

## Wer macht was in Deutschland?

Das 21. Jahrhundert gilt als Jahrhundert der Biowissenschaften. Nach der Entzifferung des Erbguts des Menschen und diverser Modellorganismen läuft derzeit die funktionelle und strukturelle Analyse der Gene und Proteine auf Hochtouren. Von den Erkenntnissen profitieren neben Medizin und Pharmazie auch viele andere Anwendungsbereiche wie Ernährung oder Umwelt.

Es sind vor allem die kleinen und mittleren Unternehmen (KMU), die für den erhofften Innovationsschub sorgen. Deshalb hat die Vereinigung deutscher Biotech-

nologie-Unternehmen (VBU) gemeinsam mit BIO Deutschland und der Deutschen Industrievereinigung Biotechnologie (DIB) eine international verbreitete Broschüre herausgebracht, die die rund 600 forschenden deutschen Biotechnologie-Unternehmen mit ihren F&E-Aktivitäten vorstellt.

Die Frage „wer macht was?“ beantwortet im Internet auch die interaktive Landkarte der VBU. Alphabetisch oder nach Anwendungsfeldern wie Proteomics, Bioinformatik oder Nukleinsäure-Analytik sortiert, erhält der Besucher der



Gedruckt oder interaktiv: Der Guide ([www.v-b-u.org](http://www.v-b-u.org)) und die Landkarte ([www.biosme.de](http://www.biosme.de)) liefern einen umfassenden Einblick in etwa 600 forschende deutsche Biotech-Unternehmen.



Website einen schnellen Einblick über die unterschiedlichen Aktivitäten der Unternehmen.

Auf dem Gebiet der Diagnostik haben die DECHEMA und die VBU mit dem Technologieforum Diagnostik ferner eine interdisziplinäre Plattform geschaffen, um

die Zusammenarbeit zwischen Akademie und Industrie weiter zu verstärken. An der zweiten Veranstaltung in Frankfurt im Dezember 2007 beteiligten sich neben Unternehmen, Förderern und Investoren erstmals auch die zwei großen Fachverbände der Labor-

diagnostik und Pathologie. Laut Umfrage waren die Firmen mit dem Ergebnis hoch zufrieden. 85 Prozent knüpften neue Kontakte, über die Hälfte schätzten die Gespräche als Basis für neue Partnerschaften oder langfristige Kooperationen als wertvoll ein.

Auf den nächsten Seiten finden Sie wieder eine Auswahl aktueller Themen aus der Biotechnologie und Molekularen Medizin, die zur Stärkung des Hightech-Standorts Deutschland beitragen können.

OS

Die Vielfalt der Organisationen, die in Deutschland die Interessen der Biotechnologie-Unternehmen vertreten, spricht für die Bedeutung und das Engagement dieser noch jungen Branche. Es freut mich sehr, den Lesern des Trillium-Reports die 1996 gegründete Vereinigung deutscher Biotechnologie-Unternehmen (VBU) als älteste deutsche Industrievereinigung dieser Art vorstellen zu dürfen.

Mit ca. 220 Mitgliedsfirmen ist die VBU eine besonders starke Gemeinschaft und innerhalb der DECHEMA e.V. integraler Bestandteil der Fachgemeinschaft Biotechnologie. Sie verfolgt ausschließlich gemeinnützige Ziele, vor allem im Dienste des Wissens- und Technologietransfers zwischen Forschung, Anwendung und Politik. So organisiert die VBU Tagungen, Weiterbildungen, Partnering Events und Online-Seminare. 2008 richtet sie bereits zum dritten Mal das Technologieforum Diagnostik aus, ein wichtiges und geschätztes Treffen für Industrie, Forschungsinstitute, Laborärzte und Pathologen.

Ihren Mitgliedsunternehmen erleichtert die Vereinigung den Zugang zu ausländischen Märkten, wie jüngst durch eine Online-Seminarreihe zu deutsch-russischen Förderprogrammen. Sie bietet weiterhin Kontaktvermittlungen auf dem VBU-Gemeinschaftsstand der *European BioPerspectives* an, die gemeinsam

mit der Biotechnica 2008 in Hannover stattfindet. Sprechen Sie uns an, wenn Sie mehr über unsere Arbeit wissen möchten.



