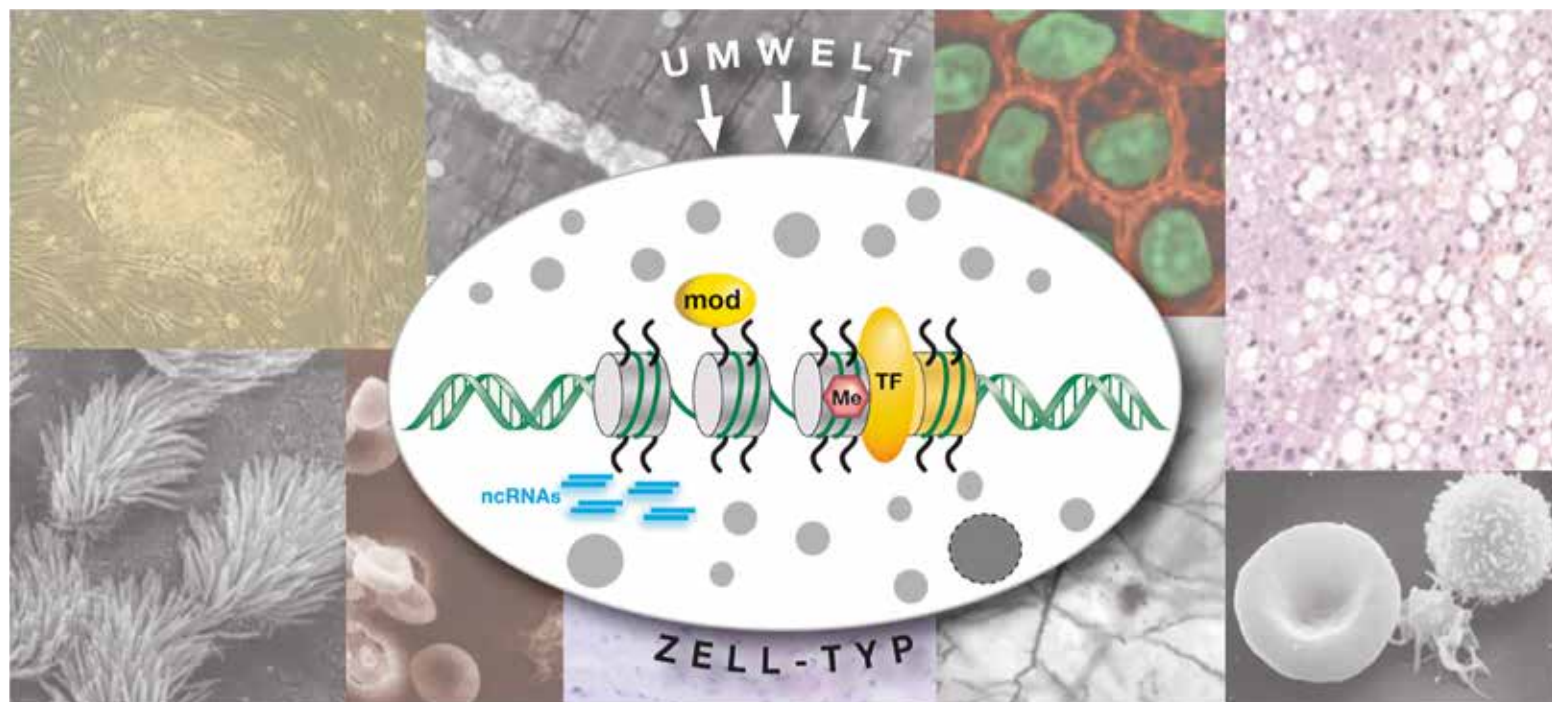
Das „Chromatin-Gedächtnis“ der Zelltyp-Identität ist auch von gewichtiger Bedeutung für das Reprogrammieren von Zelltypen und die Erzeugung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) aus bereits ausgereiften Körperzellen. Das Einführen von „Pionier“-Transkriptionsfaktoren, die normalerweise nur in embryonalen Stammzellen exprimiert sind, in differenzierte Bindegewebszellen kann diese in pluripotente Stammzellen umwandeln. Diese bahnbrechende Entdeckung aus dem Jahr 2006, zusammen mit den frühen Studien zum Klonieren nach Kernttransfer von 1958, wurde mit dem Medizin-Nobelpreis 2012 für Shinya Yamanaka und John Gurdon ausgezeichnet.

Allerdings erweist sich das Umprogrammieren als sehr ineffizient und führt nur in 0,1 Prozent der Fälle zu iPS-Zellen. Ein starkes Hindernis für die Umwandlung ausgereifter Körperzellen ist die Stabilität von unterdrückenden Chromatinmustern. Wenn es gelänge, diese hemmenden Markierungen auf einen Zustand in embryonalen Stammzellen zurückzusetzen, wäre das Reprogrammieren er-

leichtert. Ein eleganter Weg führt über den Einsatz kleiner chemischer Substanzen, die als epigenetische Inhibitoren gegen Chromatinenzyme entwickelt wurden, und den Gebrauch von Kofaktoren wie Vitamin C, welche die Wirkung bestimmter Biokatalysatoren erhöhen. Damit konnte das Reprogrammieren über die von Yamanaka entdeckten Faktoren um mehr als zwei Prozent gesteigert werden. Man kann vorhersagen, dass sich die Effizienz mit der Kombination von mehreren epigenetischen Inhibitoren und anderen chromatinwirksamen pharmakologischen Substanzen weiter verbessern lassen wird. Obwohl die klinische Umsetzung noch immer mit erheblichen Problemen behaftet ist, steht die Humanmedizin mit der Möglichkeit, aus adulten Körperzellen pluripotente Stammzellen zu erzeugen, vor einer weitgreifenden Umwälzung, da ein Ersatz von beschädigtem oder krankem Gewebe durch reprogrammierende Zelltherapie in greifbare Nähe rückt.

## Epigenetische Therapie menschlicher Krankheiten

Mehr als 15 Jahre nach Abschluss des Human-Genom-Projektes (HUGO) und weiterer großer Studien zur genomweiten DNA-Kartierung (z.B. das Tausend-Genom-Projekt und der Krebsatlas) können wir heute bis zu 1.300 Gene bestimmten menschlichen Krankheiten zuordnen. Eine Vielzahl dieser Genmutationen tritt in Körperzellen



**Abb. 3** Nahezu alle verschiedenen Zelltypen besitzen die gleiche genetische Information (DNA-Sequenz), unterscheiden sich jedoch in ihrem Chromatinmuster. Diese unterschiedlichen Chromatinmuster werden über Bindung von Transkriptionsfaktoren (TF), Einbau von Histonvarianten (gelbes Nucleosom), Histonmodifizierungen (mod), DNA-Methylierung (oranges Hexagon) und nicht codierende RNA-Moleküle (ncRNA) eingestellt und stabilisieren damit zelltypspezifische Genexpressionsprogramme. Darüberhinaus erlaubt Chromatin eine dynamische Umsetzung der Genexpression in Antwort auf verschiedene Umweltsignale.

auf, und nur wenn diese DNA-Sequenz auch in Keimzellen verändert ist, wird die entsprechende Krankheit vererbt. Fehlgesteuerte Körperzellen, deren Erkrankung durch einen einzigen Gendefekt ausgelöst wurde, könnten im Prinzip – gerade mit den neuen Technologien des Genaustausches (z.B. CRISPR/Cas9) – geheilt und zu Stammzellen umprogrammiert werden, um dann nach Transfer das kranke Gewebe zu erneuern. Allerdings sind die meisten menschlichen Krankheiten durch Mutationen in mehreren Genen verursacht und eine heilende Gentherapie für diese multigenetischen Erkrankungen erscheint als äußerst schwierig.

Viele Krankheitsbilder lassen sich darüber hinaus nicht alleine über die reine DNA-Sequenzanalyse und Genmutationen erklären. Das zeigt sich am besten an Zwillingsstudien, in denen genetisch identische Individuen unterschiedliche Krankheits-symptome erleiden können. Dies trifft nicht nur auf verschiedene Krebsarten zu, sondern gilt im Besonderen für komplexe menschliche Krankheiten wie neurodegenerative Syndrome, Immun- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und für Ausprägungen, in denen Umwelteinflüsse und Ernährung die Genexpressionsmuster während bestimmter Entwicklungsprozesse beeinflussen.

Über hochauflösende RNA-Tiefensequenzierung, die auch geringe Unterschiede der Genaktivitäten aufdeckt, und über die genomweite epigenetische Kartierung von Chromatinveränderungen lassen sich Unterschiede zwischen gesunden und

erkrankten Zellen nachweisen. So wissen wir heute beispielsweise, dass es Chromatinveränderungen bei tumorunterdrückenden Genen in Krebszellen sind, die dazu führen, dass diese „Schutzgene“ abgeschaltet werden und damit ihre Funktion in der Kontrolle der entgleisten Zellteilung verlieren – die Krebszelle beginnt zu wuchern. Gleiches gilt für Prostatakarzinomzellen, wo fehlgeleitete Chromatinmodifizierungen die Genaktivitäten durcheinanderbringen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass eine fehlgesteuerte Expression von chromatinmodifizierenden Faktoren ohne eine darunterliegende DNA-Mutation ursächlich für die Erkrankung ist – es gibt keinen direkten Beweis für eine kausale Verbindung von epigenetischer Funktionsstörung und einer Krankheitsentstehung! Aber: Sie trägt in wichtigem Maße dazu bei, wann ein genetisch verursachtes Krankheitsbild ausbricht und in welcher Schwere es sich entwickelt.

Ein großer Vorzug der epigenetischen Markierungen besteht darin, dass sie reversibel sind („weiche Anpassung“) und dass man Chromatinenzyme ohne einen Eingriff in das Genom durch pharmakologische Substanzen abschalten kann. Eine epigenetische Fehlsteuerung kann durch den Einsatz kleiner Molekülinhibitoren rückgängig gemacht werden. Das erlaubt völlig neue Therapieansätze („epigenetische Therapie“) und bildet eine erfolgreiche Brücke von der Grundlagenforschung zur Pharmaindustrie und der Klinik. Basierend auf der umfassenden Funktion des Chromatins in der

Organisation und Nutzung unserer Erbinformation, haben Hemmstoffe gegen epigenetische Enzyme und andere chromatinverändernde Substanzen nahezu unbegrenzte Einsatzmöglichkeiten. Viele epigenetische Wirkstoffe sind inzwischen in der prä-klinischen und klinischen Anwendung mit guten Erfolgen in der Tumorregression, dem Abschwächen einer chronischen Entzündung (Inflammation) und der Verbesserung von neurodegenerativen Krankheitsbildern.

In Pilotstudien mit Tiermodellen wurden sogar Erkenntnisse gewonnen, wonach die pharmakologische Regelung von Chromatinenzymen das Langzeitgedächtnis und Lernvermögen verändern kann und einen Einfluss auf gewohnheitsbedingte Verhaltensanpassungen, Suchtentwöhnung und stressbedingte Aggression oder geprägte Angstzustände zeigt. Das Gehirn erscheint als die neue Herausforderung für epigenetische Plastizität.

### **Umwelt oder Gene: die Antwort liegt im Chromatin**

Es gibt eine lang geführte Debatte darüber, inwieweit unser Schicksal über unsere Gene festgelegt ist und welcher Spielraum für die individuelle Prägung durch Umwelteinflüsse bleibt. Wie bereits 2003 sehr eloquent von Matt Ridley in seinem Buch „Nature via Nurture“ vorgetragen, ist die Antwort nicht Gene oder Umwelt, sondern Gene durch und mit der Umwelt. Es ist nicht die Anzahl



# epigenetik

Im Fokus



**Thomas Jenuwein** promovierte 1987 mit seiner Doktorarbeit über „fos Onkogene“ in der Arbeitsgruppe von Rolf Müller am EMBL in Heidelberg. In seiner Postdoc-Zeit studierte er die Funktion des Immunglobulin Enhancers in der Arbeitsgruppe von Rudolf Grosschedl an der Universität von Kalifornien in San Francisco (UCSF). Als unabhängiger Gruppenleiter am Institut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien (1993–2008) konzentrierte er seine Forschung auf die funktionelle Analyse des Säugerheterochromatins. Im Jahr 2000 entdeckte er die erste Histonmethyltransferase. Er ist zurzeit Direktor am Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg, wo er die Abteilung Epigenetik führt. 2002 wurde er als EMBO-Mitglied gewählt. Er wurde mit der Sir-Hans-Krebs-Medaille der FEBS-Gesellschaft ausgezeichnet (2005) und erhielt den Erwin Schrödinger-Preis der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (2007). Von 2004 bis 2009 koordinierte er das EU-geförderte Exzellenznetzwerk „The Epigenome“, das über 80 Laboratorien in Europa verbunden hat.

der Gene, die uns zu Menschen macht (Fliegen oder Seeanemonen haben nicht viel weniger Gene), sondern wie die Gene gesteuert werden. Diese Aussage wiegt durch die neueren Erkenntnisse der epigenetischen Forschung noch schwerer.

Chromatin ist der dynamische Vermittler unserer Erbinformation, der Genexpressionsprogramme stabilisiert und weitergibt. Chromatin ist damit der Filter, über den Umweltsignale die Genaktivität beeinflussen. Alle chromatinmodifizierenden Enzyme benötigen Koenzyme (kleine organische Moleküle mit energiereichen Verbindungen) für ihre Funktion, die z.B. über den Stoffwechsel und die Nahrungsaufnahme schwanken. So wird ein Frühstück am Morgen eine erhöhte Energiezu-

fuhr (wenn der Kaffee Zucker enthält) liefern und damit mehr Acetyl-CoA für bestimmte Chromatinenzyme bereitstellen, die dann die Genaktivität befördern. Am Abend bedingt ein reduzierter Stoffwechsel die Zunahme von NAD, einem zentralen Energiesensor und Koenzym, das entgegengesetzte Chromatinenzyme anregt und somit die Genaktivität einschränkt. Man schätzt, dass ca. 15 Prozent der Gene im Tag-Nacht-Zyklus oszillieren.

Ein weiteres Beispiel sind die reduzierten SAM-Spiegel im Blut und Urin von Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz und Leberkarzinomen oder auch bei komplexeren Krankheitsbildern wie rheumatischer Arthritis und Depressionen. Dieses Koenzym stellt Methylgruppen für Chromatinen-

zyme zur Verfügung, die dann die DNA oder Histone methylieren und damit Gene abschalten. Dadurch erklärt sich, dass Nahrungsergänzungstoffe mit einem hohen Anteil an Methylendonoren (z.B. Folsäure, Biotin und Vitamin B12) in einer vernünftigen Dosis durchaus positive Auswirkungen haben und gegen ein Krebsrisiko vorbeugen können und sogar als Antidepressiva vorgeschlagen werden. Allerdings ließen sich diese Nahrungsergänzungstoffe leicht durch eine natürliche Diät mit z.B. Bananen, Avocado, Sojabohnen oder anderen folatreichen Früchten/Gemüsen ersetzen.

Bekannt sind auch epidemiologische Studien zur Nahrungsverfügbarkeit, in denen sich eine Korrelation zwischen einem Nahrungsüberschuss bei Großvätern und einem erhöhten Risiko für Diabetes und Herz-Kreislauf Erkrankungen bei den Enkeln erkennen ließ (Överkalix-Studie). In ähnlicher Weise scheint sich eine Unterernährung im Mutterleib, wie sie z.B. während des Hungerwinters am Ende des Zweiten Weltkriegs ausgelöst wurde, auswirken zu können, und zwar nicht nur mit Untergewicht bei den Kindern, sondern auch bei den Enkeln. Mit den stark verbesserten Einsichten in die molekularen Mechanismen für epigenetische Prägung lassen sich diese Korrelationen heute besser erklären und auch in entsprechenden Tierstudien neu erforschen. So führt im Mausmodell eine fettreiche Diät und reduzierte Proteinzufuhr der Eltern zu einer mäßigen Fehlsteuerung (ca. 1,5-fache Unterschiede) in der Expression von mehr als 2.500 Genen bei den Kindern und die reduzierte Proteinzufuhr verändert in den Keimzellen die epigenetischen Markierungen eines Kontroll-elements, welches bestimmte Fett- und Cholesterinstoffwechselfene regelt.

Modellorganismen erlauben sogar eine noch genauere Benennung der molekularen Grundlagen, wie Umweltsignale auf das Chromatin wirken und selbst ein gelerntes Verhalten prägen: Butanon ist ein flüchtiges Stoffwechselprodukt von Bakterien, das Fadenwürmern wie *C. elegans* anzeigt, ob sie sich auf eine Nahrungsquelle zubewegen. Künstlicher Butanonduft, der ohne Bakterien angeboten wird, führt zu einer negativen Anpassung des Bewegungsverhaltens – der Wurm folgt der Duftspur nicht mehr. An dieser Konditionierung einer Sinneswahrnehmung sind kleine RNA-Moleküle beteiligt, die an ein zentrales Rezeptorgen in den Geruchsneuronen binden und dieses über die Ausbildung von Heterochromatin abschalten.

## Die Weitergabe erworbener Eigenschaften

Wie beschrieben können unterschiedliche Umwelteinflüsse (Diät/Ernährung oder Stress/Toxine) die epigenetischen Muster des Chromatins verän-

# BSB Messung direkt & präzise

Lovibond® – Das Original

analytica 2016  
10.–13. MÄRMESST MÜNCHEN  
Halle B1, Stand 500



**BD 600**

## Präzise, automatische und direkte Kontrolle Ihrer Abwasserproben

- Großes, beleuchtetes & brillantes Grafikdisplay
- Grafische Darstellung der Messwerte
- USB- & SD-Datentransfer
- Fernbedienbar
- Messzeitraum frei wählbar zwischen 1 und 28 Tagen, (BSB<sub>5</sub>, BSB<sub>7</sub>, OECD...)
- Freie Programmierung jeder einzelnen Probe / Flasche
- Induktiv-Rührsystem

dem. Wenn diese Umstellungen nicht nur zwischen Körperzellen, sondern auch an Keimzellen weitergegeben werden könnten, dann würden epigenetische Veränderungen des Chromatins eine molekulare Erklärung für die Weitergabe erworbener Eigenschaften in Sinne einer Evolution nach Jean-Baptiste Lamarck (1774–1829) eröffnen, die dieser vor mehr als 200 Jahren formulierte. Erhebliche neue Einsichten, die in mehreren Modellorganismen gewonnen wurden, sind durchaus in Übereinstimmung mit einer generationsübergreifenden epigenetischen Vererbung, obwohl eine kritische Erörterung über die möglichen evolutionären Vorteile, vor allem dann, wenn die erworbenen Eigenschaften den Phänotyp schwächen, anhält.

Im Prinzip gibt es drei wahrscheinliche Träger für eine generationsübergreifende epigenetische Information: nicht codierende RNA-Moleküle, DNA-Methylierung und Histonmodifizierungen. Hierbei erscheint ein RNA-vermittelter Mechanismus am einleuchtendsten, da alle bekannten funktionellen Analysen ergeben haben, dass ein Ausschalten von Komponenten der RNAi-Maschinerie (RNA-Interferenz) oder Mutationen, welche die Stabilität und Vielfältigkeit von RNA-Molekülen schwächen, den Verlust der generationsübergreifenden epigenetischen Weitergabe eines erworbenen Phänotyps nach sich ziehen. Darüber hinaus besitzt nur ein RNA-Molekül die Möglichkeit, an gegenläufige (komplementäre) DNA-Sequenzen zu binden und damit einen Genlokus zu markieren. RNA-Moleküle haben noch die weitere Eigenschaft, dass sie als „mobile“ Signale über Zell-Zell-Kontakt verbreitet werden oder in den extrazellulären Raum ausströmen können. Eine RNA-abhängige Informationsübermittlung hat sich im Besonderen bei Pflanzen (*Arabis thaliana*) gezeigt, die in Antwort auf eine pathogene Infektion RNA-Moleküle als Alarmsignal an noch uninfizierte Blätter über die Vaskulatur aussenden oder wo Nährzellen die Keimzellen des Embryos durch Einschleusen von nicht codierenden RNAs vor Aktivierung von retroviralen Elementen schützen. Interessanterweise mehren sich die Hinweise für eine Funktion von nicht codierenden RNA-Molekülen als generationsübergreifenden epigenetischen Informationsträger bis hin zur experimentellen Einführung von kleinen RNA-Bruchstücken in die Keimbahn von *C. elegans* oder in befruchtete Eizellen der Maus. Die daraus folgenden RNA-vermittelten „Paramutationen“, die sich in einer veränderten Genexpression abbilden, können über mehrere Generationen weitergegeben werden, dann aber erfolgt eine Zurücksetzung zum normalen Phänotyp.

Mit diesen neuesten Erkenntnissen und dem in großem Maße verbesserten Verständnis der molekularen Mechanismen ist es nicht auszuschließen,

dass einige erworbene Eigenschaften durchaus im Sinne einer Lamarck'schen Evolution weitergegeben werden können. Allerdings scheint diese anpassungsfähige Eigenschaft nur über einige, aber nicht alle nachfolgenden Generationen wirksam zu sein (es ist ja keine „harte“ Veränderung der DNA-Sequenz) und entspricht eher einer vorübergehenden Antwort auf sich verändernde Umweltbedingungen, ganz wie das dynamische Chromatin ein plastisches System darstellt. Sogar Charles Darwin (1809–1882) hat die evolutionären Vorteile eines formbaren Ordnungsprinzips hervorgehoben: „Es ist nicht die stärkste oder intelligenteste Art, die überlebt, sondern die anpassungsfähigste“.

### Ausblick

Die hier vorgestellten bahnbrechenden Erkenntnisse und technologischen Fortschritte legen eindrucksvoll dar, dass sich das Forschungsfeld der Epigenetik in den vergangenen 20 Jahren zu einem der innovativsten Wissenschaftsgebiete der modernen Biologie und Medizin entwickelt hat. Die bedeutenden Einsichten für ein besseres Verständnis der molekularen Grundlagen unserer nicht nur DNA-codierten Identität haben weitreichende Auswirkungen für die Grundlagenforschung und die angewandte Forschung – von der Pharmaindustrie bis hin zu einer personalisierten Medizin in der Klinik. Wenn man die Gestaltungskraft und Geschwindigkeit zugrunde legt, mit der neue Entdeckungen und Technologieentwicklungen in der Erforschung des Chromatins innerhalb dieser Jahre geleistet wurden, dann können wir davon ausgehen, dass noch tiefere mechanistische Einsichten in die epigenetische Kontrolle unserer Genome weiterhin sehr schnell erfolgen.

→ [jenuwein@ie-freiburg.mpg.de](mailto:jenuwein@ie-freiburg.mpg.de)

#### Literatur

Allis, C.D., Caparros, M., Jenuwein, T., and Reinberg, D., eds. (2015). *Epigenetics, Second Edition*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York

Bild: © istockphoto.com | badmanproduction

### Danksagung

Dieser Artikel wurde zuerst im Juni 2014 im Jahresbericht 2013 der Max-Planck-Gesellschaft veröffentlicht und wurde hier mit freundlicher Genehmigung der Max-Planck-Gesellschaft zur Weiterveröffentlichung freigegeben. Ich bedanke mich bei Dr. Christina Beck (Max-Planck-Gesellschaft) für das sehr hilfreiche Bearbeiten des ursprünglichen Manuskripts und bei Dr. Monika Lachner (MPI-IE) für die Gestaltung der Abbildungen.





# epigenetik







# Die Entschlüsselung des epigenetischen Codes

Einblicke in die Betriebsanleitung des menschlichen Genoms

Prof. Dr. Albert Jeltsch  
Institut für Biochemie, Universität Stuttgart



# epigenetik

Das menschliche Genom umfasst 3 Mrd. Buchstaben in Form von Basenpaaren in der DNA-Sequenz. Es codiert für etwa 20.000 bis 25.000 Gene, die üblicherweise in verschiedenen Varianten abgelesen werden können, und zusätzlich noch für eine große Anzahl von funktionellen RNA-Molekülen, die nicht in Proteine umgesetzt werden. Diese große Menge an Information enthält alle erforderlichen Anweisungen zum Erzeugen der verschiedenen menschlichen Zelltypen in jeder möglichen Entwicklungsstufe und unter beliebigen Umweltbedingungen. Jede Zelle verwendet aber jeweils nur einen kleinen Bruchteil dieser gewaltigen Datenmenge. Die Regelung des Zugangs zu genetischen Informationen erfolgt durch sogenannte epigenetische Mechanismen. Diese geben nicht nur das für den Zelltyp spezifische Genexpressionsmuster vor, sondern auch das für den Zelltyp spezifische mRNA-Splicing und die Erzeugung der zahlreichen, nicht codierenden RNAs, die regulierende Rollen haben. Im Allgemeinen ist die epigenetische Regelung mit zwei Herausforderungen konfrontiert. Einerseits muss sie stabil sein, um zelluläre Identitäten zu erhalten, und andererseits muss sie flexibel sein, um Entwicklungsprozesse und ein Reagieren auf Umweltsignale zu ermöglichen. In der frühen Evolution war die Entwicklung von leistungsfähigen

epigenetischen Systemen ein kritischer Faktor im Ursprung von mehrzelligen Organismen [1]. Heute treten Krankheiten auf, wenn epigenetische Systeme versagen [2, 3]. Krebs ist beispielsweise die Folge der Dedifferenzierung von Zellen in einen sich schnell teilenden Zustand. Und Diabetes als ein Beispiel für eine Stoffwechselerkrankung tritt auf, weil die Reaktion auf Insulinsignale nicht mehr funktioniert.

