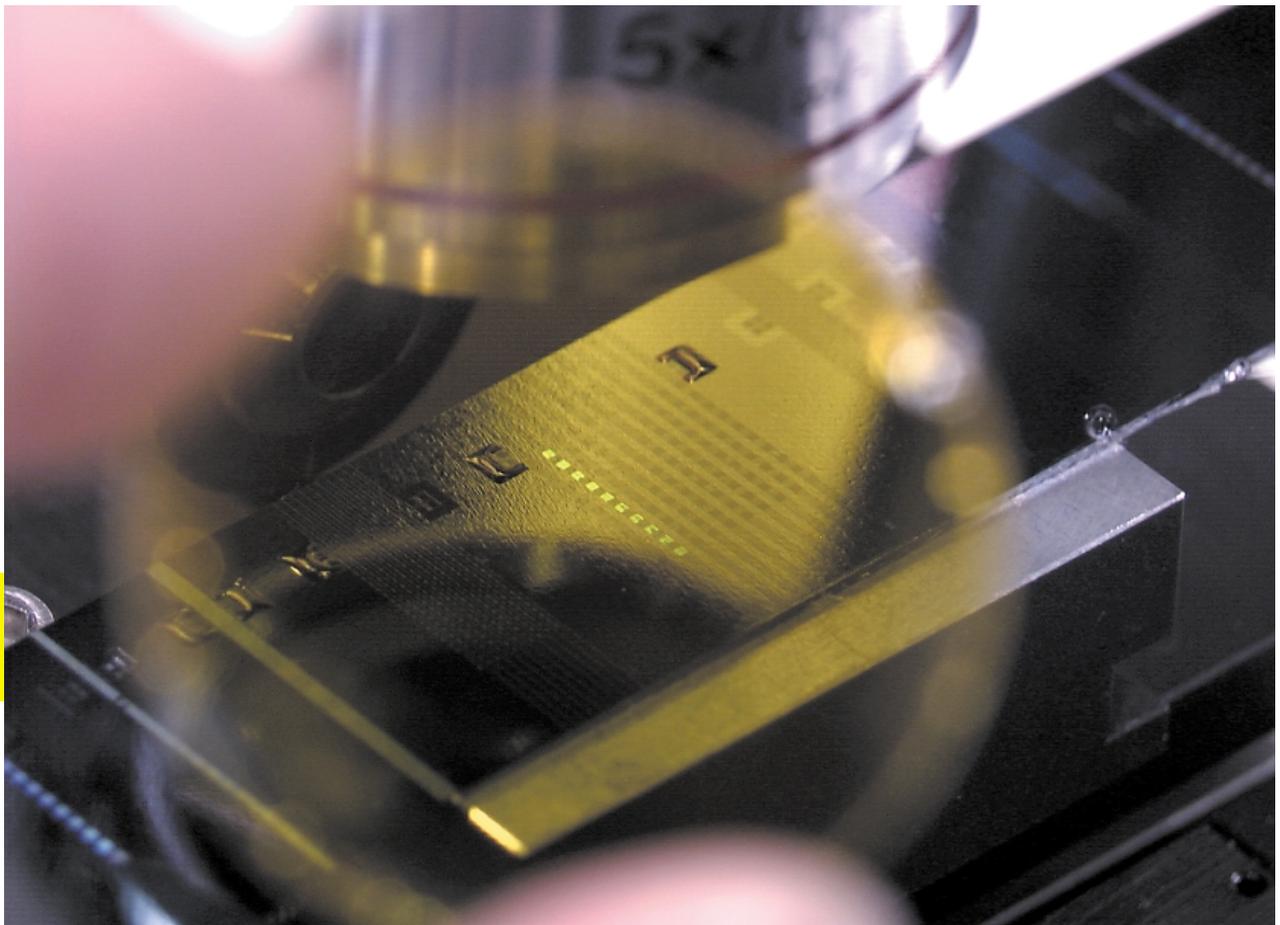


CLB

CHEMIE IN LABOR UND BIOTECHNIK

7
2001



Stammzellenforschung

Biochemische Brennstoffzellen

DNA-Mikroarrays

Zellfreie Proteinsynthese

Rubikon

Agentur und Verlag
für technische und
wissenschaftliche Fachinformation

- Zeitschriften
- Broschüren
- Korrespondenzen

verständlich über
technische und wissenschaftliche
Themen im Zusammenspiel mit
Wirtschaft, Umwelt
und Gesellschaft

in Eigenproduktion
und Auftragsarbeit

www.rubikon.de



Wir helfen
bei Ihrer
Kommunikations-
aufgabe



Preisausschreiben Ausschnitt aus??

Liebe Leser,

hier sehen Sie einen Ausschnitt aus einem Foto, das in dieser Ausgabe der CLB abgebildet ist. Wenn Sie uns die Seitenzahl des Ursprungsfotos nennen und zusätzlich sagen, welche Information aus dieser CLB Ihnen besonders wichtig war – sei es ein Fachartikel, ein Umschau-Artikel, eine Firmenpräsentation oder eine Produktvorstellung, dann nehmen Sie an der Verlosung von zwei Flaschen eines ausgesuchten Rotweins teil. Er stammt aus Südafrika, ist erdig-schwer, und zufällig trägt er einen Namen, der dem unseres kleinen Verlags mit Ausnahme einer Schreibweisen-Differenz gleicht. Es ist ein Wein, den man auch auf Grund seines Preises nicht jeden Tag trinkt.



Auf welcher Seite befindet sich das Foto, dem dieser Ausschnitt entnommen worden ist?

Einsendungen mit der richtigen Antwort und einem Hinweis auf die interessanteste Information aus dieser CLB nehmen an der Verlosung des Rubicon-Weines (siehe nebenstehendes Bild) teil, wenn sie bis zum Freitag, den **10. August 2001** die Redaktion erreichen (Brief, Fax oder e-Mail; siehe Impressum). Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Die Lösung des Preisaus-schreibens aus der Juni-Ausgabe der CLB war: Seite 230. Die Gewinner sind:

Ulrich Müller, Paderborn,
Heiko Tröder, Dötlingen.

Herzlichen Glückwunsch!

Besonders gut kamen die Artikel über die Zukunft der Analytik und das PET-Recycling an.



Liebe CLB-Leserin, lieber CLB-Leser,

die CLB nimmt sich in dieser Ausgabe der Stammzellenforschung an, um über das oft emotional diskutierte Thema sachlich zu informieren, wie es die Autorin Katje Prella schon auf Einladung der Deutschen Messe AG Journalisten gegenüber geleistet hat. Nur so lässt sich eine Entwicklung einleiten, die Chancen und Risiken der Forschung gleichermaßen berücksichtigt. Emotionale Beurteilungen führen oft in die Irre, man denke etwa an die unbegründete Angst vorm Weißen Hai beim Baden im Meer.

Behielte Emotion die Oberhand in der Forschungskontrolle, dann kreiste heute noch die Sonne um die Erde. Bringt die Möglichkeit, sich durch Präimplantationsdiagnostik – einem oft im Zusammenhang mit Stammzellenforschung diskutierten Thema – gegen ein krankes Kind entscheiden zu können, nur Schlechtes für die Menschen? Ein Verbot von Auswahl als eine emotionale Forderung in dieser Diskussion erscheint mir widersinnig in Anbetracht der Auswahlleistung der Evolution, die zum Menschen geführt hat, und andererseits in Anbetracht vorhandener kultureller Auswahlmechanismen, seien es solche durch Schulnoten, Einkommen oder sozialer Klassen. Ich denke, es kann viel Schaden vermieden werden, wenn extreme Fehlleistungen solcher Auswahlmechanismen bekämpft werden, etwa die Unterdrückung von Frauen in nicht wenigen Ländern der Erde oder die Unterwerfung unter radikale religiöse Gesetze.



Sachliche und weit vorausschauende Maßnahmen zur Lenkung von Forschung und technischer Entwicklung sind allerdings nötiger denn je, damit die hinterherhinkende Politik vom Fortschritt nicht ganz und gar überrundet wird. Ethikkommissionen, Forschungsstellen für Technologiefolgenabschätzung und ähnliche Einrichtungen, die von wissenschaftlichen Gesellschaften, privaten und staatlichen Institutionen aufgebaut wurden oder werden, nehmen sich entsprechender Aufgaben an, nicht nur im nationalen, sondern auch im internationalen Rahmen.

Wie schon die Stammzellenforschung zeigt, bringen nationale Alleingänge in der Forschungsregelung eher Nachteile als Vorteile. Erfreulicherweise gibt es immer mehr solcher Institutionen, die mit internationaler Besetzung interdisziplinäre Kompetenzen sammeln, Studien durchführen und Richtungen zur Forschungspolitik aufzeigen. Wir stellen hier auf Seite 270 kurz die Europäische Akademie in Bad Neuenahr-Ahrweiler vor. Sie schließt gerade das Projekt „Robotik. Optionen der Ersetzbarkeit des Menschen“ ab. Themen wie dieses zeigen besonders: Der Mensch ist die Krone der Schöpfung. Daraus jedoch ein Recht abzuleiten, dies müsse für alle Ewigkeit so bleiben, zeugt von unbegründeter Überheblichkeit.

Dennoch bleibt es oberstes Ziel für uns Menschen, die Menschenwürdigkeit unserer Lebensumstände zu erhalten und zu verbessern. Dafür gilt es heute, Entwicklungsgeschwindigkeiten zu vergleichen. Die biologische Evolution der Menschen entspricht immer noch dem Stand von vor 10 000 oder sogar 100 000 Jahren. Der Computer von Konrad Zuse vor nur etwas mehr als 50 Jahren war noch ein ratterndes Relaismonster. Heute gibt es erste selbstlernende Computer- und Robotersysteme. Ich denke, nach diesem Vergleich erkennt man den dringenden Handlungsbedarf für die Einrichtung kooperativer Maßnahmen zwischen wissenschaftlich-technischem Fortschritt und menschlicher Gesellschaft.

Ihr

Impressum

CLB
Chemie in Labor und Biotechnik

Verlag:

Agentur & Verlag Rubikon
für technische und wissenschaftliche Fachinformation
Rolf Kickuth

Anschrift:

CLB, Agentur & Verlag Rubikon
Bammentaler Straße 6-8
69251 Gaiberg bei Heidelberg
Deutschland
e-Mail: redaktion@clb.de

Herausgeber:

Dr. Dr. U. Fitzner, Düsseldorf · Prof. Dr. W. Fresenius, Taunusstein ·
Prof. Dr. K.-H. Koch, Dortmund · Prof. Dr. G. Kreysa, Frankfurt · Priv.
Doz. Dr. H.-M. Kuß, Duisburg · Prof. Dr. Georg Schwedt, Clausthal-Zel-
lerfeld · Prof. Dr. G. Weichbrodt, Aalen · Prof. Dr. G. Werner, Leipzig.

Redaktion:

Rolf Kickuth (verantwortlich; e-mail: kickuth@clb.de), Susanne Knuth
Telefon (0 62 23) 97 07 43, Telefax (06223) 97 07 41

Redaktion CLB-Memory:

Reinhold Ellmer, Am Kornfeld 49, 58239 Schwerte
Telefon (0 23 04) 8 18 54, Telefax (0 23 04) 8 32 71

Ständige Mitarbeiter:

Dr. Mechthild Kässer, Diekhöfen; Prof. Dr. Erika Krakovská, Kosice;
Hans Dietrich Martin, Köln; Dr. Ognian Serafimov, Konstanz; Dr. Hans-
Heinrich Vogt, Alzenau; Jürgen Wagner, Weinheim; Hans-G. Winkler,
Meyenfeld; Dr. Röbbbe Wünschiers, Uppsala.

VBTA-Verbandsmitteilungen:

Thomas Wittling, Raiffeisenstraße 41, 86420 Diedorf,
Tel. (08 21) 3 27-23 30/Fax (0 82 38) 6 04 97

Anzeigenberatung: Lutz Krampitz

Am Schützenhaus 8, 47055 Duisburg
Tel. (02 03) 73 85-1 64/Fax (02 03) 73 85-1 65
e-mail: anzeigen@clb.de

Abonnentenbetreuung: Nicole Burgert

Umschau Zeitschriftenverlag Breidenstein GmbH
Stuttgarter Straße 18-24, 60329 Frankfurt
Tel. (0 69) 26 00-6 94 / Fax (0 69) 26 00-6 09
e-mail: service@clb.de

Layout und Satz: Agentur & Verlag Rubikon

Druck: Printec Offset, Ochshäuser Straße 45, 34123 Kassel

CLB erscheint monatlich.

Bezugspreise:

CLB Chemie in Labor und Biotechnik mit der Beilage „CLB-MEMORY“. Einzelheft – außerhalb des Abonnements – DM 13,50, im Abonnement jährlich DM 138,- zuzüglich Versandkosten; ermäßigter Preis für Schüler, Studenten und Auszubildende (nur gegen Vorlage der Bescheinigung) jährlich DM 111,60 zuzüglich Versandkosten, inkl. 7% MwSt. Ausland auf Anfrage. Bezug durch den Buchhandel und den Verlag. Das Abonnement verlängert sich jeweils um ein weiteres Jahr, falls nicht 8 Wochen vor Ende des Bezugsjahres Kündigung erfolgt. Erfüllungsort ist Heidelberg. Mitglieder des VDC sowie des VBTA erhalten CLB zu Sonderkonditionen.

Anzeigenpreisliste:

Nr. 41 vom 1.3.2001. Bei Nichterscheinen infolge Streiks oder Störung durch höhere Gewalt besteht kein Anspruch auf Lieferung.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Für die Rückgabe unverlangt eingesandter Buchbesprechungs-exemplare kann keinerlei Gewähr übernommen werden.

ISSN 0943-6677



EDITORIAL

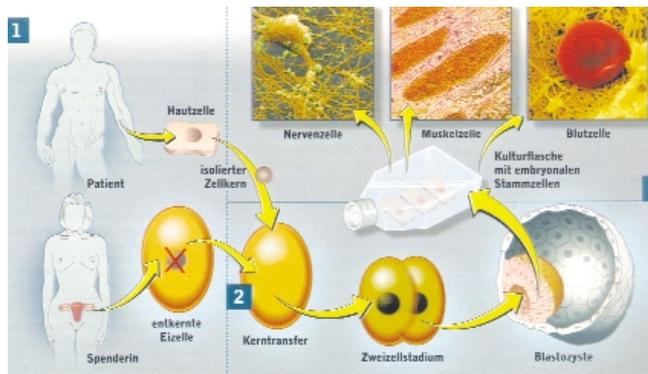
AUFSÄTZE

Seite
244

Stammzellforschung und therapeutisches Klonen Chancen und Risiken der Forschung

Dr. Katja Prelle, München

Mit dem Begriff „Stammzellen“ werden alle noch nicht ausdifferenzierten Zellen eines Embryos, Fetus oder geborenen Individuums bezeichnet, die eine hohe Teilungsaktivität und ein nahezu uneingeschränktes Differenzierungspotenzial besitzen, das allerdings auf dem Weg der Spezialisierung sukzessive abnimmt. Der Aufsatz informiert über die moderne Forschung und damit verbundene Möglichkeiten und Gefahren.



Prinzip des therapeutischen Klonens (s. S. 244 ff.)

Seite
250

Zellfreie Proteinsynthese Von PCR-Produkten zu Eiweißstoffen

Dr. Mechthild Kässer, Diekhöfen

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms hat die Forschung in viele neue Richtungen vorangetrieben und in den alten Wissenschaftszweigen der Biologie und Chemie für neuen Schwung gesorgt. So beflügeln die Methoden und Ergebnisse der Genomforschung auch die Fortschritte der Proteinforschung (Proteomik). Sie ist eine der gegenwärtig spannendsten Zukunftsdisziplinen. Von ihr erhofft sich auch die Medizin neue Erkenntnisse und Therapieansätze.



Gerät zur zellfreien Proteinsynthese (s. S. 250 f.)

Seite 252 **Zusammenhänge von Wissenschaft, Technik und Umwelt demonstrieren**
Biochemische Brennstoffzellen

Jean Marc Orth, Prof. Dr. Helmut Wenck, Bielefeld

Brennstoffzellen sind in den Blickpunkt der Öffentlichkeit gekommen, weil man von ihnen Anwendungsmöglichkeiten umweltfreundlicher Energiewandlung für Kraftfahrzeuge und Blockkraftwerke erwartet. Für Chemiker ist an dem System Brennstoffzelle auch gerade das Gebiet der elektrokatalytischen Reaktionen und damit die Auswahl geeigneter Katalysatoren interessant. Es liegt nah, bei der Energiewandlung mithilfe der Elektrokatalyse an den Einsatz von Enzymen oder intakten Mikroorganismen zu denken.

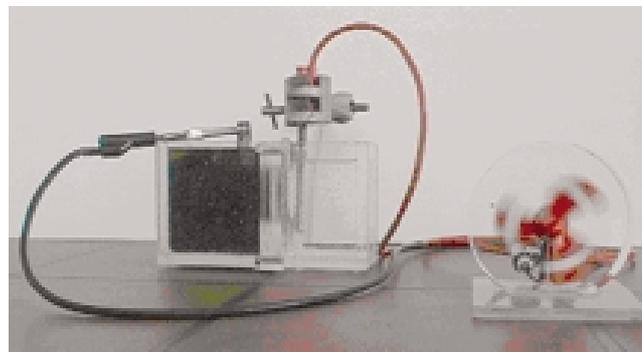
Seite 260 **Funktionelle Analyse des Genoms mit „Biochips“**
Herstellung und Verwendung von DNA-Mikroarrays

Dr. Röbbke Wünschiers, Uppsala, Dr. Thomas Zinn, Marburg, Dr. Steffen Borzner, Düren

Die zunehmende Verfeinerung und Automatisierung von Methoden zur Bestimmung von Gensequenzen erlaubt die Entschlüsselung von Genomen der verschiedensten Organismen. Neben der Kenntnis über die Organisation und Sequenz von Genen steht jetzt die Analyse der Regulation der Genaktivität, die Genexpression bzw. Transkriptionsanalyse, im Vordergrund. Wie verändert sich bspw. die Expression ausgewählter Gene bei einer Infektion oder Erkrankung? Oder anders gefragt: Kann man anhand der Genexpression erkennen, wie hoch das persönliche Risiko ist, an einer Krankheit wie z. B. Krebs zu erkranken?

CLB-MEMORY

Die Entwicklung von Medikamenten, Teil 2	M 49
Kohlenstoffverbindungen im Raum, Teil 1	M 51
Auf die Prüfung trainieren	M 53
Labortipps (9).....	M 53
Flammenfärbung – mal anders.....	M 54
Die EN-Werte und ihre Historie, Teil 6	M 55
Chemie- und Physiksektor programmiert geprüft.....	M 56



Biochemische Brennstoffzelle und Mikromotor (s. S. 252ff.)

UMSCHAU

- 269 **Logistik und Marketing optimieren**
- 270 **Ein Angebot von Orientierungshilfen**

RUBRIKEN

- 242 **IMPRESSUM**
- 267 **FORSCHUNG + TECHNIK**
- 271 **LITERATUR**
- 272 **SOFTWARE**
- 273 **WIRTSCHAFT**
- 275 **TERMINE**
- 276 **NEUE PRODUKTE**
- 279 **BEZUGSQUELLEN-VERZEICHNIS**

Titelbild

Das Titelbild zeigt einen Biochip auf einem Siliziumträger, auf dem Lichtleiter aus Siliziumoxynitrid aufgebracht sind. Der Chip hat mehr als 10 000 Messpunkte mit Probenvolumina von je zehn Picolitern. Aufleuchtende Punkte durch Reaktionen mit Fluoreszenzfarbstoffen zeigen Wechselwirkungen von Substanzen auf, die etwa auf Salmonellen in Lebensmitteln hinweisen. (siehe auch unseren Artikel über DNA-Mikroarrays S. 260 ff; Foto: Fraunhofer-Institut für Angewandte Optik und Feinmechanik IOF, Jena).

Chancen und Risiken der Forschung

Dr. Katja Prella, Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie, LMU München, Genzentrum

Mit dem Begriff „Stammzellen“ werden alle noch nicht ausdifferenzierten Zellen eines Embryos, Fetus oder geborenen Individuums bezeichnet, die eine hohe Teilungsaktivität und ein nahezu uneingeschränktes Differenzierungspotenzial besitzen, das allerdings auf dem Weg der Spezialisierung sukzessive abnimmt.



Während aus der totipotenten, befruchteten Zygote und auch noch aus den einzelnen totipotenten Embryonalzellen (Blastomeren) bis spätestens zum 8-Zell-Stadium ein komplettes, lebensfähiges Individuum entstehen kann, entwickeln sich aus den pluripotenten Zellen späterer Embryonalstadien, insbesondere aus den Zellen der inneren Zellmasse (ICM) einer Blastozyste, die mehr als 200 verschiedenen Zellarten des Körpers. Neben den embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) finden sich pluripotente Zellen auch in den fetalen Keimanlagen und werden als embryonale Keim-(Germ-)zellen (EG-Zellen) bezeichnet. Die schließlich im adulten Organismus anzutreffenden organspezifischen Stammzellen z. B. des Knochenmarks, des Verdauungstraktes oder des zentralen Nervensystems sind in ihrem Differenzierungspotenzial deutlich eingeschränkt. Sie haben bereits die Determination für einen bestimmten Zelltypus erreicht und dienen lediglich der Regeneration dieses Gewebes.

Pluripotente Stammzellen embryonalen Ursprungs können aufgrund ihrer nahezu unbegrenzten Proliferationsaktivität unter bestimmten Bedingungen als permanente Zelllinien in vitro kultiviert werden. Sie haben die Fähigkeit, sich bei Rückführung in ein frühes Embryonalstadium wieder zu integrieren und an der normalen Embryogenese teilzunehmen. Dieses Dif-

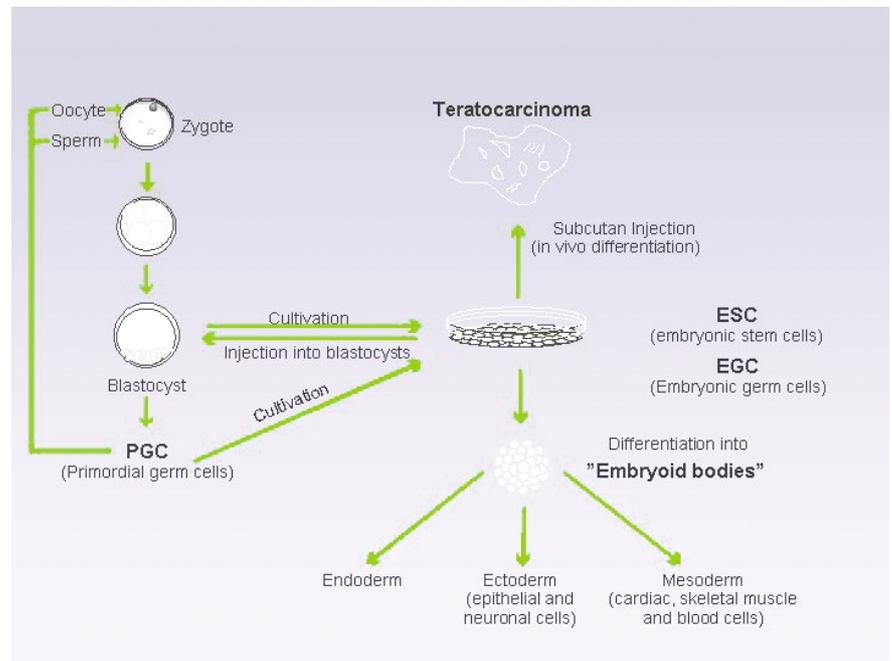


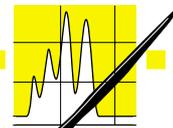
Abb. 1: Herkunft und Determination pluripotenter Zellen. Pluripotente ES-Zellen aus dem frühen Embryo und EG-Zellen aus den Keimanlagen (primordialen Keimzellen = PGC) behalten in vitro ihre Pluripotenz und beteiligen sich nach Reintegration in eine Blastozyste an der Differenzierung der fetalen Gewebe, erzeugen nach subkutaner Injektion Teratocarzinome, die ein Gemisch differenzierter und pluripotenter Zellen enthalten und bilden bei der In-vitro-Differenzierung embryoähnliche Gebilde mit Derivaten aller drei frühen Keimblätter (Meso-, Ekto- und Endoderm).

ferenzierungsvermögen behalten sie auch in vitro, wo sie über embryoähnliche Aggregate („Embryoid bodies“) Zellerivate aller drei Keimblätter bilden, bis hin zu terminal differenzierten und funktionstüchtigen neuronalen Zellen, Blutzellen oder Zellen der Skelett- und Herzmuskulatur etc.

Pluripotente Stammzellen ermöglichen die Erforschung dieser Differenzierungsmechanismen, die Identifizierung der dafür verantwortlichen Signale und deren mögliche Beeinflussung und sind somit ein ideales Modell für die frühe Embryonalentwicklung. Zum anderen können sie als Vektoren für den Gentransfer mit deutlich weniger Nebeneffekten (Positionseffekten, Insertionsmutatio-

nen), die bei zufälliger Integration des Transgens auftreten, genutzt werden. Durch die „homologe Rekombination“ ist mit ES-Zellen eine gezielte Veränderung des Erbmaterials des transgenen Tieres möglich. Durch Transfektion können entsprechende Genorte in das Genom der ES-Zellen eingeschleust werden (additiver Gentransfer) oder endogene Gene ausgeschaltet werden („Knock-out“).

Werden diese Zellen anschließend via Blastozysteninjektion in einen Embryo reintegriert, beteiligen sie sich an der Entwicklung aller Gewebe, vor allem auch der Keimanlagen. Die so erstellten „Keimbahnchimären“ können dann bei



entsprechender Anpaarung mit einem anderen, auch nicht transgenen Tier das Genkonstrukt an ihre Nachkommen weitergeben, sodass auf diese Weise eine Linie transgener Tiere aufgebaut werden kann.

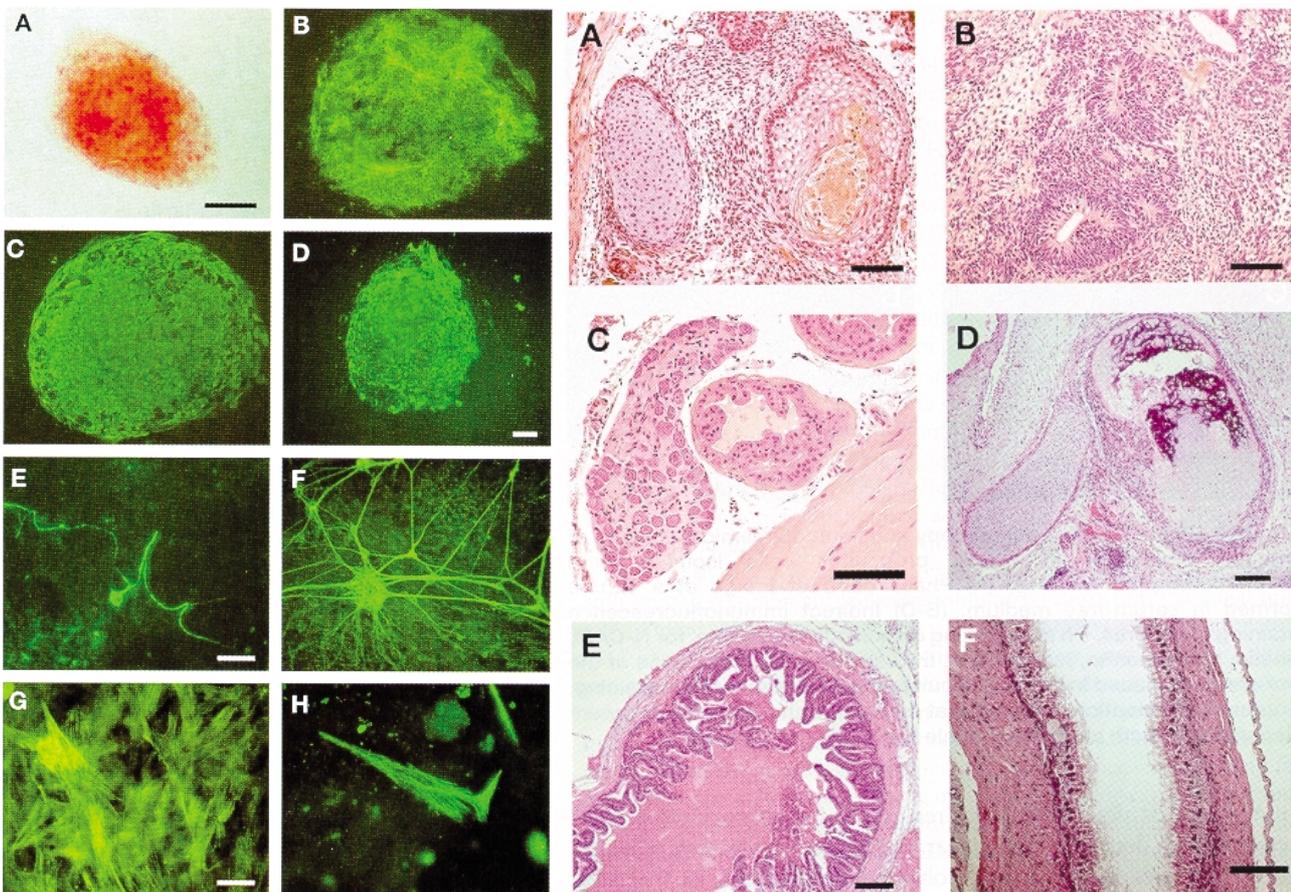
Seit den Erfolgen mit ES-Zellen der Maus Mitte der 80er Jahre beschäftigen sich aufgrund der zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten in

Grundlagenforschung und Tierzucht weltweit zahlreiche Arbeitsgruppen mit der Etablierung pluripotenter Stammzelllinien auch bei anderen Tierarten. Der Einsatz verschiedenster Kultursysteme, Wachstumsfaktoren und Differenzierungsinhibitoren hat aber lediglich zu stammzellähnlichen Zellen geführt, die zwar die entsprechende Morphologie und Differenzie-

Abb. 2:

Markerexpression humaner ES-Zellen und ihrer differenzierten Derivate (links): A) ES-Zellkolonie mit alkalischer Phosphatase-Aktivität. B–D) Immunhistochemischer Nachweis von Epitopen auf humanen ES-Zellkolonien, die spezifisch für pluripotente Zellen sind (SSEA-1, TRA 1-60, GCTM-2). E–F) Nachweis neuronenspezifischer Proteine in differenzierten ES-Zellderivaten. G–H) Nachweis spezifischer Muskelzellproteine in differenzierten humanen ES-Zellen.

Histologische Untersuchungen von Teratokarzinomen nach subkutaner Injektion von humanen ES-Zellen in Nackmäuse (rechts): A) Knorpel. B) Neuronale Rosetten. C) Ganglien und quer gestreifte Muskelzellen. D) Knochenzellen. E) Drüsenepithel. F) Zilien tragende Epithelzellen (nach Reubinoff et al., Nature Biotech 18/2000, 399–404)



Glossar

autolog: autogen; Eigenschaft eines Transplantats, bei dem Spender und Empfänger identisch sind

Agonist: meist körpereigener Wirkstoff mit Affinität zu spezifischen Rezeptoren und maximaler Wirkaktivität bei der

Auslösung von biologischen Wirkungen

Blastozyste: Keimblase

Epithel: Deckgewebe, das aus einem geschlossenen Zellverband ohne Gefäße besteht und äußere sowie innere Körperoberflächen bedeckt

Epitop: Antigen determinante; Bin-

dungsbereich eines Antigens zu seinem Antikörper

Fibroblast: ortsständige Zellform der Bindegewebe

Hämatopoese: Blutbildung bzw. Bildung der korpuskulären Bestandteile des Blutes, die in der Embryonalzeit an verschiedenen Orten, beim Erwachse-

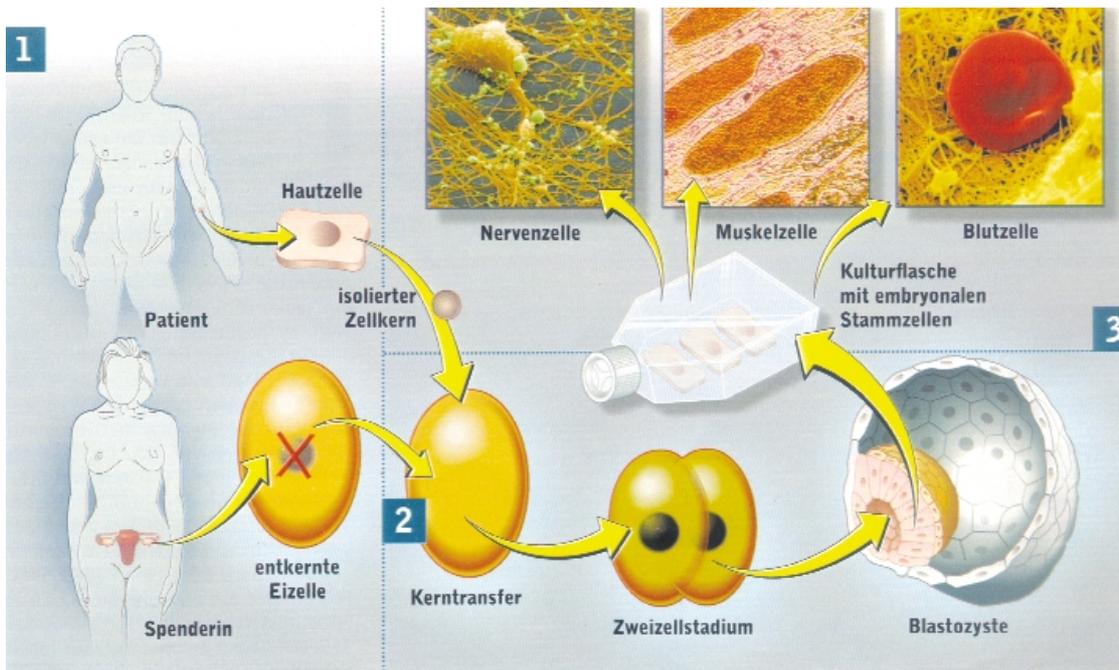


Abb. 3: Prinzip des therapeutischen Klonens: Aus der Körperzelle eines Patienten (z. B. Fibroblast der Haut) wird der Zellkern isoliert [1] und mit einer entkerneten Eizelle einer Spenderin im elektrischen Feld fusioniert [2]. Der entstandene Embryo beginnt sich zu teilen und schließlich werden aus der inneren Zellmasse der Blastozyste pluripotente Zellen isoliert. Die so etablierten patientenspezifischen autologen ES-Zellen werden in vitro weiter expandiert und können vor einer Zell- oder Gewebetransplantation in spezielle somatische Zellen differenziert werden.

rungsmerkmale zeigten, sich aber nach Reintegration in Embryonen nicht an der Ausbildung der Keimbahn beteiligten.

Die Etablierung humaner embryonaler Stammzelllinien aus überzähligen IVF-Embryonen bzw. aus primordialen Keimzellen abgetriebener Feten im Jahr 1998 ermöglichte einzelnen Forschergruppen die Übertragung zahlreicher der mit Maus-ES-Zellen gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen und eröffnete damit die Diskussion über neue Therapiemöglichkeiten für einen Zell- und Gewebersatz.

An dieser Stelle werden jedoch auch die ethischen Probleme der embryonalen Stammzelltechnologie beim Menschen deutlich: So erfordert die Etablierung humaner ES-Zelllinien zumindest zu Beginn den Verbrauch menschlicher Embryonen

oder Feten. Dem Einsatz von Embryonen und fetalem Gewebe für die Gewinnung von ES/EG-Zellen stehen jedoch ethische und in vielen Ländern auch rechtliche Grenzen entgegen. In Deutschland ist jede Embryonen verbrauchende Forschung aufgrund des Embryonenschutzgesetzes verboten. Allerdings stellt die Verwendung menschlicher EG-Zellen – da sie aus fetalem Gewebe etabliert werden – derzeit eine mögliche legale Alternative dar. Neuere Arbeiten lassen jedoch Zweifel aufkommen, dass EG-Zellen den ES-Zellen in ihrem Differenzierungspotenzial gleichwertig sind, womit das zweite Problem der Stammzelltechnologie zu Tage tritt, dass EG-Zellen nämlich möglicherweise nicht die aus Embryonen etablierten ES-Zellen ersetzen können. Prinzipiell könnten humane ES-Zel-

len auf folgenden Gebieten eingesetzt werden:

■ Humanbiologie

Die Kenntnisse von frühen embryonalen Entwicklungsvorgängen beim Menschen sind aufgrund des besonderen Schutzes des menschlichen Embryos sehr begrenzt. Mithilfe in vitro differenzierter ES-Zellen könnten Erkenntnisse über die Regulation früher Entwicklungsprozesse – wie sie für die Maus erarbeitet wurden – auch für den Mensch allein durch In-vitro-Studien gewonnen werden. Daraus könnten sich auch Therapiemöglichkeiten für die Behandlung von frühembryonalen Entwicklungsstörungen ergeben.