Dr. Ulrich Behrendt  
Vorstandsvorsitzender  
der VBU

[www.v-b-u.org](http://www.v-b-u.org)

## analytica 2008 rückt deutsche Start-ups ins Rampenlicht

Vom 1. bis 4. April findet auf der Neuen Messe München die analytica 2008 statt. Erstmals fördert sie in Kooperation mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi) in diesem Jahr ausgewählte Start-ups aus Deutschland. Auf dem Gemeinschaftsstand „Made in Germany“ erhalten kleine Unternehmen die Möglichkeit, ihre Geschäftsideen, innovative Produkte und Lösungen dem internationalen Fachpublikum vorzustellen.

Voraussetzung ist, dass es sich bei den Bewerbern um rechtlich selbständige, junge und inno-

vative Unternehmen mit produkt- und verfahrensmäßigen Neuentwicklungen handelt, die ihren Sitz und Geschäftsbetrieb in der Bundesrepublik Deutschland haben, nicht mehr als 50 Mitarbeiter beschäftigen, über eine Jahresbilanzsumme von höchstens zehn Millionen Euro verfügen und nicht länger als zehn Jahre auf dem Markt aktiv sind. Ursprünglich war das Förderprogramm von analytica und BMWi für zehn Unternehmenspräsentationen ausgelegt. Es fand aber so großen Zuspruch, dass nun bis zu 20 Start-ups in den Genuss der Förderung kommen.

Sie können sich über folgende Firmen am Gemeinschaftsstand „Made in Germany“ in Halle A3 informieren:

- Acuros GmbH aus Berlin
- Biofluidex aus Freiburg
- Bioron GmbH aus Ludwigshafen
- Fink Chem + Tec aus Bad Dürkheim
- flyion aus Tübingen
- HiperScan aus Dresden
- INTAVIS Bioanalytical Instruments, Köln
- medorex aus Nörten-Hardenberg
- Plasmonic Biosensor aus Wallenfels
- quantiom bioinformatics aus Weingarten
- RiNA Netzwerk RNA-Technologien, Berlin
- SequentiX - Digital DNA Processing aus Klein Raden
- Ulrich Althöfer Systementwicklung aus Gummersbach



**analytica 2008**

01.-04. APRIL, NEUE MESSE MÜNCHEN

21. INTERNATIONALE FACHMESSE FÜR INSTRUMENTELLE ANALYTIK, LABORTECHNIK UND BIOTECHNOLOGIE MIT analytica Conference



## Götterdämmerung

## Deutschland sucht den Super-GAU

von Georg Hoffmann

Dass das 21. Jahrhundert das Jahrhundert der Biowissenschaften sein wird, scheint seit Jahren außer Frage zu stehen. Dass es aber auch das Jahrhundert der Philosophie und Religion werden könnte, dämmt uns nur langsam. Die quer durch alle Bevölkerungsschichten geführte, höchst emotionale Debatte zum Stammzellgesetz zeigt, dass es auch nötig ist.

Äußerer und scheinbar geringfügiger Anlass für das aktuelle Aufeinanderprallen naturwissenschaftlicher und ethisch-religiöser Argumente ist die zunehmende Unbrauchbarkeit von veralteten embryonalen Stammzellen (ESC). Aber im Kern geht es um Grundfragen des Menschseins, die außerhalb der Erkenntniswelt und auch der Entscheidungsbefugnisse von Biologen und Ärzten liegen. Natürlich können auch Philosophen und Theologen nicht rationaler entscheiden als Naturwissenschaftler, die Gesellschaft gesteht ihnen jedoch das Recht zu, überhaupt zu entscheiden.

Bedrückend an der gegenwärtigen Situation der ESC-Forschung in Deutschland ist nicht die Ablehnung durch Teile der Kirche, sondern die „Scheinheiligkeit“, mit der Politiker naturwissenschaftliche Argumente zur Seite wischen, ohne religiös begründete Gegenpositionen zu beziehen. Es wäre ja durchaus akzeptabel, die Forschung an embryonalen Stammzellen gänzlich zu verbieten, wenn in Deutschland nach christlicher Definition Menschwerdung und Menschenwürde zeitgleich mit der Befruchtung beginnen würden und wenn diese Definition auf breiten Konsens stieße. Ebenso ist es natürlich akzeptabel, dass Israel diese Forschung frei gibt, weil nach jüdischer Definition die befruchtete Eizelle *maya b'alma* („bloß Wasser“) ist und die Menschenwürde erst schrittweise erworben wird. Nicht akzeptabel aber ist es, wenn mit dem Verweis auf wirtschaftliche (!) Interessen ausgerechnet die Verfechter des christlichen Standpunkts die Einfuhr fremder embryonaler Stammzellen für ethisch vertretbar erklären. Der Stichtag ihrer Erzeugung ist aus ethischer Sicht völlig gleichgültig - es geht schlicht um die Achtung oder Missachtung der Menschenwürde von Embryonen aus anderen Ländern. Wenn die großen Volksparteien in Deutschland es mit ihren christlichen Einstellungen ernst nehmen, dann müssen sie Nein zur ESC-Forschung sagen und die wirtschaftlichen Folgen akzeptieren. Stattdessen schreiben sie den größten anzunehmenden Unsinn der Stichtagsregelung von 2002 womöglich fort und bedrohen Wissenschaftler mit Strafe, die eine klare, aber abweichende Position mit ihrem eigenen Gewissen vereinbaren können. Das ist kein Unsinn mehr, sondern der gesellschaftspolitische Super-GAU.