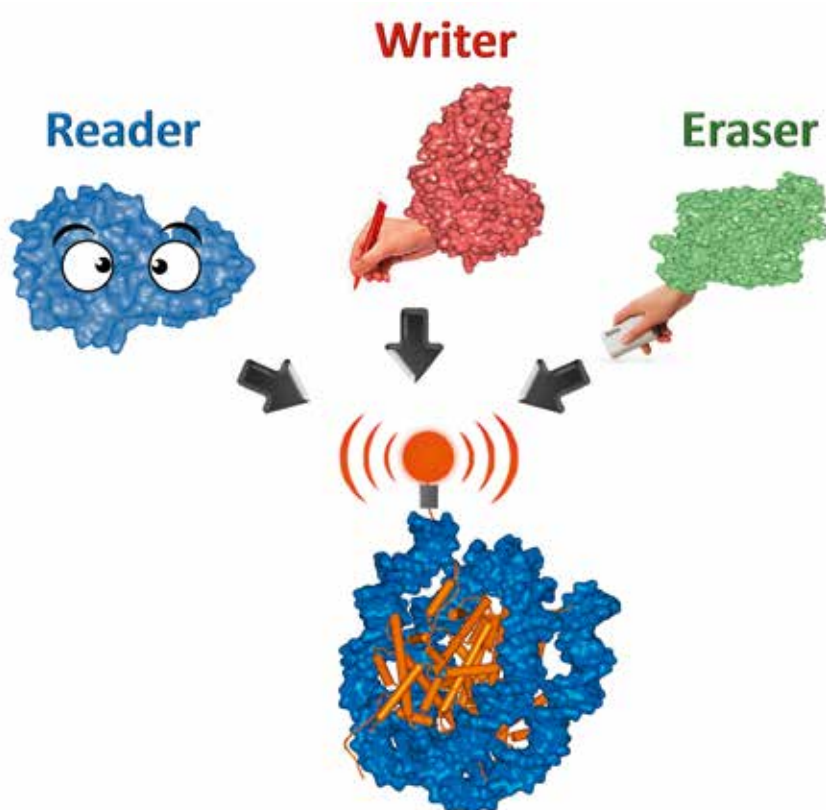
## Wie sieht epigenetische Information aus?

Die 2 m lange menschliche DNA ist an Histonproteine gebunden und extrem kondensiert, um in den Zellkern mit einem Durchmesser in der Größenordnung von  $10^{-6}$  m zu passen. Auf der ersten Ebene sind 147 Basenpaare von DNA um ein Histonoktamer gewickelt, das zwei Kopien der Histone H2A, H2B, H3 und H4 umfasst, die mit der DNA ein sogenanntes Nucleosom bilden. Epigenetische Information ist in kovalenten Modifikationen auf der DNA und den Histonproteinen verschlüsselt. Auf der DNA sind die Cytosinbasen methyliert (vor allem in einem CpG-Kontext) und das Methylcytosin kann weiter zu Hydroxymethylcytosin und in höheren Oxidationsformen umgewandelt sein. Auf den Histonen treten Modifikationen vor

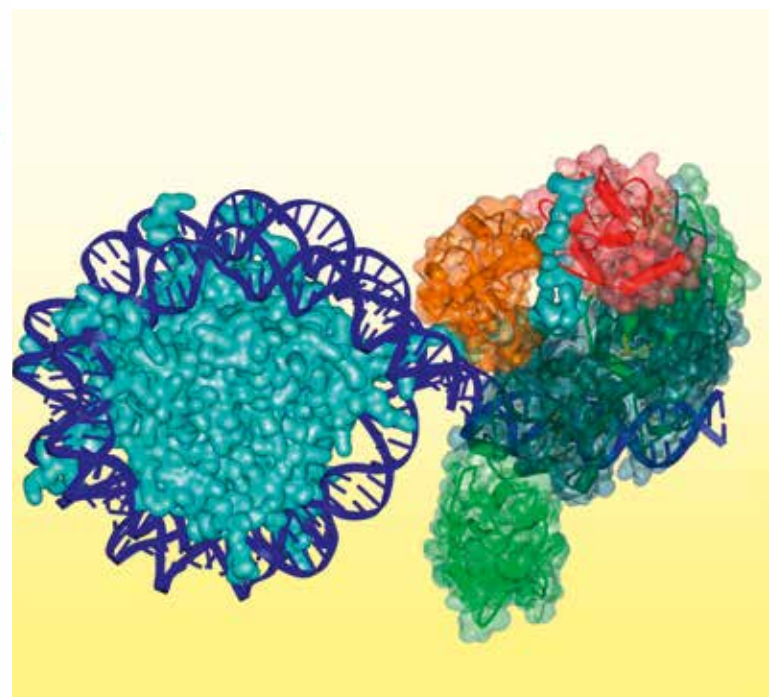
allein an den verlängerten N-Enden auf, die aus dem globulären Nucleosom herausragen. Modifikationen umfassen vor allem Methylierungen von Lysin und Arginin, Acetylierung von Lysin, Phosphorylierung von Serin und Threonin und Ubiquitinierung von Lysin [4].

## Über wie viel epigenetische Information verfügen wir?

Angenommen, etwa 3 Prozent der 850 Mio. Cytosinreste im haploiden Genom sind methyliert, so entspricht dies etwa 540 MB Information. Histonmodifikationen treten vor allem an den H3- und H4-Enden auf, die in jeweils zwei Kopien pro Nucleosom vorhanden sind. Angenommen, etwa 50 verschiedene Modifikationen sind vorhanden, so beträgt der Informationsgehalt der etwa 16 Mio. Nucleosomen etwa 190 MB, sodass die gesamte epigenetische Information in einer einzelnen Zelle etwa 730 MB entspricht, etwa der Hälfte des Informationsgehalts des gesamten menschlichen Genoms (1,5 GB). Da der menschliche Körper aber aus etwa 200 Zelltypen besteht, die sich in ihrem epigenetischen Zustand unterscheiden, ist die gesamte epigenetische Information eines Menschen viel größer als die im Genom verschlüsselte Information, was darauf hinweist, dass es



**Abb. 1** Epigenetische Signale an Nucleosomen werden von Schreibenzymen („Writer“) gesetzt, von Löschenzymen („Eraser“) entfernt und von Lesedomänen („Reader“) abgelesen.



**Abb. 2** Modell des DNA-Methyltransferase-DNMT3A/3L-Komplexes (grün), der an die Linker-DNA neben einem Nucleosom gebunden ist. Die ADD- (rot) und PWWP-Domänen (orangefarben) von DNMT3A sind nur für eine der Untereinheiten dargestellt und binden an das H3-N-Ende an Lysin 4 und Lysin 36.

wesentlich komplexer und schwieriger ist, den Zugang zur Genominformation zu kontrollieren, als die Daten selbst zu speichern.

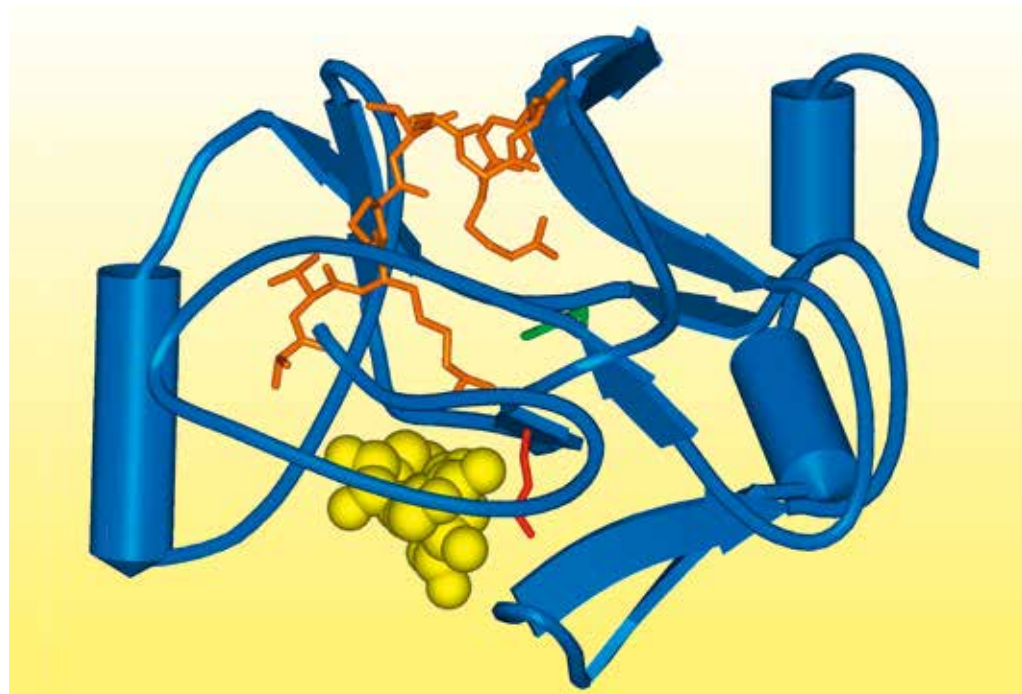
### Inwiefern unterscheidet sich die epigenetische Regelung von anderen Regelungsarten?

Der wesentliche Unterschied zwischen epigenetischer Regulation und anderen Regulationstypen in der Zelle besteht darin, dass die epigenetische Regulation stabiler ist und durch Zellteilungen und selbst durch die Keimbahn vererbt werden kann, obwohl die Information durch die DNA-Vervielfältigung im Zuge der Synthese eines neuen DNA-Strangs und das Hinzufügen neu synthetisierter Histonproteine verdünnt wird. Dies kann durch Verwenden von epigenetischen Kopierprozessen erzielt werden, die bestehende epigenetische Information identifizieren und diese auf die neu hinzugefügten Komponenten kopieren [5]. Die so gebildeten positiven Feedback-Schleifen sind ein wesentliches Merkmal epigenetischer Vorgänge. Auf dieser Grundlage lautet eine übliche Definition von epigenetischen Prozessen, dass sie vererbare Information zum Genom hinzufügen, die aber grundsätzlich reversibel ist. Diese Definition ist zwar leistungsfähig, aber unvorteil-

hafterweise mit dem Konzept der Zellteilung verknüpft. Somit könnte epigenetische Information in einer sich nicht teilenden Zelle wie einem Neuron nicht existieren. Es ist nun aber wenig sinnvoll, einen molekularen Prozess wie die DNA-Methylierung in einem Zelltyp als „epigenetisch“ zu bezeichnen und in einem anderen nicht. Daher wird der Begriff „epigenetisch“ im weiteren Sinne für alle molekularen Prozesse verwendet, die eine epigenetische Rolle in einigen Zelltypen oder Modellsystemen spielen. So wird dieser Begriff auch hier verwendet.

### Wie funktionieren epigenetische Signale?

Im Allgemeinen umfasst das epigenetische System Enzyme, die epigenetische Marker setzen oder entfernen, sogenannte Schreiber und Löscher, und Proteine, die sich spezifisch an DNA oder Histone binden, wenn diese eine definierte Modifikation tragen, sogenannte Leser. Das epigenetische Muster wird durch eine Rekrutierung von Schreibern und Löschern an bestimmte Stellen im Genom und die Regelung ihrer Aktivitäten gebildet. Biologische Wirkungen werden durch Leser vermittelt, die andere Chromatinfaktoren an genomische Regionen bringen, die bestimmte Modifizierungen



**Abb. 3** Struktur des katalytischen Bereichs der MLL3-Histon-Methyltransferase. Das Substratpeptid ist in Orange dargestellt, der Kofaktor AdoMet in Gelb. Zwei Aminosäurereste, die häufig bei Krebs mutiert sind, sind in Rot und Grün dargestellt.

Liquid Handling von ROTH

**Perfekt  
gelaufen!**



- Höchste Präzision und Qualität
- Für jede Applikation das optimale Gerät
- Persönliche Expertenberatung
- Extrem kurze Lieferzeiten
- Von unseren Pipettenspitzen erhalten Sie gerne kostenlose Muster!
- Faire Preise bei höchster Qualität

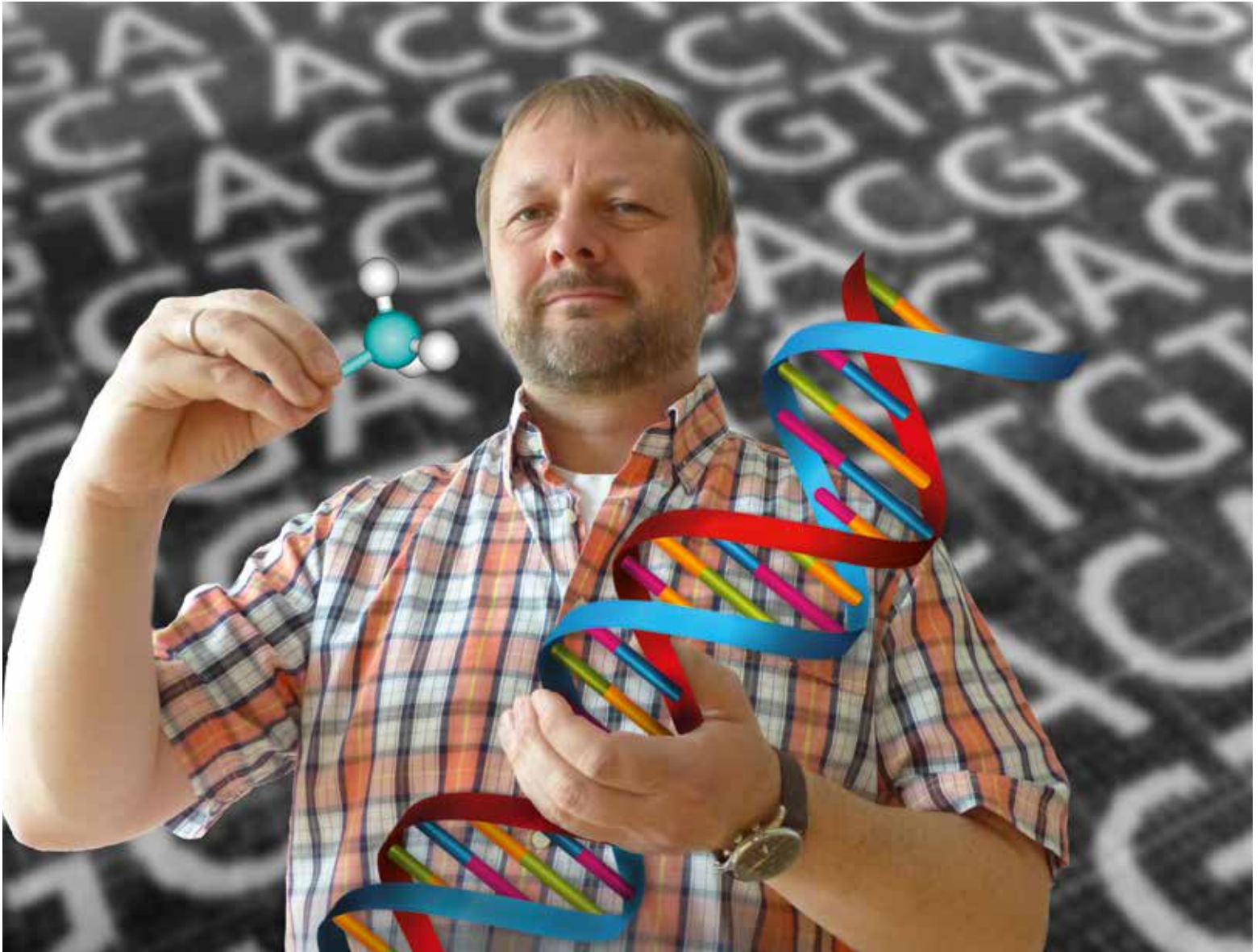
Wir sind die Experten für Laborbedarf, Chemikalien und Life Science.

Bestellen Sie unter:  
**Tel. 0800 5699000**  
**www.carlroth.com**





# epigenetik



**Albert Jeltsch**, Jg. 1966, studierte Biochemie in Hannover und schloss sein Studium 1991 mit einem Diplom ab. 1994 promovierte er an der Medizinischen Hochschule Hannover. Er arbeitete an der Justus-Liebig-Universität in Gießen (1994 bis 2003) und an der Jacobs University in Bremen (2003-2011), bevor er 2011 als Professor für Biochemie an die Universität Stuttgart berufen wurde. Er war Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes und des Fonds der Chemischen Industrie. 1999 wurde er mit dem Gerhard-Hess-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und 2001 mit dem BioFuture-Preis des Bundesministers für Bildung und Forschung (BMBF) ausgezeichnet. Prof. Jeltsch beschäftigt sich in seiner Forschung vor allem mit dem Mechanismus von DNA- und Protein-Methyltransferasen, der Biologie und Biochemie von Protein- und DNA-Methylierung, der molekularen Epigenetik, der synthetischen Biologie und der Epigenom-Editierung. Seine Arbeiten wurden in über 200 wissenschaftlichen Artikeln veröffentlicht und bislang über 11.000 Mal zitiert.

tragen, und dadurch verschiedene biologische Folgen wie beispielsweise die Kondensation des Chromatins und Bildung von Heterochromatin, die Genexpression oder die DNA-Reparatur auslösen. Leser sind ebenfalls an der Adressierung der Schreiber und Löscher beteiligt, sodass das Einfügen und Entfernen eines epigenetischen Markers vom Vorhandensein und/oder Fehlen anderer Marker abhängt, was komplexe und äußerst wichtige Feedback-Zyklen bildet. Diese sind besonders wichtig für die Aufrechterhaltung von epigenetischen Mustern in der Form von DNA-Methylierung und Histonmodifikationen, wobei verschiedene und noch nicht vollständig erforschte Feedback-Schleifen existieren, die ein stabiles Vererben dieser Modifizierungen gewährleisten [5].

## Gibt es Anwendungen für unser Wissen in der molekularen Epigenetik?

Aufgrund der wesentlichen Rolle von Fehlern in der epigenetischen Information für Gesundheit und Krankheit sowie der Reversibilität von epigenetischen Signalen ist die Epigenom-Editierung, die lokusspezifische Bearbeitung von epigenetischer Information, eine vielversprechende neuartige Technologie [7]. Sie kann durch das Verknüpfen eines epigenetischen Enzyms mit einem DNA-bindenden Proteinfaktor erzielt werden. Nach der Expression in der Zelle bringt der DNA-bindende Teil das Enzym zum Zielort, wo die epigenetische Information anschließend bearbeitet und verändert wird. Hierfür gibt es zahlreiche Anwendungen, etwa die

Abschaltung von Onkogenen oder Virusrezeptoren oder das Anschalten von Tumorsuppressorgenen. Darüber hinaus könnten fehlerhafte Regulationswege bei Stoffwechselkrankheiten oder im Gehirn korrigiert werden. Eine epigenetische Bearbeitung könnte weiterhin ein Weg zur rationalen Neuprogrammierung von Zellen in der Erzeugung von patienteneigenen iPS-Zellen und ihrer Entwicklung zu differenzierten Zellen sein, die dann therapeutisch verwendbar sind.

### Unsere Forschungsschwerpunkte

In unserem Labor untersuchen wir, wie epigenetische Muster in Chromatin erzeugt und erhalten werden, wie sie zum Auslösen von biologischen Reaktionen gelesen werden und wie epigenetische Information bearbeitet werden kann. Um das Setzen und Erhalten von epigenetischen Markern zu verstehen, wird der Mechanismus von zwei Gruppen von epigenetischen Schreibern (DNA-Methyltransferasen und Histonprotein-Methyltransferasen) auf molekularer Ebene untersucht. Wir untersuchen die katalytischen Mechanismen und Aktivitäten dieser Enzyme in vitro in Reaktionsgefäßen, aber auch in lebenden Zellen und studieren, wie die Lokalisierung und Regulation dieser Enzyme erfolgt [7, 8]. Dies beinhaltet die Regulation der Enzymaktivität durch posttranslationale Modifikationen der Enzyme sowie ihre allosterische Regulation als Reaktion auf das Binden von Komplexpartnern oder spezifischen epigenetischen Markern. Unsere Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, dass viele Histonprotein-Lysin-Methyltransferasen zusätzliche Signalfunktionen in der Methylierung von anderen Proteinen haben [9, 10]. Ferner untersuchen wir, wie Lesedomänen mit hypermodifizierten Histonpeptidenden interagieren und wie sich verschiedene Modifikationen gegenseitig beeinflussen. Ein Schwerpunkt dieser Arbeiten besteht im Verstehen, wie kombinatorische Muster von Modifikationen analysiert werden können und wie sie verschiedene biologische Ergebnisse vermitteln. Schließlich entwickeln wir Strategien und Verfahren für die Epigenom-Editierung und verwenden diese als Ansatz zum Untersuchen der komplexen Architektur des Chromatinmodifikationsnetzes durch zielgerichtete Veränderung einzelner Modifikationen.

→ [albert.jeltsch@ibc.uni-stuttgart.de](mailto:albert.jeltsch@ibc.uni-stuttgart.de)

#### Literatur

- [1] Jeltsch, A. (2013) *Trends in Biochemical Sciences* 38, 172–6
- [2] Greer, E. L. & Sht, Y. (2012) *Nature reviews Genetics* 13, 343–357
- [3] Bergman, Y. & Cedar, H. (2013) *Nature structural & molecular biology* 20, 274–281
- [4] Bannister, A. J. & Kouzarides, T. (2011) *Cell Res* 21, 381–395
- [5] Jeltsch, A. & Jurkowska, R. Z. (2014) *Trends in biochemical sciences* 39, 310–318
- [6] Jia, D. et al. (2007) *Nature* 449, 248–51
- [7] Kungulowski, G. & Jeltsch, A. (2015) *Trends Genet.* 32, 101–113
- [8] Deplus, R. et al. (2014) *Cell Reports* 8, 743–53
- [9] Rathert, P. et al. (2008) *Nat. Chem. Biol.* 4, 344–6
- [10] Kudtibipudi, S. et al. (2014) *Chemistry & Biology* 21, 226–37



# DIAGONAL

**Ihr Laborfachhandel  
für Wirtschaftlichkeit und Qualität**

- ▶ **Fachberaterteam**
- ▶ **Markenprodukte**
- ▶ **Lieferservice  
24 Stunden**
- ▶ **Pipetten-Service**

**Besuchen Sie uns auf der  
Analytica in München**

**10.- 13. Mai 2016 • Halle B1 • Stand 516**

**DIAGONAL GmbH & Co. KG**

Havixbecker Straße 62

D-48161 Münster

[info@diagonal.de](mailto:info@diagonal.de)

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



**Kompetent**

**Innovativ**

**Flexibel**



# ernährung



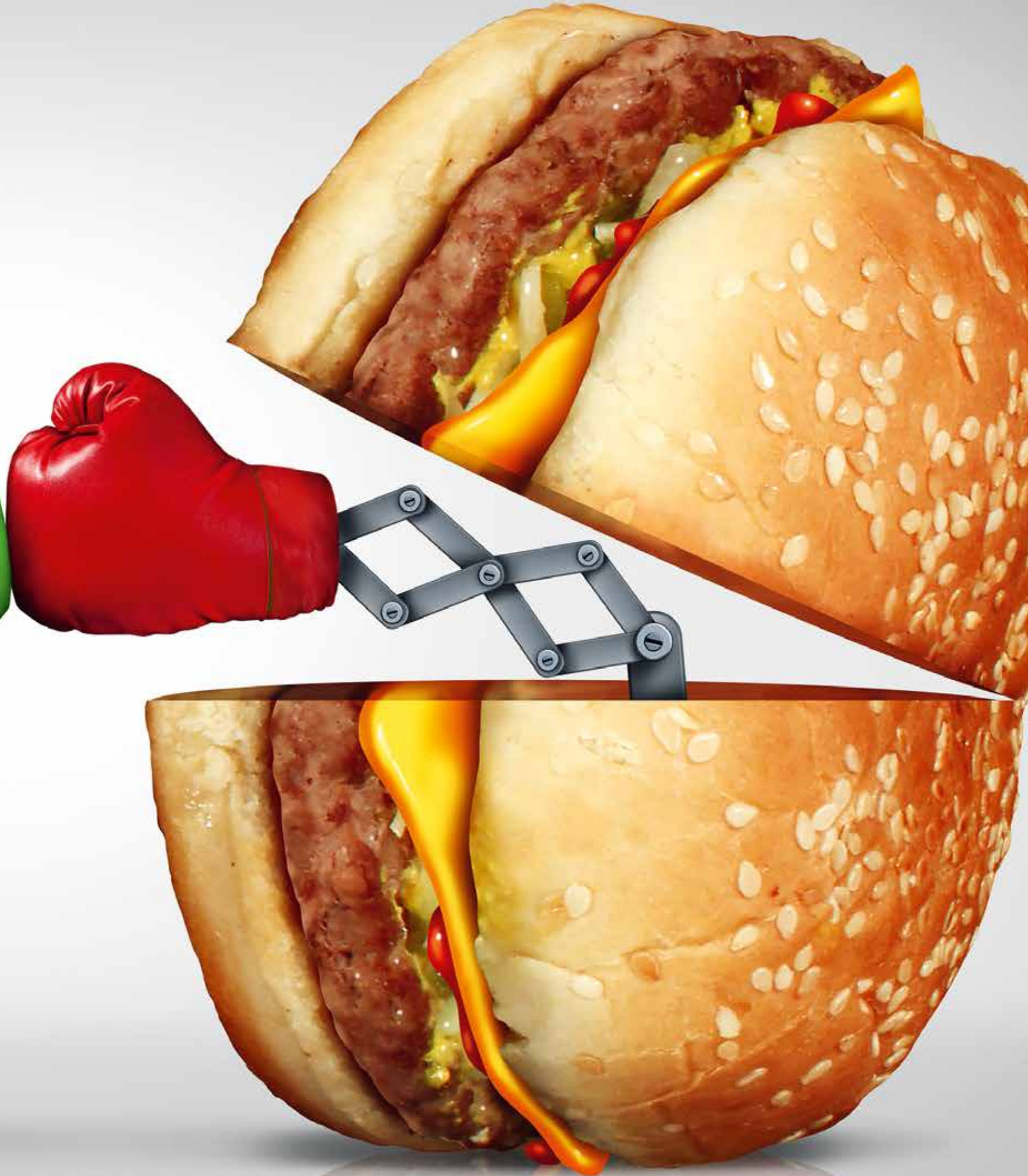
## Du bist, was du isst

Krebspräventives und therapeutisches Potenzial der Kreuzblütler

PD Dr. Svetlana Karakhanova, Prof. Dr. Ingrid Herr  
Sektion Chirurgische Forschung und AG Molekulare Onkochirurgie,  
Universitätsklinikum Heidelberg

**Brokkoli und seine Sprossen könnten bei der Prävention und Behandlung von Krebs hilfreich sein. Darauf deuten Korrelationsstudien großer Bevölkerungsgruppen hin, die von experimentellen Studien unterstützt werden [1]. Die therapeutisch aktive Substanz aus Brokkoli ist das Senfö1 Sulforaphan, das chemisch ein Isothiozyanat ist. Ähnliche Substanzen sind in der gesamten Kreuzblütlerfamilie (*Brassicaceae* oder früher *Cruciferae*) enthalten, zu der auch Brokkoli gehört.**





Kreuzblütler finden sich in jeder Gemüseabteilung, darunter sämtliche Kohlsorten wie Rotkohl, Weißkohl, Grünkohl, Wirsing und andere, aber auch Rucola, Kresse, Rettich, Radieschen und Meerrettich, Raps, Leindotter und Senf (Abb. 1). Mitglieder dieser Pflanzenfamilie produzieren mehr als 150 verschiedene Senfölgly-

koside, die für den scharfen, würzigen oder bitteren Geschmack verantwortlich sind. Sie dienen der Pflanze zur Verteidigung gegen Infektionen und Fraßfeinde. Aber auch im Menschen wirken Kreuzblütler als natürliche Antibiotika und gegen Viren und Pilze.