■ Reproduktionstoxikologie

Bereits seit mehreren Jahren gibt es Bestrebungen, undifferenzierte em-

nen im Knochenmark bzw. im lymphatischen System erfolgt

Histokompatibilität: Gewebeübereinstimmung bzw. -verträglichkeit

Immunhistochemie: immunologische Methode zum Nachweis von Antigenen im Gewebe oder an Einzelzellen mithilfe polyklonaler oder monoklonaler

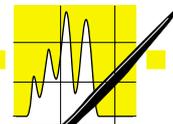
Antikörper; die Sichtbarmachung der Antigen-Antikörper-Reaktion erfolgt durch Markierung der Antiseren mit Fluoreszenzfarbstoffen

Imprinting: nicht äquivalente Expression von Genen mütterlicher oder väterlicher Allele, wodurch eine genomische Prägung erreicht wird

Insertionsmutation: Mutation durch Insertion von Nukleotiden

Kardiomyozyt: Herz-Muskel-Zelle
Myelinscheide: Markscheide; Isolierschicht aus Mark um Axone von Nervenzellen

Karyoplast: Zellkern; größtes Zellorganell und gleichzeitig genet. Steuer-



bryonale Zellen *in vitro* zum Nachweis zytotoxischer, embryotoxischer, teratogener oder mutagener Substanzen einzusetzen. Maus-ES-Zellen werden bereits in einer EU-Validierungsstudie zum Nachweis embryotoxischer Verbindungen verwendet. Mithilfe statistischer Verfahren wurde ein Prädiktionsmodell entwickelt, das eine große Übereinstimmung zwischen den *In-vitro*-Daten des ES-Zelltests und den am Versuchstier *in vivo* gewonnenen Befunden ergab. Die Weiterentwicklung dieses Tests könnte die Entwicklung von Screening-Programmen für embryotoxische oder teratogene Substanzen mit humanen ES-Zelllinien *in vitro* vorantreiben und damit umfangreiche Tierversuche in der Embryotoxikologie ersetzen.

Pharmakologie

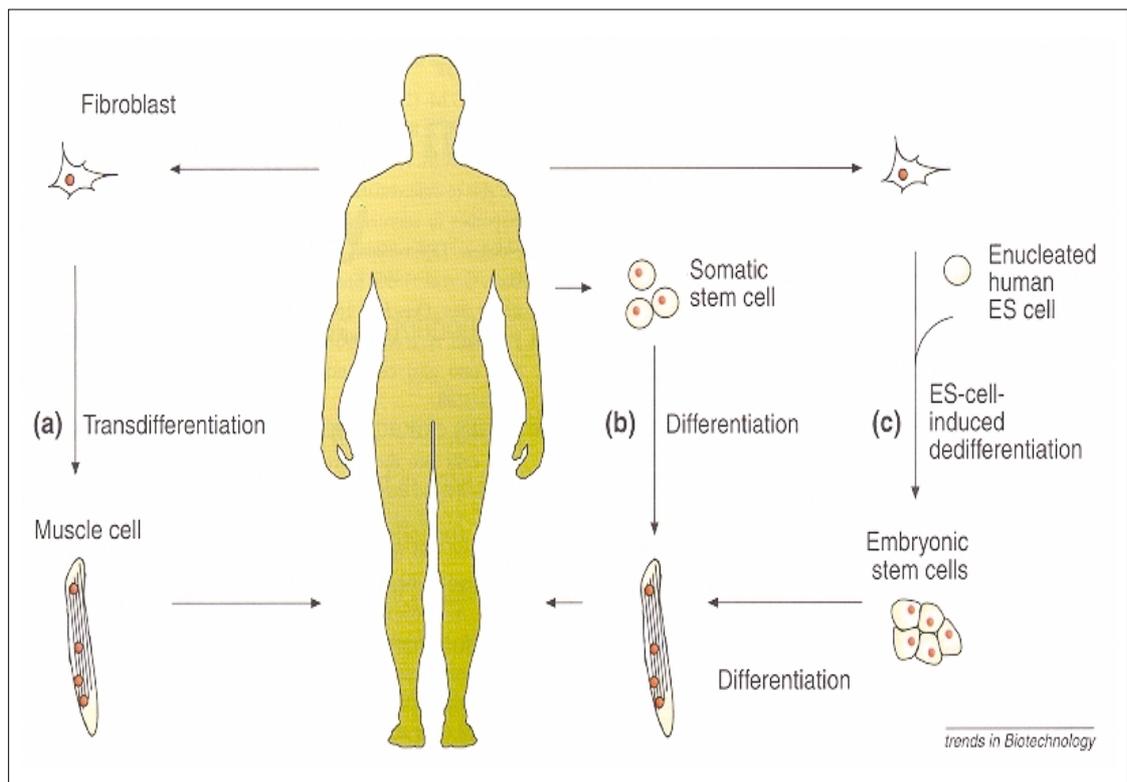
Die Differenzierung von Herz-, Nerven- oder glatten Gefäßmuskelzellen erlaubt die Untersuchung der pharmakologischen Wirksamkeit von medizinischen Wirkstoffen an funktionsfähigen, *in vitro* kultivierten Zellen. Wie bereits erwähnt, zeigten aus ES-Zellen differenzierte Kardiomyozyten die gleichen pharmakologischen Reaktionen gegenüber herzaktiven Agonisten wie Herzzellen, die sich im Organismus entwickelten. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Aktivität von herzzellspezifischen Rezeptoren sowie die zugrunde liegenden intrazellulären Signalwege in aus ES-Zellen differenzierten Kardiomyozyten in gleicher Weise reguliert werden wie in Zellen, die sich im

lebenden Organismus entwickelt haben.

Zell- und Gewebersatz

In ersten Versuchen im Tiermodell ist gezeigt worden, dass ES-Zellen tatsächlich eine realistische Möglichkeit für Zellersatztherapien bieten können. Bereits 1996 wurden aus ES-Zellen differenzierte Kardiomyozyten in die Herzkammer von Mäusen

Abb. 4: Alternative Methoden zur Erstellung autologer Zelltransplantate. a) Transdifferenzierung: direkte Transformation einer differenzierten Körperzelle in einen anderen Zelltyp, z. B. einer Fibroblastzelle in eine Muskelzelle. b) Isolierung adulter Stammzellen und direkte Differenzierung in den benötigten Zelltyp. c) Dedifferenzierung und Reprogrammierung somatischer Zellen durch Fusion mit einer undifferenzierten Zelle. Autologe ES-Zellen werden ohne Bildung eines Embryos etabliert (nach Colman und Kind, TIBTECH 18/2000, 192-196)



trends in Biotechnology

zentrum sowie namengebendes Merkmal

Pluripotenz: Fähigkeit undifferenzierter Zellen (v. a. Embryonal- u. generativer Keimzellen) oder Gewebe, sich unter verschiedenen Bedingungen verschieden zu differenzieren

Positionseffekt: Änderung der Wir-

kungsweise eines Gens oder Chromosomenabschnitts mit seiner Position im Chromosom

Promotor: DNA-Bereich eines Gens, der für die Regulation der Transkription (Genregulation, -aktivierung, -inaktivierung) verantwortlich ist

Telomer: der natürliche terminale

Strukturabschnitt an beiden Chromosomenenden, bestehend aus einem bis mehreren, eng benachbarten Chromomeren mit irregulär gefaltetem Chromatin

Teratokarzinom: meist bösartige Geschwulst

Totipotenz: Fähigkeit undifferenzierter

transplantiert, wo sie integrierten und noch nach 7 Wochen nachweisbar waren. In neueren Studien wurde über die Bildung von Myelinscheiden in Myelin-defekten Ratten mit einer Erbkrankheit (Pelizäus-Merzbacher-Krankheit) und über die Wiederherstellung der motorischen Beweglichkeit von querschnittsgelähmten Ratten nach Transplantation von neuronalen Vorläuferzellen bzw. aus ES-Zellen differenzierter Neuronen berichtet.

Diese ersten Versuche machen deutlich, dass in der Verwendung von ES-Zellen als Zell- und Gewebeersatz in der Transplantationsmedizin großes therapeutisches Potenzial liegt.

■ Anwendung der Ergebnisse auf die Humantherapie

Vor einer Übertragung dieser am Versuchstier erprobten Transplantationstechniken auf die Humantherapie müssen jedoch noch zahlreiche Fragen beantwortet und eine Reihe von Voraussetzungen erfüllt werden.

Die Etablierung von Verfahren zur Gewinnung homologer Zellpopulationen erfordert:

- Kenntnisse über Faktoren zur gerichteten Differenzierung von ES-Zellen in definierte Zelltypen,
- die Etablierung standardisierter und praktikabler Differenzierungsverfahren zur Gewinnung ausreichender Mengen homologer Zellen,
- den Einsatz von Selektionssystemen zur Isolierung des gewünschten Zelltyps, z. B. mithilfe selektiver Vektoren (Antibiotika-Resistenzgene unter der Kontrolle zelltypspezifischer Promotoren) oder Oberflächenmarker,
- Verhinderung der Tumorbildung oder Viruskontaminationen durch die Zelltransplantate,

- Gewährleistung der Integration im Empfängerorgan und langfristige Funktion der transplantierten Zellen im Organismus,
- immunologische Kompatibilität des Zelltransplantats.

■ Schwierigkeiten und Probleme

Bei der ES-Zelltechnologie ist zu berücksichtigen, dass ES-Zellen spontan immer in ein Gemisch verschiedener Zellen differenzieren und selbst bei gezielter Induktion keine absolute Homogenität der differenzierten Population zu gewährleisten ist, außer durch den Einsatz bestimmter Selektionsvektoren zur Isolation definierter Zelltypen. Es muss ausgeschlossen werden, dass bei Transplantation neben den gewünschten differenzierten somatischen Zellen noch einzelne undifferenzierte ES-Zellen in den Organismus übertragen werden, die dort bösartige Tumore (Teratokarzinome) bilden.

Ein weiteres Problem ist die Gewebeunverträglichkeit zwischen ES-Zellen und Empfängerorganismus. Bei der Verwendung beliebiger humaner ES-Zelllinien liegen nämlich Bedingungen allogener Transplantationen vor. Zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen wären daher mehrere Strategien denkbar:

- die genetische Manipulation des Histokompatibilitätskomplexes in den Spenderzellen,
- die Unterdrückung von Immunreaktionen im Empfängerorganismus,
- das als „therapeutisches Klonen“ bezeichnete Verfahren.

Dabei würde eine Zelle aus einer Biopsie eines Patienten mit einer entkernten Eizelle im elektrischen Feld fusioniert und die Embryonen zu

Morulae und Blastozysten weiterentwickelt, aus denen dann patientenspezifische ES-Zelllinien etabliert werden. Nach In-vitro-Differenzierung in den spezifischen Zelltyp könnten dann die für die Transplantation erforderlichen Zellen gewonnen werden.

■ Klonierung in der Tierzucht

Die Wissenschaft hat sich auf der Suche nach Alternativen zu pluripotenten Zellen landwirtschaftlicher Nutztiere bereits seit längerer Zeit auf die Klonierung von genetisch identischen Individuen unter Verwendung verschiedenster kultivierter Zellen konzentriert. Spätestens 1996 mit der Geburt des Schafes „Dolly“ nach Kerntransfer einer differenzierten Euterepithelzelle waren pluripotente ES-Zellen zumindest in der Tierzucht nicht mehr von großem Interesse. Inzwischen vorliegende Daten z. B. bei Rind, Maus und Schwein zeigen, dass Zellen unterschiedlichsten Ursprungs auch nach längerer In-vitro-Kultur als Kernspender geeignet sind und das spezifische genetische Programm einer Körperzelle durch bisher noch unbekannte Faktoren innerhalb der Eizelle weitgehend „reprogrammiert“ werden kann. Dabei entsteht wieder eine totipotente Zelle, die sich analog einer befruchteten Eizelle zur Blastozyste entwickeln kann.

■ Lebenserwartung und Gesundheit von Klonen

In diesem Zusammenhang werden allerdings von verschiedenen Arbeitsgruppen widersprüchliche Aussagen bezüglich des „Telomere shortening“ in adulten differenzierten Zellen gemacht. Während die einen verkürzte Chromosomenenden in den Kerntransfornachkommen fanden, beschrieben andere das genaue Gegenteil. So bleibt die Frage offen, ob die sich während jeder Zellteilung verkürzenden Telomere, ein sich also in Zellen eines ausgewachsenen Individuums potenzierendes Phänomen, überhaupt einen Einfluss auf die Lebenserwartung und die Leistung von aus „alten“ Karyoplasten geklonten Nachkommen haben. Außerdem werden umweltbedingte Mutationen in adulten bzw. über längere Zeit kultivierten

Zellen, sich in alle Richtungen zu differenzieren

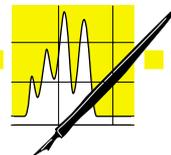
transgene Tiere: Tiere, in die fremde DNA transferiert wurde

Zilien: Flimmerhärchen; beweglich über die Zelloberfläche herausragende Fortsätze

Transdifferenzierung: Entwicklung

von Zellen aus einer Linie in eine andere (z. B. Zellen der hämatopoetischen Linie in Nervenzellen oder Leberzellen)

Transfektion: Infektion von Zellen mit isolierten Nukleinsäuren aus Bakteriophagen, i. d. R. DNA



Zellen vermutet, die einen Einfluss auf den Erfolg des Kerntransfers und insbesondere die Lebensfähigkeit und Gesundheit des klonierten Nachkommen haben können.

■ Fehler in der Reprogrammierung

Daneben wird auch eine fehlerhafte Reprogrammierung insbesondere von Genen, die einem „Imprinting“ unterliegen und von denen normalerweise im adulten Individuum nur die väterliche oder mütterliche Kopie aktiv ist, als Ursache für die Probleme bei klonierten Embryonen und geborenen Nachkommen diskutiert. Dies könnte neben den erhöhten Abortraten auch den relativ hohen Anteil an verlängerten Trächtigkeiten sowie über großen Nachkommen („Large-Calf-Syndrom“) bedingen. Letzteres zusammen mit einer häufig fehlerhaften physiologischen Geburtseinleitung induziert bei den meisten Kerntransferfrüchtigkeiten eine medikamentöse Geburtsauflösung bzw. einen Kaiserschnitt.

Aber auch die Neugeborenen zeigen in vielen Fällen Gliedmaßenanomalien und Schäden an den inneren Organen (unreife Lungen, Leberzirrhose, Nieren- und Herzhypertrophie), die eine hohe peri- und postnatale Mortalität bedingen.

■ Therapeutisches Klonen

Das therapeutische Klonen verknüpft die dargelegten Theorien über die Plastizität pluripotenter embryonaler Stammzellen und die Reprogrammierung eines differenzierten Zellkerns im Zuge des Kerntransfers. Die aus den geklonten Embryonen erzeugten patientenspezifischen ES-Zellen könnten durch bestimmte Stimuli in die verschiedensten Zelltypen differenziert werden, um z. B. für die Zelltherapie von Parkinson- oder Diabetespatienten genutzt zu werden und unter Muskelschwund leidenden Duchenne-Patienten oder solchen mit Erkrankungen des Blutsystems zu helfen, ohne die üblichen Abstoßungsreaktionen als Immunreaktion auf Allograften hervorzurufen.

Da die angesprochenen Probleme bei klonierten Nutztieren wie erwähnt möglicherweise auf eine unzureichen-

de oder fehlerhafte Reprogrammierung in der frühesten Embryonalentwicklung zurückzuführen sind und somit auch bei der Generierung individualspezifischer humaner ES-Zellen und deren weiteren Verwendung zum Tragen kommen könnten, ist eine äußerst kritische Betrachtung dieser Strategie erforderlich. Ein weiteres biotechnisches Problem wäre zum einen angesichts der speziesunabhängig geringen Effizienz, die bei der Humanklonierung momentan sicher nicht höher wäre, die Deckung des großen Bedarfs an humanen Eizellen. In diesem Zusammenhang wird allerdings schon über die Fusion mit enukleierten embryonalen Stammzellen, primordialen Keimzellen oder sogar Rindereizellen nachgedacht. Des Weiteren bleibt zu klären, ob aus klonierten Embryonen isolierte ES-Zellen das gleiche Differenzierungspotenzial wie pluripotente Zellen aus normal fertilisierten Embryonen besitzen.

■ Resümee

Zusammenfassend gibt es sowohl für die Etablierung pluripotenter Stammzellen als auch für die Kerntransfer-technologie in der Labor- wie Nutztierzucht sinnvolle Anwendungen. Unbestritten besteht aber gegenwärtig noch ein großer Forschungsbedarf hinsichtlich der Verbesserung dieser Techniken. Der mögliche Einsatz beider Technologien in der Humanmedizin, d. h. der Etablierung humaner ES-Zellen und des therapeutischen Klonens, eröffnet fundamentale ethische Fragen. Auch sind diesen Verfahren zumindest in Deutschland rechtlich durch das Embryonenschutzgesetz berechnete Schranken gesetzt.

Während in Deutschland noch über eine mögliche Lockerung des Embryonenschutzgesetzes diskutiert wird, um den Import oder sogar die Etablierung von humanen ES-Zellen eingeschränkt zuzulassen, wird andernorts bereits über mögliche Alternativen zum therapeutischen Klonen nachgedacht. So werden Methoden zur „Transdifferenzierung“ spezialisierter Körperzellen wie auch somatischer Stammzellen in eine andere, für die Zelltherapie einzusetzende spezia-

lisierte Zellart untersucht.

Bisher bestand die Auffassung, dass das Differenzierungspotenzial somatischer Stammzellen auf jeweils eine „Linie“ beschränkt sei. Arbeiten der letzten zwei Jahre ergaben jedoch Hinweise darauf, dass somatische Stammzellen offenbar über ein größeres Entwicklungspotenzial verfügen. So konnten neurale Stammzellen in hämatopoetische Zellen differenziert werden, während hämatopoetische Stammzellen sowohl an der Leberregeneration als auch der Bildung neuraler sowie Muskelzellen beteiligt waren bzw. Muskelstammzellen ein hämatopoetisches Differenzierungspotenzial zeigten.

Diese Resultate legen den Schluss nahe, dass gewebespezifische Stammzellen nicht nur ihr eigenes Zellsystem entwickeln, sondern auch in Zellen anderer Linien differenzieren können. Kenntnisse über die Transdifferenzierung somatischer Stammzellen würden die Möglichkeit bieten, Stammzellen adulter Spender in autologen Transplantationsverfahren für ein weites Spektrum von Zell- und Gewebeersatz einzusetzen. Sobald die für die Reprogrammierung in einer Eizelle verantwortlichen Faktoren identifiziert werden können, bestände außerdem die Möglichkeit, diese biochemisch im Labor zu produzieren und für die Reprogrammierung ganzer Kulturen differenzierter Zellen in vitro einzusetzen.

Da derzeit noch nicht absehbar ist, welche Strategien im Einzelnen in medizinisch relevante Zelltherapien münden werden, wird es darauf ankommen, sowohl mit embryonalen als auch mit somatischen Stammzellen parallel Therapieverfahren zu entwickeln und ihre mögliche Verwendung für Zell- und Gewebeersatz an Tiermodellen zu evaluieren.

Von PCR-Produkten zu Eiweißstoffen

Dr. Mechthild Käser, Diekholzen

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms hat die Forschung in viele neue Richtungen vorangetrieben und in den alten Wissenschaftszweigen der Biologie und Chemie für neuen Schwung gesorgt. So beflügeln die Methoden und Ergebnisse der Genomforschung auch die Fortschritte der Proteinforschung (Proteomik). Sie ist eine der gegenwärtig spannendsten Zukunftsdisziplinen. Von ihr erhofft sich auch die Medizin neue Erkenntnisse und Therapieansätze.



Bei der Untersuchung der genetischen Ursachen von Krankheiten reicht es nicht, die beteiligten Gene und ihre Sequenz zu kennen. Noch unmittelbarer als durch geschädigte Gene entstehen Krankheitssymptome durch die Proteine, die nach dem Bauplan dieser Gene angefertigt werden. Wer Krankheiten verstehen und heilen will, muss daher die Eiweiße des Körpers studieren. Sie sind schließlich an allen biologischen Vorgängen wie Wachstum, Stoffwech-

Abb. 1:
Das Gerät zur zellfreien Proteinsynthese



sel, Reizübertragung u. a. maßgeblich beteiligt.

Bevor man ein Protein untersuchen kann, muss es in ausreichender Menge vorliegen bzw. in einem annehmbaren Zeitraum hergestellt werden können. Ein System, das dieses Problem besser als alle bisher üblichen Methoden löst, ist das Rapid Translation System (RTS 500).

Das weltweit erste kommerzielle Gerät zur zellfreien Proteinsynthese (Abbildung 1) gründet auf einem Patent von Spirin, Institut für Eiweißforschung in Pushino, Russland. Es wurde von Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, zur Marktreife entwickelt. Seit etwa einem Jahr ist es unter anderem im Verbundprojekt „Neue Anwendungspotenziale der In-vitro-Proteinsynthese“ im Einsatz, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit 4,8 Millionen Mark gefördert wird. Ein Ziel dieses Projekts ist es, die zellfreie Biosynthese von Proteinen zu einer grundlegenden Technik der Lebenswissenschaften werden zu lassen. An ihm beteiligen sich Forscher der Herstellerfirma und Kollegen aus fünf akademischen Arbeitsgruppen an Universitäten und Max-Planck-Instituten.

Mit RTS 500 lassen sich Proteine im Größenbereich von 10–120 kD leicht und innerhalb von 4–24 Stunden herstellen. Die Ausbeuten liegen bei jeweils mehreren Hundert Mikrogramm. Das System arbeitet zellfrei, d. h., die Kultivierung von Mikroorganismen entfällt. Es hat seine Vorzüge dort, wo E.coli, der am meisten genutzte Wirt für die Synthese rekombinanter Eiweiße, an seine Grenzen stößt und inaktive oder verklumpte Proteine liefert. Im zellfreien Medium des RTS 500 gelang bereits die richtige Faltung einiger solcher Problemfälle [1] und die Bio-

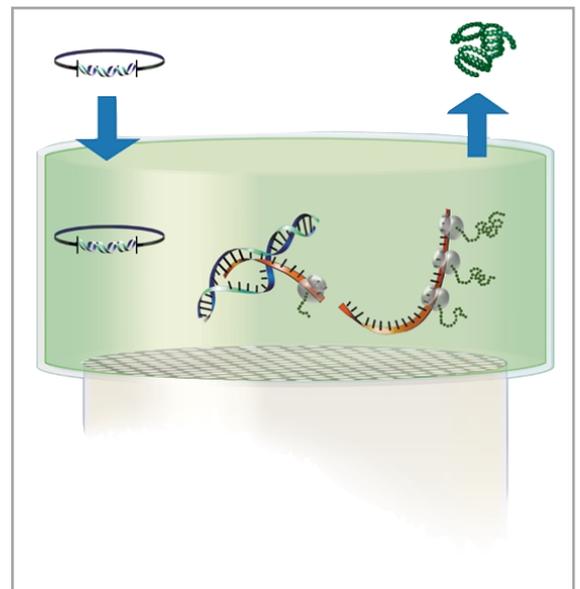
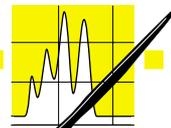


Abb. 2:
Darstellung der Transkriptions-/Translationsreaktion in der Reaktionskammer

synthese von insgesamt über 70 verschiedensten Eiweißen [2], darunter Enzyme, Antikörper, Rezeptoren, Regler- und Strukturproteine, Hormone. Zellfrei lassen sich auch Proteine synthetisieren, die für lebende Zellen giftig oder gegen Proteolyse anfällig sind, oder künstliche Eiweiße, die in Zukunft für Therapien optimiert oder für bestimmte Zwecke mit Markierungen versehen werden sollen. Die Reaktionsbedingungen wie Temperatur oder spezielle Zusätze sind in weiteren Grenzen als in lebenden Zellen variabel.

Grundgedanke des RTS

Das RTS-System nutzt zur Proteinsynthese ein E.coli-Lysat mit seinen Ribosomen [3]. Diese bauen das Protein gemäß der Information, die sie von der Boten-RNS ablesen (Translation). Die Boten-RNS wird nun nicht gesondert isoliert und dem Lysat vor der Reaktion zugesetzt, sondern, da dies nachweislich günstiger ist, im In-vitro-System selbst hergestellt. Man geht daher von der DNS-Matrize für das gewünschte Protein aus und benutzt eine RNS-Polymerase für die Transkription. Beide, Transkription und Translation, laufen nun zeitlich und räumlich eng gekoppelt ab: Noch während die RNS-Polymerase das Matrizen-gen in RNS umschreibt, beginnen die Ribosomen schon, das 5'-Ende der entstehenden RNS zu übersetzen und das Protein



AUFsätze

aufzubauen. Die DNS-Matrize wird nicht als nackter Chromosomenabschnitt zugegeben, sondern zuvor in ein Plasmid eingebracht, das als Klonierungsvektor für eine prokaryontische In-vitro-Proteinexpression geeignet ist. Fünf speziell für diesen Zweck entwickelte Plasmide stehen dem Anwender zur Auswahl. Abbildung 2 veranschaulicht die Transkriptions-/Translationsreaktion.

Die wesentlichen Ausgangsstoffe für die Reaktion sind also:

- die DNS, die den Bauplan für das gewünschte Protein enthält,
- ein geeigneter Klonierungsvektor,
- RNS-Polymerase, hier aus dem Phagen T7, die die Boten-RNS herstellt, und
- DNS-freies E.coli-Lysat mit seinen Ribosomen, die Aminosäuren zu dem gewünschten Eiweiß aufbauen.

Kern des Geräts ist eine Reaktionskammer aus zwei Räumen, die nur durch eine halbdurchlässige Membran getrennt sind. In dem 1 ml großen

Raum findet die oben beschriebene Transkriptions- / Translationsreaktion statt. Der zweite, 10 ml große Raum liefert ständig alle hierzu benötigten Ionen, Energiesubstrate, Nukleotide und Aminosäuren. Konkurrierende und störende Produkte diffundieren durch die Membran in die große Kammer, sodass die Reaktion sehr wirkungsvoll abläuft.

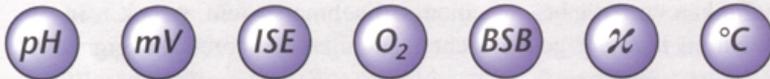
Die beiden Kammern sind eingebettet in einen Apparateblock, der optimale Bedingungen für die Eiweißherstellung gewährleistet. Temperatur und Prozessdauer sowie die Rührgeschwindigkeit können individuell eingestellt werden. Am Ende der Reaktion wird die Reaktionskammer zum Schutz des Proteins automatisch heruntergekühlt.

Die komplette Ausstattung für die Herstellung eines Proteins ist im „RTS 500 E.coli Circular Template Kit“ enthalten. Seine gefriergetrockneten Reagenzien, Lösungsverdünner und Klonierungsvektoren reichen, um fünf getrennte 1-ml-Reaktionen durchzuführen.

In Kürze wird ein modifiziertes E.coli-Lysat erhältlich sein, das sogar Ausbeuten bis zu 5 mg Protein liefert. Die Erweiterung des Systems verspricht, PCR-Produkte direkt ohne Klonierungsschritte in Proteine umzusetzen. Damit wird die zellfreie Proteinsynthese noch interessanter für alle Bereiche der Forschung, in denen an der Entdeckung von Genen sowie an der funktionellen Analyse von Proteinen gearbeitet wird.

Literatur

- [1] Biochemica Nr. 4 [2000], S. 7-9
- [2] www.biochem.roche.com/rt/results_main.htm
- [3] Biochemica Nr. 4 [2000], S. 5-6

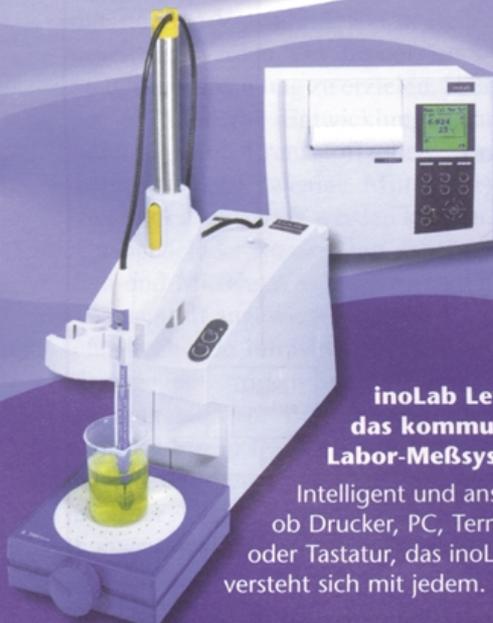


inoLab Level 3

...beispielhaft
kommunikativ

NEU

inoLab pilot
... die PC-Software für die
Steuerung von inoLab Level 3
www.WTW.com



**inoLab Level 3 –
das kommunikative
Labor-Meßsystem**

Intelligent und anschlussfreudig...
ob Drucker, PC, Terminal
oder Tastatur, das inoLab Level 3
versteht sich mit jedem.



Biochemische Brennstoffzellen

Jean Marc Orth, Prof. Dr. Helmut Wenck, Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld

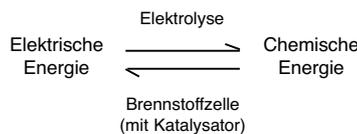
Brennstoffzellen sind in den Blickpunkt der Öffentlichkeit gekommen, weil man von ihnen Anwendungsmöglichkeiten umweltfreundlicher Energiewandlung für Kraftfahrzeuge und Blockkraftwerke erwartet [1]+[2]. Für Chemiker ist an dem System Brennstoffzelle nicht nur die Wandlung von chemischer Energie in elektrische interessant, sondern das Gebiet der elektrokatalytischen Reaktionen und damit die Auswahl geeigneter Katalysatoren. Die moderne Biotechnologie beruht darauf, Stoffwechselleistungen lebender Zellen oder daraus isolierter Enzyme für technische bzw. chemische Verfahren zu nutzen. Dies dient sowohl speziellen Produktionsverfahren als auch analytischen Methoden wie Teststreifen und Biosensoren. Es liegt nah, auch bei der Energiewandlung mithilfe der Elektrokatalyse an den Einsatz von Enzymen oder intakten Mikroorganismen zu denken.

 Mit der Publikation erster potenziometrischer Versuche mit *Saccharomyces cerevisiae* und *Escherichia coli* leistete Potter 1911 wegweisende Vorarbeit für die Konstruktion biochemischer Brennstoffzellen [3].

Mit der Entwicklung der Raumfahrttechnik stieg ebenfalls das Interesse an derartigen Systemen [4]. Das Thema biochemische Brennstoffzelle sollte sowohl im Chemieunterricht der Berufsfachschulen als auch der gymnasialen Oberklassen behandelt werden, weil Grundlagen naturwissenschaftlicher Allgemeinbildung in einem aktuellen Zusammenhang erarbeitet werden können. Daher werden zunächst die Grundlagen kurz erläutert und in einem weiteren Teil Versuche, die mit verhältnismäßig unkomplizierten Mitteln durchgeführt werden können, beschrieben.

■ Grundlagen

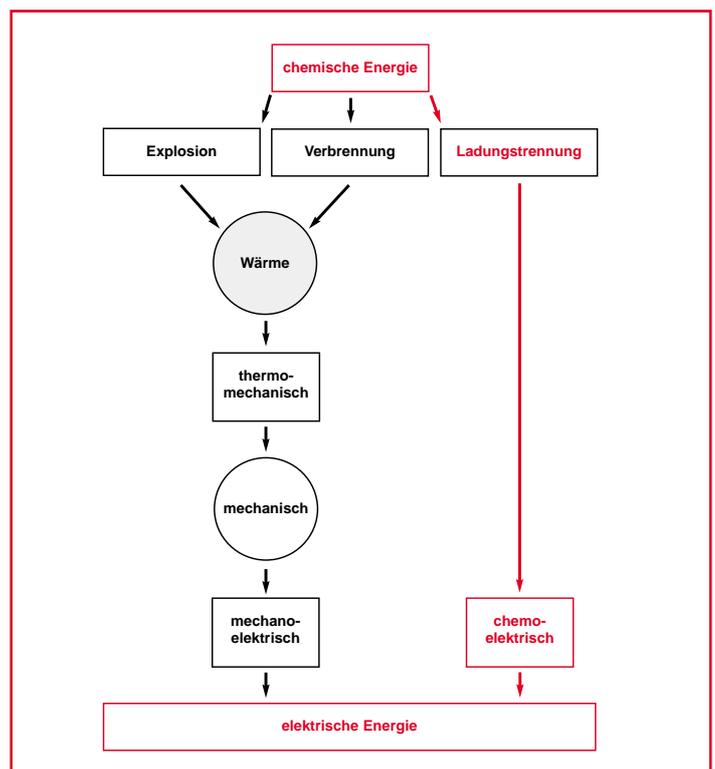
Das Prinzip der Brennstoffzelle kann als Umkehrung der Elektrolyse mithilfe von Katalysatoren erklärt werden:

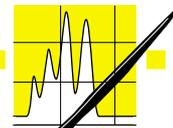


Sehr gut lässt sich das Prinzip am Beispiel des Wassers erklären: Bei dessen Elektrolyse wird dem System elektrische Energie zugefügt, die eine Auftrennung in Sauerstoff und Wasserstoff bewirkt. Dieses Gemisch der beiden Reinstoffe ist energetisch hochwertiger als das Edukt. Es besitzt eine hohe chemische Energie (die einer potenziellen Energie analog ist). Durch einen Zündfunken wird die bekannte Knallgasreaktion in Gang ge-

setzt. Dass hier eine hohe Energiemenge umgesetzt wird, leuchtet den Schülern unmittelbar ein. Aufgrund des I. Hauptsatzes der Thermodynamik sollte man hier besser und präziser sagen, dass die Energien gewandelt werden. (In diesem Zusammenhang ist der wirtschaftliche Ausdruck „Energieerzeugung“ unwissenschaftlich. Man kann bestenfalls von der Erzeugung gewerblich nutzbarer Energie sprechen.) Die Knallgasreaktion lässt sich katalytisch langsam und auf kaltem Wege führen; dies ist das Prinzip der Brennstoffzelle. Die Elektronen, die bei diesem Redoxprozess vom Wasserstoff, dem Brennstoff, auf den Sauerstoff übergehen, werden in Folge örtlicher Trennung der Gesamtreaktion in zwei Teilreaktionen – je an einer Elektrode – durch einen äußeren Stromkreis geführt, wo sie in einem Abnehmersystem Arbeit verrichten können. Theoretisch eignet

Abb. 1: Energiewandlung bei herkömmlichen Kraftwerken (schwarz) und Brennstoffzellen (rot) [nach 6]





sich für eine Brennstoffzelle jedes Reduktionsmittel als Brennstoff, sofern die freie Enthalpie der Redoxreaktion ausreichend negativ ist. Anstelle von Sauerstoff können auch andere Oxidationsmittel, z. B. Wasserstoffperoxid, eingesetzt werden.

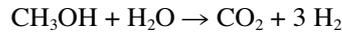
Im Unterschied zu den in herkömmlichen Elektrizitätswerken üblichen Wärmekraftmaschinen mit angeschlossenen Generatoren wird in Brennstoffzellen chemische Energie direkt in elektrische Energie umgewandelt, und zwar ohne die Zwischenstufen Wärme und mechanische Arbeit (s. Abb.1).

Energiewandlungen, bei denen Wärme auftritt, sind den besonderen Einschränkungen des II. Hauptsatzes der Thermodynamik unterworfen und daher bereits theoretisch von geringerem Wirkungsgrad. Schon deshalb ist es ökonomisch und ökologisch bedeutend günstiger, Energiewandlungen ohne die Zwischenstufe Wärme zu betreiben.

Die verhältnismäßig einfache Entsorgung der Oxidationsprodukte spricht aus ökologischer Sicht ebenfalls für die Brennstoffzelle. Wird Wasserstoff als Brennstoff eingesetzt, bildet sich Wasser bzw. Wasserdampf. Hydrazin dient als flüssiger Wasserstoffspeicher. Dieses bildet in der Brennstoffzelle außer Wasser noch elementaren Stickstoff.