## Stammzelledebatte

## Warten auf die Experten

**Der Deutsche Ethikrat sollte Mitte März erste Klarheit in die Diskussion um die Stammzellforschung bringen, lässt sich aber noch Zeit. Die Mehrheiten im Bundestag stehen trotzdem fest.**

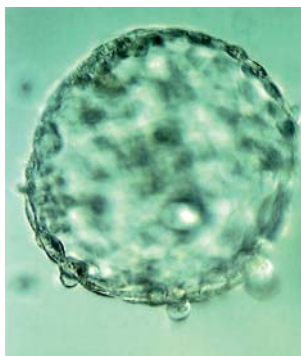
Vor sieben Jahren, am 2. Mai 2001 rief die rot-grüne Bundesregierung den Nationalen Ethikrat ins Leben, um in „ethischen, gesellschaftlichen, naturwissenschaftlichen, medizinischen und rechtlichen Fragen“ Expertise von Fachleuten aus Natur- und Geisteswissenschaft einzuholen. Unmittelbarer Auslöser für die Gründung war ein Kurswechsel der Deutschen Forschungsgemeinschaft in der Debatte um den Import embryonaler Stammzellen.

Bis dahin hatte die DFG ethisch unumstrittene Alternativen favorisiert, doch nun forderte sie auch für deutsche Forscher, was in anderen Ländern längst Usus war: die Möglichkeit, an embryonalen Zelllinien humanen Ursprungs zu forschen. Die Vorstellung der „Tötung von Embryonen zu Forschungszwecken“ löste damals eine Welle der Diskussion aus, die sich durch das 2002 verabschiedete Stammzellgesetz etwas beruhigte, aber Mitte Februar 2008 erneut aufflammte, als die große Koalition neue Sachverständige in den mittlerweile umbenannten Deutschen Ethikrat berief.

Der Unterschied zwischen „national“ und „deutsch“ ist sprachlich marginal, rechtlich jedoch insofern bedeutsam, als das neue Gremium gesetzlich besser verankert und gesellschaftlich repräsentativer ist. Am 13. Februar ernannten Bundeskabinett und Bundestag 26 Mitglieder, deren Lebensläufe unter [www.ethikrat.org](http://www.ethikrat.org) nachzulesen sind.

Ein erstes Votum des hochkarätigen Gremiums zum Stammzellgesetz wurde für Mitte März angekündigt, die aktuelle Trillium-Ausgabe, in der wir darüber berichten wollten, erscheint nun offenbar doch zu früh. Bis zum 23. März jedenfalls war auf der Website noch kein Termin innerhalb der gesetzlichen Ankündigungsfrist von zehn Tagen zu finden, sodass wir uns gedulden müssen. Die Mehrheitsverhältnisse im Bundestag sind allerdings bereits längst bekannt.

Nur kleine Gruppen, angeführt von Ulrike Flach (FDP) bzw. Hubert Hüppe (CDU) haben eine klare Entscheidung für oder gegen die Forschung an embryonalen Stammzellen gefällt, die große Mehrheit ist für eine Beibehaltung oder Verlängerung der bisherigen Stichtagsregelung. Auch hier ist der sprachliche Unterschied marginal und trotzdem bedeutsam, weil deutsche Forscher bei einer Verlängerung auf besseres Zellmaterial hoffen können als bei einer Beibehaltung des 1.1.2002 als Stichtag. Die damaligen Zellkulturen waren noch mit tierischem Material verunreinigt und häufen immer mehr genetische Defekte an.