### **„Senfölbombe“ – Explosion mit magischer Wirkung**

Hinter der Freisetzung der Senföle steckt ein chemisches Prinzip, das auf den inaktiven Glukosinolat-Vorläuferstoffen und dem Enzym Myrosinase beruht. Beide Komponenten werden in verschiedenen Kompartimenten der Pflan-



# ernährung



Abb. 1 Kreuzblütler - Wunderwaffen gegen Krebs?

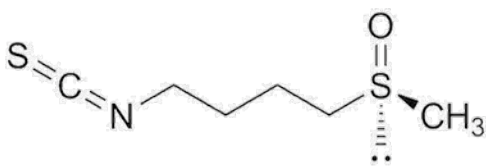


Abb. 2 R-Sulforaphan, ein Isothiocyanat das aus Hydrolyse des Vorläufers Glucoraphanin mithilfe des Enzyms Myrosinase gebildet wird



Abb. 3 Brokkoli – Schatzkiste voller Sulforaphan



Abb. 4 „Sulforaphanreiche Ernährung – das Auge isst mit. Schwarzbrot-Kanapees mit Avocado- und Meerrettichdip, garniert mit Radieschensprossen, Radieschen, Kresse und Brokkolisamen“

zenzelle gespeichert. Wird die Pflanzenzelle verletzt, wenn z.B. ein Insekt an ihr nagt oder wir das Gemüse zerschneiden oder kauen, kommen Glukosinolate und Myrosinase zusammen und die Senfölbombe explodiert. Die Myrosinase spaltet hydrolytisch die Glukosegruppe des Glukosinolats ab und wandelt das restliche Molekül in ein Isothiocyanat, ein Nitril oder Thiozyanat um. Die Isothiocyanate werden auch „Senföle“ genannt. Der Schwefelgehalt der Glukosinolate ist für den typischen Kohlgeruch verantwortlich, der beim Kochen oder der Verdauung nach Kohlverzehr entsteht.

## Kräuterkunde – Geheimwaffe Sulforaphan?

Sulforaphan (Abb. 2), ursprünglich aus Pfeilkresse isoliert und später auch in Rettich, Radieschen und Brokkoli gefunden, ist heutzutage das am besten erforschte Senföl. Neben antimikrobiellen Eigenschaften wirkt Sulforaphan indirekt antioxidativ durch die Erhöhung des zellulären Gluthathionspiegels und kann zur Neutralisierung krebserregender, freier Radikale beitragen. Diese können beim starken Erhitzen von Speisen entstehen wie dem Frittieren, aber auch beim Grillen und Braten von Fleisch. Dem könnte der Verzehr eines rohen Kreuzblütlers, beispielsweise in Form von Rucola mit Dressing aus Rapsöl, Leindotteröl und Senf oder verschiedener Kohlsalate entgegenwirken.

Brokkoli (Abb. 3) mit seinem hohen Sulforaphangehalt ist mittlerweile zu einer Geheimwaffe geworden, von der sich Gesunde einen Schutz vor Krebs und Erkrankte eine therapeutische Wirkung auf das Tumorstadium erhoffen. Diese Erwartungen stützen sich auf unzählige Tierstudien und Laborergebnisse, aber auch epidemiologische Untersuchungen, die demonstrieren, dass Sulforaphan krebopräventive und -therapeutische Wirkung bei verschiedensten Tumorarten wie Leukämie, Melanom, Darmkrebs, Prostatakrebs, Brustkrebs, Lungenkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs haben kann [1]. Mechanistische Studien zeigen, dass Sulforaphan auf vielfältige Weise in das Krebsgeschehen eingreift. Beispielsweise kann es Tumorzellen in den programmierten Zelltod treiben, ihre Teilung hemmen und die Blutgefäßbildung in Tumoren stoppen [2]. Da Sulforaphan zusätzlich die Aktivität des entscheidenden Entzündungsmediators NF-κB hemmt, wirkt es gleichzeitig gegen Entzündungsprozesse [3], welche die besonders gefährlichen Tumorstammzellen zum Überleben benötigen [4]. Letztere widerstehen einer herkömmlichen

Chemo- und Radiotherapie und werden als Wurzel des Tumorwachstums und damit als Grund für Rezidive und für die Metastasierung angesehen [5]. Ein interessanter neuer Forschungszweig ist die Untersuchung der epigenetischen Wirkung der Kreuzblütlerpflanzen, die neue Perspektiven der Normalisierung einer fehlregulierten Signaltransduktion bei Krebs durch Nahrungsinhaltsstoffe ermöglicht [6].

### Sulforaphan verstärkt die Wirkung einer Chemotherapie

Wegen der indirekt-antioxidativen Wirkung raten Ärzte vorsichtshalber Patienten, die sich gerade einer Chemotherapie unterziehen müssen, von einer gleichzeitigen Einnahme einer hohen Sulforaphanmenge ab. Diese Empfehlungen gehen auf die Wirkung bestimmter, hochkonzentrierter, direkt antioxidativ wirkender Vitamin-supplemente zurück, die tatsächlich einer Chemotherapie beim Patienten entgegenwirken können [1]. Wir sind daher der Frage nachgegangen, ob es bei Sulforaphan genauso ist und können zumindest aus experimenteller Sicht Entwarnung geben. Bei humanen Pankreaskarzinomtumoren, die auf Mäusen wuchsen, hat

Sulforaphan die Wirkung verschiedener Chemotherapeutika, darunter Sorafenib, 5-FU, Doxorubizin, Cisplatin und Gemcitabin, nicht geschwächt, sondern sogar gesteigert [7, 8]. Darüber hinaus war mit Sulforaphan alleine bereits eine Hemmung des Tumorwachstums zu sehen. Momentan werden diese vielversprechenden Ergebnisse gerade in einer kleinen Ernährungsstudie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom überprüft [9]. Die Patienten bekommen begleitend zu ihrer Chemotherapie Brokkolisprossen in Kapseln mit einem definierten Sulforaphangehalt von 90 mg täglich. Da es sich jedoch nur um eine Pilotstudie mit 40 Patienten handelt, sind noch keine aussagekräftigen Daten zu erwarten, sondern lediglich positive Effekte. Darauf aufbauend könnte dann die Finanzierung einer größeren und damit extrem kostenintensiven Patientenstudie versucht werden.

### Brokkoli und seine Sprossen – jede Portion zählt!

Wie ernährt man sich am besten sulforaphanreich? Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass bereits drei bis fünf normale Portionen

Brokkoli oder Blumenkohl pro Woche bei bestimmten Personen das Voranschreiten einer Krebserkrankung hemmen kann. Eine Ernährung, die reich an Kohl und sonstigem Kreuzblütlergemüse ist, könnte also bereits gute Effekte gegen ein Tumorwachstum zeigen. Nach derzeitigem Forschungsstand besitzen Brokkoli und seine Sprossen sowie Samen die höchsten Sulforaphankonzentrationen. Einige Kohlsorten, wie der *Cavolo nero*, haben ähnlich hohe oder sogar höhere Werte des Glukoraphanin-Vorläufers von Sulforaphan im Vergleich zu Brokkoli [1]. Brokkolisamen und daraus gekeimte Sprossen sollen jedoch eine besonders gelungene Alternative zu Brokkoligemüse darstellen, da sie je nach Sorte und Wachstumsbedingungen einen 10- bis 100-mal höheren Glukoraphanin Gehalt als Brokkoligemüse haben. Viele Firmen bieten inzwischen sulforaphanreiche Brokkolisamen und gefriergetrocknete Brokkolisprossen an, die man als Nahrungsergänzungsmittel zusätzlich einnehmen kann. Diese Produkte sind jedoch teurer als die Aufnahme von Sulforaphan über Mahlzeiten. Es sei hier auch angemerkt, dass wir diese Produkte weder getestet haben und noch Produkt- noch Dosierungsempfehlungen geben können.

INTEGRA

DIESE PIPETTE HAT DEN DREH RAUS  
VOLUMEN BLITZSCHNELL EINSTELLEN

EVOLVE Manuelle Pipette

Im Gegensatz zu herkömmlichen Pipetten, bei welchen lediglich ein einzelner, rotierender Dosierknopf zur Volumeneinstellung benutzt werden kann, bietet EVOLVE drei individuelle Räder zur direkten Einstellung jeder Ziffer des Volumens. Dieser revolutionäre Ansatz erlaubt Benutzern das Volumen mehr als 10-mal schneller einzustellen.




VIAFLO II
VOYAGER II
ASSIST
VIAFLO 96 | 384

Besuchen Sie uns an der  
**ANALYTICA 2016**  
 an unserem Stand  
**A3 / 317**

www.integra-biosciences.com



# ernährung



**Ingrid Herr** studierte Biologie an der Universität Ulm und promovierte 1995 am Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Toxikologie und Genetik. Seit 1995 ist sie Wissenschaftlerin am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Im Jahr 2001 habilitierte sie in Experimenteller Medizin, 2005 wurde ihr die Apl.-Professur verliehen. Seit 2006 ist sie Leiterin der Klinischen Kooperationsgruppe „Molekulare Onko-Chirurgie“ der Chirurgischen Universitätsklinik und des DKFZ Heidelberg. Seit 2014 ist sie Leiterin der Sektion Chirurgische Forschung der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg. Im Fokus ihrer Forschung stehen Tumorstammzellen und epigenetische Regulationsmechanismen als Basis für neue Therapien gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs. Das oberste Ziel ist eine patientennahe Forschung und die Umsetzbarkeit der experimentellen Daten durch Ernährung und Lebensstil.



**Svetlana Karakhanova** studierte Biologie und promovierte 2000 am Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Toxikologie und Genetik. Seit 2000 ist sie Wissenschaftlerin am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg und seit 2006 Senior Wissenschaftlerin am Universitätsklinikum Heidelberg. Seit 2009 ist sie Juniorgruppenleiterin, später Gruppenleiterin der AG Immuntherapie der Chirurgischen Universitätsklinik. Im Jahr 2015 habilitierte sie in Immunologie. Seit 2016 bis heute ist sie Gruppenleiterin in der Sektion Chirurgische Forschung der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg. Sie forscht an immunologischen Mechanismen, die die Entstehung und Progression von Bauchspeicheldrüsenkrebs begünstigen und darauf basierend der Definition neuer Therapiemöglichkeiten. Mit Frau Prof. Ingrid Herr erforscht Frau Karakhanova Nahrungsinhaltsstoffe und ihr Potenzial zur Stärkung der Immunabwehr gegen Krebs.

Als Anhaltspunkte für die Dosierung können jedoch folgende Informationen dienen: Normalisiert man die in Krebsmäusen verwendeten Mengen auf einen Durchschnittsmenschen mit 70 kg Körpergewicht, ergibt dies eine Tagesdosis von 25 mg reinem Sulforaphan. Mäuse sind jedoch keine Patienten und therapeutische Konzentrationen lassen sich nicht so einfach übertragen. In unserer laufenden Patientenstudie beim Pankreaskarzinom werden 90 mg Sulforaphan täglich eingesetzt [9]. Die gute Nachricht ist: Bisher wurden außer Flatulenz und einer Abscheu gegen den Kohlgeschmack keine schädlichen Nebenwirkungen fest gestellt. Die schlechte Nachricht ist: Wir wissen nicht, ob diese Dosis tatsächlich das Wachstum eines ag-

gressiven Bauchspeicheldrüsenkrebses einschränken kann. Konkretere Auskünfte gibt es in einer Pilotstudie, die in Oregon, USA bei 20 Patienten mit einem rezidiven Prostatakarzinom durchgeführt wurde: 88 mg Sulforaphan aus Brokkolisprossen-Extrakt, enthalten in vier Kapseln, wurden einmal täglich über 20 Wochen verabreicht (siehe ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01228084). Die Ergebnisse zeigen, dass (1) der PSA-Spiegel bei 5 Patienten um mehr als 50 Prozent gesunken ist, (2) der PSA-Spiegel sich bei 18 Patienten nicht verdoppelt hat, was bedeutet, dass die aggressive Erkrankung nicht fortgeschritten ist, (3) die Halbwertszeit von Sulforaphan im Blut 2 bis 5,5 Stunden beträgt, d.h., es empfiehlt sich, die Kapseln über den Tag ver-

teilt einzunehmen, um einen konstanten Sulforaphanspiegel zu erhalten, (4) keine ernstes Nebenwirkungen beobachtet wurden. Möglicherweise reichen jedoch weitaus geringere Sulforaphanmengen aus, um einen Effekt zu erzielen. Darauf weisen epidemiologische Studien hin. Bereits eine Portion Brokkoli oder Blumenkohl pro Woche unterdrückte bei bestimmten Personen die Entstehung von Prostatakrebs und konnte dessen Voranschreiten hemmen [1].

## Ein guter Koch ist ein guter Arzt (Sprichwort)

Die Zubereitungsform ist entscheidend für die Bewahrung eines hohen Sulforaphangehalts in Kreuzblütlern. Damit Glukosinolate und ihre bioaktiven Metaboliten Hitze gut überstehen, sollten möglichst kleine Brokkoliröschen abgeschnitten und nur 3 min in Öl angebraten oder 5 min gedämpft oder gekocht werden [10]. Allerdings geht bei Hitze die extrem hitzelabile Myrosinase verloren, es fehlt daher das Enzym für die Senfölbombenexplosion. Der Zündstoff kann jedoch nachgeliefert werden, indem man gekochte und nicht erhitzte Kreuzblütler zusammen verzehrt. Das könnte z.B. gekochter Kohl mit Rucolasalat, Radieschen oder Brokkolisamen/-sprossen sein.

## Schlusswort

„Du bist, was du isst“ – reichlich Kreuzblütlergemüse, kombiniert mit Samen und frischgekeimten Sprossen dieser Pflanzen (Abb. 4), versorgt den Körper mit vielen Ballaststoffen, Vitaminen, Mineralien und Senfölen und trägt daher zur allgemeinen Gesunderhaltung bei. Dann „guten Appetit!“

→ [Karakhanova@uni-heidelberg.de](mailto:Karakhanova@uni-heidelberg.de)  
→ [i.herr@uni-heidelberg.de](mailto:i.herr@uni-heidelberg.de)

## Literatur

- [1] Herr, I., Rausch, V. & Büchler, M.W. (2013) *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 45, 4–13
- [2] Juge, N., Mithen, R.F. & Traka, M. (2007) *Cell Mol Life Sci* 64, 9, 1105–27
- [3] Myzak, M.C. & R.H. Dashwood (2006) *Cancer Lett* 233, 2, 208–18
- [4] Abbott, A. (2006) *Nature* 442, 7104, 742–3
- [5] Kallifatidis, G. et al. (2009) *Gut* 58, 7, 949–63
- [6] Gerbauer, C. (2013) *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16, 4, 405–10
- [7] Kallifatidis, G. et al. (2011) *Mol Ther* 19, 188–95
- [8] Rausch, V. et al. (2010) *Cancer Res* 70, 5004–5013
- [9] Lozanovski, V. et al. (2014) *Passion Chirurgie*, 2014, 6
- [10] Moreno, D.A., Lopez-Berenguer, C. & Garcia-Viguera, C. (2007) *J Food Sci* 72, 1, 064–8

Bild: [istockphoto.com](http://istockphoto.com) | [wildpixel](http://wildpixel)

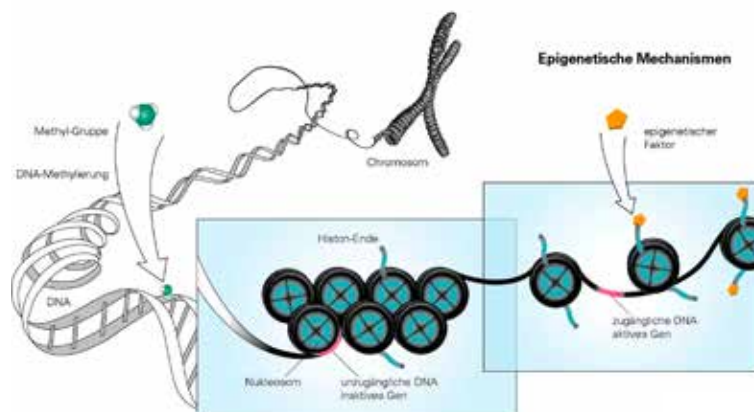
## Mütterliche Ernährung beeinflusst Fett- und Zuckerstoffwechsel der Nachkommen

Wie eine Studie unter Führung des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung (DIfE) nun an Mäusen zeigt, führt eine fettreiche Ernährung während der Trag- und Stillzeit zu epigenetischen Veränderungen bei den Nachkommen. Diese Änderungen beeinflussen Stoffwechselwege, die durch das Darmhormon GIP (Gastric inhibitory polypeptide) reguliert sind, wodurch die erwachsenen Nachkommen empfänglicher für Übergewicht und Insulinresistenz werden, der Vorstufe zum Typ-2-Diabetes.

Die Forscher verwendeten das  $Gipr^{-/-}$ -Mausmodell für ihre Studie. Als Kontrolle diente der Wildtyp-Stamm des Mausmodells. Die Mäusemütter wurden in drei Gruppen eingeteilt und erhielten während der Trag- und Stillzeit unterschiedliches Futter: Gruppe 1,  $Gipr^{-/-}$ -Mäuse, erhielt fettreiches Futter, Gruppe 2,  $Gipr^{-/-}$ -Mäuse, erhielt normales Futter und Gruppe 3, Wildtyp-Mäuse mit intaktem GIP-Rezeptor, erhielt normales Futter.

Alle Nachkommen der drei Gruppen bekamen nach dem Abstillen für 22 Wochen normales

Futter und im Anschluss daran für weitere 20 Wochen eine fettreiche Kost. Dabei nahmen die erwachsenen Nachkommen der Gruppe 1 und 3 unter fettreichen Diät deutlich an Fettmasse zu, obwohl sie weniger fraßen als der Nachwuchs von Gruppe 2. Ebenso hatten sie erhöhte Cholesterin-, Zucker- und Insulinspiegel im Blut, wiesen vermehrt entzündliche Reaktionen im Fettgewebe auf, hatten größere Fettzellen und verbrannten weniger Fett in der Muskulatur. Zudem stellten die Forscher fest, dass die Aktivität verschiedener Gene bei Gruppe 1 und 3 im Vergleich zu Gruppe 2 verändert war. Die Ergebnisse weisen zudem darauf hin, dass GIP auch für die durch das Gehirn gesteuerte Regulation der Energieaufnahme eine Rolle spielt, indem es vermutlich indirekt die Insulinempfindlichkeit des Hypothalamus vermindert, so



Epigenetische Mechanismen Bild: © pigurdesign/DIfE

Andreas F. H. Pfeiffer, Leiter der Abteilung Klinische Ernährung am DIfE. Dies sei eine ganz neue Erkenntnis. Inwieweit sich die Ergebnisse auf den Menschen übertragen ließen, müsse man sehen. Hier sei noch sehr viel zu erforschen.

Originalveröffentlichung: Kruse et al. (2016) Diabetes 65, 1–11, DOI: 10.2337/db15-0478  
Quelle: www.dife.de

# asecos®

**Ihr Plus an Sicherheit:**  
geprüfte Wannensysteme  
serienmäßig in allen  
Sicherheitsschränken



StawaR-geprüft



DIBt-geprüft



## Grenzgänger

Chemiker und Schriftsteller am Beispiel von  
Primo Levi und Walter E. Richartz

Prof. Dr. Dr. Heribert Offermanns



**Viele talentierte und kreative junge Menschen sind bei der Berufswahl unschlüssig, welcher Berufung sie folgen und welchen Beruf sie ergreifen sollen. Viel schwieriger als eine Entscheidung innerhalb eines Faches der Natur-, Geistes-, Wirtschafts- und Sozialwissenschaften sowie der schönen Künste ist die prinzipielle Entscheidung zwischen den Naturwissenschaften und anderen Disziplinen.**

Oft treffen Multitalente eine klare Berufswahl und pflegen eine weitere Begabung lebenslang als Hobby. Nur wenige schaffen es, in zwei Welten mit der Doppelbelastung der Doppelbegabung zurechtzukommen und doppelt aktiv, kreativ und produktiv zu sein. Doppel- und Mehrfachbegabungen können Gnade und Fluch sein. Es gibt auch bedeutende Aus- oder besser Umsteiger nach Abschluss der Ausbildung oder auch nach längerer Tätigkeit im erlernten Beruf. Bekannte Doppelbegabungen, Grenzgänger zwischen Natur- und Geisteswissenschaften sind z.B. die Mediziner (als Poeten) Gottfried Benn, Arthur Schnitzler, Hans Carossa, Peter

Bamm und unter den jüngeren Schriftstellern Uwe Tellkamp. Theodor Fontane, Hendrik Ibsen, Carl Spitzweg und Georg Trakl waren Apotheker. Georg Christoph Lichtenberg war Physiker; Robert Musil war Mathematiker und Hermann Broch absolvierte ein Doppelstudium Maschinenbau und Mathematik.

