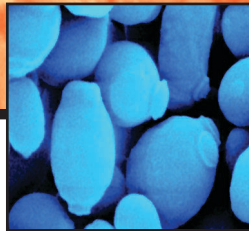
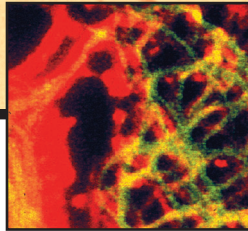
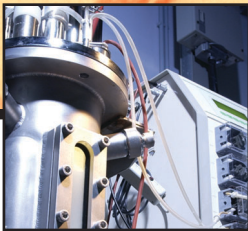
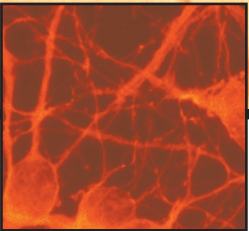
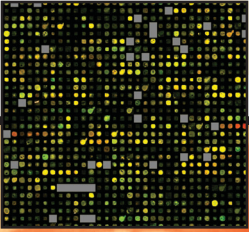


BIOTECHNOLOGIE 2020



VON DER GLÄSERNEN ZELLE ZUM
MASSGESCHNEIDERTEN PROZESS



DEHEMA e.V.

Impressum

Herausgeber

DECHEMA
Gesellschaft für Chemische Technik
und Biotechnologie e.V.
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main

Telefon: (069) 75 64-0
Telefax: (069) 75 64-201
E-Mail: info@dechema.de
Internet: <http://www.dechema.de>

Verantwortlich für den Inhalt

Prof. Dr. Dr.-Ing. E.h. Dr.h.c. Gerhard Kreysa
Dr. Rüdiger Marquardt

Redaktion

Dr. Christian Hertweck, Hans-Knöll-Institut Jena
Prof. Dr. Dirk Heinz, GBF Braunschweig
Prof. Dr. Susanne Grabley, Hans-Knöll-Institut Jena
Dr. Christine Lang, Organobalance GmbH Berlin
Prof. Dr. Roland Lauster, TU Berlin
Dr. Rolf Lenke, DECHEMA e.V. Frankfurt am Main
Dr. Rüdiger Marquardt, DECHEMA e.V. Frankfurt am Main
Dr.-Ing. Ralf Pörtner, TU Hamburg-Harburg
Dr. Thomas Reinard, Universität Hannover

Layout

Adriane Polak, DECHEMA e.V. Frankfurt am Main

Druck

Medienhaus Zarbock, Frankfurt am Main

Alle Rechte vorbehalten, insbesondere die des Abdruckes und der Vervielfältigung

Inhalt

Vorwort	4
1. Die Gläserne Zelle	6
2. Komplett-Check	14
3. Tissue Engineering	18
4. Dritter Zahn statt dritte Zähne	22
5. Den richtigen Nerv getroffen?	26
6. Der Supermarkt als Apotheke: Gesunder Genuss	32
7. Krank? - Schwamm drüber!	38
8. Farm im Turm	44
9. Biotechnologie ganz groß!	50
10. Klein - Kleiner - Am Kleinsten	56
11. Durchblick mit System	62
12. Die maßgeschneiderte Zelle	68
Nachwort:	
Ausbildung Biotechnologie - Sind wir dabei?	72
Glossar	76
Bildquellennachweis	83
Vorstellung der Autoren	85

Vorwort

Die Biotechnologie gilt als eine der wichtigsten Zukunftstechnologien. Bereits im letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts hat sie unter Einsatz neuer Methoden, insbesondere der Gentechnik, zu einem Erkenntnissschub in der Wissenschaft und zu einer Vielzahl neuer, innovativer Anwendungen geführt. Diese Entwicklung wurde begleitet von intensiven gesellschaftlichen Diskussionen um die Nutzung und die Konsequenzen des neuen Wissens.

Die DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V. hat sich bereits zu Beginn der 1970er Jahre mit den Potenzialen der neuen Biotechnologie beschäftigt. Hervorzuheben ist hier besonders die von Prof. Hans-Jürgen Rehm konzipierte Biotechnologie-Studie, eine einzigartige Broschüre, die neue Forschungsfelder und zukünftige Entwicklungen aufzeigte. Die Broschüre, die sogar ins Japanische übersetzt wurde, nahm auf die Entwicklung der Biotechnologie nachhaltig Einfluss. Nicht zuletzt deshalb, weil es den Fachleuten gelang, die Biotechnologie als ein zukunftsweisendes und förderungswürdiges Arbeitsgebiet herauszustellen. Die DECHEMA hat sich seit dieser Zeit als größte gemeinnützige Organisation in der deutschen Biotechnologie intensiv für die Förderung der Biotechnologie in Forschung und Anwendung eingesetzt.

In der vorliegenden Broschüre richtet ein Team jüngerer Experten nun den Blick weit nach vorn und präsentiert mögliche Anwendungen der Biotechnologie bis ins Jahr 2020. Die Autoren kommen dabei aus ganz unterschiedlichen Bereichen der Biotechnologie und haben die Inhalte der Broschüre untereinander intensiv diskutiert. Sie haben aus der großen Vielzahl neuer Forschungsfelder und Anwendungen besonders wichtige Beispiele herausgegriffen und schlaglichtartig beleuchtet. Damit erhält der Leser einen guten Eindruck von dem, was aus Sicht der Experten in Zukunft besonders bedeutsam sein wird. Als Querschnittstechnologie wirkt die Biotechnologie ja bereits in viele tradierte Anwendungsfelder hinein. Dazu gehören die Medizin, die Pharmazie, die Landwirtschaft, die Lebensmitteltechnologie, die Chemie und der Umweltschutz. In Zukunft werden wir aber noch ganz neue Optionen hinsichtlich der Anwendung haben. Viel stärker als bisher wird die Biotechnologie deshalb Einzug in unseren Alltag halten. So werden wir die Chancen der regenerativen Medizin nutzen, und neue zelluläre Therapieverfahren werden uns zur Verfügung stehen. Medikamente werden kostengünstig auch in Pflanzen und Tieren als Bioreaktoren herstellbar sein. Die Medizin wird stärker individualisiert werden, und die Möglichkeiten der medizinischen Diagnostik werden unseren Lebensstil beeinflussen und mehr Eigenverantwortung für unsere Gesundheit erfordern. Auch werden wir uns gesundheitsbewusst mit maßgeschneiderten Lebensmitteln ernähren können, deren Eigenschaften weit über den reinen Nährwert hinausgehen.

Die Ausblicke in der Broschüre sind nicht spekulativ, sondern orientieren sich am aktuellen Wissensstand und verweisen auf das, was sehr wahrscheinlich eintreten wird. Im Zentrum der möglichen Entwicklungen steht die lebende Zelle mit ihren unerhörten Leistungspotenzialen. Deshalb spannt die Broschüre auch den Bogen von unserem wachsenden Verständnis zellulärer Stoffwechsel-Vorgänge hin zu der gezielten Nutzung und Optimierung von einzelnen dieser Leistungsmerkmale. Dabei versuchen die jeweiligen Kapitel sowohl Experten als auch Nicht-Fachleute anzusprechen. Jedem Kapitel ist daher ein Glossar direkt zugeordnet, um den einen oder anderen unvermeidbaren Fachbegriff auch für den Laien verständlich zu machen.

Die Broschüre ist also weniger wissenschaftliche Publikation als vielmehr eine wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Chancen und Herausforderungen, die sich mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen in der Biotechnologie verbinden. Es würde dabei den Rahmen der Broschüre sprengen, wollten die Autoren auch gesellschaftspolitische Auswirkungen intensiv diskutieren. Einige Überlegungen dazu, insbesondere mit Blick auf die Ausbildung, die Rahmenbedingungen für die Forschung und die Berufschancen in der Biotechnologie, finden sich aber in einigen Kapiteln und im Schlusswort der Broschüre.

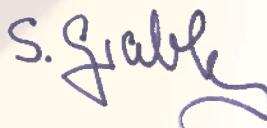
Stellvertretend für den Forschungsausschuss und die Fachsektion Biotechnologie der DECHEMA, auf deren Initiative hin die vorliegende Broschüre entstanden ist, wünschen wir Ihnen eine interessante und spannende Lektüre.

Für den Forschungsausschuss Biotechnologie



Prof. Alfred Pühler

Für die Fachsektion Biotechnologie



Prof. Susanne Grabley



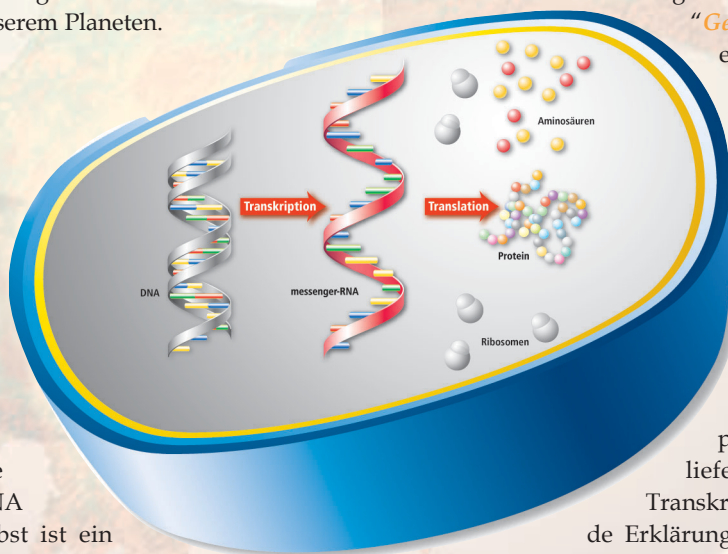
DIE GLÄSERNE GZELLE

Die Zelle als kleinste Einheit aller Lebewesen enthält in ihrem Genom sämtliche Informationen, die für ihre Struktur, Funktion und Selbstreproduktion erforderlich sind. Nachdem im vergangenen Jahrzehnt die Genome zahlreicher Organismen vollständig sequenziert und große Fortschritte bei Genom-basierten Analysen gemacht worden sind, ist es nun erstmals möglich, eine Vielzahl zentraler Vorgänge in der Zelle systematisch zu untersuchen und damit dem Ziel einer "gläsernen Zelle" entscheidend näher zu kommen.

Status Quo

Das Jahr 2003 bot den Biowissenschaften in besonderer Weise Anlass zur Vor- und Rückschau: Weltweit gefeiert wurde die Entdeckung der DNA-Doppelhelixstruktur durch Watson und Crick vor 50 Jahren und zugleich der erfolgreiche Abschluss der vollständigen **Sequenzierung** des humanen **Genoms**.

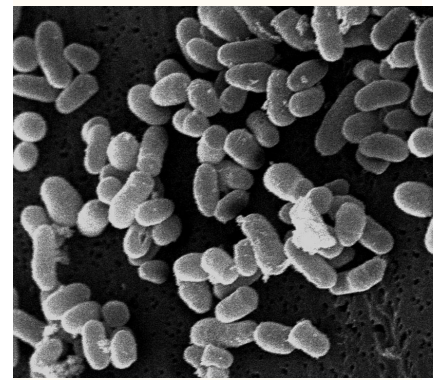
Mit der DNA-Doppelhelix war die alte Streitfrage, ob Nukleinsäuren oder Proteine das Erbmaterial bilden, schlagartig zugunsten der DNA entschieden worden und die Molekularbiologie mit ihrem Zentralen Dogma war geboren: genetische Information fließt von der DNA zu den Proteinen, und nicht etwa umgekehrt! Die DNA als universeller Träger der Erbinformation ist die unabdingbare Voraussetzung für die Existenz allen Lebens auf unserem Planeten.



Die DNA selbst ist ein fadenförmiges Molekül, das aus zwei umeinander gewundenen, gegenläufigen Einzelsträngen besteht. Jeder Einzelstrang wird durch eine charakteristische Abfolge sogenannter Nukleotide aufgebaut, die aus dem Zucker Desoxyribose, einer Phosphatgruppe und einer organischen Base bestehen. Während die Zucker- und Phosphat-Reste das DNA-Rückgrat bilden, ist die Information in der Abfolge der Basen gespeichert. In der vergleichsweise einfach aufgebauten DNA kommen nur vier verschiedene Basen vor: Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C). Im Doppelstrang kann A

nur mit T sowie G nur mit C wechselwirken, so dass die beiden Einzelstränge der DNA komplementär zueinander sind. Drei aufeinander folgende Basen eines Stranges, ein Basentriplett oder Codon, kodieren in einem Gen bei der Proteinbiosynthese für jeweils eine der 20 proteinbildenden Aminosäuren ("genetischer Code"). Ein "Gen" besteht aus einer charakteristischen Abfolge von Basentripletts und kodiert für ein vollständiges Protein. Es wird zunächst von dem Enzym RNA-Polymerase in eine leichter "ablesbare" Form, die mRNA (messenger RNA) überführt (Transkription). Diese häufig kurzlebige mRNA wird anschließend von einem Ribosom als Matrize für die Synthese des Proteins verwendet, wobei die Reihenfolge der Basentripletts präzise in die Reihenfolge der entsprechenden Aminosäuren überführt wird (Translation). Die Summe aller Gene eines Organismus wird auch als das "Genom" bezeichnet. Während einfache Organismen, wie z.B. Bakterien, Genome mit mehreren Millionen Basen enthalten, besteht das menschliche Genom aus fast drei Milliarden Basenpaaren.

Die Struktur der DNA-Doppelhelix mit ihren beiden komplementären Strängen lieferte nicht nur für die Transkription eine einleuchtende Erklärung, sondern auch für die DNA-Replikation, also die Verdopplung der DNA während der Zellteilung. Gleichzeitig war die Entdeckung der Doppelhelixstruktur Wegbereiter einer neuen Disziplin, der Strukturbiologie, da erstmals in der Wissenschaftsgeschichte zentrale biologische Phänomene anhand der 3D-Struktur eines Makromoleküls erklärt werden konnten. Nur 20 Jahre nach diesem epochalen Ereignis erblickte im Jahre 1973 die erste „rekombinante“ Zelle das Licht der Welt: Die Biologie war von einer beschreibenden zu einer synthetischen Wissenschaft geworden mit dem Potenzial, neue biologische Einheiten zu entwerfen und schließlich



Corynebacterium glutamicum, ein "Arbeitstier" der Biotechnologie

(DNA)-Sequenzierung
Bestimmung der Abfolge von Bausteinen (der Erbsubstanz).

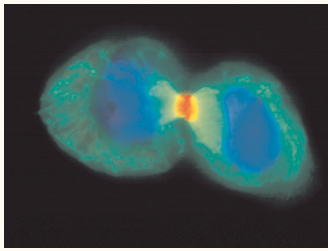
Genom

Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzlich Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen vorliegt.

Genomics

(= Genomforschung)

Alle Methoden, mit deren Hilfe Genominformationen gewonnen oder verarbeitet werden.



Mitose einer menschlichen Zervixkarzinom-Zelle

In vivo:

Im lebenden Organismus, in der lebenden Zelle.

In vivo imaging

(Mikroskopische) Abbildung von Vorgängen im lebenden System.

ganze Organismen gezielt zu verändern. Diese Entwicklungen schufen mit der Biotechnologie auch einen neuen Industriezweig mit großem Entwicklungspotenzial. Gut 20 weitere Jahre später, im Jahre 1995, war mit der ersten vollständigen Genomsequenzierung eines Bakteriums der "Bauplan" einer lebenden Zelle ermittelt worden. Dies bildete den Auftakt zur Sequenzierung von mittlerweile mehreren hundert Genomen und gilt als der Durchbruch hin zu einer globalen Sicht auf die Zelle. Der 20-Jahres-Rhythmus biochemischer Revolutionen wirft nun die spannende Frage auf: Wo werden wir im Jahr 2013, 60 Jahre nach der Entdeckung der Doppelhelix, stehen? Werden wir dann in der Lage sein, die wesentlichen Prozesse in einer Zelle so verstanden zu haben, dass man die Zelle fortan als "gläsern" bezeichnen kann?

Zweifelsohne wird der Weg zur "gläsernen" Zelle in den kommenden 10-15 Jahren die große Herausforderung für die Biowissenschaften werden. Die erforderlichen Methoden sind zum großen Teil erst in den vergangenen Jahren entwickelt worden und können u.a. unter den heute überall gebräuchlichen "omics"-Methoden zusammengefasst werden. Auch weiterhin wird man jedoch nicht ohne klassische physiologische, biochemische und molekulargenetische Analysen von Einzelkomponenten auskommen. Daneben spielen auch moderne Verfahren, die detaillierte Einblicke in lebende Zellen liefern, wie z.B. das *in vivo imaging*, eine immer bedeutendere Rolle.

Im Vordergrund steht zunächst eine erkenntnisorientierte Forschung mit dem Ziel, die wesentlichen zellulären Vorgänge zu verstehen und möglichst quantitativ zu beschreiben. Ein wichtiger Schritt, die Erfassung der Gesamtheit der genetischen Information, ist bereits für viele Organismen erfolgreich vollzogen worden. Doch schon bei der Interpretation der Fülle von Genom-Daten stößt man rasch an Grenzen und auf neue Fragen: Was ist die Funktion aller Gen(product)e in einem Bakterium wie z.B. *Escherichia coli*? Welche der zahlreichen (makro)molekularen Wechselwirkungen innerhalb einer Zelle sind entscheidend für ihre Funktions- und Überlebensfähigkeit? Über wieviele Genprodukte verfügt z.B. der Mensch und welche sind wann aktiv? Wie wird die genetische Information über den genetischen Code hinaus "übersetzt"?

Trotz der weitreichenden Fortschritte, die in den letzten Jahren bei der Entwicklung von Methoden gemacht wurden, die eine umfassende Analyse von Zellen auf mRNA-, Protein- und Metabolitebene erlauben, kann die "gläserne Zelle" sicherlich nicht allein durch die Anwendung dieser Methoden erhalten werden. Hier wird die "Systembiologie", eine Synergie von experimenteller Biologie, Bioinformatik und Systemwissenschaften, wichtige Lücken schließen müssen. Im Folgenden wird das methodische Repertoire, das für die Realisierung des Traums einer "gläsernen Zelle" erforderlich ist, vorgestellt und diskutiert.

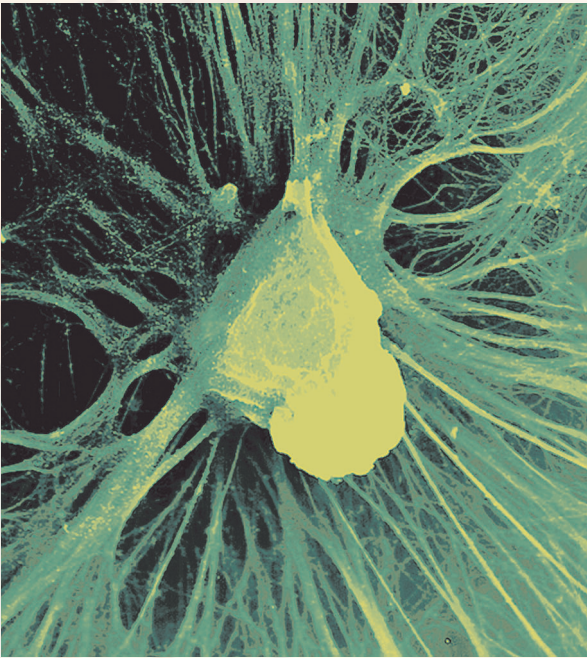
Genomics: Sequenzen und Konsequenzen

Die Aufklärung der vollständigen Genomsequenzen von Bakterien bis zum Menschen hat in den letzten Jahren zu einem Paradigmenwechsel in den Biowissenschaften geführt. Es ist davon auszugehen, dass zukünftig alle Organismen, die in der Medizin, der Grundlagenforschung oder der biotechnischen Produktion von Bedeutung sind, in ihrer Genomsequenz erfasst werden. Die sehr aufwändige Sequenzierung der Genome höherer Organismen ist eine unabdingbare Voraussetzung für das Verständnis der komplexen Funktionen und Fehlfunktionen der Zellen und Organismen.



Blick in ein Sequenzierlabor

Die Entwicklung der DNA-Sequenzierung zu einer Hochdurchsatz-Technologie begann Anfang der 1990er Jahre, als Vereinfachungen und Automatisierungen erstmals erlaubten, Gesamtgenomsequenzen zu erstellen. So wurde 1995 die erste vollständige Genomsequenz, die des gram-negativen Bakteriums *Haemophilus influenzae*, publiziert. Extrapoliert man diese Entwicklungen, ist es absehbar, dass die Anzahl von vollständig sequenzierten Bakteriengenomen, aber auch von Genomen höherer Organismen, in den kommen-



Gezüchtete Neuronenzelle unter dem Fluoreszenzmikroskop

den Jahren weiter drastisch ansteigen wird. Von besonderem Interesse für die Biotechnologie wird die Sequenzierung der Genome von mikrobiellen Produktionsstämmen sein, die durch vielfache Runden von ungerichteter Mutagenese und **Screening** entwickelt wurden. Durch Vergleich mit den Genomen der Vorläufer-Stämme können eventuell die für die Überproduktion entscheidenden Mutationen aufgespürt und mit dieser Information Produzentenstämme gezielt konstruiert werden, die nur noch eine minimale Anzahl von definierten Mutationen enthalten.

Transcriptomics und Proteomics: "Aktiven" Genen auf der Spur

Während ein Genom alle prinzipiell exprimierbaren Gensequenzen enthält, liefern **Transcriptomics**- und **Proteomics**-Methoden Momentaufnahmen vom jeweiligen aktuellen "Zustand" von Zellen in Abhängigkeit von ihrer Umgebung. Im Mittelpunkt steht die Analyse von lokalen und globalen Regulationsphänomenen, insbesondere die Definition von Regulons (Gesamtheit der Gene, die durch einen bestimmten Regulator kontrolliert werden) und von Stimulons (Gruppen von Genen, deren Expression als Antwort auf einen bestimmten Stimulus verändert wird). Zur Bestimmung von regulatorischen Hierarchien sind zeitaufgelöste Experimente wesentlich.

Transcriptomics bedient sich heute schon exzellenter Werkzeuge wie der **DNA-Chip**technologie, aber in Zukunft gilt es vor allem, die zeitliche und räumliche Auflösung der Genexpression in der Zelle entscheidend zu verbessern. Es ist jedoch zu befürchten, dass das Ideal der genomweiten Genexpressionsanalyse in Echtzeit unerreichbar bleibt. Einen vielleicht noch wichtigeren Schritt wird die Übertragung der Transcriptomics-Techniken auf den Einzelzell-Maßstab darstellen. So wie die atomare Auflösung bei der Strukturaufklärung essentiell für das Verständnis der biochemischen Reaktionsmechanismen ist, wird sich die Auflösung bis zur einzelnen Zelle bei Genexpressionsanalysen als unverzichtbar für das Verständnis der genetischen Regulationsmechanismen erweisen.

Moderne Proteomics-Ansätze dienen zur Identifizierung und Charakterisierung sämtlicher Proteine, die in Zellen zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden sind. Den ca. 30.000 Genen des humanen Genoms stehen unter Berücksichtigung von **alternativem Splicing** und **posttranslationalen Modifikationen** möglicherweise bis zu 1 Million Proteine gegenüber. Wie das **Transkriptom** befindet sich auch das **Proteom** von Zellen in ständigem Wandel und ist stark von den äußeren Bedingungen abhängig. Das erfordert wie im Falle von Transcriptomics eine exakte Definition der experimentellen Bedingungen. Während durch Transcriptomics tatsächlich die Expression nahezu aller Gene parallel verfolgt werden kann, ist Proteomics davon derzeit noch weit entfernt. Herausforderungen sind vor allem die Erfassung von Membranproteinen, alkalischen Proteinen und solchen, die nur in geringer Kopienzahl in der Zelle vorliegen, wie z.B. zahlreiche Transkriptionsregulatoren.



Streptococcus pyogenes

Alternatives splicing

Prozessierung der mRNA zur Gewinnung unterschiedlicher Proteine von einem einzigen Ursprungsgen.

DNA-Chip

Glas- oder Silizium-Träger mit tausenden Gensonden in einer festgelegten Anordnung zum Nachweis von RNA- oder DNA-Molekülen.

Posttranslationale Modifikation

(Kovalente) chemische Modifizierung von Proteinen nach der Synthese.

Proteom

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.

Proteomics

(= Proteomforschung)
Alle Methoden, mit deren Hilfe Proteominformationen gewonnen oder verarbeitet werden.

Screening

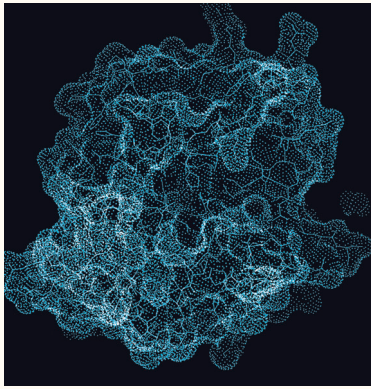
hier:
Analyse einer grossen Anzahl von Proben, z.B. Bakterienstämme, auf eine bestimmte Eigenschaft hin, z.B. die Sekretion von Aminosäuren.

Transkriptom

Die Gesamtheit aller von einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen synthetisierten Transkripte spiegelt wider, welche Gene des Genoms aktiv ausgeprägt werden. Vor allem die DNA-Chip-Technologie erlaubt es, Transkriptom-Analysen effizient durchzuführen.

Transcriptomics

(= Transkriptomforschung)
Alle Methoden, mit deren Hilfe Transkriptominformationen gewonnen oder verarbeitet werden.



Oberflächendarstellung der 3D-Struktur des Kongulationsfaktors VIIa

Fluxomics & Metabolomics

Alle Methoden, mit deren Hilfe Informationen über das Fluxom oder Metabolom gewonnen oder verarbeitet werden. Die Gesamtheit der enzymkatalysierten Stoffumsetzungen und ihrer Geschwindigkeiten oder Flüsse unter einer bestimmten Umweltbedingung wird unter dem Begriff Fluxom zusammengefasst. In ähnlicher Weise beschreibt das Metabolom die Gesamtheit aller Metabolite und ihrer zellulären Konzentrationen.

Futile cycle

Energieverbrauchender, anscheinend unproduktiver Stoffwechselweg.

Metabolite pool

Die Gesamtheit der Stoffwechselprodukte einer Zelle.

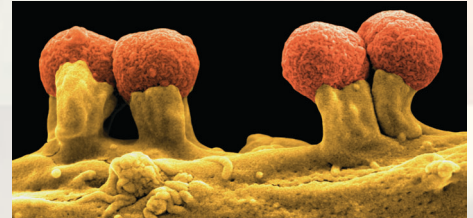
Fluxomics und Metabolomics: Quantitative Erfassung der Reaktionspartner in der Zelle

Im Vergleich zu den aus Genomics, Transcriptomics und Proteomics gewonnenen Daten ist die Kenntnis der in einer Zelle ablaufenden biochemischen Reaktionen ein eher "alter" Wissensbestand. Für das quantitative Verständnis intrazellulärer Zusammenhänge ist dieses Wissen gleichwohl unverzichtbar, denn mit Kenntnis des stöchiometrischen Netzwerkes können intrazelluläre Flüsse, d.h. Reaktionsraten, errechnet werden, die messtechnisch, auch mit heutigen Methoden, nicht direkt zugänglich sind. Maximale theoretische Substratausbeuten zur Produktbildung oder zur "Energiegewinnung", *futile cycles*, reversible Austauschflüsse und vieles mehr, können mit Hilfe der Stoffflussanalyse quantitativ bestimmt werden und sind essentielle Grundlage für die Charakterisierung der Zelle.

Die Verwendung von ¹³C markierten Substraten seit Beginn der 1990er Jahre hat die Stoffflussanalyse zu einem sehr wertvollen Werkzeug auch für die Auswertung komplexer metabolischer Netzwerke gemacht. Während jedoch die anfänglichen Arbeiten einzig auf der Markierungsanalyse der proteino-genen Aminosäuren basierten, entwickelt sich zur Zeit der Trend eindeutig hin zur Auswertung der Markierungsinformation der intrazellulären *metabolite pools*. Wenn die entsprechenden analytischen Methoden ausgereift sind, werden Stoffflussanalysen wohl ausschließlich diese Daten verwenden, da sie eine noch detailliertere Analyse auch dynamischer Zustände erlauben.

Metabolomics, genauer gesagt der Teilbereich des "Metabolic profiling" zielt darauf ab, die intrazellulären Konzentrationen aller Metabolite des Primärmetabolismus quantitativ zu erfassen, ein ambitionierter Ansatz, der zur Zeit noch weit von seiner Realisierung entfernt ist. Die Kenntnis der intrazellulären Konzentrationen ist jedoch für zukünftige Arbeiten von entscheidender Bedeutung, da nur so das biochemische Reaktionsnetzwerk kinetisch, unter Berücksichtigung möglichst aller Reaktionspartner, beschrieben werden kann. Ziel ist z.B. die Erstellung quantitativer, enzymkine-

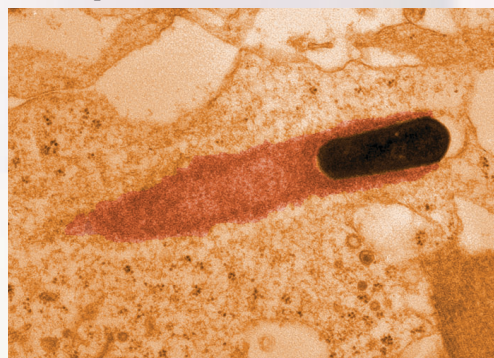
tischer Modelle zur Beschreibung des Zellverhaltens unter dynamischen Bedingungen. Konzentrations- und Flussinformation sind in Form der Umsatzrate miteinander verknüpft, einer Größe, die Auskunft darüber gibt, wie oft ein intrazellulärer Metabolit-Pool pro Zeiteinheit ausgetauscht wird.



Enteropathogene E. coli auf Mausfibroblasten

Parallel zur Quantifizierung intrazellulärer Pools gehen zukünftige Forschungsarbeiten der Metabolom-Analyse aber auch in eine andere Richtung – genannt "Metabolic fingerprinting". Als metabolischer Fingerabdruck wird dabei die Gesamtheit aller intra- und/oder extrazellulären Metabolite verstanden, die nicht notwendigerweise quantitativ bestimmt sein müssen. Der Vergleich von Fingerprints, die unter verschiedenen Umweltbedingungen oder von verschiedenen Stämmen gewonnen wurden, mit Hilfe statistischer Auswerteverfahren kann Hinweise auf Änderungen im Stoffwechsel geben. Auch dieser Ansatz steckt noch in den Kinderschuhen, besitzt aber ein großes Potenzial.

Von außerordentlichem wirtschaftlichem Interesse ist natürlich auch die Erforschung des zellulären Sekundärmetabolismus mit dem Ziel, bereits existierende oder auch neue biochemische Routen zur Herstellung hochfunktionaler Moleküle zu entwickeln und zu nutzen. Dabei kommt den Forschern eine wunderbare Eigenschaft von Enzymen zu Hilfe – nämlich ihre ausgeprägte Substrat-Selektivität. Damit ist es prinzipiell möglich, aufwändige, energieintensive chemische Syntheserouten ("Feuer und Schwert" - Chemie) durch eine "Grüne Chemie" unter physiologischen Bedingungen zu ersetzen – ein Wettlauf, der gerade erst begonnen hat.

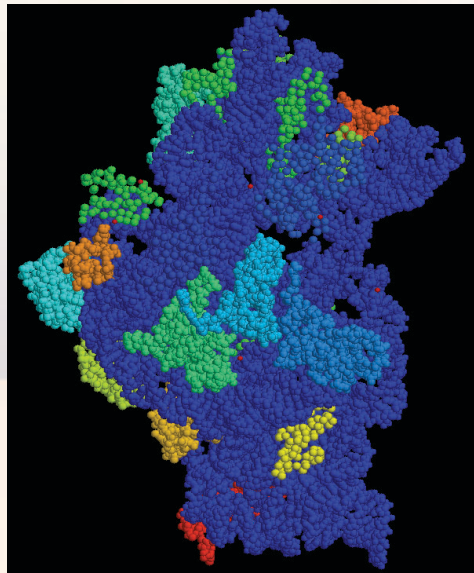


Infektion der Milz durch *Listeria monocytogenes*

Structural Genomics: Alles in 3D

Structural Genomics ist die logische Fortführung der Totalsequenzierungsprojekte von der 1D- auf die 3D-Ebene. Durch konsequente Automatisierung sollen die 3D-Strukturen möglichst vieler Genprodukte im Hochdurchsatzverfahren analysiert werden, so dass in naher Zukunft alle in der Natur vorkommenden Proteinfaltungstypen experimentell bestimmt sein werden. Unter Einbeziehung theoretischer Strukturvorhersageverfahren wird es dann möglich sein, sämtliche Expressionsprodukte eines Genoms strukturell zu charakterisieren. Methodisch beruht Structural Genomics auf vier strukturellen Kernverfahren: der Röntgenstrukturanalyse, der Kernresonanzspektroskopie (NMR), der Elektronenmikroskopie und der theoretischen Strukturvorhersage (strukturbasierte Bioinformatik). Durch die Nutzung von intensiver Röntgenstrahlung aus Synchrotronen, die Entwicklung hochauflösender NMR-Spektrometer und Elektronenmikroskope sowie extrem leistungsfähiger Computer und Algorithmen, vor allem aber durch die Ausschöpfung des synthetischen Potenzials der Molekularbiologie haben alle vier Methoden in den vergangenen zehn Jahren rasante Fortschritte erlebt. Extrapoliert man diese Entwicklung, so erscheint der Anspruch von Structural Genomics keineswegs unrealistisch. Es ist davon auszugehen, dass am Ende dieses Jahrzehnts weit über 100.000 experimentell bestimmte und über 1 Million mit hoher Verlässlichkeit modellierte Proteinstrukturen bekannt sein werden.

Die klassische Strukturbiologie steht konzeptionell zu Structural Genomics in einem ähnlichen Verhältnis wie die etablierte Molekulargenetik zu Genomics: Das spezifische biologische Phänomen und seine strukturellen Grundlagen stehen im Vordergrund des Interesses. In diesem Zusammenhang zeichnen sich im kommenden Jahrzehnt Tendenzen ab, die unter folgenden Stichworten zusammengefasst werden können: Strukturklärung stabiler funktioneller Komplexe, strukturelle Charakterisierung "schwacher" Wechselwirkungen, zeitaufgelöste Strukturklärung. Bei kurzlebigen, auf schwachen Wechselwirkungen beruhenden Komplexen kann die zeitliche Dimension für ein umfassendes Verständnis nicht mehr vernachlässigt werden. Bei solchen 4D-Strukturaufklärungen wird die NMR ihre besonderen Stärken zur Geltung bringen.



Struktur einer kleinen funktional aktiven ribosomalen Untereinheit

Neben dem detaillierten Verständnis von Struktur-Funktionsbeziehungen hat die strukturelle Charakterisierung – stabiler wie kurzlebiger – biomolekularer Komplexe jedoch auch einen globalen Bezug: Die strukturellen Prinzipien der intermolekularen Wechselwirkungen so zu verstehen, dass sie rechnerisch vorhersagbar werden. Langfristig werden *in silico*-Methoden einen wichtigen Beitrag zu einem besonders ambitionierten Schritt auf dem Weg zur "gläsernen" Zelle leisten können: die Erfassung der Gesamtheit der Interaktionen.

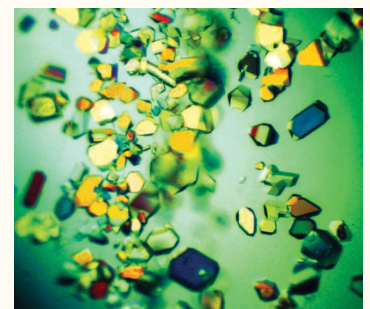
Ob durch klassische Strukturbiologie oder Structural Genomics: Der Zuwachs an struktureller Information im kommenden Jahrzehnt und die Entwicklung theoretischer Methoden der strukturbasierten Bioinformatik werden uns in absehbarer Zukunft in die Lage versetzen, zelluläre Zustände und Vorgänge in heute noch kaum vorstellbarem Maße rechnerisch zu simulieren. Dies wird gravierende Konsequenzen für Anwendungsbereiche wie Pharmakologie und Biotechnologie haben, in denen zentrale Schritte der Forschung und Entwicklung, wie die Suche nach pharmakologischen Leitstrukturen oder potenziellen Nebenwirkungen oder die Optimierung von Biokatalysatoren in noch stärkerem Maße *in silico* verlagert werden, als wir es heute schon kennen.

In silico

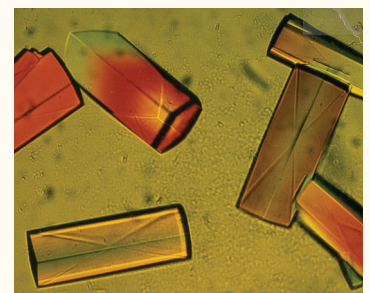
Im Computer

Structural genomics

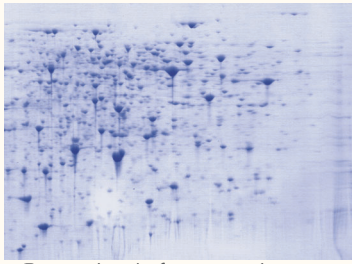
Methoden, mit deren Hilfe hoch aufgelöste Strukturinformationen sämtlicher Proteine, die von einem Genom kodiert werden, gewonnen oder verarbeitet werden.



Cyclophilin-A-Kristalle unter dem Polarisationsmikroskop



Kristalle einer Phospholipase C



Proteomics: Auftrennung eines komplexen Proteingemisches durch 2D-Gelelektrophorese

Green-fluorescent protein (GFP)

Im grünen Bereich des Spektrums fluoreszierendes Protein, ursprünglich aus einer Qualle isoliert.

RNA-Interferenz (RNAi)

Methoden zur gezielten Beeinflussung der Genexpression mit Hilfe kurzer, komplementärer RNA-Abschnitte.

Two-hybrid-System

Experimentelles System zur Identifizierung von Partnern bei einer Protein-Protein-Wechselwirkung.

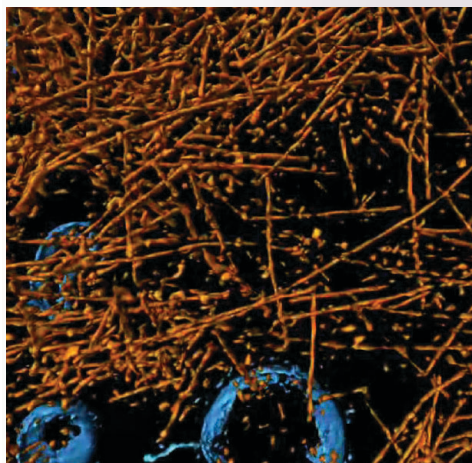
Visualisierung des Aktin-Zytoskeletts durch Elektronentomographie.

Protein-Protein-Interaktionen: gezielte Kommunikation in der Zelle

Während die *in silico*-Techniken zur Charakterisierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen ihre Leistungsfähigkeit noch beweisen müssen, ist die wichtigste experimentelle Methode zur Detektion von *in vivo*-Wechselwirkungen, das Hefe-2-Hybridsystem, 15 Jahre nach seiner Entwicklung voll etabliert und steht für "globale" Ansätze bereit. Mit diesem System hat man für den Modellorganismus Hefe mit Methoden wie dem *two-hybrid-System* schon nahezu vollständige Interaktionskarten aufgestellt. Allerdings zeigt sich dabei, dass die erhaltenen Resultate noch sehr stark voneinander abweichen. Auch hier stellt sich die Frage, inwieweit sich diese schon sehr komplexen Interaktionskarten je nach Umwelt- und Kulturparametern dynamisch verändern. Angesichts der vielfältigen posttranslationalen Modifikationen (z.B. Phosphorylierungen), die bei der Vermittlung von Protein-Protein-Interaktionen häufig eine bedeutende Rolle spielen, ist mit einer weiteren Steigerung der Komplexität dieser Karten und ihrer Auswertung zu rechnen. Wesentlich ist die Verfeinerung und Weiterentwicklung von Methoden, die eine zuverlässige Detektion von Protein-Protein-Interaktionen ermöglichen.

In vivo-Imaging-Techniken: Ein direktes "Bild" der lebenden Zelle

Um zellbiologische Prozesse, molekulare Netzwerke und Interaktionen in einer Zelle in ihrer zeitlichen und räumlichen Dynamik zu erfassen, müssen Untersuchungen des Transkriptoms, Proteoms und Metaboloms auch in lebenden Zellen vorgenommen werden. Solche Untersuchungen sind in den letzten Jahren durch die Nutzung und Weiterentwicklung des *green fluorescent protein (GFP)* als Reportermolekül für jegliches Protein in lebenden Zellen möglich gemacht worden.



Die Analyse der funktionellen und dynamischen Kompartimentierung einer Zelle unter verschiedenen physiologischen Zuständen stellt immense Anforderungen an die *in vivo*-Imaging Techniken. Auch hier muss man zu einem hohen Grad an Parallelisierung und Miniaturisierung der *in vivo*-Experimente kommen. Neueste Entwicklungen der zellulären Arrays, die z.B. die parallele Untersuchung von tausenden Proteinen in lebenden Zellen ermöglichen, werden dazu führen, zusammen mit hochauflösenden Imaging-Techniken einen hochdurchsatzfähigen Screening-Ansatz des gesamten Proteoms in lebenden Zellen zu entwickeln. Interessanterweise wird hier die Kombination mit anderen funktionellen Assays wie der *RNA-Interferenz (RNAi)*-Technik die Möglichkeit bieten, im Hochdurchsatz den dynamischen Phänotyp einer lebenden Zelle nach dem seriellen Ausschalten einzelner Gene zu erfassen. Zur Analyse werden Softwaresysteme zur automatisierten Auswertung der dabei anfallenden immensen Datenmengen erforderlich sein. Die zugrunde liegende Methodik der dynamischen, hochdimensionalen Bildanalyse und Bildklassifikation muss in vielen Bereichen erst noch geschaffen werden.

Systembiologie: mathematische Modelle als Grundlage für eine "gläserne Zelle"

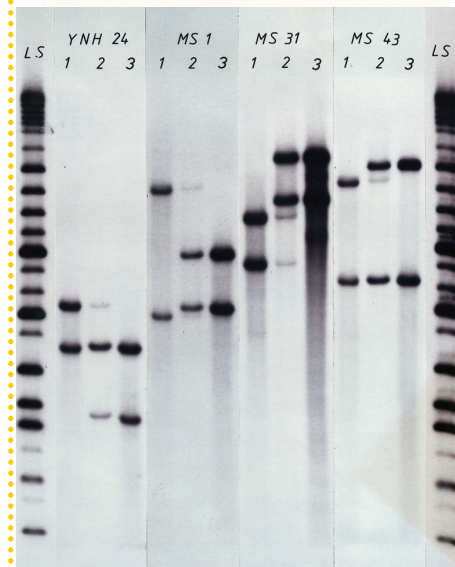
Trotz der Entwicklung von Hochdurchsatztechnologien zur Erfassung des Genoms, Transkriptoms, Proteoms und Metaboloms ist die moderne Molekular- und Zellbiologie weitestgehend qualitativ beschreibend geblieben. Um zu einem ganzheitlichen Verständnis der Zelle und letztlich zu einer "gläsernen Zelle" zu gelangen, müssen methodische Voraussetzungen auf verschiedenen Ebenen geschaffen werden. Insbesondere benötigen wir Ansätze, mit denen die Datenflut der modernen Biologie in besser nutzbares Wissen umgesetzt werden kann. Im weiteren Verlauf muss man von der detaillierten Analyse einzelner Komponenten eines biologischen Systems zu einem ganzheitlichen Verständnis des Gesamtsystems gelangen. Letztlich soll so der Schritt von der qualitativ beschreibenden zu einer quantitativen, theoriebasierten und somit prädiktiven Biologie vollzogen werden. Dieser Ansatz wird jedoch nicht dazu führen, dass zukünftig auf biologische Experimente gänzlich verzichtet werden kann, ganz im Gegenteil: *In silico*-Methoden und biologische Experimente werden sich im Idealfall auf komplementäre Weise ergänzen.

Der damit verbundene gewaltige Entwicklungsaufwand kann nur durch die konzentrierten Anstrengungen multidisziplinärer Forschungsverbände geleistet werden, in denen Mathematiker, Physiker und Ingenieure auf der theoretisch methodischen Seite mit experimentellen Gruppen der Biologie, Chemie und Medizin zusammen an der Entwicklung theoretischer Modelle der Zell- und Molekularbiologie arbeiten. Aus diesen Anforderungen hat sich erst in den letzten Jahren die neue Disziplin der Systembiologie geformt.