Zellansammlung mit Menschenwürde? Ein humaner Embryo im Frühstadium der Blastozyste

Das Grundproblem der Tötung menschlicher Embryonen bleibt allerdings in beiden Fällen ungelöst. Bei genauerem Hinsehen ist es noch nicht einmal ein Problem der Stammzellforschung, sondern der In-vitro-Fertilisierung, denn hier entstehen die umstrittenen Zellen, denen die einen die Menschenwürde zuerkennen, die anderen absprechen. Überschüssige Embryonen, die bei der IVF zwangsläufig anfallen, sind außerhalb des Mutterleibs nicht lebensfähig und sterben in jedem Falle ab.

Die Argumentation gegen die ESC-Forschung ist nicht stichhaltig, sondern verlagert nur ein anderes ungelöstes Problem der Molekularbiologie und Biomedizin. Streng biologisch könnte man sogar eher von einem Weiterleben der Embryonalzellen aus der künstlichen Befruchtung im Reagenzglas sprechen, wenn daraus Zelllinien für die ESC-Forschung erzeugt werden.

Trotz dieser naturwissenschaftlich und medizinisch klaren Ausgangslage ist es aus gesellschaftlicher Sicht wichtig, objektive Experten ohne persönliches Interesse an der ESC-Forschung zu hören, denn es geht ja um die Auflösung ethisch-religiös begründeter Konflikte mit einer jahrtausendelangen abendländischen Vorgeschichte. Da ist ein Zeitverzug von wenigen Wochen durchaus zumutbar, vorausgesetzt es fällt danach auch wirklich eine klare Entscheidung der Experten.

gh, os

# Superschnelle Expressionsanalyse

Unter den konkurrierenden Verfahren zur quantitativen Genexpressionsanalyse hatten bislang Mikroarrays die Nase vorn. Moderne Hochdurchsatzverfahren sind mittlerweile jedoch schnell und relativ kostengünstig, so dass auch SAGE seine Vorteile künftig leichter ausspielen kann.

Das Genexpressionsprofil beschreibt die Anzahl und jeweilige Menge aller in einer Zell-, Gewebe- oder Organprobe vorkommenden mRNA-Spezies (Transkripte). Die Daten ähneln einem Laborbefund (Abb. rechts), weisen jedoch einen wesentlichen Unterschied auf: Die Anzahl der Werte ist in einem Expressionsprofil etwa 1000-fach höher. DNA-Mikroarrays (Biochips) und SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) sind die zwei wichtigsten Verfahren, um solch große Datenmengen zu erheben. Beide wurden 1995 erstmals beschrieben, die Mikroarray-Technik setzte sich jedoch wesentlich schneller durch.

Zunächst wird aus den untersuchten Zellen die mRNA isoliert und amplifiziert. Für die Mikroarray-Analyse wird während der Amplifikation ein Fluoreszenzfarbstoff eingebaut. Die Messung der Fluoreszenzintensität liefert nach Bindung der Transkripte an die komplementären DNA-Sonden auf dem Chip für jedes Gen ein semi-quantitatives Expressions-signal, das der entsprechenden mRNA-Konzentration in der Probe proportional ist. Bei der SAGE-Technik wird dagegen das gesamte Amplifikat enzymatisch in definierte Teilstücke zerlegt und nach aufwändiger Weiterverarbeitung sequenziert. Die Basensequenzen werden nach ihrer Häufigkeit ausgezählt und bestimmten Genen in Gendatenbanken wie UniGene und SAGEmap zugeordnet.

Beide Methoden haben Vor- und Nachteile. Mikroarray-Experimente liefern mit weniger Aufwand in ein bis zwei Tagen Ergebnisse, können allerdings nur bekannte Gensequenzen analysieren. SAGE ist dagegen extrem kosten- und zeitaufwändig, kann aber jede in der Probe vorkommende mRNA identifizieren. Da SAGE keine Kenntnisse über die Sequenzen der zu untersuchenden mRNAs benötigt, hat das Verfahren den großen Vorteil, auch die Expression von noch unbekannt Genen und so genannten *expressed sequence tags* (ESTs) zu erfassen.

Als Sequenzierungstechnik wurde hierfür bis vor wenigen Jahren das klassische Sanger-Verfahren eingesetzt, das trotz hohem Automatisierungsgrad arbeitsintensiv ist und pro Lauf nur einige Kilobasen liefert. Dank neuerer Ultrahochdurchsatzverfahren von Roche (seit 2005), Illumina (seit 2006) und Applied Biosystems (seit 2007) sind mittlerweile Durchsätze im Mega- oder Giga-Basenbereich möglich.