Viele Grenzgänger gibt es unter den Chemikern. Der Opernkomponist Alexander Borodin, der Regisseur Jean Luc Goddard, der Country-sänger Roger Whitaker oder auch die Fernsehleute Gerd Rügenbauer und Wieland Backes studierten Chemie. Michael Schindhelm, einige Jahre Generaldirektor der Berliner Opernstif-

fung, der auch in Dubai Kulturmanager war und eine Kulturmetropole aufbauen sollte, saß als Doktorand an der Akademie der Wissenschaften an einem Doppelschreibtisch mit Angela Merkel. Der Erfinder der Pille Carl Djerrassi hatte eine Literatin geheiratet und schrieb Romane, Autobiografien und Theaterstücke. Der Chemie-nobelpreisträger Roald Hofmann schreibt Gedichte und Theaterstücke (siehe Interview in labor&more 10.15). Der Bestsellerautor Hans Mario Simmel war gelernter Chemotechniker. Der in Damaskus geborene Chemiker Rafik Schami arbeitete in der Pharmaindustrie und ist ein glänzender Erzähler in deutscher Sprache. Der bekannteste Chemiker unter den Schriftstellern ist sicher Elias Canetti, der Nobelpreisträger des Jahres 1981. Er arbeitete nach dem mit „Auszeichnung“ bestandenen Doktorexamen nie als Chemiker.

### **Der Mythos von den „Two Cultures“**

Die These – der Mythos – von den „Two Cultures“, die sich fremd und gleichgültig gegenüberstehen, stammt von C. P. Snow. Der deutsche Anglist D. Schwanitz verstieg sich sogar zu der dummen Aussage: „So bedauerlich es manchem erscheinen mag: Naturwissenschaftliche Kenntnisse müssen zwar nicht versteckt werden, aber zur Bildung gehören sie nicht.“ Manche Menschen, die sich für gebildet halten, prahlen sogar damit, dass die MINT-Fächer schon immer ihre Schwäche gewesen seien.

Der deutsche Soziologe R. Stichweh – ein Schüler von N. Luhmann – widerspricht diesem Mythos energisch: „Schon immer scheint ein unüberbrückbarer Graben literarische Intellektuelle und Naturwissenschaftler geistig voneinander zu trennen. Doch es ist ein Mythos, dass Natur- und Geisteswissenschaften einander nicht verstehen – vielmehr führt die eine Disziplin zur anderen.“ (Siehe FAZ.net vom 30.03.2016: Die zwei Kulturen? Eine Korrektur.)

### **Doppelbegabungen: Primo Levi und Walter E. Richartz, „labor&more“**

Primo Levi und W. E. Richartz, auf die ich näher eingehen will, waren nicht nur Doppelbegabungen, sondern über Jahrzehnte Fulltime-Angestellte – erfolgreich in der chemisch-phar-



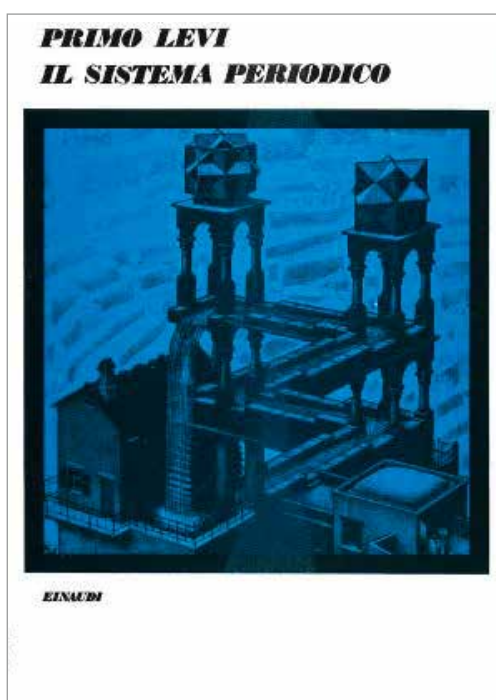




**Abb. 1** Primo Levi im Chemiclabor  
Quelle: <http://pisandocbarcos.net/wordpress/2014/02/el-escri-tor-que-nunca-dejo-de-ser-quimico/>



**Abb. 3** Der Chemiker Walter E. von Bebenburg als Schriftsteller Walter E. Richartz



**Abb. 2** Erstaussgabe des Buches  
„Das Periodische System“  
(Einaudi, 1975, pp. 261, ISBN 88-06-05373-6)

mazeutischen Industrie – und schrieben ihre Romane, Biografien, Gedichte und Hörspiele an Abenden, Wochenende oder in den Ferien. Für sie war das berufliche Umfeld auch Quelle für Themen ihrer Werke.

Zunächst zu Primo Levi: Primo Levi wurde 1919 in Turin als Spross einer wohlhabenden liberalen jüdischen Familie geboren, die nach der Vertreibung der Juden aus Spanien um 1550 in der Lombardei sesshaft wurde. Der Vater Cesare war selbstständiger beratender Ingenieur und bei Primos Geburt 40 Jahre alt. Seine Mutter Ester stammte ebenfalls aus einer reichen jüdischen Familie. Primo lernte bis zum 18. Lebensjahr durch angeleitete Lektüre des Talmuds Hebräisch, was aber als reine Formalität aufgefasst wurde. Der Vater war ein sehr welt-offener Mann, der das Leben genoss und seinem

heranwachsenden Sohn riet, zu rauchen, zu trinken und den Mädchen nachzulaufen. Primo aber war sehr abstinent und, obwohl empfänglich für den Charme junger Mädchen, aber zu schüchtern zum Flirten.

Ab 1934 besuchte Primo ein humanistisches Gymnasium. Mit 14 Jahren stand für ihn fest, Chemiker zu werden. „Von der Chemie versprach er sich nicht nur den Schlüssel zum Verständnis der Welt, sondern er empfand die Wissenschaft von der Materie als eine poetische Disziplin, die ihm in seiner Jugend mehr Entdeckungen und Inspirationen bot als die italienische Literatur“.

Dies schreibt seine Biografin Myriam Anissimov. Er selbst sagt in einem Gespräch: „Ich war zutiefst romantisch, und selbst in der Chemie interessierte mich im wesentlichen der romantische Aspekt: die Hoffnung, die Grenzen des Bekannten ganz weit zurückzuschieben, den Schlüssel der Welt zu entdecken, das Warum der Dinge zu begreifen!“

Schon früh lehnte Primo Levi die zu Mussolini Zeiten im humanistischen Gymnasium vertretene Auffassung von der Existenz zweier Kulturen ab. Er schreibt: „Für die Menschen meiner Generation war die Kluft zwischen diesen beiden Kulturen wirklich dramatisch. Meine Italienisch-Lehrerin, eine rechtschaffene Frau, sagte, nur die Literatur diene wirklich der Bildung. Sie behauptete ferner, die Naturwissenschaften seien nichts als informative Disziplinen. Als ich das vernahm, standen mir die Haare zu Berge!“

Levi schrieb sich an der Universität Turin für das Fach Chemie ein. Seine Hobbys, die Literatur, daneben aber auch Sport wie Tennis und Bergsteigen, füllten seine Freizeit aus. 1938 erließ die faschistische Regierung ein Rassegesetz, das es jüdischen Bürgern verbot, staatliche Hochschulen zu besuchen. Mithilfe liberaler Professoren schaffte es Levi, sein Studium mit der Note „Ausgezeichnet“ zu beenden. Sein Zeugnis trug jedoch den Vermerk „von jüdischer Rasse“.

Der Faschismus in Italien hat eine lange Geschichte und Benito Mussolini war sein Exponent. 1943 schlossen die Alliierten einen Waffenstillstand mit Marschall Badoglio. Mussolini, der als diktatorischer Ministerpräsident abgesetzt und inhaftiert worden war, wurde in den Abruzzen am Gran Sasso in einer spektakulären Aktion von deutschen Truppen und der SS befreit und ein faschistischer Reststaat Norditalien (Republik von Salo) wurde errichtet.

Levi schloss sich der „Resistenza“ und im Oktober 1943 einer Partisanengruppe (Giustizia e Libertà) im Aosta-Tal an. Die Gruppe wurde jedoch bald von faschistischen Milizen gefasst. Vor die Alternative gestellt, als Partisan sofort erschossen oder als Jude deportiert zu werden, gab Levi seine jüdische Abstammung zu. Er kam ins Übergangslager, das KZ Fossoli bei Modena, und wurde am 11.02.1944 in Viehwaggons nach Auschwitz deportiert. Von den 650 italienischen Juden, die mit ihm nach Auschwitz deportiert worden waren, überlebte er als einer von fünf insbesondere deshalb, weil er als Chemiker beim Aufbau der Buna-Werke in Monowitz eingesetzt war. Am 27.01.1945 wurde er mehr tot als lebendig befreit. Nach einer Irrfahrt durch Ost- und Mitteleuropa erreichte er total entkräftet erst am 19.10.1945 seine Heimatstadt Turin.

„Selbst in der Chemie interessierte mich in wesentlichen der romantische Aspekt: die Hoffnung, die Grenzen des Bekannten ganz weit zurückzuschieben, den Schlüssel der Welt zu entdecken, das Warum der Dinge zu begreifen!“

Primo Levi

Diese schlimmen Jahre beschreibt Levi in zwei – wie er es nennt – autobiografischen Berichten „Ist das ein Mensch?“ (1947) und „Die Atempause“ (1963). Distanziert, fast wie in einem Laborjournal, beschreibt Primo Levi die Hölle von Auschwitz. Nicht um neue Beschuldigungen vorzubringen, habe er die Bücher geschrieben, sagt Levi, sondern als Dokument einiger Aspekte des menschlichen Seelenlebens.

Nach nur kurzer Rekonvaleszenz fand Levi eine Anstellung bei dem mittelständischen Chemieunternehmen SIVA in Turin und nach Jahren im Labor wurde er Direktor des Unternehmens. Levi übt den Beruf des Chemikers mit Hingabe aus und schreibt, er fühle sich wie ein Schöpfergott, der Ordnung in das „Tohu w'a bohu“ des Universums brachte.

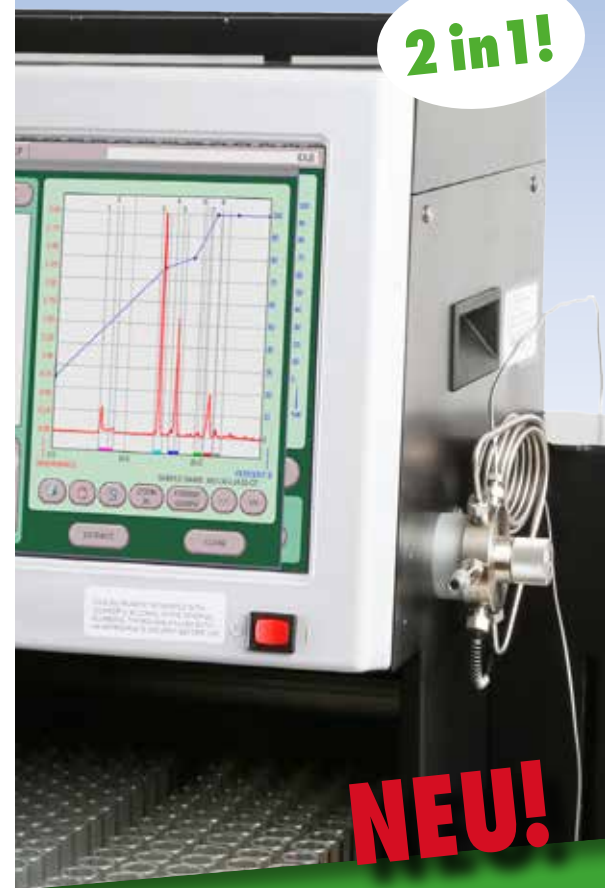


Axel Semrau®

# Präparative HPLC & Flash

## kompakt & einfach

2 in 1!



**NEU!**

**CombiFlash® EZ Prep**  
voll automatisiert

**Besuchen Sie uns!**

**analytica 2016**  
**Halle A2.306**

[info@axel-semrau.de](mailto:info@axel-semrau.de)



**Abb. 4** Walterchen mit Großmutter Mathilde Ludendorff und General Erich Ludendorff an dessen 70. Geburtstag

Levi ist der Meinung, dass der Beruf des Chemikers ihm nicht nur in Auschwitz das Leben gerettet hat, sondern dass er ihm auch seine Arbeit als Schriftsteller verdankt, denn der Schriftsteller muss wie der Chemiker in der Lage sein, „zu trennen, abzuwägen und zu unterscheiden, wobei diese Übungen zur Beschreibung reeller und imaginärer Vorgänge gleichermaßen nützlich sind“. Wenn sich jemand wunderte, dass er mit Hauptberuf Chemiker auch Schriftsteller sei, antwortete er, er schreibe gerade deshalb, weil er Chemiker sei. Seine beiden Berufe ergänzten sich.

Primo Levi heiratete die Lehrerin Lucia, mit der er zwei Kinder hatte: Renzo und Lisa, zu denen er ein sehr gutes Verhältnis hatte.

Sein bestes Buch ist wohl der autobiografische Roman „Il sistema periodico“, der 1975 erscheint und in dem er kunstvoll Episoden aus seinem Leben erzählt. Jedes Kapitel trägt den Namen eines chemischen Elementes, dessen Eigenschaften er in Beziehung zu den Personen setzt. Das Urteil von Saul Bellow lautete: „Wir alle sind auf der Suche nach dem Buch, das unbedingt als nächstes gelesen werden muss. Nach wenigen Seiten habe ich mich freudig und dankbar in „Das periodische System“ vertieft. In diesem Buch ist nichts überflüssig; alles, was es enthält, ist wesentlich. Er ist wunderbar rein!“ Das „Imperial College London wählte das Buch zum „besten populären Wissenschaftsbuch“ aller Zeiten!

1977 steigt er aus dem Berufsleben aus und widmete sich ausschließlich der Schriftstellerei. In den folgenden Jahren erschienen: 1978 „Der



**Abb. 5** Der Autor mit dem Chemiker Walter E. von Bebenburg bei einem Umtrunk!

Ringschlüssel“, 1982 „Wann, wenn nicht jetzt?“, 1984 „Zu ungewisser Stunde“, 1985 „Anderer Leute Berufe“, 1986 „Die dritte Seite“ und als letztes Werk vor seinem Tod 1986 „Die Untergegangenen und die Geretteten“.

Primo Levi, der den Selbstmord – auch den seines Freundes Jean Amery – in seinen Werken und in Interviews wiederholt verurteilte, schied am 11.04.1987 durch Sturz in den Aufzugschacht seines Hauses freiwillig aus dem Leben. Er war noch geschwächt durch eine Prostataoperation, das Leben in der Familie wurde ihm unerträglich. Er befand sich in einer Phase tiefer seelischer Depression. Als pflichtbewusster Mensch sah er es als seine Aufgabe, zusammen mit seiner Frau, seine gelähmte, starrsinnigen, ja tyrannischen 91-jährige Mutter sowie seine blinde Schwiegermutter in der Familie zu pflegen. Die drückende Last führte auch zu Spannungen mit seiner Frau Lucia. Empört war er auch über die Ansichten von Robert Faurisson, Holocaustleugner und speziell Ernst Nolte, der die Einzigartigkeit der Shoa – der quasi industriellen Vernichtung der Juden – leugnete und den Historikerstreit auslöste, zu dem er kurz vor seinem Tod noch in „La Stampa“ in einem Artikel „Das schwarze Loch von Auschwitz“ Stellung bezogen hatte.

### W. E. Richartz

Kurz will ich noch auf den Grenzgänger, die Doppelbegabung und Doppelsexistenz W. E. Richartz eingehen, der bis kurz vor seinem Freitod als Chemiker arbeitete.





**Heribert Offermanns** studierte an der RWTH Aachen Chemie. Nach der Promotion führte ihn 1968 sein Weg zur damaligen Degussa, wo er nach verschiedenen Stationen ab 1976 Leiter der Chemieforschung war und im selben Jahr in den Vorstand berufen wurde. Seit 1982 ist er Honorarprofessor im Fachbereich Chemie an der Goethe-Universität Frankfurt. 2000 trat er in den Ruhestand ein. Forschung und Entwicklung liegen Prof. Offermanns ganz besonders am Herzen. Er hat zahlreiche Kooperationen mit Wissenschaftlern, darunter Nobel- und Leibnizpreisträgern, an Universitäten und Forschungszentren des In- und Auslandes initiiert und unterstützt.

Bild: © Jürgen Brickmann

1970 wurde ich Leiter der präklinischen Forschung der Degussa-Pharmatochter. Zu den leitenden Mitarbeitern meines neuen Bereiches gehörte auch Dr. Walter von Bebenburg – so stand es an der Bürotür. Sein voller Name lautete Dr. Walter Freiherr Karg von Bebenburg. Er war als Chemiker erfolgreich. In seinem Labor wurde das auch heute noch im Handel befindliche Analgetikum Katadolon® entwickelt.

Zu der Zeit, als ich sein direkter Chef und Büronachbar war, schaffte er gerade den Durchbruch als Schriftsteller unter dem Pseudonym W. E. Richartz (W.E.R); seine Bücher erschienen im bekannten Diogenes-Verlag. W.E.R war in Wirklichkeit kein Pseudonym, sondern sein richtiger Geburtsname. Er entstammte der reichen Fabrikantenfamilie Richartz, die in Norddeutschland Gerbereien betrieb und Großgrundbesitz hatte. Er wurde 1927 in Hamburg als Sohn des Korvettenkapitäns Karl Walter Richartz\* und der Geflügelzüchterin und Pferdepflegerin Ingeborg von Kemnitz auf dem Richartzens Familiengut Griemshorst bei Stade geboren. Väterlicherseits stammte die Familie aus dem Rheinland; zu ihr gehörte auch der Zustifter des Walraff-Richartz-Museums in Köln J. H. Richartz. Der Vater war ein früher Aussteiger, der das renommierte Unternehmen der Lederbranche in Stade nicht übernehmen wollte. Die Mutter war eine frühe „Alternative“ und Tochter des Zoologen Adolf von Kemnitz und dessen Frau Mathilde, geb. Spieß. Mathilde Spieß (1877–1966) war hochintelligent, ehrgeizig und durchsetzungsfähig. Als eine der ersten Frauen schloss Sie ihr Medizinstudium ab und wurde bei dem bekannten Psychiater Kraepelin promoviert. Sie war politisch sehr interessiert und vertrat einen völkischen Feminismus. Sie entwickelte Verschwörungstheorien gegen Freimaurer, Jesuiten und Juden. Sie befürwortete die Ras-

sengesetze. 1926 wurde sie die zweite Ehefrau des Generalfeldmarschalls Erich Ludendorff (1865–1937). Die Ehe der Eltern ging sehr bald in die Brüche; den Vater sah er mit 22 Jahren bewusst zum ersten Mal. Er wurde überwiegend von den Großeltern Ludendorff sehr streng erzogen, quasi ein Versuchskaninchen für die wirren Vorstellungen der Großmutter, die das Buch „Des Kindes Seele und der Eltern Amt“ verfasst hatte.

W.E.R's Mutter Ingeborg heiratete den unbelehrbaren völkischen Rechtsextremisten Franz Freiherr von Bebenburg. Er adoptierte den Sohn seiner Frau. W.E.R besuchte später eine Waldorfschule und wurde auch noch kurz Soldat an der Ostfront und russischer Kriegsgefangener. Er floh aus dem Lager und schlug sich nach Bayern durch.

Vielleicht um der Tradition zu entfliehen, aber auch aus Neigung studierte er erst in München und dann in Hamburg Chemie, wo er dann 1955 promoviert wurde. Er war ein ziemlich linker Student – lange vor 1968 –, Jazzfan und Herausgeber der linken Studentenzeitung. 1957 verließ er Hamburg und ging, zum zweiten Mal frisch verheiratet, an die Ohio-State-University nach Columbus (Ohio). 1961 kehrte er mit Frau und Sohn nach Deutschland zurück, trat seine Stelle als Forschungsschemiker im „Chemiewerk Homburg“ an und lebte mit Frau und nun zwei Söhnen in der Nähe von Frankfurt.

Seine Doppelbegabung, sein Doppelleben mit der Doppelsexistenz blieb seinen Kollegen weitestgehend verborgen. Von seiner Jugend erzählte er nie. Erst als er als Schriftsteller reüssierte, wurden seine „vita“ bruchstückhaft bekannt.

Er war Mitgründer des Frankfurter „patio-Verlages“, einem bibliophil orientierten Kleinverlag. Die Doppelsexistenz war für ihn wie eine

Batterie mit einem Kraftfeld aus zwei Polen. Die meisten Themen seiner Bücher und Hörspiele haben Bezug zur Branche, zur Firma und sind wirklichkeitsnah. So der Büroroman oder die Bücher „Tod den Ärzten“ und „Reiters westliche Wissenschaft“. In der Kurzgeschichte „Tennis und China“ verarbeitete er den Selbstmord eines Laboranten der Abteilung. Die Hörspiele „Krankfeiern“ und „Die Spitzensubstanz“ spielen im Berufsumfeld. Seine Beiträge „Literatur Chemie, Versuch ...“, sind bewusst wirr und sollen wohl das „Nichtverstehen“ der „two cultures“ belegen.

Ende der 70er-Jahre Jahre schien er der Doppelsexistenz nicht mehr gewachsen zu sein und er äußerte mir gegenüber, er wolle einen Schnitt in seinem Leben machen und sich ganz der Schriftstellerei widmen. Wir fanden rasch eine für ihn sehr großzügige Vorruhestandsregelung. Dass der Schnitt größer war als nur die Aufgabe des Chemikerberufes, erfuhren seine Kollegen erst später, ebenso, dass er verschiedene Phasen der Depression durchlitten hatte, vielleicht sogar von Psychopharmaka abhängig war. Er trennte sich auch von seiner Familie und zog nach „Schloss Hungen“, seinem Künstlerdomizil. Er wurde nicht glücklich in seiner neuen Existenz. Ihm fehlten wohl die freiwillig aufgegebenen menschlichen Beziehungen, seine Familie, seine Kollegen. Mitte Februar 1980 schied er freiwillig aus dem Leben. Er fuhr mit dem Zug in den Spessart, ging in ein einsames Waldstück und beging mit Cyanid und einer Flasche Chablis Selbstmord. Die Fahrkarte vermerkt den Todestag.

Seine Tagebücher werden zurzeit von dem Münchener Germanisten Sven Hanuschek bearbeitet und sollen publiziert werden. Seine Werke sind fast alle noch im Buchhandel, überwiegend im Diogenes-Verlag/Zürich erschienen.

→ [heppoff@gmx.de](mailto:heppoff@gmx.de)

#### Literatur

- [1] Frühwald, W. (2006) *Doppelbegabungen in Wissenschaft und Kunst, Chem. Unserer Zeit* 40, 194–198
- [2] Fertig, L. (1966) *Abends auf den Helikon, Subrkamp-Taschenbuch*
- [3] Anissimov, M. (1999) *Primo Levi. Die Tragödie eines Optimisten. Eine Biographie, Philo Verlag, Berlin*
- [4] „Die Horen“: *Doppeltalente – Günter Grass & Walter E. Richartz – Hommage und Memorial, 52. Jahrgang (2007), Band 3, Ausgabe 227*
- [5] Offermanns, H. (2012) *W. E. Richartz, W. von Bebenburg – Schriftsteller und Chemiker, Chem. Unserer Zeit* 46, 158–159
- [6] Hanuschek, S. (2012) *Walter E. Richartz hat anders getickt als die anderen, aber sehr leise, Chem. Unserer Zeit* 46, 160–166

Der Autor dankt Herrn Pitt von Bebenburg (Sohn von Walter E. Richartz) für Informationen und Korrekturen zum Text sowie die Überlassung des Fotos zu Abb. 3.

Bild: © istockphoto.com | Composing: Devrimb, Bet\_Noire, bowie15

**NEW**

# ULTRA CLEAR™ TP

water purification at its best

Visit us at  
**analytica, May 10. – 13.**  
**Hall B1 Booth 315**

**Who knows more about water?**



At Evoqua, our purpose is to transform water to enrich life.

[www.evoqua.com/en/brands/lab](http://www.evoqua.com/en/brands/lab)



# synthesechemie

## Organische Synthese

– ihre Befruchtung durch die medizinische Chemie

Prof. Dr. Axel Kleemann

Im Jahr 2000 erschien in der „Angewandte(n) Chemie“ ein Aufsatz von K. C. Nicolaou et al. mit dem Titel „Der Stand der Totalsynthese zu Beginn des 21. Jahrhunderts“. Der Vorspann enthält den bemerkenswerten Satz: „Einige der wichtigsten Entdeckungen des 20. Jahrhunderts in der Chemie, der Biologie und der Medizin sind weitgehend der organischen Synthese zuzuschreiben, die auch weiterhin eine treibende Kraft für die Entwicklung von Arzneimitteln ist“ [1]. Schön, das ist die eine Seite der Medaille.







# synthesechemie

Die andere Seite zeigt die Arzneimittelforschung als treibende Kraft für die Entwicklung neuer Synthesemethoden. Häufig war (und ist weiterhin) der Anlass, einen biologisch aktiven Naturstoff, der nur mühsam und teuer zu isolieren ist, durch Total- oder Partialsynthese günstiger herzustellen. Naturstoffe spielen nach wie vor eine herausragende Rolle in der Wirkstofffindung, vor allem in der Onkologie, auch wenn sie in den letzten beiden Dekaden des 20. Jahrhunderts von der pharmazeutischen Industrie vernachlässigt wurden. Im Rahmen der Wirkstoffoptimierung geht es oft darum, eine Leitstruktur nach allen Regeln der „medizinalchemischen Kunst“ zu derivatisieren, was bei komplizierten Naturstoffen eine große Herausforderung sein kann. Es gibt unzählige Beispiele für die Erweiterung des Arsenal an Synthesemethoden durch die Anforderungen der Arzneimittelentwicklung. Im Folgenden seien einige markante Fallbeispiele erwähnt, die die gegenseitige Befruchtung von organischer Synthese und Medizinalchemie (und Biologie) aufzeigen.