Die Systembiologie versucht durch die Adaption vergleichbarer Systemkonzepte aus verwandten Wissenschafts- und Anwendungsbe-
reichen (z.B. aus der chemischen Industrie) zu einem ganzheitlichen Verständnis von komplexen biologischen Systemen und ihrem Verhalten zu kommen. In der Biologie stehen wir ähnlich wie vor mehr als 20 Jahren in der

Chemie oder der Steuerungstechnik vor der großen Herausforderung, mittels mathematischer Modellierung, computerbasierter und ingenieurwissenschaftlicher Analyse zu einem theoretischen Verständnis komplexer biologischer Prozesse und letztlich zu einer "gläsernen Zelle" *in silico* zu gelangen. Ein theoriebasiertes Verständnis der Zelle wird nicht nur die Durchführung von Experimenten im Computer statt im Labor möglich machen, sondern letztlich auch ein optimales Design von molekularen, zellulären und biotechnischen Systemen - der Schritt von der "gläsernen" zur "maßgeschneiderten" Zelle.

.....
Dirk Heinz, Michael Bott, Jörn Kalinowski,
Karsten Niefind, Ralf Takors, Volker F. Wendisch



Mit verschiedenen DNA-Analyseverfahren können Individuen durch die Einzigartigkeit ihrer Genome unterschieden werden.

Hier wird eine an einem Tatort gefundene und isolierte DNA-Mischung (2) mit der DNA des Opfers (3) und einem potenziellen Täter (1) verglichen. Durch die verschiedenen Verfahren lassen sich die Fragmente der gefundenen DNA-Mischung den Fragmenten des Täters und des Opfers eindeutig zuweisen.

Kryoelektronenmikroskopische Aufnahmen des Archaeons *Pyrodictium abyssi* (Abb. links und in der Mitte). 3D-Rekonstruktion der Zellhülle (Abb. rechts)

Reale Größe eines Bildes ca. 1 Mikrometer



A background image of a microarray with a grid of small, dark, circular spots. Some spots are highlighted in various colors including green, orange, yellow, and red, set against a black background.

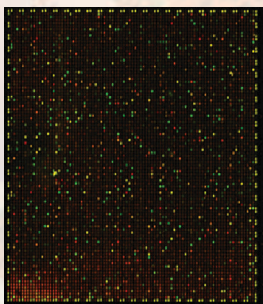
KOMPLETT- CHECK

Mit 38 Jahren steht Frau Mahler vor der Geburt ihres ersten Kindes. Gespannt und etwas nervös sitzt sie dem Arzt gegenüber, der wenige Tage zuvor eine minimal-invasive Fruchtwasserspiegelung bei ihr durchgeführt und nun die Ergebnisse der genetischen Routineuntersuchungen vor sich liegen hat. Wie sich schnell zeigt, besteht kein Grund zur Beunruhigung. Weder weist das Genom ihres Sohnes chromosomale Veränderungen auf, noch haben die detaillierten Untersuchungen auf die zweihundertfünfundachtzig analysierbaren Erbkrankheiten, die jeweils auf dem Defekt eines einzigen Gens beruhen, einen Befund ergeben. Die Rot-Grün-Blindheit, die bei ihrem Bruder auftritt und für die sie eine genetische Überträgerin ist, wird ihr Sohn allerdings erben.

Viel weniger eindeutig, erklärt ihr der Arzt, sind die anderen Aussagen, die er noch treffen kann. Eine Veranlagung zum Bluthochdruck im steigenden Alter ist bei ihrem Sohn zu erkennen, auch das vermehrte Auftreten von Allergien wäre nicht überraschend. Das Krebsrisiko ist dagegen eher unterdurchschnittlich und die genetische Konstitution insgesamt als sehr robust einzustufen.

Status Quo

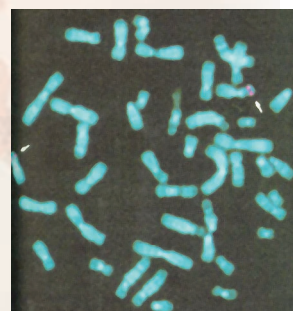
Die medizinische Diagnostik spiegelt immer den Stand der medizinischen Grundlagenforschung wider. Durch die Sequenzierung des humanen Genoms und die Verwendung von Sonden innerhalb der Chromosomen (**Mikrosatelliten**, **SNPs**) ist es heute relativ leicht möglich, Erbkrankheiten aufzuklären, die auf den Defekt eines einzelnen Gens zurückzuführen sind. Wöchentlich erscheinen Publikationen, bei denen die genetische Ursache lang bekannter Erkrankungen oder Fehlbildungen beschrieben wird. Mit dieser Beschreibung eröffnet sich immer automatisch die Möglichkeit der Diagnose, sei es wie oben beschrieben vor einer Geburt (Pränataldiagnostik), oder aber auch im künstlich befruchteten Embryo vor einer möglichen Implantation (Präimplantationsdiagnostik). Dies alles ist heute bereits technisch möglich, für einen "Routinecheck" aber noch zu aufwändig und teuer. Für eine Automatisierung dieser genetischen Analysen besteht bislang die Schwierigkeit, sehr unterschiedliche molekulare Ursachen mit einer Standardmethode zu erfassen.



DNA-Chip-Analyse. In cDNA umgeschriebene mRNA wurde fluoreszent markiert (grün, rot) und parallel auf einen DNA-Chip hybridisiert. Hieraus kann gleichzeitig die Expression vieler tausend Gene in einem Gewebe (gesund/krank, unbehandelt/behandelt) bestimmt werden.

Die Deletion eines Gens ist auf andere Weise zu bestimmen als der Austausch einer einzelnen Base. Für die Erkrankung der **Fanconi Anämie** sind ca. 10 unterschiedliche Ursachen bekannt. Alle führen zu einem sehr ähnlichen Krankheitsverlauf, müssen aber jeweils separat diagnostiziert werden.

Aus diesen Gründen werden diese Verfahren gegenwärtig nur bei einem konkreten Verdacht und einer familiären Belastung von speziell qualifizierten Labors durchgeführt. Grundsätzlich anders zu beurteilen ist die Bestimmung eines genetisch bedingten Erkrankungsrisikos: Wenn aufgrund bestimmter Genkombinationen aus der statistischen, epidemiologischen Analyse heraus ein Risiko-Faktor errechnet werden kann, so ist dies für Patient und Arzt eine schwierige Situation. Wird z.B. bei einer Frau eine familiär übertragene Mutation in den Genen **BRCA1** oder **BRCA2** diagnostiziert, so ist dies mit einem 80%igen Brustkrebsrisiko bis zum sechzigsten Lebensjahr verbunden; wird ein Mensch, der die Genvariante **HLA B27** trägt, mit dem Bakterium **Chlamydia Trachomatis** infiziert, so besteht die große Gefahr, dass er eine entzündlich rheumatische Erkrankung entwickelt. Für die so diagnostizierten Individuen bedeutet dies, engmaschige Vorsorgeuntersuchungen zu machen, bzw. das Infektionsrisiko gering zu halten. Diese Beispiele stehen stellvertretend für viele andere mögliche Analysen, deren Zahl heute niemand angeben kann. Wie verhält man sich bei einem Erkrankungsrisiko von 5% ?



Fluoreszent markierte Proben zur Identifizierung der entsprechenden Gene im Chromosom

Neben der genetischen Diagnostik vererbbarer Krankheiten entwickelt sich rasch unser Verständnis der frühen Entwicklung von Krebs- oder Autoimmun-Erkrankungen. Die Möglichkeiten der Diagnose entwickeln sich hier zeitlich deutlich verzögert. Im Gegensatz

BRCA 1,2

Zwei Gene, welche als Tumor-Suppressor-Gene gelten. Sie führen z.B. dann zu einem Brusttumor, wenn eines der beiden Allele vererbt mutiert ist und das zweite Allel später ebenfalls mutiert (somatische Mutation).

Fanconi Anämie

Eine Erkrankung des blutbildenden Systems. B- und T-Zellen sind in der Entwicklung auf das Zerschneiden und Verschließen von DNA-Segmenten angewiesen. Bei der Fanconi Anämie ist diese Funktion gestört, was zu einer Immundefizienz und zu einem erhöhten Krebsrisiko führt.

HLA B27

Eine Variante der Gene, welche dem Immunsystem die Unterscheidung zwischen eigenen Proteinen (Zellen) und fremden Proteinen (aus infizierten Zellen oder fremden Zellen) ermöglicht. Die Gene (MHC) sind für die Gewebeerbstoßung verantwortlich und zwischen den Individuen sehr heterogen.

Mikrosatelliten

Nicht-funktionelle Bereiche im Genom, in denen sich Individuen voneinander unterscheiden. Sie können zur Identifizierung von Personen (z.B. Täterüberführung), aber auch zur Identifizierung defekter Gene genutzt werden.

SNPs

(Single Nucleotide Polymorphisms) Im Gegensatz zu den Mikrosatelliten werden hier einzelne Basenaustausche bestimmt und damit eine Feinkartierung im Genom ermöglicht.

Chlamydia Trachomatis

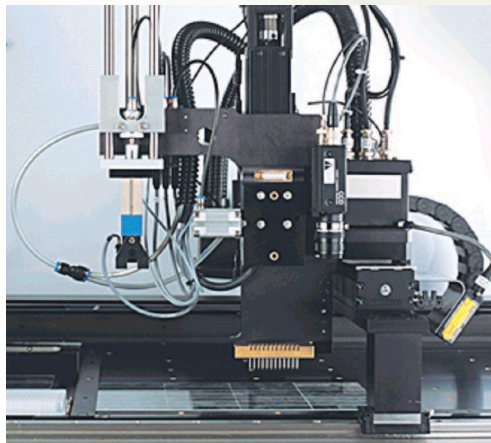
Ein Bakterium, welches im Anschluss an eine Infektion eine rheumatische Erkrankung auslösen kann. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass das Immunsystem eine körpereigene Substanz der Gelenke als bakteriell einstuft.

Chromosomale Struktur

Menschliche Chromosomen sind durch einen "Proteinmantel" (Histone) umgeben. Aktive, in Protein umgesetzte Gene sind durch eine Öffnung dieser Struktur charakterisiert.

Epigenetik

Genetische Veränderungen während der Differenzierung der Zellen in ihre speziellen Funktionen. Durch das enzymatische Übertragen von Methyl-Gruppen in regulatorische Bereiche der DNA werden Gene dauerhaft ab- oder angeschaltet.



Gerät zum automatischen Aufbringen von DNA-Proben auf Glasträger (Gene-Spotter)

zur Analyse vererbter Krankheiten, die in praktisch jeder Zelle eines Körpers (z.B. Blut) gleichermaßen nachweisbar sind, besteht jedoch die Problematik, eine genetische Veränderung bei sehr wenigen Zellen entdecken zu müssen. Diese Veränderungen äußern sich dann z.B. in der Synthese von Proteinen, welche normalerweise von diesen Zellen nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß hergestellt werden. Einer solchen Fehlexpression geht oft eine Veränderung der **chromosomalen Struktur** voraus. Ein betroffenes Gen "öffnet" oder "verschließt" sich. Die Diagnose solcher auf der Methylierung von DNA-Fragmenten beruhenden Fehlexpression (**Epigenetik**) steckt sicherlich noch in den Kinderschuhen, öffnet aber komplett neue Möglichkeiten der Frühdiagnose.

zunächst in großer Reinheit aus dem Gewebe oder dem Blut heraus zu isolieren. Die Fortschritte in dieser Form der Diagnostik sind somit mit den Fortschritten in der **Cytometrie** eng verbunden.

Perspektiven

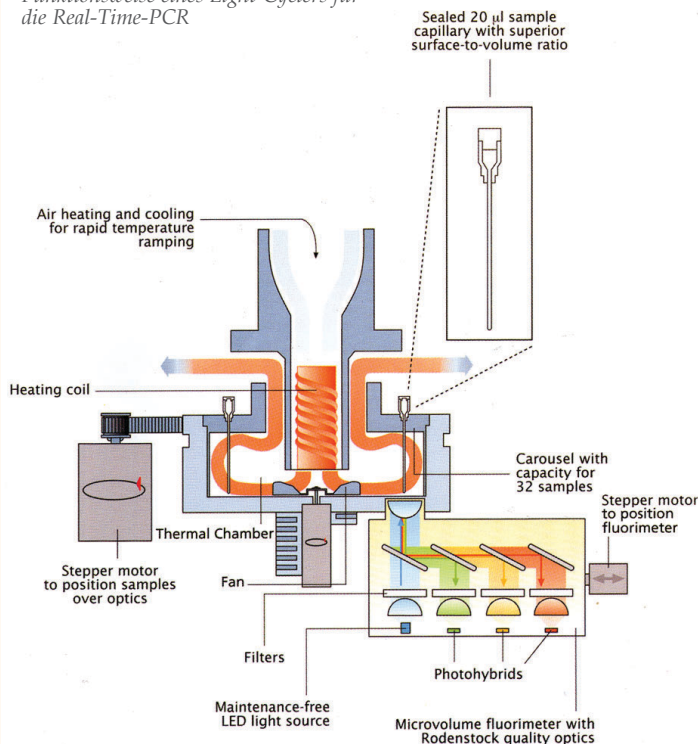
Die weiteren Entwicklungen der medizinischen Diagnostik sind mit dem weiter steigenden Verständnis der molekularen Prozesse einer Krankheitsdisposition und Krankheitsentstehung verknüpft. Auf der anderen Seite führt jede verbesserte, auf das Individuum bezogene Diagnose zu einer immer individuelleren Therapie. Am Beispiel der kindlichen Leukämie lässt sich dies gut verdeutlichen: Die 30% Letalitätsrate auf diesem Gebiet der Medizin beruht in erster Linie auf einer viralen Infektionsproblematik im Anschluss an eine Knochenmarktransplantation. Eine intensive Diagnostik des erkrankten Kindes im Hinblick auf Viren, welche durch das Immunsystem unterdrückt, aber nicht eliminiert werden, und eine entsprechende Diagnostik des Transplantates sind technisch möglich. Hieraus eröffnet sich in naher Zukunft die Möglichkeit, T-Zellen zu entwickeln, welche mit dem Knochenmark zusammen transplantiert werden und diese Viren solange gezielt bekämpfen, bis sich das Immunsystem des Kindes wieder aufgebaut hat. Die Überlebenschancen erhöhen sich dadurch mit Sicherheit, die Erzeugung und Kultivierung der individuellen T-Zellen aber ist ein sehr aufwändiges und damit teures Verfahren. Für krebskranke Kinder wird die Gesellschaft wohl die Solidarität aufbringen, dies zu finanzieren, bei welchem Alter aber hört das auf und geht dann zu Kosten der betroffenen Person?

Eine Alternative zur DNA-Analyse ist die Messung von Proteinen zu diagnostischen Zwecken. Dies betrifft in erster Linie Fehlregulationen des Immunsystems und damit die Detektion der relevanten **Antigene** oder **Antikörper**. Ähnlich wie in der DNA-Analytik werden hier Systeme entwickelt, die eine simultane Bestimmung vieler Varianten erlauben (**Protein-Chips**).

Mit Sicherheit ist davon auszugehen, dass die neuen molekularen Diagnose-Verfahren Einzug in den klinischen Alltag der Industrienationen finden werden. Eine Vielzahl von Infektions-Chips, Krebs-Chips, Rheuma-Chips etc. wurden bereits patentiert. Der Durchbruch wird dann gelingen, wenn die Verfahren einfach, schnell, zuverlässig und kostengünstig geworden sind.

Mit dem steigenden Verständnis von Krankheitsdisposition und Krankheitsverlauf stellt sich die Frage, in welcher Form die Daten individuell erhoben und konserviert werden. Gut vorstellbar ist eine Variante, bei der ein bisheriger Blutspendeausweis, Impfpass, Organspendeausweis, Bescheinigung der Kinderuntersuchungen oder Krebsvorsorge-

Funktionsweise eines Light-Cyclers für die Real-Time-PCR



Vielfach sind solche Entwicklungen mit der Notwendigkeit verbunden, den veränderten Zell-Typ

untersuchungen durch eine elektronische Form (z.B. Chip-Karte) ersetzt werden. Das Abspeichern regelmäßig erhobener Blutwerte, Röntgenbilder, bekannter Allergien, aber auch die gesamte Routineanamnese der Klinik könnten problemlos hinzugefügt werden. Im Falle einer akuten Klinikeinweisung würde dies den behandelnden Ärzten erstens viel Zeit sparen, zweitens wären die Daten komplett und für die Therapie sehr hilfreich

Unser Körper durchläuft von Geburt bis zum Tod ein genetisch determiniertes Programm. Jede Abweichung, jede Erkrankung ist in Zusammenhang mit der jeweiligen Altersstufe und der individuellen Vorgeschichte zu sehen. Das rapide zunehmende Verständnis der molekularen Grundlagen macht den gesamten Prozess des Alterns und Erkrankens immer transparenter und individuell berechenbarer. Gepaart mit einer auf das Individuum angepassten Ernährung lässt sich mit immer höherer Wahrscheinlichkeit die gesundheitliche Entwicklung vorhersagen und "korrigierend begleiten". Ohne Unfall wird das Leben immer berechenbarer und technisch kontrollierbarer. Eine Extrapolation der oben beschriebenen Möglichkeiten der Datenerfassung lässt eine Vision zu, bei der die persönlichen Daten aufgrund der Datenmenge und zur Vermeidung von Verlust nicht auf einer persönlichen Chip-Karte, sondern über zentrale Rechner abgespeichert werden. Der Datensatz ist dann von jedem Arzt einsehbar und ergänzungsfähig. Doppeluntersuchungen und klinische Anamnesen gehören der Vergangenheit an. Problematisch ist die dann auftretende Versuchung, die Daten zur individuellen Risikoeinstufung bei Arbeitsver-

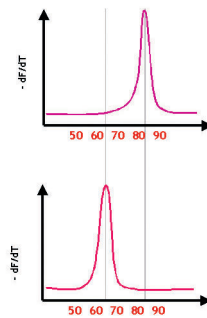
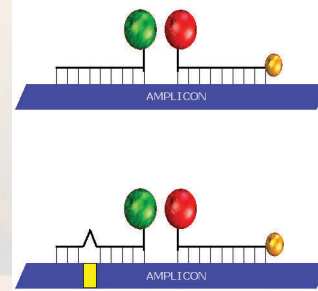
trägen oder Krankenversicherungsbeiträgen zu verwenden. Hier sind klare rechtliche Rahmenbedingungen erforderlich.

Der "gläserne Alterungsprozess" wird auch nur bei einem Teil der Bevölkerung auf Gegenliebe stoßen. Warum soll ich das "Risiko" einer frühzeitigen Krebsdiagnose eingehen, wenn ich mich total gesund fühle? Wird unser Krankenversicherungswesen Bonusbeiträge für die Personen einführen, die regelmäßig einen Komplettest-Check machen lassen? Stellt diese Form der Diagnose nur eine neue, genauere Form bislang schon kalkulierter individueller Faktoren bei der Risikobewertung dar und bedarf es keiner neuen Regelungen?

Wir können diesen Fragen nicht ausweichen und werden gezwungen sein, einen gesellschaftlichen Konsens herzustellen, der in jedem Fall ein deutliches Maß an Solidarität nicht nur mit den sozial- sondern auch gesundheitlich Schwachen erforderlich macht. Diese Solidarität ist gegenwärtig dadurch gegeben, dass es jederzeit jeden treffen kann, in Zukunft aber wird diese Solidarität in Frage gestellt, weil es nicht mich, sondern die Person X mit der Wahrscheinlichkeit Y treffen wird.

.....
Roland Lauster

Mutationsanalyse



Prinzip der Mutationsbestimmung durch Schmelzpunktanalyse der DNA in der Real-Time-PCR.

Antikörper / Antigen

Eiweißstoffe, die von Zellen des Immunsystems gebildet werden und in der Lage sind, an Fremdsubstanzen (Antigene) mit sehr hoher Spezifität anzudocken und diese unschädlich zu machen.

Cytometrie

Unter der Cytometrie versteht man sowohl die Zellcharakterisierung als auch die Zellsortierung. Beide Verfahren benutzen häufig Antikörper, welche Moleküle auf der Zelloberfläche erkennen.

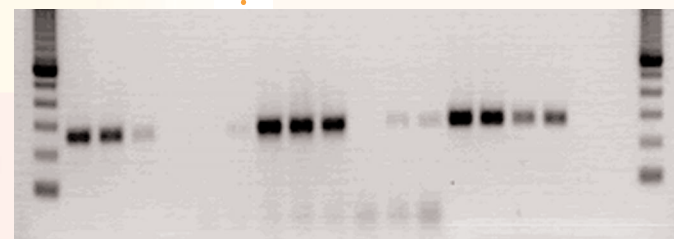
Protein-Chip

Nicht nur DNA, sondern auch Antikörper und andere Proteine können in hoher Zahl und hoher Dichte auf Mikrooberflächen aufgebracht werden. Die spezifische Antigen-Antikörperreaktion lässt sich dann auf unterschiedliche Art nachweisen.

Internetlinks

<http://www.genetest.com>

<http://www.bvmedgen.de>



Unterschiedliche Konzentrationen eines Gen-Fragmentes, aufgetragen auf einem Agarose-Gel. Die Stärke der Banden korreliert mit dem Maß, in dem das Gen in unterschiedlichen Geweben in Protein umgesetzt wird. An den Seiten sind zur Kontrolle Fragmente definierter Größe zu erkennen.



TISSUE ENGINEERING

DER MENSCH,
SEIN EIGENES
ERSATZTEILLAGER

Herr Maier galt nie als Risikopatient, und doch hat er überraschend einen schweren Herzinfarkt erlitten. Nach der ersten Akutversorgung und Stabilisierung des Patienten in der Klinik berät ein Expertenteam die Therapiestrategie. Zunächst wird eine Gewebetypisierung erfolgen, um in den tiefgefrorenen Zellbanken des Klinikums evtl. geeignetes Spendermaterial zu finden. Die Wahrscheinlichkeit dafür schätzen die Experten aber als eher gering ein. Parallel dazu wird dem Patienten gesundes Herzgewebe entnommen, um die Zellen anschließend in der Kulturschale zu vermehren. Die Aussichten auf eine erfolgreiche Züchtung der Zellen stehen nicht schlecht. Die Isolierung von Stammzellen des Patienten und deren gezielte Ausdifferenzierung steht ebenfalls zur Diskussion. Außerdem entscheidet sich das Team dafür, aus dem Vorrat der Zentralstelle die seit wenigen Jahren verfügbare universelle Herzzelllinie mit geringer Immunogenität anzufordern. Welcher Zelltyp letztlich eingesetzt wird, hängt von der erfolgreichen Züchtung der patienteneigenen Zellen ab. Innerhalb weniger Wochen, so hofft das Team, werden die betroffenen Herzareale von Herrn Maier jedenfalls vollständig wiederhergestellt sein.

Status Quo

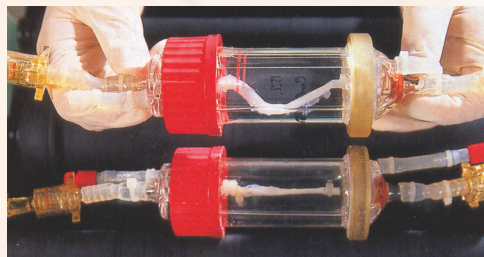
Das geschilderte Szenario ist sicher noch als visionär einzustufen, aber bei z.B. Sportverletzungen mit Knorpelschäden werden die Techniken und Methoden des Tissue Engineering bereits therapeutisch eingesetzt. Hierbei wird vor allem die sogenannte **Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT)** angewandt.

Arzneimittel aus Kulturen gentechnisch veränderter Zellen werden bereits seit Jahren in einem breiten Feld für die Therapie unterschiedlicher Erkrankungen eingesetzt. In den meisten Fällen handelt es sich um Proteine wie z.B. Blutgerinnungsfaktoren (z.B. t-PA, tissue plasminogen activator), Wachstumsfaktoren (z.B. Erythropoietin), oder auch monoklonale Antikörper. Bei all diesen Substanzen handelt es sich um Proteine, die mit Hilfe von Säugetierzellen produziert werden.

Beim **Tissue Engineering** ist die Zelle selbst das Produkt bzw. das aus Zellen bestehende Gewebe/Organ.

Die potenziellen Möglichkeiten des Tissue Engineering zur Generierung humaner Ersatzorgane bzw. -gewebe aus menschlichen Zellen stärkt die Hoffnung vieler Patienten auf ein neues Organ. Bis dato war das Leben dieser Patienten zum einen durch ihr Leiden und zum anderen durch den Mangel an transplantierbaren Organen geprägt.

Alleine in Deutschland sterben jeden Tag drei Menschen während sie auf eine Spenderleber warten. Das Tissue Engineering, das als Weiterentwicklung der modernen Transplantationsmedizin angesehen werden kann und



Gefäßreaktor mit künstlichem Blutgefäß, welches mittels Tissue engineering hergestellt wurde

Disziplinen aus Ingenieurs- und Lebenswissenschaften miteinander vereint, hat die Entwicklung **in vitro** gezüchteter Organe und Gewebe zur Therapie total oder partiell defekter Organe zum Ziel. Momentan sind etwa 6000 Organtransplantationen jährlich in Deutschland medizinisch indiziert. Diese Zahl würde sicher steigen, da die Verfügbarkeit transplantierbarer Organe eine Ausweitung der medizinischen Indikation bedingen würde. Laut einer Studie von Frost & Sullivan werden in den USA jährlich 8 Millionen chirurgische Eingriffe durchgeführt, die eine Behandlung geschädigter Gewebe und Organe zum Ziel haben. Die Ursache der Schädigung der Gewebe/Organe kann dabei in einem Unfall, angeborenen Fehler, vererbten Fehlbildungen oder anderen Erkrankungen (z.B. Infektionskrankheiten) liegen. Die Arbeiten des Tissue Engineering sind motiviert durch die Hoffnung der Patienten auf ein besseres Angebot an transplantierbaren Organen, mit deren Hilfe ihre angespannte Lebenssituation verbessert, der bevorstehende Tod verhindert und wieder ein lebenswertes Leben geführt werden kann. Neben diesen medizinischen Zielen spielt die Behandlung von Gewebe- und Organschäden auch eine enorme wirtschaftliche Rolle, denn die Eingriffe sind häufig mit längerfristigen stationären Aufenthalten der Patienten verbunden und somit sehr kostenintensiv. Daher hat das noch sehr junge Forschungsgebiet des Tissue Engineer-

Autologe Chondrozyten Transplantation

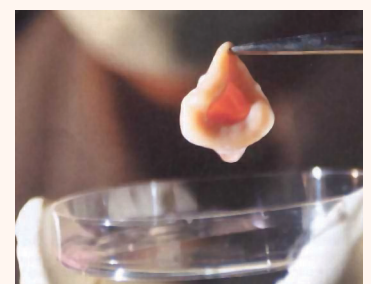
Transplantation patienteneigener Knorpelzellen.

in vitro

Im Reagenzglas/Labor (in vivo = im lebenden Organismus)

Tissue Engineering

Züchtung künstlichen Gewebes



Künstliche Herzklappe. Humane Herzzellen wurden auf einer xenogenen Matrix gezüchtet

Allogene Transplantation

Organübertragung von Mensch zu Mensch.

Autologe Transplantation

Übertragung patienteneigener "Materials".

Embryonale Stammzellen

Vorläuferzellen, die das Potenzial haben, in sämtliche Zelltypen eines Organismus ausdifferenzieren zu können.

extracorporal

Ausserhalb des Körpers.

maligne

Bösartig

Mesenchymale Stammzelle

Vorläuferzelle aus Bindegewebe, die sich noch in verschiedene Gewebetypen entwickeln kann.

Xenogene Transplantation

Übertragung eines Organs tierischen Ursprungs auf den Menschen.

ings in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen, wohl auch, weil im Unterschied zu den beiden Alternativen der *xenogenen* und der *allogenen Organtransplantation* bei der *autologen Transplantation*

Organe aus körpereigenen Zellen transplantiert werden. Die Vorteile der *in vitro*-Züchtung autologer artifiziereller Ersatzgewebe oder -organe sind insbesondere die Vermeidung immunologischer Abstoßungsreaktionen. Die Techniken des Tissue Engineering

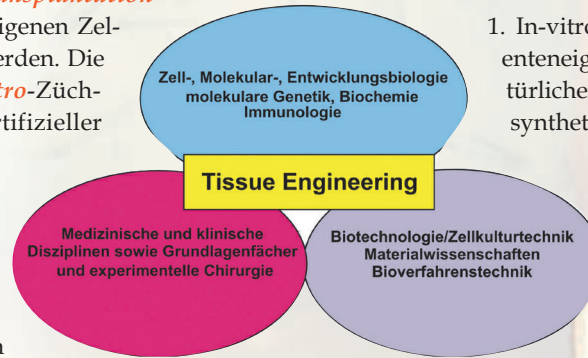
helfen somit, einen Ersatz für innere Organe (Leber, Pankreas, Herz, Niere, Lunge), für Sinnesorgane (Auge, Ohr, Nase), für den Stützapparat (Knochen und Knorpel), für das Gehirn (insbesondere bei Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson) und für die Haut (z.B. bei schweren Verbrennungen) zu generieren.

Eng verbunden mit dem Tissue Engineering ist der Begriff der "Regenerativen Medizin", wobei hier mehr die Unterstützung der natürlichen Heilungsprozesse im Mittelpunkt steht (siehe auch Kap.4: "Dritter Zahn statt Dritte Zähne"). Beide Gebiete werden zur Zeit sehr stark durch die Möglichkeiten der Verwendung von *Stammzellen* geprägt.

Perspektiven

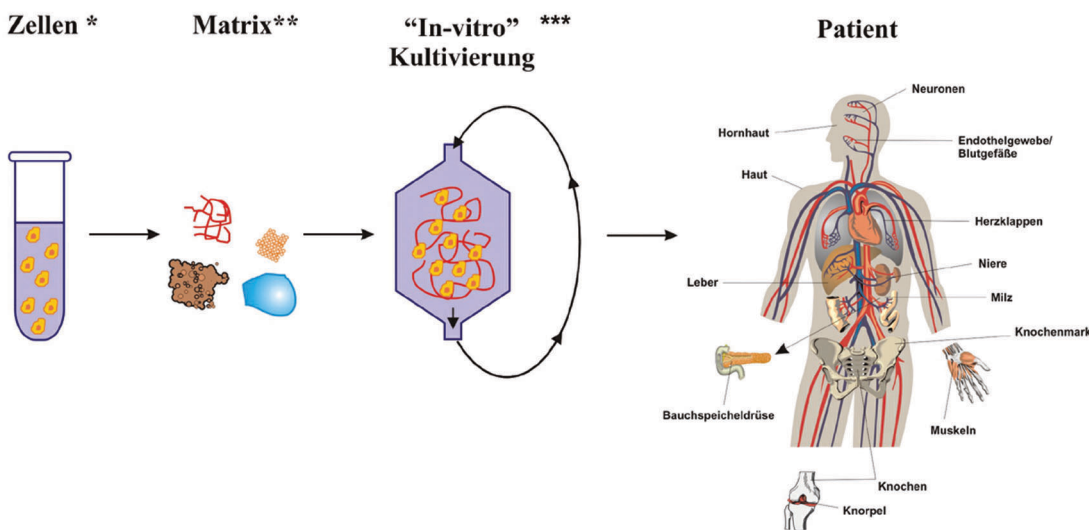
Die Gewebezüchtung basiert auf drei grundsätzlichen Strategien:

1. In-vitro Kultivierung patienteneigener Zellen auf natürlichen, organischen oder synthetischen Matrices.
2. In-vitro Kultivierung patienteneigener Zellen auf xenogenen Matrices.
3. Gewinnung der Zellen aus *embryonalen* oder *adulten Stammzellen*.



Seit einigen Jahren ist die Möglichkeit der Einlagerung von Nabelschnurblut gegeben, das unreife und sehr teilungsfähige Zellen beinhaltet. Diese Zellen können später für die Therapie von *malignen* Erkrankungen des blutbildenden Systems beim Spender selbst verwendet werden. Die Patienten profitieren dann davon, dass schwere Abstoßungsreaktionen unterbleiben oder gegenüber einer allogenen Transplantation deutlich vermindert sind.

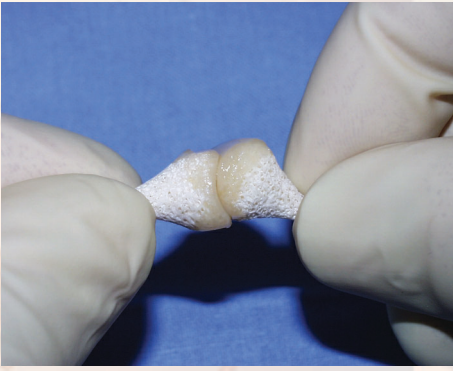
Prinzipiell werden also (im Idealfall autologe) Körperzellen *extracorporal* kultiviert und nach erfolgter Expansion reimplantiert, um den Organ- oder Gewebedefekt zu therapieren. Gewebedefekte können so mit gezüchteten körpereigenen Zellen repariert bzw. gefüllt werden, ohne langfristig auf künstliche Materialien angewiesen zu sein. Bei den für die Matrices verwendeten Materialien werden enorme Entwicklungsfortschritte verzeichnet. Vor allem werden bioabbaubare und biokompatible Materialien erforscht und hergestellt. Weitere Vorteile sind ein Organersatz zu jedem Zeitpunkt und dadurch planbare Operationen sowie die Transplantation von nicht abstoßungsgefährdetem körpereigenem Gewebe. Diese sogenannte regenerative Medizin hat ein enormes Potenzial; laut Berichten der Zeitschrift Time Magazine wird der Gewebeingenieur



- * **Gewebezellen, Stammzellen oder embryonale Stammzellen (autolog oder allog)**
- ** **Natürlich, synthetisch oder xenogen (Fasern, Hydrogel, Kapseln)**
- *** **statisch, unter Rühren oder dynamische Fließbedingungen**

Prinzip des Tissue engineering

Die Gewebezüchtung basiert auf drei grundsätzlichen Strategien:



Gezüchtete Fingergelenkskonstruktion

als eine der Top-Berufsperspektiven der nächsten 10-20 Jahre angesehen und eine neue Ära für die Lebenswissenschaften und die Medizin einleiten. Die Anwendungsfelder sind dabei sehr breit, konzentrieren sich aber auf solche Zellen und Gewebe, die ein schlechtes oder nicht vorhandenes Regenerationspotenzial besitzen (Knorpel, Herzmuskel, Nervengewebe).

Die mittels Tissue Engineering erhaltenen Zellverbände und Gewebe können auch als Testsysteme mit organspezifischen Eigenschaften für Tests auf Wirksamkeit und Wirkmechanismus sowie Wirkungsdauer und **Metabolisierung** von potenziellen Arzneimitteln eingesetzt werden. Sie können somit eine Alternative zu Tierversuchen darstellen. So wird eine Möglichkeit des schnellen, breiten und vor allem auch kostengünstigeren **Screenings** von pharmazeutisch wirksamen Substanzen geschaffen.

In den letzten 10 Jahren hat die Zahl der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet des Tissue Engineerings stark zugenommen. Das zeigt, dass dieser Technologie eine große Bedeutung beigemessen wird. In Europa spielen deutsche Forschergruppen eine wichtige Rolle, weitere führende Gruppen arbeiten in Frankreich, Großbritannien, Italien und in den Niederlanden. Darüber hinaus existiert heute schon eine Vielzahl zumeist kleinerer Biotechnologiefirmen, die sich mit den Entwicklungen im Tissue Engineering beschäftigen, und es werden ständig Neugründungen verzeichnet.

Aus Alt mach' Neu

Die Vorstellung "Organe von der Stange" könnten eines Tages zur Normalität gehören, ist zum jetzigen Zeitpunkt sicher eine Vision. Allerdings besteht ein großer Bedarf und auch selbstverständlich der Wunsch bei betroffenen Patienten, durch den Einsatz des Tissue Engineering eine möglichst "maßgeschneiderte" Behandlung durch die "Organ-Designer" zu erfahren. Die ehrgeizigste Vision sieht die Züchtung jedes Gewebes/Organtyps in einer Art "Baukastenprinzip": Man bedient sich sogenannter Vorläufer- oder Stammzellen, deren Potenzial zur Differenzierung durch den Einsatz geeigneter Wachstums- und Differenzierungsfaktoren gezielt ausgenutzt werden kann. Mittels dieser Methodik benötigt man "nur" die "Zutaten" - also Zellen, Nährmedien, Biomoleküle, ggf. eine geeignete Biomatrix als Trägerstruktur und ein geeignetes Kulturgefäß zur optimalen Versorgung des Gewebekonstruktes. Die Medizin der Zukunft wird bestrebt sein, individualisierte Therapieverfahren zu entwickeln und dadurch den Patienten selbst in das therapeutische Prinzip zu integrieren. Es wird eine Entwicklung von dem allgemeinen Behandlungsprinzip "one size fits all" hin zum individualisierten "one drug, one therapy, one patient"-Prinzip einsetzen. Dies erfordert einen systembiologischen Ansatz um die "restitutio ad integrum", die vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen, unversehrten Zustands zu realisieren. Dieser Menschheitstraum könnte durch die neuen sich bereits abzeichnenden Technologien der Regenerativen Medizin und des Tissue Engineering in Erfüllung gehen.

.....
Cornelia Kasper / Frank Stahl

Adulte Stammzellen

Vorläuferzellen, die bereits einige Differenzierungsschritte hinter sich haben und nur noch in bestimmte Gewebetypen weiterdifferenzieren können (z.B. Haut, Blut).

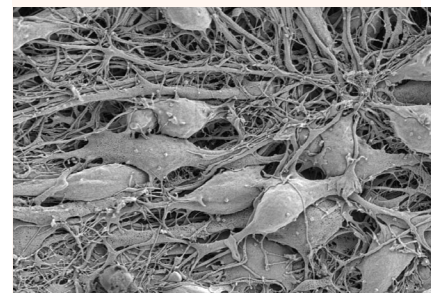
Metabolisierung

Verstoffwechslung/ Abbau

Screening

Durchmustern von großen Mengen.

Kultivierte Neurone aus dem ventralen Mesencephalon im Elektronenmikroskop



Internetlinks

<http://www.tissue-engineering.de/>



D RITTER ZAHN

D STATT DRITTE ZÄHNE

Zur Zukunft der
Regenerativen Medizin

Herr Pfeifer hat starke Zahnschmerzen bekommen. Vom Arzt erfährt er, dass ein Zahn vollkommen kariös und nicht mehr zu retten ist. Er kann sich nun für eine von drei Behandlungen entscheiden. Die klassische Brücke erweist sich dabei als vergleichsweise preiswert, doch hat der Arzt Bedenken wegen des Zustands der benachbarten Zähne. Die Brücke würde nicht sehr lange halten. Ein Implantat ist daher vorzuziehen, trotz des deutlich höheren Aufwands und der damit verbundenen Kosten. Auf eine noch recht neue Variante weist ihn der Arzt besonders hin - die Möglichkeit, den Zahn erneut wachsen zu lassen. Hierfür müsste zunächst einmal der Knochendefekt ausheilen, und dann würden in einer kleinen Bohrung Wirkstoffe platziert, die eine erneute Zahnbildung stimulierten. Da als Methode noch recht neu, müsste die Zahnbildung öfter kontrolliert werden und wäre auch mit den üblichen Schmerzen des Zahnwachstums verbunden. Aber am Ende hätte Herr Pfeifer wieder einen eigenen, gesunden Zahn.

Status Quo

Unter dem Begriff der "Regenerativen Medizin" sind alle Verfahren zu verstehen, welche dazu beitragen, natürliche Heilungsprozesse zu analysieren, Defekte zu diagnostizieren und aktiv in den Heilungsprozess eines Organs einzugreifen. Dieses Feld unterscheidet sich vom Gebiet des "Tissue Engineering" dadurch, dass keine Organe oder organähnliche Strukturen auf künstlichen Trägermaterialien im Labor erzeugt und transplantiert, sondern zelldifferenzierende Mikroumgebungen zur natürlichen Organentwicklung hergestellt werden. Das Verfahren kann selbstverständlich mit Zelltransplantationen kombiniert werden, um den Heilungsprozess zu erleichtern oder zu beschleunigen und überschneidet sich dann mit dem Tissue Engineering.

Das grundlegende Verständnis um die Biologie der Zelldifferenzierung und Organogenese kommt eindeutig aus dem Feld der Entwicklungsbiologie. Die Mechanismen in der Entwicklung einer Fliegenlarve oder eines Frosches sind weitgehend identisch mit denen der frühen Embryonalentwicklung und damit auch der Organheilung beim Menschen. Alle Faktoren, welche beim Menschen hierbei diskutiert werden, sind zuvor in diesen Modellorganismen der Entwicklungsbiologie identifiziert worden. Es gibt kein einziges Gen, welches spezifisch wäre für eine menschliche Niere oder das menschliche Herz. Wir unterscheiden uns von der Maus nicht durch die Art unserer Gene, sondern durch deren Zusammenspiel. Das erheblich größere Regenerationspotenzial vieler Tiere (Nachwachsen von Extremitäten bei Lurchen und Echsen), verdeutlicht den Spielraum der Phantasien auf diesem Gebiet.

Jede derartige Therapie setzt eine individuelle Diagnostik des Gewebeschadens voraus. Diese kann bei äußeren Verletzungen sehr einfach sein (Verbrennungen), bei Schädigungen an inneren Organen aber auch sehr aufwändig. Im Kern wird hierbei festgestellt, welcher Zelltyp zerstört oder funktionsunfähig ist. Aus dem sehr schnell steigenden Wissen heraus, welche Umgebung notwendig ist, um diesen Zelltyp aus einer Vorläufer- oder Stammzelle heraus zu differenzieren, kann man theoretisch durch den lokalen Einsatz der notwendigen Proteine (**Wachstumsfaktoren**, **Zytokine** oder deren **Antagonisten**) diese Mikroumgebung herstellen. In vielen Fällen modifiziert der eingeleitete Heilungsprozess seinerseits die Mikroumgebung in der Weise, dass über eine Kaskade weiterer Zelldifferenzierungen eine Heilung erfolgt. Auf molekularer Ebene sind diese Prozesse den Mechanismen während der Organentwicklung in der Embryonalphase sehr ähnlich.

Antagonist

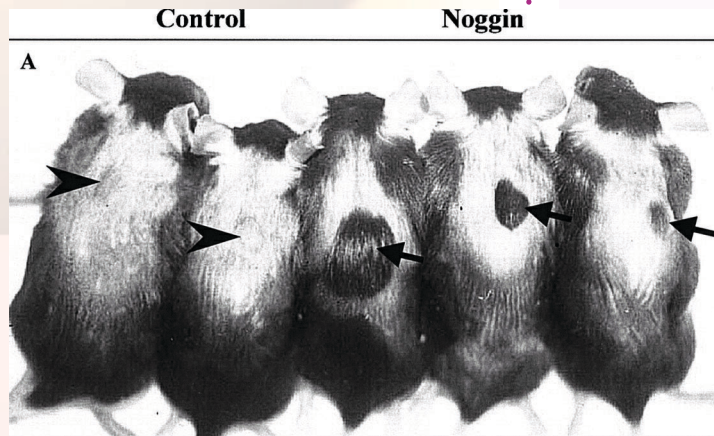
(= Gegenspieler)
Die Gegenspieler der Wachstumsfaktoren spielen z.T. eine ebenso wichtige Rolle bei der Differenzierung wie diese selbst. Sie binden z.B. an die Wachstumsfaktoren und verhindern damit deren Bindung an die Moleküle der Zelloberfläche (Rezeptoren).

Wachstumsfaktoren

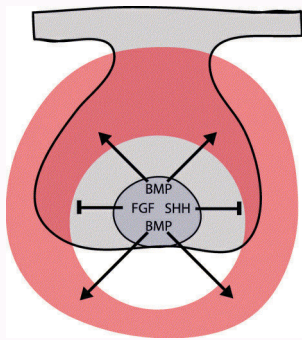
Moleküle, welche noch nicht ausdifferenzierten Zellen die Information des unmittelbar umgebenden Gewebes vermitteln.

Zytokine

Oberbegriff der Wachstumsfaktoren. Hier sind auch Moleküle mit inbegriffen, welche zur Orientierung der Zellen im Organismus dienen.



Durch rekombinante Wachstumsfaktoren lässt sich der Haarzyklus bei Mäusen "arretieren". Durch den Einsatz eines rekombinanten Gegenspielers (in diesem Fall des BMP-Antagonisten noggin) bauen sich die Haarfollikel wieder auf.



Mögliches Modell molekularer Interaktionen beim Zahn.

Cell Harvest Center

(= "Zell- und Gewebekbank")
Institution zur Gewinnung und Lagerung biologischen Materials.

Ektoderm

Keimblatt in der Embryonalentwicklung. Aus dem Ektoderm entstehen die Zellen der Epidermis (Keratinocyten) und die Zellen des Nervensystems. Die Kommunikation zwischen den Zellen der drei Keimblätter (Ektoderm, Endoderm, Mesoderm) ist essentiell bei der Entstehung eines Organs.