Die neue Pyrosequenzierung ermöglicht die direkte Analyse der SAGE-Ditags ohne die unten beschriebene Synthese der Konkatemere mit Ligation und Klonierung der Fragmente in entsprechende Vektoren. So lassen sich Zeitaufwand und Kosten erheblich reduzieren. Mit der neuen Methode stehen die SAGE-Daten bereits nach drei Tagen anstelle von etwa zwei Wochen bei der Original-Sangermethode zur Verfügung. Dadurch eröffnet sich für SAGE eine analytische neue Dimension, die den Vorsprung von Mikroarrays in absehbarer Zeit verringern könnte.

os, hm

TAG	Exp A	Exp B	Test	Pat A	Pat B
GACTCTGGT	12	23	Glucose	82	503
TCACCCACAC	60	148	Kreatinin	9,8	12
GTGACCTCT	7	26	Harnstoff	101	52
TTGTTGTA	15	42	Harnsäure	9,6	
TCTTACCAC	4	29	DBI ges.	0,6	
GTGTTGCACA	27	59	Natrium	134	132
CCTGGTCCCA	18	63	Kalium	5,3	4,4
GCCTCTGCC	4	13	Calcium	2,22	2,54
AGAACAAAC	6	10	Phosphat	6,6	
CACTTGCCT	4	22	GOT	23	25
CCATTGCCT	26	53	GPT	17	31
TTACTCTCT	7	16	GGT	30	30
ATCAAGGGTG	12	43	AP	76	120
GAAGTCGGAA	9	18	LDH	280	246
GGTGAGACAC	9	27	CK		120
TGCTCTGGC	23	55	Cholesterin		330
CCCATCCGAA	48	94	Triglyceride		320
CAACTAATC	8	11	Eiweiß	6,8	
GCCGAGGAAG	97	203	Albumin		
ACAGTGGGA	4	25	CRP	151	0,51
TAACCAATCA	7	11	TPZ	84	100
ACACAGCAAG	6	19	PTT	418	28,5
TGGTGAGCC	51	112	Fibrinogen		
GCAGGGAAAC	78	151	Leuko	7,7	8,14
GCAGGGCCTC	10	35	Ery	3,55	4,99
GACTCACIT	18	32	Hb	38,5	18,3
AATCTGTGG	31	54	Ht	31,3	43,4
GGAAATGAC	14	19	MCV	88,3	87
			MCH	29,9	28,7
			MCHC	33,8	32,9
			Thrombo	410	311

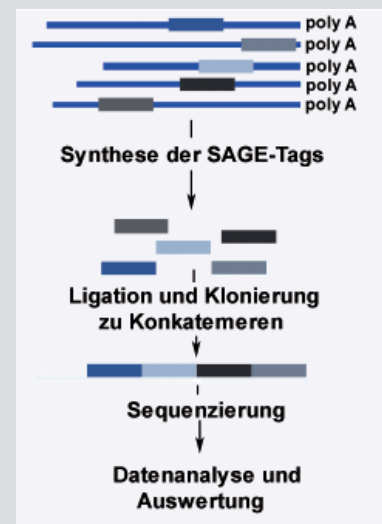
Genexpressionsprofile (links) sehen formal genau wie Laborbefunde (rechts) aus, sind aber einerseits komplexer, weil sie rund 1000 mal so viele Werte enthalten, andererseits einfacher, da sie einer homogenen Klasse von Analyten (mRNA) entstammen und deshalb gut modellierbar sind ([www.simchip.de](http://www.simchip.de)).

## Technik für Fortgeschrittene

### Von „tag zu tag“

SAGE (*serial analysis of gene expression*) erlaubt die qualitative und quantitative Analyse des zellulären Transkriptoms. Ausgehend von cDNA, die mithilfe der reversen Transkriptase-Reaktion und biotinylierten Oligo(dT)-Primern aus mRNA synthetisiert wird, generiert man kurze DNA-Fragmente, auch *tags* genannt, die zur Identifikation der jeweiligen cDNAs dienen. Jeweils zwei *tags* werden zunächst in Form von *ditags* gekoppelt und in mehreren Reaktionsschritten wie die Waggons eines Zuges zu so genannten Konkatemeren aneinandergereiht (siehe Abbildung). Für die Sequenzierung müssen diese in Expressionsvektoren kloniert werden, um eine ausreichend große Menge mit hoher Reinheit zu erhalten.

Bei der klassischen SAGE-Technik dienen *tags* mit einer Länge von 14 Basen zum Nachweis der Transkripte. *Tags* mit so wenigen Basen lassen sich jedoch nicht immer eindeutig einem bestimmten Gen zuordnen. Da die Spezifität mit der Länge der Basenfolgen zunimmt, wurden Varianten mit anderen Enzymen entwickelt, die mit längeren *tags* arbeiten. Bei Long SAGE sind es z.B. 18 Basen.