## Salicylsäure

Bereits im alten Ägypten war der salicinhaltige Weidenrindenextrakt als schwach wirksames Analgetikum und Antipyretikum in Gebrauch

und ist sogar heute noch für „Naturheilmittel-Liebhaber“ in der Apotheke zu erhalten. Die Weidenrinde (*Cortex Salicis*) wurde schon im „Papyrus Ebers“ und im „Corpus Hippocraticum“ aufgeführt. Im 19. Jahrhundert wurde die Salicylsäure als wirksames Prinzip (nach Metabolisierung des Salicins in der Leber) erkannt. Dem Chemiker Hermann Kolbe, Professor für Chemie in Leipzig, gelang eine einfache Synthese durch Erhitzen von Natriumphenolat mit Kohlendioxid unter Druck, was 1874 zur Gründung der Chemischen Fabrik Dr. von Heyden führte, die in Radebeul Salicylsäure in industriellem Maßstab herstellte (Abb. 1). Das Verfahren wurde einige Jahre später von Prof. Rudolf Schmitt entscheidend verbessert und bildete letztlich die Grundlage bzw. das Ausgangsmaterial für den Siegeszug der im Jahre 1899 von Bayer unter dem Namen Aspirin eingeführten Acetylsalicylsäure, die wesentlich besser verträglich war als Salicylsäure selbst. Dieses „Jahrhundert-Arzneimittel“ ist bis auf den heutigen Tag erfolgreich auf dem Markt. [2]

Im Jahre 2012 nahm die GDCh das Werk in Radebeul in ihr Programm „Historische Stätten der Chemie“ auf und würdigte im Rahmen einer Feierstunde die Leistungen der Chemischen Fabrik von Heyden, insbesondere die mit Salicylsäure weltweit erstmalige Herstellung eines

synthetischen Arzneimittels im technischen Maßstab, mit einer Gedenktafel (Abb. 2).

## Cortison

Ein historisch bedeutendes Beispiel ist die von Deoxycholsäure ausgehende Cortisonsynthese von Merck & Co. Das Nebennierenrindenhormon Cortison wurde erstmals 1936 von E. C. Kendall und Mitarbeitern an der Mayo Clinic aus einem Gemisch mit verwandten adrenocortikalen Hormonen isoliert und zunächst „Kendall's E“ benannt. Im Jahr 1942 begann eine Gruppe verschiedener Labors unter Aufsicht und Sponsorschaft des National Research Council mit Arbeiten zur Synthese von Cortison, nicht zuletzt aufgrund militärischen Interesses. An dieser Kooperation waren Kendall/Mayo Klinik, Bergmann/Yale, Gallagher/Chicago, Riegel/Northwestern, Sarett/Merck, Wintersteiner/Squibb sowie Reichstein/ETH Zürich beteiligt. Großen Anteil an der Entwicklung einer praktikablen Synthese hatten Sarett und Kendall, als Startmaterial diente Deoxycholsäure, die aus Cholsäure (aus Rindergalle) gut zugänglich war. Aus 100 kg Rindergalle erhielt man 5–6 kg Cholsäure und daraus 0,6–0,8 kg Deoxycholsäure. Bald wurden erste Stufen im größeren Maßstab in einer Pilotanlage bei Merck durchgeführt. 1948



Abb. 1 Weltweit erstmalige Herstellung eines synthetischen Arzneimittels (Salicylsäure) im industriellen Maßstab

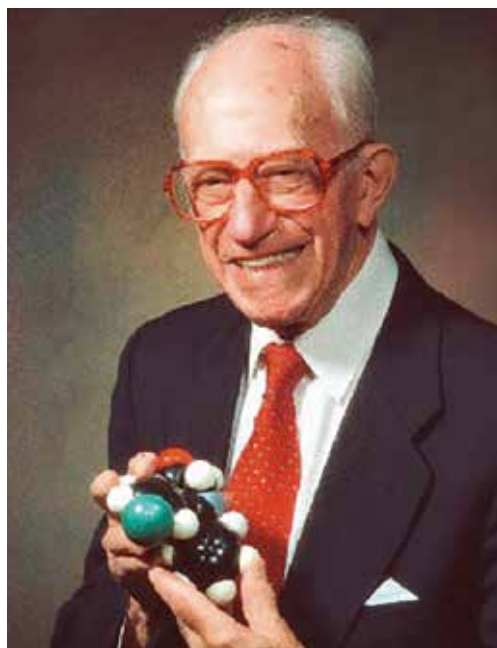


Abb. 2 Gedenktafel der GDCh in Radebeul, Meißnerstraße 35

war fast 1 kg Cortison hergestellt, was Hench und Kendall ermöglichte, mit klinischen Versuchen zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zu beginnen. Noch bevor die dramatischen Therapieerfolge bekannt wurden, hatten Merck & Co. den Mut, für die ca. 30-stufige Synthese eine größere Anlage zu errichten. Das war dem legendären Merck-Forschungsleiter Max Tishler zu verdanken, der weitblickend diese Arbeiten forcierte. 1949 wurde Cortisonacetat in anfangs noch begrenzten Mengen zu 200 Dollar/g angeboten und mit steigenden Mengen und verbesserten Ausbeuten aus der Anlage der Preis mehrfach gesenkt, bis er 1951 nur noch bei 10 Dollar/g lag (ob dazu heute ein Pharmaunternehmen noch bereit wäre??).

Im Jahre 1950 erhielten E. C. Kendall, T. Reichstein und P. S. Hench den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin „für ihre Entdeckungen bei den Hormonen der Nebennierenrinde, ihrer Struktur und ihrer biologischen Wirkungen“. In seiner Nobelpreisrede hat Kendall die Geschichte der Cortisonentwicklung inklusive Synthesearbeiten geschildert.

Um 1955 kam Upjohn als Konkurrent auf den Markt. Dort hatte man ein preiswerteres, neues Verfahren auf Basis Diosgenin via Progesteron entwickelt und in der Folge ging der Preis auf 3,50 Dollar weiter zurück.



**Abb. 3** Leo Henryk Sternbach, US-amerikanischer Chemiker und Pharmazeut

Diese spannende Historie der Arbeiten zur Cortisonsynthese ist sehr ausführlich von Fieser/Fieser beschrieben worden [3]. Weitere Details zum tatsächlichen Prozess sind von S. H. Pines, einem Mitarbeiter in der damaligen Prozessentwicklung bei Merck, 2004 publiziert worden [4].

### Benzodiazepine

Mitte der 50er-Jahre erhielt der Chemiker Leo Henryk Sternbach (Abb. 3) bei Roche in Nutley den Auftrag, neue Tranquilizer – damals war gerade das Meprobramat auf den Markt gekommen – zu finden. Er wollte keine Variation bekannter Wirkstoffe, sondern eine gänzlich neue Struktur dafür suchen. Mit diesem Ziel wandte er sich einer Heterocyclenklasse zu, mit der er während seiner Postdoc-Zeit in Krakau bereits in Berührung gekommen war. Es handelte sich um die Heptoxdiazine, die K. v. Auwers bereits 1891 synthetisiert hatte und deren Struktur er 1924 „bestätigte“. Sternbach fand heraus, dass es sich bei den aus 2-Aminobenzophenonoximen leicht zugänglichen Verbindungen um Chinazolin-3-oxide handelte, die aber zunächst keine verfolgenswerten Tranquilizerwirkungen im Mäusetest zeigten. So beschloss man, diese Arbeiten einzustellen. Beim Aufräumen der zahlreichen synthetisierten Substanzen stieß Sternbachs Mitarbeiter Earl Reeder auf eine schön kristalline Verbindung aus dem Jahr 1955, die dann 1957 zum pharmakologischen Screening gegeben wurde, sich dabei als eine verheißungsvolle Tranquilizersubstanz mit Benzodiazepinstruktur herausstellte und aufgrund ihres interessanten Wirkungsspektrums in die weitere Entwicklung ging. Die klinischen Versuche wurden innerhalb von zwei Jahren abgeschlossen und das (später mit dem INN Chlordiazepoxid versehene) neue Produkt bereits 1960 unter dem Namen Librium auf den Markt gebracht. 1959 hat Sternbach das Diazepam entwickelt, das noch wesentlich stärker und besser wirksam war als Librium. Es wurde 1963 von Roche unter dem Handelsnamen Valium ausgeben und wurde der erste Arzneimittel-Blockbuster mit weltweit über 1 Mrd. Dollar Umsatz. Zu dieser Zeit befassten sich dann außer Roche auch andere Firmen mit der Entwicklung von Benzodiazepinderivaten und eine ganze Reihe weiterer Substanzen erreichten den Markt. Bei diesem Beispiel hatten nun auch Glück und Zufall die Hand mit im Spiel [5, 6]!

### Eribulin

Im Jahr 1985 isolierten japanische Forscher um D. Uemura aus dem Meeresschwamm *Hali-*

# DER BLICK INS NICHTS

VACUU-VIEW®  
souveräne Vakuum-Messung

- + kompakt
- + präzise
- + chemiebeständig



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

HALLE B1 STAND 321  
**analytica 2016**  
10.-13. MAI MESSE MÜNCHEN



# synthesechemie



**Axel Kleemann**, Jg. 1940, hat an der Goethe-Universität Frankfurt Chemie studiert. Nach der Promotion bei Prof. W. Ried war er 32 Jahre bei der Degussa AG beschäftigt und leitete ab 1976 die Organische Forschung und ab 1983 zusätzlich die Pharmaforschung. Von 1987 bis 2000 war er im Vorstand der ASTA Medica AG für Forschung und Entwicklung, Produktion und Technik sowie Arzneimittelsicherheit verantwortlich. Er ist Autor verschiedener Bücher, u.a. des Standardwerkes *Pharmaceutical Substances* im Thieme Verlag (5. Druckaufl. 2009 und aktualisierte Online Version) und zahlreicher Fachpublikationen. Ehrenamtlich war er im Vorstand von Fachgesellschaften (GDCh, Dechema, DIB, DPhG) engagiert. Er ist Honorarprofessor der Goethe-Universität. 2002 wurde ihm das Bundesverdienstkreuz verliehen.



**Abb. 4** *Lissodendoryx sp.*

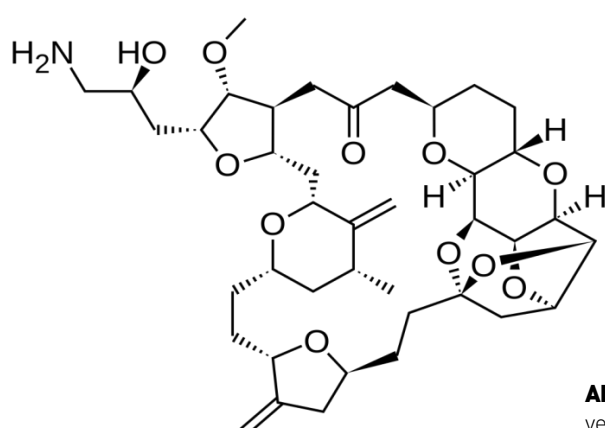
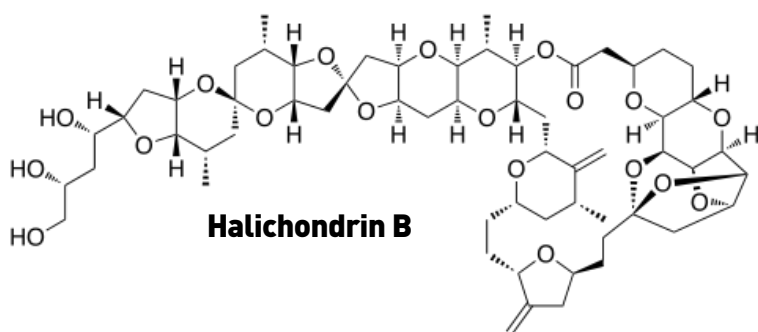
*chondria okadai* u.a. den Naturstoff Halichondrin B, der durch seine potente Antitumoraktivität große Aufmerksamkeit auf sich zog. Zwei Jahre später konnte der Naturstoff mit deutlich höherer Ausbeute aus dem Schwamm *Lissodendoryx sp.* (Abb. 4) in 100 m tiefem Gewässer bei Neuseeland isoliert werden (ca. 1 mg/kg feuchter Schwamm anstatt nur 0,1 mg/kg aus *Halichondria okadai*). Da hierbei stets Gemische verschiedener Halichondrine in jeweils sehr geringer Konzentration anfielen, war an eine Isolierung für den pharmazeutischen Bedarf nicht zu denken. Auch die Versuche mit Aquakulturen erbrachten keinen Erfolg im Hinblick auf höheren Wirkstoffgehalt. Also kam nur eine Totalsynthese oder die Synthese eines vereinfachten Analogons infrage – beides eine gewaltige Herausforderung für organische Synthesekrobuten.

Die Totalsynthese nahm Y. Kishi mit seinen Mitarbeitern an der Harvard Universität in Angriff und 1992 hatten sie Erfolg. Eine gewaltige Leistung, man betrachte die Struktur des Moleküls mit sage und schreibe 32 Stereozentren! Aber die Synthese mit mehreren neuen Methoden und Reagenzien erwies sich als zu kompliziert und nicht bezahlbar für die Übertragung in einen größeren Maßstab.

Eisai nahm eine Lizenz auf Kishi's Patente und synthetisierte einige Hundert Analogsubstanzen mit einfacherer Struktur, und das unter Nutzung wesentlicher Teile der Kishi-Synthese. Dabei fanden sie das analog, aber verkürzt gebaute Eribulin, das nicht nur noch aktiver war als Halichondrin B, sondern auch „nur“ noch 19 Stereozentren aufweist. Gemäß den Angaben von Eisai erfordert die Synthese immerhin noch 62 Stufen! Eribulin (Abb. 5) erwies sich in klinischen Studien als sehr gut wirksam und wurde 2010 von der US-FDA und 2011 von der EMA zur Therapie von metastasiertem Mammakarzinom zugelassen. Heute ist es unter dem Handelsnamen Halaven in ca. 50 Ländern am Markt [7, 8].

## Prozess- und Verfahrensentwicklung; Technologien

Die genannten Beispiele bilden nur eine kleine Auswahl des Einflusses der MedChem auf die organische Synthese ab. Viele neue Technologien haben aufgrund des Bedarfes durch die Arzneimittelentwicklung größere Bedeutung erlangt. Man denke nur an die asymmetrische prolinkatalysierte Aldolcyclisierung Anfang der 1970er-Jahre („Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion“), die erst 20 Jahre später quasi wiederentdeckt wurde und das heute ertrag-



**Abb. 5** Eribulin, ein strukturell vereinfachtes synthetisches Analogon des Naturstoffes Halichondrin B

reiche Gebiet der Organokatalyse begründete [9]. Ähnliches gilt für die asymmetrische Synthese, die z.B. Levodopa mittels der asymmetrischen Hydrierung der Acylaminoacrylsäure-Vorstufe unter Verwendung eines Wilkinson-Komplexes gut herstellbar machte (W.S. Knowles/Monsanto, Nobelpreis 2001) [10]. Auch enzymkatalysierte Reaktionen finden bevorzugt Anwendung bei der Herstellung von chiralen Wirkstoffen.

Schließlich sei noch die Mikroreakorteknologie genannt, die u.a. die gefahrlose kontinuierliche Durchführung stark exothermer Reaktionen, beispielsweise Nitrierungen, gestattet und inzwischen in fast allen großen Pharmafirmen Anwendung findet. Bei neuen Arzneistoffen kann die kontinuierliche Reaktionsführung im „flow reactor“ anstelle der Batch-Fahrweise wirtschaftliche und technische Vorteile bieten [11], für bereits zugelassene Wirkstoffe müsste eine umfangreiche und teure Umregistrierung erfolgen. Am MIT/Cambridge, MA wurde kürzlich ein kontinuierliches „flow-reactor“-System entwickelt, mit dem je nach Bedarf vier verschiedene Arzneistoffe synthetisiert werden können [12]. Die Anlage hat die Ausmaße 1,0 m Tiefe x 0,7 m Breite x 1,8 m Höhe;

diese Technologien werden in Zukunft die Wirkstoffproduktion verändern, wenn nicht gar revolutionieren!

→ [aklee60032@aol.com](mailto:aklee60032@aol.com)

#### Literatur

- [1] Nicolaou, K. C. et al. (2000) *Angew. Chem.* 112, 46–126
- [2] Kleemann, A. & Offermanns, H. (2012) *Meilenstein Salicylsäuresynthese, Chem. Unserer Zeit* 46, 40–47
- [3] Fieser, L. F. & M. (1959) *Steroids, Reinhold Publishing Corp. New York*, 600–726
- [4] Pines, S. H. (2004) *The Merck Bile Acid Cortisone Process: The Next-to-Last Word, Organic Process Res. & Dev.* 8, 5, 708–724
- [5] Sternbach, L. H. (1979) *The Benzodiazepine Story, J. Med. Chem.* 22, 1–7
- [6] Archer, G. A. & Sternbach, L. H. (1968) *The Chemistry of Benzodiazepines, Chem. Rev.* 68, 747–784
- [7] Jackson, K. L. et al., (2009) *The Halichondrins and E7389, Chem. Rev.* 109, 3044–3079
- [8] Ledford, N. (2010) *Complex synthesis yields breast-cancer therapy, Nature* 468, 608–609
- [9] Barbas, C. F. III (2008) *Die verlorene Organokatalyse, Angew. Chemie* 120, 44–50
- [10] Federsel, H.-J. (2005) *Asymmetry on Large Scale, Nature Rev. Drug Discov.* 4, 685–697
- [11] Rubin, A. E. et al. (2006) *Emerging technologies supporting chemical process R&D and their increasing impact on productivity in the Pharmaceutical Industry, Chem. Rev.* 106, 2794–2810
- [12] A. Adamo et al. (2016) *Science*, 352, 61–67

Bild: © istockphoto.com | Renphoto, Ugreen

Welche HPLC-Aufgaben meistern Sie heute?



Steuerbar mit Mobile Control App

## AZURA® Analytical HPLC/UHPLC

Ihr Chromatographiesystem muss jeden Tag aussagekräftige Ergebnisse liefern, auf die Sie sich verlassen können.

Aber wie gut kann es wechselnden Anforderungen gerecht werden? AZURA Komponenten sind kombinierbar und sehr anpassungsfähig für einen äußerst weiten LC-Bereich: Compact HPLC für Standardaufgaben, HPLC Plus (max. 700 bar) für den erweiterten Bereich und UHPLC (max. 1000 bar) mit optimierten Flusswegen für äußerst empfindliche und hochauflösende Analysen.

Eine Auswahl an Flusszellen und Pumpenköpfen unterschiedlicher Leistung und Materialien sorgt für exzellente Anwendungsflexibilität.

Mehr über:



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

**analytica**

Halle A2, Stand 307  
& Live Lab „Food“





# heterogene katalyse

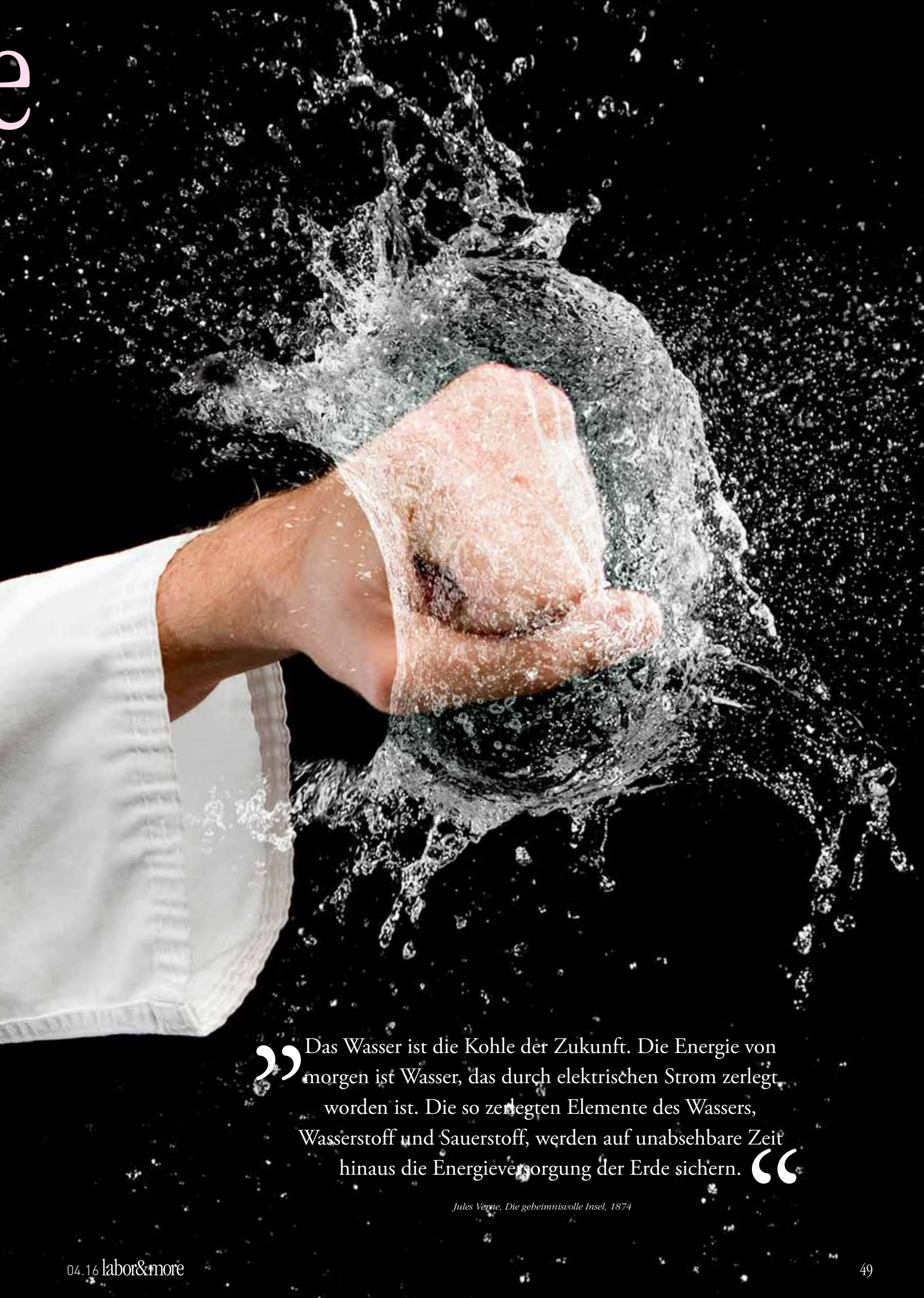
## **Wasser statt Kohle – nutzbare Energie durch Wasserspaltung**

Nanostrukturierte Materialien für effiziente Energieumwandlung

Georgios Dodekatos, Stefan Schünemann, Dr. Harun Tüysüz  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr







” Das Wasser ist die Kohle der Zukunft. Die Energie von morgen ist Wasser, das durch elektrischen Strom zerlegt worden ist. Die so zerlegten Elemente des Wassers, Wasserstoff und Sauerstoff, werden auf unabsehbare Zeit hinaus die Energieversorgung der Erde sichern. “

*Jules Verne, Die geheimnisvolle Insel, 1874*



# heterogene Katalyse

Das Max-Planck-Institut für Kohlenforschung wurde 1912 gegründet, um die Forschung für effizientere Verwertungen und Umwandlungen von Kohle in Energie zu fördern. Aus dem ursprünglichen Zweck der Gründung wurden über Jahrzehnte große Errungenschaften in verschiedenen Bereichen der Chemie im Institut erreicht. Dadurch verlagerte sich der Fokus der Forschung weg von der Kohle, wodurch der Name heutzutage lediglich eine historische Daseinsberichtigung behält.