Mesenchym

Embryonales Bindegewebe. Weiterentwicklung des Mesoderms, aus dem Blut und Bindegewebe hervorgehen.

Vorläuferzelle / Stammzelle

Eine Stammzelle hat immer ein klar definiertes Differenzierungspotenzial und die Fähigkeit, sich undifferenziert zu vermehren. Zellen, welche sich auf dem Weg zu einer ausdifferenzierten Zelle befinden, werden als Vorläuferzellen bezeichnet.

Perspektiven

Die Auswirkungen der Regenerativen Medizin auf den medizinischen Alltag sind sicherlich in den verschiedenen Bereichen sehr unterschiedlich zu sehen. Zu unterscheiden sind Akutschädigungen an zerstörten Geweben z.B. durch Unfall oder einen Tumor auf der einen Seite und das große Feld der Degenerativen Erkrankungen (z.B. Arthrose) auf der anderen Seite.

Bei Akutschädigungen handelt es sich in der Regel um einen großen Gewebedefekt, welcher ohne künstlichen Ersatz eine sehr große Zahl von entsprechend ausdifferenzierten Zellen benötigt. Wenn hierdurch ein lebensbedrohlicher Zustand bedingt ist (z.B. Verbrennungen) sind sicherlich Kombinationen aus der Herstellung einer Mikroumgebung und der Transplantation von autologen (körpereigenen) oder allogenen (körperfremden) Zellen erforderlich. Gerade im Bereich der Hauttransplantation sind die Ergebnisse bislang sehr wenig zufriedenstellend. Die transplantierten Zellen proliferieren und decken die Wunde ab, ohne eine wirklich funktionelle Haut mit integrierten Nerven, Haaren und der damit verbundenen Hautfettung zu generieren. Perspektivisch ist hier eine Entwicklung vorstellbar, bei der **ektodermale Vorläuferzellen** (z.B. aus der Wulstregion des Haarfollikels) und **Mesenchymale** Vorläuferzellen (z.B. aus dem Muskel oder dem Knochenmark) in großem Maße von unterschiedlichen Spendern mit unterschiedlichen Gewebeverträglichkeitsmarkern in zentralen Zellzuchtanlagen kultiviert und vorgehalten werden. Solche, als "**Harvest Center**" bezeichnete Institutionen könnten das gegenwärtige Organspendensystem zunächst ergänzen, langfristig auch weitgehend ersetzen. Durch das schichtweise Aufbringen der verschiedenen Zelltypen, versetzt mit einer Matrix, welche die wesentlichen Zelldifferenzierungsproteine trägt, ist eine schnelle Wiederherstellung der Haut vorstellbar. In diesen Prozess hinein kann durch das Einbringen spezifischer Mediatoren (Wachstumsantagonisten, z.B. gekoppelt an Agarose-Kügelchen in einem vorgegebenen Abstandsraaster) eine Induktion der Haarfollikel herbeigeführt und der Haut damit die tatsächliche Funktionalität verliehen werden.

Die Funktion der Mikroumgebung bei der Zelldifferenzierung wird in der Knochenmarktransplantation (bei Leukämien) besonders deutlich. Die hier übertragenen **Stammzellen** finden den Weg in die intakte Umgebung des Knochenmarks und bilden von

hier ein komplettes blutbildendes System neu aus. Die große Erfolgsquote dieser Therapie ist weitgehend empirischer Natur, die Probleme liegen in der Infektion mit viralen Erregern im Anschluss an die Chemotherapie. Hier allerdings greifen die Erkenntnisse der modernen Immunologie, welche eine Isolierung und Ko-Transplantation schützender T-Zellen erlauben wird. Die Mikroumgebung des Knochenmarks ist ein sehr gutes Studienobjekt zur Analyse einer zelldifferenzierenden Umgebung, da die resultierenden Zelltypen sehr gut voneinander unterschieden und isoliert werden können und die hierbei gewonnenen Erkenntnisse auf andere Organe übertragbar sind. Ähnlich wie oben bei der Haut beschrieben, können in Zukunft anstelle der individuellen Knochenmarkspende die zu transplantierenden mesenchymalen Stammzellen aus einer zentralen Zellbank angefordert werden. Dieses Verfahren wird dann auch eine immer größere Bedeutung bei der Therapie von Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter erlangen, da dann auch genügend entsprechend charakterisierte Spender-Zellen zur Verfügung stehen werden.

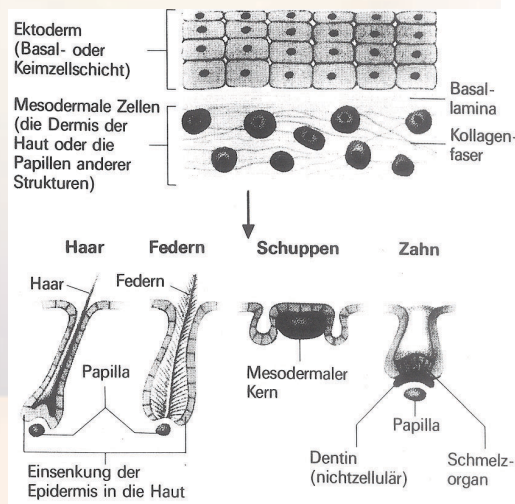
Die Darstellung einer Vision von zentralen Zellbanken und der Einsatz dieser Zellen bei Verbrennungen und Tumorerkrankungen ist wenig spekulativ, da diese Entwicklung bereits eingeleitet ist und durch viele klinische Studien weiter vorangebracht wird. Die Entwicklung wird aber weit darüber hinausgehen und hier sind viele phantastische Szenarien denkbar. Wenn es gelingt, die Mechanismen der Organogenese auf molekularer Ebene zu verstehen, wird man natürlich versuchen, diese Erkenntnisse auf die Anwendung in der Humanmedizin zu übertragen. Das komplette Nachwachsen eines amputierten Beines gehört dabei allerdings noch für lange Zeit in die Kiste der Science-Fiction Romane. Ähnliches gilt beim Tissue Engineering für das Herstellen komplexer Organe, wie dem Herzen, im Labor.



Zahnbildung in einem Ovarialtumor (Teratocarcinom)

Anders stellt sich die Situation bei Organen dar, die nicht in der frühen Embryonalphase ausgebildet werden. Unsere Zähne sind zwar als Zahnanlagen determiniert, werden aber erst in genetisch festgelegten Entwicklungsstadien "abgerufen". Versteht man das zelluläre Potenzial dieser Anlagen und das Signal des Abrufens, dann ist die Vorstellung, diesen Prozess zu imitieren, nicht unrealistisch. Die richtige Kombination an Faktoren in der richtigen Konzentration an der richtigen Stelle im Kieferknochen implantiert, sollte ausreichen, einen dritten Zahn wachsen zu lassen. Dies ist bei einzelnen Individuen entweder für den gesamten Zahnsatz, oder für einzelne Zähne ein lang bekanntes Phänomen der Zahnmedizin, in seinen Ursachen aber nicht verstanden. Deutlich wird aber an solchen Einzelfällen, dass der Prozess prinzipiell ein drittes Mal induzierbar ist (bei Elefanten sieben Mal). Diese Fälle zeigen zudem, dass bis ins hohe Alter hinein die zelluläre Kapazität zur Organogenese erhalten ist.

Das Bild auf der vorherigen Seite rechts unten zeigt für jeden erkennbar funktionelle Backen- und Schneidezähne. Diese sind aber nicht in einem menschlichen Kieferknochen, sondern in einem Ovariartumor einer Patientin der Berliner Charité entstanden. Dieses in der Medizin seit langer Zeit bekannte Phänomen der **Teratocarcinome** zeigt, dass ein Zahn entstehen kann, wenn nur die dafür nötige zelldifferenzierende Umgebung stimmt. In der Abbildung oben rechts sind schematisch die großen Ähnlichkeiten bei der Induktion von Federn, Haaren, Schuppen oder Zähnen dargestellt. In allen Fällen gibt es eine spezifische Interaktion zwischen den Zellen des Ektoderm und einer steuernden zellulären Struktur des **Mesoderm** (mesenchymale Papille). Erkenntnisse zur molekularen Interaktion bei der Induktion eines Haarfollikels sind somit partiell übertragbar auf die anderen Organe.



Ektodermale-mesenchymale Interaktionen bei der Entstehung von Haarfollikel, Schuppe, Feder oder Zahn

Dieses einfache Beispiel verdeutlicht die gewaltigen Veränderungen, welche die Regenerative Medizin für unseren Alltag mit sich bringen kann. Der gesamte Berufszweig der Zahnmediziner und Zahntechniker würde einer Veränderung gegenüberstehen, etwa vergleichbar den Buchdruckern in den 80er Jahren.

Im Rahmen des Vorstellbaren und nicht Phantastischen sind damit alle Verfahren zu betrachten, bei denen Zelldifferenzierungen und die damit verbundenen Heilungen schwer regenerierbarer Organe gezielt induziert werden. Dies sind im Wesentlichen die Nervenzellen des Gehirns (nach Schlaganfall), die Zellen des Herzmuskels (nach Infarkt) und die Knorpelzellen unserer Gelenke (bei Arthrose oder Verletzung). Die Auswirkungen aller solcher Therapien sind mit Sicherheit in einer weiter deutlich steigenden Lebenserwartung zu sehen, mit allen Konsequenzen für die Renten- und Sozialversicherungen.

Roland Lauster

Weiterführende Literatur

Thesleff, I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis, Journal of Cell Science 116, 1647-48 (2003)

Peters, H and Balling R. Teeth. Where and how to make them. Trends Genet. 15, 59-65 (1999)

Internetlinks

<http://bite-it.helsinki.fi/>

<http://www.tissue-engineering.net>

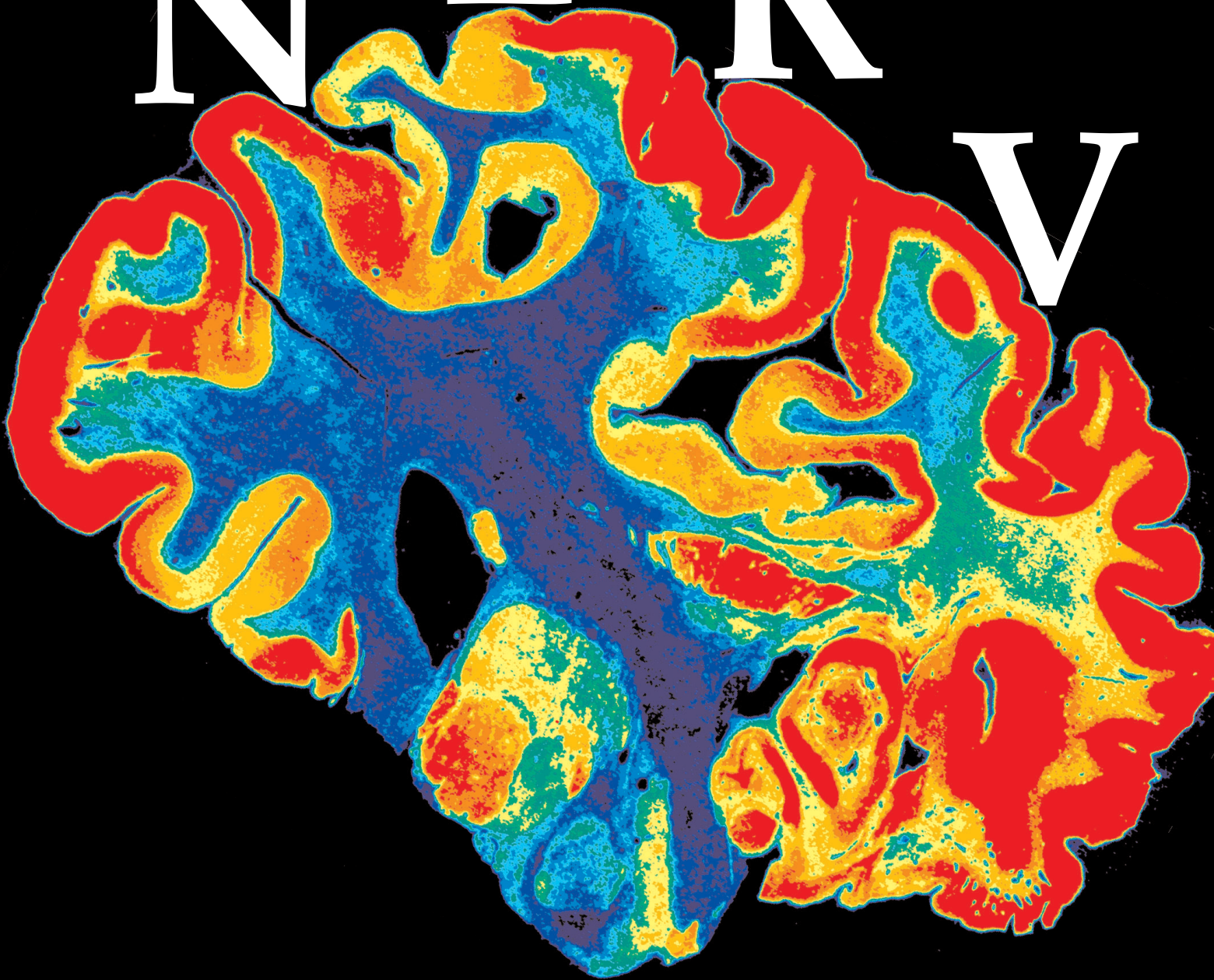
Mesoderm

Keimblatt in der Embryonalentwicklung. Aus dem Mesoderm entstehen Knochen-, Knorpel-, Muskel-, Fett- oder Bindegewebszellen.

Teratocarcinom

(= Keimzellkarzinom)
Der Tumor entsteht während der Entwicklung von Eizellen oder Spermien aus Zellen, welche ein sehr großes Differenzierungspotenzial besitzen.

DEN RICHTIGEN NERV



GETROFFEN?

Mit heulendem Martinshorn manövriert sich der Ambulanzwagen durch die belebte Hauptverkehrsstrasse. Dr. Petersen füttert den MediChip in seine mobile Kontrollstation und nimmt Kontakt mit dem Medizentrum Frankfurt (MZF) auf. Erst eine halbe Stunde nach dem Schlaganfall war Herr Keil in seiner Wohnung bewusstlos aufgefunden worden. Durch eine Infusion mit kontrastgebenden Nanopartikeln war es bereits gelungen, das kraniale Gefäßsystem auf dem portablen Neurovisor sichtbar zu machen. Ein kompaktes Blutgerinnsel im vorderen temporalen Lappen ist umgeben von Nervengewebe, das bereits erste Anzeichen einer Entzündungsreaktion zeigt. Jede weitere Minute wird das Schadensrisiko erhöhen. Dr. Petersen entscheidet sich, mit Bordmitteln zu handeln. Mit einer zweiten Infusion strömt ein Schwarm von Nanopartikeln mit speziellen chemischen und elektromagnetischen Eigenschaften in die Blutbahn. Bereits nach einigen Sekunden beginnen die Partikel sich in der Umgebung des Gerinnsels anzusammeln. Durch den Einsatz des **Ultraschall-Hammers** kann innerhalb weniger Minuten ein Teil der arteriellen Verstopfung aufgelöst werden. So wird die lebenswichtige Nährstoffversorgung der betroffenen Gehirnregion reaktiviert. Das aus dem MZF übermittelte Immunspektrum hilft, die nächsten Schritte einzuleiten. Mit wenigen Griffen aktiviert Dr. Petersen den Physiomodulator und ein automatisch berechnetes Gemisch von immun-modulatorischen Substanzen breitet sich durch die Blutbahn aus. Die krampflösenden Mittel zeigen schnell ihre Wirkung und der Atem des Patienten wird ruhiger und tiefer.

Das Human Brain Projekt

Ist die vorgestellte Szene auch zur Zeit noch eine Zukunftsvision, so sind die Fortschritte in der Neurobiotechnologie doch so schnell, dass ein derartiges Szenario im Verlauf einiger Jahre Wirklichkeit werden kann.

Das letzte Jahrzehnt wurde vom amerikanischen Kongress zum Jahrzehnt der Gehirnforschung erklärt und 1993 wurde in den USA das Human Brain Projekt ins Leben gerufen. Es handelt sich um ein großangelegtes **Neuroinformatik**-Programm, dessen Resultate sich bereits jetzt in verbesserten bildgebenden Verfahren und in einem verbesserten theoretischen Verständnis der Gehirnfunktion niederschlagen. Durch das rasche Wachstum unseres Wissens über Molekularbiologie kann dieses ursprünglich eher theoretisch ausgerichtete Projekt jetzt in vielerlei Hinsicht auf molekulare Füße gestellt werden. Dabei helfen sowohl die genomischen Sequenzierungsprojekte als auch die Entwicklung neuer molekularbiologischer Messverfahren, die im **Hochdurchsatz** eingesetzt werden. Im Zentrum dieser Entwicklungen steht die Neurobiotechnologie, ein interdisziplinäres Feld, in dem Methoden aus verschiedenen Bereichen von der Physik bis zur Pharmakologie eingesetzt werden. Die wichtigsten und offensichtlichen Anwendungen liegen in der Medizin: eine Reihe verbreiteter Krankheiten ist mit dem Abbau oder der krankhaften Veränderung von Nervengewebe verbunden. Das Spektrum reicht von unfallbedingten Schädigungen, die meistens durch Auto- und Motorradunfälle verursacht sind, über den Schlag-

anfall bis hin zu neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und Multipler Sklerose.

Molekulare Mechanismen des Nervenwachstums

In all diesen Fällen ist es notwendig, Nervengewebe zur Regeneration anzuregen. Das ist zur Zeit noch sehr schwierig, denn Nervengewebe reagiert auf Verletzungen mit einer Anhäufung von Proteinen, welche die Bildung neuen Gewebes erschweren. Warum das so ist, ist noch nicht ganz verstanden. Man ist aber den Ursachen auf der Spur: in Zellkulturen und in Tierversuchen ist es bereits gelungen, die Abwehrreaktion abzuschwächen und dadurch die Regeneration von Nervengewebe anzuregen. Das funktioniert so gut, dass Mäuse, die einer entsprechenden Behandlung unterzogen werden, sich von einer Schädigung weitgehend erholen können und ihre normale Bewegungsfähigkeit zurückerlangen. Besonders wichtig ist die Frage, welche Faktoren in der Umgebung einer Nervenzelle das Wachstum beeinflussen: wie bildet die Nervenzelle ihre Verknüpfung zu anderen Zellen und integriert sich in einen vorhandenen Verbund? Dazu muss man herausfinden, aufgrund welcher Faktoren ein **Neuron** sein **Axon** und seine **Dendriten** in bestimmte Richtungen ausstreckt. Kürzlich ist es Wissenschaftlern am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen gelungen, hier einen Schritt weiter zu kommen: in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* wurden Kontrollmechanismen identifiziert, die für das gerichtete

Axon

Von der Nervenzelle ausgehende Nervenbahn. Axone können sehr lang werden und sind für die Signalübertragung über lange Strecken verantwortlich.

Dendrit

Oft stark verzweigte Membranstruktur, die es der Nervenzelle ermöglicht, über Synapsen von vielen verschiedenen Axonen Signale aufzunehmen.

Hochdurchsatzverfahren

Messverfahren, die mit hohem Durchsatz angewendet werden können. Oft zeichnen sich diese Verfahren durch hohe Parallelität aus. Ein bekanntes Beispiel sind die DNA-Microarrays.

Neuroinformatik

Forschungsgebiet zum Einsatz der Informationsverarbeitenden Technologien im Bereich der Neurobiologie. Das Gebiet reicht von der Modellierung neuronaler Systeme bis zur Datenanalyse für bildgebende Verfahren.

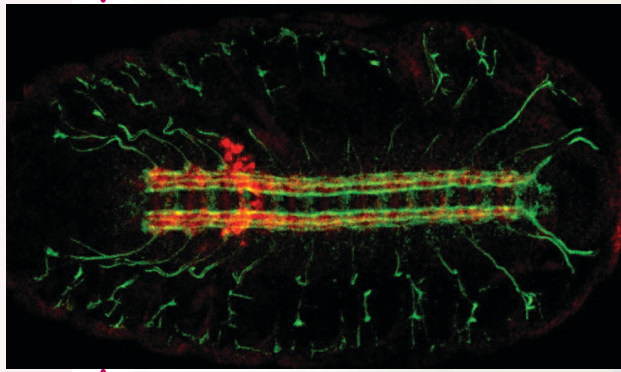
Neuron

Nervenzelle; fundamentale Einheit der Informationsverarbeitung im Nervensystem. Es gibt unter den Neuronen eine Reihe von verschiedenen Morphologien, die Grundfunktionalität der Kommunikation über elektrische Signale ist aber stets die gleiche.

Ultraschall-Hammer

im Ultraschall-Bereich modulierte elektromagnetische Wellenpakete.

Die axonalen Nervenbahnen des embryonalen Nervensystems der Fruchtfliege *Drosophila* sind grün markiert. Der Kontrollfaktor Syndecan ist rot angefärbt. Es handelt sich um einen der Faktoren, die für das gerichtete Wachstum der Axone verantwortlich sind.



Cochlea

Die Gehörschnecke im Innenohr. Im eingebetteten Corti-Organ findet die Übersetzung von Schallwellen in Nervenimpulse statt.

Ionenbewegung

Ionen sind elektrisch geladene Moleküle. Ihre Bewegung kann durch elektrische, chemische oder thermische Kräfte verursacht sein.

Integrine

Familie von Rezeptorproteinen, die in der Zellmembran verankert sind. Sie wechselwirken unter anderem mit Proteinen der extrazellulären Matrix und werden deshalb auch als Substratadhäsionsmoleküle bezeichnet.

Ligand

Molekül, das sich an ein anderes, typischerweise ein Rezeptormolekül, anlagert.

Rezeptor

Molekül, das bereit ist, einen oder mehrere Liganden zu binden. Oft ändert sich dabei die Struktur des Rezeptors und löst so eine bestimmte Funktion aus, zum Beispiel die Aktivierung einer Signalkaskade.

Spiralganglienzellen

Spezielle in der Cochlea angesiedelte Nervenzellen, die eine Weiterleitung der in Nervenimpulse übersetzten Schallsignale in die nachfolgenden Gehirnzentren vermitteln.

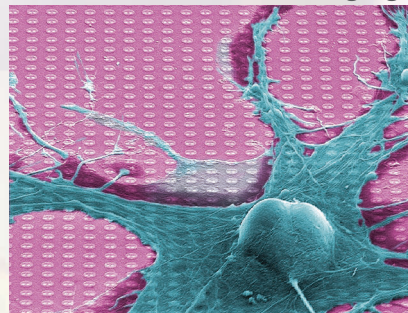
Wachstum von Axonen von entscheidender Bedeutung sind. Zwei molekulare Faktoren, die dabei kontrolliert werden, das **Ligandenmolekül** "Slit" und das **Rezeptormolekül** "Roundabout" sorgen dafür, dass die entstehenden Nervenfasern sich in wohlgeordneter Weise längs der Körperachse entwickeln. Fehlt im Verlauf des Wachstums der kontrollierende Faktor "Syndecan", so geht die gleichmäßige Ordnung der Axonen verloren. Diese Faktoren sind so grundlegend und wichtig, dass sie im Verlauf der Evolution über 600 Millionen Jahre hinweg erhalten geblieben sind und nicht nur bei Insekten, sondern auch bei den Säugetieren das Nervenzellwachstum steuern. Man kann also durch Studien an einfachen Fliegen molekulare Mechanismen entdecken, die genau so oder sehr ähnlich auch beim Menschen anzutreffen sind.

Neurochips und Neuroprothesen

Nicht an Fliegen, sondern an Fröschen erkannte schon im 18. Jahrhundert der Arzt und Physiker Luigi Galvani, dass biologische Organismen gezielt durch elektrische Signale beeinflusst werden können. Heute wissen wir, dass diese Effekte durch Nervenzellen übertragen werden, die ebenso wie Computer durch elektrische Signale kommunizieren. Allerdings werden die Signale im organischen System durch vergleichsweise langsame **Ionenbewegung** vermittelt, während sie im anorganischen Leiter und Halbleiter durch viel schnellere Elektronenbewegung übertragen werden. Das führt zu einer Reihe von Schwierigkeiten bei der Bildung einer stabilen Schnittstelle zwischen organischen und anorganischen Systemen. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass eine Nervenzelle, die auf einen Siliziumchip aufgebracht wird zwar durchaus mit diesem in Kontakt tritt, aber oft nur

punktförmig, unter anderem mit Hilfe von extrazellulären Matrixproteinen aus der Familie der **Integrine**. Die Zellmembran selbst bleibt dabei in einem gewissen Abstand von der Siliziumoberfläche, so dass elektrische Signale nur ineffizient ausgetauscht werden können. Man versucht jedoch, diese Schnittstelle durch eine Häufung von Ionenkanälen in der Zellmembran zu verbessern. Bereits jetzt ist es möglich, Nervenzellen auf einem Siliziumsubstrat wachsen und gezielt synaptische Verbindungen zu einer anderen Nervenzelle aufnehmen zu lassen. An solchen Mini-Zellverbänden lassen sich die Prinzipien der neuronalen Signalübertragung und die Bildung von Schnittstellen zur Elektronik exemplarisch studieren. Diese Untersuchungen zur Schnittstelle von Mensch und elektronischem Gerät sind nicht nur von theoretischem Interesse, sondern auch von großem praktischen Interesse, vor allem in der medizinischen Anwendung. Ein erfolgreiches Beispiel stellen die Cochlea-Implantate dar. Seit den Arbeiten von Hermann von Helmholtz zur Funktionsweise der **Cochlea**, die er 1857 in Bonn in seinen Vorlesungen vortrug, ist unser Verständnis vom Gehör stark gewachsen. Inzwischen ist es möglich, Menschen, die aufgrund von Krankheit oder Veranlagung zu vollkommener Taubheit verurteilt wären, eine annähernd normale Hörfähigkeit zu verschaffen. Mittels eines Sprachprozessors am Ohr wird das Schallsignal aufgenommen und über eine Spule induktiv an ein Implantat gesendet. Das Implantat generiert wiederum biphasische Strompulse, welche über in der Cochlea angebrachte Elektroden an dahinterliegende **Spiralganglienzellen** abgegeben werden. Die so angeregten Nervenzellen generieren als Antwort hierauf eigene Pulse, welche an die nachgeschalteten Hörzentren weitergeleitet werden. Besonders erfolgreich ist dieses Verfahren, wenn die Operation schon in frühkindlichem Alter stattfindet, solange das Hörvermögen noch bildungsfähig ist.

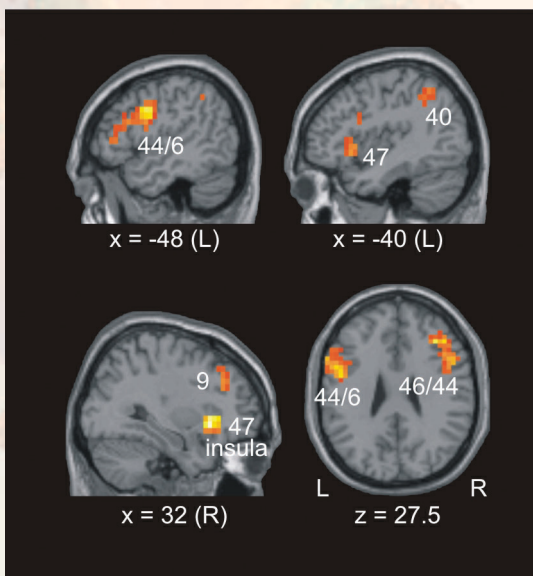
Neuroimaging: Abbildung kognitiver Funktionalität



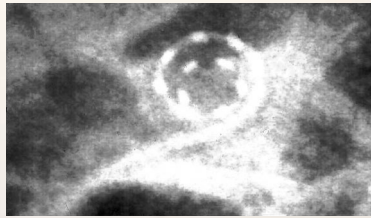
Einzelnes Neuron (Schnecke), das auf einem 128x128 Transistor CMOS Chip aufgewachsen ist. Es können Signale sowohl vom Neuron an den Chip als auch vom Chip an das Neuron übertragen werden.

Wie an den vorangehenden Beispielen deutlich wird, ist die Erforschung von einzelnen Neuronen und kleiner Neuronenverbände äußerst nützlich. In den letzten Jahren sind darüber hinaus Technologien entwickelt worden, die es erlauben, auch höhere Gehirnfunktionen zu

beobachten. War man früher auf das **EEG** (Elektroenzephalogramm) als Hauptquelle zur Beobachtung der Aktivitäten des Gehirns angewiesen, so gibt es heute eine Reihe weiterer Verfahren, die erweiterte Einblicke in die Prozesse des Gehirns ermöglichen. Schon lange wird die Frage diskutiert, ob der frühe Erwerb einer Fremdsprache zu einer anderen Sprachrepräsentation führt als das spätere Erlernen im Erwachsenenalter. Mit den Methoden der **Magnetresonanztomographie (MRI)** ist es jetzt möglich, solchen Fragen direkt nachzugehen. In einer Studie an der Charité in Berlin wurden dazu zwei Gruppen von Testpersonen verglichen: in der einen Gruppe wurde die Zweitsprache bereits im frühkindlichen Alter mitgelernt (Früh-Lerner), in der zweiten Gruppe wurde die zweite Sprache erst im Erwachsenenalter erlernt (Spät-Lerner). In einem Grammatik-Sprachtest zeigen beide Gruppen eine vergleichbar gute Beherrschung der beiden Sprachen. Die bei der Lösung der grammatikalischen Aufgaben aktivierten Sprachregionen sind aber deutlich unterschiedlich. Das sieht man in der Abbildung unten: An einer Reihe von Stellen im Gehirn führt die spät erlernte Sprache zu einer stärkeren Aktivierung im Gehirn als die früh erlernte Sprache. Stark betroffen ist vor allem das **Broca Areal (Brodmann Areal 44, 47 und Insula)**, von dem bereits bekannt ist, dass es mit der Prozessierung von Sprachen in Zusammenhang steht. Bei den Früh-Lernern ist beim Test mit den beiden Sprachen kein Unterschied feststellbar. Diese Gruppe setzt also für die Grammatikaufgaben in beiden Sprachen dieselben Hirnareale ein.



Zur Lösung von grammatikalischen Aufgaben werden bei einer spät erlernten Sprache andere Gehirnregionen aktiviert, als bei einer früh erlernten Sprache. Betroffen sind insbesondere das Broca Areal. In einer Kontrollgruppe mit zwei früh erlernten Sprachen treten solche Unterschiede nicht auf.



Röntgenaufnahme einer Cochlea Elektrode. Deutlich ist der Verlauf der Gehörschnecke zu sehen. Durch das Design von speziellen tief eingeführten Elektroden, die sich dem Verlauf des Schneckenganges anpassen, kann ein breites Spektrum von Frequenzen übermittelt werden. An einer Reihe von Kontaktstellen (Platin = helle Flecken) werden Strompulse an die in der knöchernen Achse der Cochlea (Modiolus) befindlichen Dendriten abgegeben.

Komplementäre Information zu diesen funktionalen in vivo -Studien kann man durch das Verfahren der **Positronen-Emissions-Tomographie** erlangen. Mit diesem Verfahren kann man komplizierte Muster chemischer Aktivität in vivo messen und daraus eine dreidimensionale Rekonstruktion ableiten. Im vorliegenden Beispiel (siehe Abbildung auf der nächsten Seite oben) ist das Zielmolekül der Adenosin-A1-Rezeptor. Dieser Rezeptor spielt insbesondere bei Schlaganfällen im Rahmen einer Blut-Mangelversorgung sowie bei Anfallsleiden (Epilepsie) eine wichtige Rolle. Er kann zudem eine neuroprotektive Wirkung haben. Die Überprüfung, ob er in normaler Konzentration vorliegt, ist also von besonderem Interesse für zahlreiche neurologische Erkrankungen. Durch den Einsatz von verschiedenen Markern, die stark selektiv an ihr Zielmolekül binden, ist es möglich, die Dichte sowie den Funktionszustand ihrer Zielmoleküle (z.B. Rezeptoren, Enzyme) im Gewebe zu bestimmen. Die daraus resultierenden Muster können in Kombination mit weiteren bildgebenden Verfahren bei der Diagnose komplexer Krankheiten helfen.

Perspektiven

SCREENING VERFAHREN

In den letzten Jahren ist das Wissen über neuronale Systeme und die Funktionsweise des Gehirns dramatisch gewachsen. Dieser Prozess wird durch das Zusammenwachsen der Ergebnisse aus den neuro-informatischen und den molekularbiologischen Forschungsprogrammen in den nächsten Jahren noch beschleunigt.

Vor wenigen Monaten startete das internationale Human Brain Proteome Project (HBPP) mit dem Ziel, eine vollständige Katalogisierung der für das menschliche Gehirn wich-

Broca Areal

In der sprachdominanten Hirnhälfte lokalisiertes Gebiet, dessen Schädigung oft mit Sprachstörungen einhergeht. Benannt nach dem Anthropologen und Chirurgen Pierre Paul Broca.

Brodmann Areal

Feldergliederung der Großhirnrinde auf Basis der zellulären Architektur. Die Kartierung wurde durch den Hirnforscher Korbinian Brodmann vorgenommen.

Elektroenzephalogramm (EEG)

Nicht-invasives Verfahren zur Messung von Gehirnströmen. Nach wie vor das wichtigste Verfahren zur Bestimmung elektrischer Aktivität im Gehirn.

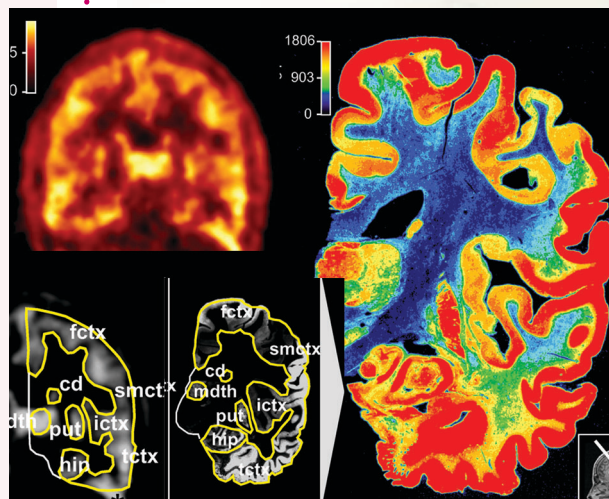
MRI/MRT = Magnetresonanztomographie / Magnetresonanztomographie

Bildgebendes Verfahren, das unter Ausnutzung der Kernspinresonanz arbeitet. Mit Hilfe dieses Verfahrens können sowohl Gewebeschnitte gewonnen als auch bestimmte Stoffwechselprozesse beobachtet werden.

PET Positronen-Emissions-Tomographie

Bildgebendes Verfahren, das auf der Detektion von gepaarten zeitgekoppelten Gammaquanten beruht. Diese Strahlung entsteht bei der Vernichtung eines Positrons. Positronenstrahlung geht z.B. von Radioisotopen von Sauerstoff und Fluor aus die in ein Markermolekül eingebaut sind.

Nebeneinanderstellung einer PET-basierten *in vivo* Studie und einer aus einem Hirnschnitt gewonnenen Autoradiographie. Mit beiden Verfahren wird die Dichte eines bestimmten Rezeptors, des Adenosin-A1 Rezeptors, gemessen. Die geringere räumliche Auflösung der Positronen-Emissions-Tomographie resultiert daraus, dass das Bild in einem komplizierten Prozess detektiert und rekonstruiert werden muss. Durch das Design geeigneter Markermoleküle können auch andere Zielstrukturen, wie z.B. Alzheimer-Plaques, untersucht werden.



Transcript Profiling

Erstellung eines Konzentrationsprofils von Messenger-RNA. Häufig werden dazu DNA-Microarrays eingesetzt.

tigen Proteine zu erreichen. Im internationalen Verbund sollen im Verlauf der nächsten Jahre mit einer Reihe von automatisierten Messverfahren Hunderttausende von Proteinen detektiert, analysiert und ihre Rolle in verschiedenen Krankheiten festgestellt werden. Gleichzeitig bringt eine Reihe von Screening-Techniken wie **Transcript Profiling**, Protein-Interaktions-Screening und dem Screening von Molekül-Bibliotheken sowohl ein verbessertes Verständnis der molekularbiologischen Grundlagen als auch neue Targets für die Medikamentenentwicklung.

Durch das Studium neurodegenerativer Erkrankungen in Tiermodellen, insbesondere Mäuse, können gezielt Molekülkandidaten aufgesucht werden, die für eine Therapie von Bedeutung sein können. Die Abbildung auf der nächsten Seite zeigt ein Gel, das in einer Studie zur Huntington'schen Krankheit gewonnen wurde. Mehrere tausend Proteine können auf diese Weise gleichzeitig untersucht werden. Durch den Vergleich mit Gelen, die von einer Kontrollgruppe stammen, können auffällige Proteine identifiziert werden.

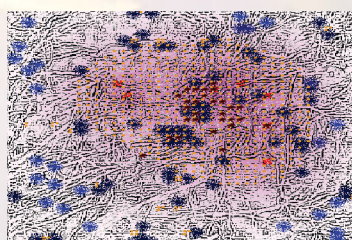
BIOINFORMATIK, NEUROINFORMATIK, DATENINTEGRATION

Solche und andere Projekte führen zu einer Flut von verschiedenartigen Daten, die alle über dasselbe System Aussagen machen. Das Zusammenfließen der Informationen über molekulare Mechanismen aus der Molekularbiologie und der Informationen über Strukturen und Prozesse im Gehirn aus der Gehirnforschung verspricht

einen raschen Fortschritt des systemischen Verständnisses vom Gehirn. Durch die Verknüpfung von Hirnstromdaten aus dem EEG mit Informationen über molekulare Stoffkonzentrationen kann ein Brückenschlag zwischen Genetik, Biochemie und Physiologie geschaffen werden. Unser Gesamtbild von der Funktionsweise des Gehirns erwächst dabei aus dem Zusammenspiel vom Verständnis molekularer Mechanismen und der Beobachtung von Prozessen und Strukturen auf hohem Niveau. Um die dabei entstehenden Informationsmengen zu verarbeiten und eine sinnvolle Interpretation zu ermöglichen, ist der Einsatz von Computern unerlässlich. Zur Lösung der dabei entstehenden Aufgaben haben sich verschiedene Teildisziplinen von Informatik und Mathematik gebildet: die molekulare Bioinformatik, die Neuroinformatik und die mathematischen Neurowissenschaften (Computational Neurosciences).

SYSTEMISCHE MODELIERUNG

Im gerade entstehenden Gebiet der Systembiologie können diese verschiedenen Ansätze ein gemeinsames Dach finden. Durch die Simulation biologischer Systeme auf mehreren Beschreibungsebenen können dabei neue Einblicke in den Verlauf von Krankheiten oder die Wechselwirkung von Wirt und Pathogen bei Infektionskrankheiten gewonnen werden. In der Abbildung unten ist ein Schnappschuss aus einer Simulationsstudie zur Alzheimer'schen Krankheit dargestellt. Der farbige Bereich zeigt einen krankhaft veränderten Gewebebereich, in dem eine erhöhte



Simulationsstudie zur Bildung von Amyloid-beta-Plaques in der Alzheimer'schen Krankheit. Die Wechselwirkung und das zeitabhängige Verhalten verschiedener Zelltypen unter dem Einfluss von diffundierenden molekularen Botenstoffen (Cytokinen) können in Simulationsstudien untersucht werden. Ist die Wirkung eines Medikamentes auf die Funktionalität seiner Zielstruktur bekannt, so können auch diese Einflüsse in Simulationsstudien untersucht werden.

Konzentration degenerierter Moleküle beobachtet wird. Diese Moleküle bilden sogenannte molekulare Plaques und sind symptomatisch für eine Reihe von neurodegenerativen Krankheiten.

Mit vergleichbaren Methoden können auch Fragen der systemweiten Beziehungen von Krankheitsbildern untersucht werden. Ergebnisse der letzten Jahre deuten z.B. darauf hin, dass eine enge Verknüpfung zwischen dem Immunsystem und dem zentralen Nervensystem besteht; beide Systeme können sich wechselseitig durch molekulare Botenstoffe (Hormone) beeinflussen. In Kombination mit dem wachsenden Verständnis vom Einfluss genetischer Faktoren auf die

Empfänglichkeit für bestimmte Therapien und Medikamente (Pharmacogenomics) können solche Erkenntnisse einen starken Einfluss auf das Design von Therapieansätzen bei psychischen Krankheiten haben.

Durch die Entwicklung komplexer anforderungsorientierter Monitoring- und Therapie-Strategien werden damit unsere Möglichkeiten zur Behandlung von Krankheiten des Gehirns und des Nervensystems in den nächsten Jahren deutlich wachsen. Es ist auch zu erwarten, dass aus dem verbesserten Verständnis für molekulare Kontrollprozesse die gezielte Züchtung von Nervengewebe verbessert wird. Das Gewebe-Engineering (*Tissue Engineering*) kann ein Rahmenwerk bieten,

um verschiedene Ansätze zur Regeneration von Nervengewebe zu einer gemeinsamen Therapie zu verknüpfen. Gerichtete Gewebestrukturen ("oriented scaffolds") werden als der Schlüssel zur Einleitung von regenerativen Prozessen angesehen. Bedenkt man, mit welcher Geschwindigkeit die Technologieentwicklung und unser Verständnis von der Biologie voranschreiten, ist es nicht so unwahrscheinlich, dass in einigen Jahren Mittel zur Verfügung stehen werden, um Herrn Keil aus dem eingangs vorgestellten Ambulanz-Szenario vollständig zu heilen.

.....
Johannes Schuchhardt

Weiterführende Literatur

Bücher

R. F. Thompson: Das Gehirn. Spektrum Akademischer Verlag, Berlin

P.S. Churchland, T.J. Sejnowski: The Computational Brain. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts

Originalarbeiten

P. Steigemann, A. Molitor, S. Fellert, H. Jäckle and G. Vorbrüggen: Heparan Sulfate Proteoglycan Syndecan Promotes Axonal and Myotube Guidance by Slit/Robo Signaling. *Current Biology* 14, 225-230 (2004)

Peter Fromherz: Neuroelectronic Interfacing: Semiconductor Chips with Ion Channels, Nerve Cells, and Brain. In: *Nanoelectronics and Information Technology*, Editor: Rainer Waser, Wiley-VCH, Berlin, 2003, 781-810

I. Wartenburger, H.R. Heekeren, J. Abutalebi, S.F. Cappa, A.Villringer and D. Perani: Early Setting of Grammatical Processing in the Bilingual Brain. *Neuron* 37, 159-170 (2003)

Die Partitur des Gen-Eiweiß-Konzerts: C. Schwägerl: *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 08.07.2003

D. Eisenberg, E.M. Marcotte, I. Xenarios and Todd O. Yeates: Protein function in the post-genomic era. *Nature*, Vol. 405, 15 June 2000

Internetlinks

Neuron on Chip:
<http://www.biochem.mpg.de/mnphys/>

Brain Proteomics:
<http://www.hbpp.org>

Cochleaimplantat:
<http://www.medel.de/>

Simulation:
<http://www.math.ubc.ca/~ais/>

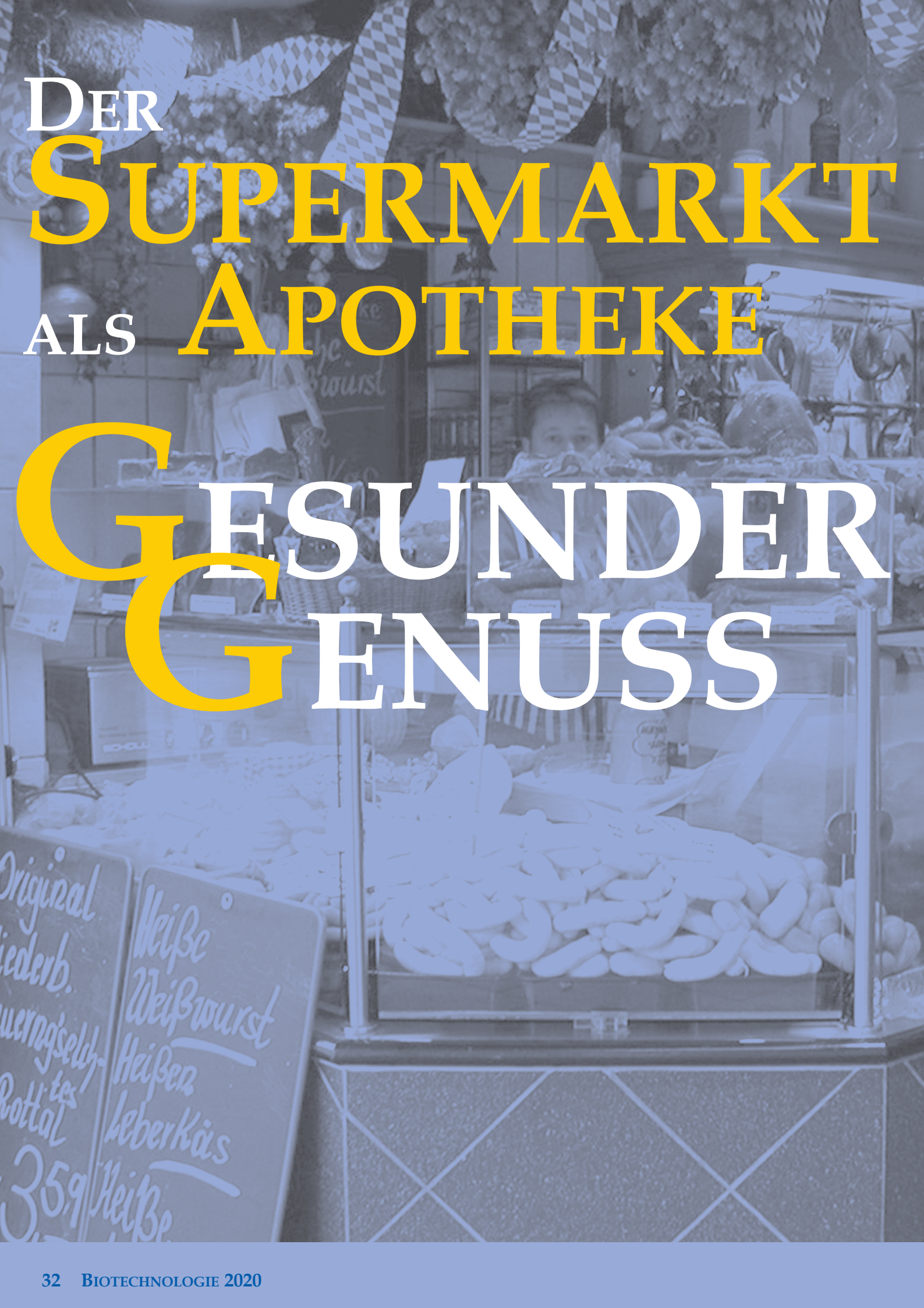
Neuroimaging:
<http://www.fz-juelich.de/ime/>



Protein Gel, das aus der Untersuchung eines Maus-Stammes mit der Huntington'schen Krankheit gewonnen wurde. Auf einem solchen hochauflösenden Gel können bis zu 10.000 Proteine unterschieden werden. Durch den Vergleich mit Gelen aus einem gesunden Kontrollstamm können Proteinkandidaten ("Targets") identifiziert werden, die mit der Krankheit in Zusammenhang stehen.