Besonders interessant für die Öffentlichkeit ist die Einsatzmöglichkeit von Brennstoffzellen zum Antrieb von Kraftfahrzeugen [5]. Da die theoretische Energieausbeute einer derartigen Brennstoffzelle begrenzt ist, müsste eine Vielzahl davon in Reihe geschaltet werden, um die notwendige Betriebsspannung zu erzielen. Hier hat die moderne Entwicklung dazu geführt, dass Brennstoffzellen von geringer Dicke (wenige Millimeter) zu „stacks“ gestapelt werden können. Unangenehmer wäre es, auf das Tanken und Mitführen von elementarem Wasserstoff angewiesen zu sein. Eine entsprechende Infrastruktur kann auf dem gegenwärtigen Stand kaum angeboten werden. Ein Ausweg wird von der Firma DaimlerChrysler propagiert und bereits für 2004 als Antrieb der A-Klasse angekündigt [5]: In konventionellen Tankstellen soll auch

flüssiges Methanol getankt werden können. Aus diesem wird erst an Bord in einem Reformer Wasserstoff als eigentlicher Brennstoff nach der folgenden Gleichung produziert.



Das hierbei entstehende Kohlenstoffdioxid belastet aufgrund des besseren Wirkungsgrades die Umwelt bedeutend geringer als die gegenwärtig gebräuchlichen Otto- und Dieselmotoren.

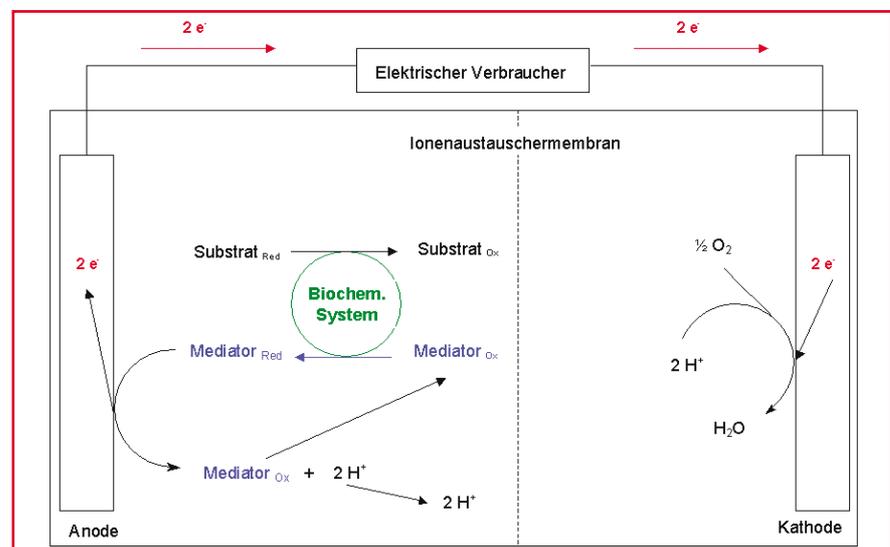
Elektrochemische Stromquellen werden in Primärelemente und Sekundärelemente eingeteilt. Unter Erstere fallen galvanische Elemente wie Batterien, in denen chemische Energie in elektrische Energie umgesetzt wird. Dieser Vorgang ist nicht umkehrbar. Daher sind Batterien nur zum einmaligen Gebrauch geeignet und somit stärker umweltbelastend. Akkumulatoren sind dagegen Sekundärelemente; sie werden diskontinuierlich geladen und entladen. Die Energiewandlung ist also umkehrbar. In vielen Lehrbüchern (z. B. [7]) werden Brennstoffzellen als eine dritte Art aufgeführt. Man kann jedoch die Brennstoffzelle als Primärelement auffassen, das kontinuierlich mit Brennstoff und Oxidationsmittel nachgeladen wird.

Als biochemische Brennstoffzellen bezeichnet man Systeme, bei denen die Elektrokatalyse an einer oder an

beiden Elektroden von Enzymen oder Mikroorganismen geleistet wird. Natürlich anfallende Brennstoffe wie Glucose oder anderes kohlenhydrathaltiges Material sind als Substrate hierfür geeignet. Von hier aus bestehen Zusammenhänge auch mit dem Kreislauf des Kohlenstoffs, der die Photosynthese chemisch und energetisch einschließt. Dieser Gedanke soll im Rahmen dieses Artikels nicht weiter verfolgt werden, ist aber im Sinne regenerierbarer Rohstoffquellen ökologisch interessant.

Als Besonderheit der biochemischen Brennstoffzelle hat sich herausgestellt, dass eine direkte Elektronenübertragung von einem biologischen System zu einer Elektrode nur in sehr geringem Umfang abläuft [8]. Deshalb ist ein Redoxmediator als Elektronencarrier erforderlich. Dieser sollte ein stark negatives Redoxpotential (vs. NHE) besitzen, um eine möglichst hohe Potenzialdifferenz zwischen Anode und Kathode zu erreichen. Im Laufe unserer Versuche stellte sich heraus, dass nicht alle in der Literatur [9] aufgeführten Media-

Abb. 2:
Schema einer direkten biochemischen Brennstoffzelle

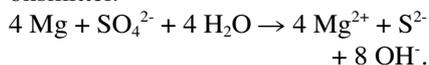


Kurze historische Entwicklung der biochemischen Brennstoffzellen

- 1911 Erste potenziometrische Versuche mit *Saccharomyces cerevisiae* (Potter)
- 1931 Erste mikrobielle Brennstoffzelle (Cohen)
- 1963 Indirekte Brennstoffzelle mit *Urease* (DelDuca)
- 1964 Direkte Brennstoffzelle mit *Hydrogenase* und *Methylenblau* als Mediator (Mizuguchi)
- 1970 Direkte Brennstoffzelle mit *G-6-P-Hydrogenase* und *NADP⁺* als Mediator (Takahashi)
- 1977 Mikrobielle Brennstoffzelle mit immobilisierten *Clostridium butyricum* (Karube)
- 1998 Indirekte Brennstoffzelle mit Blaualgen *Nostoc spp.* (Behera)

toren für jedes enzymatische bzw. mikrobielle System geeignet sind (vgl. Abb. 2).

In einem solchen Zusammenhang wird meist in einer interessierten Öffentlichkeit die Frage nach der unmittelbaren Anwendbarkeit aufgeworfen. Als direkte Anwendung wurde bereits eine biochemische Brennstoffzelle für den Betrieb von Herzschrittmachern diskutiert [11]. Versuchsweise wurde eine Brennstoffzelle mit Biokathode zum Betrieb einer Leuchtboje eingesetzt. Hierzu wurde ein schwimmender Magnesiumblock mit *Desulfovibrio desulfuricans* besiedelt, der das Sulfat des Meerwassers als Nährstoffquelle nutzte [12]. Hier ist Magnesium der Brennstoff, Sulfat das Oxidationsmittel:



Ursprünglich war die Idee bei ersten Entwicklungen biochemischer Brennstoffzellen, biologische bzw. landwirtschaftliche Abfälle nicht mehr zur Gewinnung gewerblich nutzbarer Energie zu verbrennen, sondern einer energetischen Nutzung mit besserem Wirkungsgrad zuzuführen. Dem stehen die oben genannten Nachteile, nämlich Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit der betreffenden Mikroorganismen und Verschmut-

zung der Elektroden durch deren Stoffwechsellasscheidungen entgegen, ebenso die für die Leitfähigkeit der Elektrolyte erwünschten extremen pH-Werte, die den Einsatz von Enzymen und geeigneten Mikroorganismen ausschließen. Ein Betrieb bei mittleren pH-Werten führt also zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit der biochemischen Brennstoffzelle. Inwieweit unter diesen Bedingungen dennoch ein technologischer Nutzen zu erzielen ist, muss die Zukunft erweisen. Wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass nicht jede interessante Erfindung bzw. Grundlagenentwicklung einen direkten Anwendungsbezug hat. Dieser kann sich auch erst viel später ergeben.

Die klassische Brennstoffzelle z. B. wurde schon im Jahre 1839 veröffentlicht [13]. Ihre technische Nutzung fand erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ernsthaftes Interesse. Trotz der aufgeführten Hindernisse wird die Forschung an biochemischen Brennstoffzellen seit langer Zeit für lohnend gehalten und vorangetrieben (s. Kasten links). Dieser Meinung haben wir uns angeschlossen und die im Experimententeil beschriebenen Versuche entwickelt.

Eine mögliche Umgehung der aufgeführten Nachteile kann im Prinzip der indirekten biochemischen Brennstoffzelle liegen. Im Gegensatz zur oben beschriebenen direkten biochemischen Brennstoffzelle wird bei der indirekten biochemischen Brennstoffzelle nur der Brennstoff – an einem getrennten Ort – biochemisch bzw. biotechnologisch erzeugt. Dieser

wird dann einer nicht biochemischen klassischen Brennstoffzelle zugeführt. Ein Beispiel für eine solche biotechnologische Brennstoffherzeugung ist die mikrobielle Bildung von Wasserstoff durch schwefelfreie Purpurbakterien [14],[15] oder aus Glucose mithilfe von *Clostridium butyricum* [10].

Exakte Information über die Leistungsfähigkeit einer Brennstoffzelle geben die Kennlinien: Die entsprechenden Messungen erhält man, wenn anstelle des Abnehmers (Verbrauchers) ein Potenziometer in den Stromkreis eingefügt wird, in Reihe zu einem Amperemeter und parallel zu einem Voltmeter geschaltet. Man erhält eine Spannungscharakteristik durch Auftragen von Spannung (U) gegen Stromdichte (j); bei konstanter Elektrodenoberfläche ersatzweise gegen die Stromstärke (I). Die Leistungscharakteristik erhält man durch Auftragung der Leistung (P = U x I) gegen die Stromdichte bzw. Stromstärke (vgl. Abb. 4).

Der optimale Arbeitsbereich einer Brennstoffzelle sollte eine konstante Spannung beinhalten und reicht bis kurz vor das Leistungsmaximum. Abb. 4 zeigt, dass die Bedingung der Spannungs Konstanz nicht immer perfekt einzuhalten ist. Der Bereich von 0,5–1,5 mA genügt dieser Forderung jedoch hinreichend für praktische Zwecke. In den folgenden Versuchen liegt der praktische Zweck darin, eine für den kontinuierlichen Betrieb eines Mikromotors hinreichende Leistung zu erzielen.

Bei der Konstruktion unserer Versuchszelle wurde eine genügend große

Abb. 3: Unterschiede zwischen direkter und indirekter biochemischer Brennstoffzelle

Direkte biochemische Brennstoffzelle:	Indirekte biochemische Brennstoffzelle:
<ul style="list-style-type: none"> → Katalysatoren sind durch Enzyme oder Mikroorganismen ersetzt → Mediatoren sind erforderlich 	<p>2 Prozesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biochemische Erzeugung des Brennstoffs • Einsatz des Brennstoffs in einer klassischen Anordnung <p>Prozesse laufen häufig räumlich getrennt ab.</p>

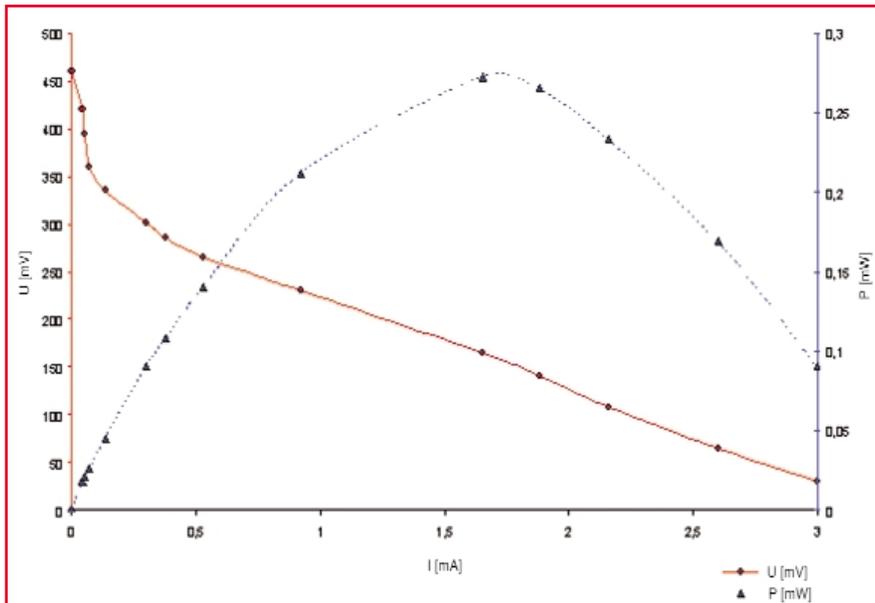
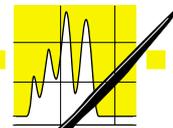


Abb. 4: Kennlinien einer mit Glucoseoxidase betriebenen biochemischen Brennstoffzelle

Anodenoberfläche durch Einsatz von Graphitgranulat erreicht. Die Durchmischung von Anolyt (Elektrolyt in der Anodenkammer) und Katholyt (Elektrolyt in der Kathodenkammer) musste vermieden werden, um ein starkes Absinken des pH-Wertes und damit die Gefahr einer Denaturierung von Enzym bzw. des Absterbens der Mikroorganismen im Anolyten zu beseitigen. Daher wurden die Halbzellen durch eine kationenselektive Membran getrennt, die eine Ionenwanderung ermöglicht. Es ergab sich auf diese Weise das Schema einer biochemischen Brennstoffzelle gemäß Abb. 2.

Experimente

Die für die Experimente verwendete Zelle (Abb. 5) wurde aus Plexiglas hergestellt. Der Anodenraum besitzt ein Volumen von 150 ml, da ein gro-

ßer Teil des Raumes durch die Elektrode vereinnahmt wird; für den Kathodenraum sind 100 ml ausreichend. Die Ionenaustauschermembran wird zwischen die Bohrungen der Halbzellen (\varnothing 35 mm) gelegt. Als „Dichtpaste“ wird Siliconfett verwendet.

Versuch 1: Vorversuch zum Reaktionsschema des Mediators Methyleneblau

- **Geräte:**
5 große Reagenzgläser mit Gummistopfen, Reagenzglasständer
- **Chemikalien:**
Methyleneblaulösung (w = 0,2 %), D-Glucose, Natriumhydroxid-Plättchen [C, ätzend], Glucoseoxidase (E.C. 1.1.3.4) ca. 200 U/mg, Phosphatpuffer (c = 0,1 mol/l, pH = 7), dest. Wasser

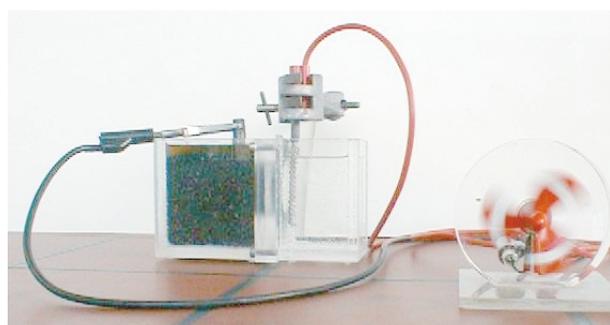


Abb. 5: Biochemische Brennstoffzelle und Mikromotor (Versuchsskizze s. Abb. 7)

- **Durchführung:**
 - 0,8 g Natriumhydroxid werden in 54 ml dest. Wasser gelöst. Anschließend werden 3,2 g Glucose zugefügt. Diese Lösung wird in ein großes Reagenzglas, in dem 6 mL Methyleneblaulösung vorgelegt werden, überführt. Anschließend wird das Reagenzglas mit einem Stopfen verschlossen und kurz geschüttelt. Zum Vergleich wird ein analoger Versuch ohne Glucose durchgeführt.
 - 22,4 mg Methyleneblau werden in 60 ml Phosphatpuffer gelöst und 0,5 g Glucose zugegeben. Diese Lösung wird in ein Reagenzglas, in dem 25 mg Glucoseoxidase vorgelegt sind, überführt. Die Lösung wird gut verrührt und mit einem Stopfen verschlossen. Zum Vergleich können zwei analoge Versuche, einmal ohne Glucose und einmal ohne Enzym, durchgeführt werden.
- **Beobachtung:**
 - Der alkalische Versuchsansatz mit Glucose verändert seine Farbe von blau nach farblos. Nach erneutem kräftigen Schütteln ändert sich die Färbung wieder nach blau. Der Versuchsansatz ohne Glucose verändert sich nicht.
 - Die blaue Lösung wird entfärbt. Die Blaufärbung ist durch Schütteln wieder hervorzurufen.
- **Erklärung:**
 - Glucose reduziert im stark alkalischen Milieu die blaue Form des Redoxfarbstoffs zur Leukoform und wird dabei selbst zum δ -Gluconolacton oxidiert und anschließend zur Gluconsäure hydrolysiert. Durch Schütteln des Reagenzglases wird Luftsauerstoff in die Lösung eingetragen, der den Farbstoff reoxidiert.
 - Der Redoxprozess zwischen Methyleneblau und Glucose kann bei

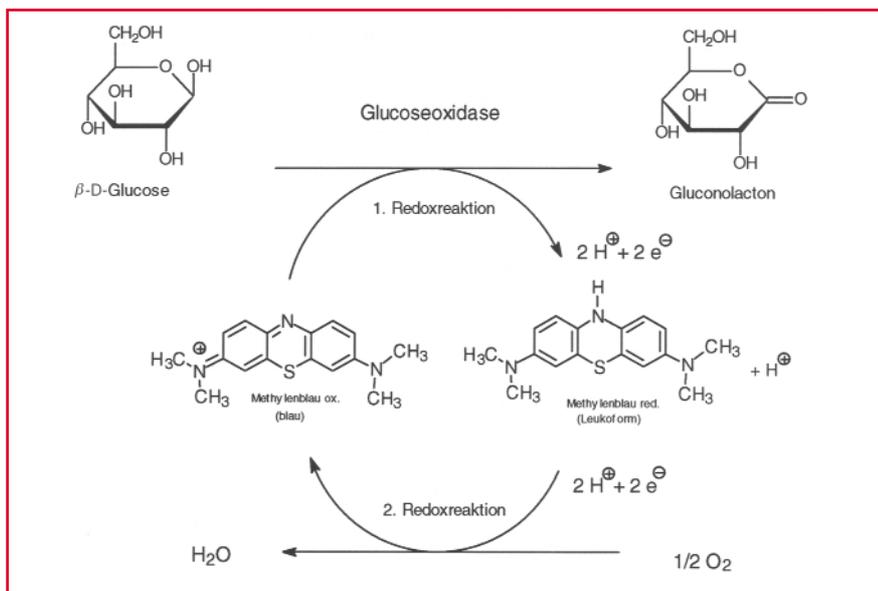


Abb. 6: Redoxkreislauf des Methyleneblaus bei enzymatisch katalysierter Reduktion

pH = 7 auch durch die Glucoseoxidase katalysiert werden (Abb. 6). Ohne Biokatalysator tritt keine Entfärbung auf, da die Redoxreaktion gehemmt ist.

• **Anmerkung:**

Der Versuchsteil a) ist auch als „Blue Bottle“-Versuch bekannt. Die in Versuchsteil b) angesetzte Lösung kann für den nachfolgenden Brennstoffzellenversuch weiter verwendet werden. Hierdurch wird ein unnötiger Mehrverbrauch an Glucoseoxidase vermieden.

• **Entsorgung:**

Nach erfolgter Neutralisation können die Lösungen in den Ausguss gegeben werden. Methyleneblau ist ein Vitalfarbstoff und dient in der Biologie zum Lebendfärben von Mikroorganismen, Organen, Geweben und Zellbestandteilen [9]. Wichtigste Eigenschaft der Vitalfarbstoffe ist ihre nicht vorhandene Toxizität.

Versuch 2:
Biochemische Brennstoffzelle mit Glucoseoxidase

• **Geräte:**

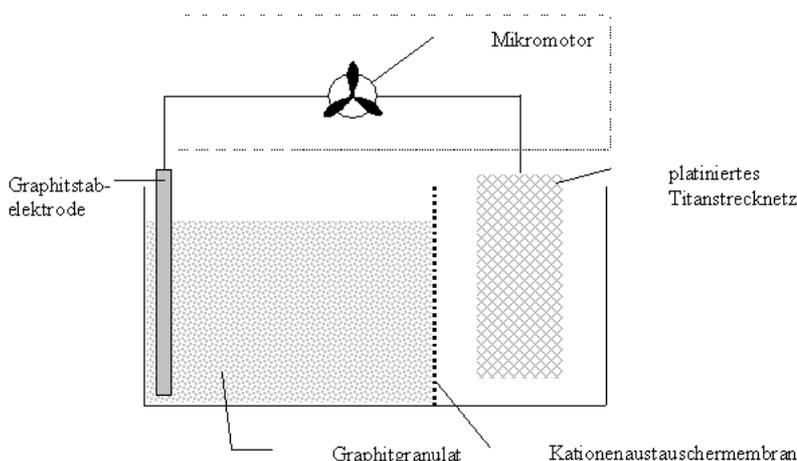
Plexiglasbrennstoffzelle (Eigenbau), Kationenaustauschermembran (z. B. Nafion 350 von DuPont

oder CEM von NCBE, U.K.¹⁾, Graphitstabelektrode, Graphitgranulat (enViro-cell, Oberursel), platinisiertes Titanstrecknetz (Metakem, Usingen), Glasstab, Mikromotor, Voltmeter, Amperemeter, Potenziometer (10000–10 Ω), Kabel, Krokodilklemmen

• **Chemikalien:**

¹⁾Das National Center for Biotechnology Education (NCBE) vertreibt über das Internet (<http://www.rdg.uk/>) EIBE für die Europäische Initiative für Biotechnik im Unterricht (E.I.B.E.) Materialien für den Experimentalunterricht.

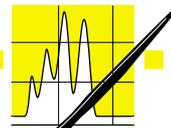
Abb. 7: Versuchsaufbau



Methyleneblau, Glucoseoxidase [E.C. 1.1.4.3] aus *Aspergillus niger* (~ 200 U/mg), D-Glucose, Wasserstoffperoxidlösung (w = 30 %) [C, ätzend], Salzsäure (c=2 mol/l) [C, ätzend], Phosphatpuffer (c = 0,1 mol/l, pH = 7,0)

• **Durchführung:**

60 ml einer Methyleneblaulösung (c = 1 mmol/l) werden mit Phosphatpuffer angefertigt. Aus 30 ml der Methyleneblaulösung wird mit 25 mg Glucoseoxidase eine Enzymlösung hergestellt. In der verbleibenden Methyleneblaulösung werden 0,50 g (2,5 mmol) Glucose gelöst. Um eine gleichmäßige Verteilung des Enzyms zu gewährleisten, werden die Enzym- und die Glucoselösung vor dem Einbringen in die Anodenkammer vereinigt und kurz mit einem Glasstab umgerührt. Das Graphitgranulat wird vor dem Einfüllen der Enzym-Glucose-Lösung in die Anordnung eingebracht und sollte vorher leicht feucht sein, um hydrophobe Effekte auszuschließen. Der Anodenraum wird vollständig mit Graphitgranulat gefüllt. In die Kathodenkammer werden 75 ml Salzsäure und 5 ml Wasserstoffperoxidlösung (Vorsicht! Schutzbrille und Handschuhe!) gefüllt. Anschließend werden die Elektroden in die Anordnung eingebracht: Die Graphitelektrode wird als Anode in die Graphitschüttung und das platinisierte Titanstrecknetz als



AUFSÄTZE

Kathode in die Salzsäure getaucht. Anschließend wird der Mikromotor mithilfe der Krokodilklemmen und Kabel an die Brennstoffzelle angeschlossen. Zur Messung der Leistungs- und Spannungscharakteristik wird der Mikromotor gegen einen in Reihe zu einem Amperemeter und parallel zu einem Voltmeter geschalteten Potentiometer ausgetauscht.

- **Versuchsskizze:**
vgl. Abb. 7

Zur Messung der Spannungs- und Leistungscharakteristik:

- **Beobachtung:**

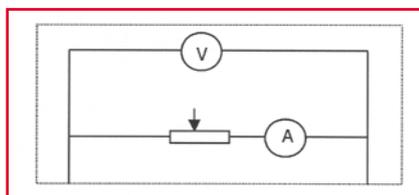


Abb. 7a: Ersatzschaltung zur Messung der Spannungs- und Leistungscharakteristik

Der Analyt wird entfärbt. An der Kathode ist eine Gasentwicklung erkennbar. Der Mikromotor dreht sich für einige Minuten.

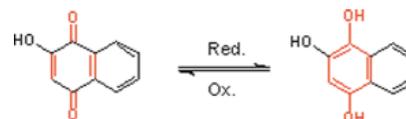
- **Auswertung:**
Die erhaltenen Messdaten (Spannung U , Widerstand R , Stromstärke I), sowie die nach der Formel $P = U \times I$ (I) ermittelte Leistung P werden in einer Charakteristik aufgetragen.
- **Anmerkung:**
Der für dieses Experiment verwendete Mikromotor sollte einen möglichst großen Anschlusswiderstand ($I_0 \approx 10\text{--}100 \Omega$) und eine nicht zu große Leistung ($P \ll 1W$) besitzen.
- **Entsorgung:**
Der Analyt (Puffer, Enzym, Glucose, Methylenblau) kann direkt in den Ausguss gegeben werden. Der Katholyt (Salzsäure, Wasserstoffperoxid) kann nach erfolgter Neutralisation in den Ausguss gegeben werden. Wasserstoffperoxid dient

in niedriger Konzentration, wie sie in der zu entsorgenden Lösung vorliegt, großtechnisch zum Entkeimen von Trinkwasser und reichert den Sauerstoffgehalt des Wassers durch katalytische Zersetzung des Wasserstoffperoxids an Metalloberflächen der Abwasser führenden Rohre an.

Versuch 3: Vorversuch zum Reaktionsschema des Mediators 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon

- **Geräte:**
2 große Reagenzgläser mit Gummistopfen, Reagenzglasständer, Glasstab
- **Chemikalien:**
2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (HNQ), D-Glucose, Natriumhydroxid-Plättchen [C, ätzend], dest. Wasser
- **Durchführung:**
0,8 g Natriumhydroxid werden in 60 ml dest. Wasser gelöst. Anschließend werden 3,2 g Glucose zugefügt. Diese Lösung wird in ein großes Reagenzglas, in dem 5 mg 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon vorgelegt werden, überführt und mit einem Glasstab gut verrührt. Anschließend wird das Reagenzglas mit einem Stopfen verschlossen. Zum Vergleich wird ein analoger Versuch ohne Glucose durchgeführt.
- **Beobachtung:**
Der Versuchsansatz mit Glucose verändert seine Farbe von orange nach rotbraun. Nach kräftigem Schütteln ändert sich die Färbung wieder nach orange. Der Versuchsansatz ohne Glucose verändert sich nicht.
- **Erklärung:**
Glucose reduziert die chinoide Form des Farbstoffs (rotbraune Färbung) zum 1,2,4-Trihydroxynaphthalin (gelbe Färbung) und wird dabei selbst zum δ -Gluconolacton oxidiert und anschließend zur Glucosäure hydrolysiert. Durch Schütteln des Reagenzglases wird Luft-

sauerstoff in die Lösung eingetragen, der den Farbstoff reoxidiert.



Dieser Redoxprozess kann auch bei milden pH-Werten mithilfe der Bäckerhefe durchgeführt werden. Durch die Trübung der Hefesuspension ist jedoch kein Farbumschlag zu beobachten.

- **Entsorgung:**
Nach erfolgter Neutralisation können die Lösungen in den Ausguss gegeben werden. 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (Trivialname: Juglon) ist ein natürlicher Farbstoff, der u. a. in Henna vorkommt.

Versuch 4: Biochemische Brennstoffzelle mit Trockenhefe

- **Geräte:**
Plexiglasbrennstoffzelle (Eigenbau), Kationenaustauschermembran (z. B. Nafion 350 von DuPont oder CEM von NCBE, U.K.), Graphitstabelektrode, Graphitgranulat (enViro-cell, Oberursel), platinisiertes Titanstrecknetz (Metakem, Usingen), Mikromotor, Voltmeter, Amperemeter, Potenziometer (10000–10 Ω , Kabel, Krokodilklemmen)
- **Chemikalien:**
2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (HNQ), Trockenhefe, D-Glucose, Wasserstoffperoxidlösung ($w = 30 \%$) [C, ätzend], Salzsäure ($c = 2 \text{ mol/l}$) [C, ätzend], Phosphatpuffer ($c = 0,1 \text{ mol/l}$, $\text{pH} = 7,0$)

- **Durchführung:**
Es werden 10 mg (0,06 mmol) 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (HNQ) in 60 ml Phosphatpuffer gelöst. Aus 30 ml der HNQ-Lösung wird mit 1,2 g Trockenhefe eine Hefesuspension hergestellt. In der verbleibenden HNQ-Lösung werden 0,50 g (2,5 mmol) Glucose gelöst. Da die Anordnung mit einer Festbetanode (Aufschüttung aus Graphitgranulat) in der Anodenkammer ausgestattet wird, ist es nötig, die Hefe- und die Glucoselösung bereits kurz vor dem Einfüllen in die Zelle zu vermischen, um die gleichmäßige Verteilung des Biokatalysators zu gewährleisten. Das Graphitgranulat wird vor dem Einfüllen der Hefe-Glucose-Lösung in die Anordnung eingebracht und sollte vorher angefeuchtet werden, um hydrophobe Effekte zu vermeiden. Die Anodenkammer wird vollständig mit Graphitgranulat gefüllt. In die Kathodenkammer werden 75 ml Salzsäure und 5 ml Wasserstoffperoxidlösung (Vorsicht! Schutzbrille und Handschuhe!) gefüllt. Anschließend werden die Elektroden in die Anordnung eingebracht: Die Graphitelektrode wird als Anode in die Graphitschüttung und das platiniierte Titanstrecknetz als Kathode in die Salzsäure getaucht. Anschließend wird der Mikromotor mithilfe der Krokodilklemmen und Kabel an die Brennstoffzelle angeschlossen. Zur Messung der Leistungs- und Spannungscharakteristik wird analog zu Versuch 2 der Mikromotor gegen einen in Reihe zu einem Amperemeter und parallel zu einem Voltmeter geschalteten Potenziometer ausgetauscht.
- **Versuchsskizze:**
s. Versuch 2
- **Beobachtung:**
Im Anolyten und an der Kathode sind Gasentwicklungen zu erkennen. Der Mikromotor dreht sich für mehrere Minuten.
- **Auswertung:**
Die Auswertung erfolgt analog zu Versuch 2.

- **Entsorgung:**
Der Anolyt (Puffer, Hefe, Glucose, 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon) kann direkt in den Ausguss gegeben werden. Der Katholyt (Salzsäure, Wasserstoffperoxid) kann nach erfolgter Neutralisation in den Ausguss gegeben werden.

Die beschriebenen Versuche beziehen sich auf eine Brennstoffzelle mit biochemisch katalysierter Anode, einmal mit einem isolierten Enzym, im anderen Fall mit einem kompletten Mikroorganismus.

Interessant wäre außerdem die Entwicklung einer biochemisch betriebenen Kathode. Wir werden hierfür Luftsauerstoff als Oxidationsmittel und ein durch Polyphenoloxidase katalysiertes chinoides System nutzen. Die zu verwendende Anode muss hierfür ein sehr stark negatives Redoxpotenzial aufweisen.

Resümee

Aufgrund biotechnologischer Erfahrungen und Anregungen wird die Konstruktion biochemischer Brennstoffzellen gegenwärtig vorangetrieben. Dies dient zunächst der Grundlagenforschung. Eine technische Anwendung auf breiter Front ist kurzfristig nicht in Sicht.

Im vorliegenden Artikel wird das Prinzip der biochemischen Brennstoffzelle erläutert. Die Autoren sind der Meinung, dass die Zukunftserwartungen auf diesem Gebiet rechtfertigen, das Thema bereits jetzt zum Gegenstand der Ausbildung zu machen und haben es daher bereits der schulchemischen Fachliteratur [16] zugänglich gemacht. Physikalisch-chemische und ökologisch-chemische Zusammenhänge können daran besonders gut demonstriert werden. Von den Autoren wurden Versuche zur biochemischen Brennstoffzelle entwickelt und deren Vorschriften voranstehend mitgeteilt.

Literatur

- [1] Vision auf dem Abstellgleis, Der Spiegel, Spiegel-Verlag, 45 (1996), 226–232
- [2] W. Gajewski, Die Brennstoffzelle – Ein wiederentdecktes Prinzip der Stromerzeugung, Spektrum der Wissenschaften, 7 (1995), 88–109
- [3] M. C. Potter, Proc. Univ. Durham Philos. Soc. 4, (1911), 260–266
- [4] J. Brake, R. Townsend, H. Silverman, Chem. Eng. Prog., Vol. 1, 12 (1965), 65–68
- [5] Auswege aus dem Energienotstand – Die leise Revolution, Der Spiegel, Spiegel-Verlag, 23 (2000)
- [6] J. Euler, Atom und Strom, 11, Folge 3 (1965)
- [7] E. Riedel, Anorganische Chemie, Walter de Gruyter-Verlag, 4. Aufl., Berlin 1999, S. 363
- [8] I. J. Higgins, H. A. O. Hill in: A. T. Bull, D. C. Ellwood and C. Ratledge (eds.), Microbial Technology, Microbial Generation and Interconversion of Energy Sources, Cambridge University Press, Cambridge 1979, 359–377
- [9] G. D. Fasman (ed.), Handbook of biochemistry and molecular biology, Vol. 1, 3rd Ed., CRC Press, Ohio 1976, 123–30
- [10] K. Nakamura, M. Aizawa, O. Miyawaki, Electroenzymology, Coenzyme Regeneration, Springer-Verlag, Berlin 1988
- [11] G. Richter, E. Weidlich, M. Wenzel, Bioelektroden als Sensoren und zur Stromversorgung implantierter medizinischer Geräte, BMFT Bericht T77–44 (1977)
- [12] F. v. Sturm, Elektrochemische Stromerzeugung, Chemische Taschenbücher, Band 5, VCH, Heidelberg 1965
- [13] W. R. Grove, On a new voltaic combination, Philos. Mag. 14 (1839), 127
- [14] J.-H. Klemme, Photoproduction of Hydrogen by Purple Bacteria: A Critical Evaluation of the Rate Limiting Enzymatic Steps, Zeitschrift für Naturforschung Vol. 48, Nr. 5/6 (1993), 482 ff.
- [15] A. Hildebrand, H. Wenck, S. Schwert, Modellversuch zur biotechnologischen Wasserstoffproduktion – Ein interdisziplinäres Projekt für den Chemieunterricht, MNU 49 (1996), 155–160
- [16] J. M. Orth, H. Wenck, Biochemische Brennstoffzellen im schulchemischen Experiment, CHEMKON 8 (2001), 138–142

CLB-Bezugsquellenverzeichnis

Das Bezugsquellenverzeichnis in der CLB ist ein schneller und bequemer Einkaufsnachweis für unsere Leser.

Bestellen Sie Ihren Eintrag per Fax: (0203) 73 851 65.

Bei kostenloser Wahl des Stichwortes berechnen wir pro Zeile nur € 4,50 (DM 8,80) plus MWSt.

HPLC – SMB – OSMOMETRIE



Seit 1962 entwickelt und vertreibt KNAUER Osmometer und Systemlösungen für die Chromatographie. Das sind fast 40 Jahre Erfahrung im technisch-wissenschaftlichen Bereich – eine solide Grundlage für eine hohe und gleichbleibende Qualität. Das heißt aber auch fast 40 Jahre Erfahrung im Umgang mit unseren Kunden – Quelle für neue Ideen und Verbesserungen und damit Fortschritt. Aber so, wie sich Zeiten und Gewohnheiten ändern, so ändern sich Ansprüche. Es war stets unser Ziel, diesen wachsenden und sich fortwährend wandelnden Anprüchen gerecht zu werden und unsere Kunden mit zuverlässigen und bedarfsgerechten Produkten zu bedienen. Dieses Ziel werden wir auch im Jahr 2001 nicht aus den Augen verlieren, dafür sorgt unter anderem unser bereits 1996 eingeführtes Qualitätsmanagement gemäß DIN EN ISO 9001. KNAUER ist schon seit Jahren ein Begriff, wenn es um hochwertige und zuverlässige Geräte und Systeme für die Mikro-, analytische oder präparative HPLC geht. So reicht die Palette vom kleinsten HPLC-System der Welt, dem CHANCE-System, bis hin zur großen SMB-Produktionsanlage, CSEP® C912, für die Gewinnung von Wertstoffen von bis zu



CHANCE – Das kleinste HPLC-System der Welt



SMB-Produktionsanlage CSEP C912

1.000 kg/Jahr. Zwischen diesen „Bereichsgrenzen“, bietet KNAUER eine solide Vielfalt an zuverlässigen Analysensystemen sowohl für die Methodenentwicklung als auch für die Routine in nahezu allen Bereichen der chemischen Analytik und Qualitätssicherung; GLP-konform und softwaregestützt!