Die erst 2003 vorgestellte SuperSAGE-Technik basiert auf einer Restriktionsendonuklease EcoP151, die den DNA-Doppelstrang sogar 26 Basenpaare nach der Erkennungssequenz (stromabwärts) schneidet. So werden deutlich mehr Gene als bisher identifiziert, doch eine sichere Tag-Gen-Zuordnung ist auch bei dieser Länge noch nicht gewährleistet. Für Mikroarrays sind bereits Sondenlängen von 60 Basen durchaus üblich.

## Transplantationssicherheit durch Gensequenzierung

## Neues Virus entdeckt

Forscher der Columbia Universität in New York haben ein neues Virus identifiziert, das für den Tod von drei Transplantatempfängern verantwortlich ist. Der Erreger ließ sich erst mithilfe der 454-Sequenzierung nachweisen.

Im April 2007 starben in Melbourne drei Patienten vier bis sechs Wochen nach einer Transplantationsoperation an einer fiebrigen Erkrankung mit unterschiedlich stark ausgeprägter Enzephalopathie. Alle drei Personen hatten ihr Organ, Leber- oder

Nierentransplantat, vom gleichen Spender erhalten. Die Umstände legten den Verdacht einer infektiösen Erkrankung nahe. Jedoch ergaben weder mikrobiologische Untersuchungen, serologische Tests noch Mikroarray- und PCR-basierte Analysen Hinweise auf die molekularen Ursachen der tödlichen Erkrankung. Erst als die Forschergruppe um Ian Lipkin von der Mailman School of Public Health an der Columbia Universität gemeinsam mit Wissenschaftlern des Victorian Infectious Disease Reference Laboratory in Melbourne RNA aus Leber

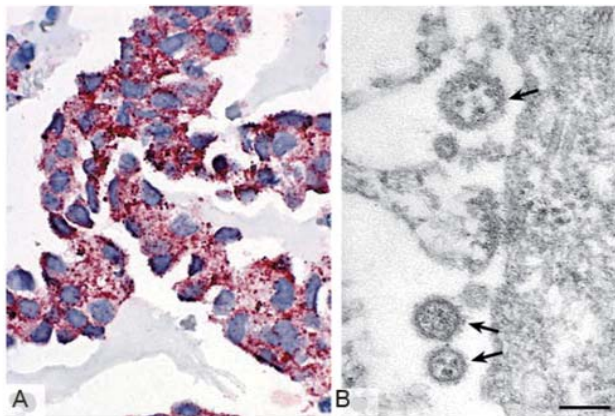
und Niere der verstorbenen Patienten isolierten und im Rahmen einer Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung nach neuen Sequenzen suchten, konnte innerhalb weniger Tage ein neues Arenavirus entdeckt werden, das mit dem lymphozytären-Choriomeningitis-Virus (LCMV) verwandt ist. Die New Yorker Forscher analysierten mithilfe der 454-Sequenzierung ca. 100.000 Gensequenzen (Durchschnittslänge von 162 Nukleotiden) und identifizierten 14 unbekannte Sequenzen mit mikrobiellem Ursprung, die auf einen

Arenavirus hindeuteten. Anschließend spezifische PCR- und Zellkulturanalysen sowie immunhistochemische Untersuchungen unterschiedlicher Gewebeproben aus Leber und Niere bestätigten das Ergebnis. Die Erreger-RNA fand sich zudem in Blut, Liquor und anderen Geweben. Insgesamt wurde das Virus in 22 von 30 Proben nachgewiesen.

Das LCMV ist ein RNA-Virus, das 1933 im Liquor eines Patienten mit St. Louis-Enzephalitis erstmals nachgewiesen wurde. Als Überträger gelten in erster Linie Nagetiere. Kürzlich veröffentlichte Studien legen jedoch den Schluss nahe, dass eine LCMV-Infektion auch durch Organtransplantation übertragen werden kann.

Ohne nähere Kenntnisse über das Pathogen hat die 454-Sequenzierung eine schnelle und erschwingliche Identifizierung eines neuen Erregers in einer komplexen Probenmatrix ermöglicht. Die Entdeckung könnte als Screening-Modell dienen, um die Sicherheit bei Organtransplantationen zu erhöhen. Darüber hinaus bietet die neue Hochdurchsatz-Sequenzierung die Möglichkeit, unbekannte Erreger anderer Erkrankungen in kurzer Zeit zu identifizieren.