Tissue Engineering

Züchtung künstlichen Gewebes
Siehe dazu Kapitel 3, Seite 18



DER

SUPERMARKT

ALS APOTHEKE

GESUNDER
GENUSS

Original
Niederb.
Kernsele
Rottal
35,9

Weißbrot
Weißbrot
Heiße
Leberkäse
Heiße

Nach der Arbeit eilt Herr Schulze direkt zu seinem bevorzugten **Functional Food** Store. Es ist schon spät, aber er hat Glück und Frau Lustig, die Ernährungsberaterin, ist gerade frei. Gemeinsam haben sie schon vor etlicher Zeit ein Ernährungsprofil für seine Tochter Josefine erstellt, das eigentlich unbedingt aktualisiert werden müsste, denn ihre Lebensgewohnheiten haben sich in den letzten Monaten geändert und ihre Stoffwechsel-Daten damit auch. Für den Moment muss das alte Ernährungsprofil aber noch genügen. Frau Lustig empfiehlt ihm besonders ein spezielles Fischöl, das Josefines Vergesslichkeit vorbeugen soll und ein neues, für Menschen mit wenig Bewegung optimiertes Müsli. Als Gemüse packt er wie immer den cholesterinsenkenden Broccoli und eine mit Vitaminen angereicherte Möhrensorte in den Einkaufswagen. Und weil die leckere Schokolade aus dem Süßigkeitenregal bekanntermaßen das Immunsystem stärkt, ist auch diese Wahl schnell getroffen. Hoppla, jetzt hätte er doch fast die allergiefreien Kiwis für den Sohn vergessen - das Fischöl wäre wohl auch für ihn eine gute Empfehlung.

Status quo

Georg Christoph Lichtenberg (1742-1799) stellte bereits fest: Die Speisen haben vermutlich einen sehr großen Einfluss auf den Zustand des Menschen, wie er jetzt ist, der Wein äußert seinen Einfluss mehr sichtbarlich, die Speisen tun es langsamer, aber vielleicht ebenso gewiss, wer weiß ob wir nicht einer gut gekochten Suppe die Luftpumpe und einer schlechten den Krieg oft zu verdanken haben....

Was Georg C. Lichtenberg nur ahnen konnte, beginnen wir heute grundlegend zu verstehen. Mit Hilfe moderner bioanalytischer Systeme lassen sich zunehmend auch komplexe Zusammenhänge zwischen unserer Ernährung und unserer Gesundheit bzw. unserem Wohlbefinden entschlüsseln. Damit einhergehend steigen auch die Ansprüche an ein "perfektes Nahrungsmittel". Während bislang "lediglich" die Versorgung mit Energie und essentiellen Nährstoffen sowie der gute Geschmack gefragt waren, dürfen wir zukünftig mehr erwarten: Bestimmte Lebensmittel bzw. deren Inhaltsstoffe dienen der Prävention ebenso wie der unterstützenden Behandlung von Krankheiten. Während bereits viele traditionelle Nahrungsmittel wie grüner Tee, Joghurt und Spinat solche wirksamen Bestandteile enthalten, gewinnen aktuell auch neue Produkte unter dem Sammelbegriff "Functional Food" stark an Popularität.

Auch im "Lifestyle-Bereich" entstehen neue Produkte, die zur Erhöhung der Lebensqualität beitragen sollen. Bereits auf dem Markt befinden sich "Food for Mood" oder "Wellness-Food" zur Aufhellung der Stimmungslage oder zur Verbesserung des All-

gemeinbefindens. Viele Ansätze basieren hier auf der Wirkung von **Aminosäuren** wie Tryptophan und Tyrosin, die Vorläufer für die **Neurotransmitter** Serotonin bzw. Dopamin darstellen. Jedoch fehlen zur Zeit vielfach noch fundierte Daten und hierbei beworbene Aussagen halten bislang leider nicht in allen Fällen wissenschaftlichen Kriterien stand.

Fleisch, Fisch, Bohnen oder Linsen sind Quellen für Tryptophan, das im Körper zu Serotonin verstoffwechselt wird.

*Bedeutungsvoll für die physiologische Wirkung von Schokolade auf unsere Stimmung ist sicherlich der Gehalt an den anregenden Stoffen Theobromin und Coffein. Für beide Stoffe gemeinsam beträgt er bei Vollmilkschokolade ca. 200 mg, bei Bitterschokolade etwa 800 mg pro 100 g. Eine weitere Gruppe von neuroaktiven **Alkaloiden** in der Schokolade bilden die sogenannten Tetrahydro-beta-Carboline; auch sie werden als pharmakologisch wirksame Substanzen beschrieben. Als Stimulanzien für das zentrale Nervensystem agieren die **biogenen Amine** Tyramin, Serotonin und Phenylethylamin (PEA). PEA kann den **Endorphin-Spiegel** erhöhen und wirkt als natürliches Anti-Depressivum. Dieser Effekt wird durch den in Schokoladen enthaltenen Zucker noch verstärkt. Mit dem N-Arachidonylethanolamin (Anandamid) hat man auch eine Verbindung entdeckt, die im Gehirn an die Rezeptoren für Cannabis bindet und ähnliche Symptome auszulösen vermag. All diesen Verbindungen ist jedoch gemeinsam, dass sie jeweils nur in Spuren anzutreffen sind und ihr Vorkommen nicht auf Schokolade alleine beschränkt ist.*

Alkaloide

Vornehmlich in Pflanzen auftretende basische Naturstoffe, die ein oder mehrere meist heterozyklisch eingebaute Stickstoffatome enthalten.

Aminosäuren

Die chemischen Bausteine von Peptiden und Proteinen (Eiweißen).

Biogene Amine

entstehen durch enzymatische Decarboxylierung von Aminosäuren. Biogene Amine können im menschlichen Körper z.B. als Transmitter oder Gewebshormone wirken.



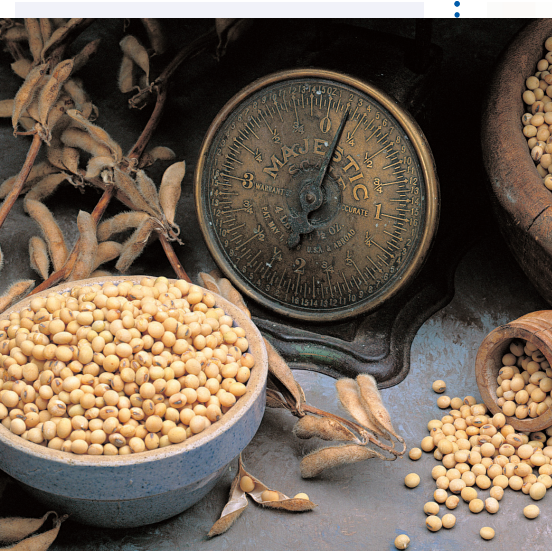
"Food for Mood": Die heiße Tasse Schokolade verhilft zu guter Stimmung

Functional Food

Lebensmittel oder Bestandteile eines Lebensmittels, denen über die Zufuhr von Nährstoffen hinaus ein zusätzlicher Nutzen zugesprochen wird, der in der Steigerung des Wohlbefindens und dem Erhalt der Gesundheit liegt.

Neurotransmitter

Biochemische Stoffe, die die Information von einer Nervenzelle zur anderen an den Synapsen weitergeben.



Transgene Sojabohnen können zu alternativen Proteinquellen mit Zusatznutzen werden

Endorphine

(= Kurzform von "Endogene Morphine") sind vom Körper selbst produzierte Stoffe, die schmerzlindernd bzw. schmerzunterdrückend (analgetisch) wirken.

Omega-3-Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Hauptvertreter sind die Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure sowie die alpha-Linolensäure.

Osteoporose

Eine Knochenerkrankung, die durch den Schwund von Knochengewebe gekennzeichnet ist.

Phytosterole

In höheren Pflanzen vorkommende Verbindungen mit einem (Cholesterol-ähnlichen) Steroidgrundgerüst.

Selen-Mangel kann uns ängstlich, depressiv und reizbar werden lassen, warum ist bislang noch unbekannt.

Cholin, z.B. in Eiern oder Leber in hoher Konzentration zu finden, ist ein Vitamin des B-Komplexes. Es ist ein Vorläufer des Neurotransmitters Acetylcholin und essentiell für Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit.

Wirkstoffe in Nahrungsmitteln, die einen unmittelbaren Nutzen für jeden Verbraucher beinhalten, werden die breite Basis der "wirksamen Lebensmittel" bilden. Darüber hinaus werden aber auch gruppenspezifische Nahrungsmittel – wie z.B. Lebensmittel für Sportler, für Schwangere oder für gestresste Mitmenschen – verstärkt ihren Markt finden. Schließlich wird es eine Vielzahl von Nahrungsmitteln geben, die auf bestimmte Krankheiten oder auf bestimmte genetische Prädispositionen abgestimmt sind und Therapie-unterstützend und/oder prophylaktisch eingesetzt werden. Die Wissenschaft beginnt die Zusammenhänge zwischen bestimmten Fetten und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, zwischen Calcium und **Osteoporose**, zwischen Ballaststoffen und Darmerkrankungen oder zwischen Obst bzw. Gemüse und der Prävention bestimmter Krebsarten aufzuzeigen.

*Als "Functional Food" vertrieben wird bereits ein Brot mit **Omega-3-Fettsäuren**. Diese kommen natürlicherweise in Fischen wie Hering und Lachs vor und sollen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen minimieren. Auch Margarinearten mit **Phytosterolen** sind bereits erhältlich und erlauben die gezielte Kontrolle des Cholesterolspiegels über die Ernährung. Neue Phytosterol-enhaltende Lebensmittel wie Wurst- und Fleischwaren werden erwartet. Ganz gezielt werden Wirkungen auf bestimmte Körperfunktionen angestrebt. So sind Getreideriegel auf dem Markt, die mit Mineralstoffen und Vitamin D angereichert sind und zur "Erhaltung einer gesunden Knochenmasse" beitragen sollen. Weitere Produkte dienen der "Erhaltung einer gesunden Darmtätigkeit" oder stärken als Joghurt das Immunsystem.*

Selen-Mangel kann uns ängstlich, depressiv und reizbar werden lassen

Weitreichende molekularbiologische und biochemische Entwicklungen werden neue Produkte hervorbringen, welche unmittelbare krankheitsbezogene Wirkungen aufweisen. Solche Lebensmittel können bereits heute mit besonders hoher Verbraucherakzeptanz und entsprechend großer Nachfrage rechnen. Nach einer Umfrage unter US-Konsumenten

glauben mehr als 50% der Befragten, dass Lebensmittel den Ein-

satz von Medikamenten unterstützen können und der Verbrauch an Medikamenten damit gesenkt werden könnte. Nahrung soll also nicht nur sättigen, sondern idealerweise gleichzeitig auch als Heilmittel fungieren oder Erkrankungen vorbeugen.

In den Industrieländern müssen heute mehr als 30% aller Erwachsenen aus gesundheitlichen Gründen einem strikten Ernährungsplan folgen. Während manche Erkrankungen wie Diabetes und Bluthochdruck zumindest teilweise auf falsche Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen sind, beruhen andere, wie die Zöliakie, auf erblich bedingten Faktoren. Zöliakie ist eine Unverträglichkeit gegenüber dem Klebereiweiß Gluten, das u.a. in Weizen, Roggen, Gerste und Hafer vorkommt. Nur durch strikten Ausschluss Gluten-haltiger Speisen können schwere gesundheitliche Schäden vermieden werden. Wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung sowohl von erblich, wie auch von ernährungsbedingten Erkrankungen ist eine rechtzeitige Diagnose im Rahmen einer umfassenden molekularbiologischen Analytik. Diese wird uns zukünftig unser persönliches Risikoprofil für genetisch und ernährungsbedingte Krankheiten liefern. Hierauf basierend erstellen Diätplaner entsprechend den persönlichen Risikofaktoren den individuellen Ernährungsplan.

Japan erkennt auch im regulatorischen Bereich die funktionellen Lebensmittel an. Hier heißen sie FOSHU (Foods Of Specified Health Use). Seit Einführung des Systems im Jahre 1993 wurden mehr als 70 Lebensmittel als FOSHU anerkannt.



Functional Food statt Pillen?

Voraussetzung hierfür sind fundierte wissenschaftliche Belege für die gesundheitsbezogene Wirkung. Im benachbarten China werden Lebensmittel traditionell auch als Medizin bzw. zur Unterstützung von Medikamenten eingesetzt. In Europa gibt es die Bezeichnung "Functional Food". Hiermit wird ein Lebensmittel bezeichnet, welches "über seinen Nährwert hinaus eine oder mehrere Körperfunktionen positiv beeinflusst, und zwar in einer Weise, die für das Wohlergehen oder die Reduktion eines Krankheitsrisikos relevant ist".

Was erwartet uns?

Ein breites Potenzial der Lebensmittelbiotechnologie erschließt sich in verschiedenen Bereichen. Neue Entwicklungen werden zunächst bei funktionellen Mikroorganismen zu beobachten sein. Wo heute Joghurtbakterien und Bierhefe klassische Produkte herstellen, werden morgen maßgeschneiderte Lebensmittel-Mikroorganismen zusätzlich Wert und Wirkstoffe in Lebensmittel einbringen. Neben ihren *probiotischen* Wirkungen werden "gesunde Mikroorganismen" Lebensmittel beispielsweise mit Vitaminen und Spurenelementen anreichern. Synergistische Wirkungen durch komplexe Stoffgemische und eine verbesserte Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Gabe von Einzelsubstanzen werden zur breiten Akzeptanz solcher Mikroorganismen bzw. der sie enthaltenden Lebensmittel beitragen.

Die Entwicklung alternativer Proteinquellen mit optimierter biologischer Wertigkeit und Verdaubarkeit durch Nutzung mikrobieller Zellen wird verstärkt wieder aufgenommen werden und zur Etablierung neuartiger Lebensmittel als Fleischersatz führen. Weitere Produkte werden in den Regalen der Supermärkte zu finden sein: Zur positiven Beeinflussung des Herz-/Kreislauf-Systems, zur Verbesserung des Schlafs, zur Erhöhung des Konzentrationsvermögens und zur Prophylaxe von Krebs.

Functional Food: Cholesterin-senkende Pommes Frites ?

Der Supermarkt wirbt mit der "Bratwurst mit den richtigen Fetten und Vitaminen", der "Schokolode mit bioaktiven Kräuterextrakten" oder den "Cholesterin-senkenden Pommes Frites angereichert mit Spurenelementen". Diese Entwicklungen kritisch zu beglei-

ten und den Verbraucher vor Täuschung zu schützen, ohne ihm die Vorteile einer verbesserten Ernährung vorzuenthalten, wird zukünftig eine große Herausforderung für verantwortungsvolle Naturwissenschaftler darstellen.

Atherosklerose, eine Verengung der Arterien durch cholesterinreiche Plaques der Zellen des Immunsystems, hat genetische Risikokomponenten, wird aber durch Ernährungsfaktoren ebenfalls moduliert. Cholesterin- und Triglycerid-Konzentrationen im Blut lassen sich durch die Nahrung steuern. Eine erhöhte Zufuhr an Omega-3-Fettsäuren könnte das Risiko senken ("kein Herzinfarkt bei Eskimos..." berichtet die Presse und beschreibt damit den vermuteten Zusammenhang zwischen Fischölreicher Ernährung und vermindertem Erkrankungsrisiko). Ein weit verbreiteter *Poly-morphismus* im Gen des Enzyms "FAD-abhängige Methylentetrahydrofolatreduktase" kodiert für eine thermolabile Variante dieses Enzyms. Die mutierte Variante besitzt nur etwa 50% der Aktivität des *Wildtyp-Enzyms*. Bei etwa 15% der Bevölkerung führt diese verminderte Aktivität zu erhöhten Plasmaswerten an Homocystein, welche mit dem vermehrten Auftreten atherosklerotischer Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Die gezielte individualisierte Supplementierung der Nahrung mit Folsäure vermag den Anstieg des Plasma-Homocysteinspiegels zumindest teilweise zu kompensieren und hilft damit Erkrankungen zu vermeiden.

*Bei der genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung **Glucose-Galactose-Malabsorption** ist der **Glucose- und Galactose-Transport im Dünndarm gestört. Bei Aufnahme von Glucose und Galactose (bzw. von Lactose und Saccharose) kann es bei Säuglingen mit homozygot vorliegendem Defektallel zu Durchfall und Austrocknung mit tödlichem Ausgang kommen. In abgeschwächter Form ist diese Erkrankung bei bis zu 10% der Bevölkerung als Glucose-Intoleranz ausgeprägt. Eine genaue Überwachung des Stoffwechsels und ein damit verbundener Diätplan erlauben die wirksame Kontrolle der Symptome, eine verbesserte Glucose-Toleranz im Laufe des Lebens wird für möglich gehalten.***

Der Supermarkt wirbt mit der "Bratwurst mit den richtigen Fetten und Vitaminen", der "Schokolode mit bioaktiven Kräuterextrakten" oder den "Cholesterin-senkenden Pommes Frites angereichert mit Spurenelementen". Diese Entwicklungen kritisch zu beglei-



Mais ist eine potenzielle Quelle für aktive Wirkstoffe.

Defektallel

Nicht funktionsfähige Variante eines Gens.

Homozygot

Zwei gleiche Allele eines Gens, also identische Gene auf den beiden Chromosomen eines Chromosomenpaares besitzend.

Polymorphismus

Eine häufig vorkommende Variation in der DNA-Sequenz (mindestens 1% Prävalenz des selteneren Allels in der Bevölkerung).

Probiotisch

(Griech.: pro bios = für das Leben, das Leben fördernd) Im engeren Sinne sind Probiotika definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen.

Wildtyp-Enzym

Ursprüngliche, nicht durch Mutation veränderte Variante eines Enzyms.

Antikörper

Eiweißstoffe, die von Zellen des Immunsystems gebildet werden und in der Lage sind, an Fremdsubstanzen (Antigene) mit sehr hoher Spezifität anzudocken und diese unschädlich zu machen.

Antioxidantien

Bezeichnet eine umfangreiche Gruppe chemisch unterschiedlicher Substanzen (Tocopherole (Vitamin E), Ascorbinsäure (Vitamin C), Carotinoide), die mit Sauerstoff rasch umgesetzt ("oxidiert") werden und so andere, körpereigene Substanzen vor Oxidationsreaktionen schützen.

Carotinoide

Gelbe, orange oder rote, im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitete lipophile Farbstoffe, die meist aus 8 Prenyl-Einheiten aufgebaut sind und zur Klasse der Terpene zählen.

Chip-Labor

Auch "Lab-on-a-Chip", Analysegerät in der Größe eines Chips.

Immunisierung

Induzierte Erzeugung von Antikörpern.

Tomaten können evtl. vor Leberkrebs schützen



Bioaktive Substanzen haben in Pillenform oft nicht die gleiche Wirksamkeit wie in der Pflanze.

Neben der positiven Beeinflussung ernährungs- oder erblich bedingter Erkrankungen werden Lebensmittel zukünftig auch der gezielten Bekämpfung von Infektionen dienen. So ist z.B. eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* die häufigste Ursache für chronische Magenentzündungen (Gastritis). Bei gleichzeitiger Anwesenheit weiterer Risikofaktoren können auch Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre sowie ein erhöhtes Magenkrebsrisiko resultieren. Epidemiologische Studien gehen in Deutschland derzeit von einem Befall von 30 - 50% der erwachsenen Bevölkerung aus. Ein neuartiges "functional food" soll nun die Bekämpfung des unerwünschten Magenbewohners revolutionieren: **Antikörper** zur Bindung und Eliminierung des Bakteriums werden nach erfolgter **Immunisierung** von Hühnern im Eidotter produziert. Die Zumischung dieses Eidotters zu einem Joghurtherzeugnis liefert ein funktionales Lebensmittel, welches über mehrere Wochen hinweg täglich verzehrt, *H. pylori* effektiv eliminieren soll.

Auch verschiedene Krebsarten haben eine deutliche ernährungsbedingte Komponente: Dickdarmkrebs ist, zumindest in Ratten, durch Milch und fermentierte Milchprodukte wirkungsvoll zu verhindern. Lycopin, das Haupt**Carotinoid** der Tomate, scheint eine deutliche Verringerung des Leberkrebsrisikos zu bewirken. Verantwortlich könnte seine antioxidative Wirkung sein. **Antioxidantien** schützen die Zellen vor **freien Radikalen**, die die körpereigenen Fette, Proteine und **Nukleinsäuren** angreifen und schädigen. Die bekanntesten Antioxidantien aus der Nahrung sind die Vitamine E und C und die bereits erwähnten Carotinoide.

Heute werden bereits umfangreiche Studien durchgeführt, um in Screeningtests pflanzliche Stoffe zu identifizieren, die ein besonders hohes antioxidatives Potenzial besitzen.

Antioxidantien sind nicht nur aktive Komponenten zur Verringerung des Krebsrisikos, sie sind ebenfalls begehrte Komponenten im Kampf gegen altersbedingte Beschwerden. So werden den antioxidativ wirkenden Anthocyanen der Blaubeere zahlreiche Effekte wie eine verminderte **LDL-Oxidation**, anticancerogene, antimutagene und antimikrobielle Eigenschaften, Wirkungen gegen Diabetes, eine Verbesserung der Durchblutung, Schutz vor Magenkrebs und vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachgesagt. Wissenschaftlich fundierte Belege dieser Effekte stehen teilweise jedoch noch aus.

Der Analytik wird innerhalb der Biotechnologie im Ernährungsbereich zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet werden müssen. Hierbei werden neben der Erfassung von Einzelsubstanzen verstärkt auch komplexe Interaktionen verschiedener **Metabolite** registriert und verstanden werden. Nur auf der Basis fundierter analytischer Daten lassen sich einerseits Wege zur Weiterentwicklung einer gesunden Ernährung ableiten und andererseits deren positive Wirkung belegen. Die Vision einer komplett individualisierten Er-

Ärzte - oder das "Chip-Labor" zu Hause - werden in Zukunft u.a. das "Antioxidative Niveau" mittels eines einfachen Bluttests routinemäßig messen, Diätsempfehlungen geben können oder nötigenfalls eine Behandlung zur Senkung des Krebsrisikos empfehlen.

nährung, bei der vor der Mahlzeit der aktuelle Gesundheitsstatus per Genom-, **Proteom-** oder **Metabolom-**Chip-Analyse erstellt und daraus abgeleitet der optimierte Speiseplan ermittelt wird, eröffnet jedem die Möglichkeit, sein Wohlbefinden und die Erhaltung seiner Gesundheit über seine Ernährungsgewohnheiten in die Hand zu nehmen. Technisch machbar wird dies sicherlich. Ob dieses Szenario Fiktion bleibt oder ein Teil unseres Alltags wird, entscheidet schließlich der aufgeklärte Verbraucher, der nicht den Spaß am Essen ver-



lieren möchte. Mit Sicherheit werden sich jedoch Chancen zur Verbesserung unserer Lebensqualität durch die gezielte Forschung im Ernährungssektor und die Entwicklung neuer Produkte und analytischer Verfahren ergeben.

.....
Christine Lang / Holger Zorn

Weiterführende Literatur

Bücher

Leitzmann C, Müller C, Michel P, Brehme U, Hahn A, Laube H (2003) Ernährung in Prävention und Therapie. Hippokrates Verlag, Stuttgart

Originalarbeiten und Übersichtsartikel

Hahn A, Wolters M (2001) Tailor-made nutrition. Functional foods - foods of the future? Biologie in Unserer Zeit 31(6):356-366

Levy J, Turkish A (2002) Protective nutrients. Current Opinion in Gastroenterology 18(6):717-722

Simmering R, Blaut M (2001) Pro- and prebiotics - the tasty guardian angels? Applied Microbiology and Biotechnology 55(1):19-28

Internetlinks

Bund für Lebensmittelrecht und Lebensmittelkunde e.V.:
<http://www.bll.de>

Bundesinstitut für Risikobewertung:
<http://www.bfr.bund.de>

Informationszentrum für die Bio-Wissenschaften mit Schwerpunkt Ernährung:
<http://www.nutriinfo.de>

Freie Radikale

Anorganische oder organische Verbindungen, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen besitzen und sehr reaktionsfähig sind. Das Hydroxyl-Radikal gehört zu den reaktionsfreudigsten chemischen Stoffen. Es geht mit organischen Molekülen Reaktionsketten ein, in denen jede Reaktion neben einem Reaktionsprodukt ein neues freies Radikal bildet. Durch Antioxidantien kann die Reaktionskette unterbrochen werden.

LDL

(=Low density lipoprotein)
Lipoprotein niedriger Dichte.

LDL-Oxidation

In den Arterienwänden ablaufende Veränderung von LDL-Partikeln, die zur Ablagerung von Cholesterin führen kann.

Metabolit

Stoff, der im Stoffwechsel umgesetzt oder gebildet wird.

Metabolom

Die Gesamtheit der Metabolite, d.h. der (nicht-polymeren) Stoffwechselprodukte eines Gewebes oder einer Zelle.

Proteom

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.



KRANK?

SCHWAMM
DRÜBER!

Dr. Meier sieht erschöpft, aber zufrieden, auf den Computer-Bildschirm. Die simulierte Bindung des neuartigen Wirkstoffs an das bakterielle Protein scheint optimal. Dabei ist es erst wenige Monate her, dass ein neuartiges Bakterium als Erreger der rätselhaften Lungenfieber-Epidemie identifiziert wurde. Experten auf der ganzen Welt haben intensiv zusammengearbeitet, die Erbsubstanz des Erregers entschlüsselt, seinen Stoffwechsel erforscht. Die Kollegen in Australien fanden dann schnell heraus, dass der Extrakt aus einem seltenen Meeresschwamm das Bakterium äußerst wirksam abtötet. Leider hat sich der Original-Extrakt für Mäuse, und damit wohl auch für den Menschen, als sehr giftig erwiesen. Müller und seinem Team ist es gemeinsam mit Wissenschaftlern aus China und Amerika gelungen, den Wirkstoff zu reinigen und seine Struktur aufzuklären. Damit war es möglich, die Wirkungsweise des Stoffes zu verstehen, und die Struktur des Wirkstoffs so zu verändern, dass er die Bakterien noch abtötet, ohne für Mäuse giftig zu sein. Ein Durchbruch auf dem Weg zu einem wirksamen Medikament. Allerdings ist die Struktur des Naturstoffs so kompliziert, dass eine chemische Synthese im technischen Maßstab kaum möglich sein wird. Hier richten sich die Hoffnungen auf die Molekularbiologie. Der Meeresschwamm selbst lässt sich zwar nicht in großen Mengen züchten, die Gene allerdings, die für die Synthese des Wirkstoffs notwendig sind, konnten bereits isoliert und so modifiziert werden, dass sie auch von leicht handhabbaren Mikroorganismen zur Produktion des Wirkstoffs verwendet werden können. Damit stehen die Chancen gut, dass rasch ein Medikament gegen die neue Epidemie entwickelt werden kann.

Status quo

Bei der Suche nach neuen Medikamenten mit besseren therapeutischen Eigenschaften spielen Naturstoffe und von Naturstoffen abgeleitete Strukturen eine herausragende Rolle. Bereits unsere Ahnen haben mit Erfolg Naturstoff-Extrakte zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten eingesetzt. Die neuen Möglichkeiten der synthetischen organischen Chemie, die in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zum Aufbau der chemischen Industrie geführt haben, wurden zunehmend auch für die Herstellung von Medikamenten genutzt, wobei die Natur oft Leitbild blieb. Wie erfolgreich diese Strategie war und bis heute geblieben ist, zeigen folgende Beispiele besonders eindrucksvoll:

Erst durch synthetische Abwandlung konnten die gegen Fieber, Schmerz und Entzündungen wirksamen Inhaltsstoffe der Weidenrinde "entgiftet" werden: Acetylsalicylsäure ist als **Aspirin®** schon seit über 100 Jahren in den Apotheken der Welt zu finden, und ein Ende der Erfolgsstory ist nicht in Sicht.

Mit der Entdeckung des **Penicillins** begann der Siegeszug der modernen Antibiotika, die im Bioreaktor aus Kulturen von **Mikroorganismen** gewonnen werden. Ihren anhaltenden Erfolg haben sie auch der Synthesechemie zu verdanken, denn nur durch chemische Modifizierung ließen sich Derivate herstellen, die über Jahrzehnte hinweg die immer wieder neu auftauchenden Resistenzen bakte-

rieller Krankheitserreger überwinden konnten. Auch bei der Behandlung des Bluthochdrucks leiten sich die erfolgreichsten Präparate von natürlichen Vorbildern ab. Die Beobachtung, dass das Gift einer südamerikanischen Viper Blutdruck senkend wirkt, führte zur Identifizierung einer Gruppe von Peptid-Wirkstoffen, die mit den Methoden des **Rational Drug Design** zu hochaktiven chiralen Aminosäure-Derivaten, den **ACE-Inhibitoren**, weiterentwickelt wurden.

Seit Jahrzehnten sind über 50% aller neu zugelassenen Medikamente niedermolekulare Naturstoffe oder von niedermolekularen Naturstoffen abgeleitete Wirkstoffe. Niedermolekulare Naturstoffe besitzen im allgemeinen eine größere strukturelle Vielfalt und Komplexität, als durch klassische oder kombinatorische Synthese erreicht wird. Im Vergleich zu ausschließlich synthetisch erzeugten Verbindungen sind Naturstoffe in der Regel natürlicherweise in der Lage, an ein Biomakromolekül zu binden. Sie sind gewissermaßen "biologisch validiert". Naturstoffe haben sich daher als eine der besten Quellen für neue Leitstrukturen erwiesen, insbesondere für neue Antiinfektiva und Antitumor-Therapeutika. Allerdings erfordert die rasche Ausbildung von Resistenzen bei Krankheitserregern und Krebszellen einen kontinuierlichen Nachschub an neuen Wirkstrukturen. Das immense Potenzial natürlicher Quellen für solche Wirkstoffe ist heute noch längst nicht erschlossen; so wird spekuliert, dass weniger als 1% aller Mikroorganismen überhaupt bekannt sind.



ACE-Inhibitoren

Hemmer des "Angiotensin-converting Enzyme", zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Aspirin®

Von Salicin, einem Inhaltsstoff der Weidenblätter, abgeleitetes entzündungshemmendes Mittel.

kombinatorische Synthese

Verfahren, bei dem in wenigen Schritten große Bibliotheken von chemischen Verbindungen hergestellt werden können.

Leitstruktur

Molekulare Schablone eines Stoffes, von der ähnlich wirkende Substanzen abgeleitet werden können.

Mikroorganismus

Kleinstlebewesen, meist einzellig, z.B. Bakterien und bestimmte Pilze.

niedermolekulare Naturstoffe

Von lebenden Organismen produzierte Verbindungen, die ein niedriges Molekulargewicht besitzen; (schließt Makromoleküle wie z.B. Proteine aus).

Penicillin

Von Pilzen der Gattung Penicillium (Schimmelpilze) produziertes Antibiotikum.

Rational Drug Design

Strategie zur Entwicklung von Pharmaka, die auf der genauen Kenntnis des Targets (Proteinstruktur) basiert.

Biosynthese

Natürliche, von Enzymen vermittelte Darstellung von Stoffen in lebenden Organismen.

Heterologer Wirt

Organismus, auf den die Erbinformation eines anderen Organismus übertragen worden ist.

kombinatorische Biosynthese

Auf genetischen Verfahren basierende Methode, bei der Biosynthese-Gene eines oder mehrerer Organismen variiert oder ausgetauscht werden, um neuartige Metabolite zu erhalten.

Metagenom

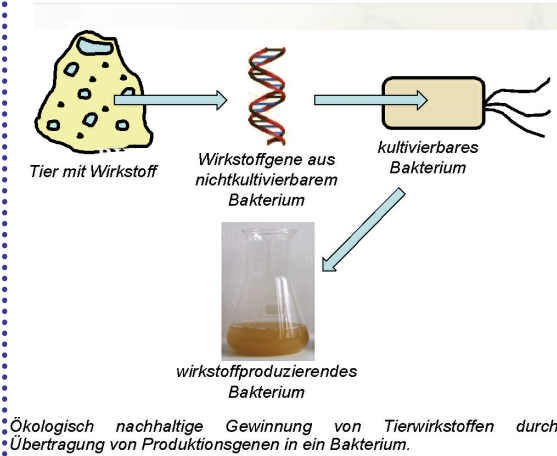
Gesamtheit des genetischen Materials von Organismen, die nicht in Kultur gebracht werden können, z.B. aus der Erde oder aus Vergesellschaftungen.

Nachhaltige Bioproduktion

Ressourcen schonende, biologische Herstellung von Produkten, die ökonomischen und ökologischen Bedürfnissen gerecht wird.

Paclitaxel

Antitumoral wirkender Naturstoff aus der Eibenrinde.



Trotzdem stehen dem dringenden Bedarf an neuen Wirkstrukturen als Basis für die Entwicklung besserer Medikamente derzeit alarmierend hohe Wiederfindungsraten beim Naturstoff-Screening gegenüber.

Dies hat mehrere Gründe: Da die meisten Mikroorganismen (noch) nicht kultivierbar sind und es an innovativen Isolierungs- und Fermentationstechniken mangelt, werden immer wieder die gleichen Gattungen und Arten untersucht. Nach wie vor beanspruchen Aufreinigung und Strukturaufklärung der Naturstoffe viel Zeit, obwohl es erste Ansätze zur schnellen Wiedererkennung bereits bekannter Substanzen in unbekanntem Naturstoff-Extrakten gibt. Die Weiterentwicklung von Substanz-Datenbanken und automatisierte Verfahren zur Strukturaufklärung werden erfolgskritisch für die Berücksichtigung von Naturstoffen in der industriellen Wirkstoffsuche sein.

Grundvoraussetzung für die Durchführung von präklinischen und klinischen Studien ist die Bereitstellung ausreichender Mengen von Wirkstoffen. Die chemische Total-Synthese ist nur in wenigen Fällen sinnvoll, denn die Naturstoffe, die für die medizinische Anwendung den größten Erfolg versprechen, sind häufig sehr komplex aufgebaut und können vom Chemiker nur in sehr kosten- und zeitintensiven Vielstufenverfahren zugänglich gemacht werden. Es sind also wettbewerbsfähige Herstellungsverfahren gefragt. Für Naturstoffe aus Mikroorganismen ist die Fermentation im Sinne einer sogenannten **nachhaltigen Bioproduktion** der Königsweg. Aber schon bei Pflanzen können sich schwerwiegende Probleme ergeben, wenn das Anlegen von Plantagen nicht in kurzen Zeiträumen die gewünschten Ernteerträge liefert.

Marine Organismen könnten Quellen für interessante Wirkstoffe sein

Bei dem Krebstherapeutikum **Paclitaxel**, das zunächst nur aus der Rinde einer speziellen Eiben-Art gewonnen werden konnte, haben sich so Entwicklungszeit und Markteinführung um viele Jahre verzögert. Heute kann ein Vorläufer-Produkt aus den rasch nachwachsenden Nadeln einer gut kultivierbaren Eiben-Art gewonnen und relativ einfach durch chemische Syntheseschritte zum Endprodukt umgesetzt werden. Inzwischen gibt es darüber hinaus biotechnische und gentechnisch basierte Herstellungsverfahren, die in den Kampf um den kostengünstigsten Prozess eingreifen.

Für Wirkstoffe aus kultivierbaren Mikroorganismen und Pflanzen existieren zumindest Konzepte und Strategien, wie auch chemisch-synthetisch nicht zugängliche Wirkstoffe für die Medikamenten-Entwicklung genutzt werden können. Naturstoffe aus marinen Quellen stellen uns dagegen weiterhin vor ungelöste Probleme. Die Forschung hat gezeigt, dass zum Beispiel aus Korallen und Schwämmen eine reiche Vielfalt an interessanten Metaboliten isoliert werden kann. Die für eine Medikamenten-Entwicklung erforderlichen Mengen könnten aber allenfalls durch ein radikales Abernten und Zerstören der natürlichen Standorte erhalten werden. Da dies ökologisch nicht vertretbar ist, rückt die Suche nach Alternativen mehr und mehr in den Mittelpunkt des Interesses.

Erste Resultate haben gezeigt, dass bisher nicht kultivierbare Mikroorganismen bei der Biosynthese von Wirkstoffen aus Schwämmen möglicherweise eine Schlüsselrolle spielen können. So sollen über den sogenannten Metagenom-Ansatz Gene, die für die Biosynthese der Naturstoffe codieren, in leicht kultivierbare Mikroorganismen übertragen werden. Allerdings ist die Naturstoff-Biosynthese ein komplexer, vielstufiger enzymatischer Prozess, für den große DNA-Regionen, sogenannte Gen-Cluster, codieren. Bislang gibt es keine Techniken, die den Transfer von DNA-Regionen der erforderlichen Größe in **heterologe Wirte** ermöglichen und darüber hinaus auch noch sicherstellen, dass das Gen-Cluster stabil und in hohen Ausbeuten exprimiert wird. Nur so können Naturstoffchemiker und Pharmakologen tatsächlich substanzzielle Mengen des Wirkstoffs in die Hand bekommen.

Rasante Entwicklungen an der Schnittstelle zwischen Naturstoffchemie und Molekulargenetik haben in den letzten Jahren aufregende neue Möglichkeiten aufgezeigt, wie über das Synthesepotenzial der Natur eine noch größere Strukturvielfalt erhalten werden könnte. Bei der sogenannten **Kombinatorischen Biosynthese** wird mit molekularbiologischen Techniken versucht, Gene aus Biosynthesewegen des **Sekundärstoffwechsels** rational zu kombinieren oder zu verändern, um so zu neuartigen "nicht-natürlichen" Naturstoffen mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften zu gelangen. Bei einigen bakteriellen Naturstoff-Produzenten war ein solcher Ansatz bereits erfolgreich (Beispiele sind Erythromycin-Derivate, Epirubicin, Doramectin, Epothilon). Mitunter fehlt jedoch noch das erforderliche umfassende Verständnis der Biosynthese-Prozesse und der enzymatischen Mechanismen, um die weitreichenden Pläne des **Metabolic Engineering** zu verwirklichen. Pflanzen und Pilze bieten hier noch besonders viel Neuland. Über Kombinatorische Biosynthese große Substanz-Biblio-

Perspektiven

Obwohl Therapeutika auf Basis von rekombinanten Proteinen, sogenannte **Biopharmazeutika**, die durch gentechnische Verfahren gewonnen werden, steigende Umsatzzahlen verzeichnen, steht außer Frage, dass auch in absehbarer Zukunft niedermolekulare Wirksubstanzen auf Naturstoff-Basis unverzichtbar sind. In Zukunft wird die Nutzung niedermolekularer Naturstoffe für die Medizin aber im Hinblick auf die Entdeckung therapeutisch nutzbarer Eigenschaften auf einer rationaleren Basis stehen. Naturstoffe sind im Zuge der Evolution optimierte chemische Informationsträger mit vielfältigen, zumeist aber noch nicht bekannten Funktionen im Rahmen der biologischen Kommunikation. Diese Funktionen gilt es aufzuklären und zu nutzen. So sind niedermolekulare Naturstoffe auch Träger dreidimensionaler, dynamischer Informationen, die erst in der Wechselwirkung mit biologischen Makromolekülen hervortreten. Im Rahmen der Weiterentwicklung und Verfeinerung von Methoden zum **Molecular Modeling** wird es sich lohnen, Naturstoffe in ihrer Interaktion mit ihrem molekularen **Target** im Detail zu untersuchen. Hierdurch könnten zum Beispiel auch neue Qualitäten in den Aufbau und die Nutzung von Substanz-Bibliotheken für ein Wirkstoff-Screening mit reduzierter Anzahl an Testproben gebracht werden.

Das Auftreten völlig neuer Infektionskrankheiten wie SARS zeigt uns mit Nachdruck, wie wenig sicher wir uns in Anbetracht der außerordentlich hohen genetischen Variabilität und der rasanten evolutiven Anpassung und Weiterentwicklung von Mikroorganismen und Viren fühlen dürfen. Die Forderung nach schnelleren und effizienteren Verfahren zur Identifizierung, Entwicklung und Bereitstellung neuer Medikamente mit besseren Therapieeigenschaften steht und verbindet sich mit der Hoffnung, in Zukunft auch völlig neuartige Infektionen rasch bekämpfen zu können, die sich infolge der Globalisierung unseres Lebens mit viel höherer Geschwindigkeit verbreiten als jemals zuvor.



Aus der Rinde der Pazifischen Eibe wurde das hochpotente Antitumormittel Paclitaxel (Taxol®) isoliert.

theken zu generieren, wie sie für die industrielle Wirkstoffsuche bevorzugt werden, könnte ein lohnendes Ziel für die Zukunft sein.



Viele filamentöse Pilze (Schimmelpilze) produzieren wichtige Wirkstoffe, wie z.B. das Penicillin

Biopharmazeutika

Arzneimittel, die mit Hilfe von biologischen Systemen hergestellt werden.

Metabolic Engineering

Zielgerichtete Rekombination des genetischen Materials für Stoffwechsel- und Regulatorproteine zur Optimierung der Stoffproduktion, bzw. um Substanzen mit verbesserten Eigenschaften zu erhalten.

Molecular Modeling

Computer-gestützte Struktursimulation, z.B. zum Einpassen von Substraten in Enzyme.

Sekundärstoffwechsel

Form des Stoffwechsels, die nicht unmittelbar der Lebenserhaltung dient.

Target

Zielort eines Wirkstoffes (z.B. Enzym, Rezeptor, DNA).

Schwämme sind Quellen einer Vielfalt von hoch aktiven Naturstoffen; neue biotechnologische Verfahren könnten das Versorgungsproblem lösen.



Metabolom

Die Gesamtheit der Metabolite, d.h. der (nicht-polymeren) Stoffwechselprodukte eines Gewebes, einer Zelle.

Molecular Pharming

Verfahren zur Massenproduktion von Pharmazeutika mit Hilfe gentechnisch modifizierter Pflanzen oder Tiere.

Welchen Beitrag zur Lösung der Probleme kann dabei die Naturstoff-Forschung leisten? Wir wagen zu behaupten, dass die Natur in ihrem evolutionsgetriebenen Wechselspiel auf (fast) jede Fragestellung eine Antwort bereit hält. Es ist unsere Aufgabe, die Antwort zu entdecken, zugänglich zu machen und zu nutzen.