Ein weiteres, etabliertes Arbeitsgebiet von KNAUER ist die Osmometrie. Hier bietet das Unternehmen

Etabliert: Osmometer



seit Jahren erfolgreich Osmometer für die Medizin, Physiologie, Chemie und die Polymerchemie an.

Wissenschaftliche Gerätebau
Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH
 D- 14163 Berlin (Zehlendorf)
 Tel.: +49 (0)30 809 727 0
 Fax.: +49 (0)30 801 50 10
 E-Mail: info@knauer.net
 Internet: www.knauer.net

KNAUER stellt aus

Besuchen Sie uns auf der „ACHEMA visits Australia“ in der Zeit zwischen dem 23.09. und dem 27.09.2001 in Melbourne oder besuchen Sie uns auf der BioTechnica in Hannover in der Zeit vom 9.10. bis zum 11.10.2001.

Wir freuen uns auf Ihren Besuch.

Herstellung und Verwendung von DNA-Mikroarrays

Dr. Röbbbe Wünschiers, Uppsala University, Dept. Physiol. Botany, Uppsala, Schweden; Dr. Thomas Zinn, Marchery-Nagel GmbH & Co. KG, Düren; Dr. Steffen Borzner, Philipps-Universität, FB Biologie/Botanik, Marburg

Die zunehmende Verfeinerung und Automatisierung von Methoden zur Bestimmung von Gensequenzen erlaubt die Entschlüsselung von Genomen der verschiedensten Organismen. Den Höhepunkt dieser Entwicklung stellt sicherlich die kürzlich veröffentlichte Sequenz der menschlichen Chromosomen dar. Damit wurde eine wesentliche Grundlage zur Untersuchung von Erkrankungen auf molekularer Ebene geschaffen. Neben der Kenntnis über die Organisation und Sequenz von Genen steht jetzt die Analyse der Regulation der Genaktivität, die Genexpression bzw. Transkriptionsanalyse, im Vordergrund. Wie verändert sich bspw. die Expression ausgewählter Gene bei einer Infektion oder Erkrankung? Oder anders gefragt: Kann man anhand der Genexpression erkennen, wie hoch das persönliche Risiko ist, an einer Krankheit wie z. B. Krebs zu erkranken? Derart komplexe Fragestellungen können nur mit einer Technologie bearbeitet werden, die es erlaubt, das Zusammenspiel der Expression vieler Gene simultan zu untersuchen. Die Biochiptechnologie, insbesondere die DNA-Chiptechnologie (DNA-Mikroarrays) bietet einen Ansatz dazu.



In der wissenschaftlichen Literatur ist der Begriff Biochip immer häufiger anzutreffen. Was sind Biochips? In der Regel bestehen Biochips aus einem Trägermaterial (der „Chip“), an das auf mikroskopisch engem Raum biologische Sonden („Bio“) gebunden sind. Je nach Anwendung können die Sonden DNA, RNA oder Proteine sein (Tab. 1). Die häufigsten Biochips sind zurzeit DNA-Chips, d. h., die Sonde besteht aus

DNA, die auch als DNA-Mikroarrays bezeichnet werden. Die Anwendung von DNA-Mikroarrays erlebt zurzeit einen Boom, insbesondere in der Molekularbiologie.

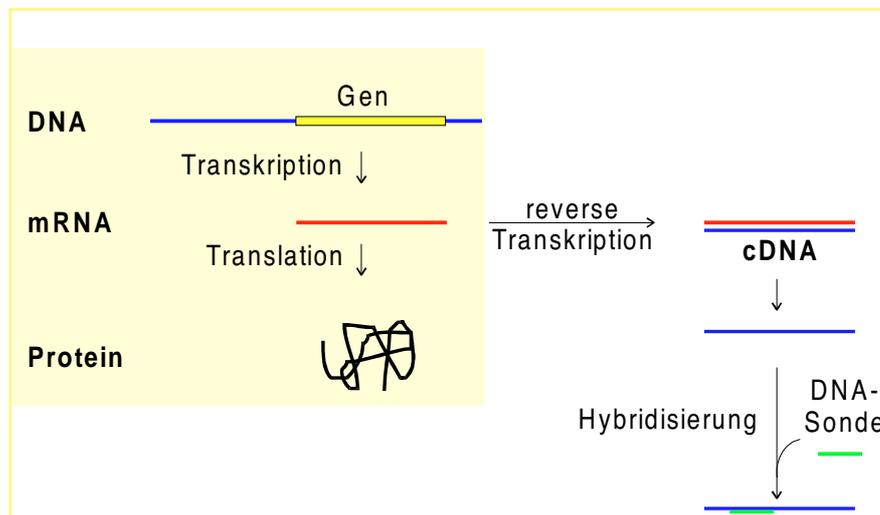
Eine wichtige Fragestellung in der molekulargenetischen Forschung betrifft die Expression von Genen. Die Genexpression beinhaltet alle Schritte, die von der DNA-Sequenz eines Gens zu dem entsprechenden Protein führen. Sie lässt sich in zwei Abschnitte unterteilen: die Transkription und die Translation (Abb. 1). Während der Transkription wird die genetische Information eines Gens von der DNA abgelesen und in die Form der mRNA (messenger-RNA, Boten-RNA) umgeschrieben. Während die DNA ein doppelsträngiges und stabiles Nukleinsäuremolekül ist, ist die mRNA ein einzelsträngiges Nukleinsäuremolekül und vergleichsweise instabil. Die Lebensdauer der mRNA in der Zelle beträgt in der Regel nur wenige Dekaminuten. Die Translation beschreibt die Überset-

zung der Information auf der mRNA in das entsprechende Protein. Dieser komplexe biochemische Prozess läuft an bestimmten Strukturen, den so genannten Ribosomen, ab.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, wird jede mRNA in das entsprechende Protein übersetzt. Das heißt, es kommt nur extrem selten vor, dass die mRNA gebildet, aber das korrespondierende Protein nicht synthetisiert wird. Daher reicht es in der Regel aus, die in der Zelle vorliegenden mRNA-Moleküle zu identifizieren, um auf die vorhandenen Proteine rückschließen zu können. Dies setzt allerdings voraus, dass die DNA-Sequenz und somit die mRNA-Sequenz der kodierten Proteine bekannt ist.

Dies war in früheren Zeiten selten der Fall und die Transkriptionsanalyse (Welche mRNA ist vorhanden?) beschränkte sich daher auf wenige einzelne Gene. Im Zeitalter der Genomsequenzanalysen hingegen ist die Sequenz aller Gene eines Organismus bekannt

Abb. 1: Schematische Darstellung der in den Zellen ablaufenden Genexpression (gelb unterlegt). Weiterhin sind die im Labor durchgeführte cDNA-Synthese (reverse Transkription) und deren Hybridisierung mit einer DNA-Sonde gezeigt (Abb. Röbbbe Wünschiers).



CLB-MEMORY

Die CLB-Beilage für Ausbildung in Chemie, Labortechnik,
Chemietechnik, Biologie und Biotechnik
Redaktion: R. Ellmer, Postfach 1247, 58207 Schwerte

Juli 2001

Die Entwicklung von Medikamenten Teil 2: Der lange Weg bis in die Apotheke



Dipl.-Biologin Bettina Furchheim, Meerbusch

Schüssel und Schloss sind gefunden, dank Screening, Kombinatorischer Chemie, Molecular Modelling und Bioinformatik. Doch funktioniert der Stoff beim Menschen? Zeigt er dort die gewünschte Wirkung? Was ist mit Nebenwirkungen? Das sind Fragen, die in verschiedenen Prüfungen erst noch geklärt werden müssen.

Die wenigen Stoffe, die am Ende einer solchen Recherche übrig bleiben, werden weiteren experimentellen Tests unterzogen. In Zellkulturen, an isolierten tierischen Organen, in einer Vielzahl biochemischer Versuche und mithilfe vieler anderer Methoden wird untersucht, ob die Substanzen die Wirkung haben könnten, die sich die Wissenschaftler erhoffen. Zudem werden die Leitstrukturen chemisch und pharmakologisch verbessert. Rund zwei Jahre dauert diese Phase der Optimierung, in der immer wieder chemische Abkömmlinge hergestellt und genau begutachtet werden. Nach dieser Stufe scheiden mindestens zwei Drittel der Leitsubstanzen ebenfalls aus.

Präklinische Entwicklung

In der nächsten Phase, der Präklinik, müssen die Forscher an den ausgewählten Stoffen genauer untersuchen, wie der Körper sie aufnimmt, wie sie die Funktion der Organe beeinflussen und wie der Körper sie verarbeitet. Sie gehen der Frage nach, wie lange die Wirkung anhält und forschen nach eventuellen unerwünschten Wirkungen. Einige der Untersuchungen auf dieser Entwicklungsstufe müssen zurzeit noch am Tier erfolgen.

Der Frage „Wie wird der Stoff im Körper transportiert und abgebaut, wenn er über längere Zeit verabreicht wird, wie es zum Beispiel bei chronischen Erkrankungen nötig ist?“ gehen Toxikologen nach. Sie untersuchen zudem bei umfassenden Sicherheitsprüfungen, ob – und wenn ja – ab welcher Konzentration der Wirkstoff giftig ist, ob er Nachkommen schädigt oder Veränderungen des Erbguts auslöst. Hierbei sind Tierversuche unumgänglich und auch gesetzlich vorgeschrieben. Der Anteil der Reagenzglasversuche beträgt, so der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), aber auch in der Toxikologie bereits rund 30 Prozent.

Klinische Prüfung – Phase I

Drei bis fünf Jahre nach dem Start des Forschungsprojektes testen klinische Pharmakologen zum ersten Mal an freiwilligen und gesunden Personen, ob der Mensch den Wirkstoff verträgt, wie sich der Stoff im Körper verteilt, wie er um-, abgebaut und ausgeschieden wird. Die Untersuchungen auf dieser Entwicklungsstufe, der „Phase I der klinischen Prüfung“, geschehen nach sorgfältiger Bewertung aller bisher ermittelten Daten. Vor jeder einzelnen Prüfung eines neuen Arzneimittels am Menschen wird das Votum einer unabhängigen Ethikkommission eingeholt. Sie besteht aus erfahrenen Medizinern, Theologen, Juristen und Laien. Diese Kommission wägt ab, ob die Prüfung aus ethischer, medizinischer und rechtlicher Sicht vertretbar ist.

Sechzig bis achtzig Probanden unterziehen sich jeweils einer Phase-I-Prüfung. Sie werden vorher von einem Arzt umfassend informiert und erhalten eine Aufwandsentschädigung für Zeit und die Unannehmlichkeiten (zum Beispiel einer Blutentnahme), die mit der Teilnahme an der Studie verbunden sind.

Klinische Prüfung – Phase II

In der Phase II der klinischen Prüfung widmen sich die Forscher ähnlichen Fragen wie in der Phase I. Nunmehr aber wenden sie das neue Arzneimittel bei Kranken an. Sie prüfen, ob es den gewünschten therapeutischen Effekt hat. Auch auf dieser Stufe nehmen die Patienten freiwillig und nach gründlicher Aufklärung an den Prüfungen teil. Am Ende der Phase II müssen für eine begrenzte Zahl von Patienten (100 bis 500) und eine begrenzte Behandlungsdauer (in der Regel vier bis sechs Wochen) genaue Vorstellungen darüber vorliegen, in welcher Dosierung das Arzneimittel wirksam und verträglich ist.

Klinische Prüfung – Phase III

In der letzten Phase der klinischen Prüfung vor der Zulassung, der „Phase III“, erproben Forscher und Ärzte das Arzneimittel an Tausenden von Patienten. In dieser Phase muss die Wirksamkeit nachgewiesen werden. Das Arzneimittel muss sich als unbedenklich bei längerer Anwendung erweisen. Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind zu dokumentieren. Außerdem vergleichen die Forscher die Wirkung des neuen Arzneimittels mit der von Standardpräparaten, die schon auf dem Markt sind. Gibt es kein Standardpräparat, muss das Arzneimittel gegenüber einem Präparat ohne Wirk-

stoff, einem Placebo, beweisen, dass es wirkt.

Zulassung

Waren alle diese Prüfungen erfolgreich, kann der Hersteller bei der zuständigen Behörde, das ist je nach Arzneimittel das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, das Paul-Ehrlich-Institut oder die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) in London, die Zulassung beantragen. Ohne diese darf er das neue Arzneimittel nicht auf den Markt bringen. Liegt die Zulassung vor, im weltweiten Durchschnitt elf Jahre nach dem Start des Projektes, steht das neue Medikament den Patienten zur Verfügung.

Die Forschung geht nach der Zulassung weiter. Können Dosierung und Darreichungsform verbessert werden? Wirkt das Arzneimittel auch gegen andere Krankheiten? Das sind Fragen, mit denen sich die Forscher nach der Zulassung beschäftigen.

Überwachung

Bei Forschung und Entwicklung verwenden die Hersteller größtmögliche Sorgfalt auf die Sicherheit des künftigen Arzneimittels. Doch absolute Sicherheit gibt es nicht. Sehr selten auftretende Nebenwirkungen zum Beispiel können selbst in großen Studien, an denen Tausende von Patienten teilnehmen, manchmal nicht erkannt werden. Ständig überwachen die Hersteller daher Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Medikamente auf dem Markt. Wenn sie von unerwünschten Nebenwirkungen und Zwischenfällen bei der Anwendung ihrer Arzneimittel erfahren, geben sie diese Information an die Behörden weiter und werden für die Sicherheit der Patienten aktiv. Über ein schnelles Warnsystem unterrichten die Hersteller in Abstimmung mit den Behörden die Ärzte und Apotheker.

Zehn bis zwölf Jahre brauchen die Forscher im Durchschnitt für die Entwicklung eines Arzneimittels: Von den ersten Schritten der Wirkstoffsuche bis zur Zulassung des Medikaments. Das kostet etwa 700 Millionen Mark. Aber der Aufwand lohnt sich. Denn erst für ein Drittel der 30000 bekannten Krankheiten gibt es passende Therapien.

Medizin der Zukunft

Die Medizin der Zukunft wird in einer individualisierten Therapie auf der Basis der Genomanalyse bestehen. Vorbei sind dann die Zeiten, wo alle Patienten bei einer Krankheit dieselben Medikamente bekamen.

Vor etwa einem Jahr wurde eine vorläufige Karte der menschlichen Erbanlagen vorgestellt. Daran waren das öffentlich geförderte Human Genome Project (HGP) und dessen größter Konkurrent, die Firma Celera Genomics, beteiligt. Doch die Sequenzierung des menschl-

Tierversuche: So wenige wie möglich, so viele wie nötig

Tierversuche sind ein unverzichtbarer Bestandteil der Pharmaforschung – aber auch der Pflanzenschutz- und Umweltforschung. Nur mit Hilfe des Tierversuchs konnten Medikamente beispielsweise zur Verhütung oder Therapie von Infektionskrankheiten entwickelt werden: gegen Pocken, Kinderlähmung, Diphtherie, Tuberkulose und viele andere. Eine ganze Reihe wichtiger Forschungsergebnisse der Gegenwart beruht auf Tierversuchen: die Entwicklung neuer Medikamente z. B. gegen Muskelschwund, Bluthochdruck, Herzerkrankungen, Schuppenflechte.

Trotz der Fortschritte in der Medizin können aber bis heute nur ein Drittel der rund 30 000 bekannten Krankheiten behandelt oder gar geheilt werden – nur ein Teil der Medikamente greift an der Ursache an. Die weitaus meisten – beispielsweise gegen Rheumaleiden (wovon allein 10 Prozent der Bevölkerung der Bundesrepublik betroffen sind), Multiple Sklerose (MS) und einige Krebserkrankungen – lindern nur die Symptome, können die Krankheit aber nicht heilen.

Soweit mit dem derzeitigen Stand der Technik möglich, werden Tierversuche heute durch Experimente mit Mikroorganismen (Bakterien, Hefen, Algen usw.), Zell- und Gewebekulturen, isolierten Organen oder physikalisch-chemischen Tests ersetzt.

Bei bestimmten wissenschaftlichen Fragen können die Wissenschaftler auf Tierversuche nicht verzichten. Selbst umfangreiche künstliche Testbatterien in Kombination mit modernsten Computerprogrammen sind nicht dazu geeignet, das Zusammenspiel von mehr als 1000 verschiedenen Typen von Zellen in über 100 Organen mit mehr als 10000 verschiedenen körpereigenen Wirkstoffen in einem lebenden Körper nachzuahmen. Die vielfältigen Wechselwirkungen, die dort auftreten, lassen sich nur im lebenden Organismus selbst untersuchen.

Ein großer Teil der Tierversuche ist zudem per Gesetz vorgeschrieben, um den Patienten größtmögliche Sicherheit zu garantieren. Behörden, Industrie und Tierschutzorganisationen suchen gemeinsam nach Möglichkeiten, die Zahl der Versuche zu verringern, ohne die Sicherheit für die Patienten zu beeinträchtigen.

Die Zahl der in Tierversuchen eingesetzten Tiere ist, so der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), seit 1989 auf etwa die Hälfte zurückgegangen. Davon sind 86 Prozent Ratten und Mäuse; 0,7 Prozent sind Hunde, Katzen und Affen. Menschenaffen wie zum Beispiel Schimpansen werden seit 1989 überhaupt nicht mehr eingesetzt.

Tierversuche dürfen nur an Tieren vorgenommen werden, die speziell zu diesem Zweck gezüchtet worden sind. Die pharmazeutische Industrie züchtet die Tiere selbst oder bezieht sie von staatlich zugelassenen Versuchstierzüchtern. Ausnahmen bedürfen der ausdrücklichen Genehmigung der Behörden. Auch die Genehmigung der Tierversuche und ihre Ausführung sind genau geregelt. Regierungspräsidien und Veterinärämter kontrollieren sie streng. Am Genehmigungsverfahren sind zudem Tierversuchskommissionen beteiligt. Ihnen gehören auch Vertreter von Tierschutzorganisationen an.

chen Genoms allein ist nicht das Ende, sondern erst der Anfang einer gewaltigen Aufgabe: Die Identifizierung und Lokalisierung aller Gene und das Verständnis, wie diese Gene mit Krankheiten zusammenhängen, um bessere Medikamente zu entwickeln.

Aufgrund von Unterschieden im Erbgut reagieren Patienten unterschiedlich auf ein und dasselbe Medikament. Mithilfe der Pharmakogenetik werden sich

individuelle genetische Profile aufklären lassen. Dann können maßgeschneiderte und somit hochwirksame Wirkstoffe für bestimmte Patientengruppen erforscht und entwickelt werden.

Zudem dürfte die Sequenzierung der Gene den Ärzten die Möglichkeit eröffnen, das spezielle Risikoprofil eines jeden Patienten zu ermitteln. Somit lassen sich genetisch mitbedingte Leiden früher erkennen und behandeln.

vier verschiedenen Liganden und nennen ein solches Kohlenstoffatom asymmetrisch. Auch andere Atome mit tetraedrisch ausgerichteten Bindungen wie z. B. N^+ können Asymmetriezentren sein. Bei n asymmetrischen C-Atomen gibt es 2^n Enantiomere (Stereoisomere). Das Paar solcher Kohlenstoffverbindungen nennt man Enantiomere (s. u.). Bei quadratischer Anordnung der vier Liganden um das Kohlenstoffatom könnte es keine Enantiomere geben.

In der gleichen Zeit baute *William Nicol* in Edinburgh (1849) das Nicolsche Prisma, mit dem linear polarisiertes Licht zur Verfügung stand. Die Tatsache, dass manche Naturstoffe die Polarisationsebene dieses Lichtes drehen konnten, wurde mit dem asymmetrischen C-Atom in Verbindung gebracht. *Louis Pasteur* (1822-1895) hatte die spiegelbildlichen Kristalle des Natriumammoniumtartrats von Hand sortiert und daraus zwei isomere Weinsäuren gewonnen, die sich nur im Drehsinn (+) oder (-), aber nicht im Drehwert unterscheiden.

Isomere sind Verbindungen mit gleicher Summenformel aber anderer Struk-

Kohlenstoffverbindungen im Raum Teil 1: Das asymmetrische Kohlenstoffatom

Dr. Wolfgang Werner, Münster

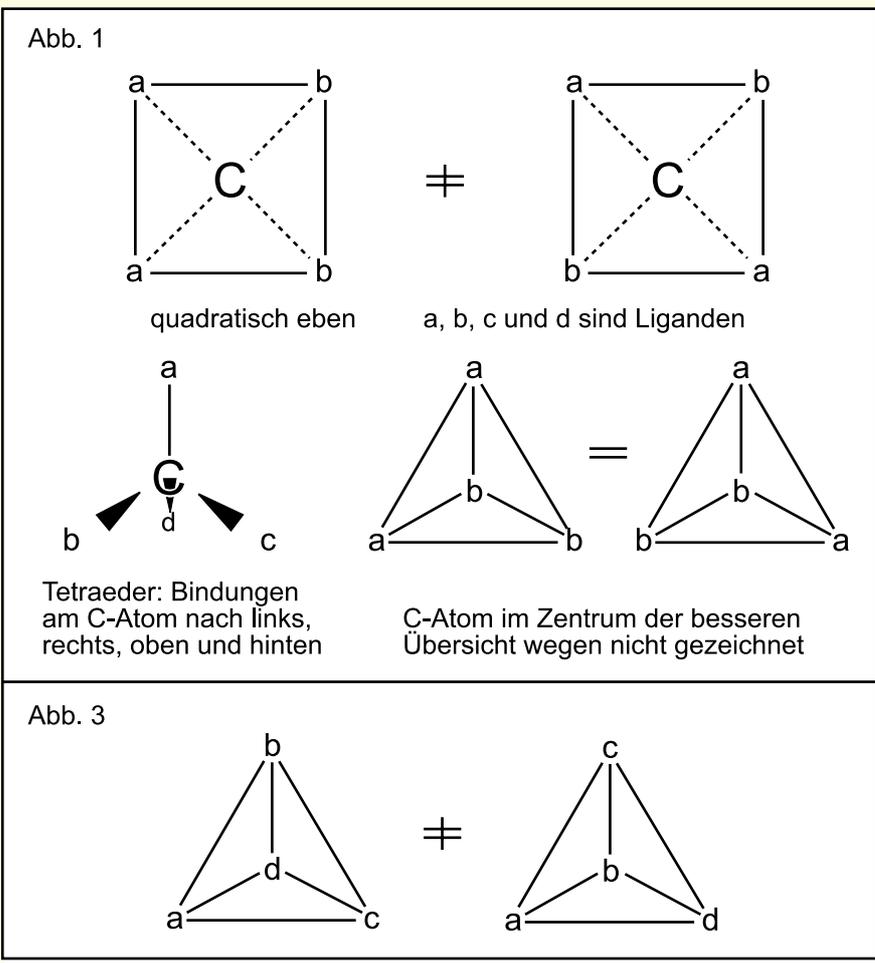
Der Begriff „organische Chemie“ wurde 1807 von *Berzelius* geprägt, da man annahm, dass Kohlenstoffverbindungen nur in pflanzlichen und tierischen Organismen gebildet werden können. Ihr stand die „unorganische“ Chemie gegenüber, aus der die heute anorganische Chemie wurde. Die französische Bezeichnung „chimie minérale“ beschreibt das Gebiet vom Ursprung des Forschungsgegenstandes her. Diese Einteilung wurde im Prinzip 1828 durch die Harnstoffsynthese von *Wöhler* durchbrochen, doch hat sich die Einteilung aus praktischen Gründen erhalten.

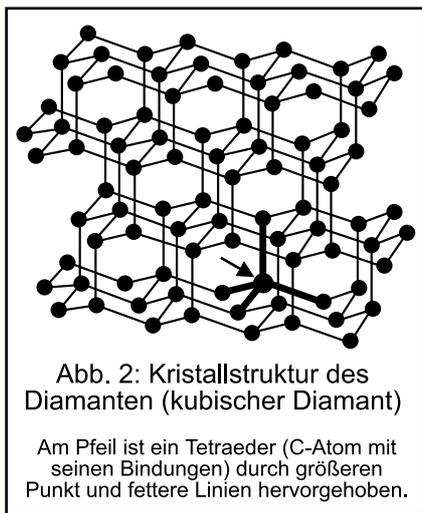
In der Regel werden Kohlenstoffverbindungen in der Papierebene dargestellt, d. h. in Büchern und Fachzeitschriften. Das Kohlenstoffatom ist vierbindig. Diese Eigenschaft hatte *Kekulé* 1858 postuliert, der dann 1865 auch die Benzolstruktur vorschlug. Diese beiden Anschauungen sind für uns heute Grundlagen der Chemie der Kohlenstoffverbindungen, waren aber zur Zeit ihrer Entdeckung nicht allgemein akzeptiert.

Der vierbindige Kohlenstoff müsste bei $2 + 2$ verschiedenen Liganden zu zwei verschiedenen Verbindungen führen, wenn die Verbindungen eben, d. h. quadratisch wären (Abb. 1). Da aber nur eine einheitliche Verbindung dieses Substitutionsmusters gefunden wurde, müssen die vier Bindungen des Kohlenstoffs in die vier Ecken eines Tetraeders (Abb. 1) zeigen. Ein Tetraeder ist ein Körper mit vier gleichen Flächen, d. h. eine Pyramide auf einem gleichseitigen Dreieck als Grundfläche. Verbindet man den tetraedrischen Kohlenstoff mit sich selbst, so erhält man das Raumgitter

des Diamanten (Abb. 2), des Minerals mit der größten Härte: In alle Raumrichtungen sind die Bindungen gleich, es gibt keine bevorzugte Richtung, die zur Spaltung des Kristalls entlang einer benachteiligten Richtung führen könnte.

Als Konsequenz der tetraedrischen Ausrichtung der vier Bindungen am Kohlenstoffatom erkannten *Le Bel* und *van t'Hoff* 1874 die Asymmetrie im Falle von



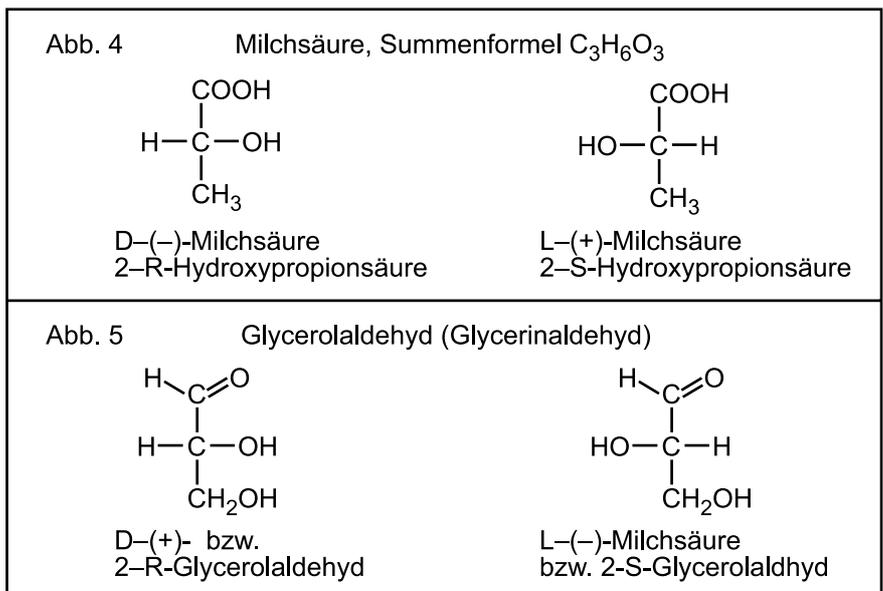


tur, d. h. die Anordnung der beteiligten Atome ist verschieden. Die Enantiomere sind Isomere mit einem asymmetrischen C-Atom. Da sie sich durch ihren Drehsinn unterscheiden, nennt man sie auch optische Antipoden oder Stereoisomere.

Heute bezeichnet man diese Asymmetrie nach einem Vorschlag von *Lord Kelvin* (1894) als Chiralität, d. h. Händigkeit von griech. *cheir* = Hand, da sich auch die beiden Hände weder durch Drehung noch durch Spiegelung zur Deckung bringen lassen.

Als Beispiel diene die 1780 von *Scheele* aus saurer Milch isolierte Milchsäure (Abb. 4). Bei der Milchsäuregärung bildet sie sich aus Glucose oder Lactose (Milchzucker). Sie ist charakteristisch für Sauerkraut. Diese Milchsäure ist die D-(-)-Milchsäure. Bei Sauerstoffmangel im Organismus wird durch Glucolyse aus Glucose weniger Energie gewonnen als bei der vollständigen Verstoffwechslung. Es entsteht die L-(+)-Milchsäure, die für den „Muskelkater“ verantwortlich ist. Häufig wird Milchsäure isoliert, die nicht optisch aktiv zu sein scheint, da sie leicht racemisiert, d. h. es wandeln sich D- und L-Konfiguration ineinander um. Es bildet sich ein Gemisch aus gleichen Teilen D- und L-Milchsäure, d. h. ein Racemat, in dem sich der Drehsinn zu Null kompensiert.

Die Bezeichnung D und L beziehen sich auf den Glycerinaldehyd (heute auch Glycerolaldehyd) (Abb. 5), dessen Konfiguration Dexter (rechts) bzw. Levo (links) von *Emil Fischer* (1852-1919) als Konvention zugeordnet wurde. Durch chemische Umwandlung einer Verbindung ohne Änderung der Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom in



eines der Enantiomeren des Glycerolaldehyds wurde die Zuordnung zur D- bzw. L-Reihe vorgenommen, es handelt sich um eine relative Konfiguration. Die Angabe (+) bedeutet, dass diese Verbindung die Schwingungsebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht; entsprechend (-) nach links.

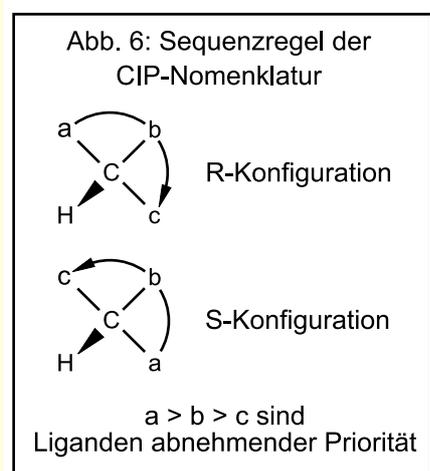
Beim Vergleich der Abbildungen 4 und 5 wird deutlich, dass die optische Drehung nicht aus der Konfiguration abgeleitet werden kann. Die absolute Konfiguration der beiden Glycerolaldehyde wurde später durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt und ist zufällig in Übereinstimmung mit der Konvention.

Eine relativ einfache Schreibweise von Enantiomeren, die auch heute noch angewendet wird, verdanken wir ebenfalls *Emil Fischer*: Das höchst oxidierte C-Atom wird am oberen Ende der senkrecht geschriebenen Formel angeordnet. Steht die dem Glycerolaldehyd entsprechende OH-Gruppe nach rechts, handelt es sich um die D-Konfiguration. Bei der L-Form wird die OH-Gruppe nach links geschrieben. In den Abbildungen 4 und 5 sind die Strukturformeln entsprechend der „Fischer-Projektion“ dargestellt. Besonders für die verschiedenen Zucker ist die Fischer-Projektion übersichtlich (s. a. Teil 3).

Die eindeutige Beschreibung der absoluten Konfiguration von Verbindungen mit einem asymmetrischen C-Atom gelingt mithilfe der CIP-Nomenklatur, die *R. S. Cahn*, *C. Ingold* und *V. Prelog* ab 1951 entwickelt haben. Sie ordnen die Liganden in der Reihenfolge ihrer Ord-

nungszahlen: Höchste Priorität hat der Ligand mit höchster Ordnungszahl. Man ordnet die Liganden am asymmetrischen C-Atom nach abnehmender Priorität, daher wird die CIP-Nomenklatur auch Sequenzregel genannt. Kann man auf diese Weise die 4 Liganden nicht in eine Reihenfolge bringen, werden die Atome der nächsten Sphäre mit einbezogen; so hat $-\text{CH}_2\text{OH}$ eine höhere Priorität als $-\text{CH}_3$. Bei Doppelbindungen wie z. B. in der Aldehydgruppe werden zwei CO-Bindungen gezählt.

Man ordnet das asymmetrische C-Atom in der Weise an, dass der Ligand mit der niedrigsten Priorität, meist Wasserstoff, vom Beobachter weg zeigt. Sinkt die Priorität der drei restlichen Liganden im Uhrzeigersinn, bezeichnet man die Konfiguration mit R; bei der Abnahme der Prioritäten entgegen dem Uhrzeigersinn handelt es sich um die S-Konfiguration (Abb. 6). In den Abbildungen



4 und 5 sind die Konfigurationen auch nach der CIP-Nomenklatur angegeben.

Setzt man ein Enantiomerenpaar, d. h. ein Racemat, wie es bei der Synthese anfällt, mit einer optisch aktiven Verbin-

dung (meist einem Naturstoff) um, so erhält man Diastereomere, das sind Verbindungen, bei denen ein asymmetrisches C-Atom identisch ist, das zweite entweder die R- oder S-Konfiguration besitzt. Da

sich Diastereomere in ihren physikalischen Eigenschaften (Siedepunkt, Schmelzpunkt) unterscheiden, ist dies der Schritt zur Trennung von Enantiomeren.

Auf die Prüfung trainieren

Nicht alle Lehrer oder Ausbilder sehen es gern, wenn die ihnen anvertrauten Lernenden für die Prüfung pauken. Doch das stört die Lernenden nicht, denn jeder von ihnen möchte schließlich die Prüfung bestehen – sogar gut bestehen. Daher werden Möglichkeiten gern genutzt, die die Angst vor der Prüfung nehmen, weil man die Technik kennt und sich dann sicherer fühlt. Was vor Jahrzehnten z. B. das „Prüfungsbuch für Chemielaboranten in Fragen und Antworten“ war, sind heute Sammlungen von programmierten Fragen, natürlich mit den Lösungen. Man konnte in den vergangenen Jahren z. B. abgelaufene Chemielaboranten-Prüfungssätze kaufen und damit auf die Prüfung trainieren. Dabei soll es vorgekommen sein, dass Lernende bei der einen oder anderen programmierten Frage wussten, an welcher Stelle die richtige Alternative steht, ohne die Frage und auch die Antwort verstanden zu haben. Das sind sicher Ausnahmen, und

dieser visuelle Effekt verliert an Bedeutung, wenn die Zahl der Fragen groß ist.

Eine große Zahl solcher Multiple-Choice-Übungsfragen, nämlich 7000, ist auf der CD-ROM **PharmaTrainer** enthalten, die bei der wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft erschienen ist (ISBN 3-8047-1846-9, DM 48,-). Zwar ist die CD für Pharmazeuten bestimmt, da sie aber Fragen aus Chemie, Physik, Biologie und Analytik enthält, kann sie auch von Lehrern, Ausbildern und Lernenden im Chemiebereich, also CLB-Lesern, genutzt werden. Die Fragen stammen aus Staatsexamen für Pharmazeuten der letzten 10 Jahre.

Die ausgeklügelte Handhabung der CD, also die Nutzung der Fragen, war mit ein Grund dafür, dass sie hier vorgestellt wird. Innerhalb der vier genannten Gebiete können Teilbereiche ausgewählt werden, in der Chemie unter anderen anorganische und organische Chemie und in der Analytik qualitative und quantitative Analyse. Die Festplatte wird übrigens nicht mit den vielen Fragen belastet; die

Fragen werden von der CD gelesen, und zwar nur von der Original-CD, nicht von einer kopierten CD (wir haben dies nicht nachgeprüft).

Es sind nicht nur die Gebiete wählbar, sondern auch die Zahl der Fragen, und man kann die vorherige Sitzung nochmal oder ein bestimmtes Examen laden oder kann dem Zufallsgenerator freien Lauf lassen. Eine weitere Wahl gibt es bei der Überprüfung der Antworten: sofort oder am Ende der Sitzung, wobei bei der sofortigen Überprüfung im Falle einer falschen Wahl die Soll-Wahl eingeblendet werden kann oder nicht.