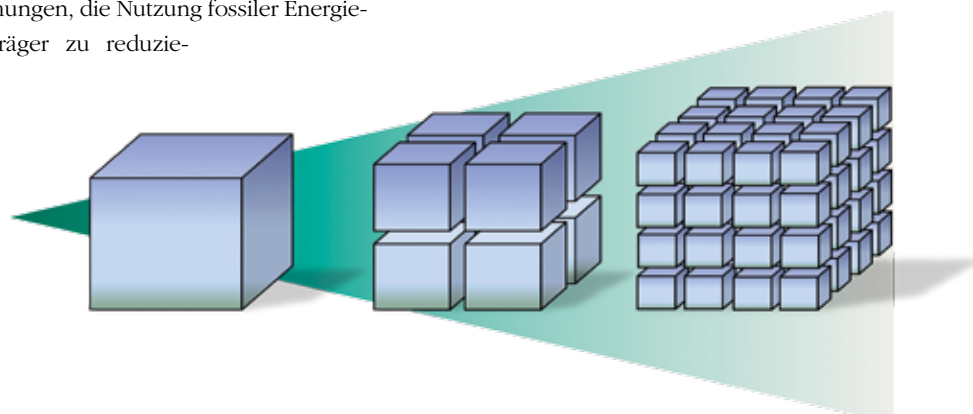
„Das Wasser ist die Kohle der Zukunft“ – mit diesem Satz von Jules Verne aus dem Werk „Die geheimnisvolle Insel“ nähert sich die Forschung unserer Arbeitsgruppe wieder dem historischen Namen des Instituts. Die heutige Gesellschaft ist wie nie zuvor abhängig von fossilen Brennstoffen. Trotz aller Bemühungen, den Verbrauch an Treib- und Heizstoffen zu senken, ist die völlige Erschöpfung der konventionellen Energieträger unausweichlich. Neben verbesserten Technologien und verschiedensten Konzepten für eine effiziente und nachhaltige Verwendung von Ressourcen ist die Nutzung erneuerbarer Energien eines der größten Anliegen der heutigen Forschung. Obwohl bereits Wind- und Wasserkraft sowie Sonnenenergie genutzt werden, um Strom zu erzeugen, ist die so gewonnene Elektrizität schlecht speicherbar und die Versorgung stark von Wetterverhältnissen abhängig. Chemische Energieträger hingegen – und in diesem Zusammenhang stehen Wasserstoff und Methan im Zentrum der Forschung – sind im Vergleich dazu leicht zu speichern und können nach Bedarf wieder in Strom umgewandelt werden.

Zurzeit basiert die Herstellung von Wasserstoff zu 95 Prozent auf der Nutzung von Erdöl und Erdgas, was die Emission von  $\text{CO}_2$  zur Folge hat. Dies widerspricht nicht nur den Bemühungen, die Nutzung fossiler Energieträger zu reduzie-

ren, sondern trägt auch zum anthropogenen Treibhauseffekt bei. Eine vielversprechende Alternative, jedoch zugleich auch große Herausforderung bildet die Wasserstoffproduktion aus erneuerbaren Energiequellen – im besten Falle mit Sonnenlicht [1, 2]. Im Jahr 1972, knapp 100 Jahre nach Jules Vernes Werk, wurde erstmals über die photoelektrokatalytische Wasserspaltung – also die katalytische Generierung von Sauerstoff und Wasserstoff aus Wasser mithilfe von Licht – berichtet [3]. Die konventionellere Art bildet die elektrochemische Wasserspaltung, in deren Verlauf Wasser durch Strom in Wasserstoff und Sauerstoff umgesetzt wird. Die aktuelle Forschung beschäftigt sich vor allem mit der Steigerung der Effizienz verschiedener Materialien. Ein Schwerpunkt unserer Gruppe liegt auf der Nanostrukturierung von Materialien für die photo- und elektrochemische Wasserspaltung, um so die Aktivität des Katalysators zu erhöhen.

## Templatierungsmethoden – Katalysatoren mit hohen Oberflächen

In der heterogenen Katalyse, zu der auch die hier beschriebene Photo- und Elektrokatalyse zählt, spielt der Kontakt des Katalysators mit den zu reagierenden Stoffen, also Reaktanden, eine besonders wichtige Rolle. Dabei gilt in der Regel: je größer die Oberfläche des Materials, desto besser. Dabei spielen kleine Strukturen eine wichtige Rolle. Dies verdeutlicht das Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis (O/V-Verhältnis): Abbildung 1 zeigt, wie sich das O/V-Verhältnis durch Zerteilung eines Würfels mit 100 nm (1 nm sind 1 milliardstel Meter) Kantenlänge verändert – wohlgemerkt: bei gleichbleibendem Gesamtvolumen!



Kantenlänge: 100 nm  
Oberfläche:  $0,06 \mu\text{m}^2$   
Volumen:  $0,001 \mu\text{m}^3$   
O/V-Verhältnis:  $0,06 \text{ nm}^{-1}$

Kantenlänge: 10 nm  
Oberfläche:  $0,6 \mu\text{m}^2$   
Volumen:  $0,001 \mu\text{m}^3$   
O/V-Verhältnis:  $0,6 \text{ nm}^{-1}$

Kantenlänge: 1 nm  
Oberfläche:  $6 \mu\text{m}^2$   
Volumen:  $0,001 \mu\text{m}^3$   
O/V-Verhältnis:  $6 \text{ nm}^{-1}$

**Abb. 1** Schematische Darstellung der Oberflächenvergrößerung durch Nanostrukturierung

Eine Zerkleinerung der Materialien bewirkt somit eine Vergrößerung der Oberfläche bei gleichbleibender Materialmenge.

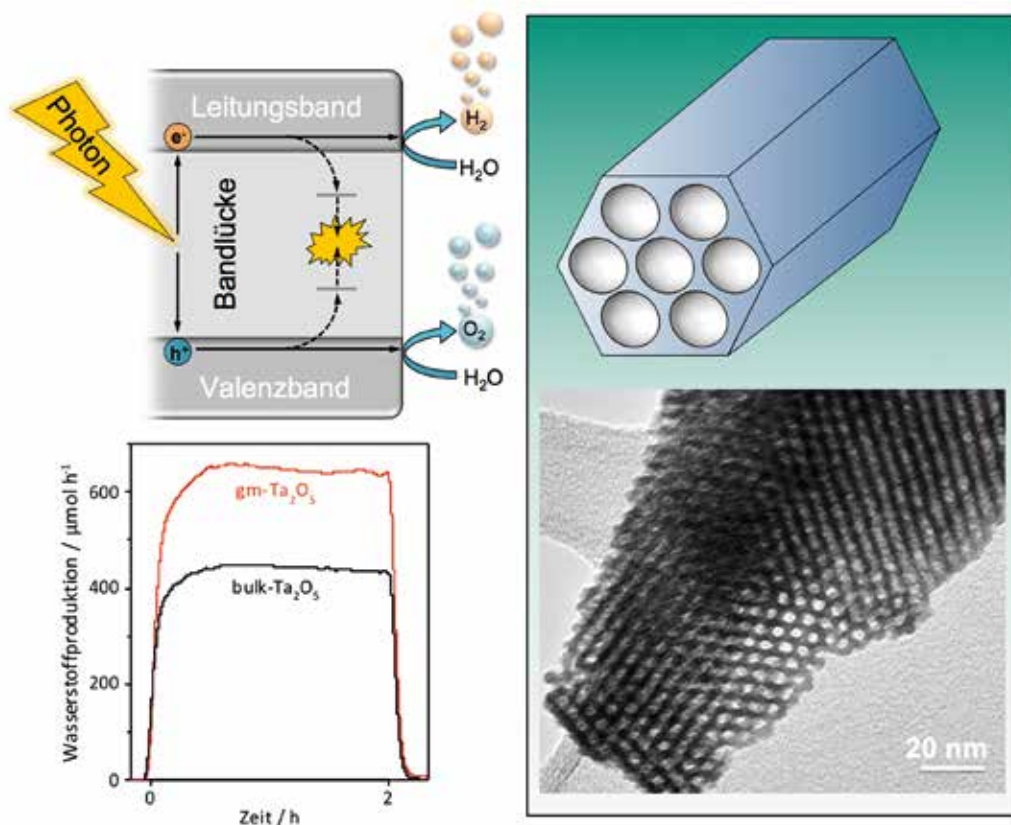
Geht man noch einen Schritt weiter und bohrt in die kleinen Würfel Löcher, erhält man ein geordnetes mesoporöses Material (also Poren zwischen 2 und 50 nm). Die Vorteile liegen auf der Hand: hohe Oberflächen, kristalline Wände und somit ein stabiles Gerüst, erleichterter Stofftransport an die Oberfläche des Katalysators und Langzeitstabilität.

Anstelle des Bohrens gibt es verschiedene chemische Methoden, um solch geordnete mesoporöse Strukturen zu erhalten, darunter die harte und weiche Templatierung [4], die wir in unserer Gruppe anwenden [5]. Typisch für diese Methoden ist die Nutzung eines geordneten, mesoporösen Templats oder Gerüsts, das als Formgeber für den späteren Katalysator dient. Bei der harten Templatierung wird meist ein Silikattemplat verwendet (ein dreidimensionales Gerüst aus Glas), das mit einer Ausgangsstofflösung des jeweiligen Katalysatormaterials infiltriert wird. Je nach Bedarf kann danach das behandelte Templat bei hohen Temperaturen kalziniert werden. Dabei wandeln sich die Ausgangsstoffe in der befüllten Porenstruktur in kristalline Oxide um. Nach der Temperaturbehandlung kann das Templat durch eine Alkalilösung entfernt werden. Übrig bleibt das gewünschte Katalysatormaterial mit einer geordneten mesoporösen Struktur als Negativ des Gerüsts.

Bei der weichen Templatierung werden hingegen keine festen Template genutzt, die hohen Temperaturen standhalten, sondern organische Moleküle. In Lösung ordnen sich diese ab einer bestimmten Konzentration in Mizellen an und können somit als Gerüst verwendet werden. Polymere, basierend auf Polyethylen- und Polypropylen-glycol, werden häufig als weiches Templat verwendet. Meistens wird der Ausgangstoff des späteren Katalysators der Lösung hinzugefügt und zur Polykondensation gebracht. Dabei findet eine Vernetzung zwischen den einzelnen Molekülen des Ausgangsstoffs um das weiche Templat herum statt. Durch Behandlung bei hohen Temperaturen verbrennt das organische Templat und entweicht als  $\text{CO}_2$ , während das mesoporöse Katalysatormaterial zurückbleibt. Auf diese Weise stellt unsere Gruppe verschiedene aktive Materialien für die Photo- und Elektrokatalyse her.

## Photokatalytische Wasserspaltung – wie aus Licht chemische Energie wird

Die photokatalytische Wasserspaltung ist eine Traumreaktion für eine nachhaltige und umweltfreundliche Energiezukunft. Jedoch ist die Effizienz dieser Reaktion bis heute zu gering, um großstech-



**Abb. 2** links oben: Schematische Darstellung der photokatalytischen Wasserspaltung mit photon-induzierter Ladungsträgertrennung, deren Migration an die Partikeloberfläche und Redoxreaktionen für die Erzeugung von Wasser- und Sauerstoff bzw. Rekombination. Links unten: Wasserstoffproduktion an geordnetem mesoporösem gm-Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und nicht porösem bulk-Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [Daten aus[8]]. Rechts: Schematische Darstellung eines geordnet mesoporösem Katalysators durch weiche Templatierung und transmissions-elektronenmikroskopische (TEM) Aufnahme von gm-Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

nische Anwendung zu finden [6]. Wie läuft die photokatalytische Wasserspaltung ab? Im ersten Schritt werden in einem Halbleitermaterial freie Ladungsträger, also Elektronen (e<sup>-</sup>) und Elektronenlöcher (h<sup>+</sup>), durch Wechselwirkung zwischen dem Halbleiter und elektromagnetischer Strahlung (Licht) erzeugt (Abb. 2). Dabei können Photonen mit ausreichender Energie Elektronen aus dem Valenzband in das energetisch höher liegende Leitungsband befördern, was ein Elektronenloch im Valenzband hinterlässt. Thermodynamisch gesehen ist die Wasserspaltung eine endergone Reaktion, d.h., die Produkte besitzen mehr Energie als die Edukte. Dies ermöglicht die Umwandlung von Lichtenergie und Wasser in einfach zu speichernde chemische Energie in Form von Wasserstoff. Damit die photokatalytische Wasserspaltung erfolgt, werden bestimmte Anforderungen an die elektronische Struktur des Halbleiters vorausgesetzt. So muss die Valenzbandkante ein höheres Potenzial als das Oxidationspotenzial von Wasser zu Sauerstoff (O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O) und die Leitungsbandkante ein niedrigeres Potenzial als das Reduktionspotenzial von Wasser zu Wasserstoff (H<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>) aufweisen. Daraus ergibt sich ebenfalls eine minimale Bandlücke, also der Energiebereich zwischen Valenz- und Leitungs-

band, in dem sich keine verfügbaren Energieniveaus befinden, von 1,23 eV. Zu dieser für die Wasserspaltung minimal aufzubringender Energie

addieren sich noch sogenannte Überspannungen durch kinetische Barrieren, was den nutzbaren Anteil des Lichts auf den ultravioletten und sichtbaren Bereich beschränkt. Nur wenige Materialien, hauptsächlich Übergangsmetalloxide wie TiO<sub>2</sub>, Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und NaTaO<sub>3</sub>, besitzen eine elektronische Struktur, die diese Mindestanforderungen erfüllt [7].

Die elektronische Struktur eines Photokatalysators ist allerdings nur ein Puzzlestück, wenn es darum geht, effiziente Photokatalysatoren herzustellen. Weiterhin muss auf die Morphologie, also die Struktur des Katalysators auf der Nanoebene, und die Kristallinität des Materials geachtet werden. Da die Wasserspaltung in mehreren Zwischenschritten an der Katalysatoroberfläche abläuft, müssen die photogenerierten Ladungsträger zunächst aktive Zentren an der Katalysatoroberfläche erreichen. Auf ihrem Weg an die Oberfläche sind die Elektronen und Elektronenlöcher stets der Gefahr ausgesetzt, dass sich die beiden Teilchen treffen und rekombinieren. Ist dies der Fall, so geht die Energie als nicht nutzbare Wärme verloren. Solche Rekombinationen treten vor allem an Defekten im Kristallgitter auf, da diese häufig elektronische Energieniveaus innerhalb der Bandlücke bereitstellen, in denen die Ladungsträger gefangen werden. Um Verluste durch Ladungsträgerrekombination zu verhindern, wurden verschiedene Strategien entwickelt. Unter anderem hat es sich als besonders vielversprechend herausgestellt, die Wegstrecke, die die Ladungsträger von dem Ort ihrer Generierung im Inneren des Katalysators bis zur Oberfläche zurücklegen müssen, durch Nanostrukturierung zu minimieren. Dies geschieht, indem die Ausdehnung der Katalysatorpartikel deutlich unter die mitt-

Anzeige

## Assistent® = Präzision & Vielfalt

**Dosieren leicht gemacht ...**  
mit Assistent® Liquid Handling Produkten

Das Dosieren von aggressiven und nicht aggressiven Flüssigkeiten (Säuren, Laugen oder Lösungen) gehört zur Routinearbeit im Labor. Von Assistent® gibt es dazu praxis-erprobte Geräte mit hohem Bedienkomfort – z.B. Flaschendosiergeräte mit verschiedenen Volumina; Kolbenhubpipetten mit Fixvolumen oder variablen Volumina von 5-5000 µl, Handdispenser und Pipettierhilfen.

Detail-Informationen ... erhalten Sie im Internet, im großen Assistent®-Katalog oder direkt bei Ihrem Labor-Fachhändler.

**Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH & Co KG**  
97647 Sondheim/Rhön - Germany  
Telefon (09779) 808-0 - Telefax (09779) 808-88

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

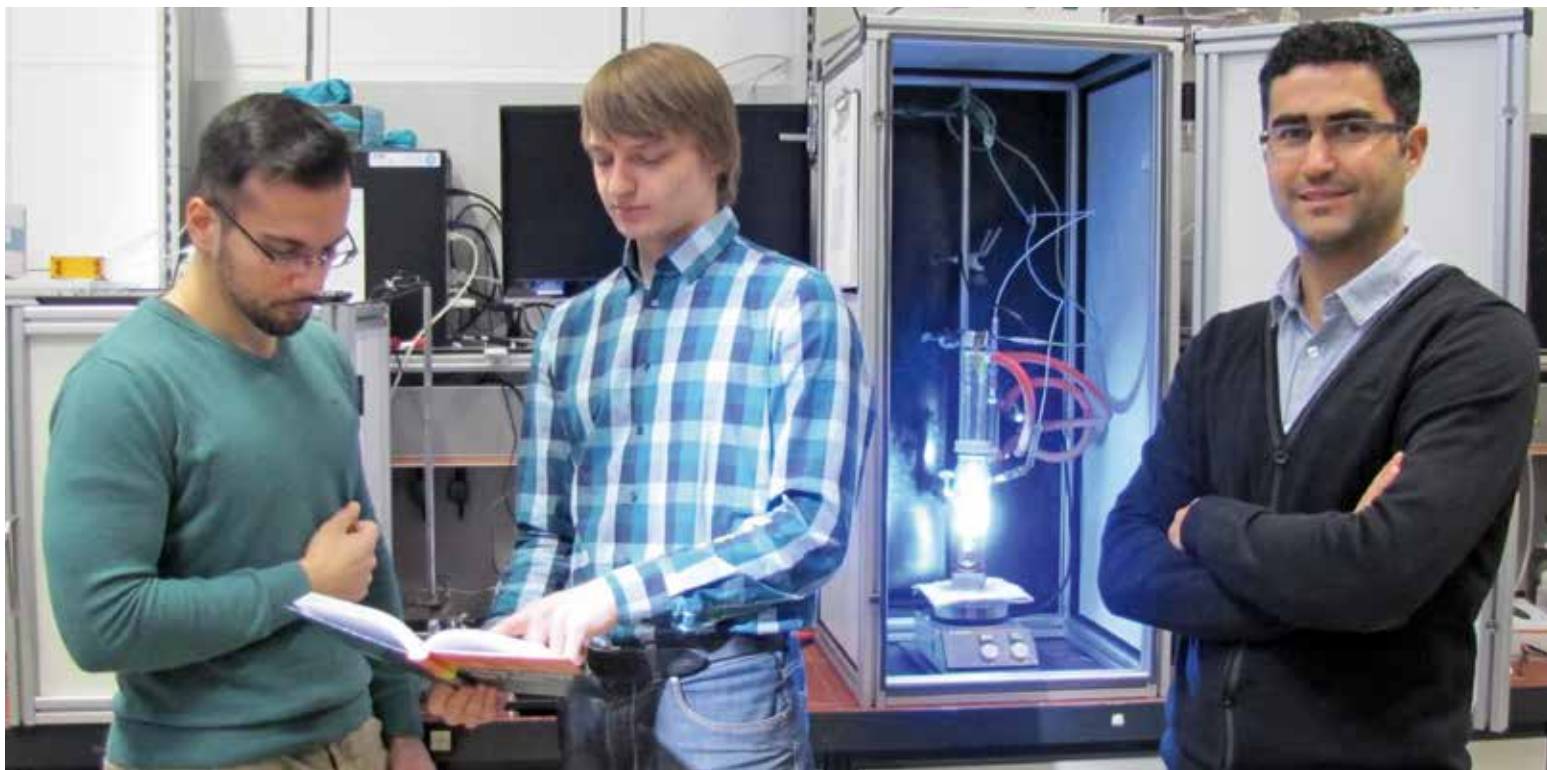
**Assistent®-Präzisions-Instrumente & -Geräte für Arzt und Labor**  
Niederlassungen in Frankreich, Österreich und in der Schweiz

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

Auf der ANALYTICA in München (10.-13. Mai 2016) finden Sie uns in Halle B2, Stand 206



# heterogene Katalyse



**Georgios Dodekatos**, Jg. 1988, studierte Chemie im Bachelor an der Georg-August-Universität in Göttingen. Im Anschluss wechselte er an die Ruhr-Universität Bochum, wo er seine Masterarbeit über geordnete mesoporöse  $\text{TiO}_2$ -Materialien anfertigte. Seit 2013 promoviert er in der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Harun Tüysüz am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung. Dort befasst er sich mit der photokatalytischen sowie auch konventionellen katalytischen Umwandlung von Glycerin zu höherwertigen Produkten.

**Stefan Schünemann**, Jg. 1990, studierte Chemie an der Ruhr-Universität Bochum, von wo aus er nach einem Forschungsaufenthalt an der Texas Tech University und einem Auslandssemester an der Queen's University Belfast für die Anfertigung seiner Masterarbeit in die Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Harun Tüysüz am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung wechselte. Dort fertigt er momentan seine Doktorarbeit an. Seine Forschungsinteressen umfassen die Nanostrukturierung von Katalysatoren für die Biomasseumwandlung und die Wasserspaltung sowie die Strukturierung organometallischer Perowskite für Anwendungen in Solarzellen.

**Harun Tüysüz**, Jg. 1978, erhielt seinen Doktor der Chemie vom Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Ferdi Schüth im Jahr 2008. Anschließend erhielt er ein Forschungsstipendium der DFG und absolvierte einen Post-Doc-Aufenthalt in der Gruppe von Herrn Prof. Peidong Yang an der University of California in Berkeley. Seit 2012 ist er Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung. 2016 wurde ihm der Jochen Block-Preis der deutschen Gesellschaft für Katalyse für die Entwicklung nanostrukturierter multifunktionaler Materialien verliehen. Seine Forschungsinteressen beinhalten heterogene Katalysatoren und das Design nanostrukturierter, formkontrollierter und multifunktionaler, geordneter mesoporöser Materialien für nachhaltige Energieanwendungen.

lere freie Weglänge der Ladungsträger reduziert wird – willkommen in der Nanowelt. Ein weiterer Pluspunkt der Nanostrukturierung ist, dass mit einer Verkleinerung der Katalysatorpartikel zwangsläufig auch eine Erhöhung der Oberfläche einhergeht, was ebenfalls die Anzahl aktiver Zentren erhöht [8]. Der Schlüssel, ja die Kunst für die Synthese effizienter Katalysatoren besteht nun darin, all diese (und noch mehr) Puzzlestücke in einem Katalysator zu vereinen. Was zunächst einfach klingt, ist es in keiner Weise, da manche der Puzzlestücke durchaus gegenläufig sind. So erfordert eine hohe Kristallinität häufig eine Behandlung unter hohen Temperaturen, was wiederum zu einer Zerstörung der Nanostrukturierung führen kann. Um sowohl eine hohe Kristallinität als auch kurze Diffusions-

wege für die Ladungsträger und eine hohe Oberfläche miteinander zu vereinbaren, wurden verschiedene Synthesestrategien wie z. B. harte und weiche Templatierung, für die Nanostrukturierung entwickelt. Die auf diese Weise nanostrukturierten Materialien (z.B.  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ ) zeigen eine im Vergleich zu nicht porösem Material erhöhte Wasserstoffproduktionsrate (Abb. 2).

## Elektrochemische Wasserspaltung – wie aus Strom chemische Energie wird

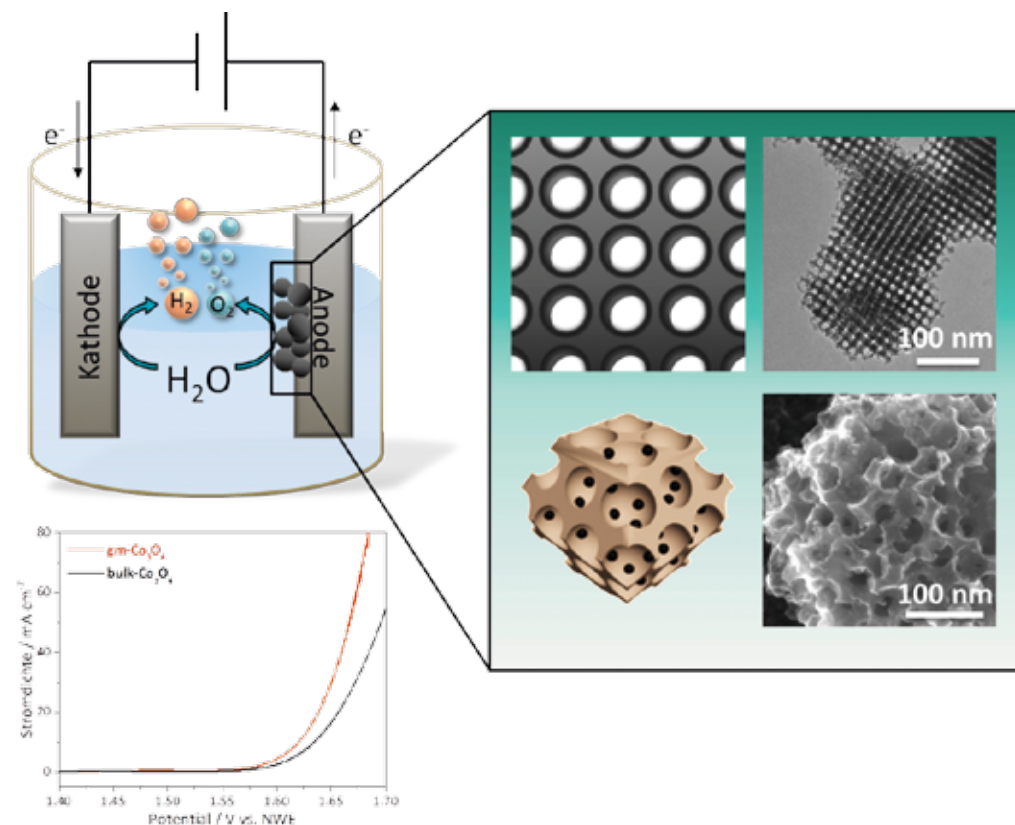
Unter der elektrochemischen Wasserspaltung oder auch Wasserelektrolyse versteht man die Umsetzung von Wassermolekülen zu Sauerstoff und Wasserstoff unter einer angelegten Spannung

(Abb. 3). Obwohl im Prinzip die Elektrolyse zur klimaneutralen Wasserstoffgenerierung führen würde – vorausgesetzt, der eingespeiste Strom wird aus erneuerbaren Energien produziert –, ist diese Technologie nicht weit verbreitet und nur ein Bruchteil des Wasserstoffs wird auf diese Art erzeugt. Der Flaschenhals dieser Reaktion ist die Sauerstoffproduktion an der Anode (Abb. 3). Ein im Vergleich zur Wasserstoffproduktion an der Kathode schwieriger Prozess, der eine Übertragung von vier Elektronen und die Bildung von Sauerstoffbindungen benötigt. Hohe Überspannungen sind die Folge. Diese führen zu Energieverlusten, da Spannungen über 1,23 V (thermodynamisch benötigte Spannung) angewendet werden müssen. Aus diesem Grund werden Ka-

talysatoren mit folgenden Voraussetzungen benötigt: Langzeitstabilität und Korrosionsbeständigkeit, hohe Umsatzraten sowie geringe Fertigungskosten. Bis jetzt haben sich Rutheniumoxid und Iridiumoxid als Katalysatoren mit hoher Aktivität für die Wasseroxidation profiliert. Jedoch handelt es sich bei den Edelmetallen Ruthenium und Iridium um sehr teure und seltene Rohstoffe. Als eine Alternative haben sich kobaltoxidbasierte Materialien herausgestellt [9]. Auch hier gilt, wie vorhin in der Photokatalyse beschrieben: Eine hohe Oberfläche des Materials resultiert in einer größeren Anzahl aktiver Zentren und somit einem größeren Kontakt zwischen den Reaktanden (in diesem Falle Wasser) und dem Katalysator. Weiterhin zeigt sich, dass sich die katalytischen Eigenschaften des Materials ändern, sobald man sich vom Bulkmaterial abwendet und in die Nanostruktur geht. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass mit mesoporösen nanostrukturierten Materialien eine Erhöhung der Aktivität erzielt werden kann (Abb. 3). Auch können durch die Nanostrukturierung die Überspannung und somit der Energieverlust reduziert werden.