Veröffentlicht wurden die Ergebnisse im New England Journal of Medicine (Palacios G, Druce J, Du L, et al.: A New Arenavirus in a Cluster of Fatal Transplant-Associated Diseases. N Engl J Med. 2008 Feb 6).



Immunfärbung und elektronenmikroskopische Aufnahme des neuen Arenavirus in Zellkultur. A: Immunofärbung des viralen Antigens in infizierten Zellen (Färbung: indirekte alkalische Phosphatase Technik). B: Elektronenmikroskopische Aufnahme extrazellulärer Arena-Viruspartikel. Die Partikel (Pfeile) sind rund und unterschiedlich groß. Innerhalb der Partikel sind zelluläre Ribosomen erkennbar (Balken: 100 nm).

## Nanopumpen für das Lab on a Chip Kleiner geht's nicht mehr

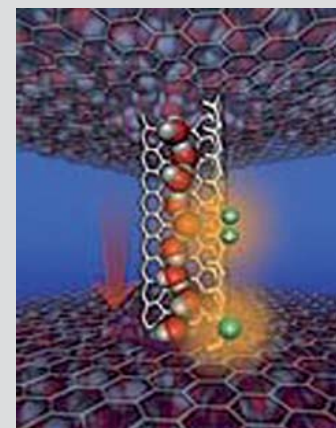
Nach unten sind der Miniaturisierung im Analysenbereich nur noch durch die Molekülgröße der Analyte Grenzen gesetzt. Auf die derzeit zum Stand der Technik zählende Mikrotechnologie, die beim Lab-on-a-Chip zum Einsatz kommt, folgt die Nanotechnologie, die mit molekularen Maschinen arbeitet und damit an die Grenze der theoretisch erreichbaren Präzision vordringt.

Forscher aus Shanghai stellten in Nature Nanotechnology eine Dosierpumpe für einzelne Wassermoleküle vor, die auf dem biologischen Vorbild von Ionenkanälen in der Zellmembran basiert. Wenn ihr Simulationsmodell in der Praxis funktionieren sollte, wäre damit das Ende der

Fahnenstange erreicht: Weniger als ein Molekül kann man nicht dosieren.

Es verhält sich mit solchen chemischen Mikromaschinen allerdings ähnlich wie mit Quantencomputern: Bislang funktionieren sie nur in der Theorie. Die Forschung baut auf das Prinzip Hoffnung, rechnet aber erst in 20 bis 30 Jahren mit ersten praktikablen Umsetzungen.

(Quelle: Gong X: A charge-driven molecular water pump; Nature Nanotechnology doi:10.1038/nnano.2007.320)



Mit dem Computer lässt sich berechnen, dass elektrische Ladungen an der Außenhülle eines Nanoröhrchens theoretisch einzelne Wassermoleküle bewegen können.

gh

# Über den Genen...

...scheint die Freiheit der biologischen Variabilität grenzenlos zu sein. Während die bekannten genomischen Sequenzen nur darüber Auskunft geben, was möglich ist, entscheiden epigenetische Faktoren auf der höheren Stufe der Genexpression, wann es passiert.

Den Begriff Epigenetik prägte Conrad Waddington, Professor an der Universität Edinburgh bereits 1942. Er analysierte in seinen entwicklungsbiologischen Forschungsarbeiten Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp und zeigte, dass neben den Genen auch Umwelteinflüsse das Erscheinungsbild eines Organismus verändern können.

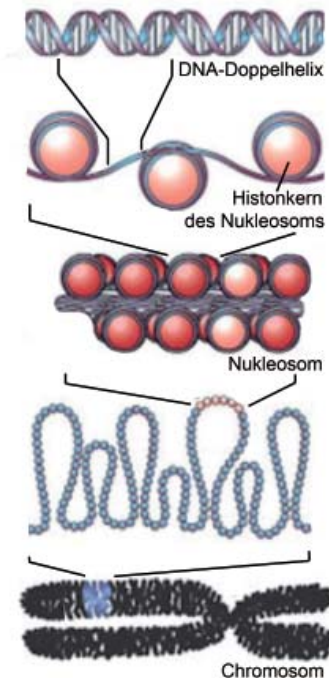
Die Idee wurde schon Anfang des 19. Jahrhunderts geboren, als der Biologe Jean Baptiste Lamarck postulierte, dass sich erworbene Eigenschaften vererben lassen. Doch Darwins Evolutionstheorie und die Vererbungsregeln von Mendel widersprachen dieser Hypothese und drängten sie in den Hintergrund. Erst mit den jüngsten Erkenntnissen der Epigenetik erwies sich das Genom Ende des 20. Jahrhunderts als dynamisches und hochkomplexes Netzwerk, das auf Umwelteinflüsse reagieren und sich reversibel anpassen kann.