Bei Software ist es oft nicht einfach, tief- und hochgestellte Zahlen darzustellen. Das liegt daran, dass die Entwickler von Programmiersprachen nicht in jedem Fall an Technik oder gar Chemie gedacht haben. Hier ist das Problem brauchbar gelöst. Gleiches gilt für die Indizes in den eingeblendeten Zeichnungen (Strukturformeln). Mancher Nutzer dieser Software wird sich jedoch hier und da bessere Formelbilder wünschen.

Labortipps (9)

Faltenfilter

Faltenfilter verwendet man für schnellere Filtrationen, da eine größere Filtrierfläche zur Verfügung steht. Ist mal kein Faltenfilter zur Hand, kann man es aus einem Rundfilter durch mehrfaches Falten herstellen: Kreis/Halbkreis/Viertelkreis usw. und anschließendes Auffalten.

Treibgas

In der qualitativen Analyse wird aus Carbonaten das Gas CO_2 entwickelt, das anschließend mit einer Lösung von $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (Barytwasser) zur Reaktion gebracht werden muss, z. B. in einem Gärröhrchen.

Schwierigkeiten ergeben sich bei nur kleinen Mengen CO_2 . Gibt man einige Zinkperlen zu der Reaktionsmischung Substanz + verdünnte Salzsäure, so entwickelt sich zusätzlich H_2 . Der Wasserstoff reagiert weder mit Carbonat, mit

CO_2 noch dem Barytwasser. Er verdrängt die Luft aus dem Reagenzglas (Totvolumen) und transportiert das CO_2 in und durch das Gärröhrchen.

Kristallkeime bei Lösungen

Manche Substanzen haben die Tendenz, übersättigte Lösungen zu bilden; die Substanz müsste längst ausgefallen, d. h. auskristallisiert sein. Der Grund ist meistens ein Fehlen von Kristallkeimen. Durch Reiben mit einem Glasstab an der Reagenzglaswand werden kleine Glassplinter gebildet, die als Kristallkeime dienen.

Bei dieser Technik besteht die Gefahr im Durchstoßen des Reagenzglasbodens. Besser ist es, sich aus konzentrierteren Lösungen unter idealen Bedingungen eine Suspension der Substanz herzustellen. Man taucht einen Glasstab zunächst in diese Suspension und danach in die Lösung, in der die Kristallisation ausfällt gelöst werden soll. Auch das langsame

Abkühlen einer gesättigten Lösung kann zur Kristallisation führen.

Kristallkeime bei Schmelzen

Schmelzen von Substanzen neigen manchmal zur Kristallisationsverzögerung. Als Kristallisationskeime sollte man über einige Spuren der kristallisierten Substanz verfügen, die man zur Auslösung der Kristallisation zur Schmelze gibt. Da die Kristallisationsverzögerung auch durch Verunreinigungen bewirkt werden kann, genügt teilweise die Behandlung mit einer geringen Menge eines geeigneten Lösungsmittels.

Umkristallisation

Bei dieser Reinigungsoperation für Feststoffe löst man zunächst in der geringstmöglichen Menge eines geeigneten Lösungsmittels bei Siedehitze. Zur Wahl des Lösungsmittels geht man von der Regel aus, dass darin ähnliche Gruppen vorhanden sein sollten wie in der Sub-

stanz, auch kann man die Polarität der Lösungsmittel (s. a. eluotrope Reihe bei der Chromatographie) als Orientierungshilfe verwenden. Die Möglichkeit der Entfernung von Lösungsmittelresten aus der umkristallisierten Substanz muß beachtet werden. Da die Substanzen meist in der Hitze besser löslich sind, versucht man das Lösen mit möglichst wenig Lösungsmittel in der Siedehitze vorzunehmen.

Durch den Rückflußkühler gibt man so viel weiteres Lösungsmittel hinzu bis zur Bildung einer klaren Lösung. Durch Einwiegen der Substanz und Abmessen der erforderlichen Menge Lösungsmittel erhält man Richtwerte für die Umkristallisation größerer Substanzmengen. Den ungelösten Rest trennt man auf jeden Fall ab.

Falls kein Heißwassertrichter zur Verfügung steht, um das Auskristallisieren während des Filtriervorgangs und damit das Verstopfen des Filters zu vermeiden, heizt man den Filtertrichter/den Büchner-

trichter bzw. die Glasfritte im Trockenschrank vor. Der abgetrennte Rest wird z. B. dünn-schichtchromatographisch auf seine Zusammensetzung untersucht. Im Idealfall handelt es sich um die Verunreinigung, die man abtrennen wollte. Sie ist in diesem Fall weniger löslich in dem gewählten Lösungsmittel als die zu reinigende Substanz.

Die klare heiße Lösung läßt man abkühlen, evtl. auch unter externer Kühlung. Dabei kristallisiert die Substanz aus, da sie in der Regel in der Kälte weniger gut löslich ist.

Ein grober Fehler ist die Verwendung von zu viel Lösungsmittel: Die Substanz kristallisiert nicht wieder aus, da auch bei Absenkung der Temperatur die Sättigungsgrenze nicht erreicht bzw. überschritten wird. Durch Wiederholen der Umkristallisation wird die Reinigung weiter verbessert.

Vor 100 Jahren war die Umkristallisation bis zur Konstanz des Schmelzpunktes ein Reihheitskriterium.

Flammenfärbung – mal anders

Die angesehene Zeitschrift „Journal of Chemical Education“ veröffentlicht schon seit Jahrzehnten in der Serie „Tested Demonstrations“ Versuchsbeschreibungen. Alle von Autoren eingesandten Vorschriften werden von einem anderen Autor in der Praxis überprüft, und nur wenn ein Versuch zuverlässig funktioniert, wird er veröffentlicht.

Im diesjährigen Maiheft des Journals wurde auf Seite 640 „A Dramatic Flame Test Demonstration“ veröffentlicht. CLB-Memory hat den Versuch nicht durchgeführt, denn er wurde ja bereits geprüft, wird möchten diesen Versuch aber vor allem Ausbildern und Lehrern zur Kenntnis bringen.

Prinzip

Es werden Lösungen von verschiedenen Verbindungen in Methanol mit einer Sprühflasche in eine Flamme gespritzt.

Sicherheitshinweise

Der Versuch sollte *nur in einem Abzug* durchgeführt werden, und ein entstehender Rauch sollte nicht eingeatmet werden. Zuschauer, und für die wird das Experiment gemacht, sollten einen Mindestabstand von 2 m einhalten.

Material

Es wird ein Meker-Brenner benötigt. Ein solcher Brenner erzeugt über dem Rohrende eine breite Flamme. Wahrscheinlich gelingt das Experiment bei anderen Brennern ähnlich gut.

Die Autoren verwenden sieben Verbindungen. Die beobachtbare Flammenfärbung ist in der folgenden Liste mit angegeben:

NaCl	Gelb
SrCl ₂	Rot-Orange
LiCl	Rot
KCl	Violett
CuCl ₂ · 2 H ₂ O	Grün
CaCl ₂ · 2 H ₂ O	Rot-Orange
H ₃ BO ₃	Grün

Jeweils 5 g der Verbindung werden in einer Sprühflasche (spray bottle) mit 200 ml Methanol geschüttelt, so dass eine gesättigte Lösung entsteht bzw. eine Methanol-Salz-Mischung verbleibt. Das Röhrchen, das beim Sprühen die Lösung nach oben befördert, sollte nicht bis auf den Boden reichen, damit es durch ungelöstes Salz nicht verstopft wird.

Bei den sieben Sprühflaschen dürfen nicht die üblichen Spritzflaschen verwendet werden, wie sie zur Aufbewahrung von destilliertem Wasser und zum Auswaschen von Niederschlägen eingesetzt werden. Aus der Abbildung im Journal

Zentrifuge

Bei der Zentrifugation wird die Schwerkraft auf die suspendierten Partikel erhöht; sie werden dadurch zur Sedimentation gebracht. Auf diese Weise können kleinere Mengen verlustfreier durch die Filtration abgetrennt werden. Es muss darauf geachtet werden, dass das Gewicht des Zentrifugenglases mit der zu trennenden Suspension durch ein Gegen-gewicht kompensiert wird. In die laufende Zentrifuge darf mit der Hand wegen erheblicher Verletzungsgefahr nicht gefaßt werden! Die laufende Zentrifuge sollte man nicht plötzlich anhalten, da dadurch der Inhalt des Zentrifugenglases herauschwappen kann und die Zentrifuge verunreinigt. Nach dem Auslaufen der Rotation der Zentrifuge dekantiert man die überstehende klare Flüssigkeit ab, ohne den Bodensatz aufzuwirbeln. Ist der Bodensatz von Interesse, spült man ihn mit wenig demineralisiertem Wasser aus dem Zentrifugenglas.

Dr. Wolfgang Werner, Münster

geht hervor, dass es sich um Sprühflaschen handelt, wie sie zum Aufspritzen eines Nebels von Reinigungsflüssigkeit auf zu reinigende Glasflächen verwendet werden.

Das Experiment

Wird aus einer Sprühflasche der Alkohol in die Flamme gesprüht, so entsteht „a large ball of colored fire“. Bei abgedunkeltem Raum ist das Schauspiel noch besser zu sehen. Man kann sich gut vorstellen, dass die Wirkung erhöht wird, wenn zwei Personen nebeneinander (nicht gegeneinander!) mit verschiedenen Methanol-Salz-Mischungen auf die Meker-Brenner-Flamme „feuern“. Niemals dürfen sich in der Sprührichtung Personen befinden!

Das Experiment sollte nur von einem erfahrenen Experimentator durchgeführt werden. Er allein trägt die Verantwortung.

Die sieben Sprühflaschen können aufbewahrt werden. Bilden sich am Ausgang der Sprühflaschen Verkrustungen, so können diese mit Wasser abgewaschen werden.

Für Seite M 56: 1 e; 2 a, b, c, d; 3 a; 4 a; 5 b; 6 c, d; 7 b, d, e; 8 d; 9 e; 10 d; 11 c, e; 12 a; 13 d; 14 c; 15 d; 16 b, d.

Die EN-Werte und ihre Historie

Teil 6: Die erste Intervallskala der Elektronegativität

Paulings Untersuchungen der Bindungsenergien einfacher Moleküle

Vergleiche der Eigenschaften von Molekülen der Struktur A-B mit den Eigenschaften der symmetrischen Analogen A-A und B-B gehören zu den wichtigsten Betrachtungen der Chemie. Es wurden viele Versuche unternommen, für einzelne Stoffeigenschaften derartige Zusammenhänge mathematisch zu erfassen. Pauling betrachtete in dieser Absicht die Bindungsenergien der Strukturen A-B, A-A und B-B und verglich sie in naheliegender Weise:

„Since a normal covalent bond A-B is similar in character to the bonds A-A and B-B, we expect the value of the bond energy to be intermediate between the values for A-A and B-B. [...] we assume that the arithmetic mean of the two bond energy values $D(A-A)$ and $D(B-B)$ is the energy of the normal covalent bond between the unlike atoms A and B.“ (The Nature of the Chemical Bond 1948, 48).

„Normale“ kovalente Bindungen findet man jedoch nur zwischen sehr nahe miteinander verwandten Radikalen. Beispielsweise ist in dieser Hinsicht das Chloratom dem Bromatom nahe verwandt. Die Energien der Bindungen zwischen unähnlichen Radikalen weichen oft erheblich von den berechneten Energien „normaler“ Kovalenzbindungen ab; in den allermeisten Fällen sind diese Abweichungen positiv. Die Abweichungen kommen durch Wechselwirkungen der Bindungspartner aufeinander zustande. Die Wechselwirkungen sind um so größer, je unterschiedlicher die verbundenen Radikale sind. Mit anderen Worten: Die Radikale A und B sind um so unähnlicher, je größer $\Delta(A-B)$ ist:

$$\Delta(A-B) = D(A-B) - [D(A-A) + D(B-B)]/2$$

Pauling erkannte, welches Ähnlichkeitskriterium der Bindungspartner in diesem Fall maßgebend ist:

„[...] it was pointed out that the values of $\Delta(A-B)$, the difference between the energy $D(A-B)$ of the bond between two atoms A and B and the energy expected for normal covalent bond, assumed to be the arithmetic mean of the bond energies $D(A-A)$ and $D(B-B)$, increase as the two atoms A and B become more and more

unlike with respect to the qualitative property which the chemist calls electronegativity, the power of an atom in a molecule to attract electrons to itself.“ (The Nature of the Chemical Bond 1948, 58).

Der Begriff „Elektronegativität“ war längst in der Chemie für qualitative Betrachtungen gebräuchlich, er wurde von J. J. Berzelius geprägt. Über die auf ihn zurückgehende Rangskala der Elektronegativität wurde in den Teilen 2 bis 5 dieser Aufsatzreihe berichtet.

Die Gewinnung der EN-Werte

Pauling machte es sich zur Aufgabe, aus den $\Delta(A-B)$ -Werten die Quantitäten $X(A)$ und $X(B)$ zur zahlenmäßigen Erfassung der Elektronegativitäten von A und B zu gewinnen, nämlich die EN-Werte von A und B. Er führte die berühmt gewordenen, jedoch manchmal heftig kritisierten Ausgleichsrechnungen durch.

„It has been found possible to formulate an electronegativity scale of the elements by the analysis of the Δ values given by the single bond energies. [...] It is seen on inspection that the values of Δ do not satisfy an additivity relation; the cannot be represented of terms characteristic of the two atoms in the bond. However, the square roots of the Δ values do satisfy approximately a relation of this sort.“ (The Nature of the Chemical Bond 1948, 58).

Pauling definierte im Jahre 1932:

$$\Delta(AB) = [X(A) - X(B)]^2$$

Dabei sollen die Δ -Werte in Volt gemessen sein.

Besonderheiten bei H und F

Da sich mit Paulings Definitionsgleichung nur Differenzen der Elektronegativitäten von zwei verschiedenen Elementen berechnen lassen, musste willkürlich ein Fixpunkt festgelegt werden. Bei seinen ersten Betrachtungen legte Pauling für das Wasserstoffatom per Definition den EN-Wert Null fest. Daraus ergab sich die auf Tafel 2 gezeigte Elektronegativitätsreihe.

Pauling stellte 1932 fest: „Fluorine and oxygen are by far the most electronegative atoms, with fluorine much more electronegative than oxygen. The series C, N, O, F is almost uniform. Fluorine is much more electronegative than the other halogens, and deserves to be classed by itself as a superhalogen. OF_2 should be called oxygen fluoride, and Cl_2O chlo-

rine oxide, the more electronegative element being written last. In nitrogen trichloride, NCl_3 , nitrogen and chlorine are neither positive nor negative, the bonds being normal covalent bonds, and the molecule the best example of normal covalent molecule that we have, other than the symmetrical molecules.“

Tafel 2: Erste EN-Werte

A	$X(A)$ in $(eV)^{1/2}$
F	2,00
O	1,40
N	0,95
Cl	0,94
Br	0,75
C	0,55
S	0,43
I	0,40
P	0,10
H	0,00

Paulings berufliche Entwicklung aus der Sicht von M. F. Perutz

„Like Michael Faraday, Linus Pauling was born poor; he struggled at menial jobs to support himself at high school and while studying for a degree in chemical engineering at the Oregon Agricultural College. All the same, he became interest in the electron theory of valence when he was only eighteen, and after this he ‘continued to hope that the empirical information about the properties of substances could eventually be encompassed in a theory of the structure of molecules’. Fulfillment of his hope began to take shape in 1926 when he spent a postdoctoral year at Munich with Gernay’s greatest teacher of theoretical physics, Arnold Sommerfeld [...]. Having absorbed what knowledge he could in Munich, Pauling next went to Zürich to work with Schrödinger himself, but found his stay disappointing, because Schrödinger liked to work all by himself and took little notice of him. Pauling then returned to the California Institute of Technology at Pasadena where he had taken his doctoral degree and started his work on the nature of the chemical bond.“ (Structural Biology 1 [1994], 667).

Es ist wahrscheinlich, daß Pauling in München mit Fajans zusammentraf und seine Theorien über die Natur chemischer Bindungen kennenlernte (vgl. Teil 5). Darauf soll später eingegangen werden.

Harald Richter, Wuppertal

Chemie- und Physik-Sektor programmiert geprüft ■ ■ ■ ■ ■

Es kann mehr als eine Antwort richtig sein.

1. Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- Beim radioaktiven Zerfall können α -Partikel austreten.
- Beim radioaktiven Zerfall können β -Partikel austreten.
- Beim radioaktiven Zerfall kann γ -Strahlung auftreten.
- Beim radioaktiven Zerfall entsteht ein neues Element mit einer anderen Ordnungszahl.
- Beim radioaktiven Zerfall ist die Aussendung von jeder Partikelart von einer Verringerung der Atommasse begleitet.

2. Ein Zinkstab taucht in eine wässrige Kupfersulfatlösung. Was passiert?

- Es läuft folgende Reaktion ab:
 $\text{Zn} + \text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Zn}^{2+} + \text{Cu}$
- Zink löst sich.
- Kupfer scheidet sich ab.
- Die Blaufärbung der Lösung verschwindet mit der Zeit.

3. Welches der folgenden Metalle setzt aus Säuren keinen Wasserstoff frei?

- Quecksilber
- Zink
- Aluminium
- Calcium
- Natrium

4. Bei welcher der angegebenen Temperaturen löst sich die größte Menge Kohlenstoffdioxid in einer bestimmten Menge Wasser? Der Druck des Gases ist in allen Fällen gleich.

- 1 °C
- 4 °C
- 50 °C
- 100 °C

5. Was sind Nitrite?

- Salze des Ammoniaks
- Salze der salpetrigen Säure
- Salze der Salpetersäure
- Salze der Stickstoffwasserstoffsäure

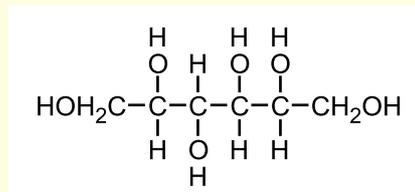
6. In welchen der folgenden Fälle tritt die fett gedruckte Substanz als Reduktionsmittel auf?

- $\text{Cu} + \text{N}_2\text{O} \rightarrow \text{CuO} + \text{N}_2$
- $\text{H}_2\text{S} + \text{Cl}_2 \rightarrow 2 \text{H}^+ + 2 \text{Cl}^- + \text{S}$
- $\text{ZnO} + \text{CO} \rightarrow \text{Zn} + \text{CO}_2$
- $3 \text{CuO} + 2 \text{NH}_3 \rightarrow 3 \text{Cu} + \text{N}_2 + 3 \text{H}_2\text{O}$

7. Welche der folgenden Hydroxide sind amphoter?

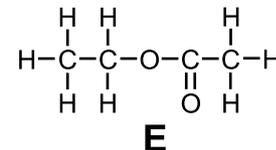
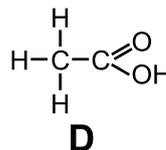
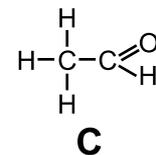
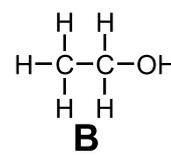
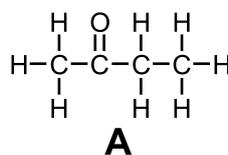
- $\text{Ni}(\text{OH})_2$
- $\text{Zn}(\text{OH})_2$
- $\text{Fe}(\text{OH})_3$
- $\text{Al}(\text{OH})_3$
- $\text{Pb}(\text{OH})_2$

8. Die abgebildete Strukturformel ist die von Sorbit. Welche Aussage ist falsch?



- Sorbit hat zwei primäre OH-Gruppen.
- Sorbit hat vier sekundäre OH-Gruppen.
- Sorbit hat vier asymmetrische C-Atome.
- Sorbit ist eine Aldose.

9. Welche der folgenden Strukturformeln ist die eines Esters?



- Formel A
- Formel B
- Formel C
- Formel D
- Formel E

10. Bei welcher Titration benötigt man in der Regel keinen Indikator?

- Titration mit Iodlösung
- Titration mit einer Säure
- Titration mit einer Lauge
- Titration mit Kaliumpermanganat

11. Welche der folgenden Polymere werden nicht durch Polymerisation, sondern durch Polykondensation hergestellt?

- Polyvinylchlorid
- Polyethylen
- Polyamid
- Polystyrol
- Polycarbonat

12. Welche Methode ist die älteste instrumentelle Analysenmethode?

- Potentiometrie
- Gaschromatographie
- HPLC
- AAS
- Kapillarelektrophorese

13. Welche Aussage zum Thema Wasser ist falsch?

- Der Rhein ist Deutschlands wasserreichster Fluss.
- Über 95 % der Gesamt-Wassermenge der Erde sind Meerwasser.
- Unter Gesamthärte eines Wassers versteht man die Stoffmengenkonzentration an Calcium- und Magnesiumionen in mmol/l.
- Der pH-Wert von Trinkwasser ist immer 7,0.

14. 1 Liter eines idealen Gases hat eine Temperatur von 27 °C. Es wird bei konstantem Druck auf 297 °C erhitzt. Welches Volumen hat das Gas dann?

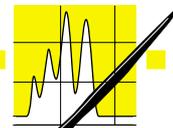
- 1,1 Liter
- 1,4 Liter
- 1,9 Liter
- 3,4 Liter

15. Eine Gleichstromquelle hat einen inneren Widerstand von 3 Ω . Im Stromkreis befindet sich ein Widerstand von 7 Ω , und es wird eine Stromstärke von 1,5 A gemessen. Welche Spannung liefert die Stromquelle?

- 4,5 V
- 6 V
- 10,5 V
- 15 V

16. Es sind fünf Strahlungen mit unterschiedlichen Wellenlängen aufgeführt. In welchen Zeilen stehen die mit der kleinsten und der größten Wellenlänge?

- rotes Licht
- infrarotes Licht
- ultraviolettes Licht
- Gammastrahlen
- Röntgenstrahlen



AUFSÄTZE

AUFSÄTZE

Anwendungsgebiete	Sonden
Genexpressionsanalyse; "Expression proiling" Analyse von Mutationen und Polymorphismen; Vergleichende genomische Analyse	DNA (Oligonukleotide, c DNA, amplifizierte genomische DNA
Gewebespezifische Expressionsanalysen	RNA
Identifizierung von Wechselwirkungen zwischen Nukleinsäuren und Proteinen	Reptide, Proteine
Antikörper / Antigen Wechselwirkungen	Antikörper

Tab. 1:
Beispiele für Biochips und ihre Verwendung

Technologie	Dichte; Spotgröße	Bemerkungen
Photolithographische Methode	>106 Proben/cm ² ; >10 μm	Photolithographische Entfernung von Schutzgruppen oder einer Schutzschicht mit anschließender Kopplung
Piezoelektrischer Transfer	ca. 1000 Proben/cm ² ; >50 μm	Ink-Jet Prinzip, erlaubt Aufnahme und aktive Dispensierung von Subnanoliter Mengen
Split-Pin-Verfahren	ca. 1000 Proben/cm ² ; >50 μm	Passiver Transfer; Transfervolumen richtet sich nach Form und Beschaffenheit der Nadeln
Ring and Pin	ca. 1000 Proben/cm ² ; >50 μm	Passiver Flüssigkeitstransfer

Tab. 2:
Übersicht zu gängigen Verfahren zur Herstellung von DNA-Chips

und ihre Transkription lässt sich mithilfe von DNA-Mikroarray parallel untersuchen. Doch Genomsequenzen sind nicht die einzige Informationsquelle, die genutzt werden kann. Häufig werden auch so genannte cDNA-Bibliotheken (complementary-DNA, komplementäre DNA) verwendet. Sie werden erstellt, indem die gesamte mRNA einer Zellpopulation isoliert und, zur leichteren Handhabung, in DNA umgeschrieben wird (Abb. 1). Allerdings repräsentiert eine cDNA-Bibliothek nur die mRNAs, die unter den gegebenen Umweltbedingungen transkribiert waren, als die mRNA isoliert wurde. Der entscheidende Schritt bei der Transkriptionsanalyse (oft auch als Expressionsanalyse bezeichnet) ist die Synthese spezifischer Sonden, die in DNA-Hybridisierungsexperimenten verwendet werden können.

■ DNA-Hybridisierungen

Das methodische Herz der Transkriptionsanalyse von Genen und damit von DNA-Mikroarrays ist die DNA-Hybridisierung. Die Hybridisierung von DNA ist die Aneinanderlagerung zweier einzelsträngiger DNA-Moleküle aufgrund der Watson-Crick-Basenpaarung. Bei der herkömmlichen Transkriptionsanalyse wird die mRNA einer Zellpopulation isoliert, auf einem Agarosegel der Größe nach aufgetrennt und auf einer Membran immobilisiert (Northern-Blot): Lange mRNA-Moleküle befinden sich auf der einen Seite der Membran, lange hingegen auf der anderen. Um zu testen, ob ein Gen transkribiert (expremiert) wurde, wird die Membran in eine Pufferlösung getaucht, welche eine z. B. mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierte DNA-Sonde enthält. Die DNA-Sonde ist ein

einzelsträngiges Oligonukleotid, besteht also aus etwa 20–100 Basen. Die Sequenz der Sonde ist komplementär zu einem Abschnitt der zu analysierenden mRNA und hybridisiert mit dieser auf der Membran (Abb. 1). Anschließend kann die gebundene und markierte Sonde sichtbar gemacht werden.

Bei DNA-Mikroarrays wird dieses Verfahren umgekehrt [1]. Nicht die mRNA, sondern die Sonde wird an eine Matrix gebunden. Zudem wird nicht die Sonde, sondern die mRNA bzw. cDNA mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert (Abb. 2). Der entscheidende Vorteil der DNA-Mikroarrays ist aber, dass nicht eine, sondern

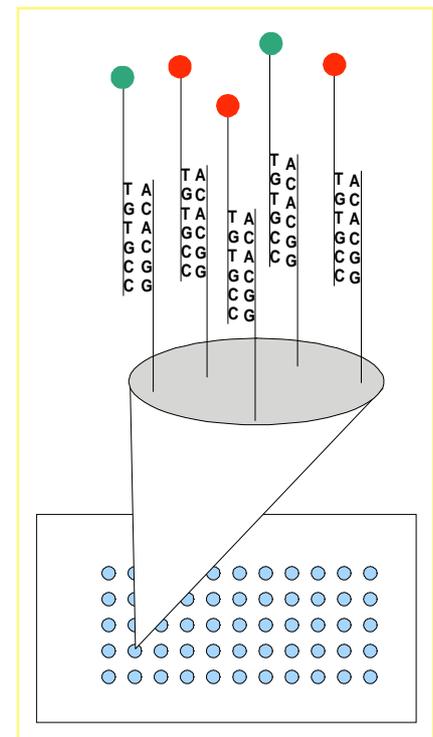


Abb. 2:
Darstellung eines einzelnen Spots auf einem DNA-Mikroarray. Dargestellt ist eine kompetitive Hybridisierung. An die Sonden binden cDNA-Moleküle von zwei verschiedenen mRNA-Präparationen (z. B. Probe/Kontrolle; gesund/krank). Die cDNA (also mRNA) mit dem roten Fluoreszenzfarbstoff ist in größerer Menge vorhanden (Abb. Catherine Wünschiers).

Oberfläche bzw. Aktivierung oder Substrat	Weitere Verarbeitung	Bemerkungen
Aldehydgruppen	Reduktion mit Natriumborhydrid	
Aminosilane	UV, Hitzebehandlung	
Poly-L-Lysine	UV, Hitzebehandlung	
Epoxy Aktivierung		
Streptavidin		für Biotin markierte DNA-Fragmente
Phenole		

Tab. 3: Verfahren zur Immobilisierung von DNA auf Glasträgern zur Herstellung von DNA-Mikroarrays

mehrere Tausend unterschiedlicher Sonden gleichzeitig an die Matrix des DNA-Mikroarrays gebunden sind. Jede einzelne Sonde bildet einen Spot, der mindestens einige Dutzend Mal dieselbe Sonde enthält. Dies hat mehrere Vorteile: Zum einen ist die Signalstärke der hybridisierten mRNA pro Spot höher und zum anderen können kompetitive Hybridisierungen durchgeführt werden (Abb. 2 und 3).

Herstellung von DNA-Mikroarrays

Bei DNA-Mikroarrays handelt es sich um eine hochdichte, rasterförmige

Anordnung von DNA-Molekülen auf einem Trägermaterial. Jeder Punkt oder Spot entspricht einer DNA-Sonde für ein spezifisches zu analysierendes Gen (Abb. 2). Je nach Herstellungsverfahren sind DNA-Mikroarrays mit einer unterschiedlichen Anzahl und Dichte von DNA-Sonden belegt (Tab. 2). In einem Hybridisierungsexperiment können damit Unterschiede in der Expression Tausender Gene simultan untersucht werden (Abb. 3).

Bei den auf die Chipträger aufzubringenden DNA-Molekülen handelt es sich überwiegend um Oligonukleotide, wie cDNA-Bibliotheken oder amplifizierte PCR-Produkte, die einige

Dutzend Basen lang sind [2]. Bei der Verwendung von Oligonukleotiden können diese in situ auf dem Trägermaterial synthetisiert oder nach ihrer Synthese auf das Trägermaterial aufgebracht werden. Als Trägermaterialien haben sich im Wesentlichen planare Glas- oder Kunststoffträger oder auf Membranen basierende Trägermaterialien durchgesetzt [3]. Diese sind mit verschiedenen Oberflächensubstraten versehen, die eine Immobilisierung der aufgetragenen DNA-Moleküle ermöglichen (Tab. 3).

In-situ-Synthese von DNA-Sonden

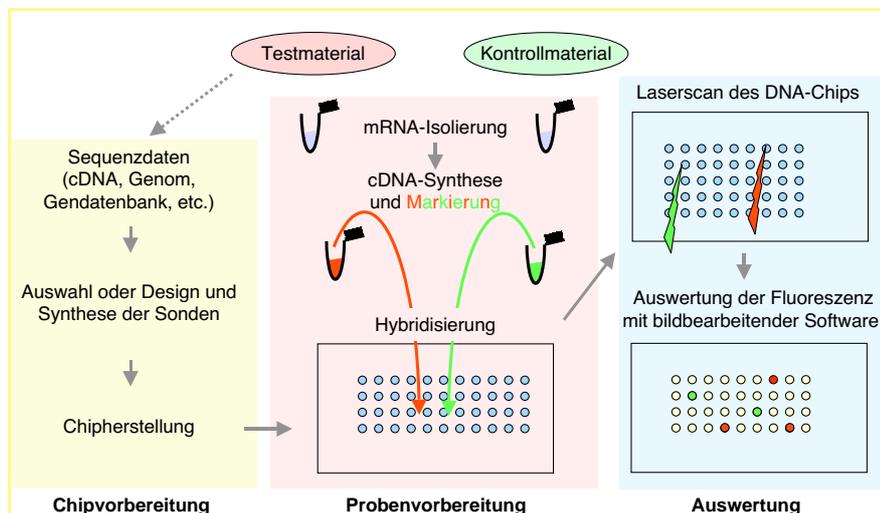
Bei der In-situ-Synthese von Oligonukleotiden auf der Chipoberfläche verwendet man photolabile Schutzgruppen (photolithographisches Verfahren) [4, 5]. Zu Beginn der Synthese liegen alle Moleküle mit dieser photolabilen Schutzgruppe auf der Oberfläche des Trägers vor (Abb. 4). Nach Aufbringen einer Lochmaske und anschließender Bestrahlung erfolgt eine positionsspezifische Aktivierung durch die Abspaltung der „offen“ liegenden Schutzgruppen im Bereich der Löcher. Die durch die Maske abgedeckten Bereiche werden dagegen nicht aktiviert und somit dem nachfolgendem Kopplungsschritt entzogen.

Durch das sequenzielle Aufbringen unterschiedlicher Lochmasken und die nachfolgenden Syntheseschritte können Oligonukleotide von ca. 20–25 Nukleotiden Länge synthetisiert werden. Bei einer erreichbaren Lochgröße von 10 µm können bis 106 Oligonukleotidsonden pro cm² synthetisiert werden.

Eine Beschränkung in der Synthese ergibt sich daraus, dass jeder Schritt lediglich mit einer Kopplungseffizienz von ca. 95 % erfolgt [6]. Rechnerisch ergibt sich, dass bei einer Oligonukleotidlänge von 25 Nukleotiden lediglich ein Drittel der Moleküle der gewünschten Sequenz entsprechen. Durch Optimierungen der Schutzgruppen- und Synthesechemie können inzwischen Kopplungseffizienzen von bis 99 % erreicht werden, jedoch ist die Länge der in situ synthetisierten Oligonukleotide beschränkt.

Der relativ hohe Anteil an verkürzten, nicht erwünschten Abbruchproduk-

Abb. 3: DNA-Mikroarrays. Ausgehend von Sequenzdaten erfolgen die Synthese der DNA-Sonden und die Produktion des DNA-Mikroarrays (Chipvorbereitung). Aus dem zu untersuchenden Testmaterial und einem Kontrollmaterial werden mRNA isoliert, während der cDNA-Synthese mit zwei verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen markiert, vereinigt und mit dem DNA-Mikroarray hybridisiert (Probenvorbereitung). Zur Analyse des Chips wird die Fluoreszenzemission der jeweiligen Farbstoffe mit einem Laserscanner ermittelt und überlagert. In der resultierenden Falschfarbendarstellung repräsentiert ein roter Spot ein stärkeres Hybridisierungssignal der Sonde mit dem Testmaterial, ein grüner dagegen ein stärkeres Signal mit dem Kontrollmaterial. Gelbe Spots repräsentieren eine gleichmäßige Hybridisierung mit beiden Proben (Abb. Röbbé Wünschiers).



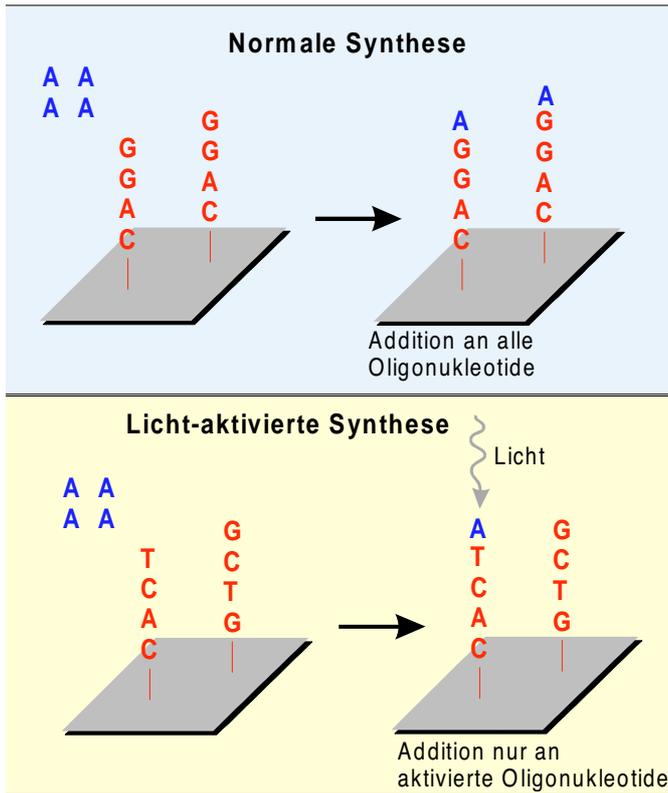
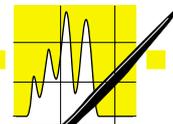


Abb. 4: Bei der normalen In-situ-Synthese von Oligonukleotiden auf einer Matrix würden alle DNA-Moleküle dieselbe Sequenz haben (oben). Durch die Lichtaktivierung einzelner Spots können unterschiedliche Oligonukleotide auf einer Matrix synthetisiert werden (Abb. Catherine Wünschiers).