## Fazit

Der weltweit ansteigende Energiebedarf und die damit einhergehende Emission von CO<sub>2</sub> in die Erdatmosphäre machen die Energiegewinnung durch erneuerbare Quellen unabdingbar. Da der Energieertrag aus erneuerbaren Energien wie Solar- und Windenergie starken zeitlichen Fluktuationen unterworfen ist, müssen effiziente Lösungen für die Umwandlung in chemische Energie entwickelt werden. Vielversprechend hierfür gilt die Wasserspaltung, bei der emissionsfrei aus Wasser Wasserstoff und Sauerstoff generiert werden. Die so gespeicherte chemische Energie kann bei Bedarf z.B. in Brennstoffzellen in elektrische Energie



**Abb. 3** oben links: Schematische Darstellung der Wasserelektrolyse. Das Anodenmaterial für die Sauerstoffproduktion mit typisch geordneten Strukturen, die in unserer Gruppe hergestellt werden [10, 11], ist auf der rechten Seite aufgezeigt. Unten links: Erzeugte Stromdichte bei den jeweils angelegten Spannungen für geordnetes mesoporöses Kobaltoxid (gm-Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) und nicht porösem Kobaltoxid (bulk-Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

umgewandelt und dem Verbraucher zur Verfügung gestellt werden. Die Herausforderung für die Zukunft besteht darin, die Effizienz von Katalysatoren für die elektro- und photokatalytische Wasserspaltung durch Nanostrukturierung zu steigern, um die Wasserspaltung in größeren Maßstäben zu ermöglichen und somit eine nachhaltige Energiezukunft zu gewährleisten.

→ [tueysuez@mpi-muelheim.mpg.de](mailto:tueysuez@mpi-muelheim.mpg.de)

## Literatur

- [1] N. S. Lewis et al. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 15729–15735
- [2] H. Tüysüz, C. K. Chan (2016) *Solar Energy to Fuels*, Vol. 371, 1 ed., Springer International Publishing
- [3] A. Fujishima et al. (1972) *Nature* 238, 37–38
- [4] H. Tüysüz et al. (2012) *Adv. Catal.* 55, 127–239
- [5] K. Chen et al. (2015) *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 13806–13810
- [6] T. Grewe et al. (2016) *Chem. Asian J.* 11, 22–42
- [7] T. Grewe et al. (2015) *ChemSusChem* 8, 3084–3091
- [8] T. Grewe et al. (2016) *J. Mater. Chem. A* 4, 3007–3017
- [9] X. Deng et al. (2014) *ACS Catal.* 4, 3701–3714
- [10] X. Deng et al. (2016) *ChemSusChem* 9, 409–415
- [11] T. Grewe et al. (2013) *Chem. Mater.* 25, 4926–4935

Bild: © istockphoto.com | ilbusca

THE MAIN EVENT OF LABORATORY INDUSTRY OF UKRAINE

**LAB IX INTERNATIONAL EXHIBITION**  
**LABComplex**

ANALYTICS LABORATORY BIOTECHNOLOGY HI-TECH

INTERNATIONAL EXHIBITION COMPLEX SUPPORT OF LABORATORIES

TRADEMARKS,  
WORLD BRANDS

400

18–20  
OCTOBER

30

SCIENTIFIC-PRACTICAL  
EVENTS

VISITORS

6000

2016  
Ukraine, Kyiv,  
2-B, Salyutna St.

180

SPEAKERS

To participate:

+380 (44) 206-10-15

@expo@labcomplex.com

Government  
support

Organizers:



General partner: hlr

ANALYTICAL, LABORATORY, HIGH-TECH EQUIPMENT

INNOVATIVE TECHNOLOGIES

INTEGRATED SOLUTIONS AND SERVICES FOR  
LABORATORIES

MASTER CLASSES ON OPERATING EQUIPMENT

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





## Bacteriographie & Bakteriologie

# Steckbrief

## *Kocuria rhizophila*

Von Erich Schopf, Veterinärmedizinische Universität Wien

**Ohne meine speziellen *Kocuria rhizophila*-Stämme wäre die Bacteriographie nur das halbe Werk. Der Gattung *Kocuria* gehören gut 20 weitere Arten an. Viele ihrer Eigenschaften werden industriell genutzt, z.B. wird *Kocuria varians* als Starterkultur in der Lebensmittelbranche eingesetzt. Das früher als *Micrococcus varians* bekannte Bakterium sorgt für eine spezielle Aromabildung.**

*Kocuria rhizophila*-Stämme sind keineswegs nur in der Rhizosphäre des Schmalblättrigen Rohrkolbens (*Typha angustifolia*) zu finden, die Speziesbezeichnung täuscht ein wenig. So findet man *Iodobacter arcticus* nicht nur in der Arktis und auch das Vorkommen von *Bacillus stratosphaericus* ist nicht nur auf die Luftschichten oberhalb der Troposphäre beschränkt.

### Fund in der Neuen Donau

*Kocuria rhizophila* gehört seit Beginn meiner bacteriographischen Arbeiten zu meinem Ensemble. Im Jahr 2001 machte ich in der Neuen Donau in Wien nahe der Reichsbrücke einen inter-

ressanten Fund. Die Neue Donau wurde im Rahmen der zweiten Wiener Donauregulierung (1972–1987) als Entlastungsgewässer für den Hochwasserschutz gebaut. Das in der Nähe der Reichsbrücke gefundene Bakterium deckte den Farbbereich von hellem Gelb bis zum dunklen Blau in allen nur erdenklichen dazwischenliegenden Nuancen ab. Noch etwas versetzte mich damals in Erstaunen: Schon bei meinen frühen Interaktionsstudien fiel mir auf, dass an der Berührungszone mit anderen Bakterien ein dunkelblauer Saum als Begrenzungslinie auftrat. Ich tappte damals noch im Dunklen, ich wusste nur so viel, dass es sich nicht um die Gattung *Vogesella* handeln kann, denn die ist gramnegativ. Mein Fund war grampositiv und es waren Kokken, deren Kulturen eben das schon erwähnte Farbspektrum aufwiesen.

Ich machte mich auf die Suche nach einem passenden Motiv, an dessen Umsetzung hauptsächlich die namentlich noch unbekannte *Kocuria rhizophila* beteiligt sein sollte. Die erwarteten Interaktionen könnten dem Gemälde ein entsprechendes Flair verleihen.

Welche Welt mag Eugen Freiherr von Ransonnet-Villez (1838–1926) vorgefunden haben, als er sich damals mit einer Taucherglocke unter Wasser begab? Er hielt diese Eindrücke in seinen (wenigen) Gemälden fest. Ich wollte ein Motiv für meinen geheimnisvollen Fund und ich habe es gefunden. Das daraus resultierende bacteriographische Gemälde, das alle Erwartungen übertraf, erhielt den Titel „Unter Wasser“. Es zählt zu den Frühwerken und ist unverkäuflich.

### Entdeckung der Flammenaura

Das Gemälde führte zur Entdeckung der sogenannten Flammenaura. Die Flammenaura ist auf dem Gemälde als Resultat einer Interaktion zwischen *Serratia marcescens* und *Kocuria rhizophila* zu bestaunen. Die Flammenaura verleiht den rot-violetten Punkten eine derartige Lebendigkeit, dass sie als Lebewesen interpretiert werden können, die im Wasser umherschwimmen. Mehr noch: Da sich die Flammenaura auch bei einigen Blättern im Hintergrund ausbreitet, entsteht einerseits der Eindruck, dass die Blätter durch ihren Zerfall durchsichtig geworden sind und andererseits hat man das Gefühl, dass sich die Lebewesen mit ihren Tentakeln hinter den Pflanzen befinden. Dieser Eindruck ist ausschließlich durch die Interaktion zweier Bakterien entstanden, ich habe als Maler zu dieser Tiefenwirkung nichts beigetragen. Schon ein kleines Wunder...

Den Hintergrund mit dem bläulichen Schimmer, den Braun- und Beigetönen, seinen Bereichen mit dem eigenen Lilaton verdanke ich meinem damaligen Fund, ohne den die Bacteriographie wirklich nur das halbe Werk ist. Denn es gibt fast



„Unter Wasser“  
20x30cm, 2001  
*Kocuria rhizophila* Gr2 als vielfarbiger Hintergrund mit zahlreichen Interaktionen  
←



„Skulpturen“,  
kristallisch blauer Himmel  
von *Kocuria rhizophila* Gr2  
→

kein Gemälde, auf dem meine *Kocuria* nicht vorkommt. Auch die zahlreichen dunklen Säume sind einzigartig. Sie ist eine kleine Gottheit. Konkurrenzlos? Nicht ganz, aber fast! Wir dürfen nur nicht die Rechnung ohne *Vogesella indigofera* machen (siehe Steckbrief L&M 01.16).

### Nuancenvielfalt

Heute weiß ich, dass die Fähigkeit meiner *Kocuria rhizophila*, einen blauen Farbstoff (nicht Pigment!) bilden zu können, eine seltene Ausnahme ist. Diesem Umstand ist die heute gut steuerbare Nuancenvielfalt zu verdanken. Die übrigen *Kocuria rhizophila*-Stämme wachsen einfach gelb, wie viele andere Bakterien auch ...

Auf den Gemälden „Skulpturen“ und „Urkontinent“ kann neben der nuancenreichen Farbgebung durch *Kocuria rhizophila* auch noch die Fähigkeit zu verschiedenen Strukturbildungen bewundert werden.

→ [erich.schopf@gmx.at](mailto:erich.schopf@gmx.at)



**Erich Schopf**, Jg. 1954 in Wien, absolvierte ein Studium der Chemie (FH). Nach seiner Tätigkeit in der Industrie wechselte er 1977 an das Institut für Fleischhygiene und Mikrobiologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien. 1999 entwickelte er die Bacteriographie, das Malen mit Bakterien sowie in jüngster Zeit die Bacterioästhetik als neue Kunstform. Er ist neben seiner Hochschultätigkeit als gefragter Künstler aktiv.



**Anbang:** Eugen Freiberr von Ransonnet –Villez (\* 7.6.1838 in Hietzing bei Wien; gest. 28.6.1926 in Nussdorf am Attersee) war ein österreichischer Diplomat, Maler, Lithograph, Biologe und Forschungsreisender.

Er war der erste Unterwasserzeichner. Ein maßstabgetreuer Nachbau seiner Taucherglocke ist im Naturhistorischen Museum in Wien ausgestellt.

**Eugen Freiberr Ransonnet von Villez um 1880**  
Quelle: Archiv des Grafen Heinrich Marenzi, Wien und Feldkirchen



„Urkontinent“, *Kocuria rhizophila* Gr2 hat die Fähigkeit, sich zu marmorieren. Alle Beige-, Grün- und Blautöne

**Chemicals**  
7th International Fine, Specialty and Commodity Chemicals, Petrochemicals and Chemical Intermediates Exhibition

**Laboratory**  
7th International Laboratory, Technology, Test & Measurement Equipments, Auxiliary Materials and Lab Consumables Exhibition

**Technology**  
7th International Process and Automation Industry, Packaging, Recycling, Logistics, Labor Safety and Environmental Technologies Exhibition

**Life sciences**  
Ingredients  
Pharmaceuticals, Food, Cosmetics, Personal & Home Care Ingredients, Raw Materials and Technologies Exhibition

## 7th International Chemical Industry Group Exhibition

**10-12 November 2016**  
Istanbul Expo Center

Organizer  
**Artkim** Chemicals Division  
Tel: 0 212 324 00 00  
sales@artkim.com.tr

In Cooperation with  
**Chemistry Platform**  
and Members

Supporter  
**KOSGEB**

Media Partner  
**TURKCHEM**  
Magazine



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



analytik&methoden  
automatisierte SPE

# Pferdeurin – die Herausforderung überhaupt

Dopinguntersuchungen im Tierrennsport  
mittels automatisierter SPE  
in der Probenvorbereitung





**Für den Pferderennsport (sowohl mit Vollblutpferden als auch für Trabrennen) gibt es strenge Regeln, die jegliche Substanzen verbieten, die die Leistung eines Tieres am Wettkampftag beeinflussen könnten. Ähnliche Regeln gibt es ebenfalls für Windhund- und Kamelrennen. Diese Regeln schützen sowohl das Wohlergehen der Tiere als auch die Integrität des Sports, z.B. im Hinblick auf die Korrektheit von Wettergebnissen. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Substanzen, auf die die zur Überprüfung entnommenen Blut- und Urinproben der Tiere getestet werden müssen, ist im Rahmen der Probenvorbereitung im Labor die Durchführung mehrerer verschiedener Festphasenextraktionen (SPE) erforderlich. Pferdeurin ist dabei eine sehr schwierige Matrix.**

Sehr häufig verstopft Pferdeurin bei manueller Bearbeitung oder der Bearbeitung mit einigen SPE-Automaten aufgrund der Viskosität oder der Inhaltsstoffe die SPE-Säulen. Um dieses Problem zu minimieren und die Bearbeitungszeiten im eigenen Labor zu reduzieren, entschloss sich Rob Howitt, Geschäftsführer der New Zealand Racing Laboratory Services (NZRLS), Auckland, das Robotiksystem Freestyle™ von LCTech anzuschaffen, auf das sich die bisher praktizierte automatisierte Aufarbeitungsmethode mit nur wenigen Anpassungen übertragen ließ. Durch positiven Druck bis zu 4 bar können auch schwierige Proben problemlos automatisiert bearbeitet werden. Eine Kreuzkontamination von Probe zu Probe wird ausgeschlossen.

Blut- und Urinproben von Pferden, Windhunden und Kamelen, die an Rennsportveranstaltungen teilnehmen, müssen regelmäßig überprüft werden. Es gibt allerdings keine feste Liste verbotener Substanzen, auf die zu untersuchen ist. Die umfassende Anforderung dieser Analytik ist es stattdessen, auf alle Substanzen zu testen, die auf das Körpersystem von Pferden, Hunden und Kamelen leistungssteigernd wirken. Daher wird auf alle Stoffe untersucht, die bestimmte pharmakologische Eigenschaften aufweisen – darunter Sedativa, Analgetika und Aufputzmittel, die das zentrale Nervensystem beeinflussen – sowie auf alle Stoffwechselprodukte dieser Substanzen. Die Zahl der Analyten ist theoretisch unbegrenzt und die Regeln sind strenger als bei Humansportarten. Typische Klassen von analytisch erfassbaren Komponenten sind saure Pharmaka wie Ibuprofen und Phenylbutazon, neutrale wie Koffein und Barbiturate und basische wie Stimulanzien, Narkotika und Sedativa. Hinzu kommen Kortikosteroide wie Dexamethason und Triamcinolon, quaternäre Arzneimittel wie Propanthelin und Ipratropium sowie anabole Steroide wie Testosteron und Nandrolon.

### **Schwierige Matrix für viele SPE-Systeme ein Problem**

Aufgrund dieser großen Zahl an unterschiedlichen Analyten sind mehrere verschiedene Aufreinigungsmethoden mit der Festphasenextraktion erforderlich. Bei Pferdeurin wird das aufwendige Verfahren zudem erheblich dadurch erschwert, dass diese Matrix deutlich komplexer und variabler ist als menschlicher Urin oder der Urin von Hunden und anderen Spezies. Einige Proben können sehr viskos sein und trotz eines zusätzlichen Zentrifugationsschrittes sind die problematischen Matrixbestandteile oftmals nicht ausreichend entfernt. Auch proteinöse Fäden können vorkommen und die SPE-Säulen verstopfen. Das kann selbst dann passieren, wenn die Urinproben gar nicht dickflüssig wirken. Das Blockieren der Säulen werde auf eine Wechselwirkung zwischen stark glykosylierten Proteinen und bereits abgefangenen Phenolen zurückgeführt, so Howitt. Leider wirken sich



**Abb. 1** Rob Howitt, Geschäftsführer bei den NZRLS in Auckland  
Bild: LCTech GmbH

viele der gebräuchlichen Maßnahmen gegen das Verstopfen beispielsweise die Ammoniumsulfat-Fällung nachteilig auf die Qualität der Analytik aus.

### **Druck von bis zu 4 bar macht zusätzliche Arbeitsschritte überflüssig**

Laut Howitts Erfahrungen ist es für die Probenvorbereitung im Labor extrem wichtig, dass SPE-Plattformen mit der Mehrheit der zähflüssigen Urinproben zurechtkommen. Genauso wichtig ist aber auch, dass, wenn die Säule doch einmal verstopft, nicht die gesamte Probensequenz gestoppt oder, noch schlimmer, das System beschädigt wird. Das Labor der NZRLS war bis 2014 auf der Suche nach einer solchen Plattform, bis es das Freestyle-System von LCTech kennenlernte. Bei der Aufreinigung von Pferdeurinproben ist ein SPE-System, das wie das Freestyle mit höherem Druck zurechtkommt, klar im Vorteil: Visköse Proben können entweder direkt durch die Kartusche gedrückt werden oder ein einfacher Verdünnungsschritt reicht bereits aus, um sie zu bearbeiten. Probenvorbereitungsschritte, die wie eine Ammoniumsulfatfällung oder eine Trypsinbehandlung die Analytik beeinflussen, entfallen mit diesem System somit komplett.



# analytik&methoden

## automatisierte SPE



**Abb. 1** Die Software des Freestyle wurde auf Anforderung des Kunden so modifiziert, dass der Rückdruck der SPE-Säule konsequent kontrolliert wird. Bei Überschreitung eines in der Methode definierten Drucks wird die Bearbeitung der Probe abgebrochen, diese Probe in der Probenliste markiert, das System gespült und die nächste Probe bearbeitet.

Bild: LCTech GmbH

Das System kann jedoch nicht nur die Bearbeitung mit bis zu 4 bar positivem Druck durchführen, sondern durch den Einsatz von wiederverwendbaren Plungern das Totvolumen in den Standard-SPE-Säulen drastisch reduzieren.

Die Software des Freestyle wurde entsprechend der Anforderung des NZRLS so modifiziert, dass der Rückdruck der SPE-Säule konsequent kontrolliert wird. Bei Überschreitung eines in der Methode definierten Drucks wird die Bearbeitung der Probe abgebrochen, diese Probe in der Probenliste markiert, das System gespült und die nächste Probe bearbeitet. Die Sequenz wird somit nicht abgebrochen; nicht bearbeitete Proben sind durch die Markierung klar erkennbar. Dies war besonders wichtig, da das Labor auf die Bearbeitung der Proben und damit den hohen Durchsatz auch im unbeaufsichtigten Über-Nacht-Betrieb angewiesen ist.

### Problemlose Übertragung bewährter Methoden

Die von den NZRLS zuvor eingesetzten Extraktionsmethoden konnten eins zu eins auf das neue System übertragen werden, sodass dort im Labor mit den bewährten evaluierten Methoden weitergearbeitet werden konnte. Die Software wurde an die Wünsche angepasst, sodass die Probenex-

traktion beschleunigt werden konnte. Mit dem bereits vorhandenen System und drei weiteren Modellen, die noch 2014 installiert wurden, können die NZRLS nun problemlos an zwei Tagen die Woche 400 Extraktionen durchführen – rund um die Uhr und unbeaufsichtigt.

Seit einem Jahr werden die Systeme nun routinemäßig für die saure/basische SPE sowie für die anabole Steroid-SPE verwendet.

→ [info@LCTech.de](mailto:info@LCTech.de)

Bild: © istockphoto.com | winhorse

### New Zealand Racing Laboratory Services Ltd. (NZRLS)

mit Sitz in Auckland, Neuseeland, wurde im Jahr 2000 gegründet. Vertraglich mit dem New Zealand Racing Board verbunden, übernimmt das Labor, ausgestattet mit modernsten Geräten und Verfahren, Dopingkontrollen von Vollblut-, Trab- und Windhundrennen. Bei rund 10.000 zu analysierenden Proben pro Jahr ist NZRLS auf den Einsatz einer Automatisierung angewiesen, um den benötigten Durchsatz zu erzielen.

# MCPD- und Glycidylester – ein Update

Prof. Dr. Reinhard Matissek und Dr. Marion Raters

**Thermische Reaktionsprodukte werden meistens im Rahmen der Maillard-Reaktion gebildet und zählen zu den Prozesskontaminanten (sog. „foodborne toxicants“). Derartige Stoffe, die noch bis vor einiger Zeit nur Expertenkreise beschäftigt hätten, heutzutage jedoch sogleich von öffentlichem Interesse sind, können entweder im Lebensmittel selbst oder in deren Rohstoffen gebildet werden. Ersteres wird als endogene Bildung, letzteres als exogener Eintrag bezeichnet.**

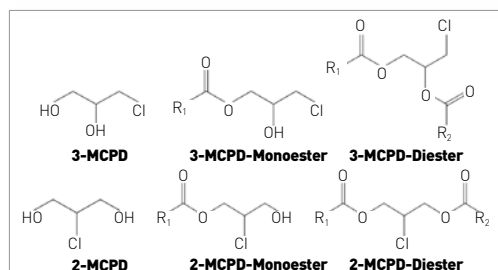
## Was sind eigentlich MCPDE und GE?

3-Monochlor-1,2-propandiol (3-MCPD) wurde erstmals 1978 in Lebensmitteln wie Sojasaucen, Würzen und Brühen nachgewiesen. Es gehört wie auch 2-Monochlor-1,3-propandiol (2-MCPD) zu den Chlorpropanolen und wird als „freies MCPD“ bezeichnet. Seit nunmehr fast zehn Jahren ist auch „gebundenes“ MCPD in Form von Mono- oder Diestern unterschiedlicher Fettsäuren (3-MCPDE, s. Abb. 1) bekannt.

Als weitere in diesem Kontext relevante Substanzen wurden im Rahmen der Methodenentwicklung zur Analytik von 3-MCPDE die Glycidylester (GE) (s. Abb. 2) identifiziert.

MCPDE und GE entstehen während des letzten Schrittes der Fettraffination, der Desodorierung. Da sie während der Verarbeitung von Lebensmitteln gebildet werden, bezeichnet man sie als sogenannte „foodborne toxicants“.

Bei der Desodorierung werden die Speisefette und -öle einer Wasserdampfdestillation bei 200°C und höher unterzogen, um unerwünschte Geschmacks- und Geruchsstoffe zu entfernen. Aus chloridhaltigen Komponenten, die originär in Ölfrüchten enthalten sind, können ab Temperaturen von 180°C Chloridionen abgespalten werden und mit Triacylglyceriden zu MCPDE reagieren. GE bilden sich im Gegensatz dazu aus Mono- und Diacylglyceriden ab Temperaturen von 230°C.