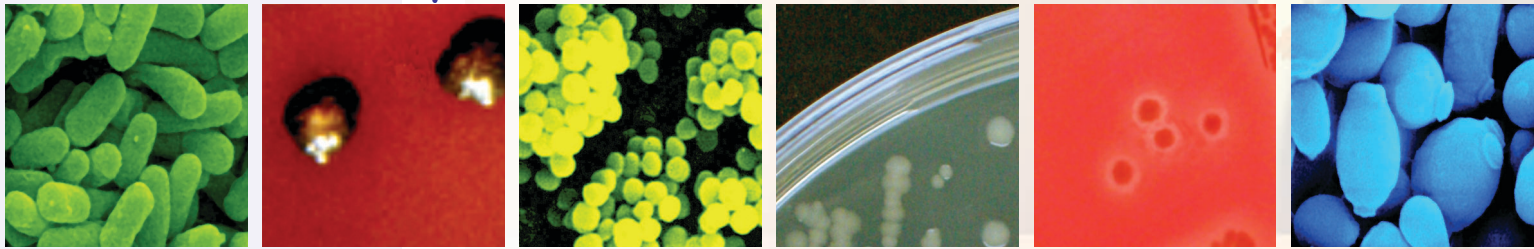
Die für Krankheiten verantwortlichen Prozesse sind letztlich auf biologische Makromoleküle und ihre funktionellen Eigenschaften zurückzuführen. Die strukturelle Vielfalt niedermolekularer Naturstoffe ist durch Evolution entstanden und wird sich weiter fortentwickeln. In Zukunft werden Molekulargenetiker und Chemiker mit neuen Methoden und Techniken stärker als bisher im Reagenzglas in diesen Prozess eingreifen

Biodiversitätsabkommen von Rio de Janeiro

Das in Rio de Janeiro am 5. Juni 1992 unterzeichnete Abkommen wurde am 30. August 1993 von der Bundesrepublik Deutschland ratifiziert. Ausgehend von der Souveränität der Staaten über ihre genetischen Ressourcen legt das Übereinkommen insbesondere folgende Ziele fest:

die Erhaltung der biologischen Vielfalt, ihre nachhaltige Nutzung und die ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus der Nutzung ergebenden Vorteile. Dazu gehören eine angemessene finanzielle Aufwandsentschädigung, der entsprechende Technologietransfer und die Berücksichtigung der Rechte an den Ressourcen. Die USA sind dem Abkommen nicht beigetreten.

Erste Methoden zur Untersuchung von komplexen Stoffgemischen ohne vorherige Chromatographie zeigen den Weg zu einer integrativen Erfassung des **Metaboloms** von einer Vielzahl von Organismen. Wenn erst einmal interessante Quellen für neue potenzielle Wirkstoffe entdeckt worden sind, wird es in Zukunft reichen, kleinste Mengen verfügbar zu haben, egal um welches Lebewesen es sich handelt. Am Ende eines miniaturisierten



und ihren Beitrag dazu leisten, dass sich für jedes beliebige Biomakromolekül, auch wenn es seine Funktion erst in Komplexen entfaltet, Interaktionspartner finden lassen, die nach Optimierung im Sinne einer Therapie eingesetzt werden können.

Mit unseren heutigen Werkzeugen und Kenntnissen stehen wir allerdings noch ganz am Anfang eines langen Weges. Ein ganz offensichtlicher Engpass für eine noch breitere Nutzung von Naturstoffen in der industriellen Wirkstoffsuche ist die Strukturaufklärung. Sie muss nach Auffinden einer biologischen Aktivität in einem unbekanntem Extrakt - aus der Mischung heraus - zielgerichtet, sicher und schnell erfolgen. Dazu müssen redundante, inaktive und toxische Stoffe sofort erkannt und für die weitere Bearbeitung ausgeschlossen werden können. In Zukunft werden Nanotechniken und automatisierte Reinigungsprozeduren dabei ihren Beitrag leisten; vor allem wird eine computerunterstützte automatische Auswertung die instrumentalanalytischen Stoffdaten aufbereiten und so die Strukturaufklärung erleichtern und verbessern.

Naturstoff-Screenings wird die chemische Struktur des Wirkstoffs bekannt sein und davon ausgehend werden durch Rückschlüsse auf die Biosynthese seine Biosynthese-Gene kloniert und heterolog exprimiert werden. Als Wirte kommen dabei zum Beispiel gentechnisch optimierte und gut zu kultivierende Mikroorganismen oder Pflanzen in Frage. Die Pflanzen sollten allerdings nicht für die Lebens- und Futtermittelherstellung eingesetzt werden (Molecular Pharming; siehe auch Kapitel 8: "Farm im Turm"). Von den wissenschaftlichen Anforderungen her wird dieser Weg möglich sein. Er würde nicht nur einen Beitrag zur nachhaltigen und Ressourcen schonenden Bioproduktion leisten, sondern auch die Leitlinien des Naturschutzes berücksichtigen. Vor einer breit angelegten Realisierung in Deutschland steht allerdings das Biodiversitätsabkommen von Rio de Janeiro, für das es in Deutschland noch immer keine Rechts- und Vertragssicherheit im Hinblick auf eine marktorientierte Nutzung von genetischen Ressourcen aus den Ländern der Dritten Welt gibt, die im Gegensatz zu Mitteleuropa über einen unvergleichlich viel höheren Artenreichtum verfügen.

In der Vergangenheit hat sich immer wieder gezeigt, dass die unmittelbar aus der Natur isolierten Strukturen nicht nur im Hinblick auf die Wirkung am Target, sondern auch im Hinblick auf andere Eigenschaften, die von entscheidender Bedeutung für die klinische Entwicklung sind, noch nicht optimal waren; dazu gehören insbesondere Parameter wie Resorption, Verteilung im Organismus, Metabolisierung und Ausscheidung sowie akute und chronische Toxizität. Für viele komplexe Naturstoffe war damit das Ende der Entwicklung erreicht, weil Strukturvariationen im Sinne einer Struktur-Wirkungsoptimierung nicht bezahlbar waren. Mit den Erkenntnissen aus der funktionellen Genomforschung werden in Zukunft jedoch über molekulargenetische Ansätze Biosynthese-Enzyme und -wege modifiziert und so auch für hochkomplexe Naturstoffe gezielt strukturelle Variationen mit maßgeschneiderten Eigenschaften generiert werden können. In Kombination mit neuen selektiveren Synthesemethoden können darüber hinaus wich-

tige funktionelle Gruppen (Pharmakophore) in bestehende Grundgerüste eingeführt werden. Automatisierte evolutive Algorithmen werden die genetische Mutation und die chemisch-synthetische Modifizierung in Richtung Wirkstoff-Optimierung unterstützen und so zu einer noch breiteren Nutzung von Naturstoffen als Leitstrukturen für die Medikamenten-Entwicklung beitragen. Am Ziel könnte eine "Biologisch-Chemische Wirkstoff-Fabrik" stehen, in der Biologen, Molekulargenetiker, Chemiker, (Bio-)Informatiker, Pharmakologen, Mediziner und Verfahrenstechniker gemeinsam in kürzester Zeit ein neues hoch wirksames und gut verträgliches Medikament zur Therapie einer bisher nicht heilbaren Krankheit zur Verfügung stellen.

.....
Christian Hertweck, Tilmann Spellig

Weiterführende Literatur

Newman, D.J., Cragg, G.M., Snader, K.M.:

"Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002", J. Nat. Prod. 66, 1022-1037 (2003)

Thiericke, R., Grabley, S.:

"Bioactive Agents from Natural Sources: Trends in Discovery and Application", in Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology 64, 101-154, Springer Verlag, Heidelberg (1999)

Grabley, S., Thiericke, R. (Eds.):

"Drug Discovery from Nature", Springer-Verlag, Heidelberg (1999)

Internetlinks

Chemical & Engineering News, "Rediscovering Natural Products":

<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8141/8141pharmaceuticals.html>

FARM IM TURM



Bauer Jürgens aktiviert den Einlass in seinen Farmturm per Chipkarte und Handscan. In der obersten von drei Etagen stehen gentechnisch veränderte Pflanzen, hauptsächlich Erbsen und Raps, mit denen Jürgens hochpreisige Enzyme produziert, die in der Industrie für komplizierte chemische Synthesen verwendet werden. In der computergesteuerten Anlage ist alles in Ordnung, die Pflanzen gedeihen prächtig. Die nächste Station des Rundgangs führt Jürgens in die darunter liegende Etage und in den aufwändig ausgestatteten Tierstall. Dort sind Schafe untergebracht, die in ihrer Milch ein wichtiges Krebsmedikament produzieren. Die Tiere sind gerade gemolken worden, und die versiegelten Gefäße werden nun gewogen und anschließend an das Biotechnologie-Unternehmen geschickt, das die Milch aufarbeiten und den Wirkstoff daraus isolieren wird. Nach einem prüfenden Blick auf die Kontrollinstrumente und die Überwachungsmonitore verlässt Jürgens den Farmturm und geht auf den offenen Ackerflächen mit den ökologisch gezogenen Gemüsen seiner anderen Arbeit nach.

Status Quo

Während in den außereuropäischen Industrienationen die Nutzung *transgener Pflanzen und Tiere* mehr und mehr Einzug in die Landwirtschaft hält, gerät Deutschland aus seiner ehemals technologischen Führungsposition immer mehr ins Hintertreffen. Die Vorbehalte der breiten Bevölkerung gegen den Anbau transgener Pflanzen für die Nahrungs- und Futtermittelproduktion sowie gegen die Nutzung transgener Tiere im Lebensmittelsektor spiegelt sich in der EU-weiten Gesetzgebung wider. Eine Kehrtwende ist derzeit nicht zu erkennen. Weltweit stiegen die mit gentechnisch veränderten Pflanzen bebauten Flächen nach Angaben der ISAAA (International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications) im Jahr 2003 um 15% auf insgesamt 67,7 Mio. Hektar weiter stark an. Führend im Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen sind die USA, Argentinien, Kanada, China, Brasilien und Südafrika. Gentechnisch veränderte Sojabohnen machten im Jahr 2003 auf einer Fläche von 41,4 Mio. Hektar bereits 55% des gesamten weltweiten Anbaus aus. Die höchsten Zuwachsraten weist gentechnisch veränderter Mais auf, der einen weltweiten Anteil von 11% erreicht. Wichtige gentechnisch veränderte Pflanzen sind außerdem Baumwolle (21% des weltweiten Anbaus) und Raps (16%). Rund 7 Mio. Landwirte in 18 Ländern bauten im Jahr 2003 gentechnisch veränderte Pflanzen an. Dank dieser Entwicklungen konnte im Jahr 2001 der weltweite Absatz von Schädlingsbekämpfungsmitteln erstmals reduziert werden, und zwar um beachtliche 7%. Ein Durchdringen des europäischen Marktes mit Produkten aus gentechnisch veränderten Organismen, kurz *GMOs*, ist praktisch unabwendbar, von der Wertschöpfung schließt sich Europa jedoch selbst aus.

Auch wenn die Vorbehalte in den kommenden Jahren abnehmen sollten, wird es nur schwer möglich sein, für Europa einen technologischen Spitzenplatz zurück zu erobern: Die Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der gentechnischen Veränderung von Pflanzen für den Lebensmittelsektor haben sich spürbar verringert. In Zukunft werden neben USA und Kanada wohl vor allem Länder wie Indien, Thailand, Bangladesch und China den Nutzen aus dem Anbau transgener Pflanzen ziehen können.

Die Vorbehalte in der Bevölkerung gelten nicht nur Lebensmitteln aus transgenen Pflanzen. Ganz allgemein begegnet man in Europa und insbesondere in Deutschland sogenannten funktionalisierten Lebensmitteln - oder "*Functional Food*" - mit Skepsis, auch wenn ernährungsphysiologische Vorteile realisiert wurden, wie zum Beispiel im Falle von pflanzlichen Ölen, deren Gehalt an gesättigten Fettsäuren reduziert bzw. deren Gehalt an fettlöslichen Vitaminen erhöht werden konnte. Es ist zu erwarten, dass Produkte nur dann Akzeptanz finden, wenn der gesundheitsfördernde Nutzen für den Einzelnen in breit angelegten medizinisch-ernährungswissenschaftlichen Studien belegt wurde (siehe auch Kapitel 6: "Der Supermarkt als Apotheke"). Es soll nicht verschwiegen werden, dass auch die im Vergleich zu Nordamerika völlig andere Struktur der Agrarflächen in Europa ganz wesentlich für die geringe Akzeptanz unter den Landwirten verantwortlich ist. Den sehr kleinen Feldern in Europa stehen riesige Landwirtschaftsflächen in den USA oder Kanada gegenüber. Solche großen Felder weisen für den Anbau von gentechnisch veränderten Pflanzen gleich zwei Vorteile auf: durch Umpflanzen mit nicht transgenen Pflanzen kann eine unerwünschte Ausbreitung transgener Samen verhindert werden. Außerdem können

Functional Food

Lebensmittel oder Bestandteile eines Lebensmittels, denen über die Zufuhr von Nährstoffen hinaus ein zusätzlicher Nutzen zugesprochen wird, der in der Steigerung des Wohlbefindens und dem Erhalt der Gesundheit liegt.

GMO

Gentechnisch veränderter Organismus.

Transgene Pflanzen und Tiere

Gentechnisch veränderte Pflanzen oder Tiere, deren Erbgut einige zusätzliche Gene enthält (i.d.R. unter fünf), welche normalerweise in dieser Spezies nicht vorkommen.



Transgener Mais
Transgener Mais sieht genauso aus wie "normaler" Mais. Der Vorteil von Bt-Mais liegt darin, dass auf das Spritzen mit giftigen Insektiziden weitgehend verzichtet werden kann und die Gefahr der Kontamination mit hochtoxischen Mykotoxinen durch Pilzbefall niedrig ist.

Golden Rice

1999 in Zürich entwickelter, gentechnisch veränderter Reis, der zusätzlich Vitamin A und Eisen enthält. Jährlich sterben 2 Millionen Menschen an Vitamin-A Mangel, vor allem Kinder erblinden. Eisenmangel ist eine der häufigsten Todesursachen bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Plantibodies

Antikörpergene werden (meist auf die wesentlichen Teile verkürzte "single variable chain fragments", scFv) in Pflanzen exprimiert, meist um preiswert größere Mengen des Antikörpers zu erhalten. Bekanntestes Beispiel ist die Produktion eines speziellen Antikörpers (IgA) in Tabak, der gegen das Oberflächenprotein des Kariesbakteriums *S. mutans* gerichtet ist und in Zahnpasten zur Kariesprävention eingesetzt werden soll.

die transgenen Pflanzen nur schwer von den "normalen" Pflanzen unterschieden werden, was ein Entwenden der hochpreisigen Pflanzen verhindert.

Sehr viel günstiger sind die Grundbedingungen für die Herstellung von Pharmazeutika oder Diagnostika in transgenen Pflanzen oder Tieren. Für zu erwartende Fortschritte in der medizinischen Vorsorge oder Therapie treten mögliche Vorbehalte zurück. Ähnliches gilt auch für die Gewinnung von neuartigen technischen Produkten, sofern der Nutzen darstellbar ist. Eine Reihe von Firmenneugründungen, deren Basis die Herstellung hochpreisiger Produkte aus transgenen Pflanzen oder Tieren ist, belegt das wachsende Interesse. Schwerpunkte der Entwicklung sind derzeit modifizierte Stärken aus Kartoffeln, sowie **Plantibodies**, Medikamente wie Interferon und Impfstoffe. Meist werden diese in Tabak oder Mais produziert. (Ma et al. Nature Reviews Genetics 4, 794-805 (2003))

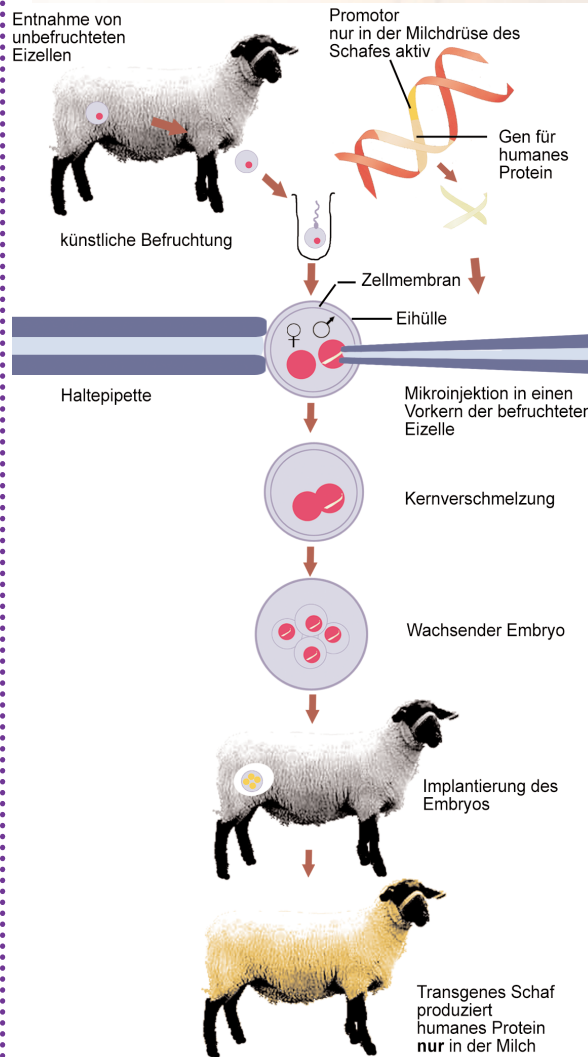
Perspektiven

Die Biotechnologie der Zukunft wird nicht nur die Industrielandschaft stark beeinflussen, sie wird zu tief greifenden Veränderungen auch in allen Bereichen der Landwirtschaft führen. Hier werden die künftigen Entwicklungen in der nördlichen und der südlichen Hemisphäre einen völlig unterschiedlichen Gang nehmen, und Europa wird sich auch weiterhin von Nordamerika unterscheiden.

Zwar sollen im Folgenden die Entwicklungsaussichten für die Industrienationen, also die Länder der sogenannten nördlichen Hemisphäre, im Vordergrund der Betrachtungen stehen, trotzdem sollen die Chancen für die Länder der Dritten Welt auch kurz angerissen werden. Für Entwicklungsländer bietet die Herstellung und Nutzung transgener Pflanzen große Potenziale auf dem Weg zur Bekämpfung des Hungers. In Anbetracht der zunehmenden Versalzung der Böden und der

Wasserverknappung bei gleichzeitig weiter steigenden Bevölkerungszahlen sind zukünftig kaum Alternativen zum Einsatz entsprechend angepasster gentechnisch veränderter Nutzpflanzen vorstellbar. (Qaim 2000) Erste Schritte in diese Richtung sind mit der Einführung von **Golden Rice** bereits getan. Ähnliche Überlegungen gelten auch für gentechnisch veränderte Nutztiere. Im Übrigen ist absehbar, dass sich nur durch den Einsatz neuer biotechnischer Verfahren für das weltweite Klima so wertvolle Biotope wie die Regenwälder überhaupt noch erhalten lassen. Insofern kommt den Industrienationen eine besondere Verantwortung bei der weltweiten Nutzbarmachung der "Grünen Biotechnologie" zu.

Die Nutzung transgener Pflanzen und Tiere wird weit über den Nahrungsmittelsektor hinaus Bedeutung gewinnen, wobei manch hohen Erwartungen aber mit Zurückhaltung begegnet werden muss. So wird zum Beispiel im Hinblick auf eine wirksame Bekämpfung von Infektionskrankheiten, insbesondere in den Ländern der Dritten Welt, immer wieder die Herstellung essbarer Impfstoffe in die Diskussion gebracht. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichen Rahmenbedingungen ist hier große Skepsis geboten: Die Einsatzmöglichkeiten sind auf orale Impfungen beschränkt, und infolge des hohen Entwicklungsaufwands ist aus



Schematische Darstellung der Produktion von transgenen Tieren

den Industrienationen eine Vielzahl von Patenten zu erwarten, mit der Konsequenz, dass die lizenzierte Produktion für ein Entwicklungsland nicht zu finanzieren sein wird.

Es ist abzusehen, dass sich die Auseinandersetzungen über die Freigabe von Patentgeschützten Medikamenten für Länder der Dritten Welt zu kostengünstigen Bedingungen zuspitzen werden. Diese Entwicklung ist der Situation für neuartige landwirtschaftliche Produkte aber nicht gerade zuträglich. Eine massive Förderung von Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der "Grünen Biotechnologie" durch die öffentliche Hand mit dem Ziel, neue pharmazeutisch relevante Produkte aus transgenen Pflanzen und Tieren den Ländern der Dritten Welt zugänglich zu machen, könnte die Situation entschärfen.

Die Industrienationen haben mit ganz anderen Problemen zu kämpfen. Der Rückgang der Bevölkerungszahlen wird den Bedarf an klassischen Agrarprodukten weiter reduzieren mit der Konsequenz, dass die Produktion von gentechnisch veränderten Lebensmitteln nur geringe Wachstumsraten aufweisen wird. In Europa liegt der Grund dafür in der weiterhin geringen Akzeptanz, in den USA und Kanada muss sich das Wachstum abschwächen, weil dort GMOs schon einen großen Anteil der Gesamtnutzfläche beanspruchen. Um wirtschaftlich überleben zu können, wird sich der Landwirt der Zukunft daher verstärkt technisch und pharmazeutisch relevanten hochpreisigen Erzeugnissen zuwenden. Die Herstellung solcher Produkte wird aller Voraussicht nach nicht auf dem freien Feld stattfinden, sondern vielmehr in abgeschlossenen Ställen oder Gewächshäusern, sogenannten **Farmtürmen**. Dies dient nicht nur der Sicherheit von Mensch und Umwelt (spielende Kinder sollten beispielsweise nicht in die Nähe eines pharmazeutischen Produktionsfeldes gelangen können), sondern der Landwirt kann so auch seine teuren Investitionen vor Missbrauch und Zerstörung schützen.

Die Bauernhöfe werden ihr Gesicht verändern und zur "Agropolis" werden. Darunter werden mehrstöckige High-Tech-Gebäude verstanden, in denen unter kontrollierten Bedingungen nicht nur Säugetiere, Pflanzen und Pilze untergebracht sind, auch bestimmte Insekten, die zur Ernährung der Tiere eingesetzt werden sollen, werden dort gezüchtet. Der Aufwand wird sich lohnen: Pflanzen, die hochpreisige Proteine exprimieren, können

Erträge von bis zu 2 Mio US\$/ Hektar erzielen. Im Vergleich zu industriellen Fermenter-Anlagen, deren Investitionskosten schon bei einer 1000 Liter-Anlage im Bereich von 2 Mio. Euro liegen, sind Farmtürme relativ preiswert zu errichten. Schon heute sind eine Reihe von Tieren und Pflanzen

Das Gesicht der Bauernhöfe wird sich verändern

So sollen bereits drei Ziegen den Bedarf eines neuen Malaria-Mittels für ganz Afrika produzieren können.

Transgene Tiere werden vor allem als Produzenten hochwertiger Pharmazeutika, die nur in relativ geringen Mengen benötigt werden, Anwendung finden. Die Vorteile des Expressionssystems Tier sind:

- i) Unabhängigkeit vom Klima,
- ii) geringes Risiko einer unbeabsichtigten Weiterverbreitung und
- iii) die theoretische Möglichkeit eines direkten Einsatzes der Produkte im Menschen (zum Beispiel für Organspenden).

Allerdings haben tierische Expressionssysteme auch wesentliche Nachteile: So besteht potenziell ein Infektionsrisiko für den Menschen (zum Beispiel BSE), und das Klonen transgener Tiere ist auch, rein wissenschaftlich gesehen, nicht unproblematisch, wie das Klon-Schaf Dolly gezeigt hat: Dolly zeigte schon frühzeitig typische Alterskrankheiten wie Arthritis und starb schon im Alter von 6,5 Jahren (normalerweise werden Schafe 12 Jahre alt).

Transgene Pflanzen stehen im Vergleich zu transgenen Tieren für ein erheblich breiteres Produktspektrum zur Verfügung. Neben Proteinen und Peptiden können in transgenen Pflanzen auch neuartige **Sekundärstoffe** produziert werden. Sekundärstoffe sind niedermolekulare Natur- und Wirkstoffe, die als Phytopharmaka aus dem Arznei- und Heil-



Transgener Apfel: Von der Blüte bis zur Reife werden Äpfel ca. 13 mal gespritzt. Äpfel wie dieser tragen ein Gen, das den Befall durch Pilze verhindern soll.

Farmturm

auch Agropolis genannt. In einem abgeschlossenen System werden verschiedene Agrarprodukte "industriell" produziert. Durch die Kombination Pflanzen/Tiere/Pilze etc. fallen keine Transportkosten an, die Energiebilanz ist im Vergleich zu flächendeckendem Anbau besser.

Metabolic Engineering

Zielgerichtete Rekombination des genetischen Materials für Stoffwechsel- und Regulatorproteine zur Optimierung der Stoffproduktion bzw. um Substanzen mit verbesserten Eigenschaften zu erhalten.

Sekundärstoffe

Produkte des Sekundärstoffwechsels, die nur in ganz bestimmten, meist ausdifferenzierten Zellen vorkommen, für die Zelle selbst entbehrlich sind, aber für den Organismus als Ganzes nützlich sein können (z.B. Blütenfarbstoffe).

Transgene Erbsen eignen sich hervorragend zur Produktion von hochpreisigen Proteinen oder Pharmazeutika, wie z.B. Interferon.



Autotrophie

Pflanzen und andere autotrophe Organismen können im Gegensatz zu heterotrophen Tieren oder Pilzen allein mit CO₂, Mineralien, Wasser und Sonnenlicht alle von ihnen benötigten organischen Substanzen bilden.

Gene Silencing

Wird eine Gensequenz mehrfach in ein Genom integriert, führt dies i.d.R. dazu, dass das entsprechende Gen komplett inaktiviert wird, also kein Expressionsprodukt mehr nachweisbar ist.

Diese transgene Rose muss nicht mehr mit hochgiftigen Insektiziden und Fungiziden behandelt werden, wie dies bei normalen Schnittblumen oft der Fall ist.



Glykosylierung

Bindung von Polysaccharidketten an Proteine, diese werden dann Glykoproteine genannt.

Markergene

Markergene werden meist zusammen mit dem zu transformierenden Gen eingebracht und dienen zur Kontrolle der Transformation, da sie dem Organismus eine leicht erkennbare Eigenschaft vermitteln. Das Produkt eines Markergens kann bestimmte Resistenzen verleihen (sog. Selektionsmarker) oder auf eine andere Weise anzeigen, dass der Wirt transformiert wurde.

Promotoren

DNA-Bereiche, an die das Enzym RNA-Polymerase bindet und mit der Transkription des zugehörigen Gens beginnt.

Zelluläres Targeting

Transport von Proteinen in bestimmte Organellen einer Zelle.

mittelangebot nicht wegzudenken sind (siehe auch Kapitel 7: "Krank? Schwamm drüber!"). Durch den Einsatz hochempfindlicher analytischer Techniken wird die Bedeutung von Sekundärstoffen in pflanzlichen Nahrungsmitteln, insbesondere in Gemüse und Obst, immer offensichtlicher. Durch **Metabolic Engineering** könnten in Zukunft maßgeschneiderte Produkte ("Functional Food") angeboten werden (siehe auch Kapitel 6: "Der Supermarkt als Apotheke"). Daneben können Pflanzen durch eingebrachte Fremdgene auch mit völlig neuen Eigenschaften ausgestattet werden. Schon jetzt gibt es erste Pflanzen, die technisch nutzbare Polymere produzieren oder zur Entgiftung belasteter Böden einsetzbar sind.

Pflanzen werden aufgrund ihrer **autotrophen Eigenschaften** als effiziente umweltfreundliche Bioreaktoren wachsende Bedeutung erlangen und die Industrielandschaft nachhaltig verändern. Sie werden so der petrochemischen Industrie Konkurrenz machen, denn viele Stoffe, die heutzutage aus Erdöl gewonnen werden, können bald umweltfreundlicher und mindestens ebenso preisgünstig auf dem Feld produziert werden. Die Zukunft hat uns schon eingeholt, wie zum Beispiel die Entwicklung eines Ersatzstoffes für Autobenzin aus Mais zeigt. Ganz generell haben Pflanzen für die Herstellung technischer Produkte eine Reihe von Vorzügen: Sie sind energetisch vorteilhaft und umweltfreundlich und lassen sich für die Gewinnung einer Vielzahl von chemisch unterschiedlichen Strukturklassen nutzen, wie zum Beispiel diverse niedermolekulare Substanzen, Polysaccharide oder Peptide.

Im Gegensatz zur Nutzung transgener Tiere, die dem Tierschutzgesetz unterliegen, gibt es bei transgenen Pflanzen keine ethischen Konflikte, und es besteht auch kein Infektionsrisiko für den Menschen. Durch den kontrollierten Anbau in Farmtürmen kann auch ein mögliches Risiko der Belastung durch Pilzgifte stark minimiert werden.

Die Beispiele und Ausführungen sollen deutlich machen, dass die Landwirtschaft der Zukunft erhebliches Umdenken erfordert, dafür aber eine Vielzahl von Chancen bietet. Die Technologie-Basis ist heute prinzipiell vorhanden, die Schwierigkeiten liegen jedoch häufig im Detail. So stellt die Transformation von Pflanzen prinzipiell keine Schwierigkeiten dar, wohl aber die Regeneration zu sta-

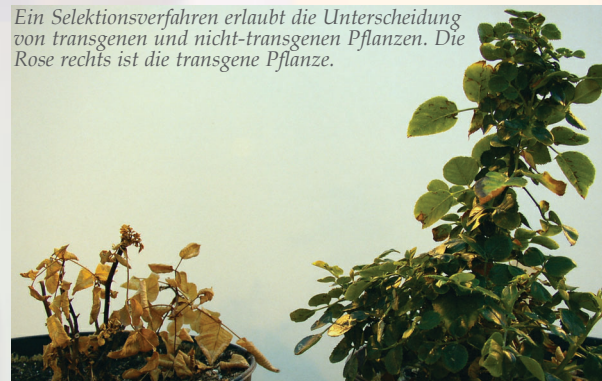
bil transgenen Organismen. Oft werden daher Tabak oder Kartoffeln zur Gewinnung rekombinanter Proteine herangezogen, weil mit ihnen einfache und effiziente Regenerationssysteme verfügbar sind. Allerdings sind Tabak oder Kartoffeln nur sehr bedingt geeignet, da sie nicht zu den proteinreichen Pflanzen gehören und giftige Sekundärstoffe wie Nicotin oder Solanin das Endprodukt verunreinigen können. Andererseits erfordert die Nutzung geeigneterer Bioreaktoren wie Erbsen, Bananen und anderer proteinreicher Pflanzen noch einen erheblichen Forschungsaufwand.

Als besonders kritisch hat sich die Verfügbarkeit geeigneter **Promotoren** und **Markergene** erwiesen. Selbst **konstitutive Promotoren** sind nicht in ausreichendem Maße vorhanden. Sollen beispielsweise ganze Stoffwechselwege modifiziert werden, wie dies für alle nicht peptidischen Produkte erforderlich ist, bedarf es wegen des **Gene Silencing** sogar mehrerer verschiedener Promotorsequenzen. Auch sind die Mechanismen des **zellulären Targetings** sowie des **Glykosylierungs-Pathways** viel zu wenig verstanden. Sie sind die Schlüssel zu einer schnellen und einfachen Isolierung von hochreinen (glykosylierten) Proteinen. Schließlich muss die Aufreinigung einfacher und effizienter werden, um auch Massenprodukte kostengünstig bereitstellen zu können.

...und die Folgen

Die Chancen, die sich aus der Entwicklung und Nutzung maßgeschneiderter transgener Pflanzen und Tiere ergeben, werden in Europa insbesondere das Bild von Landwirtschaft und chemischer Industrie stark verändern. In der Landwirtschaft werden weiterhin Flächen stillgelegt und renaturiert werden. Die "industrielle" Produktion ist eher für den Großbauern interessant, während der Kleinbauer die weiter steigende Nachfrage nach Erzeugnissen aus dem integrierten Anbau bedient. De facto wird ein neuer Berufsstand

Ein Selektionsverfahren erlaubt die Unterscheidung von transgenen und nicht-transgenen Pflanzen. Die Rose rechts ist die transgene Pflanze.



entstehen: Der Beauftragte für Biologische Sicherheit, der den Bauern beim Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen berät und unterstützt.

Für die chemisch-pharmazeutische Industrie werden Produkte aus Pflanzen eine ernstzunehmende Konkurrenz. Dies gilt insbesondere für hochpreisige Pharmazeutika und Diagnostika, aber auch für technische Enzyme. In der Folge werden im Bereich der chemischen Produktion sicherlich große Umstrukturierungen unumgänglich sein, da teure und oft umweltbelastende Anlagen nicht mehr nachgefragt werden. Dies könnte mit einem Verlust von Arbeitsplätzen verbunden sein. Allerdings kann so der CO₂-Ausstoß, ein immer

wichtiger werdender Kostenfaktor, gesenkt werden. Im Bereich der Verarbeitung und Qualitätskontrolle ist mit der Schaffung von neuen Arbeitsplätzen zu rechnen.

In den Entwicklungsländern werden vor allem gut ausgebildete Kleinbauern von der Herstellung und Nutzung gentechnisch veränderter Organismen profitieren, aber nur, wenn sie den Zugang zu diesen Technologien erhalten.

.....
Thomas Reinard

Weiterführende Literatur

Jahresbericht 2001/2002 des Industrieverbandes Agrar e.V. (www.iva.de)

The Production of Recombinant Pharmaceutical Proteins in Plants. Ma et al. Nature Reviews Genetics 4, 794-805 (2003)

M. Qaim: Effizienz- und Verteilungswirkungen gentechnischen Fortschritts in der Landwirtschaft der Entwicklungsländer. Zentrum für Entwicklungsforschung (ZEF), Universität Bonn (2000)

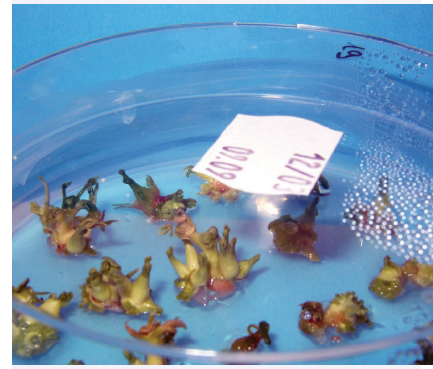
Internetlinks:

Transgen:
<http://www.transgen.de>

The Pew Initiative on Food and Biotechnology, University of Richmond:
<http://pewagbiotech.org/>

Molecular Farming, Protein Products for the Future:
<http://www.molecularfarming.com/>

International Service for the Acquisition of Agribiotech Applications (ISAAA):
<http://www.isaaa.org>



*Erbsenkali:
Nach der Transformation müssen aus den Pflanzenstückchen wieder ganze Pflanzen (hier: Erbsen) regeneriert werden. Dieser Vorgang kann mehr als ein Jahr beanspruchen.*



BIO TECH NOLOGIE

GANZ
GROSS!

Betriebsleiter Schulz steht auf der Verlade rampe der Fabrik und überwacht die Anlieferung der biogenen Rohstoffe. Grasschnitt, Laub und andere pflanzliche Reststoffe werden abgekippt und wandern direkt weiter zur enzymatischen Verzuckerung. In der riesigen Multifunktionsanlage werden die Rohstoffe bei fast 100 Grad Celsius von Extremozymen hydrolysiert und die freigesetzten Zucker anschließend durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt. Dann werden sie in die unterschiedlichen Produktionseinheiten gepumpt. Hier entstehen große Mengen an Grundchemikalien wie Aceton, Butanol oder Ethanol, das vorwiegend als Kraftstoff Verwendung findet. Die Verfahren weisen gegenüber den früheren auf Rohölbasis eine ganze Reihe von Vorteilen auf. Auch die Herstellung von Spezialchemikalien ist in den letzten Jahren immer interessanter geworden. Mit Hilfe von gezielt dafür konstruierten Enzymen lassen sich immer kompliziertere chemische Synthesen durchführen und hochpreisige Produkte herstellen. Das Unternehmen konnte vor wenigen Monaten sogar die weltweit erste Anlage zur enzymatischen Halogenierung in Betrieb nehmen. Die Firma hat aber nicht nur verschiedene Innovationspreise, sondern auch einen bedeutenden Umweltpreis erhalten. Denn dank der intelligenten Synthesepaltung können fast alle ihre Produkte in der Natur schnell und umweltfreundlich abgebaut werden.

Status Quo

In der chemischen Industrie ist die Bedeutung der so genannten Weißen Biotechnologie, der Einsatz biotechnologischer Verfahren wie Biokatalyse und Ganzzellbiotransformation in den letzten Jahren stetig gestiegen. Ihr Potenzial als ökologisch vorteilhafte und dabei auch ökonomisch erfolgversprechende Technologie steht in vielen Bereichen außer Frage. Bei Stoffwandlungen mit einer kompletten Neuorganisation des Kohlenstoffskelettes in einem verfahrenstechnischen Schritt zeigen Biokatalysatoren (Enzyme oder ganze Zellen) ihre Stärke, und das mit einer hohen **Regio- und Stereoselektivität** bei niedrigen Temperaturen und Normaldruck. Diese Vorteile kombiniert mit hohen Raum-Zeit-Ausbeuten, vergleichsweise preiswerten, nachwachsenden Ausgangstoffen sowie einer oftmals besseren Umweltverträglichkeit der Prozesse haben dazu geführt, dass die Anzahl der in der Industrie genutzten biokatalysierten Prozesse auf ca. 130 gestiegen ist.

Die meisten der bisher mit Biokatalysatoren hergestellten Produkte sind hochpreisige Feinchemikalien und Spezialitäten, die meist in kleineren Produktionseinheiten für einen Weltmarktbedarf von bis zu einigen 1000 Tonnen pro Jahr produziert werden.

Jedoch ist zu erwarten, dass die Weiße Biotechnologie in Form des Einsatzes von **Biokatalysatoren** auch bei der Produktion von Massenchemikalien in Zukunft stärkeres Gewicht gewinnt. Schon jetzt werden weltweit Bioreaktoren mit 500 m³ Größe (und mehr) zur Herstellung von Massenprodukten wie

dem Geschmacksverstärker L-Glutamat, dem Futterzusatzstoff L-Lysin, der Antibiotikaherstellung, der Vitaminproduktion oder der Erzeugung von Zitronensäure und Milchsäure eingesetzt. Allerdings wurde die Beschränkung auf die natürlich zur Verfügung stehenden **Enzyme** bisher als die große Einschränkung in der Entwicklung effizienter biokatalytischer Verfahren in der Industrie angesehen. Aus diesem Grund haben verschiedene Chemie-Firmen das **Genom** interessanter Biokatalysatoren wie z.B. *Corynebacterium glutamicum* - einem für die Aminosäureproduktion bereits seit 1957 bekannten Bakterium - zusammen mit entsprechend spezialisierten Partnern entschlüsselt. Die gewonnenen Informationen über den Stoffwechsel und die darin involvierten Enzymsysteme sollen zur Optimierung der biotechnischen Aminosäure-Produktion genutzt werden. Spezialfirmen für Sequenzanalysen sind umfangreiche Kooperationen mit führenden Life Science Unternehmen eingegangen. Diese Kooperationen sollen Grundlagen für neue biokatalytische Industrieprozesse liefern, beispielsweise für die Biotransformation von Methan zu Methanol als Baustein in der Petrochemie.

Ingenieuren, die früher klassischerweise den Bau großer Chemie-Produktionsanlagen durchführten, kommt dabei heutzutage immer mehr die Aufgabe zu, die kleinen lebenden Biokatalysatoren (Mikroorganismen) quantitativ zu verstehen. In enger Zusammenarbeit mit Molekularbiologen und mit detaillierter Kenntnis der zugrunde liegenden Biochemie, liegt es an ihnen, z.B. Reaktionsgeschwindigkeiten in den lebenden Zellen zu berechnen, die nicht direkt erfassbar sind, um

Biokatalysatoren / Enzyme

Enzyme sind Proteine mit einer spezifischen räumlichen Anordnung der Aminosäureketten, die ein aktives Zentrum ausbilden, an dem Reaktionen katalysiert ablaufen können. Sie werden auch als Biokatalysatoren bezeichnet.

Genom

Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzlich Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen vorliegt.

Regio- und Stereoselektivität

Die Eigenschaft von Enzymen, Reaktionen nur an bestimmten Stellen in Molekülen durchzuführen und dabei nur eine von mehreren möglichen Varianten herzustellen.

DNA-Shuffling-Techniken

ermöglichen die schnelle Erstellung neuer Gensequenzen durch Mischung und Kombination bereits vorhandener Gensequenzen.

Error-prone-PCR

Die Vermehrung (Amplifizierung) einzelner Gene oder Genabschnitte, wobei bewusst Fehler in den Kopiervorgang "eingebaut" werden, um so eine Vielzahl unterschiedlicher Genprodukte mit unterschiedlichen und eventuell verbesserten Eigenschaften zu erhalten.

Extremophile

sind die Überlebenskünstler unter den Mikroorganismen. Ihr Milieu sind z.B. das kochende Wasser der Geysire, ätzende Sodaseen, hohe Drücke im Tiefseegraben oder die Salzseen.

Fermentationstechnik

Technische Nutzung von Mikroorganismen oder anderen Zelltypen zur Produktion von Zellen oder Zellprodukten. Die Fermentationstechnik umfasst alle Methoden und Apparate zur Durchführung des Produktionsprozesses.

Punktmutationen

Bei Punktmutationen ist eine Base in der DNA gegen eine andere ausgetauscht, was zu veränderten oder gänzlich fehlenden Genprodukten führen kann.

Überkritisches CO₂

Bei hohem Druck und hoher Temperatur wird Kohlendioxid überkritisch. Es nimmt Eigenschaften sowohl des gasförmigen als auch des flüssigen Aggregatzustandes an und befähigt dadurch Enzyme zu besonderen katalytischen Leistungen.



Die Aufarbeitung von Enzymen stellt einen wichtigen Schritt zum Aufbau neuer industrieller Biotransformationen dar

so zusammen mit anderen Experten mögliche Reaktionsengpässe in dem Biokatalysator zu entdecken und zu eliminieren. In Anbetracht der mehreren Hundert bis Tausend parallel ablaufenden Reaktionen allein in einem einfachen Bakterium wie *Escherichia coli*, ist dies offensichtlich keine leichte Aufgabe. Jedoch, das Ziel lohnt sich:

Der weltweite Marktanteil biotechnologischer Verfahren im Bereich der Feinchemikalien wird seitens der Industrie auf 50 Mrd. US\$ geschätzt (Gesamtvolumen 800 Mrd. US\$). Für weitere 200 Mrd. US\$ seien Potenziale in der Forschung vorhanden, die innerhalb der nächsten 10 bis 20 Jahre in der Industrie umgesetzt werden. Beispiele hierfür sind die biotechnische Produktion von Ascorbinsäure (Pilotanlage in Betrieb genommen) oder die Produktion von Methoxyisopropylamin (Industrieanlage mit 2.500 t/a). Erst kürzlich hat ein Unternehmen die *E. coli* basierte Produktion von 1,3-Propandiol als Ausgangsstoff zur Kunststoffherstellung im Maßstab mehrerer zehntausend Tonnen angekündigt. Wie aber muss eine optimierte Prozessführung aussehen, die es schafft, Produktivitäten zu erreichen, wie sie bisher nur in der klassischen chemischen Industrie üblich sind. Welche Anstrengungen sind zu bewältigen, um die im Eingangstext beschriebene "Bioraffinerie" wirklich aufbauen zu können? Welche neuen Enzymsysteme müssen nutzbar gemacht werden und welche Anforderungen sind an die Prozesstechnik zu stellen?

Perspektiven

Verschiedene Schätzungen gehen davon aus, dass es 6.000 - 7.000 Enzyme gibt, von denen ungefähr 3.000 in ihrer Funktion beschrieben worden sind. Interessanterweise werden bis-

her nur etwa 130 dieser Enzyme isoliert oder als Bestandteil ganzer Zellen industriell genutzt. Von diesen ist die Mehrzahl mikrobiellen Ursprungs, da mikrobielle Enzyme in der Regel stabiler sind als ihre entsprechenden Analoga in Tieren oder Pflanzen. Besonders robuste Enzyme für den industriellen Einsatz sind aus **Extremophilen** zu erwarten, die sich an lebensfeindliche Milieus (Geysire, Sodaseen, Mittelozeanischer Rücken usw.) angepasst haben.

Beispielsweise ließe sich durch den Einsatz von regioselektiven Halogenasen eine wirtschaftlich sehr interessante Alternative zur herkömmlichen Halogenchemie aufbauen. Wie viele eindrucksvolle Experimente mit z.B. Lipasen und Oxygenasen zeigen, lassen sich durch **Punktmutationen, DNA-Shuffling-Techniken, Error-prone-PCR** etc. Toleranz und Spezifität von Enzymen modulieren. Durch ungewöhnliche Umgebungen, wie nicht-wässrige Lösemittel oder **überkritisches CO₂**, lässt sich das Katalysepotenzial von Biokatalysatoren ganz neu beeinflussen und verändern.