Transfer von DNA-Sonden auf den Biochip

Ein weit verbreitetes Verfahren ist der aktive oder passive Transfer von DNA-Sonden (Oligonukleotide, cDNAs oder durch PCR Amplifikation erhaltenen DNA-Fragmente) auf definierte Positionen des Arrays [7]. Bei den so genannten Spotting- oder Printmethoden erfolgt das Aufbringen der Sonden nach ihrer Synthese (Oligonukleotide) bzw. nach ihrer PCR-Amplifikation (cDNA-Sonden) an eine aktivierte Trägeroberfläche [8]. Diese Verfahren sind apparativ weniger aufwendig und flexibler einsetzbar als das zuvor beschriebene In-situ-Verfahren zur Herstellung von DNA-Mikroarrays. Zudem bieten sie den Vorteil, dass die DNA-Sonden vor dem Aufbringen auf die Trägeroberfläche aufgereinigt werden können. Insbesondere bei Oligonukleotiden können die aufgrund der nicht

ten der Oligonukleotidsynthese setzt die Qualität bei den nachfolgenden Hybridisierungsexperimenten herab. Um dennoch eine hinreichende Spezifität in den nachfolgenden Hybridisierungsexperi-

menten zu erreichen, verwendet man in der Regel mehrere sich ergänzende Oligonukleotide, die jeweils unterschiedliche Bereiche des zu untersuchenden Gens repräsentieren.

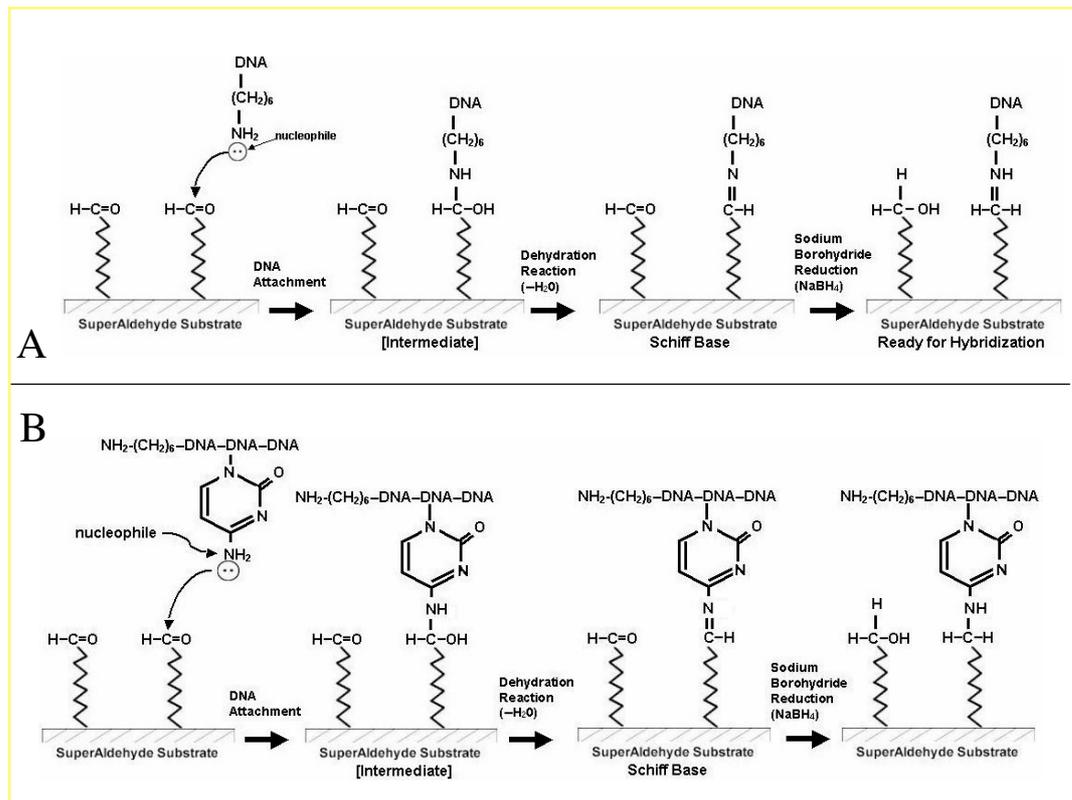


Abb. 5: Herstellung von DNA-Mikroarrays. Kopplung von aminomodifizierten DNA-Fragmenten an einen aldehydaktivierten Glas-träger. (A) Nach dem nukleophilen Angriff der Aminogruppe an die aldehydaktivierte Glasoberfläche wird eine Schiff'sche Base gebildet. Anschließend erfolgt die Reduktion mit Natriumborhydrid. (B) Nebenreaktion der aromatischen Aminofunktionen der Guanin-, Cytosin- oder Adeninbasen am Beispiel von Cytosin

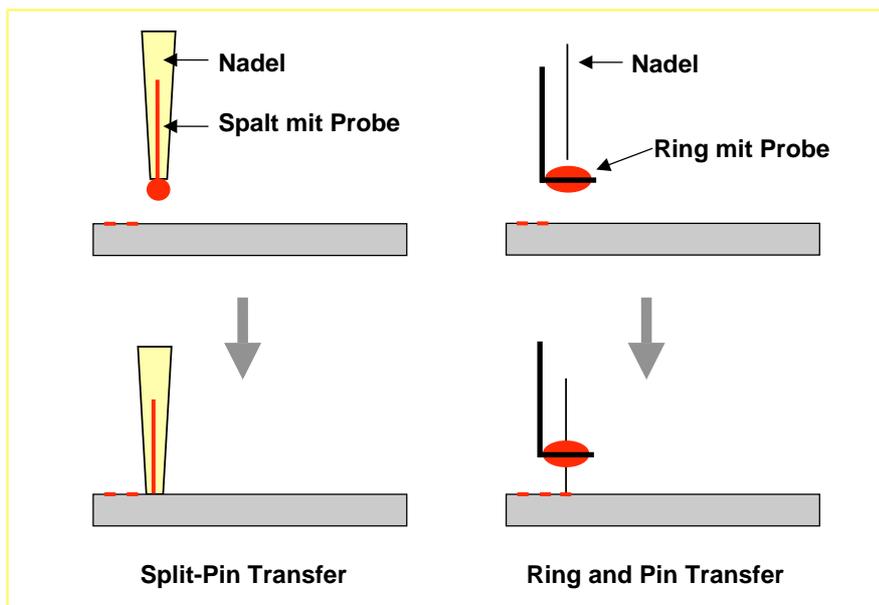


Abb. 6: Schematische Darstellung der Split-Pin- und Ring-and-Pin-Transfer-Verfahren (Abb. Röbbe Wünschiers)

vollständig verlaufenden Kopplungsschritte entstehenden unspezifischen Abbauprodukte entfernt werden, was zu einer höheren Spezifität der Hybridisierung führt.

Bei der Verwendung von DNA-Sonden, die durch PCR-Amplifikation hergestellt wurden, ist eine Aufreinigung zur Entfernung von PCR-Primern und weiteren Reaktionskomponenten erforderlich. Das Aufbringen und die nachfolgende Immobilisierung der aufgereinigten DNA-Sonden erfolgt dann an aktivierten Trägeroberflächen (Tab. 3, Abb. 5). Die Substrate zur Kopplung der DNA-Moleküle an die Trägeroberflächen sind aus jenen Materialien abgeleitet, die bei klassischen Verfahren zur Immobilisierung von Biomolekülen in der Säulenchromatographie Verwendung finden. Das Aufbringen der aufgereinigten DNA-Sonden auf die aktivierten Trägermaterialien erfolgt durch den Einsatz spezieller Pipettierroboter.

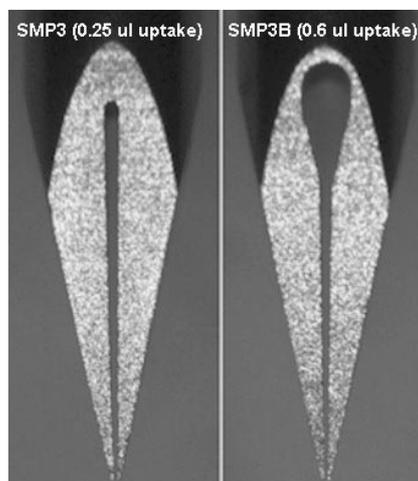
Spotting-Verfahren

Bei den so genannten Spotting-Verfahren werden die in speziellen Pufferlösungen vorliegenden DNA-Sonden durch eine Nadel oder Kapillare aufgenommen und an einer definierten Position des aktivierten Trägers wieder abgegeben (Abb. 6). Das transferierte Probenvolumen und damit auch die Größe der resultierenden Spots, die wiederum

die Dichte des Arrays beeinflussen, wird durch die Geometrie und Beschaffenheit der Nadel bestimmt (Abb. 7).

Im einfachsten Fall werden „Nadeltools“ mit 96 oder 384 Kapillaren verwendet. Diese erlauben das Dispensieren von Nanolitermengen zur Herstellung von auf Membranen basierenden Arrays mit dann jedoch relativ niedriger Dichte. Höhere Dichten lassen sich mit verfeinerten Spotting-Methoden erreichen (Tab. 2). Bei der Split-Needle- oder der Ring-and-Pin-Methode lassen sich Spotgrößen von ca. 50–100 μm erreichen. Bei einer Packungsdichte

Abb. 7: Originalaufnahmen von Split-Pin-Nadeln. Das Probenaufnahmevermögen beträgt 0,25 bzw. 0,6 μl .



te von ca. 1000 Sonden pro cm^2 können damit bis zu ca. 19000 Sonden auf einem Glasträger aufgetragen werden. Wie bei einer Schreibfeder wird bei der Split-Needle-Technologie die zu transferierende Lösung in einem feinem Spalt der Nadel durch Kapillarkräfte aufgenommen. Beim Kontakt der Nadel mit dem aktivierten Trägermaterial wird ein Teil der aufgenommenen Flüssigkeit abgegeben und durch Adhäsionskräfte zurückgehalten.

Bei der Ring-and-Pin-Methode erfolgt die Flüssigkeitsaufnahme durch einen Ring, der in die zu transferierende Lösung eintaucht. Durch die Oberflächenspannung der Lösung verbleibt ein Teil der Lösung in diesem Ring (Abb. 6). Die Abgabe der Lösung erfolgt dann durch eine feine Nadel, die durch die im Ring „haftende“ Lösung durchsticht. Ein Teil der Lösung wird dann durch Adhäsionskräfte transferiert und auf der Oberfläche des Trägers abgelegt.

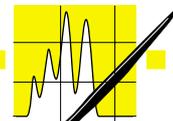
Neben einer hohen Positioniergenauigkeit der verwendeten Roboter wird die Qualität der resultierenden Spots von Umgebungsbedingungen wie der Luftfeuchtigkeit oder Temperatur beeinflusst, die bei Aufbringen der Sonden genau eingestellt werden müssen. Das eigentliche Spotten erfolgt daher in einer abgeschlossenen Kammer.

Piezoelektrischer Transfer

Ein weiteres Verfahren zum aktiven Transfer der Proben ist der piezoelektrische Transfer (Ink-Jet-Prinzip). Dabei wird die zu transferierende Flüssigkeit zunächst aktiv aufgenommen. Mittels eines Piezoelementes können kleine Mengen (Nanoliter bis 100 Picoliter) der Flüssigkeit auf dem Trägermaterial abgegeben werden. Ein Vorteil dieses Verfahrens gegenüber den zuvor beschriebenen ist die höhere Präzision, die damit erreicht werden kann.

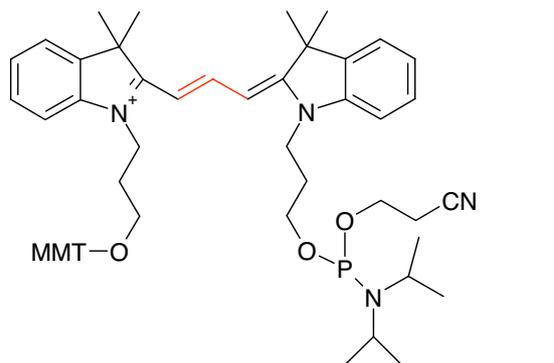
Herstellung der Hybridisierungsproben, Hybridisierung und Auswertung

Zur Vorbereitung des eigentlichen Hybridisierungsexperimentes wird in getrennten Ansätzen aus dem zu analysierenden (induzierten oder veränder-

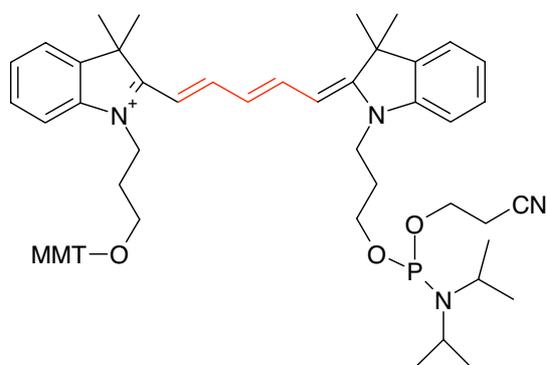


AUFSÄTZE

AUFSÄTZE



Cy3 (Absorption: 552 nm; Emission: 570 nm)



Cy5 (Absorption: 643 nm; Emission: 667 nm)

Abb. 8: Strukturformeln der Fluoreszenzfarbstoffe Cyanin-3 (Cy3) und Cyanin-5 (Cy5). Cy3 und Cy5 unterscheiden sich lediglich in der Anzahl der Kohlenstoffatome in der konjugierten Poly-Verknüpfung (rot markiert). MMT: 4-Monome-thoxytrityl (Abb. Röbbbe Wünschiers)

ten) Probenmaterial und aus einem Referenzmaterial mRNA isoliert und diese dann in cDNA umgeschrieben (Abb. 1 + 3).

Die Reinheit und Qualität der zugrunde gelegten mRNA ist von entscheidender Bedeutung für das gesamte Experiment [1]. Während der enzymatischen cDNA-Synthese, oder im Anschluss daran, erfolgt eine Markierung der cDNA-Moleküle. Durchgesetzt hat sich die Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen wie Cyanin-3 (Cy3) oder Cyanin-5 (Cy5). Bei diesen Farbstoffen handelt es sich um analoge Moleküle mit einer vergleichbaren Fluoreszenzausbeute, jedoch bei unterschiedlichen Wellenlängen (Abb. 8).

Dabei wird die zu untersuchende cDNA-Population mit einem anderen Farbstoff markiert als die Referenz-cDNA-Population. Nach einem weiteren Aufreinigungsschritt zur Entfernung nicht inkorporierter Farbstoffmoleküle werden beide cDNA-Proben mit

dem DNA-Mikroarray in einem kompetitiven Hybridisierungsexperiment hybridisiert. Anschließend werden die Fluoreszenzen der beiden Farbstoffe individuell bestimmt. Dazu werden die Arrays üblicherweise mit einem Laserscanner abgetastet und die resultierende Fluoreszenz wird für jeden der beiden Farbstoffe detektiert. Anschließend werden die für den jeweiligen Farbstoff erhaltenen Bilder per Computersoftware zu einem Bild überlagert.

Vor einer Quantifizierung der Fluoreszenzemissionen erfolgt eine computergestützte Weiterverarbeitung der Rohdaten (Hintergrundkorrektur, Ausschluss von Signalsättigungen, Normalisierung der Fluoreszenz) mit einer Bildverarbeitungssoftware. Anhand der unterschiedlichen Fluoreszenzemissionen kann nun ermittelt werden, ob die DNA-Sonde beispielsweise stärker bzw. schwächer mit der cDNA des Probenmaterials oder des Referenz-

renzmaterials hybridisiert. Da jede aufgebrauchte DNA-Sonde des Arrays einem Gen des zu untersuchenden Organismus zugeordnet ist, kann man mit dieser Methode Rückschlüsse auf die relative Expression der untersuchten Gene unter den gewählten Bedingungen erhalten.

Anwendungsgebiete von DNA-Mikroarrays

Der Einsatz von DNA-Mikroarrays erlaubt die parallele Analyse einer Vielzahl von bekannten DNA-Sonden und ist grundsätzlich zur qualitativen und quantitativen Analyse zellulärer Regulationsprozesse (Untersuchung von Geninteraktionen, Funktionsanalyse von Genen, Expressionsanalysen) verwendbar. Darüber hinaus kann diese Technologie bei der Suche nach neuen pharmazeutischen Wirkstoffen bzw. beim Verständnis der Wirkung neuer Pharmaka zum Einsatz kommen. Nachfolgend sind einige mögliche Anwendungsgebiete angedeutet.

Analyse von Punktmutationen, z. B. SNPs

Bei den SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) handelt es sich um einzelne Basenaustausche, die an zahlreichen Positionen eines Genoms vorliegen (ein Austausch pro 500 bis 1000 Basenpaare). Im menschlichen Genom gibt es vermutlich mehrere 3 bis 6 Millionen dieser SNPs.

Die Lokalisation der SNPs im Genom einer Spezies ist identisch, jedoch die Kombination der einzelnen Basenaustausche ist eine individuelle Eigenschaft, die neben weiteren variablen Regionen innerhalb eines Genoms die genetische Vielfalt zwischen den Individuen bestimmt. Nicht nur Eigenschaften, wie Augenfarbe, Blutgruppe oder Körpergröße werden durch diese genetische Variabilität bestimmt, son-

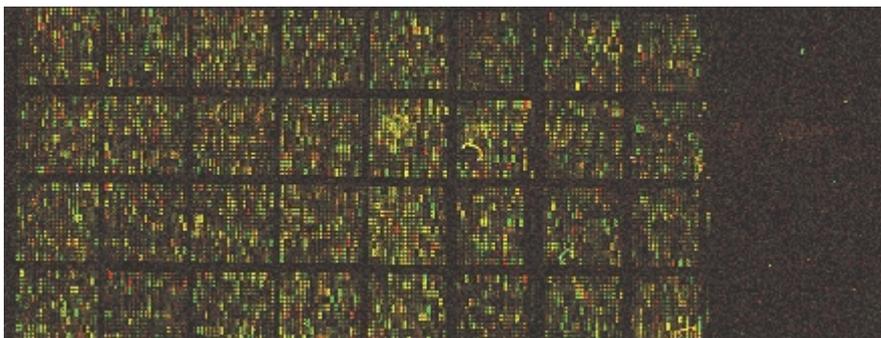


Abb. 9: Das Photo zeigt die Falschfarbendarstellung eines DNA-Mikroarrays aus einem Hybridisierungsexperiment. Die kompetitive Hybridisierung erfolgte mit cyanin-3- und cyanin-5-markierten cDNAs (Test und Kontrollmaterial). Nach Fluoreszenzanregung und Detektion wurden die erhaltenen Bilder per Computersoftware überlagert. Punkte mit grüner Farbe repräsentieren ein stärkeres Hybridisierungssignal der mit Cy5 markierten mRNA, Punkte mit roter Farbe ein stärkeres Hybridisierungssignal der mit Cy3 markierten mRNA. Gelbe Punkte repräsentieren ein gleiches Verhältnis von beiden. Die Verhältnisse der Fluoreszenzemissionen für eine immobilisierte Probe erlaubt Rückschlüsse auf die Expression des entsprechenden Gens

dem bestimmte SNPs sind beispielsweise für die individuelle Verträglichkeit bzw. das Ansprechen von Medikamenten verantwortlich. Auch das Risiko, das eine Krankheit zum Ausbruch kommt, wird wahrscheinlich durch SNPs bestimmt. Daher besteht ein verstärktes Interesse an der Lokalisation dieser SNPs und ihrer Analyse. Eine Zielvorstellung ist die Schaffung einer auf einen Patienten individuell maßgeschneiderten Therapie, abgestimmt auf das individuelle SNP-Muster eines Patienten.

Zur Analyse von SNPs können DNA-Mikroarrays verwendet werden. In einem Hybridisierungsexperiment einer Probe mit einem immobilisierten Oligonukleotid werden bei einzelnen Basenaustauschen die Hybridisierungseigenschaften derart geändert, dass eine detektierbare Signalveränderung auftritt und diese Mutationen erfasst werden.

■ Molekulargenetische Analyse vor Transplantationen

Im Falle einer Organ- oder Knochenmarktransplantation kann es zu immunbedingten Abstoßungsreaktionen kommen. Die Möglichkeit, zwischen körpereigenem und fremdem Gewebe zu unterscheiden, wird innerhalb eines Organismus durch so genannte Histokompatibilitätsantigene bestimmt. Die entsprechenden Gene sind auf dem Chromosom 6 lokalisiert.

Um bei einer Organtransplantation das Risiko für eine Abstoßung des

Spenderorgans zu verringern, ist eine weitgehende genetische Übereinstimmung dieser Gene zwischen Spender und Empfänger unabdingbar. Neben serologischen und auf der PCR-Reaktion basierenden molekularbiologischen Methoden bietet auch hier die DNA-Mikroarraytechnologie ein mögliches Instrument für eine gezielte Analyse.

■ Protein-Mikroarrays

Zwar sind DNA-Mikroarrays kraftvolle Hilfsmittel, um die Expression von Genen zu verfolgen, aber ihr Einsatz beschränkt sich auf die erste Hälfte der Genexpression: den Schritt von der DNA zur mRNA (Transkription). Um jedoch den zweiten Teil beleuchten zu können, den Schritt von der mRNA zum Protein (Translation) und die Interaktion zwischen Proteinen untersuchen können, sind Protein-Mikroarrays notwendig. Mikroarrays also, bei denen Antikörper an eine Matrix gebunden sind und die mit markierten Proteinen hybridisiert werden. Von Protein-Mikroarrays hört man jedoch erstaunlich wenig – erstaunlich, da die Proteinchemie viel älter als die Nukleinsäurechemie ist. Wo liegen die Probleme?

Ein Problem ist, dass DNA-Mikroarrays sehr viel stabiler als Protein-Mikroarrays sind. Die DNA ist ein äußerst stabiles Molekül, wie fossile Funde immer wieder beweisen. Zum anderen ist die Kopplungschemie zur Anbindung von Proteinen an eine Trägermatrix komplexer als für DNA-Moleküle. Ein wesentliches Problem ist die viel

schwächere Signalstärke, die sich bei der Detektion erreichen lässt. Dies liegt an der relativen Größe der Proteinmoleküle. Trotz dieser Probleme erfährt die methodische Grundlage für Protein-Mikroarrays in jüngster Zeit neue Impulse und findet bereits erste Anwendungen [9, 10].

■ Ausblick

DNA-Mikroarrays bieten bereits vielfältige Möglichkeiten in der molekulargenetischen Forschung. Um auch in der klinischen Diagnostik Anwendung zu finden, müssen jedoch Maßnahmen zur Qualitätssicherung bzw. eine Validierung der Methoden erfolgen [11]. Nicht nur die Qualität der DNA-Chips (Haltbarkeit von Chips etc., Reproduzierbarkeit der Experimente) sondern auch die dem Experiment zugrunde gelegten Sequenzdaten bzw. Klone aus Genbanken, die Probenvorbereitungsschritte (mRNA-Isolation, Markierungsreaktion), die Hybridisierung und die Auswertung der Ergebnisse sind kritisch zu betrachten.

Durch die Verwendung von vereinheitlichten internen und externen Standards kann ein Teil dieser Probleme gelöst werden. Darüber hinaus werden derzeit auch Richtlinien zur Qualitätssicherung von DNA-Chipanalysen erarbeitet.

Literatur

- [1] Shena, M (1999) DNA Microarrays: A Practical Approach, Oxford University Press
- [2] Hedge, P et al. (2000) Biotechniques 29: 548.
- [3] O'Donnell-Maloney, MJ et al. (1996) Trends Biotechnol. 14: 401.
- [4] Chee, M et al. (1996) Science 274: 610.
- [5] Fodor, SP et al. (1991) Science 251: 767.
- [6] McGall, GH et al. (1997) J. Am. Chem. Soc. 119: 5081.
- [7] Walter, G et al. (2000) Curr. Opin. Microbiol. 3: 298.
- [8] Shena, M et al. (1995) Science 270: 467.
- [9] De Wildt, RMT et al. (2000) Nat. Biotechnol. 18: 989.
- [10] Schaffitzel, C et al. (1999) J. Immunol. Methods 231: 119.
- [11] Halgren, RG et al. (2001) Nucleic Acids Res. 29: 582.

Kontakte:

Dr. **Röbbe Wünschiers**, Uppsala University, Dept. Physiol. Botany, EBC, Villavägen 6, SE-75236 Uppsala, wuenschi@yahoo.com
 Dr. **Thomas Zinn**, Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Postfach 101352, D-52355 Düren
 Dr. **Steffen Borzner**, Philipps-Universität, FB Biologie/Botanik, Karl-von-Frisch-Strasse, D-35032 Marburg

BMBF: 8,4 Mio. für Bionik & Nano

Mit 4,7 Millionen Mark fördert das Bundesforschungsministerium (BMBF) das Bionik-Netz, an dem deutschlandweit sechs Universitäten beteiligt sind. Außerdem erhält die Universität Münster für ein geplantes Projekt auf dem Gebiet der Nanotechnologie rund 3,7 Mio. DM.

Das Bundesforschungsministerium unterstützt mit 4,7 Millionen Mark das deutsche Bionik-Netz, an dem insgesamt sechs Universitäten beteiligt sind. Die Unis in Saarbrücken, Berlin, Ilmenau, Bonn, Münster und Karlsruhe haben sich zusammengeschlossen, um ihre Einzelprojekte zu bündeln und die Umsetzung ihrer Ergebnisse in der Industrie zu fördern. Mitinitiiert wurde das Bionik-Kompetenznetz von Professor Dr. Werner Nachtigall, Fachrichtung Zoologie, Arbeitsrichtung Technische Biologie und Bionik an der Universität des Saarlandes. Dr. Rudolf Banasch, Mitarbeiter von Professor Dr. Ingo Rechenberg, TU Berlin, ist der Sprecher des Bionik-Verbundes. Nach einer Startphase von drei Jahren soll das Bionik-Netz in zwei weiteren Jahren europaweit ausgedehnt werden.

Zudem stellte das BMBF dem Institut für Biochemie und dem Physikalischen Institut der Universität Münster rund 3,7 Mio. DM für ein interdisziplinäres Forschungsvorhaben aus dem Bereich der Nanotechnologie zur Verfügung. Die Institute arbeiten in Kooperation mit der Universität Regensburg, dem Max-Planck-Institut in Halle und den Firmen Tascon GmbH, Münster, und Tripple-O, Potsdam.

Die Universität Münster gehört damit zu den Siegern eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung als Wettbewerb ausgeschriebenen Förderprogramms Nanobio-technologie. Im Rahmen dieses Programms sollen in den kommenden sechs Jahren Fördergelder in einer Gesamthöhe von 100 Millionen Mark für innovative Forschungsprojekte aus dem Schnittbereichen der Chemie, Physik, Biologie und Medizin bereitgestellt werden.

In dem Forschungsvorhaben soll ein neues Verfahren entwickelt werden, um den Transport von Pharmaka über die so genannte Blut-Liquor-Schranke ohne den Einsatz von Versuchstieren zu untersuchen.

Komplexe Materialien

Die VolkswagenStiftung will mit dem im vergangenen Jahr eingerichteten Schwerpunkt „Komplexe Materialien: Verbundprojekte der Natur-, Ingenieur- und Biowissenschaften“ Forscher dazu anregen, sich mit der Entwicklung neuer Materialien zu beschäftigen. Für die ersten zehn Vorhaben auf dem Gebiet der komplexen Materialien stellt die Stiftung über insgesamt 4.726.000 Euro zur Verfügung.

Ein Forscherteam aus Stuttgart, München und Heidelberg hat sich beispielsweise zum Ziel gesetzt, eine Verbindung zwischen der Mechanik des Zytoskeletts und der Mikromechanik von faserverstärkten Materialien zu knüpfen. Der Einbau von Fasern in Metalle, Keramiken und Polymermaterialien kann die mechanischen Eigenschaften dieser Stoffe wesentlich verbessern und biologische Gewebe und Zellen nutzen ihre Faserverstärkungen sogar aktiv, um sich besser auf äußere Einwirkungen einzustellen. So soll es letztlich gelingen, die Kraftverteilung in einzelnen Kompartimenten einer lebenden Zelle nachzuahmen.

Die Wissenschaftler eines weiteren Kooperationsprojekts kommen aus Bremen und Oldenbourg. Sie haben solartechnische Anwendungen im Blick. Auf dem Weg dorthin konzentrieren sie sich zunächst darauf, mithilfe ganz unterschiedlicher Untersuchungsansätze – zum Beispiel photoelektrochemischer Experimente oder elektrischer Charakterisierungsmethoden schrittweise die Leistung von Photoelektroden zu verbessern.

Ein drittes Team mit Mitarbeitern aus vier Forschungseinrichtungen in Mainz, Frankfurt, Ulm und Heidelberg hat sich zusammengetan, um synthetische Hydrogelschichten auf elastischen, mikrostrukturierten Substraten zu entwickeln. Ziel ist, zum Beispiel das Wachstum von Zellen des Körpergewebes – wie Fibroblasten und Keratinocyten – zu manipulieren: etwa durch die Vorgabe einer bestimmten geometrischen Struktur oder durch gezielte mechanische Reize.

Chemiefachwelt soll vernetzt werden

Das Fachinformationszentrum Chemie GmbH (FIZ CHEMIE Berlin) und die Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) haben eine strategische Allianz zum Aufbau einer technischen und organisatorischen Vernetzung der Chemiefachwelt vereinbart.

Primäres Ziel der Kooperation sei eine bessere Bündelung der fachlichen Information und Kommunikation im Netz, erklärt Dr. Rene Deplanque, wissenschaftlicher Geschäftsführer des FIZ CHEMIE Berlin.

Professor Dr. Heindirk tom Dieck, Geschäftsführer der GDCh, sieht die aktive Unterstützung des Aufbaus einer vernünftig nutzbaren Informationsinfrastruktur für die Chemie als eine wesentliche Aufgabe der Fachgesellschaft an. „Es geht darum, die neuen Medien optimal für die Informationsversorgung

und die Kommunikation in der Chemie einzusetzen, dabei aber durch kompetente Dokumentation und Strukturierung dafür zu sorgen, dass kein unüberschaubares Chaos entsteht.“ Darüber hinaus gelte es, alle beteiligten Fachgruppen zusammenzuführen. Erste Gespräche mit möglichen Partnern seien bereits angelaufen.

Als Methode und Werkzeug für die Bündelung sind fachspezifische Internetportale angedacht, über die später auch elektronisch aufbereitete Ausbildungsmodulare für die Aus- und Weiterbildung in der Chemie zielgruppengerecht bereitgestellt werden können. Portale vergleichbarer Art hat das FIZ CHEMIE Berlin bereits mit dem „ChemGuide“, dem „PublishersGuide“ und dem „MedPharmGuide“ im Internet (<http://www.chemistry.de> – Stichwort Datenbanken).

Ackerboden im Stahlgewand

In Deutschland werden pro Jahr etwa 30 000 Tonnen Pflanzenschutzmittel in der Landwirtschaft eingesetzt. Wie verhalten sich diese Substanzen im Boden? Die Schadstoffe können zu harmlosen Verbindungen abgebaut werden. Sie können aber auch in das Grundwasser gelangen, den wichtigsten Trinkwasservorrat des Menschen. Auf Fragen dieser Art können die Jülicher Forscher des Instituts für Agrosphäre demnächst genauere Antworten geben. Ihnen steht jetzt eine Anlage von beeindruckender Größe zur Verfügung: ein unterirdischer, begehbare Lysimeterkeller.

Lysimeter sind große Edelstahlzylinder, in denen sich ein ausgestochener Erdblock befindet. Sie stellen einen Acker im Miniaturformat dar, der bepflanzt, gedüngt und mit Pflanzenschutzmitteln behandelt wird. Die Jülicher interessiert besonders, was unten aus dem Lysimeter wieder herausfließt, denn genau diese Stoffe gelangen in der Praxis möglicherweise in das Grundwasser.

Drei Meter tief müssen sich die Forscher in die Erde begeben, um die Lysimeter von unten zu betrachten. Doch

das geht ganz bequem, denn eine Treppe führt in die neue Anlage hinunter. In einen Keller von 350 Quadratmeter Grundfläche ragen durch die Betondecke zehn Stahlzylinder hinein. Die 2,50 Meter hohen Lysimeter mit ihrer ausgeklügelten Technik helfen den Forschern, besser zu verstehen, welche Rolle das Wasser und die Bodenstruktur beim Transport von Stoffen spielt. So können sie zum Beispiel zukünftig beobachten, wie sich der belastete Boden einer Deponie im Laufe der Zeit verändert und wie viel der einzelnen Schadstoffe mit dem Sickerwasser ausgewaschen werden.

Die Wissenschaftler haben sich einiges ausgedacht, um die Bedingungen im Miniacker so realitätsnah wie möglich zu gestalten. So können sie verfolgen, wie sich der Wassergehalt des Bodens verändert, wenn Feuchtigkeit an der Oberfläche oder über die Pflanzen verdunstet. Dazu stellen die Jülicher ihre Lysimeter, die im befüllten Zustand immerhin 12 Tonnen wiegen, auf empfindliche Waagen. Diese stehen unter jedem der schweren

Stahlzylinder und können auch eine Gewichtsänderung von 100 Gramm pro Quadratmeter noch messen.

Von Kapillarkräften im Boden hängt es ab, wie schnell Flüssigkeiten durch den Boden wandern. Daher legen die Agrarforscher an die siebartige Bodenplatte des Lysimeters eine Saugspannung an, die der im natürlichen Ackerboden entspricht.

„Mit der neuen Lysimeteranlage kann in Zukunft der Verbleib von Pflanzenschutzmitteln und Industriealtlasten unter realitätsnahen Bedingungen mit höchster Präzision untersucht werden“, erklärt Projektleiter Dr. Thomas Pütz die Einsatzmöglichkeiten, die den Boden durchschaubarer machen.

Diese Stahlzylinder beinhalten „Äcker im Miniaturformat“.



WZB will bessere Regulierung von Chemikalien in EU

In einer empirischen Studie schlägt Dr. Manfred Fleischer vom Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB) eine ökonomischere und sicherere Handhabung der Regulierung neuer Chemikalien für die EU vor. Die Analyse stützt sich auf einen Vergleich der Rechtsvorschriften und auf eine eigens für diese Analyse aufgebaute Datenbank mit Daten aus den Geschäftsberichten europäischer, japanischer und amerikanischer Chemieunternehmen.

In den USA werden jährlich etwa dreimal so viel neue chemische Stoffe angemeldet wie in der EU. Das europäische System der Chemikalienkontrolle ist zu bürokratisch und zu starr, denn die Testanforderungen für Chemikalien hängen hier in erster Linie vom Produk-

tionsvolumen bzw. der Einfuhrmenge und nicht vom Risiko ab. Diese geringe Flexibilität führt auch zu vergleichsweise hohen Kosten für Neuanmeldungen in der EU.

Das amerikanische System der Chemikalienkontrolle ist flexibler. Es gilt der Grundsatz, dass nur jene Chemikalien reguliert werden, die ein unzumutbares Risiko bergen. So sind die Mindestanforderungen bei der Anmeldung neuer Stoffe zwar gering, doch die Environmental Protection Agency (EPA) kann abhängig vom erwarteten Gesundheits- und Umweltrisiko des neuen Stoffes weitere Daten verlangen. Das kann zu einem hohen Maß an Unsicherheit über die Anmeldung bei den Unternehmen führen. Diese Unsicherheit drückt sich in unerwarteten Testanforderungen aus, die entsprechend zusätz-

liche Testkosten und Zeitverzögerungen bedeuten können.

Aus den Ergebnissen der Analyse folgt, dass die Regulierung neuer chemischer Substanzen in der EU verbessert werden kann. Denn wenn eine Gesellschaft an einer Minimierung der Risiken interessiert ist, dann erscheint es nicht zweckmäßig, die gleiche Anzahl von Tests für Substanzen durchzuführen, von denen man annimmt, dass sie möglicherweise gefährlich sind, wie von Substanzen, bei denen die Wahrscheinlichkeit groß ist, dass keine Gefahren mit ihnen verbunden sind.

Also könnte man zu gleichen Kosten die Sicherheit erhöhen und damit das Gesamtrisiko mindern, indem risikoreichere Substanzen genauer analysiert werden und der Testbedarf an risikoärmeren Chemikalien verringert wird.

Logistik und Marketing optimieren

Düngemittel stehen aufgrund ihrer recht einfachen Chemie kaum im Zauber des Begriffs Live sciences. Dieser ist jedoch zumindest für die Unternehmen entzaubert worden. Lassen sich in der Forschung durchaus Ähnlichkeiten bei der Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln mit Pharmaka ausmachen und entsprechende Synergien nutzen, trifft dies auf Marketing und Logistik kaum zu. Hier muss produktspezifisch optimiert werden. Beispielhaft vollführt dies die Fertiva GmbH, Mannheim, für ihre Düngemittel.