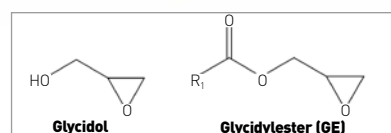
**Abb. 1** Strukturformeln der Monochlorpropandiole und deren Ester

Besonders hohe Gehalte an 3-MCPDE und GE konnten in raffinierten Palmfetten und -ölen nachgewiesen werden, wohingegen native und andere, nicht hitzebehandelte Fette und Öle wie z.B. Kakaobutter MCPDE-frei sind.

Im Rahmen einer aktuellen LCI-Studie konnte belegt werden, dass keine endogene Bildung von 3-MCPDE und GE während des industriellen Frittierens von Kartoffelchips in hochölsäurehaltigen Sonnenblumenölen (engl., High-Oleic Sunfloweroils, HOSO) stattfindet [1].

## Wie toxisch sind 3-MCPDE und GE?

Studien des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) zeigen, dass 3-MCPDE nach oraler Aufnahme durch Verdauungsenzyme fast vollständig in freies 3-MCPD gespalten werden. Es erfolgt ebenfalls eine quantitative Freisetzung von Glycidol aus Glycidylestern. Freies MCPD bzw. freies Glycidol wurden von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als „wahrscheinlich bzw. möglicherweise kanzerogen für den Menschen“ (Kategorie 2b bzw. Kategorie 2a) eingestuft. Aufgrund dessen wurde für 3-MCPD ein TDI („tolerable daily intake“) von 2µg/kg Körpergewicht pro Tag definiert. Glycidol wurde außerdem in unterschiedlichen Tierversuchen als genotoxisch beschrieben. Für die Risikobewertung von Glycidol findet der Margin of Exposure (MoE) Anwendung.



**Abb. 2** Strukturformeln von Glycidol und Glycidylester

## Wie werden MCPDE und GE analytisch erfasst?

Derzeit finden drei Methoden der American Oil Chemist's Society (AOCS) als State-of-the-Art-Analytik zur Bestimmung von 3-MCPDE, 2-MCPDE und GE Anwendung. Allen drei Methoden gemein ist die Spaltung der Fettsäureester und Analyse der freigesetzten Verbindungen nach Derivatisierung mit Phenylboronsäure mittels GC-MS. Erfolgt die Esterspaltung unter milden Bedingungen, ist die simultane Quantifizierung von 2-MCPDE, 3-MCPDE und GE möglich (AOCS Cd 29a-13, AOCS Cd 29b-13). Die drei AOCS-Methoden erfassen dabei jeweils die Summe der jeweiligen Ester unabhängig vom Fettsäurerest.

→ [marion.raters@lci-koeln.de](mailto:marion.raters@lci-koeln.de)

Lebensmittelchemisches Institut (LCI)  
des Bundesverbandes der Deutschen  
Süßwarenindustrie e.V., Köln

### Literatur

[1] Dingel, A. & Matissek, R. (2015) Esters of 3-monochloropropane-1,2-diol and glycidol: no formation by deep frying during large-scale production of potatoe crisps. *Eur Food Res Technol* 241, 719–723

Bild: istockphoto.com | wildpixel

## Die LCI-Kolumne

In der Kolumne LCI-Fokus berichten Prof. Dr. Reinhard Matissek und Dr. Marion Raters über interessante Forschungsergebnisse aus dem LCI.



Dr. Marion Raters und Prof. Dr. Reinhard Matissek



20.–23. September 2016, Basel

## Ilmac 2016 – Fokusthemen

**Die ILMAC 2016 setzt unter dem Motto „ILMAC 4.0“ zwei Schwerpunkte, die Sie als Aussteller gezielt aufgreifen können. Das ILMAC Forum beleuchtet diese Themen während der Messe aus verschiedenen Blickwinkeln; an den beliebten Lunch&Learn-Veranstaltungen kommen dazu anerkannte Experten aus der Praxis zu Wort. Und auch unsere Kommunikation im Vorfeld der ILMAC konzentriert sich auf folgende Leitgedanken.**

### **ILMAC 4.0: Effizienzsteigerung – eine wirtschaftliche Notwendigkeit**

Um den wirtschaftlichen Anforderungen auch in Zukunft gerecht zu werden, ist die Chemie- und Life Science-Industrie darauf angewiesen, die Effizienz ihrer Prozesse zu steigern und die Produktivität unter Einhaltung höchster Qualitätsstandards ständig zu verbessern. Dadurch steigt die Nachfrage nach neuen Ansätzen, etwa nach besonders flexiblen Verfahren und Anlagen, nach Automationslösungen im Labor und im Betrieb, nach Vereinfachung des Scale Ups sowie des Produktwechsels und nach umfassender globaler Beratung. Die Sicherheit sowohl der Produkte als auch der Mitarbeitenden muss dabei zu jeder Zeit vollumfänglich gewährleistet sein.

### **ILMAC 4.0: Trends in der modernen Medizin verlangen nach neuen Ansätzen in Forschung, Entwicklung und Produktion**

Der Trend im Gesundheitswesen geht hin zu einer personalisierten Medizin mit entsprechenden Diagnostikmitteln und einer gezielten individuellen Therapie mit hochpotenten Arzneimitteln. Diesem Umstand müssen die pharmazeutische Industrie und deren Zulieferer Rechnung tragen. Die Erforschung und Produktion hochaktiver Wirkstoffe und von Biopharmazeutika setzt entsprechende Sicherheitsvorkehrungen und präzise Prozesse voraus. Moderne Labors sind heute so auszulegen und mit Informationstechnologie der jüngsten Generation auszurüsten, dass sie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit über alle Grenzen hinweg ermöglichen. Flexible, leicht anpassbare Produktionslinien für kleine Chargen und häufige Formatwechsel bilden die Voraussetzung, um individuelle und hochaktive Medikamente zu produzieren und lieferfähig zu machen.

→ [www.ilmac.ch](http://www.ilmac.ch)



## **Syndromtag 2016**

23. - 24. September, Erlangen

### **Chromatinopathien**

CHROMATIN  
net

FAU  
FRIEDRICH-ALEXANDER  
UNIVERSITÄT  
ERLANGEN-NÜRNBERG

Universitätsklinikum  
Erlangen

gfh

Deutsche Gesellschaft  
für Humangenetik

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

Deadline Abstracteinreichung: 20. Juli 2016

Anmeldung ab 1. Juni 2016 . Deadline Frühbucherrabatt: 1. August 2016

# was es alles gibt



## Neue Pharmarichtlinie für Schwermetallanalytik

Neue Zulassungsrichtlinien erhöhen die Anforderungen an die Schwermetall-Spurenanalytik in Arzneimitteln markant. Anstelle der derzeit üblichen nasschemischen Grenztests werden spektrometrische Elementanalysen obligatorisch. Die ICH-Guideline Q3D, deren Bestimmungen Mitte 2016 für Neuzulassungen in Kraft treten, hat noch weitere Konsequenzen. Unter anderem verpflichtet sie Pharmaunternehmen dazu, komplexe Risikobewertungen in Bezug auf Elementverunreinigungen durchzuführen und zu dokumentieren.

Für die spektrometrische Elementanalyse mittels ICP ist ein Probenaufschluss notwendig. Mit dem Mikrowellen-Aufschlussgerät Discover SP-D 80 werden Pharmarohstoffe, Zwischenprodukte und Endprodukte in nur 10 Minuten aufgeschlossen und können anschließend im ICP binnen weniger Minuten auf ihre Schwermetallgehalte hin gemessen werden.

**CEM stellt das neue Discover SP-D auf der analytica in München (10. bis 13. Mai 2016) in Halle A1, Stand 210 aus.**

[www.mikrowellen-aufschluss.de](http://www.mikrowellen-aufschluss.de)



## Wirtschaftliche Komplettlösungen für die Rotationsverdampfung

Profitieren Sie von budgetflexiblen Kombinationen aus Rotationsverdampfer, Vakuumpersorgung und Kühler – alles aus einer Hand und passend zu Ihren Anforderungen. Kernstück des Paketes ist einer der beiden KNF Rotationsverdampfer.

- RC 900 – für das anspruchsvolle Labor: Funkfernbedienung für die zentrale Steuerung der Destillation außerhalb geschlossener Abzüge.
- RC 600 – stark im Praktikumsbetrieb: Denkbar einfache Handhabung und robustes Geräteredesign für permanent intensive Beanspruchung.
- Bedienkomfort, der begeistert: Platzsparende Komplettlösungen für sicheres und angenehm leises Arbeiten stehen zur Wahl.

**Auf der analytica 2016 – Halle B2, Stand 308**

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



## Experte und Ratgeber rund ums Labor

Unter dem Messemotto „Next Generation of Lab Solutions“ stellt Eppendorf auf 223 m<sup>2</sup> seine Produktneuheiten in München vor: die gekühlte Zentrifuge 5920 R mit vier Liter Kapazität, die universelle Bioprozess-Kontroll-Plattform BioFlo<sup>®</sup> 320, die brandneuen Eppendorf Tubes<sup>®</sup> 5,0 mL mit Schraubdeckel sowie die Generation E der Dispenser: die Multipette<sup>®</sup> E3/E3x. Neben den Produkthighlights besteht die Möglichkeit für Kunden, auf der Messe einen persönlichen und anwendungsorientierten Dialog über ihre Anforderungen an Prozesse und an die tägliche Laborroutine zu führen. In zwei gläsernen Laboren erläutern die Applikationsspezialisten bei geführten Laborrundgängen typische Anwendungen und Abläufe in zellbiologischen/NGS Laboren. Darüber hinaus werden erstmalig parallel auf der Messe kostenfreie Seminare zu verschiedenen Themen angeboten.

**Auf der analytica 2016 – Halle B1, Stand 301**

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



## Neues konfokales Micro-Raman-System

Das neue WITec alpha300 access ist ein konfokales Raman-Mikroskop für Einzelpunkt-Analysen und Raman-Mapping. Es ist das ideale Einstiegsgerät und wurde speziell für Kunden konzipiert, die innerhalb eines engen Budgetrahmens agieren und dennoch hohe Anforderungen an die Geräteleistung haben. Eine herausragende spektrale Qualität, ein exzellenter optischer Lichtdurchsatz und eine hohe Signalsensitivität zeichnen das alpha300 access aus. Zudem kann es jederzeit schnell und einfach an neue Anforderungen angepasst und mit zusätzlichen Funktionen ausgestattet werden. So sind Sie auch in Zukunft perfekt ausgerüstet für die Eroberung der Raman-Welt.

**Auf der analytica 2016 – Halle A2, Stand 402**

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



# was es alles gibt



## Get UP – UHPLC-Technologie für die Antikörperanalytik

TSKgel UP-SW3000, eine 2- $\mu$ m-UHPLC-Säule, ergänzt die bekannte TSKgel-SW-Serie für die Gelfiltration. Über 40 Jahre Erfahrung in Größenausschlusschromatographie stecken in den neuen UHPLC-Säulen für die Analyse von Proteinen im Bereich von 10 bis 500 kDa. TSKgel UP-SW3000 bietet die gleiche Porengröße wie TSKgel G3000SWXL, einer der Standardsäulen für die HPLC-Analyse von Antikörpern in der biopharmazeutischen Industrie. Etablierte Methoden können so direkt auf die UHPLC-Technologie übertragen werden. Das Ergebnis ist eine deutlich höhere Auflösung bei Verwendung gleicher Säulenlänge. Mit kürzeren Säulen kann der Durchsatz ohne Qualitätseinbußen gesteigert werden.

Auf der analytica 2016 – Halle A2, Stand 410

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

## Handdispenser

### Liquid Handling im Blickpunkt



Die Glaswarenfabrik Karl Hecht bietet eine Vielzahl von Laborinstrumenten und Geräten mit dem Markenzeichen Assistent® – auch für den Bereich Liquid Handling. Besonders handlich ist der Assi-Stepper – ein konformitätsbescheinigter Handdispenser, zum schnellen und komfortablen repetitiven Dosieren von Flüssigkeiten – z.B. in der Mikrobiologie, der Immunologie und der Biochemie. Der Assi-Stepper ist ideal zum Serienpipettieren und zum optimalen Befüllen von Mikrotiterplatten. In Kombination mit den Präzisions-Dispenser-Tips können bis zu 49 Pipettierschritte ohne Nachfüllen dosiert werden. Von Assistent gibt es eine Vielzahl von Kolbenpipetten (auch digital) sowie Ein- und Mehrkanalpipetten.

Auf der analytica – Halle B2, Stand 206

→ [www.assistent.eu](http://www.assistent.eu)

## Laborglas

### Erweitertes Glassortiment

Seit 2015 sind bei Semadeni nebst zahlreichen Kunststoffprodukten auch Glasartikel erhältlich. Im Hinblick auf den neuen Katalog 2016 wurde das Glassortiment weiter ausgebaut. Neu sind beispielsweise auch Produkte wie Trichter und Reagenzgläser oder Rundkolben und Messpipetten aus Glas verfügbar.

Auf der analytica – Halle B1, Stand 316

→ [www.semadeni.com/webshop](http://www.semadeni.com/webshop)



## Die ideale Lösung zum Absaugen von kleinen Mengen biologischer Flüssigkeitsabfälle

VACUSIP ist ein tragbares Absaugsystem von Integra für kleine Flüssigkeitsvolumina, das auf jedem Labortisch Platz findet. Der Akku des VACUSIP sorgt nicht nur für zusätzliche Mobilität, sondern hilft auch, den Labortisch sauber und ordentlich zu halten und macht das VACUSIP-System zu einem idealen Instrument für Sicherheitswerkbanken der Klasse II.

VACUSIP enthält alle benötigten Teile und kann sofort eingesetzt werden. Schließen Sie die Sammelflasche einfach an die eingebaute Pumpe an und wählen Sie den für Ihre Anwendung geeigneten Adapter. Die Bedienung ist sehr einfach – Sie schalten das Gerät ein und stellen das gewünschte Vakuum durch Druck auf den autoklavierbaren Handoperator ein.

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



→ [www.youtube.com/AsecosVideos](http://www.youtube.com/AsecosVideos)

## Sicherheitsschränke im Vergleich: asecos präsentiert neues Brandtest-Video

Lösungsmittel, Lacke oder chemische Substanzen – in der modernen Arbeitswelt kommen Gefahrstoffe in nahezu jedem Arbeitsalltag vor. Wie gefährlich die unsachgemäße Lagerung dieser Stoffe sein kann, zeigt das neue Video von asecos.

Im brandneuen Video-Clip werden drei verschiedene Sicherheitsschränke unter realen Bedingungen auf einem freistehenden Testgelände in Finnland verbrannt. Anders als bei einem Brandkammertest, der nach festgeschriebenen Brandvorgaben abläuft, wurden die Sicherheitsschränke einem simulierten Vollbrand ausgesetzt. Es entstanden unterschiedliche Brand- und Hitzeschwerpunkte sowie unvorhergesehene Feuerentwicklungen – ebenso wie bei einem echten Brandfall beispielsweise in einem Labor oder in einer Werkstatt.

Auf der analytica – Halle B2, Stand 111, Halle B2, Atrium-2

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



## Huber Kältemaschinenbau – neue Temperierlösungen für Forschung und Labor

Auf der analytica 2016 zeigt Huber Kältemaschinenbau neue und weiterentwickelte Temperierlösungen von  $-125\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+425\text{ }^{\circ}\text{C}$  für das Forschungslabor und die Prozessindustrie. Auf einer Standfläche von  $140\text{ m}^2$  erwartet den Besucher ein interessanter Querschnitt aus dem Huber-Produktsortiment, darunter Unistate und Unichiller sowie klassische Badthermostate. Einen Schwerpunkt der Präsentation bilden die Wärme- und Kältethermostate sowie Umwälzkühler mit neuem MPC-Regler. Der neue MPC-Regler hat serienmäßig USB und RS232 Anschlüsse und vereinfacht so die Arbeiten im Labor. Das brillante OLED-Display ist größer, leuchtstärker und informativer geworden.

Auf der analytica Halle B2, Stand 309

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



## Volumenmessgeräte

Seit mehr als 20 Jahren sind wir Hersteller von Labor- und Messgeräten aus Glas. Unsere Volumenmessgeräte wie z.B. Messkolben, Messzylinder, Mess- und Vollpipetten sowie Büretten werden durch qualifiziertes Fachpersonal nach hohen Qualitätsstandards gefertigt und weltweit vertrieben. Vollautomatische und teilautomatische Fertigung an Rund- und Flachlaufmaschinen sowie rechnergestützte Glasdrehmaschinen und mechanisierte Einzelarbeitsplätze ermöglichen eine hohe Flexibilität und Effektivität. Wir stellen auch anspruchsvolle Glasbauteile und Glasapparaturen nach Kundenwunsch her.

[www.lms-ilmenau.de](http://www.lms-ilmenau.de)

## Interested in doing business in China? Explore more opportunities



21 - 23 June 2016, SNIEC, Shanghai, China

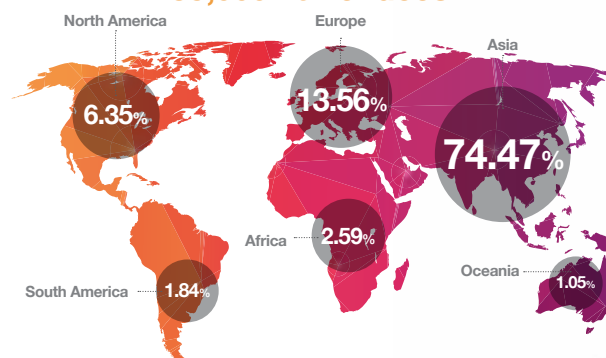
Access the entire Chinese pharmaceutical market & meet with the key decision-makers in one location:

- APIs
- Fine Chemical & Intermediates
- Excipients & Formulations
- Finished Dosage
- Natural Extracts
- Biopharmaceutical
- CRO & CMO
- Pharmaceutical Machinery
- Packaging Material
- Laboratory equipment
- Environmental Protection & Clean Technology
- Pharma Logistics

**NEW SHOW FEATURES at CPhI China 2016!**

Register using this code: CNMP105  
Be the **FIRST ONE** to know more!

35,000+ attendees



Optimize your visit onsite:



Supplier Finder System



Matchmaking Programme



Rich Conference Agenda



Register: [www.cphi.com/china](http://www.cphi.com/china)

Co-located with:

[iCSE](#) [InnoPack](#) [LAB](#) [BioPh](#) [next](#) [P-Logi](#)

Organized by

[UBM](#) [S&P](#) [S&P](#)



# das Allerletzte

OH, WIE SCHÖN IST PANAMA

- Platz 10** Liliane Bettencourt, 40,1 Milliarden Dollar
- Platz 9** Jim Walton, 40,6 Milliarden Dollar
- Platz 8** Christy Walton, 41,7 Milliarden Dollar
- Platz 6 +7** David Koch und Charles Koch, 42,9 Milliarden Dollar
- Platz 5** Larry Ellison, 54,3 Milliarden Dollar
- Rang 4** Amancio Ortega, 64,5 Milliarden Dollar
- Platz 3** Warren Buffett, 72,7 Milliarden Dollar
- Rang 2** Carlos Slim Helu, 77,1 Milliarden Dollar
- Rang 1** Bill Gates, 79,2 Milliarden Dollar

Quelle: spiegel.de

T O P T E N

Maier erhält vom Finanzamt Vordrucke für seine Steuererklärung. Er schickt sie gleich mit den Worten zurück: „Anbei Ihre Prospekte. Ich habe nicht vor, Ihrem merkwürdigen Verein beizutreten!“

Quelle: infoquelle.de

Richter: „Herr Stein, was heißt für Sie Ratenzahlung?“ „Das heißt für mich, dass meine Gläubiger raten müssen, wann ich zahle.“

Franz bringt aus dem Urlaub einen Papagei mit und soll ihn verzollen. Der Zöllner liest laut aus den Bestimmungen vor: „Papagei ausgestopft: zollfrei. Papagei lebendig: 300,00 Euro.“ Da krächzt der Vogel aus dem Käfig: „Leute, macht bloß keinen Scheiß!“

## STEUERERKLÄRUNG

Rentner, die erstmals 2016 Geld aus der gesetzlichen Rentenversicherung erhalten, müssen dies versteuern. 72 Prozent der Brutto-Rente ist steuerpflichtig, lediglich die Werbungskostenpauschale von 102 Euro darf abgezogen werden. Die Sozialversicherungsbeiträge hingegen nicht.

Quelle: stern.de

Für Börsenspekulationen ist der Februar einer der gefährlichsten Monate. Die anderen sind Juli, Januar, September, April, November, Mai, März, Juni, Dezember, August und Oktober. Mark Twain (1835 – 1910)

Quelle: zitatumuseum.de



Wieso ist das Feiern so schön? Auch das gute liegt an nach!

Vorschläge für Hochzeitsreise

Amerika Stadt Paris Karte Mitteleuropa	Brasilien Südliche Städte Karte Brasilien	Ägypten Nubien/Ägypten
Kalifornien Südliche Städte Karte USA	Grönland Südliche Städte Karte Grönland	Kamerun Karte Kamerun
Gottesgabe Südliche Städte Karte Gottesgabe	gut Glück Südliche Städte Karte gut Glück	Sommerloch Karte Sommerloch
Aber nur gar nicht nach	Liebes Karte Liebes	Elend Karte Elend
Dann doch lieber nach	Hölle Karte Hölle	Fegefeuer Karte Fegefeuer
Daheim Karte Daheim	Glücksburg Karte Glücksburg	

ist aber immer noch am schönsten!

Wer die Wahl ..... Gute Reise!

Quelle: Prof. Dr. Heribert Joffmanns, Autor in dieser Ausgabe, Abdruck mit freundlicher Genehmigung

Quelle: stockphoto.com | © Bilderbogen

# HIRSCHMANN®



## solarus® – HiClass im digitalen Titrieren



GERMAN  
DESIGN  
AWARD  
WINNER  
2016

solarus® – Zukunftsweisendes  
Energiekonzept, präzise Ergebnisse

solarus®, die weltweit erste Digitalburette mit eingebauter  
Solarzelle nutzt die Vorteile der Solartechnik: komfortabel,  
einfach, umweltfreundlich, unerschöpflich.

Hirschmann – HiClass im Labor.

## HIRSCHMANN®

Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG  
Hauptstraße 7-15 • 74246 Eberstadt Germany  
Fon +49 7134 511-0 • Fax +49 7134 511-990  
www.hirschmannlab.com • laborandmore@hirschmannlab.com



analytica 2016  
10.–13. MAI MESSE MÜNCHEN

HIRSCHMANN® | Halle B1, Stand 324  
nexygen® | Halle B2, Stand 407

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



## PRESTO®

### Höchstleistung für anspruchsvolle Temperieraufgaben

JULABO PRESTO® steht für Bestleistung bei dynamischen Temperiersystemen. In einem Temperaturbereich von -92 °C bis +250 °C bieten die PRESTO® Geräte höchste Heiz- und Kälteleistung gepaart mit kraftvollen und wartungsfreien Pumpen. Das PRESTO® Portfolio umfasst unterschiedliche Geräte für verschiedene Anwendungen. Die neuen wassergekühlten PRESTO® W50 und W50t decken den Temperaturbereich von -50 °C bis +250 °C ab. Unsere Experten beraten Sie gerne und finden die optimale Lösung für Ihre Anwendung.



Besuchen Sie uns  
auf der Analytica:  
Halle B2 / Stand 304

#### Temperaturbereich von -92 °C ... +250 °C

##### Tiefe Temperaturen – kein Problem für PRESTO®

Welche tiefste Temperatur kann denn erreicht werden? Das testen wir mit unseren PRESTO® Geräten und unterschiedlichen Reaktoren. Beispielsweise erreicht der PRESTO® A45 in einem 30 Liter QVF Reaktor die Tiefsttemperatur von -36 °C nach 5 Stunden 12 Minuten\*.



Diese und weitere Fallstudien können auf [www.julabo.com/fallstudien](http://www.julabo.com/fallstudien) heruntergeladen werden.

\* gemessen mit JULABO Thermal HL40 und 30 l QVF Glasreaktor befüllt mit 30 l JULABO Thermal HL80

#### bis zu 36 kW Heizleistung

##### PRESTO® Geräte sind ideal für Reaktortemperaturierung

Mit den verfügbaren Temperierschläuchen können unterschiedliche Reaktoren an die PRESTO® Geräte angeschlossen werden. Beispielsweise an den PRESTO® A80. Mit einer Heizleistung von 1,8 kW kann der PRESTO® A80 den angeschlossenen Reaktor über die eingefüllte Temperierflüssigkeit in 1 Stunde 30 Minuten von 0 °C auf +50 °C ohne Überschwinger erhitzen\*.



Diese und weitere Fallstudien können auf [www.julabo.com/fallstudien](http://www.julabo.com/fallstudien) heruntergeladen werden.

\* gemessen mit JULABO Thermal HL80 und 20 l Asahi Reaktor befüllt mit 18 l JULABO Thermal HL40