Diese neuen molekularbiologischen Methoden werden es erlauben, neue Biokatalysatoren zu entwickeln, die "klassische" chemische Reaktionen ersetzen werden.

Im Mittelpunkt zukünftiger Entwicklungen von Bioprozessen steht ein optimiertes Reaktordesign, welches bessere Raum-Zeit Ausbeuten des Prozesses ermöglichen und die korrekte räumliche Anordnung der beteiligten biologischen Komponenten garantieren soll. In natürlichem Umfeld sind Zellen oder Enzymkomplexe in ein komplexes Regelwerk eingebettet. Regelstrukturen halten einerseits die Funktionalität innerhalb der Zellen aufrecht. Andererseits existieren Regelstrukturen, die das Zusammenwirken der Zellen in einem Verband organisieren und gegebenenfalls in die gewünschte Richtung treiben.

Seit den Anfängen der **Fermentations-** und Enzymtechnik hat sich in der Reaktortypentwicklung wenig getan. Natürlich wurden Verbesserungen und Optimierungen hinsichtlich diverser Kriterien durchgeführt (z.B. Belüftung, Sterilität), doch lassen sich alle Variationen mit einem unterschiedlichen Übe-

reinstimmungsgrad auf den Rührkessel- oder Rohrreaktor zurückführen. Im Grunde bestand und besteht auch keine Notwendigkeit bei submersen Kulturen bzw. **Immobilisaten** davon abzuweichen. Doch es treten zunehmend Prozesse in den Vordergrund, bei denen die biologischen Komponenten in einem räumlichen Geflecht assoziiert sind. Nur in dieser Struktur werden die gewünschten Transformationen durchgeführt bzw. entstehen die Zellverbände, auf die man abzielt. Es entstehen **Biofilme** um die Aufwuchskörper. Diese Filme führen aber im Vergleich zu submersen Kulturen zu Veränderungen der Stoff- und Wärmetransportcharakteristika, denen im Prozessdesign und in Prozessführung Rechnung getragen werden muss. Die Lage wird darüber hinaus noch komplizierter, wenn der entstehende Zellverband eine bestimmte Geometrie aufweisen muss. Die dafür verwendeten Reaktortypen müssen dann selbst in ihrer räumlichen Gestaltung darauf abgestimmt sein und den Aufbau dieser Geometrie fördern. Hinsichtlich der Produktion des Zielprodukts müssen sie die Zellen optimal mit Nährstoffen versorgen, wobei dies nicht immer mit einer maximalen Wachstumsrate gekoppelt ist.

Das bedeutet, dass es nicht einen Reaktor von der Stange gibt, sondern die Reaktoren sowohl auf den Metabolismus der Zelle als auch auf die gewünschte Geometrie abgestimmt werden müssen. Es müssen Reaktorschablonen



Moderne Bioreaktoren ermöglichen die nachhaltige Produktion von Grund- und Feinchemikalien

ähnlich einem Baukastensystem entstehen, die zielgerichtet auf die Prozessgröße hin optimiert werden. Neben dem Kopieren natürlicher Vorbilder und der Definition im Experiment treten vor allem modellunterstützte Verfahren in den Vordergrund. Mittels numerischer Simulation (CFD, computational fluid dynamics) lassen sich verschiedene Geometrien im Rechner auf ihre Tauglichkeit hin prüfen. Ähnlich der Simulation von Crashtests in der Automobilindustrie können so aufwändige und zeitraubende experimentelle Designs vermieden werden. Dies eröffnet völlig neue und notwendige Wege im Reaktordesign. Durch den Einsatz von Mini- und Mikroreaktoren wird es möglich sein, großtechnische Prozesse im kleinen Maßstab abzubilden und numerische Simulationen zu verifizieren.

Neben einem auf den jeweiligen Bioprozess angepassten Reaktordesign ist auch die Regelung des Prozesses ein wesentlicher Faktor. Bis auf wenige summarische Prozessgrößen, wie pH-Wert, Temperatur und Sauerstoff können biochemische Leitkomponenten heute nicht geregelt werden. Durch die Einbeziehung neuer Prozessgrößen, die Veränderungen im Metabolismus **in statu nascendi** reflektieren, wie Wärmeproduktion, Veränderungen elektrischer Wechselfelder, Fluoreszenz usw. wird es gelingen, Variationen, Instabilitäten und Fehlverläufe zu vermindern. Ein festgelegtes Prozessdesign wird aber umso wichtiger, denn immer mehr Produkte erfordern die Einstellung eines definierten Stoffwechselzustandes. Nur wenn es durch die Prozessgestaltung und durch die Prozessführung gelingt, die Zellen in diesen Metabolismus zu führen und zu halten, lassen sich effektive Transformationen der Zielgrößen erreichen. Das Arbeiten wird zudem erschwert, wenn poly- oder omnipotente Zellen mit dem Potenzial der Zelldifferenzierung vorliegen. Hierbei werden durch die Adaption auf die Milieubedingungen gänzlich neue Zelleigenschaften provoziert. So besteht in den nächsten Jahren eine bedeutende Aufgabe darin, Regelkreise technisch so aufzubauen, dass Stoffwechselwege gezielt eingestellt und beibehalten werden können. Nur so kann es gelingen, Ziel- und Wirksubstanzen, die insbesondere für therapeutische Zwecke entwickelt werden, wirtschaftlich zu produzieren.

Bisherige Prozessentwicklungen gehen in der Regel empirisch vor bzw. werden durch leichte Abwandlung bestehender Prozesse konstruiert. Im Labor erzielte Ergebnisse können aber oftmals im Produktionsmaßstab nicht re-



Screening nach neuen Funktionen oder Verbindungen als Ausgangspunkt neuer Verfahrensentwicklungen

Biofilme

Auf Oberflächen angesiedelter "Rasen" aus einer Vielzahl verschiedener Mikroorganismen.

Immobilisate

Beim technischen Einsatz werden Zellen oder Enzyme oftmals an Oberflächen (Träger) fixiert (immobilisiert). Diese Immobilisate erleichtern die Handhabung der eingesetzten Enzyme im Hinblick auf bessere Abtrennung von Produkten etc.

in statu nascendi

Im Zustand der Bildung.

Metabolismus

Gesamtheit aller biochemischen Reaktionen in der Zelle zum Abbau (Katabolismus) der energiereichen Substrate (z.B. Kohlenhydrate), der damit verbundenen Energieumwandlung/-gewinnung, und zum Aufbau (Anabolismus) zelleigener Bausteine (z.B. Aminosäuren) für das Zellwachstum.

Omnipotente Zellen

Ur-Zellen, die sich zu (fast) jeder beliebigen Zellsorte ausdifferenzieren können.

Screening

Durchmuern von groÙen Mengen.

Up- und Downscaling

MaÙstabsvergrößerung oder -verkleinerung von Produktionsverfahren. Das ist in der Regel eine schwierige Aufgabe, da sich bei der Veränderung der Dimensionen eines Reaktors auch zumeist das Oberflächen/Volumen -Verhältnis ändert. Als Folge wird häufig ein veränderter Stoff- oder Energietransport beobachtet, welcher eine neue Auslegung des Verfahrens bedingt.

produziert werden oder die Zellen stellen gar ein vollständig anders Produkt her. Ein besseres Verständnis der Vorgänge im **Up- und Downscaling** (d.h. innerhalb der Maßstabsübertragung) ist daher unerlässlich. Welche Veränderungen können sich hier durch den Einsatz effizienterer Modellierungsverfahren ergeben? Ist man bisher in der Lage, den Verlauf einzelner Partikel oder die Sauerstoffverteilung im Reaktor zu simulieren, werden uns in 20 Jahren wahrscheinlich Rechnerkapazitäten zur Verfügung stehen, die es ermöglichen, den Fluss der Moleküle im Reaktor, die Stoffwechselaktivität der Zellen bzw. die Aktivität der Enzyme und das Downstreamprocessing vorab im Rechner zu simulieren. Das Upscaling wird dann zum "Baukasten" im Rechner. Was passiert, wenn die Sauerstoffzufuhr erhöht, oder die Symmetrie des Begasungsbodens verändert wird? Funktioniert Weizenkleie als Substrat in dem kontinuierlichen Reaktor genauso gut wie die teure Glucose? Die Rechner gestützte Symbiose zwischen Reaktortechnik und Stoffflussanalyse gibt die Antworten in wenigen Sekunden. Eine besondere Herausforderung stellt das Engineering von "enzymatischen Kaskaden" dar, d.h. von mehrstufigen, von verschiedenen Enzymen katalysierten Wegen, die zur Synthese komplexer Chemikalien führen.



Moderne Analyseverfahren unterstützen die Entwicklungen in der Bioverfahrenstechnik

Innovative Methoden der Maßstabsübertragung setzen ein sehr genaues, quantitatives Verständnis der Stoffwechselvorgänge in den Mikroorganismen - unseren Biokatalysatoren - voraus. Z.B. ist es wichtig zu wissen, wie sich unterschiedliche Sauerstoff- und Substratverteilungen - so genannte Gradienten, die typischerweise in einem mehrere 100 m³ großen Bioreaktor auftreten - auf den Stoffwechsel auswirken. Kommt es zur vollständigen Umstellung des Stoffwechsels, weil die Zellen sich vielleicht konsequent an die neuen Bedingungen anpassen? Oder werden vielleicht nur einzelne Reaktionsschritte hin zum gewünschten Produkt beeinträchtigt, was die Produktionsleistung verringert und vielleicht die Herstellung unerwünschter Nebenprodukte erhöht? Diese Fragen sind von enormer Bedeutung für die erfolgreiche Planung zukünftiger Produktionsprozesse auf Basis des Wissens, das meist aus einfachen Laborexperimenten stammt. Schließlich will jeder Investor sein Geld sinnvoll anlegen, d.h. die

Vorhersagen für den großen Produktionsprozess sollen so genau wie möglich sein, um unliebsame Überraschungen zu vermeiden und die Produktion zügig starten zu können. Andererseits stellt die Maßstabsübertragung nicht nur an das Upscaling, sondern auch an das Downscaling hohe Anforderungen. Auf diese Weise können in einer sehr frühen Phase der Prozessentwicklung - der so genannten **Screening**-Phase - potenzielle Produktionsstämme bereits unter Produktionsprozessähnlichen Bedingungen getestet und bewertet werden. Auf diese Weise können verschiedene Erfolg versprechende Stammkonstrukte von den kooperierenden Molekularbiologen zur Verfügung gestellt und gleichzeitig - d.h. parallel - in Mikroreaktoren (ml-Maßstab) charakterisiert werden. Dies würde die gezielte Selektion genau der Produktionsstämme ermöglichen, die für den technischen Produktionsprozess am besten geeignet sind, was natürlich sehr viel unnötige Arbeit in späteren Entwicklungsschritten vermeidet und gute

Erfolgsaussichten für den "Großprozess" garantiert.

In 20 Jahren werden wir somit in der Lage sein Prozesse bedeutend schneller aus dem Labor heraus in den industriellen Alltag zu bringen. Probleme im Reaktordesign und der Prozessführung können vorab im Rechner behoben werden. Die selektive Durchführung einzelner Prozesse in Mini- und Mikroreaktoren wird eine schnelle Maßstabsvergrößerung durch Parallelisierung anstelle von Veränderungen der Reaktordimensionen ermöglichen. Neues Reaktordesign und neue Prozessführungsstrategien werden verbesserte Produktqualität und -quantität liefern - insbesondere bei massivem Forschungsausbau des oft vernachlässigten *Downstreambereiches*.

Für den Verbraucher resultiert daraus eine Vielzahl neuer Produkte, da die hohen Prozessentwicklungskosten drastisch reduziert werden können und somit für den Hersteller ein Anreiz geschaffen wird, eine breitere Produktpalette anzubieten. Durch das effiziente Prozessdesign wird sich die Weiße Biotechnologie mit der Biokatalyse und -transfor-

mation weitreichend in der chemischen Industrie durchsetzen. Nachhaltiges Wirtschaften ist somit nicht mehr nur ein modisches Schlagwort sondern wird zur gelebten Wirklichkeit. Durch dezentrale Produktion von Gefahrstoffen in Mini- und Mikroreaktoren an dem Ort des Einsatzes werden Gefährdungspotenziale durch Lagerung und Transport minimiert. Der Einsatz der eingangs erwähnten Zellsysteme und Enzyme eröffnet völlig neue Produktionswege, die überwiegend auf nachwachsenden Rohstoffen beruhen. Ein weiteres Ziel liegt in der Etablierung von "grünen" Kreislaufprozessen, bei denen optimalerweise keine ungewünschten Abfallprodukte mehr entstehen. Dadurch ergibt sich ein massiver Abbau der Umweltbelastungen, sei es in Bezug auf Treibhausgase oder giftige Halogenchemie.

.....
 Thomas Becker, Andreas Liese, Thomas Maskow,
 Axel Schippers, Ralf Takors, Roland Ulber,

Weiterführende Literatur

A. Liese, K. Seelbach und C. Wandrey (2000), Industrial Biotransformations, VCH-Wiley, Weinheim

T. Dingermann, Gentechnik und Biotechnik, Lehrbuch und Kompendium, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1999

Internetlinks

InformationsSekretariat Biotechnologie:
<http://www.i-s-b.org>

Firmenatlas Biotechnologie (Deutschland):
<http://www.i-s-b.net/firmen/sme.htm>

European Federation of Biotechnology:
<http://www.efbweb.org>

Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie:
<http://www.vci.de/dib/start.asp?bhcp=1>

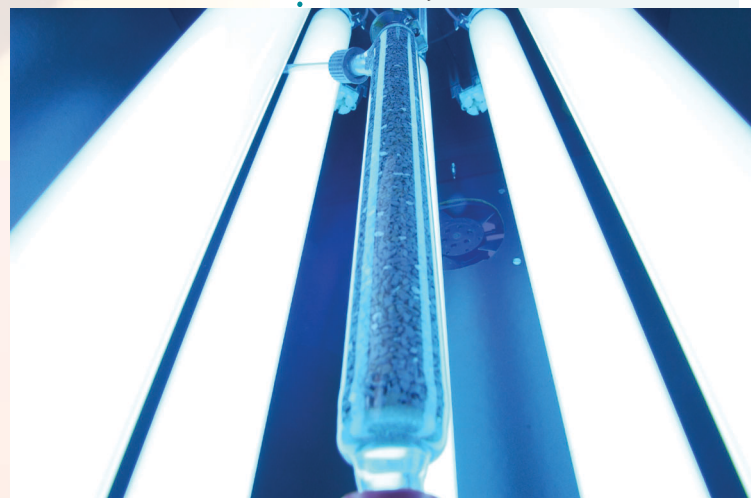
BMBF Förderprogramme Biotechnologie:
<http://www.fz-juelich.de/ptj/index.php?index=40>

European Association for Bioindustries:
<http://www.europabio.org>

Downstreambereich

Bezeichnet hier die Arbeiten im Anschluss an die fermentative Herstellung eines Produkts, im Wesentlichen seine Reinigung.

Das Downstream-Processing der Endprodukte ist einer der zentralen Schritte moderner Bioverfahrenstechnik





AM KLEINER KLEINSTEIN

Der Nanokosmos -
eine Dimension mit
Zukunftspotenzial

*"There is plenty of
room at the bottom"*
(Richard P. Feynman,
Physik-Nobelpreis-
träger)

Die Nanotechnologie, ein neuartiger Forschungszweig, der der frühen Vision von Richard Feynman entspricht, befasst sich mit Objekten am unteren Ende der Längenskala. Die Erforschung und Anwendung von Systemen und Technologien auf der Basis atomarer und molekularer Strukturen haben in den letzten Jahren auch in den biologischen Disziplinen eine große Bedeutung erlangt. Die Nanobiotechnologie kombiniert biologische Prinzipien mit physikalischen und chemischen Verfahren, um gezielt nanoskalige Bausteine mit spezifischen Funktionen und neuen Eigenschaften zu gewinnen. Hierbei geht es um Phänomene und Lösungen an der Schnittstelle der unbelebten mit der belebten Natur. Die Entwicklung biobasierter Verfahren, die die Nutzung biologischer Bausteine und Systeme einschließt, die Herstellung biokompatibler Materialien und Bauelemente und die Nutzung von Nanotechnologien zur Unterstützung biotechnologischer Prozesse verleiht der Nanobiotechnologie einen besonderen Querschnittscharakter.

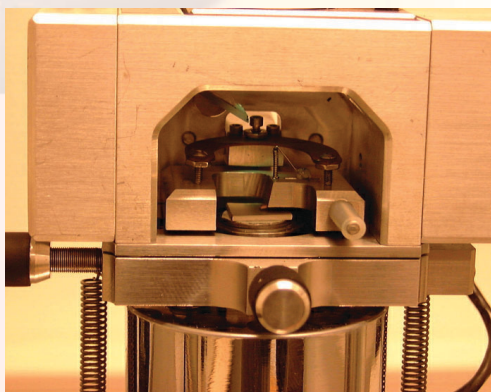
Status Quo

Nanobiotechnologie ist zu einem Schlagwort geworden. Zwar können sich nur wenige unter dem Begriff etwas Konkretes vorstellen oder ihn gar definieren; erwartet wird aber in oft nebulöser Weise eine Revolution unseres zukünftigen Alltags mit zum Teil utopisch anmutenden Vorstellungen. Sogar maßgeschneiderte Maschinen, die auf Knopfdruck in kürzester Zeit direkt aus den Elementen jedes beliebige Produkt anfertigen und sich selbst replizieren können, werden diskutiert - das Raumschiff Enterprise lässt grüßen. Ganz real ermöglicht die Nanotechnologie aber schon heute die Entwicklung winzigster Bausteine mit spezifischen funktionalen Eigenschaften bis hinunter auf die Ebene einzelner Moleküle. Strukturen auf der Nanometer-Ebene sind mit dem bloßen Auge längst nicht mehr zu erkennen, weil sie kleiner sind als die Wellenlänge des Lichts. Zur Veranschaulichung: Ein Nanometer-großer Partikel und ein Fußball verhalten sich in ihrer Größe wie der Fußball zur Erde.

Fast unbemerkt von der Öffentlichkeit halten erste Produkte aus der Nanobiotechnologie und ganz allgemein der Nanotechnologie schon Einzug in unseren Alltag. Ultradünne Beschichtungen, oft nur einen Nanometer dünn, gehören dazu. Es gibt Brillengläser, die nicht mehr beschlagen, Fenster, die nicht mehr geputzt werden müssen, Fassaden, die Schmutz abweisen oder Teppiche, von denen auch Rotwein mühelos entfernt werden kann. Grundlage hierfür ist ein Anti-Haft-System aus der Natur, das unter dem Namen Lotus-Effekt bekannt ist und für die Oberflächenbeschichtung genutzt wird. Das Geheimnis ist dabei nicht etwa eine glatte Oberfläche, sondern ganz im Gegenteil: Winzige Erhebungen machen die Oberfläche rau und sorgen dafür, dass die Kontaktflächen minimiert sind, so

dass Schmutzpartikel leicht abgespült werden können.

Biologische Wachstumsprozesse lassen funktionelle Materialien mit den unterschiedlichsten Eigenschaften entstehen, wie z.B. Gewebe, Knochen oder Zähne. Dem Aufbau dieser natürlichen Materialien und Strukturen liegt das Prinzip der Selbstorganisation von einzelnen Molekülen unter genau definierten Randbedingungen zugrunde. Solche spontanen Ordnungsprozesse sind in der Biologie allgegenwärtig. Technisch nutzt man heute bereits Phänomene, die bei der Bildung von Zellmembranen beobachtet werden können. Zellmembranen bestehen, vereinfacht gesagt, aus einer ultradünnen **Lipid-Doppelschicht**, in die eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine eingebaut ist. Bei Bakterien organisieren sich die etwa 500.000 **Zellhüllen-Proteine** der Membran lokal ständig neu, um neue Protein-Bausteine in das vorhandene Gitter aufzunehmen, Poren zu bilden oder andere definierte Eigenschaften anzunehmen. Es gibt heute technische Filtrationsmembranen mit Poren im Nanometer-Bereich, die sich von solchen mikrobiellen **S(urface)-Schichten** ableiten, und auch funktionalisierte Membranen, die Proteine mit katalytischen Eigenschaften eingebaut haben. Die von biologischen Zellmembranen abgeleiteten Strukturen können weiter



Rastertunnelmikroskop

Lipide / Lipid-Doppelschicht

(von griech.: lipos = Fett, Öl)
Sammelbezeichnung für langgestreckt aufgebaute Zell-Inhaltsstoffe mit sogenanntem Kopf- und Schwanz-Teil und wasserabweisenden Eigenschaften. Lipide können sich aufgrund der für sie typischen Strukturen und Eigenschaften spontan so zusammenlagern, dass die Schwanz-Enden (wasserabweisend) zueinander zeigen und die polaren Kopf-Gruppen an den Oberflächen sitzen.

S-Schichten oder S-Layer

(“surface layer”)
Monomolekulare “halb-kristalline” Anordnungen von Protein-Untereinheiten auf der Oberfläche vieler Bakterien.

Zellhüllen-Proteine

Proteine, die die Lipidschichten von Zellmembranen durchspannen und mit einem Ende aus der Zelle herausragen, während das andere Ende im Zellinneren liegt. Sie können sich “schwimmend” in den Lipidschichten bewegen und haben wichtige Funktionen für die Weiterleitung von Signalen aus der Umgebung in die Zelle hinein.

Biominalisation

Bildung von anorganischen Festkörpern innerhalb oder an der Oberfläche von biologischen Systemen.

Bionik

Aus Biologie und Technik (oder Elektronik) abgeleiteter Begriff, der nicht ganz eindeutig definiert ist. Bionik bezeichnet hier die Fachrichtung, die sich mit der Übertragung von biologischen Funktionsprinzipien und -systemen auf technische oder medizinische Anwendungen beschäftigt. So sind tragfähige technische Konstruktionen (Bauwerke) z.B. nach dem Vorbild von Kieselalgen und Insektenflügeln entstanden.

Mikrotubuli

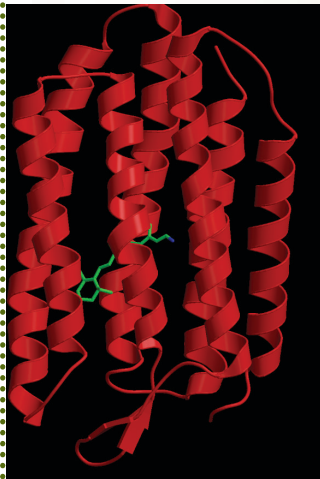
Zylinderförmig mit einem "Plus"- und einem "Minus-Pol" angeordnete Protein-Polymere, die aus Untereinheiten von Tubulin bestehen und einen wichtigen Bestandteil des Cytoskeletts bilden. Sie spielen eine Rolle bei der Zellteilung und dienen in Verbindung mit Kinesin als "Kabel" zum Transport von Organellen innerhalb der Zelle, aber z.B. auch von Lipid-umhüllten Teilchen, sogenannten Vesikeln, entlang von Nervenzell-Strängen.

Photosynthese

Prozess, bei dem durch Sonnenlicht aus Kohlendioxid und Wasser Kohlenhydrate (Zucker) und Sauerstoff entstehen. Lichtenergie wird also in chemische Energie umgewandelt. Nicht nur grüne Pflanzen und Algen, sondern auch eine Reihe von sogenannten phototrophen Bakterien sind in der Lage, über Photosynthese den für den Menschen lebensnotwendigen Sauerstoff zu produzieren.

Tabakmosaikvirus

Weltweit verbreitetes Virus mit einer sehr regelmäßigen helicalen Struktur, dessen Länge ca. 300 nm und dessen Durchmesser ca. 18 nm beträgt. Das Tabakmosaikvirus infiziert Pflanzen, aber keine Menschen oder Tiere.



Kristallstruktur von Bakteriorhodopsin

stabilisiert und funktionalisiert werden. Proteine können beispielsweise so in Lipid-Hüllen verpackt werden, dass sie auch unter Bedingungen funktionieren, unter denen sie normalerweise zerstört würden. Ionenkanal-Proteine lassen sich in biomimetische Membranen einfügen und ermöglichen dann ein druckabhängiges Öffnen und Schließen der Membran.

Winzige biologische Objekte wie z.B. **Mikrotubuli** oder das **Tabakmosaikvirus** können als Trägermaterial oder Formgeber genutzt werden. Eingebracht in Metallsalz-Lösungen, eignen sie sich zur Herstellung von metallischen Nanokörpern wie "Drähten" oder "Röhren", die als Bauelemente in der Mikroelektronik Anwendung finden können. Ausgehend von Virus-Strukturen, die sich durch Selbstorganisation bilden, können durch gentechnische Modifizierung einzelner Bausteine Funktionalitäten eingeführt werden, die wiederum neue Vernetzungsmöglichkeiten bieten und sich zu neuartigen Kompositmaterialien zusammenschlagen. Auch für die Medizin eröffnen Teilchen in Nanometer-Größe neue Anwendungsgebiete. So konnte gezeigt werden, dass Nanopartikel mit besonderen Oberflächeneigenschaften und einem Durchmesser zwischen zehn und einigen Hundert Nanometern nicht nur jede beliebige Zellmembran passieren, sondern auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Als Nanofähren können sie so in Zukunft Wirkstoffe wie z.B. wichtige therapeutische Proteine, die eigentlich nicht resorbiert werden, besser an ihren Wirkort bringen.

Das biologisch kontrollierte Kristallwachstum, die **Biominalisation**, ist eines der faszinierendsten Beispiele der Natur, die zur Bildung von nanostrukturierten Materialien führen. Die Aufklärung der zugrunde liegenden Prinzipien birgt eine große Vielfalt an Möglichkeiten für die technische Nutzung. Biominalisation führt in der Natur nicht nur zur Bildung von Knochen und Zähnen, sondern auch zu filigranen Silikat-haltigen Strukturen wie den Gerüsten von Kieselalgen oder den Schalen von Muscheln und Schnecken. In der Regel handelt es sich dabei um Kom-

positmaterialien, die in ihren Eigenschaften spezifisch angepasst sind. Sie bestehen aus selbst organisiert wachsenden bioorganischen Polymeren wie Proteinen und Lipiden als Gerüst und den darin gebildeten anorganischen Kristallen. In ihren Eigenschaften übertreffen sie oftmals das, was bei technischen Polymeren durch chemische Synthese erreichbar ist. Dies gilt für Eigenschaften wie Bruchzähigkeit und Härte ebenso wie für Eigenschaften, die den Einsatz in der Medizin ermöglichen, oder für die Optimierung von Gewicht und Materialverbrauch. Die Biominalisationsforschung interessiert sich im Rahmen der **Bionik** auch für die Aufklärung und Übertragung der nanoskaligen Strukturprinzipien auf technische Funktionssysteme.

Abgeleitet von den Prozessen der Biominalisation lassen sich in Bakterien auch magnetische Nanopartikel, so genannte Magnetosomen, herstellen. Sie zeichnen sich durch große Formenvielfalt und eine strukturelle Perfektion aus, die für vergleichbare anorganisch erzeugte Materialien unbekannt ist. Es konnte schon gezeigt werden, dass sich durch Einbringen von magnetischen Nanopartikeln in Krebsgewebe die entarteten Zellen gezielt zerstören lassen, und zwar durch lokale Erwärmung in einem Magnetfeld (Magnetflüssigkeitshyperthermie). Weiterhin wird darüber diskutiert, dass magnetische Nanopartikel einmal zu Festplattenspeichern mit gigantischen Kapazitäten weiterentwickelt werden könnten. Nanopartikel haben aber auch ohne magnetische Funktion zukunftsweisende Eigenschaften. So könnten sie als biologische Nanoreaktionsgefäße genutzt werden sowie zu verbesserten Zahnersatzmaterialien oder zu künstlicher Knochensubstanz führen.

Mit der **Photosynthese** hat die Natur ein Verfahren zur Gewinnung von chemischer Energie aus Sonnenlicht geschaffen, das in seiner Effizienz unerreicht ist. Photosynthetische Prozesse findet man nicht nur bei Pflanzen, sondern auch bei Mikroorganismen.



Nanobeschichtungen können dazu beitragen, Stoffe schmutz- und wasserabweisend zu machen (Lotus-Effekt)

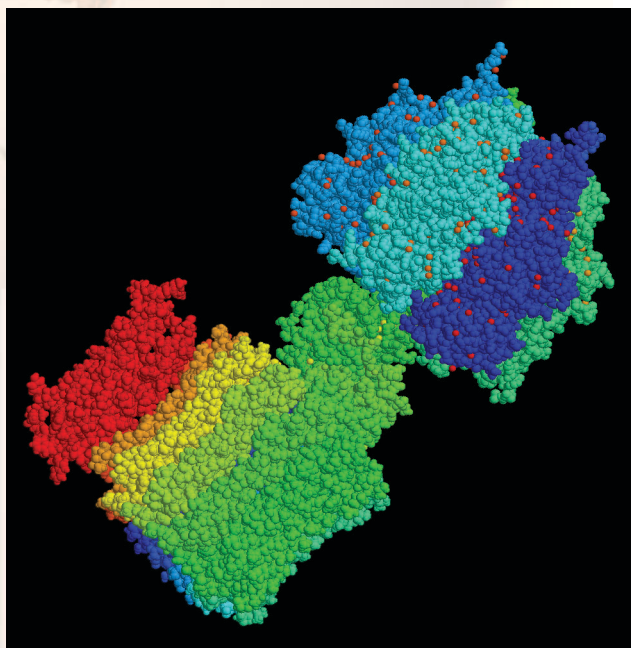
Bakteriorhodopsin, ein dem menschlichen Sehpurpur verwandtes Protein aus Halobakterien, ist an solchen Prozessen beteiligt. Es verändert seine Farbe von lila nach gelb, wenn es bestrahlt wird. Diese photochromen Eigenschaften lassen sich mit gentechnischen Methoden gezielt beeinflussen, so dass Bakteriorhodopsin als leistungsfähiges Material für optische Anwendungen genutzt werden kann, insbesondere für die holografische Mustererkennung und Interferometrie. Die Innovationen, die sich ausgehend von Bakteriorhodopsin für die Zukunft abzeichnen, sind außerordentlich interessant. So wird an der Herstellung von optischen Datenspeichern mit extrem hoher Kapazität gearbeitet. Bakteriorhodopsin kann aber auch einen Beitrag zur Fälschungssicherheit leisten. Durch gentechnische Veränderung konnte eine Variante hergestellt werden, deren Eigenschaften zu neuartigen Sicherheitspigmenten für Tinten und Druckfarben führen. Der Bakteriorhodopsin-typische Farbwechsel von lila im unbelichteten Zustand zu blassgelb bei Energiezufuhr kann mit bloßem Auge wahrgenommen werden und benötigt keine aufwendigen Detektionsgeräte. Hält man beispielsweise ein Originaldokument mit dem Sicherheitspigment unter eine Schreibtischlampe, reicht die Lichtenergie aus, um die lila Farbe zu gelb verblassen zu lassen. Auch ein Kopiervorgang löst den Wechsel zu blassgelb aus, und während beim Originaldokument im Dunkeln wieder der Wechsel zu lila erfolgt, bleibt die blassgelbe Farbe in der Kopie erhalten. Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass die Bakteriorhodopsin-Forschung in Deutschland ihren Anfang genommen hat.

Bakteriorhodopsin kann außerdem als photochemisch aktive Komponente, eingelagert in die Membran eines Liposoms, in Kombination mit so genannten **ATPasen** zur Produktion von **ATP** verwendet werden. Mit diesem System wird Licht direkt in chemische Energie umgewandelt. Auch auf dem Weg zu Nanomotoren sind die ersten Schritte bereits getan, und neben dem Schlüsselbaustein ATPase spielt Bakteriorhodopsin bei der Konstruktion eines funktionsfähigen Rotationsmotors wieder eine wichtige Rolle. Das Funktionsprinzip wurde von Bakterien abgeschaut, die sich mit Hilfe von Geißeln und Rotationsbewegungen von etwa 12.000 Umdrehungen pro Minute fortbewegen können.

Das Protein ATPase ist mit einem Durchmesser von nur 10 nm das kleinste bekannte Motorsystem. Es gliedert sich in mehrere Unter-einheiten: Je drei alternierende a- und b-Untereinheiten sind als Ring angeordnet und sorgen für die katalytische Aktivität. In den Ring eingelassen, liegt als g-Untereinheit der sich drehende Rotorstab, an den das Rotorblatt gekoppelt ist. Die Bakteriengeißel kann dabei als Rotorblatt nicht nur durch andere filamentöse Proteine wie zum Beispiel ein **Actin**-Filament (Durchmesser 5 nm, Länge 1-4 nm) ersetzt werden. Inzwischen ist es auch gelungen, den Propeller aus metallischem Nickel zu fertigen, wobei Längen in der Größenordnung von 1 400 nm realisiert wurden. Besonders faszinierend ist, dass die Drehrichtung des Rotationsmotors abhängig von der katalytischen Reaktion ist. Wie alle Enzym-katalysierten Reaktionen ist die Bildung von ATP reversibel: Wird ATP synthetisiert, dreht sich der Rotorstab im Uhrzeigersinn, wird ATP hydrolysiert, kehrt sich die Drehrichtung um. Sichtbar machen lässt sich die Bewegung des Rotationsmotors über **rastersondenmikroskopische Techniken** verbunden mit Laser **Imaging Methoden**. Um den Motor mit Energie zu versorgen, wurde die ATPase zusammen mit Bakteriorhodopsin als gekoppeltes System in **Liposomen** eingebaut. Auch über Untersuchungen dazu, wie der Motor geschaltet werden kann, wurde berichtet, ohne dass dafür bislang aber befriedigende Lösungen existieren.

Auch Linearmotoren auf Protein-Basis konnten schon verwirklicht werden. Beim Actin-Myosin-System, das für die Muskelforschung große Bedeutung hat, bildet das Actin die

ATP-Synthase, aus Untereinheiten gebildet



Actin

Ein Protein, das in allen höheren Zellen vorkommt und in polymerer Form als Actin-Filament in Wechselwirkung mit Myosin bei der Bewegung einzelner Zellen oder bei der Muskelbewegung eine Rolle spielt. In vielen Zellen ist Actin das am häufigsten vorkommende Protein: Die Skelettmuskelzellen von Wirbeltieren bestehen z.B. zu ca. 20% aus Actin.

ATP

Abkürzung für das kleine Molekül Adenosin-triphosphat. Es ist der hauptsächliche Energieträger aller lebenden Zellen.

ATPasen

Große Gruppe von Enzymen, die den Energieträger ATP unter Abspaltung eines Phosphat-Restes hydrolysieren. Eine Untergruppe der ATPasen, die ATP-Synthasen, die bei höheren Zellen in den Mitochondrien sitzen, sind wichtiger Bestandteil der Atmungskette und produzieren den Energieträger ATP. In Bakterien sind sie z.B. für die Rotation der Geißeln zuständig. (Die ATP-Synthase wird auch F0F1-ATPase oder F-ATPase genannt.)

Bakteriorhodopsin

Photochromes Membranprotein aus dem halotoleranten Archaeon ("Archaeobakterium") *Halobacterium halobium*. Bakteriorhodopsin vermittelt im Rahmen der Photosynthese der Halobakterien die Umwandlung von Licht in chemische Energie.

Imaging Methoden

Computerverfahren, die digitale Informationen in Bilder umsetzen (auch Bild-gebende Verfahren genannt). So können z.B. Bewegungen von Makromolekülen im Zellinneren sichtbar gemacht werden.

Rastersondenmikroskopische Techniken

Mikroskopische Techniken, die Nanometer-große Teilchen bzw. Strukturen sichtbar machen und über eine Nadel Atome und Moleküle bewegen (manipulieren) können.

Kinesin

Kinesin ist wie Myosin ein sogenanntes Motorprotein, das in Lipid-Hüllen eingeschlossene Zellbestandteile transportieren kann und bei der Zellteilung eine wichtige Rolle spielt. Die für die Bewegung erforderliche Energie wird durch Hydrolyse von ATP gewonnen.

Liposomen

Teilchen, die eine wässrige Umgebung mit einer Lipid-Doppelschicht umschlossen halten. Sie haben meist eine kugelige Form und können Durchmesser von etwa 50 nm bis zu 1 µm aufweisen bei einer Wandstärke von rund 5 nm.

Myosin

Ein hochmolekulares Protein, das zusammen mit Actin wichtigster Bestandteil von Muskelproteinen ist.

Transportschiene (S) und das Myosin das Motorprotein (M), während beim Mikrotubuli-Kinesin-System die Mikrotubuli die Schienenfunktion wahrnehmen und das **Kinesin** die Motorfunktion innehat. Das Linearmotor-Prinzip soll im Folgenden am Beispiel Mikrotubuli (S) - Kinesin (M) kurz erläutert werden. Kinesine besitzen einen langen Molekülschwanz, der an ein Transportgut wie ein Vesikel oder eine Oberfläche gekoppelt werden kann, sowie ein meist doppelköpfiges Vorderteil, das an einen Mikrotubulus bindet. Schlüsselmolekül für die Bewegung ist wiederum ATP, das an der Kinesin-Kopfgruppe aufgenommen und hydrolysiert wird. Die dabei frei werdende Energie führt über die Lösung einer Bindung zu einer Konformationsänderung des Kinesins. Bei der Konformationsänderung vollzieht das Kinesin eine Hebelbewegung, die zu einem Transportvorgang am Mikrotubulus führt. Kinesin bewegt sich dabei mit Schritten von ca. 8-16 nm am Mikrotubulus entlang. Für eine technische Umsetzung und Nutzung des Transportsystems werden derzeit zwei Alternativen untersucht:

- i) Kinesin-Moleküle werden auf einer Oberfläche immobilisiert und transportieren Mikrotubuli bzw.
- ii) Mikrotubuli werden auf einem Substrat fixiert, und Kinesin-beschichtete Teilchen wandern an den immobilisierten Mikrotubuli entlang.

Einfacher zu handhaben ist die erste Anordnung, denn Kinesin lässt sich sehr viel besser und gezielter immobilisieren als Mikrotubuli, so dass auch nanostrukturierte Oberflächen verwirklicht werden können. Kinesin kann aber auch statistisch verteilt aufgebracht werden. Da sich die Mikrotubuli auf der Kinesin-Schicht regellos bewegen, können so mit Hilfe von Fluoreszenz-Markierung der Mikrotubuli Materialien topografisch kartiert werden. Die

Oberflächenanalyse mit fluoreszierenden Motorproteinen könnte zu einem der ersten marktfähigen Produkte und Verfahren auf diesem Gebiet führen.

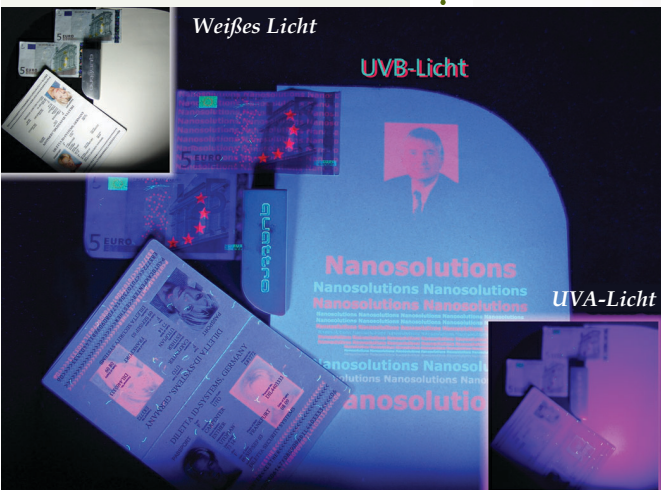
Nicht nur Proteine, auch Nukleinsäuren sind wertvolle Bausteine für nanobiotechnologische Funktionssysteme. Die Natur nutzt sie als überlegene Datenspeicher und -prozessoren mit unglaublichen

Kapazitäten und Fähigkeiten für die Speicherung und Weitergabe von Erbinformation bei allen Lebewesen. Die Speichereigenschaften der DNA verbunden mit ihrer Fähigkeit zur Doppelstrangbildung (Hybridisierung) und anderen Selbstorganisationsprozessen machen die DNA zum Hoffnungsträger insbesondere auf dem Gebiet der Informations- und Kommunikationstechnologien. DNA und andere funktionelle Biomoleküle werden dabei nicht nur als elektronische oder optoelektronische Bauelemente gesehen, sondern eben auf Grund ihres Selbstorganisationsvermögens auch als Konstruktionshilfen. DNA hat sich als unverwüstlicher Datenspeicher erwiesen: Während sich Computerbänder aus den 50er Jahren schon heute kaum noch lesen lassen, ist die älteste bekannte, identifizierte und analysierte DNA, nämlich die eines in Bernstein eingeschlossenen Insekts, 125 Millionen Jahre alt. Dass sich DNA als digitaler Speicher von Computerdaten eignet und dabei sicher verschlüsselt werden kann, wurde bereits bewiesen. Dies eröffnet einen Weg zum DNA-Computing.

Ausblick

Der amerikanische Physiker K. Eric Drexler steht als der vielleicht wichtigste Protagonist der Nanotechnologien schon lange im Blickpunkt der Öffentlichkeit. Insbesondere in Europa, wo den Nanotechnologien mehr Skepsis als in den USA entgegengebracht wird, ist er bis heute teilweise heftig umstritten. Drexler hält es für möglich, dass eines Tages Nano-Roboter, so genannte Assembler, gebaut werden können, die Atom für Atom alles herstellen können, was der Mensch so braucht - und noch mehr, nämlich andere Roboter und Maschinen, die - vom Menschen unbeeinflusst - selbstständig und "intelligent" handeln können. Die von Drexler schon 1997 gegründete Firma, die von vielen als die Wiege der Nanotechnologie betrachtet wird, widmet sich jedenfalls nach wie vor und allen Skeptikern zum Trotz der Entwicklung seines Assemblers. Es wird sich auch lohnen haben, wenn letztlich "nur" so etwas wie ein Nano-Roboter herauskommt, der als "Chirurg zum Schlucken" die Blutbahnen von Ablagerungen frei hält. Außerdem hat es die US-amerikanische Forschung zum großen Teil Drexler zu verdanken, dass ihre Regierung enorme Fördermittel für die Nano(bio)technologie zur Verfügung stellt, allein im Jahr 2002 um die 500 Mio. US\$.

Nanopartikel in Spezialtinte eröffnen neue Möglichkeiten für die Fälschungssicherheit von Dokumenten. Unter bestimmtem UV-Licht beginnen die Nanopartikel zu leuchten.



Bei der Diskussion um die Gentechnik war in Deutschland über viele Jahre hinweg eine ungleiche Gewichtung von Chancen und Risiken zu beobachten. Die Chancen wurden oft klein geredet, hypothetische Risiken dagegen aufgebauscht. Wissenschaftler und Industrie müssen nun gemeinsam darauf achten, dass dies nicht auch den Nanotechnologien widerfährt. Auch hier lassen sich beunruhigende Szenarien konstruieren: Herstellungsprozesse laufen aus dem Ruder und unsere Umwelt wird mit "freigesetzten" Nanopartikeln vergiftet; oder gezielt hergestellte Nanopartikel finden, mit den giftigsten Materialien beladen, direkt den Weg in unseren Körper, ohne von Zellmembranen abgehalten zu werden. Solche Überlegungen müssen überall dort ernst genommen werden, wo sie nicht jeder wissenschaftlichen Grundlage entbehren.

Allerdings lassen sich eben auch ganz andere Szenarien denken. Dann geht es darum, nicht mehr putzen zu müssen, weil alle Oberflächen im Haushalt (auch die Fenster) mit dem Lotus-Effekt ausgestattet sind, Glas keine Kratzer mehr bekommt, Kleider keine Flecken mehr annehmen, für jede Witterung und jede körperliche Tätigkeit die entspre-

chende Funktions- und Schutzkleidung zur Verfügung steht, Gebrauchsgegenstände nicht mehr rosten oder anderweitig verschleifen, verbeulte Autos sich selbst reparieren und vieles andere mehr. Wir werden an jedem Ort der Erde Informationen abrufen und senden können, werden mit Nanofähren Medikamente gezielt und ohne Nebenwirkungen direkt an ihren Wirkort schleusen, Implantate durch Überziehen mit ultradünnen Schichten besser verträglich machen und krank machenden Bakterien und Viren das Überleben erschweren oder sogar unmöglich machen.

Die Vorteile, die Nano(bio)technologie in unseren Alltag bringt, werden in vielen Anwendungsbereichen überzeugen. Wichtig wird sein, ob wir in Deutschland die wirtschaftlichen Chancen, die auch mit einem erheblichen Umbruch in den traditionellen Industriebranchen einher gehen werden, wirklich nutzen wollen.

.....
Bernd Rehm, Dirk Schüler

Weiterführende Literatur

Georgescu, V. und Vollborn, M.: "Nanobiotechnologie als Wirtschaftskraft", Campus Verlag, Frankfurt/M. (2002); mit übersichtlichen Hinweisen zu weiterführender Literatur und Links.