Schon das Hauptquartier der Fertiva wurde in Hinsicht guter Verkehrsverbindungen gewählt. Die im Juni eingeweihten Räumlichkeiten befinden sich fünf Gehminuten vom Intercity-Bahnhof der Stadt entfernt, in den oberen Stockwerken des neuen Victoria-Hochhauses, mit 97 Metern Höhe eins der höchsten Gebäude Mannheims. Am „anderen Ende“ der ICE-Strecke – jedenfalls aus Fertiva-Sicht – liegt der ICE-Bahnhof Kassel-Wilhelmshöhe,

auch nur fünf Gehminuten von einem neuen Firmensitz entfernt, dem der K+S-Aktiengesellschaft (Umsatz 2000: 2,088 Milliarden Euro), der Muttergesellschaft von Fertiva. Nach nur ca. zwei Stunden bequemer Zugfahrt ist so leicht ein persönliches Treffen der Manager für Unternehmensplanungen möglich.

Die 65 Beschäftigten der Mannheimer Konzerntochter haben andererseits ständigen Blickkontakt auf eins ihrer wichtigsten Produktionszentren, den BASF-Stammsitz in Ludwigshafen. Im 19. Jahrhundert verpasste die kurpfälzische Metropole Mannheim nur durch neidgeführte Streitigkeiten die Chance, Firmensitz des Chemieriesen zu werden. Jetzt liefern die „Aniliner“ aus dem von Unternehmenschef Strube immer wieder gepriesenen Produktionsverbund in Kostenführerschaft Düngemittel und Ammonsulfat an die im Januar 2000 durch Produktportfolio-Bereinigung der BASF entstandene Fertiva (Hauptmarke „Nitrophoska“). Sie ist in Europa jetzt nach der Übernahme von Compo Nummer 2 für Dün-

gemittel (nach Norsk Hydro). Wie der K+S-Vorstandsvorsitzende Dr. Ralf Bethke bei der Einweihung in Mannheim betonte, läge die volle unternehmerische Verantwortung über den Einsatz entsprechender BASF-Düngemittelanlagen voll bei der Fertiva. Von den ca. fünf Millionen Tonnen Produkte der Fertiva pro Jahr liefert die BASF vier Millionen. 1,2 Millionen davon stammen aus Ludwigshafen, der große Rest aus Antwerpen (und 250.000 Tonnen von der PEC Rhin in Ottmarsheim).

Zusammen mit erarbeiteten Optimierungen in der Logistik will die Fertiva so in einem Markt bestehen, der durch subventionierte Gaspreise osteuropäischer Produzenten verzerrt ist, wie Bethke anmerkte. Zusammen mit Fertiva-Chef Joachim Felker ist er jedoch der Überzeugung, langfristig so die besseren Karten zu haben; entscheidend sei schließlich der Preis beim Kunden. Gerade die Optimierung von

Hauptproduzent BASF ist in Sichtweite der Fertiva-Zentrale (links: BASF-Hochhaus in Ludwigshafen; rechts: das Mannheimer Schloss).



Vertriebswegen sei dementsprechend von Bedeutung, meinte Felker. Man habe beispielsweise einzelne Kunden in Südf frankreich aufgegeben, weil der Düngemitteltransport in jene Regionen teurer sei als ein entsprechender mit großen Schiffen nach China. Zusammen mit der Deutschen Bahn erzielten K+S und Fertiva jetzt weitere Optimierungen. Hauptkunden von Fertiva sind Genossenschaften und Raiffeisenunternehmen sowie der private Großhandel. Insgesamt straffte die Fertiva bzw. ihr Vorgänger, der Marketingbereich Düngemittel der BASF, ihr Kundenportfolio in Europa von 389 Kunden im Jahre 1990 über 271 im letzten „BASF-Jahr“ 1999 auf 213 zurzeit. Ziel mit allen Kunden sei es, eine „Win-Win“-Situation zu erhalten, betonte Felker.

Wie sehr sich der Firmenchef aufs Optimieren versteht, zeigt auch die Büroeinrichtung in Mannheim. Der Kauf des Mobiliars erfolgte im Rahmen einer Internet-Auktion. Laut Felker konnte man dadurch das „sowieso realistisch“ kalkulierte Budget nochmals um 40 Prozent unterschrei-



Dr. Ralf Bethke (links) und Joachim Felker in den neuen Fertiva-Büros über Mannheim (Fotos: RK)

ten. Aber auch der Standort-Anbieter Mannheim zeigte sich flexibel. So sei der Bau des neuen Gebäudes in kürzester Zeit genehmigt worden, betonte Oberbürgermeister Gerhard Widder. Und eine Umplanung auf geringere Gesamthöhe, die durch Einsprüche der Flugsicherung nötig wurde - der Regionalflughafen Mannheim befindet sich ebenfalls in Sichtweite des Victoria-Gebäudes, sei über ein Wochenende geleistet worden. Den Mannheimer kommt es aber auch entgegen, eine

Firma zu beherbergen, die mit 65 Mitarbeitern (GmbH; weltweit: 93 Mitarbeiter) einen Umsatz von 528 Millionen Euro macht (2000 GmbH-Umsatz; Geschäftsbereich: 552 Millionen Euro). Und das wird nicht so bleiben: Durch Kooperationen und Akquisitionen will Fertiva wachsen, wie K+S-Chef Bethke versicherte. Gegenüber der CLB äußerte er auch, man wolle die Entwicklung ebenso hin zu noch höher veredelten Produkten führen. Life sciences lassen grüßen... *Rolf Kickuth*

Europäische Akademie Bad Neuenahr-Ahrweiler

Ein Angebot von Orientierungshilfen

Es gibt verschiedene Funktionsbereiche, in denen Roboter Menschen ersetzen können. Roboter als „bessere Menschen“ sind derzeit wohl nicht in Aussicht. Allerdings ist die Entwicklung so stürmisch, dass Studien zur Abschätzung der Entwicklung notwendig sind. Eine gute Adresse für derartige Orientierungshilfen ist die Europäische Akademie Bad Neuenahr-Ahrweiler GmbH. Die Finanzierung der 1996 gegründeten Akademie wurde jetzt um fünf weitere Jahre verlängert.

Gesellschafter sind das Land Rheinland-Pfalz und das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt. Geschäftsführer ist Professor Dr. Carl Friedrich Gethmann. Das BMBF beteiligt sich an der Finanzierung. Die Arbeit der Europäischen Akademie vollzieht sich vor allem in auf Zeit eingerichteten interdisziplinären Projekt-

gruppen. Die Wahrnehmung der europäischen Perspektive erfolgt durch Beteiligung europäischer Wissenschaftler an den Projekten, durch europaweite Kooperation mit entsprechenden Beratungseinrichtungen, durch Beteiligung an den entsprechenden Netzwerken und durch explizite Berücksichtigung europäischer Aspekte in den Projekten selbst. Nach Angaben Gethmanns beträgt der durchschnittliche Jahresetat etwa fünf Millionen Mark.

Aufgestockt hat man das Arbeitsprogramm. Wurden bislang fünf Projekte gleichzeitig durchgeführt, werden es in naher Zukunft acht sein, die von ca. 20 angestellten Mitarbeitern und 100 Akademie-Mitglieder bearbeitet werden. Neue werden u.a. sein „Künstliche Bewusstseinszustände“ sowie „Lebensstandards“. Abgeschlossen hat man bislang beispielsweise „Ethische Fragen und gesellschaftliche Folgen der Humangenetik“, „Xenotransplanta-



Carl Friedrich Gethmann (links) leitet die Akademie, Michael Decker das Projekt „Robotik“ (F: RK)

tion von Zellen, Geweben und Organen“ sowie „Technologiefolgenbeurteilung der Erforschung und Entwicklung neuer Materialien“.

Das Projekt „Robotik. Optionen der Ersetzbarkeit des Menschen“ wird laut Projektleiter Dr. Michael Decker im November vorgestellt. In dem Akademie-Band „Robotik. Einführung in eine interdisziplinäre Diskussion“ von 1999 stellt Professor Helge Ritter, Bielefeld, die These auf: „Künftige Roboter werden so hervorragend an uns Menschen angepasst sein, dass wir sie uns selber zurechnen werden“. Man darf gespannt sein, wie sehr sein dafür abgeschätzter Zeitrahmen von 250 Jahren zutreffend sein wird. **RK**

Chemische Technologie

Vollrath Hopp: **Grundlagen der chemischen Technologie für Praxis und Berufsbildung.**

Vierte, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. XIV + 771 Seiten mit 475 Abbildungen und 59 Tabellen. WILEY-VCH, Weinheim 2001. ISBN 3-527-29998-X. DM 268,-/EUR 137,01.

Die erste Auflage dieses Werkes erschien 1978, umfasste rund 450 Seiten und war für die betriebliche Ausbildung bestimmt. Der Umfang der vorliegenden vierten Auflage ist auf rund 770 Seiten angewachsen, als Untertitel ist auf dem Bucheinband „für Praxis und Berufsbildung“, auf der Innentitelseite „für Studium und Berufsbildung“ angegeben. Da ein Studium auch eine Art von Berufsbildung ist und der Autor in seinem Vorwort ebenfalls einmal von Studium und einmal von Praxis spricht, ist – unter Berücksichtigung des Inhalts – der Einsatz des Werkes in der Berufsbildung (z. B. Chemikanten), Studium (z. B. Fachhochschule) und Praxis (also während der Berufsausübung) zu sehen.

Freunde und Bekannte des Autors wissen, dass er sich stets dafür einsetzt, dass Gesetze aus Teilgebieten der allgemeinen Natur- und Ingenieurwissenschaften fachübergreifend miteinander verknüpft werden, um die mit dem Stoffumsatz verbundenen Probleme zu lösen. Von jeglicher Art von Ausbildung und von einem modernen Lehrbuch fordert der Autor, dass die Fähigkeit, bekannte

Gesetze auf neue Erscheinungen übertragen zu können, gelehrt und geübt werden muss.

Natürlich muss auch ein Buch, das dem Gedanken des fachübergreifenden Denkens folgt, in Kapitel und Abschnitte eingeteilt sein. Nach dem Kapitel 0 über die Gründungszeit und Standorte von Chemieunternehmen sind es acht Kapitel, denen dann ein Register folgt:

1. Chemische Grundlagen
2. Einige physikalische Grundlagen
3. Produktionsverfahren zur Herstellung von chemischen Grundprodukten
4. Grundlagen der Maschinenkunde in der chemischen Technik
5. Grundoperationen
6. Grundlagen der Arbeitssicherheit
7. Verhalten von Stoffen im Nanobereich
8. Anhang

Dem Leser werden „einfache“ Grundlagen (wie z. B. pH-Wert, gesättigte Kohlenwasserstoffe oder organische Farbstoffe) ebenso wie „anspruchsvollere“ Stoff (wie z. B. mathematische Funktionen zur Beschreibung von Prozessen in Natur und Technik, Kreislauf von Chlorverbindungen in der Natur oder Phosphatzyklus) vermittelt. Bei den mehr technischen Themen ist der Unterschied des Niveaus naturgemäß nicht so groß, es werden u. a. folgende Themen behandelt: Stähle, Absperrvorrichtungen, Kontrolleinrichtungen, Trocknen, Mischen,

Klassieren, Destillieren und Rektifizieren. Fragen der Arbeitssicherheit behandelt der Autor ebenfalls.

Insgesamt ergibt sich das Bild eines Allround-Lehrbuches, das wohl alle wichtigen Grundlagen der chemischen Technologie behandelt. Interessenten finden jeweils am Kapitelende z. T. sehr umfangreiche Angaben zu weiterführender Literatur; bei den Produktionsverfahren nehmen diese über fünf Seiten ein. Über die Ausführlichkeit der Behandlung einzelner Themen wird es je nach Sichtweise unterschiedliche Meinungen geben. Trotz der vollständigen Überarbeitung und Erweiterung des Inhalts für diese vierte Auflage enthält das Buch noch Zeichnungen, die nicht zur Qualität des Inhalts passen und mit einer Software für das Zeichnen am Bildschirm hätten verbessert (ordentlicher oder einheitlicher oder aussagekräftiger) werden können. Text- und Formelsatz sind gut.

Leider ist dieses empfehlenswerte Buch – denkt man an die Zielgruppe – mit rund 270 Mark nicht gerade billig. Vermutlich lässt es sich bei diesem Umfang nicht preiswerter herstellen.

R. Ellmer



Wasseranalysen

Walter Kölle: **Wasseranalysen – richtig beurteilt.**

Grundlagen, Parameter, Wassertypen, Inhaltsstoffe. Grenzwerte nach Trinkwasserverordnung und EU-Trinkwasserrichtlinie. XVI + 357 Seiten. WILEY-VCH, Weinheim 2001. ISBN 3-527-30169-0. DM 168,-/EUR 85,90.

Der Autor hat lange Jahre das Wasserlaboratorium bei der Stadtwerke Hannover AG geleitet. Dort hörte er oft die Klage, dass man von einem echten Verständnis einer Wasseranalyse sehr weit entfernt sei. Das wird sich mit diesem inhaltsreichen und verständlich geschriebenen, sehr sorgfältig hergestellten Buch ändern.

Nach den Grundlagen (z. B. Ionenbilanz, Ausreißer) werden die Wassertypen (z. B. Grundwasser, Flusswasser) geschildert. Hiernach folgen die großen Kapitel mit den physikalischen und physikalisch-chemischen Parametern, den anorganischen Wasserinhaltsstoffen, den anorganischen Spurenstoffen und den organischen Wasserinhaltsstoffen. Der Calcitättigung, den mikrobiologischen Parametern und Desinfektionsmitteln sowie der Radioaktivität sind eigene Kapitel gewidmet. Ein Beispiel: Die Angaben zum Nitrat umfassen sieben Seiten.

Sehr wertvoll sind auch die vier letzten Kapitel: Kürzel (z. B. AOX) und Begriffe (z. B. refraktär); Tabellenanhang (z. B. Härte definitionen und Umrechnungen); Analysenanhang: Es werden 29

Analysen unterschiedlicher Wasserproben mit vielen Zahlenwerten ausführlich kommentiert; Literatur; Register.

Die Parameterwerte aus der EG-Trinkwasserrichtlinie und die Grenzwerte aus der Trinkwasserverordnung sind bei den Parametern angegeben.

Das Buch wird auch Lesern noch etwas zu sagen haben, die häufiger mit Wasser zu tun haben, andere erfahren viel Neues.

R. Ellmer



Daten darstellen und untersuchen

Im letzten CLB-Heft wurde an dieser Stelle die sehr preiswerte Software „Teach/Me Data Analysis“ allgemein vorgestellt. Im Folgenden sollen nun einige Punkte etwas genauer beleuchtet werden.

Teach/Me Data Analysis kann dem Benutzer etwas beibringen und kann Daten analysieren. Das Vermitteln von Stoff gelingt in der Weise, dass das integrierte Textbuch durchgearbeitet wird und dass Übungen absolviert werden. Im Mittelpunkt stehen dabei immer Daten. Die Autoren stellen daher eine größere Zahl von Datensätzen zur Verfügung, z. B. Alkoholgehalt von 105 italienischen Rotweinen, Methangehalt der Atmosphäre in den Jahren September 1980 bis September 1988, Siedepunkt von Verbindungen, Gewicht von Münzen verschiedener Herstellungsjahre. Selbstverständlich kann man auch einen eigenen Datensatz erzeugen und im ASCII-Format abspeichern. Zur Eingabe wird eine leere Tabelle mit 100 Reihen (Rows 1–100) und 5 Spalten (Columns 1–5) angeboten. Wir verwenden hier den Datensatz mit 114 österreichischen 1-Schilling-Münzen – die Software ist in Wien entstanden!

Nach Aufruf eines Datensatzes kann man sich in verschiedener Weise zuerst über seine Eigenschaften informieren und dann die Daten grafisch darstellen. Die Darstellung von Werten ist eine der Stärken dieser Software: Klickt man mit der rechten Maustaste auf die Grafik, so öffnet sich ein Fenster mit verschiedenen

Einstellungsmöglichkeiten, z. B. Gitternetz, Fadenkreuz, Vergrößerungsmodus, Markieren, Kopieren, Drucken und vor allem Setup. Das sich beim Anklicken von ‘Setup’ öffnende Fenster ist in Abb. 1 enthalten. Zu erkennen ist zumindest die Vielfalt der neuen Möglichkeiten: Was gegeneinander aufgetragen werden soll, wie die Achsen beschriftet werden sollen, ob Linien, Punkte oder Spektrum benutzt werden soll usw. Neben der Grafik befinden sich Schalter zum Umschalten zwischen verschiedenen Darstellungsmöglichkeiten. Fährt man mit dem Mauszeiger einen Datenpunkt an, so werden in zwei kleinen Fenstern oben seine Koordinaten, in diesem Fall Gewicht bzw. Masse (x) und Jahr (y), angezeigt.

Das Diagramm kann in die Zwischenablage kopiert oder als bmp-File abgespeichert werden; es lässt sich auch ausdrucken, wobei sehr komfortabel vor dem Druck Größe und Lage auf dem Papier festgelegt werden können.

Abb. 1 zeigt, dass in der rechten oberen Ecke eine Häufung von Datenpunkten zu beobachten ist. Das ist verständlich, denn die im letzten Jahrzehnt geprägten Münzen sind noch nicht so stark abgenutzt wie die vor 20 oder 30 Jahren hergestellten. Mit den Werten eines Datensatzes lassen sich Berechnungen durchführen, die über ‘Math’ in der Menüleiste aufgerufen werden. Es werden 12 Möglichkeiten angeboten, von denen die meisten noch weiter unterteilt sind. Wir nennen hier 5 Möglichkeiten; in Klammern ist jeweils vor dem

Schrägstrich die Zahl der Menüpunkte der nächsten Stufe, danach die Zahl der Menüpunkte insgesamt angegeben:

Transformation (2/4)
Scaling (5/14)
Statistics (3/10)
Correlation (4/4)
Regression (2/4)

Besonders gut gefallen hat uns der ‘Distribution Calculator’ (Abb. 2). Man kann folgende Berechnungen ausführen:

Normal Distribution
Chi-Square
Student’s t
F-Distribution

Die oben genannten Zahlen deuten darauf hin, dass es viele Möglichkeiten zur Untersuchung von Daten gibt. In einem anderen Menüpunkt können die Werte eines Datensatzes sortiert oder gesplittet werden.

Auch bei den allgemeinen Einstellungen bietet die Software einen beachtlichen Komfort. So können z. B. die maximalen Fensterabmessungen eingestellt werden, und für die Art der Fensterdarstellung kann zwischen Tile und Cascade gewählt werden. Viel wichtiger aber ist die Einstellung der Dezimalstellen für den Export von Daten und für die Darstellung in Tabellen am Bildschirm.

In dieser Besprechung der in Englisch verfassten, ausgezeichneten Software „Teach/Me Data Analysis“ konnte nicht der gesamte Leistungsumfang aufgezeigt werden. Kennt ein Benutzer einen Fachbegriff (in Englisch) nicht, so kommt er mit der komfortablen und schnellen Hilfe weiter.

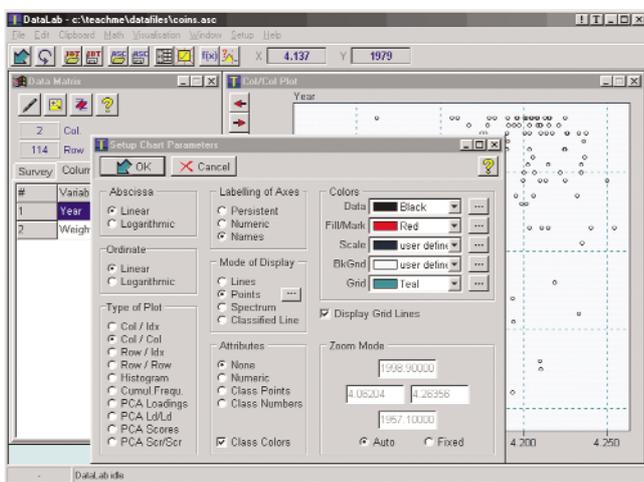


Abb. 1: Die Software „Teach/Me Data Analysis“ (Springer-Verlag) besteht durch ein sehr gutes Preis-Leistungs-Verhältnis. Hier werden die Einstellungsmöglichkeiten für die grafische Darstellung gezeigt.

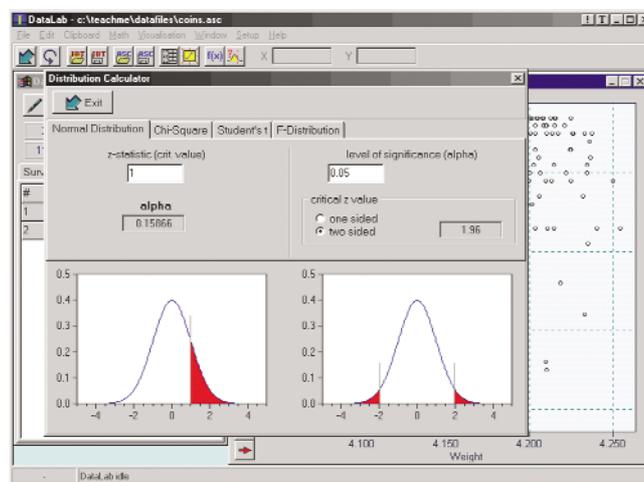


Abb. 2: Für die Untersuchung der Daten gibt es in „Teach/Me Data Analysis“ viele Möglichkeiten. Gezeigt ist der „Distribution Calculator“ und hierin die Normalverteilung.

Aus den Firmen

Die **BASF** hat sich eine neue Struktur gegeben. Seit Juli 2001 nehmen im Unternehmen 38 regionale und 10 globale Geschäftseinheiten ihre Arbeit auf. Zudem wurde ein Nachhaltigkeitsrat (Sustainable Council) gebildet. Aufgabe des Rates ist es, Strukturen und Instrumente für die nachhaltig zukunftsverträgliche Entwicklung des Unternehmens zu schaffen. Das Gremium wird von Eggert Voscherau, Mitglied des Vorstands und Arbeitsdirektor, geleitet. Weiterhin hat die BASF neue Standorte erworben: Sie übernimmt eine Styrolanlage der SK Evertec in Südkorea und den Chemiestandort in Feluy, Belgien. Außerdem hat die Britische Kartellbehörde die Übernahme des Takeda-Geschäftes durch das Ludwigshafener Unternehmen genehmigt.

Siebel Systems, San Mateo, USA, hat den deutschen Konzern Bayer als Kunden gewonnen. Das Leverkusener Unternehmen führt die E-Business-Applications des amerikanischen Softwarehauses weltweit ein und erleichtert so Vertrieb, Marketing und Kundenservice über jeden Kanal, z. B. das Internet oder persönlichen und telefonischen Kontakt.

Bayer plant, durch diese E-Business-Strategie bis zum Jahr 2004 einen Umsatz von beinahe fünf Mrd. US-Dollar zu generieren.

Das deutsche Biotechnologieunternehmen **BioVisioN** hat eine langfristige strategische Zusammenarbeit mit **Applied Biosystems** angekündigt. Zusammen wollen beide Unternehmen an der Entwicklung von Werkzeugen Techniken und Anwendungen für den wachsenden Proteomics-Markt arbeiten und ein europäisches Referenzlaboratorium für Proteomics- und Peptidomics-Technologien am BioVisioN-Hauptstandort errichten.

Atofina, Chemiesparte der TotalFinaElf Gruppe, hat mit der Tessenderlo Gruppe eine Absichtserklärung unterzeichnet, die den Verkauf des größten Teils ihrer Chlortoluolproduktion vorsieht.

Die Produktion des Unternehmens von Chlortoluol und -derivaten betrifft drei Standorte in Europa: Widnes (GB) sowie Loison und Epierre (F).

Integration von Laporte zahlt sich aus

Mit dem Erwerb des britischen Spezialchemieunternehmens Laporte plc. ist die Degussa AG weltweit zum zweitgrößten Feinchemikalienhersteller aufgerückt. Der Umsatz des Degussa-Geschäftsbereiches erhöhte sich durch die Zusammenführung mit dem Bereich Fine Chemicals von Laporte von 785 Mio. Euro auf gut eine Milliarde Euro.

Die Zahl der Mitarbeiter stieg auf über 4000 an. Der Bereich verfügt nunmehr über 14 Produktionsstandorte in Europa, einen in Asien und drei in Nordamerika. Laporte steuert dabei sechs Produktionsstätten in Seal Sands und Knottingley (England), in Edmonton, Alberta (Kanada), in Jayhawk, Kansas (USA), in San Celoni (Spanien) und in Heidelberg (Deutschland) bei. Degussa hatte Laporte zum April 2001 nach einem Barabfindungsangebot an die Aktionäre übernommen.

Als integrierter Feinchemikalienhersteller koppelt der Geschäftsbereich Feinchemie das Produktliniengeschäft – die Produktion und Vermarktung standardisierter Zwischenprodukte und Wirkstoffe – mit dem Exklusivsynthesegeschäft; Letzteres umfasst die Entwicklung maßgeschneiderter Syn-

thesen im Auftrag des Kunden vornehmlich für neue pharmazeutische und Agrowirkstoffe sowie die Übertragung in den Produktionsmaßstab.

Das neue Unternehmensmitglied stärkt insbesondere den stark wachsenden Bereich Exklusivsynthese, in dem sich das britische Spezialunternehmen in den vergangenen Jahren sehr erfolgreich etabliert hat.

Die Exklusivsynthese hat enorm an Bedeutung gewonnen, da Pharma- und Agrofirmer die Verfahrensentwicklung und Produktion von Zwischenprodukten und Wirkstoffen zunehmend an Feinchemikalienhersteller vergeben. Hinzu kommt, dass der Hauptabnehmer Pharmaindustrie überdurchschnittliche Wachstumsraten bis zu zehn Prozent pro Jahr aufweist. Bei einem Anteil von mehr als 50 Prozent ist er das größte Segment im Weltmarkt für feinchemikalien, den Degussa auf ca. 40 Milliarden Euro schätzt.

Bereits Ende vergangenen Jahres hat das Unternehmen durch eine strategische Allianz mit der MediChem Life Sciences Inc, Chicago, USA, ihre Aktivitäten im Bereich Exklusivsynthese verstärkt.

Eppendorf wächst kontinuierlich

Der Eppendorf-Konzern erzielte im Geschäftsjahr 2000 einen Gewinn vor Steuern und Finanzergebnis (EBIT) von 27,7 Mio. Euro. Dies entspricht einem Anstieg von ca. 52 Prozent gegenüber dem Vorjahreswert von 18,2 Mio. Euro. Der Gewinn vor Steuern erhöhte sich um ca. 28 Prozent auf über 8,5 Mio. Euro.

Der Umsatz stieg im Konzern um 69 Mio. Euro auf 258,4 Mio. Euro. Dies entspricht einer Steigerung gegenüber dem Vorjahr um 36,4 Prozent.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein geänderter Konsolidierungskreis Mehrumsätze in Höhe von 30,5 Mio. Euro bewirkte. Im Wesentlichen handelte es sich um die Umsatzerlöse der Tochtergesellschaft Brinkmann Instruments, Inc., Westbury, New York/USA, die bereits stufenweise in den Vorjahren akquiriert worden war

und nunmehr vollständig konsolidiert wurde. Auch ohne Berücksichtigung des veränderten Konsolidierungskreises wäre der Umsatz im Konzern um ca. 20 Prozent gegenüber dem Vorjahr gestiegen.

Die Eppendorf-Gruppe konzentriert ihre Aktivitäten im Sektor Biotechnologie auf drei Geschäftsfelder: Bio-Tools, Molecular Technologies und Complementary Products.

Auch im Jahr 2001 wird die Konzernstrategie auf Wachstum ausgerichtet sein. Die Eppendorf-Gruppe wird ihre Marktpräsenz im asiatischen Wirtschaftsraum weiter verstärken sowie die europäischen und nordamerikanischen Wachstumspotenziale noch stärker ausschöpfen. Für die finanzielle Absicherung dieser Ziele ist der beabsichtigte Börsengang ein zusätzlicher Baustein.

Akzo Nobel baut Pulverlacke aus

Akzo Nobel gab heute die Einrichtung des neuen Geschäftsbereiches Powder Coatings bekannt. Die Gründung zeigt den steigenden Stellenwert von Pulverlacken.

Schon 1998 akquirierte das Unternehmen Courtaulds und nach einer Phase der intensiven Integration und Rationalisierung formierte sich mit Interpon Powder Coatings ein stärkerer und voll integrierter Bereich. Akzo vertreibt weltweit zwei Pulverlackmarken: Interpon für die Segmente Bau, Fahrzeuge, Geräte und industrielle Fertigung sowie Resicoat für die Funktionslackmärkte Elektroisolierung, Ventile, Verbindungsteile für Rohre und Korrosionsschutz für Stahlbeton.

Zudem wird das Unternehmen zusammen mit seinem Joint-Venture-Partner Chang Cheng Securities der

erste Hersteller von Pulverlacken in Vietnam. Diese Investition ist ein weiterer Schritt, um das Pulverlackgeschäft auch geographisch auszudehnen.

Dagegen hat Akzo das In-vitro-Diagnostika-Geschäft von Organon Teknika an bioMérieux verkauft. In einigen Ländern wird der Transfer jedoch erst rechtskräftig, sobald die Zustimmung der Kartellbehörden gegeben wurde. bioMérieux zahlt 311 Mio. Euro (in bar auf schuldenfreier Basis) für das Diagnostikageschäft.

Diese Transaktion ist eine von mehreren strategischen Maßnahmen, die das Unternehmen in letzter Zeit ergriffen hat, um sich im Geschäftsbereich Pharma auf pharmazeutische Produkte für Menschen und Tiere sowie auf biopharmazeutische Produkte zu konzentrieren.

Aus den Firmen

Clariant verkauft ihr PVA/PVB-Geschäft an Kuraray. Im vergangenen Geschäftsjahr hat das Unternehmen mit seinen PVA/PVB-Aktivitäten einen Umsatz von etwa 200 Mio. CHF erzielt. Sämtliche 250 Angestellten werden durch den Käufer übernommen.

Atofina, Chemiesparte der TotalFinaElf Gruppe, hat mit der Tessenderlo Gruppe eine Absichtserklärung unterzeichnet, die den Verkauf des größten teils ihrer Chlortoluolproduktion vorsieht.

Die Produktion des Unternehmens von Chlortoluol und -derivaten betrifft drei Standorte in Europa: Widnes in Großbritannien sowie Loison und Epierre in Frankreich.

Für den Dienstleistungs- und Rohstoffkonzern **Interseroh AG**, Köln, sind die ersten drei Monate dieses Jahres zufriedenstellend verlaufen. Das Konzernergebnis vor Steuern belief sich auf 12,5 Mio. DM (1. Quartal 2000: 17,6 Mio. DM). Der konsolidierte Konzernumsatz ist im ersten Quartal 2001 mit 185,5 Mio. DM gegenüber 172,7 Mio. DM im Vergleichszeitraum des Vorjahres leicht gestiegen.

Das Unternehmen wird durch die Akquisition der Hansa Recycling (Umsatz:2000: 590 Mio.) und des Industrieholzhandels Elberg (22 Mio. DM Umsatz) sowie Joint Ventures im Altholzbereich den Umsatz 2001 auf rund 1,3 Mrd. DM steigern. Das Ergebnis wird über dem des Jahres 1999 liegen, jedoch nicht das des außerordentlich guten Geschäftsjahres 2000 erreichen.

Die **Brenntag AG**, ein Unternehmen der Stinnes-Gruppe, hat die mit der Akquisition von Holland Chemical International (HCI) geplanten Synergieziele übertroffen. Zur Halbzeit des weltweiten Integrationsprozesses, der planmäßig Ende des Jahres vollendet sein wird, zog Rients Visser, Vorstandsvorsitzender der Brenntag AG, eine positive Bilanz.

Das Unternehmen rechnet allein für das Jahr 2002 mit Einsparungen von 18 Mio. Euro; damit ist das Synergiepotenzial weit größer als ursprünglich angenommen.

Bayer hat umstrukturiert

Der Geschäftsbereich Chemikalien der Bayer AG stellt sich auf der Chemical Specialities 2001 (Chemspec) in Amsterdam erstmals in seiner veränderten Struktur vor. Im Zuge einer Neuausrichtung wurden die Aktivitäten in drei Geschäftsfeldern – anorganische Basischemikalien, Basischemikalien und Feinchemikalien – neu geordnet.

Für den Sektor Feinchemikalien liegt der Fokus auf einem umfassenden Angebot für die Kunden speziell auf dem Wirkstoffgebiet. Es umfasst ein breites Spektrum von Synthesekompetenz, Produkten und Dienstleistungen. Custom Manufacturing – von der Laborforschung und Verfahrenswegeentwicklung bis zur Pilotierung, zum Upscaling und zur Produktion unter GMP-Bedingungen steht hier im Vordergrund.

Insgesamt vertreibt das Unternehmen im Bereich anorganische und organische Basischemikalien, Feinchemikalien, Spezialitäten und Wirkstoffe rund 2700 Produkte.

In Leverkusen investiert Bayer zudem etwa 13 Mio. Euro in die Kapazitätserweiterung des Macrolex-Sorti-

ments. Damit reagieren die Leverkusener auf die hohen Wachstumsraten des weltweiten Marktes. Unter anderem wird eine neue Syntheseanlage in den vorhandenen Betrieb integriert.

Mit den licht- und wetterbeständigen Farbstoffen des Sortiments werden Kunststoffe für ein breites Anwendungsspektrum eingefärbt. Dazu zählen z. B. Haushaltsgeräte wie Gehäuse für Staubsauger und Kaffeemaschinen, Kinderspielzeug sowie Sportgeräte, Automobilrückleuchten und PET-Flaschen. Eine weitere wichtige Anwendung in der Automobilindustrie sind auswechselbare rote Kunststoffbeplankungen wie die Motorhaube, Türen und Kotflügel für den MCC Smart (vgl. Foto).



Gen-Onlinedatenbank überzeugt

DoubleTwist hat eine Liste der Kunden veröffentlicht, die die Beschreibungen ihrer online verfügbaren Genomdaten und Analysewerkzeuge im zweiten Quartal dieses Jahres nutzten.

Zu den neuen Kunden gehören führende Forschungsinstitute wie das Cedars Sinai Medical Center, die DeveloGen AG, Icagen Inc, Laboratoires FOURNIER, das MD Anderson Cancer Center, The National Cancer Institute, N. V. Organon, Oxagen Limited, Pherin Pharmaceuticals Inc, Provalis PLC, die Switch Biotech AG, The University of California at Davis, The University of Reading, The

Weizmann Institute of Science und eine große Anzahl weiterer europäischer und asiatischer Organisationen.

Unter DoubleTwist.com erlaubt das Unternehmen die Onlinerecherche im Bereich Gen- und Sequenzanalyse. Kunden haben freien Onlinezugang zu den Basisdiensten der Datenbank, wohingegen diejenigen Nutzer, die auf weitergehende Informationen und Dienste der permanent gepflegten Datenbank zugreifen möchten, Lizenzgebühren zahlen. Dafür stehen ihnen dann als Gegenleistung erweiterte Analyse- und Visualisierungsanwendungen zur Verfügung.

november gehört zu 500 Schnellsten

Die november AG gehört zu „Europe's 500“, den am schnellsten wachsenden Unternehmen Europas. Dies hat eine Untersuchung von Growth Plus, der europäischen Vereinigung der Wachstumsunternehmer ergeben, gerade beim Bayerischen Staatsministerium für Wirtschaft, Verkehr und Technologie in München vorgestellt wurde. Besonderes Augenmerk gilt der Beschäftigungsentwicklung in den Wachstumsindustrien. Im vergangenen Jahr hat die november AG ihre Mitarbeiterzahl um 75 % gesteigert.

Den diesjährigen „Europe's 500“ werden auch für die Zukunft über-

durchschnittliche Wachstumschancen bescheinigt. Die AG hat ca. 70 Mitarbeiter. GrowthPlus untersucht zusammen mit dem Research-Unternehmen Europe Unlimited die Entwicklung von Unternehmen in den Wachstumsbranchen. Dabei werden neben anderen Kriterien Umsatz- und Mitarbeiterentwicklung der vergangenen fünf Jahre geprüft.

Sponsoren der Initiative sind neben dem Bayerischen Staatsministerium für Wirtschaft, Verkehr und Technologie sind die BMW AG, der Venture Capital Geber 3i sowie die Unternehmensberatung Boston Consulting.

Gerstel übernimmt Sensor Agilent

Die GERSTEL GmbH & Co. soll den chemischen Sensor Agilent 4440 von Agilent übernehmen. Dies wurde in einer Absichtserklärung beider Unternehmen festgehalten.