Epigenetische Mechanismen regulieren die Genexpression auf Transkriptions- und Translationsebene, ohne die Basenabfolge der genomischen Sequenz zu verändern. Entscheidend ist offenbar eher die Packungsdichte als der Inhalt der genetischen

Information, die als DNA im Zellkern auf basische Eiweiße, die Histone, aufgewickelt ist (s. Abbildung). Die Dichte der Wicklung beeinflusst die Aktivierung der Gene durch die Transkriptionsfaktoren und deren Ablesen durch die RNA-Polymerasen. Spezifische Enzyme übertragen z.B. Acetylreste auf Lysine in den Histonen und reduzieren die positive Gesamtladung des Proteins. Die negativ geladenen Gruppen des DNA-Rückgrats stoßen sich gegenseitig ab und lassen sich im Zellkern nicht mehr kompakt aufwickeln. Infolgedessen können die Transkriptionsfaktoren an die DNA-Sequenz binden und die Transkription der entsprechenden Gene initiieren. Histonephosphorylierung und -methylierung spielen ebenfalls eine Rolle.

Auch regulatorische mikro-RNAs, piwi-interacting RNAs und tiny-noncoding RNAs bilden eine epigenetische Kontrollebene der Genexpression. Diese Ribonukleinsäuren wirken durch Anlagerung an komplementäre Sequenzen zweifach. Im Zellkern blockieren sie den Zugang zu bestimmten DNA-Sequenzen, im Zytoplasma beschleunigen sie den Abbau der messenger-RNA.

Der bekannteste Mechanismus der Epigenetik ist allerdings die Methylierung von etwa vier Prozent der DNA, die zur Ausschaltung von Genen führen kann. Methylierungsmuster sind charakteristisch für verschiedene Krebserkrankungen und werden bereits in der Diagnostik eingesetzt.



Das humane Genom besteht aus ca. drei Milliarden Basenpaaren. Ausgezogen wäre der DNA-Strang rund zwei Meter lang. Er ist jedoch auf 46 Chromosomen aufgeteilt und hochgradig verdreht. Aufgewickelt auf die zylinderförmigen basischen Histon-Proteine bildet er mit dem Chromatin einen mehr oder weniger eng gepackten Komplex. Die Dichte der Wicklung unterliegt chemischen Einflüssen und bestimmt die DNA-Ablesegeschwindigkeit durch die RNA-Polymerasen.

os



M. Reitz: *Erlebnisswelt Naturwissenschaften Moleküle - Zellen - Pflanzen - Tiere - Menschen* Editio Cantor 2008, ISBN 978-87193-372-1 *pharmind* „Aus Wissenschaft und Forschung“

## Buchbesprechung

### Die großen Fragen des Lebens

So betulich der Titel „Erlebnisswelt Naturwissenschaften“ auch rein äußerlich daher kommen mag - dieses Buch hat es buchstäblich in sich. Es wartet mit wertvollen Zahlen und Fakten auf, wo andere populärwissenschaftliche Autoren nebulös bleiben oder marktschreierisch werden.

Der Autor, Dr. Manfred Reitz, ist kein Unbekannter. Als studierter Biologe, Jahrgang 1944, wandte er sich frühzeitig dem Wissenschaftsjournalismus zu und schrieb viele erfolgreiche Sachbücher. Vor exakt 30 Jahren erhielt er dafür bereits einen Preis des Forschungsministeriums für die „vorbildliche, allgemeinverständliche Darstellung einer wissenschaftlichen Themas.“

Das vorliegende neueste Werk von Manfred Reitz ist eine Anthologie der Lebenswissenschaften, ein Lesebuch im schönsten Sinn des Wortes. Jedes Kapitel umfasst nur wenige Seiten, ist angenehm zu konsumieren wie ein köstliches Gericht und gibt doch Auskunft über die wirklich großen Fragen des Lebens, vom Urknall bis zum individuellen Altern des Menschen.

Die immense Erfahrung, die aus diesem Buch spricht, wuchs über viele Jahre; die Beiträge entstammen der Kolumne „Aus Wissenschaft und Forschung“ in einer bekannten Monatszeitschrift der pharmazeutischen Industrie *pharmind*.

gh