VDI-Technologiezentrum: "Nanobiotechnologie I: Grundlagen und technische Anwendungen molekularer, funktionaler Biosysteme", Technologieanalyse im Auftrag des BMBF, Düsseldorf, ISSN 1436-5928 (2002)

Drexler, K.E., Peterson, Ch. und Pergamit, G.: "Unbounding the Future: The Nanotechnology Revolution". Quill, New York (1993)

Internetlinks

Internet Seiten von VDI-Technologiezentrum, PTJ und BMBF:

<http://www.nanobio.de>

Nanotechnologie-Seiten der EU:

<http://www.cordis.lu/nanotechnology>

Informationen zu Kompetenzzentren und Netzwerken in Deutschland:

http://www.nanobionet.de/frame_start.htm

Startseite der US amerikanischen National Science Foundation zu den Nanowissenschaften:

<http://www.nsf.gov/home/crssprgm/nano/start.htm>



**D
U
R
B
L
I
C
K
H
M
I
T
S
Y
S
T
E
M**

Wieder einmal Schmuddelwetter und Grippezeit; Herr Müller fühlt sich matt und abgeschlagen. Er geht zur nächstgelegenen Apotheke, wo er für wenige Cent einen Messstreifen erhält, auf dem sich immobilisierte Antikörper für verschiedene Viren befinden. Er befeuchtet den Messstreifen mit einem Tropfen Speichel, und schon nach wenigen Minuten zeigen Farbausschläge den Virustyp an, der die Infektion verursacht hat. Vom Apotheker erhält er umgehend ein wirksames Gegenmittel.

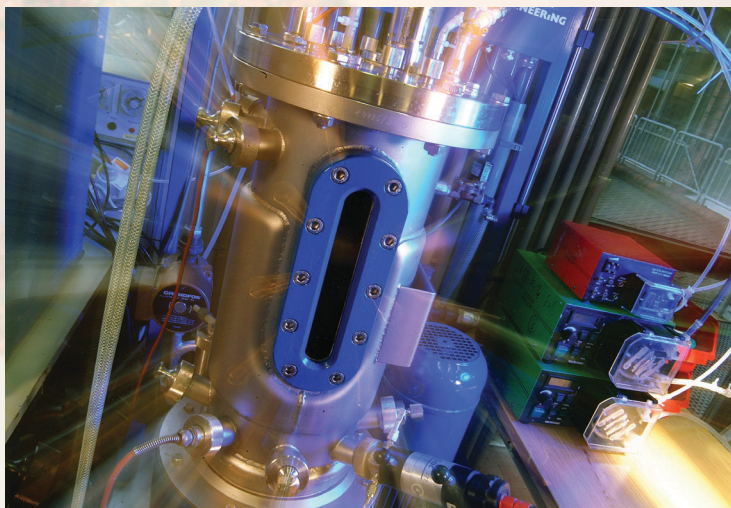
Währenddessen bereitet seine Gattin zu Hause das Mittagessen vor. Die Farbe der fritierten Kartoffeln gefällt ihr dabei ganz und gar nicht, viel zu braun für ihren Geschmack. Sie hält einen kugelschreibergroßen Optosensor an die Kartoffeln, und tatsächlich ist die Acrylamid-Konzentration viel zu hoch. Sie ärgert sich, hätte sie eben doch die neue gentechnisch verbesserte Sorte aus dem Supermarkt mitnehmen sollen. Immerhin hat sie noch genügend Auswahl an anderen Lebensmitteln im Kühlschrank - ein kurzer Blick auf die Farb-Verderbnis-Sensoren zeigt ihr, dass mit diesen alles in Ordnung ist.

Von der Black Box zum transparenten Prozess

Biologische Prozesse mit biologischen Prinzipien kontrollieren - das macht uns die Natur mit einer unglaublichen Präzision, Zuverlässigkeit und Vielfalt seit Jahrtausenden vor - und das auf engstem Raum mit kleinsten Strukturen. Dass es funktioniert, wissen wir also. Es geht nun nur darum, diese Prinzipien in technisch anwendbare analytische Systeme umzusetzen, die robust, spezifisch und präzise sind und ein breites Anwendungsspektrum bedienen können. Ein vermeintlich leichtes Unterfangen, da es sicherlich für jede zu analysierende Substanz irgendeine reagierende Zelle oder eine spezifische enzymatische bzw. immunologische Reaktion gibt. Ziel muss es aber sein, diese Reaktionen zu verstehen und so weiter zu verarbeiten, dass sie für unsere analytischen Zwecke nutzbar sind.

Biosensoren bestehen immer aus drei Komponenten: biologische Erkennungseinheit, Signalwandler (Transducer) und elektrische oder optische Ausleseeinheit. Durch die Interaktion von Molekülen mit den Rezeptoren der biologischen Erkennungseinheit entstehen Signale, die der Signalwandler in elektrisch oder optisch verarbeitbare Impulse umwandeln muss. Hervorgerufen werden die Signale durch Änderung von speziellen Parametern wie elektrische Ladung, Lichtabsorption, Brechungsindex oder Schichtdicke. Diese Biosensoren kennzeichnet ihr einfacher Aufbau: Sie haben eine deutlich kürzere Analysezeit als konventionelle Analysensysteme und sie erreichen durch biologische Schlüssel-Schloss Erkennung eine deutlich höhere Sensitivität und Selektivität als chemische Sensoren. Darüber hinaus eignen sie sich für automatisierte Verfahren in der industriellen Praxis. Dafür müssen sie allerdings sterilisierbar sein.

Status Quo



20 L - Bioreaktor

Einige bioanalytische Verfahren, meist unter Verwendung von Enzymen, werden - auch in der Industrie - schon lange eingesetzt. Neuere Techniken mit hohem Anwendungspotenzial stellen immunchemische Nachweise, die Polymerase-Ketten-Reaktion ((PCR) oder die **DNA-Chip**technologie dar.

Das Prinzip, biotechnologische Methoden in der Analytik einzusetzen, ist alt. Man denke nur an die

Antikörper

Eiweißstoffe, die von Zellen des Immunsystems gebildet werden und in der Lage sind, an Fremdstoffen (Antigene) mit sehr hoher Spezifität anzudocken und diese unschädlich zu machen.

Biosensor

Aufbau, in dem eine biologische Erkennungseinheit (z.B. ein Enzym, ein Antikörper oder ein Mikroorganismus) über einen Signalwandler (z.B. eine Elektrode oder einen Transistor) mit einer Ausleseeinheit verbunden ist.

DNA-Chip

Glas- oder Silizium-Träger mit tausenden Sensoren in einer festgelegten Anordnung zum Nachweis von RNA- oder DNA Molekülen.

Analyt

Nachzuweisende oder zu messende Substanz.

Bioinformatik

Disziplin, die mit den Methoden der Informatik, Statistik und Mathematik versucht, Fragen der molekularen Biologie zu beantworten.

Proteine

Eiweiße

Sensor

Preiswerter, zuverlässiger Messwertaufnehmer, der für die Massenherstellung geeignet ist.

Sensorfouling

Fouling stellt die Bildung von biologisch aktiven oder chemischen Belägen auf dem Detektor des Sensors dar, welche die Messergebnisse durch systematische Fehler verzerren.

Spektroskopische Analytik

Die Spektroskopie ist ein Verfahren, das die Aufspaltung von Wellen nach ihren verschiedenen Wellenlängen zur Analyse nutzt.

enzymatische Analyse, die auch in der Industrie wohl etabliert ist, oder neuere Techniken, wie z.B. immunchemische Nachweise. All diese Methoden laufen jedoch heute noch manuell und "nasschemisch" ab - mit all den damit verbundenen Nachteilen. Die jeweiligen sehr komplexen Vorgänge so zu kombinieren, dass am Ende der Bearbeitungskette automatisch am Display eines Ausgabegerätes der Konzentrationswert des gewünschten **Analyten** erscheint, ist Ziel aller biosensorischen Systeme.

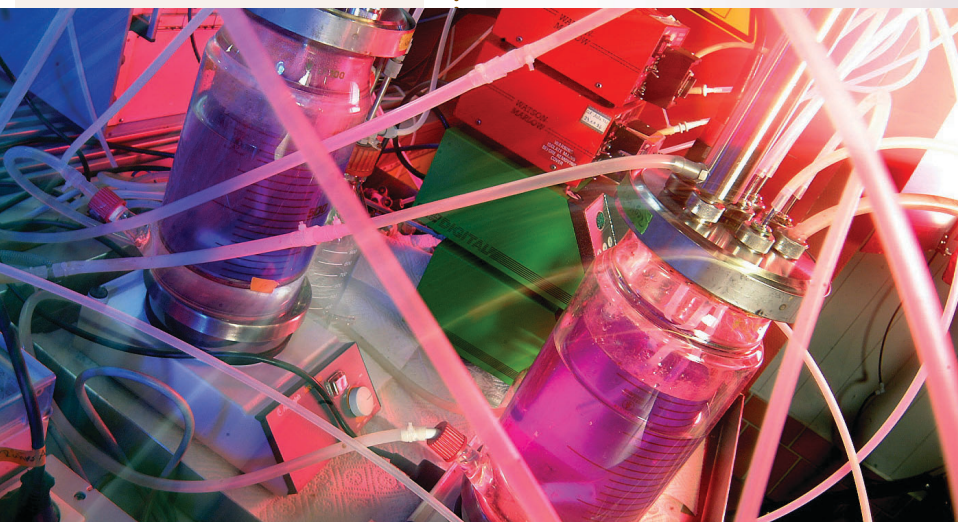
Bereits in den 70er Jahren wurde eine Revolution in der Biotechnologie durch den Einsatz von Biosensoren versprochen. Toiletten, bestückt mit Biosensoren, sollten laufend den Gesundheitszustand des Betroffenen anzeigen. In Bioreaktoren sollten wichtige Komponenten wie z.B. die Glukosekonzentration vollautomatisch überwacht und geregelt werden. Doch betrachtet man den Alltag heute kritisch, so sind Biosensoren nur in wenigen Ausnahmesituationen in der Lage, wirtschaftlich im industriellen oder häuslichen Alltag zu bestehen. Biologische Erkennungseinheiten (**Proteine**, Zellen, Zellkompartimente) und insbesondere immunchemische Erkennungssysteme haben durchaus ihren Reiz aufgrund ihrer enormen Sensitivität und Selektivität gegenüber dem entsprechenden Analyten. Allerdings handelt es sich meist um komplexe Reaktionsmechanismen, bei denen das Sensorsignal sehr stark von den jeweiligen Milieubedingungen (z.B. der Zusammensetzung oder dem pH-Wert einer Fermentationslösung) abhängt. Außerdem nimmt die Stabilität und die Reversibilität des **Sensors** wegen der Verwendung von Biomolekülen ab. Etablierte Sensoren für den Prozessalltag arbeiten meist invasiv, d.h. ein direkter Kontakt des Sensors mit der Probe ist nötig. Die

Sensoren müssen bei ihrer Prozessanbindung Sterilisationsvorgänge überstehen. Darüber hinaus ist der Sensor dem Umgebungsmilieu ausgesetzt. Es tritt häufig ein **Sensorfouling** ein, welches die Eigenschaften des Sensors signifikant verändern kann. Nicht-invasive Methoden, wie die **spektroskopische Analytik**, die Wechselwirkungen zwischen Wellen und Materie ausnutzen, erfordern prinzipiell keinen Produktkontakt, falls die Wellen in den Probenraum eindringen können. Doch die verwendete Hardware im Routinebetrieb ist derzeit teuer und entzieht sich so einer breiten preiswerten Anwendung im Alltag. Darüber hinaus existieren heute für viele interessierende Zielgrößen noch keine entsprechenden Analysemethoden. Hier sind in den nächsten Jahren weitergehende Innovationen zu erwarten.



Knorpel aus einem Bioreaktor

Aus der Medizin, der Biologie oder den Lebensmittelwissenschaften werden zunehmend mehr Marker für Krankheitssymptome oder Lebensmittelinhaltsstoffe hervorgehen, für die es dann gilt, entsprechende Analysemethoden bereitzustellen. Auch die **Bioinformatik** wird für die Analytik wichtige Beiträge leisten. Häufig muss nach einer indirekten Markersubstanz gesucht werden, die in einem relationalen Zusammenhang zur Zielgröße steht. Dies bedeutet, dass das gemessene Signal im Computer mit bereits vorhandenen Datenbankeinträgen abgeglichen wird, um zusätzliche Systeminformationen in das Sensorsystem zu integrieren. So kann die Betrachtung eines Sensorwertes erst in der Kombination mit anderen Messgrößen aussagekräftig werden. In die Prozessindustrie hat diese Methodik wenigstens ansatzweise Einzug gefunden und wird häufig unter dem Begriff "Software-Sensorik" zusammengefasst. Derzeit ist der Wartungsaufwand von Biosensoren auf Grund der häufig erforderlichen Rekalibrierung oder des Austausches der biologischen Einheit relativ personalintensiv und somit teuer. Doch hier lassen sich weitreichende Effizienzsteigerungen durch die Entwicklung von Eigen- und Fernwartungskonzepten erwarten.



Bioreaktor



Bioreaktor

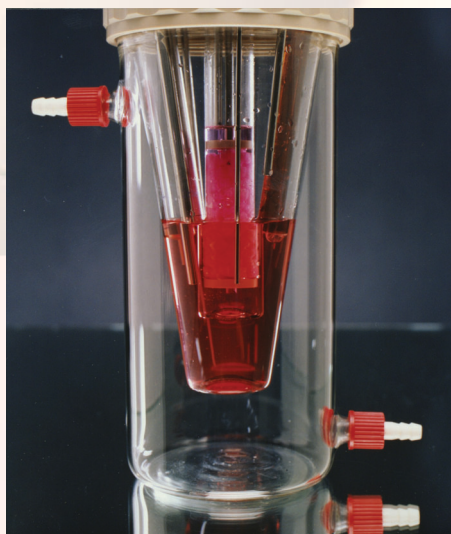
Perspektiven

Betrachtet man die Fülle der Zielgrößen, die im Interesse der Verbraucher oder der Prozessindustrie stehen, müssen zwangsläufig Lösungsansätze entwickelt werden, die nicht für jede Zielgröße die komplette Neuentwicklung einer Methode zum Ziel haben. Vielmehr müssen Konzepte entstehen, die aus einem möglichst universellen Basis-Transducersystem durch einen schnellen Austausch der biologischen Komponente die Adaption auf verschiedene analytische Fragestellungen ermöglicht. Insbesondere müssen Systeme entwickelt werden, die nicht nur die Analyse in einer fluiden Matrix ermöglichen, sondern mit deren Hilfe auch ohne aufwändige Präparationsschritte Komponenten auf Grenzflächen oder festen Matrices bestimmt werden können.

Neben Membran- und Immunosensoren zur Analyse von Substanzen des **Metaboloms** wird es künftig von Interesse sein, vermehrt Komponenten des **Proteoms**, des **Transkriptom** oder des **Genoms** zu untersuchen. Hierzu werden neue Biosensoren, sogenannte Biochips, benötigt. Mit der DNA-Chiptechnologie hat man bereits die Tür in eine neue Dimension aufgestoßen, mit der in bisher nicht

gekanntem Ausmaß Krankheitsbilder erforscht und potenzielle Targets gefunden werden können. Unter einem DNA-Chip versteht man die Anordnung synthetischer **DNA**-Sequenzen, die Gene repräsentieren, in einem bestimmten Raster (array). Das Prinzip eines Chip-Experiments besteht darin, alle auf dem DNA-Chip befindlichen Genproben gleichzeitig mit einer Nukleinsäureprobe zu hybridisieren. Dazu wird in erster Linie fluoreszenzmarkierte cDNA eingesetzt, die durch reverse Transkription von RNA aus der zu untersuchenden Probe gewonnen wird. Das parallele Hybridisieren einer Nukleinsäureprobe mit einer Vielzahl von komplementären Genproben auf einem DNA-Chip führt zu einem charakteristischen Hybridisierungsmuster mit entsprechender Hybridisierungsintensität. Die DNA-Chiptechnologie bietet also die Möglichkeit, eine sehr große Zahl von Genen gleichzeitig zu untersuchen, und liefert so ein umfassendes und zugleich detailliertes Bild der Veränderungen im Genexpressionsmuster, wodurch komplexe regulatorische Zusammenhänge entschlüsselt werden können.

DNA-Chips finden ihren Einsatz als Biosensoren in der industriellen Analytik und biomedizinischen Diagnostik sowie der Forensik. Industriell anwendbar sind solche Sensoren z.B. zur Qualitätskontrolle von Biomaterialien, für hygienische Fragestellungen, zum Nachweis von gentechnisch veränderten Organismen (GVO) in Lebensmitteln und zur Identifikation von Pilzen und anderen Mikroorganismen in Umweltproben. Zu den weiteren Einsatzgebieten der DNA-Chiptechnologie gehören u.a. die vollständige Detektion al-



Festbettreaktor mit konischem Gefäß

DNA (DNS)

Desoxyribonucleid acid (Desoxyribonukleinsäure); Träger der genetischen Information.

Genom

Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzlich Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen vorliegt.

Metabolom

Die Gesamtheit der Metabolite, d.h. der (nicht-polymeren) Stoffwechselprodukte eines Gewebes, einer Zelle.

Proteom

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.

Transkriptom

Die Gesamtheit aller von einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen synthetisierten Transkripte spiegelt wider, welche Gene des Genoms aktiv ausgeprägt werden. Vor allem die DNA-Chip-Technologie erlaubt es, Transkriptom-Analysen effizient durchzuführen.

Mikrosystemtechnik

Sie kombiniert Mikroelektronik, Mikromechanik und Mikrooptik, aber auch Entwicklungen der Biotechnologie und Nanotechnologie, indem sie Strukturen aus diesen Bereichen zu neuen Systemen vereinigt.

Nanosystemtechnik

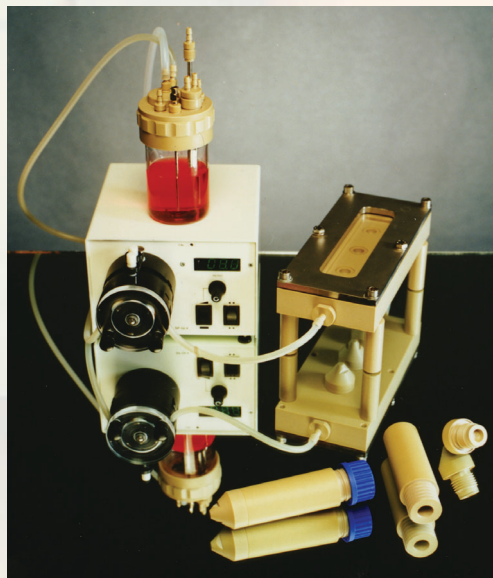
Nano(system)technologie befasst sich mit Strukturen, die in mindestens einer Dimension kleiner als 100 nm sind, sowie der Nutzung charakteristischer Effekte und Phänomene, die im Übergangsbereich zwischen atomarer und mesoskopischer Ebene auftreten.

Polymorphismus

Eine häufig vorkommende Variation in der DNA-Sequenz (mindestens 1% Prävalenz des selteneren Allels in der Bevölkerung).

ler **Polymorphismen** eines Individuums, deren Kenntnis für eine patientenspezifische Therapie nötig ist, indem die Wirkung des Medikaments mit dem Polymorphismusmuster des Patienten abgeglichen wird. In der modernen Biomedizinforschung wird davon ausgegangen, dass das SNP (Single Nucleotide Polymorphism)-Muster mit der Medikamentenwirkung korreliert. Ebenso sollen SNPs als molekulare Marker helfen, an komplexen Erkrankungen beteiligte Gene zu identifizieren. Bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Virusinfektionen können mit Microarray-Experimenten die relevanten Gene identifiziert werden, die über spezifische Oligonukleotide in ihrer Expression gehemmt werden sollen. Durch zusätzliche Entwicklungen von Protein-, Zell- und Tissue-Chips wird es zukünftig möglich sein, auch Protein-Protein-Interaktionen, Enzym-Substrat-Wechselwirkungen sowie Gewebeproben miniaturisiert und hochparallel zu analysieren.

DNA-Chips können also eine Reihe von langwierigen und teuren diagnostischen Verfahren massiv vereinfachen und beschleunigen. Allerdings lässt sich momentan nur eine Probe pro Chip analysieren, parallele Untersuchungen erfordern Mikrodosierungen und Mikrostrukturen. Das Potenzial biologischer Sensoren kann verstärkt werden, indem Know-how aus der **Mikro- oder Nanosystemtechnik** in die Sensorentwicklung einfließt. Die Einbindung von biologischen Einheiten in Mikrostrukturen kann z.B. soweit gehen, dass nur noch sehr geringe biologische Materialien benötigt werden. Idealerweise würde ein Molekül der Zielgröße zur biologischen Erkennung ausreichen. Die Kosten für die Biosensoren ließen sich auf diese Weise erheblich reduzieren. Zudem können auch die elektrotechnischen Möglichkeiten, auf kleinstem Raum alle Vorzüge eines kompletten Sensorsystems unterzubringen, genutzt werden. Die Verwendung von Peptidnukleinsäuren (PNA) als Akzeptor auf der Chipoberfläche führt zur Stabilisierung und Flexibilisierung des Sensors, der dadurch haltbarer und sogar wiederverwendbar wird.

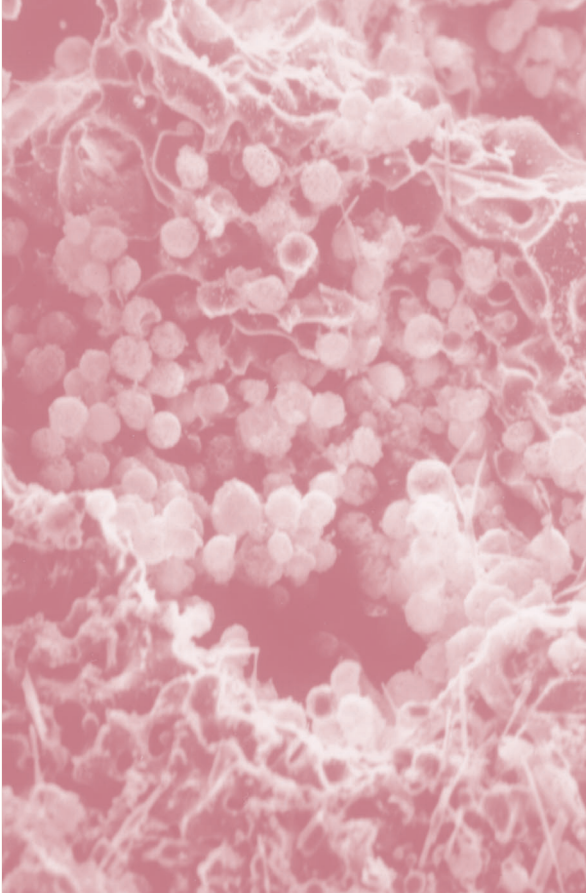


Bioreaktor für Knorpel

Schließlich müssen die heute noch komplexen Biochip-Systeme auf eine robuste, alltagstaugliche Plattform übertragen werden, z.B. eine Multimedia-CD, und mittels der Nutzung etablierter Netzwerke wie dem Intra- oder Internet muss dann lediglich vor Ort eine Person die Anweisungen ausführen. Insbesondere private Nutzer könnten zu Hause profitieren, wenn die automatische Übermittlung von Sensorsignalen zu einer 'remote' Auswertung und Diagnose durch einen entsprechenden Experten führt, unabhängig davon, an welchem Ort er sich befindet.

Durch die Übertragung der hochentwickelten DNA-Chiptechnologie auf die Bereiche Protein-Analytik, industrielle Produktion, Umweltanalytik und medizinische Diagnostik wird es künftig (auch für Laien) möglich sein, Krankheiten, Stoffeigenschaften und Prozesse einfach, schnell und preiswert zu analysieren. Dazu gehören z.B. Altern und Hormonstatus, frühe Diagnose von Erbkrankheiten, Krebs und Allergien, Medikamentenauswahl und Medikamentenmengen, Wirksamkeit von Kosmetika und Waschmitteln, Lebensmittelqualität, Umweltverschmutzungen, mikrobiologische Zusammensetzungen von Fermentationen, genetisches Potenzial von Produktionsstämmen, **DNA-Methylierung**, aber auch Zellentwicklung und -differenzierung.

.....
Thomas Becker, Ralf Pörtner, Frank Stahl



Hybridomzellen in Siran-Trägern

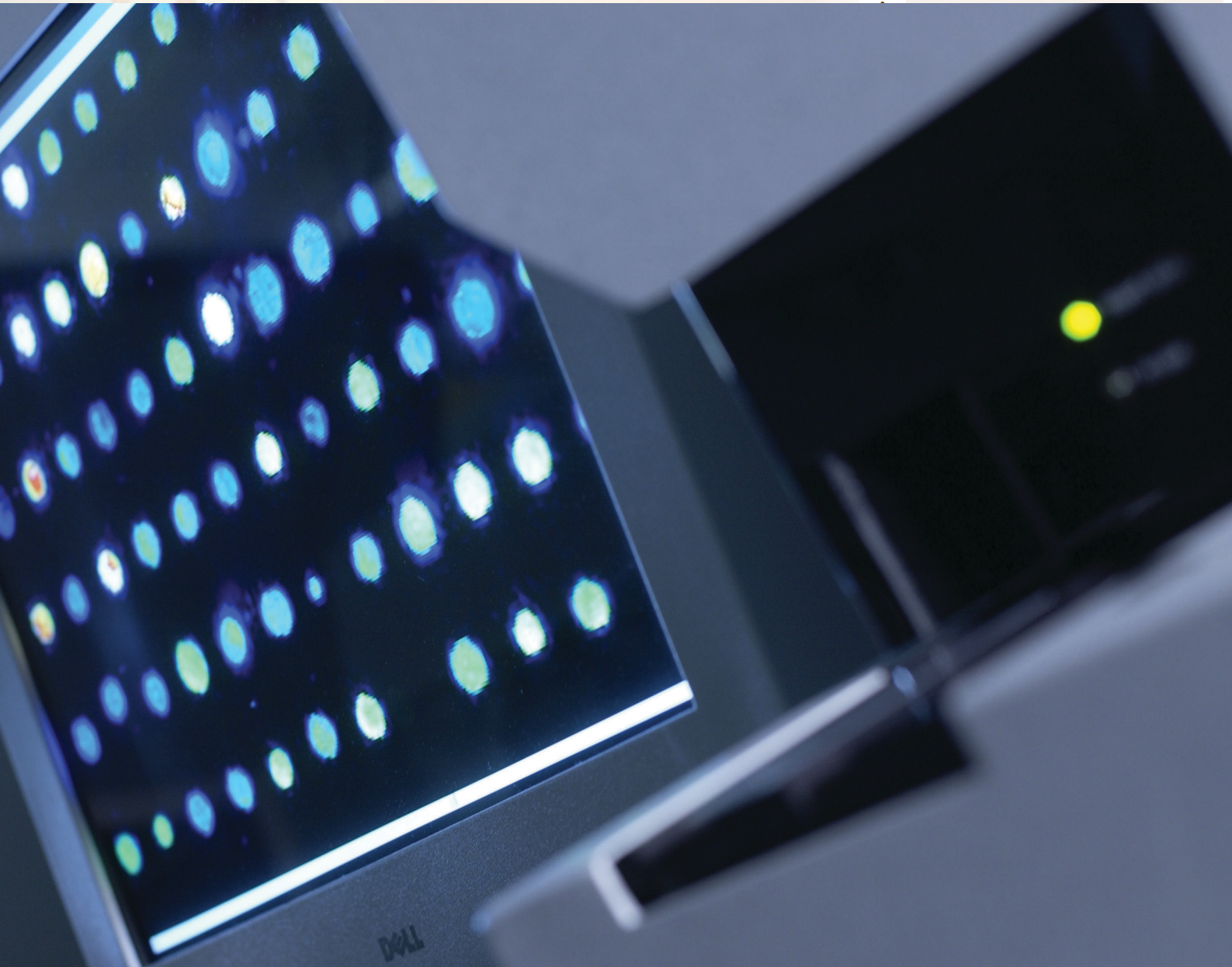
Weiterführende Literatur

Sensors, Update 8. Henry Baltés, Wolfgang Göpel, Joachim Hesse, ISBN: 3-527-30258-1

DNA-Methylierung

DNA-Methylierung ist eine Möglichkeit, mit der Gene in den meisten Lebewesen reguliert werden. Dabei hängt das Enzym DNA-Methyltransferase eine Methylgruppe (HCH₃) an einen Baustein der DNA, und zwar an das Cytosin (C). Dies geschieht in bestimmten Abschnitten vor dem zu regulierenden Gen.

DNA-Chip



The background of the page is a high-magnification, sepia-toned micrograph of biological cells. The cells exhibit various shapes and textures, with some showing distinct nuclei and others appearing more elongated or fibrous. The overall appearance is that of a dense, interconnected network of cellular structures. Overlaid on this background is the title text in a large, white, serif font. The text is arranged in four lines: 'DIE' on the first line, 'MASS-' on the second, 'GESCHNEIDERTE' on the third, and 'ZELLE' on the fourth. The 'ZELLE' is the largest word in the title.

DIE
MASS-
GESCHNEIDERTE
ZELLE

VON DER "GLÄSEREN ZELLE" ZUR "MASSGESCHNEIDERTE ZELLE"

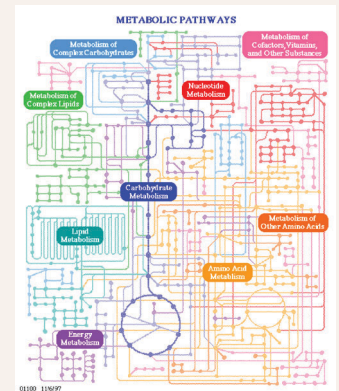
Während die klassische Biotechnologie sich bis zur Mitte des vergangenen Jahrhunderts mit der Aufklärung neuer Stoffwechselwege beschäftigte und Verbesserungen der Produktionsstämme etwa zur Herstellung von Antibiotika und anderer wertvoller Naturstoffe meist durch Zufallsmutation und Selektion erzielt wurden, begann die nachfolgende Generation der Biochemiker, Molekularbiologen und auch (Bio-) Ingenieure Stammverbesserungen durch metabolic engineering, d.h. durch die zielgerichtete gentechnische Veränderungen einzelner Stoffwechselwege zu realisieren. Dabei wurde und wird jedoch oftmals noch sehr reduktionistisch vorgegangen und einzig der direkte Weg von der Substrataufnahme, über die Produktsynthese hin zum Export des Produkts untersucht.

Dieses zweite Zeitalter der Biotechnologie könnte zukünftig auf Basis der "gläsernen Zelle" von einem dritten abgelöst werden. Die vereinfachte Betrachtungsweise des ursprünglichen metabolic engineering-Ansatzes würde einer ganzheitlichen Betrachtung des

Gesamtmetabolismus weichen. Eine Prognose, die übrigens in die neue Definition des modern metabolic engineering bereits Eingang gefunden hat, und die sich auch in der aktuellen zeitgeschichtlichen Beschreibung als "Post Genomic Era" widerspiegelt.

Voraussetzung dafür ist die "gläserne Zelle", d.h. das möglichst vollständige aus Experimenten und/oder Modellierung erworbene Wissen über die Zusammenhänge in der Zelle. Anders ausgedrückt, anstelle des "altbekanntem" genetic engineering wird zukünftig functional genomics im Mittelpunkt des Interesses stehen. Basierend auf dem quantitativen, regulatorischen Verständnis für Genexpression, Enzymaktivität, Stoffflussverteilung und Metabolitbereitstellung wird eine zukünftige Stamm- und Prozessoptimierung die Komplexität der gesamten Zelle betrachten (müssen). So wird man zukünftig auch zelluläre Aspekte der Stabilität betrachten können: eine schadstoffabbauende Zelle muss z.B. neben dem anvisierten Abbauweg auch über eine signifikante Toleranz hinsichtlich Substraten und entstehender Metabolite ver-

Ein kleiner Einblick in den zellulären Stoffwechsel: Selbst ein so verhältnismässig einfaches Bakterium wie *E. coli* besitzt ca 4800 Gene, die ungefähr 2500 Proteine codieren und damit tausendfach-parallel mehrere hundert Metabolite in enzymatischen Reaktionen umwandeln.



Salmonella Typhimurium

Blick in die Zukunft: Produktion von Bio2020

Die Marketing-Analysten haben zusammen mit den Vertretern der strategischen Forschung ausgemacht, dass die Substanz 'Bio2020' als Wirkstoff in einer Reihe hochinteressanter Pharmapräparate, die sich noch in den Pipelines der Pharmaforschung befinden, vertreten sein wird. Sofort werden 'Metabolic Engineers' mit der Aufgabe betraut, diese Substanz, die hoch funktionell ist und eine Reihe chiraler Zentren aufweist, mikrobiell herzustellen. Da in den vergangenen Jahren der Durchbruch zur vollständigen Modellierung von Bakterien wie z.B. *Escherichia coli* gelungen ist, können mittels Optimierungsstrategien innerhalb weniger Tage die erfolversprechendsten Umsetzungsmöglichkeiten in *E. coli* simuliert werden. Aus den Erfahrungen der vergangenen Jahre weiß man, dass der zu erwartende Fehler bei der Vorhersage der Ausbeuten unter optimierten Prozessbedingungen weniger als 10% beträgt. Diese Daten fließen direkt in eine Wirtschaftlichkeitsbetrachtung für den Gesamtprozess. Die Prozessentwickler erhalten daraufhin 'Grünes Licht' für Ihre Arbeit.

fügen. Ähnliches gilt für Stressantworten oder deren Unterbindung, wenn z.B. wertvolle Proteine oder andere Naturstoffe produziert werden sollen.

Daneben sollten zukünftig hergestellte Produktionsstämme z.B. auch in der Lage sein, das eingesetzte Substrat mit annähernd maximaler theoretischer Ausbeute in das gewünschte Zielprodukt umzuwandeln. Mittels einer molekularen Toolbox können schon heute heterologe Gene in mikrobielle Produktionsstämme oder Zelllinien mit zuvor definierter (berechneter) Expressionsstärke eingebracht werden. In vielen automatisierten und miniaturisierten Parallelexperimenten mit verschiedenen Wirten werden dann zukünftig die optimalen Kombinationen für eine maximale Produktausbeute schnell und kostengünstig ermittelt. Dabei wird das verbes-

serte Wissen um scaling-up und Aufreinigungs-Strategien sicherstellen, dass die ermittelten Kombinationen von heterologen Genen und Wirten auch im technischen Maßstab erfolgreich sind. Langfristig könnte es sogar dazu kommen, dass nicht mehr mit klassischen Wirtsorganismen, sondern mit "synthetisch" hergestellten Minimalzellen gearbeitet wird. Solche Minimalzellen wären anspruchslos, von allem überflüssigen "Stoffwechselballast" befreit und könnten den Anforderungen beliebiger Produktionsprozesse schnell angepasst werden.

Die Optimierungen auf zellulärer Ebene werden durch Weiterentwicklungen im technischen Bereich begleitet. In den Multi-Purpose Anlagen der Zukunft werden nicht nur die klassischen Parameter einer Fermentation wie Substrat- und Produktkonzentrationen online

erfasst, sondern auch intrazelluläre Parameter wie Transkriptionsraten und Metabolit-Konzentrationen. Dadurch ist jederzeit eine optimale Prozesssteuerung möglich. Der gesamte biotechnische Prozess könnte zukünftig in Hinblick auf eine nachhaltige Produktion darüber hinaus so ausgelegt sein, dass nur nachwachsende Rohstoffe in den Prozess einfließen. Alle Rückstände könnten entweder zurückgeführt und somit im Prozess wieder verwendet werden, oder ließen sich in den Zyklus der nachwach-

Staphylococcus Aureus



senden Rohstoffe zurückführen. Umweltschädliche Substanzen würden somit kaum mehr auftreten.

Auch die moderne medizinische Diagnostik und Therapie wird von einem ganzheitlichen Konzept erheblich profitieren können, da die Ursachen vieler, vor allem chronischer Erkrankungen meist nicht auf einen einzigen "Defekt" zurückzuführen sind. Die Verwendung von Gen- und Proteinchips wird zur täglichen Routine in der ärztlichen Praxis werden und neue Diagnosen gestalten. Das Für und Wider dieser erweiterten Möglichkeiten bedarf einer gesellschaftspolitischen Diskussion.



.....
Dirk Heinz, Ralf Takors



Ausbildung
Biotechnologie
**SIND WIR
DABEI?**

Lilo Lalu studiert im 2. Jahr an der Universität Köln Biotechnologie, ein Studiengang des Kompetenzzentrums "Biotechnology of Membranes". Dieser wurde vor 3 Jahren aus der Taufe gehoben, nachdem die entsprechende Expertise verschiedener Arbeitsgebiete, seit langer Zeit in den Fachbereichen Chemie, Physik und Biologie angesiedelt, im neuen Kompetenzzentrum zusammengeführt worden war. Dazu gekommen ist auch eine Abteilung des nahegelegenen Max Planck Instituts, wo Lilo heute im Praktikum am Massenspektrometer gearbeitet hat. Nächste Woche stehen dann Kurse in der "Core-Facility" an, einem zentralen Labor, welches Standardmethoden für alle in Köln ansässigen Kompetenzzentren zur Verfügung stellt. Nach dem Abendessen verfolgt Lilo via Internet eine Lehrveranstaltung der University of Tokyo. Dort wird eine Vorlesung mit Übungen zum Selbststudium zu aktuellen Fragestellungen aus der Massenspektrometrie angeboten, Bestandteil des neuen Angebots des Kompetenzzentrums - und eine Vorbereitung auf das 5. Semester ... Lilo freut sich schon jetzt auf das obligate Auslandssemester, welches sie für ein halbes Jahr nach Japan führen soll.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Verwirklichung der in dieser Broschüre skizzierten Möglichkeiten und Chancen der Biotechnologie ist eine gründliche Sanierung und Aktualisierung von Forschung und Lehre an deutschen Universitäten und Großforschungseinrichtungen. Neben weitreichenden Änderungen universitärer Strukturen wird dazu ein erhebliches Mehr an finanziellen Mitteln aufgebracht werden müssen als bisher. Ohne substanzielle Unterstützung der Universitäten, die weit über die gegenwärtige Flickschusterei hinausgeht, werden sich diese bald zu reinen Lehrinstitutionen ohne jeglichen Praxisbezug entwickeln. Zusätzlich werden sich jedoch Universitäten und alle anderen in der deutschen Forschungslandschaft angesiedelten Einrichtungen aus sich heraus reformieren müssen, um den ständig wechselnden Anforderungen gerecht werden zu können.

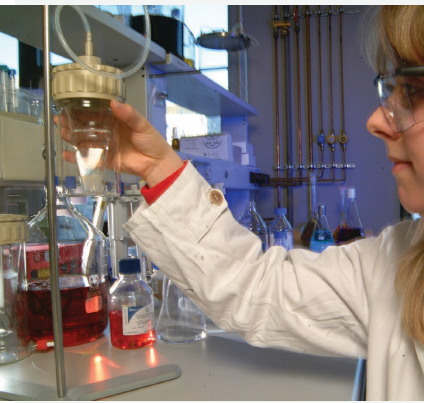
Studiengänge müssen international vergleichbar werden

Erste Ansätze zur Reformierung der Ausbildungsstrukturen sind ermutigend. Im Bereich der Lehre lässt die Einführung von Bachelor- und Master-Studiengängen das Diplom zu einem Auslaufmodell werden. Bereits ab 2006 sollen nach dem Willen der EU-Bildungsminister die alten Studienabschlüsse ausgedient haben. Dies ermöglicht einen besseren Vergleich der Abschlüsse und der ausbildenden Hochschulen nicht nur im nationalen Rahmen, sondern weltweit. Zudem wird der für eine hohe Qualität der Ausbildung notwendige internationale Austausch von Studierenden erleichtert.

Die Beschränkung auf eine Reform der Abschlüsse wäre jedoch zu kurz gesprungen: Dies würde zunächst nichts an den Verhältnissen an deutschen Hochschulen ändern, die

der chronischen finanziellen Unterversorgung geschuldet sind. Selbst unter dem Diktat unzureichender Ressourcen ließe sich durch kreative Unterrichtsformen und Konzentration von Kernkompetenzen ein erhebliches Mehr an Unterrichtsqualität ermöglichen. Studierende sollten sich z.B. von zu Hause oder von virtuellen Bibliotheken aus am Lehrbetrieb beteiligen und online Veranstaltungen beliebiger internationaler Universitäten verfolgen oder aufgezeichnete Vorlesungen nicht mehr aktiver, berühmter Wissenschaftler reaktivieren können. Darüber hinaus sollten Studenten nach einem breit angelegten Grundstudium viel früher als heute üblich mit eigenen Projekten in die tägliche Laborpraxis eingebunden werden.

Eine wichtige strukturelle Maßnahme könnte in der Reform traditionell gewachsener Fachbereiche liegen. Dabei geht es nicht darum, sinnvolle Strukturen vollständig in Frage zu stellen. Es sollte jedoch möglich sein, unterschiedliche Disziplinen verschiedener Fachbereiche so zusammenzuführen, dass eine interdisziplinäre (Lehr-)Zusammenarbeit reibungslos gewährleistet wird. Die Biotechnologie ist - wie auch in dieser Broschüre aufgezeigt - eine Querschnittswissenschaft, welche einerseits mehr naturwissenschaftlich ausgerichtete Gebiete (z.B. Genetik, Molekularbiologie, Mikrobiologie, Biochemie, Chemie), andererseits technisch orientierte Fächer wie Ingenieurwissenschaften (Bio-/Verfahrenstechnik, Lebensmitteltechnologie) umfasst. Die Übergänge zwischen Biologie, Chemie, Physik und Mathematik sind fließend. Darüber hinaus wird der Dialog zwischen den Naturwissenschaften und den medizinischen Fächern immer wichtiger. Dieser wird



heute schon im Rahmen von Forschungsverbänden problemlos realisiert, er müsste mittelfristig aber eine Selbstverständlichkeit für den Lehrbetrieb werden - ohne dabei die noch immer bedeutenden Disziplinen wie Chemie und Biologie in ihrer Substanz zu treffen.

Schon heute gibt es einige erfolgversprechende Ansätze. So bieten beispielsweise in Hannover die Fachbereiche Chemie und Biologie gemeinsam das Fach Life Science (Bachelor / Master) an. Neben einer gemeinsamen Lehraufgabe kann ein gemeinsamer Forschungskomplex entstehen, der jeweils auf den Kompetenzen der vormalig getrennt arbeitenden Fakultäten aufbaut.

Kompetenzzentren für Schwerpunktthemen, die innerhalb von Netzwerken Aktivitäten koordinieren und Ressourcen für viele verschiedene Einrichtungen zur Verfügung stellen, sollten bundesweit die Regel werden. Eine sich hieraus ergebende Konsequenz wären fachübergreifende Studiengänge, die am aktuellen Bedarf orientiert sind und sich zudem in Strukturen in-

tegrieren lassen, wie sie im internationalen

Geschäft üblich sind.

Durch die Vernetzung wissenschaftlicher Aktivitäten und - als Folge - der Studiengänge wird auch eine grundlegende Reform des Hochschulwesens initiiert. In erster Konsequenz könnten Professuren fachübergreifend besetzt werden, ein Sakrileg in den jetzigen Strukturen. Hochschullehrer der ehemals unterschiedlichsten Fachrichtungen würden gemeinsam Lehrinhalte für integrierte Studiengänge erarbeiten und ihre Forschungsaktivitäten interdisziplinär koordinieren (Beispielsweise "Zentrum für Pflanzenbiotechnologie", "Zentrum für Biokatalyse", "Zentrum für Naturstoff-Forschung", "Zentrum für therapeutisches Klonen"). Forschungsverbände, die eine solche Zusammenarbeit ermöglichen und gewährleisten, wurden in der Vergangenheit im Rahmen von Sonderforschungsbereichen der DFG realisiert. Warum sollten derartige Strukturen nicht auf Universitäten übertragbar sein - vorausgesetzt, sie wären kein neues Korsett, sondern blieben dynamisch und entwicklungsfähig.

Die Einrichtung von Kompetenzzentren mit bestimmten Schwerpunkten bevorzugt variable miteinander interagierende Systeme anstatt der heutzutage meist anzutreffenden starren Strukturen in den Universitäten. Die

Ausweitung des Konzeptes der Kompetenzzentren ermöglicht zudem eine wesentliche Verbesserung der Ressourcennutzung, da auch die Großforschungseinrichtungen in dieses Konzept eingebunden werden können und somit deren Infrastruktur der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses zugute kommt. Dabei würde nichtsdestotrotz gewährleistet, dass der Freiraum für Grundlagenforschung erhalten bleibt.