Das Gerät ist ein auf den Prinzipien der Massenspektrometrie basierender chemischer Sensor, der auch als elektronische Nase oder E-Nase bezeichnet wird und für die Aromaanalyse in der Produktqualitätskontrolle eingesetzt wird. In den vergangenen drei Jahren wurde der Sensor erfolgreich verkauft und der entsprechende Support geleistet.

Auch während der Übergangszeit sollen natürlich der Support der aktuellen sowie die zügige Installation neuer

Systeme gewährleistet sein. Außerdem hat das Unternehmen, um schneller und flexibler auf die Wünsche und Belange seiner Kunden eingehen zu können, nun auch in der Schweiz eine Tochtergesellschaft gegründet, die GERSTEL AG, und einen Vertriebsbeauftragten eingesetzt:

Dr. Winfried Röder, 1960 in Deutschland geboren und aufgewachsen, studierte Chemie und promovierte 1989 mit einer Arbeit zur Fluid-Chromatographie; den experimentellen Teil absolvierte er am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim a. d. Ruhr. Bis zu seinem Wechsel zu GERSTEL war Dr. Röder für die Macherey-Nagel AG in Oensingen (CH) tätig.

TERMINE

Tenside:

Seminar. 25. Oktober, Berlin, Haus der Technik, Tel.: 02 21/18 03-1

Mikro-Gelelektrophorese (SDS – Page) und Moderne Anwendungen in der Gassensorik („Elektronische Nasen“):

Wissenschaftliche Weiterbildungen. 17. bis 19. bzw. 20./21. September (Sensorik), Universität Tübingen, Tel.: 0 70 71/29-7 64 39

Qualitätsmanagementanforderungen im Labor – DIN EN ISO/IEC17025:2000:

Seminar. 20. September, Christelsohn Consulting Euregio, Frankfurt, Tel.: 0 24 04/91 91 50

Die EU-Australien-Kohle-Konferenz: Chancen der Kohle für das 21. Jahrhundert:

Konferenz. 24./25. September, Australische Botschaft, Berlin, Tel.: 0 30/88 00 88-3 06

Projektleiter und Beauftragter für die biologische Sicherheit:

Grundkurs. 24./25. September, Forschungszentrum Karlsruhe, Tel.: 07 247/82-4045

12. Magdeburger Abwassertage:

Abwasserbehandlung und Abwasseranalytik vor dem Hintergrund aktueller gesetzlicher Anforderungen. Symposium. 27./28. September, Magdeburg, Tel.: 02 11/52 88- 2 15

„Kohlenstoffbestimmung – von der Laborprobe zur Analytik:

Seminar. 16. Oktober, RETSCH GmbH & Co. KG, Düsseldorf, Tel.: 0 21 29/55 61-3 10

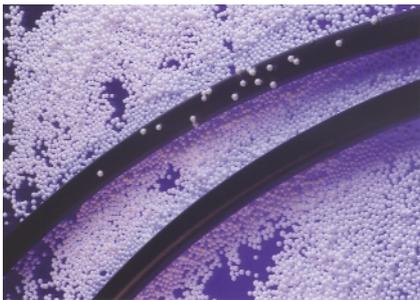
Neue Produkte

Schutz durch Antistatikrohre

Die Firma Hewing hat antistatische Kunststoffrohre entwickelt. Bisher können beim industriellen Einsatz von Kunststoffrohren unerwünschte statische Aufladungen entstehen, die gefährliche Funkenbildung oder kostspielige Produktionsstörungen zur Folge haben. Besonders der Transport von pulverigen oder granulierten Substanzen sowie brennbarer Flüssigkeiten kann hier Probleme bereiten.

Dank der Innovation von Hewing muss man nun auch für diese Bereiche nicht mehr auf Kunststoffrohre verzichten. Leitfähige Antistatikrohre auf PE-Basis machen beim Medientransport, beispielsweise als Fadenleitrohre in der Textilindustrie, erzeugte elektrische Ladungen sofort „unschädlich“. Der Effekt ist im Bild am Beispiel von Styroporkügelchen dargestellt:

Während diese von herkömmlichen Rohren angezogen werden und teilweise haften bleiben, verhalten sich die mit spezifischen Antistatikzusätzen und einer speziellen Innenoberfläche ausgerüsteten Rohre vollkommen neutral. Dabei ist es möglich, die Rohre den Anforderungen der Industriepartner exakt anzupassen und maßgenau vorzufertigen.



HEWING GmbH PRO AQUA
WaldstraÙ 3, 48607 Ochtrup
Tel.: 0 25 53/70 01, Fax: 0 25 53/70 17

Aufs Wesentliche reduziert

Die neue Kompaktwoage Precisa BJ160 der Precisa Instruments AG bietet alle wichtigen Funktionen und Eigenschaften einer Waage bei äußerst einfacher Bedienung.

Die Waagschale ist besonders groß und das Flüssigkristalldisplay zeichnet

sich durch eine klare und deutlich sichtbare Anzeige aus. Das Gerät ist solide und kompakt und kann leicht transportiert werden. Der mobile Einsatz



wird durch die Möglichkeit unterstützt, die Waage sowohl auf Batterie- oder Akkubetrieb laufen zu lassen.

Änderungen oder Ergänzungen der Software erfolgen über die eingebaute Schnittstelle RS 232, die den Abgleich der Daten per Internet erlaubt. Eine mechanische und elektronische Diebstahlsperre mit persönlichem Zugangscodenum rundet das Angebot der Waage ab.

Precisa Instruments AG
Moosmattstrasse 32, 8953 Dietikon, Schweiz
Tel.: +41 1 744 28 28, Fax: +41 1 744 28 38

Mikroarray statt Tierversuch

Mit dem Pan Rat Liver Array führt die Firma MWGBiotech ein weiteres Mitglied ihrer Oligonukleotid-Array-Serie von Genchips ein. Auf dem Array sind 1.353 Rattenlebergene nach der 1 Gen/1 Oligo-Methode aufgebracht. Dabei ist jedes bioinformatisch berechnete HPSF-Oligonukleotid 100 % genspezifisch und garantiert somit die Identifizierung des entsprechenden Gens.

In dem im eigenen Haus durchgeführten Rattenleber-Sequenzierprojekt wurden 1166 Gene aus Gewebematerial zwölf Wochen alter Ratten ermittelt. Zusätzlich wurden 187 neue Gene gefunden, die bisher für die Ratte noch

gar nicht bekannt gewesen waren. 88 dieser 187 Gene wurden bei spontan hypertensiven (bluthochdruckanfälligen) Ratten (SHRSP) gefunden. 65 fand man bei normotensiven Ratten (mit normalem Blutdruck – WKY), die restlichen 34 Gene traten bei beiden Arten auf.

Das Produkt findet Anwendung in Expressionsstudien der Rattenleber, bei denen ermittelt wird, welche Gene in einem bestimmten Prozess oder durch ein bestimmtes Medikament an- oder ausgeschaltet werden. Damit ist der Array ein wichtiges Werkzeug für die Pharmaindustrie zur Toxizitätsprüfung von Medikamenten, das sogenannte Feld der Toxicogenomics.

Die Verwendung des Arrays ersetzt eine große Zahl von Tierversuchen. Durch die auf ihm aufgebrachtene Lebersignaturgene kann man nachweisen, welche Gene in welcher Weise durch eine bestimmte toxische Substanz reguliert werden und bereits aus dieser Information die Entscheidung treffen, ob die betreffende chemische Verbindung für die Weiterentwicklung eines Medikaments geeignet ist oder nicht. Um eine ähnliche Aussagekraft zu erreichen, wäre eine große Anzahl von klassischen Tierexperimenten nötig. Darüber hinaus ermöglicht die hohe Parallelisierung des Prozesses große Zeit- und Kosteneinsparungen.

MWG-Biotech AG
Anzinger Str. 7a, 85560 Ebersberg
Tel.: 0 80 92/82 89-9-29, Fax: 0 80 92/82 89-5 14

Vakuumfalle für Kondensat und Festpartikel

MV Products in North Billerica, Massachusetts, stellt eine neue hochleistungsfähige Vakuumein- und -auslassfalle zum Auffangen von festen Teilchen bei LPCVD-, MOCVD-, WCVD- und Metallätzungen vor, die es ermöglicht, dass die Fertigungsstraße länger in Betrieb bleiben und die Zeit zwischen Wartungen erweitert werden kann.

Das Multi-Trap Modell IC enthält wassergekühlte interne Spulen mit knapp 1300 cm² Oberfläche und zwei anpassbaren Filtrierungsstufen für Kondensat und zum Auffangen von schweren Teilchen. Das Gerät wurde für Herstellungsprozesse entwickelt,



bei denen eine große Menge Kondensat erzeugt wird. Es verfügt über ein Volumen von rund 8200 cc zum Auffangen von Festkörpern und besitzt über 200 % mehr Kühlungsfläche und 25% mehr Kapazität als bisherige Fallen. Es ist vollständig aus rostfreiem Stahl gefertigt und wird mit ISO-80- oder ISO-100-Flansch angeboten. Die beiden Filtrierungsstufen verwenden fünf 112,5 mm große austauschbare Elemente: meistens ein Sieb aus rostfreiem Stahl und mikrondichtem Polypropylen.

MV Products, Division of Mass-Vac, Inc.
Anzinger Str. 7a, 85560 Ebersberg
Tel.: 0 80 92/82 89-9-29, Fax: 0 80 92/82 89-5 14

Softwaregesteuerte Arbeitsstation

Die Universal Sample Preparation von Mettler-Toledo ist eine modular aufgebaute Arbeitsstation, die dem Anwender die zeitintensiven Arbeiten rund um die Probenvorbereitung und Synthesennachbereitung abnimmt.

Je nach Anforderung wird die USP aus verschiedenen Hardwaremodulen zusammengestellt. Es stehen die Module analytisches Wiegen, Vortex, beheizbares Ultraschallbad, Pipettieren (auch unter Schutzgasatmosphäre),



Barcodelesen und Schraubdeckel öffnen/schließen zur Verfügung.

Jedes Modul wird durch die benutzerfreundliche Software gesteuert, sodass allein mit einer Maus auf dem PC-Bildschirm der Arbeitsablauf zusammengestellt werden kann. Dabei bietet die Software größtmögliche Flexibilität beim bearbeiten der einzelnen Schritte, um alle Aufgaben zu erfüllen.

Die Station bietet den Vorteil, dass der Anwender die Arbeitsstation ganz nach seinen individuellen Wünschen zusammenstellen kann. Ändern sich die Bedürfnisse, lassen sich die oben genannten Module auch auf bestehenden Geräten nachrüsten.

Durch ihre offene Datenarchitektur, lässt sich die USP auch leicht in bestehende Laborlandschaften integrieren. Die große Flexibilität und extreme Zuverlässigkeit der USP gibt dem Anwender einen entscheidenden Produktivitätsvorteil bei der alltäglichen Arbeit im Labor.

Mettler-Toledo GmbH
PF 11 08 40, 35353 Gießen
Tel.: 06 41/5 7-4 01, Fax: 06 41/5 07-4 06

Maßgeschneiderte Heißkanalsysteme

Husky Injection Molding Systems Ltd. hat sein Pronto-Heißkanalprogramm für kurzfristig liefer- und konfigurierbare, komplette heiße Hälften von 2- und 4- auf 8fach-Systeme erweitert. Die Systeme erlauben nahezu unbegrenzte Düsenabstände, variable Düsenlängen exakt nach Spezifikation und Ausführungen für Punktanschnitt, Nadelverschluss oder Wärmeanguss. Schätzungen der Industrie zufolge werden 75 % aller Spritzgießwerkzeuge für 8 oder weniger Kavitäten gebaut. Damit kommt das Produkt der Nachfrage nach Heißkanalsystemen in diesem Markt entgegen.

Neben Komplettlösungen können Werkzeughersteller die gewünschte Heißkanalkonstruktion auch im „Design Center“ von Husky unter www.hotrunners.com direkt online spezifizieren.

Das Programm ist auf metrische Werkzeug- und Plattennormalien von HASCO und FUTABA für den europäischen bzw. asiatischen Markt sowie auf zöllische Normalien von

DME, National und Omni (derzeit nur 2- und 4fach-Systeme) für Nordamerika abgestimmt.

Um die Systemleistung sicher zu stellen, wird jedes Pronto-System von Husky präzise auf den spezifischen Einsatzfall optimiert, einschließlich Anwendungsanalyse, Fließkanalberechnung und Düsenwahl.

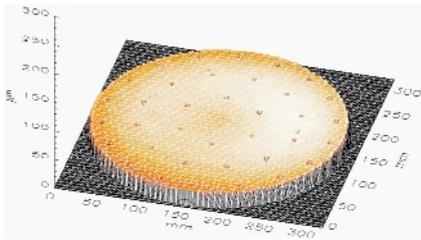


Husky Injection Molding Systems S. A.
Hot Runner-Mold
Zone Industrielle Riedgen, BP 231, 3403 Dudelange,
Luxembourg
Tel.: +35 2 52 115 45 49, Fax: +35 2 52 115 44 50

300-mm-Metrologie

Mit der Messstation MicroGlider – entwickelt für die Erfassung von Rauheit, Kontur und Topographie – kommt die Fries Research & Technology GmbH der Forderung nach universellem, auch interdisziplinärem Einsatz der Oberflächenmessung nach. Mit dem Gerät ist die Möglichkeit gegeben, verschiedene Messaufgaben mit ein und demselben Gerät exakt und schnell zu lösen. Der Clou: Durch eine optionale Schnittstelle mit einer 16-Bit AD-Karte können mit wenigen Handgriffen beliebige (eigene) Sensoren angeschlossen werden – entsprechend der zu messenden Oberfläche.

Das Gerät arbeitet sowohl als optisches Profilometer wie auch als bildgebendes Topographiemessgerät. Der Messbereich in der Höhe ist erhältlich von 500 μm bis zu 25 mm. Dabei arbeitet das Gerät in allen drei Achsen



metrologisch. Die Software ermöglicht automatische Messabläufe, auch bei komplexen Anforderungen. Einschränkungen, wie sie sonst bei optischen Messverfahren an durchsichtigen Proben oder an steilen Kanten auftreten, existieren kaum.

Der MicroGlider erfährt jetzt eine Optimierung: Für Anwendungen in der 300-mm-Technologie wurde das Gerät mit einem 350-mm-x-350-mm-Messbereich ausgestattet. Er misst mit einer Messgeschwindigkeit von max. 100 mm/sek.

FRT GmbH
Friedrich-Ebert-Straße, 51429 Bergisch Gladbach
Tel.: 0 22 04/84-24 30, Fax: 0 22 04/84-27 86

Schnelle Sauerstoffmessung

Panametrics stellt mit CGA353 den derzeit schnellsten Zirkoniumoxid-Sauerstoffanalysator vor.

Die wirtschaftliche Sauerstoffmessung in Gasen auch unter schnell wechselnden O_2 -Konzentrationen war Zielsetzung der Entwicklung dieses in enger Kooperation mit einem Gasehersteller entstandenen Sauerstoffmessgeräts. In weniger als 1 Sekunde erfasst das Gerät 90 % einer Änderung.

Moderne Elektronik und fortschrittliche Sensortechnik ermöglichen mit dem Messgerät genaue und auf Dauer sehr wirtschaftlich durchzuführende Messungen vom Spurenwert von 0,1 ppm (100 ppb) bis 100 % Sauerstoff, was einzigartig in diesem Messverfahren ist.

Der Zirkoniumoxid-Sauerstoffanalysator ist speziell für die langzeitstabile Sauerstoffüberwachung von Reinstgasen wie Stickstoff, Argon und Kohlendioxid ausgelegt. Typische Messaufgaben für dieses Gerät finden sich in Luftzerlegungsanlagen, Handschuhboxen oder bei der Halbleiterfertigung. Es überwacht Wärmebehandlungsprozesse, Verhüttungsverfahren und Inertisierungen. Der Analysator ist im Einsatz bei Messaufgaben insbesondere für

Glas- und Keramikwerkstoffforschungen und überwacht Gasmischprozesse sowie die Reinheit von Inertgasen. Weiterhin dient er der Überwachung von Gas-Chromatographen und Gas-erzeugern.

Die digitale Anzeige stellt den O_2 -Messwert unabhängig von der Umgebungstemperatur in ppm oder % dar. Der Bediener kann aber auch die Zellenspannung oder -temperatur abfragen, um absolut sicher zu gehen, verlässliche Messwerte zu haben. Die Genauigkeit beträgt 0,1 ppm im Bereich von 0 bis 5 ppm oder + 2 % der Anzeige. Zur schnellen Umschaltung z. B. vom Luftzerleger in Reservetanks dienen zwei frei programmierbare Alarmkontakte. Das Messsystem ist für langen, störungsfreien Betrieb konzipiert und benötigt nur einen gelegentlichen Kalibriercheck in Form einfacher Ein-Punkt-Kalibrierung.

CGA351 ermittelt sowohl Sauerstoffüberschuss als auch Sauerstoffmangel in Verbrennungsgasen. Für den Einsatz in verschmutzten oder feuchten Gasen ist ein Probeentnahmesystem lieferbar.



PANAMETRICS GmbH
Mess- und Prüftechnik
Robert-Bosch-Str. 20 a, 65719 Hofheim
Tel.: 0 61 22/8 09-0, Fax: 0 61 22/81 47

Probenauftragegerät für die DC

Der CAMAG LINOMAT 5 ist das jüngste Kind in einer langen Reihe von DC-Auftrageräten. Das Probenauftragen ist der erste Schritt in der Planar-Chromatographie (instrumentelle Dünnschicht-Chromatographie) und daher durchaus für die Qualität der Analyse von Bedeutung.

Das Gerät verbindet einfache Bedienung mit Präzision und Zuverlässigkeit und eignet sich für qualitative, quanti-

tative und präparative Planar-Chromatographie.

Zu den wichtigsten Eigenschaften gehören: Sprühtechnik für Punkt- und Strichauftragung einschließlich „Over-spotting“, selbst justierende Objektlage – geeignet für alle Schichttypen einschließlich Folien –, Bedienung mittels Software oder via Bedienfeld am Gerät.

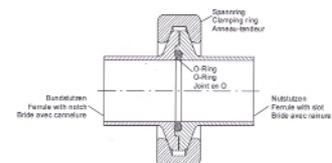
CAMAG Chemie-Erzeugnisse und Adsorptionstechnik AG
Sonnenmattstr. 11, P. O. Box 216, 4132 Muttenz 1,
Schweiz
Tel.: +41 61 467 34 34, Fax: +41 61 461 07 02

Rohrverbindung für aseptische Bereiche

Die neue Aseptik-Clamp-Rohrverbindung von Linnemann wird bei verfahrenstechnischen Anlagen verwendet, in denen flüssige Medien unter hohen aseptischen Anforderungen verarbeitet werden. Bevorzugte Einsatzgebiete sind die Pharmaindustrie, Kosmetikindustrie, Biotechnik, Lebensmittelindustrie und Chemieindustrie.

Die Vorteile im Gebrauch der Rohrverbindung zeigen sich vorrangig in der einfachen Schnellmontage, dem glatten Durchgang, dem aseptischen Dichtsystem und der leichten Reinigung.

Die Rohrverbindung besteht aus einem Nutstutzen, einem Bundstutzen, einem O-Ring und einem Spannring. Die Stutzen sind coaxial zentriert und greifen weitgehend spielfrei ineinander. Der O-Ring ist in dem Nutstutzen für eine sichere Montage unverlierbar gelagert. Beim Festziehen des Spannrings stoßen die Stutzen aneinander, sodass eine definierte, innenseitig bündige Verformung des O-Rings gegeben ist. Der mit dem Medium in Berührung kommende Teil des O-Rings ist sehr gering. Das Dichtsystem basiert auf der DIN 11864, Form A.



LINNEMANN GmbH
Heerweg 14-16, 72070 Tübingen
Tel.: 0 70 71/7 29 40, Fax: 0 70 71/79 18 46

BEZUGSQUELLENVERZEICHNIS

Analysen

ANALYTISCHE LABORATORIEN
Prof. Dr. H. Malissa u. G. Reuter GmbH
Postfach 1106, D-51779 LINDLAR
Tel. 02266/4745-0, Fax 02266/4745-19

Chemolab AG, Laboratorium für
chem.-analyt. Untersuchungen
Hauserstraße 53
CH-5210 Windisch
Tel. (05 64 41) 77 88
Fax (05 64 42) 41 21

Aräometer

Amarell GmbH & Co KG
97889 Kreuzwertheim
Postfach 1280
Tel. (093 42) 92 83-0
Fax (093 42) 398 60



Leo Kübler GmbH
Stephaniestr. 42/44, 76133 Karlsruhe
Tel. (07 21) 22491, Fax (07 21) 279 03

Arbeitsschutzartikel



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 560 60

Bimssteingranulate und -mehle



Joseph Raab
GmbH & Cie. KG
Postfach 22 61
56512 Neuwied
Tel. (0 26 31) 913-178
Fax (0 26 31) 913-170

BSB-Bestimmung

WTW, Weilheim
Tel. (08 81) 183-0, Fax 62539

Chemikalien



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 560 60

Chemiesoftware für Personal Computer

Umschau Software
UMSCHAU ZEITSCHRIFTEN-
VERLAG
Breidenstein GmbH
Stuttgarter Straße 18-24
60329 Frankfurt/M.
Tel. (069) 2600-680

Deuteriumlampen



0 61 51/88 06-0
Fax 0 61 51/89 66 67
www.LOT-Oriel.com

Dewar-Gefäße aus Glas und Metall



Karlsruher Glastechnisches Werk
Gablonzerstraße 6, 76185 Karlsruhe
Tel. (07 21) 958 97-0, Fax 958 97-77

Dichtungsscheiben aus Gummi mit aufvulkanisierter PTFE-Folie

GUMMI-WÖHLEKE GmbH
Siemensstr. 25, 31135 Hildesheim
Teletex: 5 121 845 GUMWOE
Tel. (0 51 21) 78 25-0

Dilutoren/Dispensoren

Zinsser Analytic GmbH
60489 Frankfurt, Eschborner Landstr. 135

Dosierpumpen

LEWA Herbert Ott GmbH + Co.
Postfach 15 63, D-71226 Leonberg
Tel. (0 71 52) 14-0
Fax (0 71 52) 14-1303
E-mail: lewa@lewa.de,
http://www.lewa.de

Extruder für Labor und Produktion

LIHOTZKY

Emil Lihotzky Maschinenfabrik
GmbH & Co KG
(Pressen - Walzen - Trockner)
POB 1165 D-94441 Plattling,
Tel. (09931) 2951, Fax 1271
http://www.lihotzky.de

Flüssigkeitschromato- graphie/HPLC

Dr. Knauer GmbH,
HPLC · SMB · CombiChrom · Osmometer
Tel. (030) 8 09 72 70
Fax (030) 8 01 50 10
Internet: www.knauer.net
e-Mail: info@knauer.net

FTIR-Spektrometer- Zubehör



0 61 51/88 06-0
Fax 0 61 51/89 66 67
www.LOT-Oriel.com

Gefahrgutberatung

Dr. Reinschmidt-Gefahrgutberatung
Sachkundelehrgänge nach § 5 ChemVerbotsV
Tel.: 0 72 44/70 64 39, Fax: 70 64 40
http://www.online.de/home/reinschmidt

Gefriertrockner

Zirbus technology
37539 Bad Grund
Telefon (05327) 8380-0, Fax -80
Internet: http://www.zirbus.de

Gefriertrocknungsanlagen



Martin Christ GmbH
Postfach 17 13
37507 Osterode/Harz
Tel. (055 22) 50 07-0
Telefax (055 22) 50 07 12



STERIS GmbH
Kalscheurener Str. 92
D-50354 Hürth/Germany
Tel. (0 22 33) 69 99-0
Fax (0 22 33) 69 99-10

Hochdruckautoklaven

Zirbus technology
37539 Bad Grund
Telefon (05327) 8380-0, Fax -80
Internet: http://www.zirbus.de

Hochdruck- Extraktionsanlagen

Müller Extract Company GmbH
Postfach 25 44, 96414 Coburg
Tel. (095 61) 6 29 05
Fax (095 61) 5 33 93

Hohlkathodenlampen



0 61 51/88 06-0
Fax 0 61 51/89 66 67
www.LOT-Oriel.com

HPLC-Lösungsmittel

Zinsser Analytic GmbH
60489 Frankfurt, Eschborner Landstr. 135

Klimakammern

-thermotest -
Telefon 0221/508667
Fax 0221/505834

Kühlgeräte

MTW, 97078 Würzburg, (09 31) 299 03-47

Kühl- + Tiefkühlgeräte



Gartenstraße 100
D-78532 Tuttlingen
Telefon (0 74 61) 705-0, Fax 705-125
www.hettich-zentrifugen.de
info@hettich-zentrifugen.de

Küvetten

HELLMA GMBH & CO. KG
Postfach 11 63
79371 Müllheim
Tel. (0 76 31) 1 82-0
Fax (0 76 31) 1 35 46
www.hellma-worldwide.com
aus Glas, Spezialgläser, Quarzgläser

STARNA GmbH, Postfach 1206
64311 Pfungstadt, Tel. 06157/ 28 13
Fax 85564, Internet: www.starna.de

Laboratoriumsmühlen

Pallmann Maschinenfabrik
Postfach 16 52, 66466 Zweibrücken
Tel. (0 63 32) 8 02-0
Fax (0 63 32) 8 02-106

Laborchemikalien



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 560 60

Laboreinrichtungen

Köttermann GmbH & Co KG
Industriestraße 2-10
31311 Uetze/Hänigsen
Tel. 05147/976-0, Fax 976-844
http://www.koettermann.com

PRUTSCHER
Laboratoriumseinrichtungen GmbH
Badstraße 2, 81379 München
Tel. (089) 74 21 35-0, Fax 74 21 35-10
http://www.pruitscher.at

WALDNER Laboreinrichtungen
GmbH & Co.
Postfach 13 62, 88229 Wangen,
Tel. (0 75 22) 9 86-0, Fax 986-418

Wesemann GmbH & Co.
Postfach 1461, D-28848 Syke
Tel.: (042 42) 5 49-0, Fax: 5 94-39
http://www.wesemann.com

wrt Laborbau GmbH & Co KG
Postfach 15 55
48696 Stadthoorn
Tel. 02563/919-0, Fax 919-100

Laborhilfsmittel



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 560 60

Laboröfen

Nabertherm, Bahnhofstraße 20
28865 Lilienthal/Bremen
Tel. (042 98) 922-0, Fax (042 98) 922-129

LABOR-Schläuche und -Stopfen aus Gummi

GUMMI-WÖHLEKE GmbH
Postfach 10 05 41, 31 105 Hildesheim
Telex: 5 121 845 GUMWOE
Tel. (0 51 21) 5 60 46

Laborzentrifugen, Kühlzentrifugen



Gartenstraße 100
D-78532 Tuttlingen
Telefon (0 74 61) 705-0, Fax 705-125
www.hettich-zentrifugen.de
info@hettich-zentrifugen.de



Sigma Laborzentrifugen GmbH
Postfach 17 13
37507 Osterode/Harz
Tel. (0 55 22) 50 07-0
Fax (0 55 22) 50 07 12

Leitfähigkeits-Meßgeräte



HANNA Instruments
Deutschland GmbH
HANNA Instruments
Deutschland GmbH
Lazarus-Mannheimer-Straße 2-6
77694 Kehl am Rhein
Tel.: 07851/9129-0, Fax 9129-99

Knick, 14163 Berlin
Tel. (0 30) 80 01-0, FS 18 45 29

Leitfähigkeitsmessung

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

Mahlanlagen

Pallmann Maschinenfabrik
Postfach 16 52, 66466 Zweibrücken
Tel. (0 63 32) 8 02-0
Fax (0 63 32) 8 02-1 06

Mikrophotographie

OLYMPUS OPTICAL CO.
(EUROPA) GMBH, Postf. 10 49 08
D-20034 Hamburg

Mikroskope



Labor- und Routine- Mikroskope Stereolupen und Stereomikroskope

Helmut Hund GmbH
Postfach 21 01 63 · 35550 Wetzlar
Telefon: (0 64 41) 20 04-0
Telefax: (0 64 41) 20 04-44

OLYMPUS OPTICAL CO.
(EUROPA) GMBH, Postf. 10 49 08
D-20034 Hamburg

Osmometer

GONOTEC GMBH
Eisenacher Str. 56, 10823 Berlin
Tel. (0 30) 7 84 60 27, Fax (0 30) 7 88 12 01
contact@gonotec.com / www.gonotec.com

Partikelanalyse

LECO INSTRUMENTE GMBH
Marie-Bernays-Ring 31,
41199 Mönchengladbach
Tel. +49-(0)2166-687-0,
Fax +49-(0)2166-687-100
E-Mail: analytik.sales@leco.de
Internet: www.leco.com



0 61 51/88 06-0
Fax 0 61 51/89 66 67
www.LOT-Oriel.com

pH/Redox-ISE-Messung

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

pH-Messgeräte



HANNA Instruments
Deutschland GmbH
HANNA Instruments
Deutschland GmbH
Lazarus-Mannheimer-Straße 2-6
77694 Kehl am Rhein
Tel.: 07851/9129-0, Fax 9129-99

Photometer

MERCK
Merck KGaA, 64271 Darmstadt
Tel. (0 61 51) 72-30 00, Fax 72 33 33

Photometr. Wasseranalyse Geräte und Testsätze

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

Polarimeter

Leo Kübler GmbH
Stephanienstr. 42/44, 76133 Karlsruhe
Tel. (07 21) 22491, Fax (07 21) 279 03



SCHMIDT + HAENSCH GmbH&Co
Waldstraße 80/81; 13403 Berlin
Tel.: 030/41 70 72-0; Fax: -99



Telefon 08105/7792-0
Fax 7792-77
Info@soliton-gmbh.de

Probenfläschchen aus Glas und Kunststoff

Zinsser Analytic GmbH
60489 Frankfurt, Eschborner Landstr. 135

Reagenzien

MERCK
Merck KGaA, 64271 Darmstadt
Tel. (0 61 51) 72-30 00, Fax 72 33 33

Reflektometrie

MERCK
Merck KGaA, 64271 Darmstadt
Tel. (0 61 51) 72-30 00, Fax 72 33 33

Refraktometer

Leo Kübler GmbH
Stephanienstr. 42/44, 76133 Karlsruhe
Tel. (07 21) 22491, Fax (07 21) 279 03



SCHMIDT + HAENSCH GmbH&Co
Waldstraße 80/81; 13403 Berlin
Tel.: 030/41 70 72-0; Fax: -99

Reinigungsmittel für Laborglas



Carl Roth GmbH + Co.
Postfach 21 11 62
76161 Karlsruhe
Tel. (07 21) 5 60 60

Sauerstoff-Meßgeräte



HANNA Instruments
Deutschland GmbH
HANNA Instruments
Deutschland GmbH
Lazarus-Mannheimer-Straße 2-6
77694 Kehl am Rhein
Tel.: 07851/9129-0, Fax 9129-99

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

Spektralphotometer, UV-VIS



Telefon 08105/7792-0
Fax 7792-77
Info@soliton-gmbh.de

Sterilisatoren

Zirbus technology
37539 Bad Grund
Telefon (0 53 27) 83 80-0, Fax -80
Internet: http://www.zirbus.de

Szintillatoren

Zinsser Analytic GmbH
60489 Frankfurt, Eschborner Landstr. 135

Temperatur-Meßgeräte

Amarell GmbH & Co KG
97889 Kreuzwertheim
Postfach 12 80
Tel. (0 93 42) 92 83-0
Fax (0 93 42) 3 98 60



Knick, 14163 Berlin
Tel. (0 30) 80 01-0, FS 18 45 29



Deutschland GmbH
HANNA Instruments
Deutschland GmbH
Lazarus-Mannheimer-Straße 2-6
77694 Kehl am Rhein
Tel.: 07851/9129-0, Fax 9129-99

WTW, Weilheim
Tel. (0881) 1 83-0, Fax 6 25 39

Thermometer

Amarell GmbH & Co KG
97889 Kreuzwertheim
Postfach 12 80
Tel. (0 93 42) 92 83-0
Fax (0 93 42) 3 98 60



Tiefsttemperaturmessung

Cryophysics GmbH
Dolivostraße 9, 64293 Darmstadt
Tel. (0 61 51) 81 57-0, Fax 81 57-99
E-Mail: cryophysics_de@compuserve.com

Trifluoressigsäure und Derivate

Solvay Fluor
und Derivate GmbH
Postfach 220
30002 Hannover
Tel. (05 11) 857-0
Fax (05 11) 28 21 26

Trockner für Labor und Betrieb



Emil Lihotzky Maschinenfabrik
GmbH & Co KG
(Pressen - Walzen - Trockner)
POB 1165 D-94441 Plattling,
Tel. (0 99 31) 29 51, Fax 12 71
http://www.lihotzky.de

Umweltanalytik/Wasser

MERCK
Merck KGaA, 64271 Darmstadt
Tel. (0 61 51) 72-30 00, Fax 72 33 33

Vakuumkonzentratoren



Gartenstraße 100
D-78532 Tuttlingen
Telefon (0 74 61) 705-0, Fax 705-125
www.hettich-zentrifugen.de
info@hettich-zentrifugen.de

Zirbus technology
37539 Bad Grund
Telefon (0 53 27) 83 80-0, Fax -80
Internet: http://www.zirbus.de

Wasserdestillierapparate



Ges. f. Labortechnik mbH
Postfach 11 52
30927 Burgwedel
Tel. (0 51 39) 99 58-0
Fax (0 51 39) 99 58-21
Info@GFL.de
www.GFL.de

Zentrifugen

Kendro Laboratory Products GmbH
Heraeusstr. 12-14
63450 Hanau
Tel.: (0 61 81) 35 57 62



.DE

Sehr geehrte Autorin,
sehr geehrter Autor,
sehr geehrtes Unternehmen,
hier einige

Hinweise für die Formatierung elektronischer Daten.

Lieferung von Texten

Texte können als Word-Dateien, im RTF- oder ASCII-Format geliefert werden. Wünschenswert (bei ASCII notwendig) ist die zusätzliche Lieferung als Ausdruck, um ggf. Konvertierungsfehler zwischen verschiedenen Programmversionen oder Betriebssystemen erkennen zu können. Bitte keine Abbildungen in Word einbinden bzw. eingebundene Abbildungen zusätzlich als Files liefern, um eine ausreichende Auflösung zu erreichen.

Lieferung von Abbildungen

Die bevorzugten Abbildungsformate sind EPS für Vektorgrafiken und TIFF für Halbtonabbildungen (Fotos). Für letztgenannte sind auch JPEG-Files möglich. JPEG-Files können leichte Farbabweichungen aufweisen. Auch

PDF-Files mit hochaufgelösten Daten lassen sich verwenden.

Der Umfang eines zweispaltig geplanten Farbbildes sollte ca. 2 – 3 MB umfassen, Graustufenbilder dieser Größe ca. 500 KB; EPS-Dateien sind meist noch kleiner. Gute Abbildungsergebnisse erzielen Halbtonabbildungen bei einer Scanauflösung von 300 dpi, Strichabbildungen bei einer solchen von 800 dpi.

Versenden Sie die Daten bitte auf Diskette, CD-ROM oder per E-mail an die im Impressum angegebenen Adressen.

Für Anzeigenkunden besteht die Möglichkeit, Daten über ISDN per Leonardo-Protokoll zu senden; wir bitten um telefonische Anmeldung.

Zur Korrektur versenden wir bevorzugt PDF-Files. Sollten Sie Interesse an Sonderdrucken haben, teilen Sie uns dies bitte bei der Korrektur Ihres Artikels mit. Sonderdrucke nach Drucklegung der entsprechenden CLB-Ausgabe können nur mit einem Kostenaufschlag geliefert werden.

Liebe Leserinnen
und Leser,

die CLB hat jetzt die Domain clb.de erwerben können (dreibuchstabile .de-Domains sind rar!). Somit ergeben sich neue E-Mail-Adressen (siehe Impressum). Ebenso sollte zu dem Zeitpunkt, wo diese Ausgabe bei Ihnen vorliegt, eine zunächst noch einfache Website

www.clb.de

angewählt werden können. Wir werden dieses Kommunikationsmittel beständig auf- und ausbauen. Insbesondere hoffen wir, auf diese Weise den „direkten Draht“ zu Ihnen stärken zu können.

www.clb.de wird kein Spiegel der Zeitschrift sein, sondern Zusatzinformationen liefern und nach und nach zu einem Kommunikationsforum ausgebaut werden. Ich hoffe, die Website wird für Sie von Gewinn sein.

Ihr

Rolf Kickuth