Eine wesentliche Aufgabe struktureller Reformen wäre, die Forschung an den die studentische Ausbildung gewährleistenden Universitäten zu stärken ohne die bereits von Einsparungen betroffene Lehre weiter zu schwächen - vermeintlich die Quadratur des Kreises. Vergleicht man jedoch die deutsche Forschungslandschaft mit derjenigen der Vereinigten Staaten, fällt auf, dass in Deutschland ein signifikanter Anteil der Forschung von nicht-universitären Einrichtungen getragen wird, die Ausbildung von Studierenden jedoch ausschließlich von den Universitäten geleistet werden muss. Daher sollten Max-Planck-Institute, Leibniz-Institute, Einrichtungen

Die Ausbildung in Deutschland braucht strukturelle Reformen

der Helmholtz-Gesellschaft und andere staatliche

Großforschungsein-

richtungen stärker an der

Lehre beteiligt werden, zunächst durch Angliederung an die Hochschulen, ggf. langfristig auch durch Integration in die Universitäten. Dies sollte zu signifikanten Verbesserungen führen und Forschung und Lehre sehr viel effizienter zusammenführen.

Eine enge Verknüpfung von Forschung und Lehre hält im übrigen nicht nur den Lehrplan auf dem neuesten Stand, sondern ermöglicht zudem die Ausbildung von neuen kompetenten Wissenschaftlern, die durch eigene wissenschaftliche Erfahrungen in aktuellen Forschungsgebieten motiviert werden und diese später weiterentwickeln. Was wäre schließlich eine Großforschungsanlage ohne ihre Studenten, Diplomanden, Doktoranden und Postdocs?

In diesem Zusammenhang muss auch eine Bemerkung zum Thema Elite gemacht werden. Eliten kann man nicht verordnen, sondern sie entstehen dann, wenn die Rahmenbedingungen stimmen. Hochschulen, die von einer zentralen Vergabestelle Studierende zugewiesen bekommen, können keinen Wettbewerb um die besten Konzepte und Köpfe austragen. Selbstverständlich sind Gelder für die Gewährleistung von Lehre und Forschung erforderlich. Notwendig ist jedoch auch die

Freiheit, Strukturen selbständig zu verändern, Gelder selbst zu verwalten, Studierende selbst auszuwählen und natürlich auch das Recht, Gebühren zu erheben. Leistungsgebundene Studiengebühren erscheinen zumindest dann sinnvoll, wenn eine effiziente Abwicklung des Studiums (z.B. Einhalten der Regelstudienzeit) belohnt wird, und die Universitäten dadurch verpflichtet werden, die Qualität der Lehre angemessen zu verbessern. Erst wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, kann ein Wettbewerb zwischen deutschen Hochschulen entstehen, in dem sich die Besten vor allen anderen auszeichnen. Eine Elite-Universität wie Harvard in den USA ist nicht durch staatliche Überregulierung entstanden, sondern durch Freiheit und Wettbewerb.

Dass nach einer sehr guten Ausbildung junge Wissenschaftler und Ingenieure in Deutschland bleiben und hier die Chance für eine Berufskarriere finden, ist eine weitere wichtige Herausforderung für die Zukunft. Hierzu müssen gesetzliche und gesellschaftspolitische Voraussetzungen geschaffen werden, die eine Mittelbau-Karriere an der Hochschule wieder möglich machen. Solche Karrieren und die damit verbundenen Langzeitstellen sind allein schon erforderlich, um die Kontinuität von Forschung und Lehre an den Universitäten zu gewährleisten.

Sehr wichtig wird es auch sein, die Entwicklung der Biotechnologie-Branche zu unterstützen. In den letzten Jahren sind zahlreiche Unternehmen entstanden, die den Hochschulabsolventen attraktive Berufschancen bieten. Der Staat muss nun die richtigen Rahmenbedingungen für das Wachstum dieser Unternehmen setzen, was weitere Stellen schaffen und Karrierechancen eröffnen wird. Den Hochschulen kommt hier die Aufgabe zu, nicht nur Sachinhalte zu vermitteln, sondern die Studenten auch mit unternehmerischem Denken vertraut zu machen. Gerade in der Biotechnologie liegen Erkenntnis und Anwendung sehr eng beisammen.

Die Biotechnologie ist ein wichtiger Motor für Innovationen. Diese sind dabei nicht etwa nur Denkmodelle, sondern immer auch deren erfolgreiche Durchsetzung auf dem Markt. Letztlich wird es also darauf ankommen, dass die deutsche Gesellschaft Herausforderungen annimmt und sich neuen Chancen nicht verschließt. Die Umsetzung grundlegender Erkenntnisse in marktfähige Produkte oder Verfahren

darf nicht behindert, sondern muss erleichtert und beschleunigt werden. Nur dann werden die besten Köpfe auch in Deutschland bleiben, um hier das erlernte Wissen anzuwenden und damit Mehrwert und Arbeitsplätze zu schaffen, von denen der Standort Deutschland profitieren kann. Die entsprechenden Rahmenbedingungen müssen daher ständig überprüft und angepasst, notwendige Maßnahmen schnell und energisch ergriffen werden. Die Reform der deutschen Hochschulen ist hier eine wichtige Aufgabe.

.....
*Christian Hertweck, Christine Lang,
 Thomas Reinard, Tilman Spellig*



Glossar

A

ACE-Inhibitoren

Hemmer des Angiotensin-converting Enzyms, zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Actin

Ein Protein, das in allen höheren Zellen vorkommt und in polymerer Form als Actin-Filament in Wechselwirkung mit Myosin bei der Bewegung einzelner Zellen oder bei der Muskelbewegung eine Rolle spielt. In vielen Zellen ist Actin das am häufigsten vorkommende Protein: Die Skelettmuskelzellen von Wirbeltieren bestehen z.B. zu etwa 20% aus Actin.

Adulte Stammzellen

Vorläuferzellen, die bereits einige Differenzierungsschritte hinter sich haben und nur noch in bestimmte Gewebetypen weiterdifferenzieren können (z.B. Haut, Blut).

Alkaloide

Vornehmlich in Pflanzen auftretende basische Naturstoffe, die ein oder mehrere meist heterozyklisch eingebaute Stickstoffatome enthalten.

Allogene Transplantation

Organübertragung von Mensch zu Mensch.

Alternatives splicing

Prozessierung der mRNA zur Gewinnung unterschiedlicher Proteine von einem einzigen Ursprungsgen.

Aminosäuren

Die chemischen Bausteine von Peptiden und Proteinen (Eiweißen).

Analyt

Nachzuweisende oder zu messende Substanz.

Antagonist

(= Gegenspieler)

Die Gegenspieler der Wachstumsfaktoren spielen z.T. eine ebenso wichtige Rolle bei der Differenzierung wie diese selbst. Sie binden z.B. an die

Wachstumsfaktoren und verhindern damit eine Bindung an die Moleküle der Zelloberfläche (Rezeptoren).

Antikörper

Eiweißstoffe, die von Zellen des Immunsystems gebildet werden und in der Lage sind, an Fremdstoffen (Antigene) mit sehr hoher Spezifität anzudocken und diese unschädlich zu machen.

Antioxidantien

Bezeichnet eine umfangreiche Gruppe chemisch unterschiedlicher Substanzen (Tocopherole (Vitamin E), Ascorbinsäure (Vitamin C), Carotinoide), die mit Sauerstoff rasch umgesetzt ("oxidiert") werden und so andere, körpereigene Substanzen vor Oxidationsreaktionen schützen.

Aspirin®

Von Salicin, einem Inhaltsstoff der Weidenblätter, abgeleitetes entzündungshemmendes Mittel.

ATP

Abkürzung für das kleine Molekül Adenosintriphosphat. ATP ist der hauptsächliche Energieträger aller lebenden Zellen.

ATPasen

Große Gruppe von Enzymen, die den Energieträger ATP unter Abspaltung eines Phosphat-Restes hydrolysieren. Eine Untergruppe der ATPasen, die ATP-Synthasen, die bei höheren Zellen in den Mitochondrien sitzen, sind wichtiger Bestandteil der Atmungskette und produzieren den Energieträger ATP. In Bakterien sind sie z.B. für die Rotation der Geißeln zuständig. (Die ATP-Synthase wird auch F₀F₁-ATPase oder F-ATPase genannt.)

Autologe Chondrozyten Transplantation

Transplantation patienteneigener Knorpelzellen.

Autologe Transplantation

Übertragung patienteneigenen "Materials".

Autotrophie

Pflanzen und andere autotrophe Organismen können im Gegensatz zu heterotrophen Tieren oder Pilzen nur mit CO₂, Mineralien, Wasser und Sonnenlicht alle von ihnen benötigten organischen Substanzen bilden.

Axon

Von der Nervenzelle ausgehende Nervenbahn. Axone können sehr lang werden und sind für die Signalübertragung über lange Strecken verantwortlich.

B

Bakteriorhodopsin

Photochromes Membranprotein aus dem halotoleranten Archaeon ("Archaeobakterium") *Halobacterium halobium*. Bakteriorhodopsin vermittelt im Rahmen der Photosynthese der Halobakterien die Umwandlung von Licht in chemische Energie.

Biofilme

Auf Oberflächen angesiedelter "Rasen" aus einer Vielzahl verschiedener Mikroorganismen.

Biogene Amine

entstehen durch enzymatische Decarboxylierung von Aminosäuren. Biogene Amine können im menschlichen Körper z.B. als Transmitter oder Gewebshormone wirken.

Bioinformatik

Disziplin, die mit den Methoden der Informatik, Statistik und Mathematik versucht, Fragen der molekularen Biologie zu beantworten.

Biokatalysatoren / Enzyme

Enzyme sind Proteine mit einer spezifischen räumlichen Anordnung der Aminosäureketten, die ein aktives Zentrum ausbilden, an dem Reaktionen katalysiert ablaufen können. Sie werden auch als Biokatalysatoren bezeichnet.

Biomineralisation

Bildung von anorganischen Festkörpern innerhalb oder an der Oberfläche von biologischen Systemen.

Bionik

Aus Biologie und Technik (oder Elektronik) abgeleiteter Begriff, der nicht ganz eindeutig definiert ist. Bionik bezeichnet hier die Fachrichtung, die sich mit der Übertragung von biologischen Funktionsprinzipien und -systemen auf technische oder medizinische Anwendungen beschäftigt. So sind tragfähige technische Konstruktionen (Bauwerke) z.B. nach dem Vorbild von Kieselalgen und Insektenflügeln entstanden.

Biopharmazeutika

Arzneimittel, die mit Hilfe von biologischen Systemen hergestellt werden.

Biosensor

Aufbau, in dem eine biologische Erkennungseinheit (z.B. ein Enzym, ein Antikörper oder ein Mikroorganismus) über einen Signalwandler (z.B. eine Elektrode, oder einen Transistor) mit einer Ausleseeinheit verbunden ist.

Biosynthese

Natürliche, von Enzymen vermittelte Darstellung von Stoffen in lebenden Organismen.

BRCA 1,2

Zwei Gene, welche als Tumor-Suppressor-Gene gelten. Sie führen z.B. dann zu einem Brusttumor, wenn eines der beiden Allele vererbt mutiert ist und das zweite Allel später ebenfalls mutiert (somatische Mutation).

Broca Areal

In der sprachdominanten Hirnhälfte lokalisiertes Gebiet, dessen Schädigung oft mit Sprachstörungen einhergeht. Benannt nach dem Anthropologen und Chirurgen Pierre Paul Broca.

Brodmann Areal

Feldgliederung der Großhirnrinde auf Basis der zellulären Architektur. Die Kartierung wurde durch den Hirnforscher Korbinian Brodmann vorgenommen.

C**Carotinoide**

Gelbe, orange oder rote, im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitete lipophile Farbstoffe, die meist aus 8 Prenyl-Einheiten aufgebaut sind und zur Klasse der Terpene zählen.

Cell Harvest Center

(= "Zell- und Gewebekbank")
Institution zur Gewinnung und Lagerung biologischen Materials.

Chip-Labor

Auch "Lab-on-a-Chip", Analysegerät in der Größe eines Chips.

Chlamydia Trachomatis

Ein Bakterium, welches im Anschluss an eine Infektion eine rheumatische Erkrankung auslösen kann. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass das Immunsystem eine körpereigene Substanz der Gelenke als bakteriell einstuft.

Chromosomale Struktur

Menschliche Chromosomen sind durch einen "Proteinmantel" (Histone) umgeben. Aktive, in Protein umgesetzte Gene sind durch eine Öffnung dieser Struktur charakterisiert.

Cochlea

Die Gehörschnecke im Innenohr. Im eingebetteten Corti-Organ findet die Übersetzung von Schallwellen in Nervenimpulse statt.

Cytometrie

Unter der Cytometrie versteht man sowohl die Zellcharakterisierung als auch die Zellsortierung. Beide Verfahren benutzen häufig Antikörper, welche Moleküle auf der Zelloberfläche erkennen.

D**Defektallel**

Nicht funktionsfähige Variante eines Gens.

Dendrit

Oft stark verzweigte Membranstruktur, die es der Nervenzelle ermöglicht, über Synapsen von vielen verschiedenen Axonen Signale aufzunehmen.

DNA (DNS)

Desoxyribonucleid acid (Desoxyribonukleinsäure);
Träger der genetischen Information.

DNA-Chip

Glas- oder Silizium-Träger mit tausenden Gensonden in einer festgelegten Anordnung zum Nachweis von RNA- oder DNA-Molekülen.

DNA-Methylierung

DNA-Methylierung ist eine Möglichkeit, mit der Gene in den meisten Lebewesen reguliert werden. Dabei hängt das Enzym DNA-Methyltransferase eine Methylgruppe (HCH₃) an einen Baustein der DNA, und zwar an das Cytosin (C). Dies geschieht in bestimmten Abschnitten vor dem zu regulierenden Gen.

(DNA)-Sequenzierung

Bestimmung der Abfolge von Bausteinen (der Erbsubstanz).

DNA-Shuffling-Techniken

ermöglichen die schnelle Erstellung neuer Gensequenzen durch Mischung und Kombination bereits vorhandener Gensequenzen.

Downstreambereich

Bezeichnet hier die Arbeiten im Anschluss an die fermentative Herstellung eines Produkts, im Wesentlichen seine Reinigung.

E**Ektoderm**

Keimblatt in der Embryonalentwicklung. Aus dem Ektoderm entstehen die Zellen der Epidermis (Keratinocyten) und die Zellen des Nervensystems. Die Kommunikation zwischen den Zellen der drei Keimblätter (Ektoderm, Endoderm, Mesoderm) ist essentiell bei der Entstehung eines Organs.

Elektroenzephalogramm (EEG)

Nicht-invasives Verfahren zur Messung von Gehirnströmen. Nach wie vor das wichtigste Verfahren zur Bestimmung elektrischer Aktivität im Gehirn.

Embryonale Stammzellen

Vorläuferzellen, die das Potenzial haben, in sämtliche Zelltypen eines Organismus ausdifferenzieren zu können.

Endorphine

Kurzform von "Endogene Morphine", sind vom Körper selbst produzierte Stoffe, die schmerzlindernd bzw. schmerzunterdrückend (analgetisch) wirken.

Epigenetik

Genetische Veränderungen während der Differenzierung der Zellen in ihre speziellen Funktionen. Durch das enzymatische Übertragen von Methylgruppen in regulatorische Bereiche der DNA werden Gene dauerhaft ab- oder angeschaltet.

Error-prone-PCR

Die Vermehrung (Amplifizierung) einzelner Gene oder Genabschnitte, wobei bewusst Fehler in den Kopiervorgang 'eingebaut' werden, um so eine Vielzahl unterschiedlicher Genprodukte mit unterschiedlichen und eventuell verbesserten Eigenschaften zu erhalten.

extracorporal

Ausserhalb des Körpers.

Extremophile

sind die Überlebenskünstler unter den Mikroorganismen. Ihr Milieu sind z.B. das kochende Wasser der Geysire, ätzende Sodaseen, hohe Drücke im Tiefseeegraben oder die Salzseen.

F**Fanconi Anämie**

Eine Erkrankung des blutbildenden Systems. B- und T-Zellen sind in der Entwicklung auf das Zerschneiden und Verschließen von DNA-Segmenten angewiesen. Bei der Fanconi Anämie ist diese Funktion gestört, was zu einer Immundefizienz und zu einem erhöhten Krebsrisiko führt.

Farmturm

auch Agropolis genannt. In einem abgeschlossenen System werden verschiedene Agrarprodukte "industriell" produziert. Durch die Kombination Pflanzen/Tiere/Pilze etc. fallen keine Transportkosten an, die Energiebilanz ist im Vergleich zu flächendeckendem Anbau besser.

Fermentationstechnik

Technische Nutzung von Mikroorganismen oder anderen Zelltypen zur Produktion von Zellen oder Zellprodukten. Die Fermentationstechnik umfasst alle Methoden und Apparate zur Durchführung des Produktionsprozesses.

Fluxomics & Metabolomics

Alle Methoden, mit deren Hilfe Informationen über das Fluxom oder Metabolom gewonnen oder verarbeitet werden. Die Gesamtheit der enzymkatalysierten Stoffumsetzungen und ihrer Geschwindigkeiten oder Flüsse unter einer bestimmten Umweltbedingung wird unter dem Begriff Fluxom zusammengefasst. In ähnlicher Weise beschreibt das Metabolom die Gesamtheit aller Metabolite und ihrer zellulären Konzentrationen.

Freie Radikale

Anorganische oder organische Verbindungen, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen besitzen und sehr reaktionsfähig sind. Das Hydroxyl-Radikal gehört zu den reaktionsfreudigsten chemischen Stoffen. Es geht mit organischen Molekülen Reaktionsketten ein, in denen jede Reaktion neben einem Reaktionsprodukt ein neues freies Radikal bildet. Durch Antioxidantien kann die Reaktionskette unterbrochen werden.

Functional Food

Lebensmittel oder Bestandteile eines Lebensmittels, denen über die Zufuhr von Nährstoffen hinaus ein zusätzlicher Nutzen zugesprochen wird, der in der Steigerung des Wohlbefindens und dem Erhalt der Gesundheit liegt.

Futile cycle

Energieverbrauchender, anscheinend unproduktiver Stoffwechselweg.

G**Gene Silencing**

Wird eine Gensequenz mehrfach in ein Genom integriert, führt dies i.d.R. dazu, dass das entsprechende Gen komplett inaktiviert wird, also kein Expressionsprodukt mehr nachweisbar ist.

Genom

Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzlich Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen vorliegt.

Genomics

(= Genomforschung)

Alle Methoden, mit deren Hilfe Genominformationen gewonnen oder verarbeitet werden.

Glykosylierung

Bindung von Polysaccharidketten an Proteine, diese werden dann Glykoproteine genannt.

GMO

Gentechnisch veränderter Organismus.

Golden Rice

1999 in Zürich entwickelter, gentechnisch veränderter Reis, der zusätzlich Vitamin A und Eisen enthält. Jährlich sterben 2 Millionen Menschen an Vitamin-A Mangel, vor allem Kinder erblinden. Eisenmangel ist eine der häufigsten Todesursachen bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Green-fluorescent protein (GFP)

Im grünen Bereich des Spektrums fluoreszierendes Protein, ursprünglich aus einer Qualle isoliert.

H**Heterologer Wirt**

Organismus, auf den die Erbinformation eines anderen Organismus übertragen worden ist.

HLA B27

Eine Variante der Gene, welche dem Immunsystem die Unterscheidung zwischen eigenen Proteinen (Zellen)

und fremden Proteinen (aus infizierten Zellen oder fremden Zellen) ermöglicht. Die Gene (MHC) sind für die Gewebeabstoßung verantwortlich und zwischen den Individuen sehr heterogen.

Hochdurchsatzverfahren

Messverfahren, die mit hohem Durchsatz angewendet werden können. Oft zeichnen sich diese Verfahren durch hohe Parallelität aus. Ein bekanntes Beispiel sind die DNA-Microarrays.

Homozygot

Zwei gleiche Allele eines Gens, also identische Gene auf den beiden Chromosomen eines Chromosomenpaares besitzend.

I

Imaging Methoden

Computerverfahren, die digitale Informationen in Bilder umsetzen (auch bildgebende Verfahren genannt). So können z.B. Bewegungen von Makromolekülen im Zellinneren sichtbar gemacht werden.

Immobilisate

Beim technischen Einsatz werden Zellen oder Enzyme oftmals an Oberflächen (Träger) fixiert (immobilisiert). Diese Immobilisate erleichtern die Handhabung der eingesetzten Enzyme im Hinblick auf eine bessere Abtrennung von Produkten etc.

Immunisierung

Induzierte Erzeugung von Antikörpern.

in silico

Im Computer

in statu nascendi

Im Zustand der Bildung.

Integrine

Familie von Rezeptorproteinen, die in der Zellmembran verankert sind. Sie wechselwirken unter anderem mit Proteinen der extrazellulären Matrix und werden deshalb auch als Substratadhäsionsmoleküle bezeichnet.

in vitro

Im Reagenzglas/Labor

in vivo

Im lebenden Organismus, in der lebenden Zelle.

In vivo imaging

(Mikroskopische) Abbildung von Vorgängen im lebenden System.

Ionenbewegung

Ionen sind elektrisch geladene Moleküle. Ihre Bewegung kann durch elektrische, chemische oder thermische Kräfte verursacht sein.

K

Kinesin

Kinesin ist wie Myosin ein sogenanntes Motorprotein, das in Lipid-Hüllen eingeschlossene Zellbestandteile transportieren kann und bei der Zellteilung eine wichtige Rolle spielt. Die für die Bewegung erforderliche Energie wird durch Hydrolyse von ATP gewonnen.

kombinatorische Biosynthese

Auf genetischen Verfahren basierende Methode, bei der Biosynthesegene eines oder mehrerer Organismen variiert oder ausgetauscht werden, um neuartige Metabolite zu erhalten.

kombinatorische Synthese

Verfahren, bei dem in wenigen Schritten große Bibliotheken von chemischen Verbindungen hergestellt werden können.

L

LDL

(= Low density lipoprotein)
Lipoprotein niedriger Dichte.

LDL-Oxidation

In den Arterienwänden ablaufende Veränderung von LDL-Partikeln, die zur Ablagerung von Cholesterin führen kann.

Leitstruktur

Molekulare Schablone eines Stoffes, von der ähnlich wirkende Substanzen abgeleitet werden können.

Ligand

Molekül, das sich an ein anderes, typischerweise ein Rezeptormolekül, anlagert.

Lipide / Lipid-Doppelschicht

(von griech.: lipos = Fett, Öl)
Sammelbezeichnung für langgestreckt aufgebaute Zell-Inhaltsstoffe mit sog. Kopf- und Schwanzteil und wasserabweisenden Eigenschaften. Lipide können sich aufgrund der für sie typischen Strukturen und Eigenschaften spontan so zusammenlagern, dass die Schwanz-Enden (wasserabweisend) zueinander zeigen und die polaren Kopf-Gruppen an den Oberflächen sitzen.

Liposomen

Teilchen, die eine wässrige Umgebung mit einer Lipid-Doppelschicht umschlossen halten. Sie haben meist eine kugelige Form und können Durchmesser von etwa 50 nm bis zu 1 µm aufweisen bei einer Wandstärke von rund 5 nm.

M

maligne
böartig

Markergene

Markergene werden meist zusammen mit dem zu transformierenden Gen eingebracht und dienen zur Kontrolle der Transformation, da sie dem Organismus eine leicht erkennbare Eigenschaft vermitteln. Das Produkt eines Markergens kann bestimmte Resistenzen verleihen (sog. Selektionsmarker) oder auf eine andere Weise anzeigen, dass der Wirt transformiert wurde.

Mesenchym

Embryonales Bindegewebe.
Weiterentwicklung des Mesoderms, aus dem Blut und Bindegewebe hervorgehen.

Mesenchymale Stammzelle

Vorläuferzelle aus Bindegewebe, die sich noch in verschiedene Gewebetypen entwickeln kann.

Mesoderm

Keimblatt in der Embryonalentwicklung. Aus dem Mesoderm entstehen Knochen-, Knorpel-, Muskel-, Fett- oder Bindegewebszellen.

Metabolic Engineering

Zielgerichtete Rekombination des genetischen Materials für Stoffwechsel- und Regulatorproteine zur Optimierung der Stoffproduktion, bzw. um Substanzen mit verbesserten Eigenschaften zu erhalten.

Metabolisierung

Verstoffwechslung / Abbau

Metabolismus

Gesamtheit aller biochemischen Reaktionen in der Zelle zum Abbau (Katabolismus) der energiereichen Substrate (z.B. Kohlenhydrate), der damit verbundenen Energieumwandlung/-gewinnung, und zum Aufbau (Anabolismus) zelleigener Bausteine (z.B. Aminosäuren) für das Zellwachstum.

Metabolit

Stoff, der im Stoffwechsel umgesetzt oder gebildet wird.

Metabolite pool

Die Gesamtheit der Stoffwechselprodukte einer Zelle.

Metagenom

Gesamtheit des genetischen Materials von Organismen, die nicht in Kultur gebracht werden können, z.B. aus der Erde oder aus Vergesellschaftungen.

Mikroorganismus

Kleinstlebewesen, meist einzellig, z.B. Bakterien und bestimmte Pilze.

Mikrosatelliten

Nicht-funktionelle Bereiche im Genom, in denen sich Individuen voneinander unterscheiden. Sie können zur Identifizierung von Personen (z.B. Täterüberführung), aber auch zur Identifizierung defekter Gene genutzt werden.

Mikrosystemtechnik

Sie kombiniert Mikroelektronik, Mikromechanik und Mikrooptik, aber auch Entwicklungen der Biotechnologie und Nanotechnologie, indem sie Strukturen aus diesen Bereichen zu neuen Systemen vereinigt.

Mikrotubuli

Zylinderförmig mit einem "Plus"- und einem "Minus-Pol" angeordnete Protein-Polymere, die aus Untereinheiten von Tubulin bestehen und einen wichtigen Bestandteil des Cytoskeletts bilden. Sie spielen eine Rolle bei der Zellteilung und dienen in Verbindung mit Kinesin als "Kabel" zum Transport von Organellen innerhalb der Zelle, aber z.B. auch von Lipid-umhüllten Teilchen, sogenannten Vesikeln, entlang von Nervenzellsträngen.

Molecular Modeling

Computer-gestützte Struktursimulation, z.B. zum Einpassen von Substraten in Enzyme.

Molecular Pharming

Verfahren zur Massenproduktion von Pharmazeutika mit Hilfe gentechnisch modifizierter Pflanzen oder Tiere.

MRI / MRT= Magnetresonanz-Imaging / Magnetresonanztomographie

Bildgebendes Verfahren, das unter Ausnutzung der Kernspinresonanz arbeitet. Mit Hilfe dieses Verfahrens können sowohl Gewebeschnitte gewonnen als auch bestimmte Stoffwechselprozesse beobachtet werden.

Myosin

Ein hochmolekulares Protein, das zusammen mit Actin wichtigster Bestandteil von Muskelproteinen ist.

N**Nachhaltige Bioproduktion**

Ressourcen schonende, biologische Herstellung von Produkten, die ökonomischen und ökologischen Bedürfnissen gerecht wird.

Nanosystemtechnik

Nano(system)technologie befasst sich mit Strukturen, die in mindestens einer Dimension kleiner als 100 nm sind, sowie der Nutzung charakteristischer Effekte und Phänomene, die im Übergangsbereich zwischen atomarer und mesoskopischer Ebene auftreten.

Neuroinformatik

Forschungsgebiet zum Einsatz der Informationsverarbeitenden Technologien im Bereich der Neurobiologie. Das Gebiet reicht von der Modellierung neuronaler Systeme bis zur Datenanalyse für bildgebende Verfahren.

Neuron

Nervenzelle; fundamentale Einheit der Informationsverarbeitung im Nervensystem. Es gibt unter den Neuronen eine Reihe von verschiedenen Morphologien, die Grundfunktionalität der Kommunikation über elektrische Signale ist aber stets die gleiche.

Neurotransmitter

Biochemische Stoffe, die die Information von einer Nervenzelle zur anderen an den Synapsen weitergeben.

niedermolekulare Naturstoffe

Von lebenden Organismen produzierte Verbindungen, die ein niedriges Molekulargewicht besitzen; (schließt Makromoleküle wie z.B. Proteine aus).

O**Omega-3-Fettsäuren**

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Hauptvertreter sind die Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure sowie die alpha-Linolensäure.

Omnipotente Zellen

Ur-Zellen, die sich zu (fast) jeder beliebigen Zellsorte ausdifferenzieren können.

Osteoporose

Eine Knochenerkrankung, die durch den Schwund von Knochengewebe gekennzeichnet ist.

P

Paclitaxel

Antitumoral wirkender Naturstoff aus der Eibenrinde.

Penicillin

Von Pilzen der Gattung *Penicillium* (Schimmelpilze) produziertes Antibiotikum.

PET Positronen-Emissions-Tomographie

Bildgebendes Verfahren, das auf der Detektion von gepaarten zeitgekoppelten Gammaquanten beruht. Diese Strahlung entsteht bei der Vernichtung eines Positrons. Positronenstrahlung geht z.B. von Radioisotopen von Sauerstoff und Fluor aus, die in ein Markermolekül eingebaut sind.

Photosynthese

Prozess, bei dem durch Sonnenlicht aus Kohlendioxid und Wasser Kohlenhydrate (Zucker) und Sauerstoff entstehen. Lichtenergie wird also in chemische Energie umgewandelt. Nicht nur grüne Pflanzen und Algen, sondern auch eine Reihe von sogenannten phototrophen Bakterien sind in der Lage, über Photosynthese den für den Menschen lebensnotwendigen Sauerstoff zu produzieren.

Phytosterole

In höheren Pflanzen vorkommende Verbindungen mit einem (Cholesterol-ähnlichen) Steroidgrundgerüst.

Plantibodies

Antikörpergene werden (meist auf die wesentlichen Teile verkürzte "single variable chain fragments", scFv) in Pflanzen exprimiert, meist um preiswert größere Mengen des Antikörpers zu erhalten. Bekanntestes Beispiel ist die Produktion eines speziellen Antikörpers (IgA) in Tabak, der gegen das Oberflächenprotein des Kariesbakteriums *S. mutans* gerichtet ist und in Zahnpasten zur Kariesprävention eingesetzt werden soll.

Polymorphismus

Eine häufig vorkommende Variation in der DNA-Sequenz (mindestens 1% Prävalenz des selteneren Allels in der Bevölkerung).

Posttranslationale Modifikation

(Kovalente) chemische Modifizierung von Proteinen nach der Synthese.

Probiotisch

(Griech.: pro bios = für das Leben, "das Leben fördernd")

Im engeren Sinne sind Probiotika definierte lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge in aktiver Form in den Darm gelangen und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen.

Promotoren

DNA-Bereiche, an die das Enzym RNA-Polymerase bindet und mit der Transkription des zugehörigen Gens beginnt.

Protein-Chip

Nicht nur DNA, sondern auch Antikörper und andere Proteine können in hoher Zahl und hoher Dichte auf Mikrooberflächen aufgebracht werden. Die spezifische Antigen-Antikörperreaktion lässt sich dann auf unterschiedliche Art nachweisen.

Proteine

Eiweiße

Proteom

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.

Proteomics

(= Proteomforschung)
Alle Methoden, mit deren Hilfe Proteominformationen gewonnen oder verarbeitet werden.

Punktmutationen

Bei Punktmutationen ist eine Base in der DNA gegen eine andere ausgetauscht, was zu veränderten oder gänzlich fehlenden Genprodukten führen kann.

R

Rastersondenmikroskopische Techniken

Mikroskopische Techniken, die Nanometer-große Teilchen bzw. Strukturen sichtbar machen und über eine Nadel Atome und Moleküle bewegen (manipulieren) können.

Rational Drug Design

Strategie zur Entwicklung von Pharmaka, die auf der genauen Kenntnis des Targets (Proteinstruktur) basiert.

Regio- und Stereoselektivität

Die Eigenschaft von Enzymen, Reaktionen nur an bestimmten Stellen in Molekülen durchzuführen und dabei nur eine von mehreren möglichen Varianten herzustellen.

Rezeptor

Molekül, das bereit ist, einen oder mehrere Liganden zu binden. Oft ändert sich dabei die Struktur des Rezeptors und löst so eine bestimmte Funktion aus, zum Beispiel die Aktivierung einer Signalkaskade.

RNA-Interferenz (RNAi)

Methoden zur gezielten Beeinflussung der Genexpression mit Hilfe kurzer, komplementärer RNA-Abschnitte.

S

Screening

Die Suche bzw. das Durchmustern von großen Mengen.

Sekundärstoffe

Produkte des Sekundärstoffwechsels, die nur in ganz bestimmten, meist ausdifferenzierten Zellen vorkommen, für die Zelle selbst entbehrlich sind, aber für den Organismus als Ganzes nützlich sein können (z.B. Blütenfarbstoffe).

Sekundärstoffwechsel

Form des Stoffwechsels, die nicht unmittelbar der Lebenserhaltung dient.

Sensor

Preiswerter, zuverlässiger Messwertaufnehmer, der für die Massenherstellung geeignet ist.

Sensorfouling

Fouling stellt die Bildung von biologisch aktiven oder chemischen Belägen auf dem Detektor des Sensors dar, welche die Messergebnisse durch systematische Fehler verzerren.

SNPs

(Single Nucleotide Polymorphisms)
Im Gegensatz zu den Mikrosatelliten werden hier einzelne Basenaustausche bestimmt und damit eine Feinkartierung im Genom ermöglicht.

Spektroskopische Analytik

Die Spektroskopie ist ein Verfahren, das die Aufspaltung von Wellen nach ihren verschiedenen Wellenlängen zur Analyse nutzt.

Spiralganglienzellen

Spezielle in der Cochlea angesiedelte Nervenzellen, die eine Weiterleitung der in Nervenimpulse übersetzten Schallsignale in die nachfolgenden Gehirnzentren vermitteln.

S-Schichten oder S-Layer

Monomolekulare "halb-kristalline" Anordnungen von Protein-Untereinheiten auf der Oberfläche vieler Bakterien ("surface layer").

Structural genomics

Methoden, mit deren Hilfe hoch aufgelöste Strukturinformationen sämtlicher Proteine, die von einem Genom kodiert werden, gewonnen oder verarbeitet werden.

T**Tabakmosaikvirus**

Weltweit verbreitetes Virus mit einer sehr regelmäßigen helicalen Struktur, dessen Länge ca. 300 nm und dessen Durchmesser ca. 18 nm beträgt. Das Tabakmosaikvirus infiziert Pflanzen, aber keine Menschen oder Tiere.

Target

Zielort eines Wirkstoffes (z.B. Enzym, Rezeptor, DNA).

Teratocarcinom

(= Keimzellkarzinom)

Der Tumor entsteht während der Entwicklung von Eizellen oder Spermien aus Zellen, welche ein sehr großes Differenzierungspotenzial besitzen.

Tissue Engineering

Züchtung künstlichen Gewebes.

Transcriptomics

(= Transkriptomforschung)

Alle Methoden, mit deren Hilfe Transkriptominformationen gewonnen oder verarbeitet werden.

Transcript Profiling

Erstellung eines Konzentrationsprofils von Messenger-RNA. Häufig werden dazu DNA-Microarrays eingesetzt.

Transgene Pflanzen und Tiere

Gentechnisch veränderte Pflanzen oder Tiere, deren Erbgut einige zusätzliche Gene enthält (i.d.R.: unter fünf), welche normalerweise in dieser Spezies nicht vorkommen.

Transkriptom

Die Gesamtheit aller von einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen synthetisierten Transkripte spiegelt wider, welche Gene des Genoms aktiv ausgeprägt werden. Vor allem die DNA-Chip-Technologie erlaubt es, Transkriptom-Analysen effizient durchzuführen.

Two-hybrid-System

Experimentelles System zur Identifizierung von Partnern bei einer Protein-Protein-Wechselwirkung.

U**Überkritisches CO₂**

Bei hohem Druck und hoher Temperatur wird Kohlendioxid überkritisch. Es nimmt Eigenschaften sowohl des gasförmigen als auch des flüssigen Aggregatzustandes an und befähigt dadurch Enzyme zu besonderen katalytischen Leistungen.

Ultraschall-Hammer

Im Ultraschall-Bereich modulierte elektromagnetische Wellenpakete.

Up- und Downscaling

Maßstabsvergrößerung oder -verkleinerung von Produktionsverfahren. Das ist in der Regel eine schwierige Aufgabe, da sich bei der Veränderung der Dimensionen eines Reaktors auch zumeist das Oberflächen / Volumen - Verhältnis ändert. Als Folge wird häufig ein veränderter Stoff- oder Energietransport beobachtet, welcher eine neue Auslegung des Verfahrens bedingt.

V**Vorläuferzelle / Stammzelle**

Eine Stammzelle hat immer ein klar definiertes Differenzierungspotenzial und die Fähigkeit, sich undifferenziert zu vermehren. Zellen, welche sich auf dem Weg zu einer ausdifferenzierten Zelle befinden, werden als Vorläuferzellen bezeichnet.

W**Wachstumsfaktoren**

Moleküle, welche noch nicht ausdifferenzierten Zellen die Information des unmittelbar umgebenden Gewebes vermitteln.

Wildtyp-Enzym

Ursprüngliche, nicht durch Mutation veränderte Variante eines Enzyms.

X**Xenogene Transplantation**

Übertragung eines Organs tierischen Ursprungs auf den Menschen.

Z**Zellhüllen-Proteine**

Proteine, die die Lipidschichten von Zellmembranen durchspannen und mit einem Ende aus der Zelle herausragen, während das andere Ende im Zellinneren liegt. Sie können sich "schwimmend" in den Lipidschichten bewegen und haben wichtige Funktionen für die Weiterleitung von Signalen aus der Umgebung in die Zelle hinein.

Zelluläres Targeting

Transport von Proteinen in bestimmte Organellen einer Zelle.

Zytokine

Oberbegriff der Wachstumsfaktoren. Hier sind auch Moleküle mit inbegriffen, welche zur Orientierung der Zellen im Organismus dienen.

Bildquellennachweis

Alle Bilder sind Eigentum der hier genannten Quellen und unterliegen deren Copyright

Die Gläserne Zelle

Seite 7

Zellgrafik: Forschungszentrum Jülich
Corynebacterium glutamicum: Forschungszentrum Jülich

Seite 8

Mitose einer Zervikalzelle: Roche AG
 Blick in ein Sequenzierlabor: Incyte Corp.

Seite 9

Neuronenzelle: Roche AG
Streptococcus pyogenes: M. Rohde, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), Braunschweig

Seite 10

Koagulationsfaktor VIIa: Roche AG
 Enteropathogene *E. coli* auf Mausfibroblasten: M. Rohde, GBF
 Infektion der Milz durch *Listeria monocytogenes*: M. Rohde, GBF

Seite 11

Ribosomale Untereinheit: InformationsSekretariat Biotechnologie (ISB), Frankfurt am Main
 Cyclophilin-A-Kristalle: Roche AG
 Kristalle einer Phospholipase C: D. Heinz, GBF

Seite 12

2D-Gel: Forschungszentrum Jülich
 Aktin-Zytoskelett: W. Baumeister, Max-Planck-Institut (MPI) für Biochemie, Martinsried

Seite 13

DNA-Gel: Dr. U. Schleenbecker, Bundeskriminalamt Wiesbaden
Archaeon Pyrodictium abyssi: Daten von S. Nickell, W. Baumeister, MPI für Biochemie

Komplett-Check

Seite 15

DNA-Chip: Prof.Dr. Roland Lauster
 Fluoreszent markierte Proben: Mincheva und Lichter, Heidelberg in Molekulare Genetik, Thieme Verlag
 R.Knippers

Seite 16

Gene-Spotter: BioRad Inc.
 Light-Cycler: Roche AG

Seite 17

Mutationsanalyse: Roche AG
 Agarose-Gel: Prof.Dr. Roland Lauster

Tissue Engineering

Seite 19

Alle Bilder: Prof Augustinus Bader, Universität Leipzig, Institut für Zelltechniken und angewandte Stammzellbiologie

Seite 20

Prinzip des Tissue engineering: Institut für Technische Chemie Hannover

Seite 21

Gezüchtete Fingergelenkskonstruktion: BioTissue Technologie GmbH, Freiburg
 Kultivierte Neurone: Institut für Technische Chemie Hannover

Dritter Zahn statt dritte Zähne

Seite 23

Haarzyklus bei Mäusen: R. Paus

Seite 24

Mögliches Modell molekularer Interaktionen beim Zahn: I. Thesleff
 Zahnbildung in einem Ovariartumor: V. Krenn, Charité, Berlin

Seite 25

Skizze Ektodermale-mesenchymale Interaktionen: James Darnell, Molekulare Zellbiologie, DeGruyter Verlag

Den Richtigen Nerv getroffen?

Seite 28

Kontrollfaktor: Dr. Vorbrüggen, MPI für Biophysikalische Chemie
 Neuron on Chip: Prof. Dr. Peter Fromherz, MPI für Biochemie und Infineon Technologies AG

Seite 29

fMRI: Dr. Isabell Wartenburger, Charité Berlin
 Cochleaimplantat: MED-EL Elektromedizinische Geräte GmbH

Seite 30

PET: Dr. Andreas Bauer, Molekulares Neuroimaging, Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich
 Simulationsstudie: Simulation nach Edelstein-Keshet L., Spiros

Seite 31

Protein Gel: Prof. Dr. Joachim Klose, Institut f. Human-genetik, Charité, Berlin

Der Supermarkt als Apotheke

Seite 33

Tasse: ISB, Frankfurt am Main

Seite 34

Transgene Sojabohnen: Monsanto Agrar Deutschland GmbH

Functional Food statt Pillen?: ISB, Frankfurt am Main

Seite 35

Mais: ISB, Frankfurt am Main

Seite 36

Tomaten: Monsanto Agrar Deutschland GmbH

Tabletten: ISB, Frankfurt am Main

Krank? Schwamm drüber!

Seite 39

Pillen: ISB, Frankfurt am Main

Seite 40

Skizze Methode Metagenom: Dr. Jörn Piel, MPI für Chem. Ökologie, Jena

Seite 41

Pilzkultur: Dr. B. Schlegel, HKI, Jena

Schwamm: Dr. Ute Hentschel, Hilde Merkert, Universität Würzburg

Eibe: Dr. Dietrich Ober, TU Braunschweig

Seite 42

alle Bilder: Dr. Ute Hentschel, Hilde Merkert, Universität Würzburg

Farm im Turm

Seite 45

Transgener Mais: ISB, Frankfurt am Main

Seite 46

Schematische Darstellung der Produktion von transgenen Tieren: A. Polak, DECHEMA e.V., Frankfurt am Main

Seite 47-49

Alle Bilder: LG Molekulargenetik Universität Hannover

Biotechnologie ganz groß

Seite 50-55

Alle Bilder außer Bild 'Moderne Bioreaktoren': Institut für Technische Chemie der Universität Hannover

Seite 53

Moderne Bioreaktoren: Institut für Biotechnologie, Forschungszentrum Jülich GmbH

Klein - Kleiner - Am Kleinsten

Seite 57

Rastertunnelmikroskop: Flad & Flad, Eckental

Seite 58

Bakteriorhodopsin: ISB, Frankfurt am Main

Nanobeschichtung: Flad&Flad, Eckental

Seite 59

ATP-Synthase: ISB, Frankfurt am Main

Seite 60

Nanopartikel: Flad & Flad, Eckental

Durchblick mit System

Seite 62-66

Alle Bilder: Roman Jupitz, TU Hamburg-Harburg

Seite 67

DNA-Chip: Zentrum für Angewandte Chemie der Universität Hannover

Die maßgeschneiderte Zelle

Seite 68-70

Alle Bilder außer Bild 'Stoffwechselschema': M. Rohde, GBF, Braunschweig

Seite 69

Stoffwechselschema: Database: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics

Seite 71

Sonnenblume: A. Polak, ISB Frankfurt am Main

Ausbildung Biotechnologie - Sind wir dabei?

Seite 74-75

Menschen im Labor: Roman Jupitz, TU Hamburg-Harburg

Die Autoren

Dr. Thomas Becker studierte an der TU München "Technologie und Biotechnologie der Lebensmittel" und promovierte dort auf dem Gebiet der online-Analytik und Bioprozesskontrolle. Nach einem kurzen Ausflug in die Industrie kehrte er an die universitäre Umgebung an den Lehrstuhl für Fluidmechanik und Prozessautomation der TU München zurück, dem er bis heute treu blieb. Er leitet dabei die Arbeitsgruppe Prozessautomation. Dr. Becker habilitierte sich und erhielt die Venia Legendi für das Fachgebiet "Bioprozesstechnik", in dessen Umfeld auch die Aktivitäten seines wissenschaftlichen Wirkens liegen. Nach seiner Habilitation gründete er das Unternehmen "Gesellschaft für Informationsmanagement in der Biotechnologie mbH", mit dem er in enger Kooperation Forschungs- und Entwicklungsprojekte durchführt.



Prof. Dr. Michael Bott studierte Biologie in Marburg und promovierte mit einem Thema zum Kohlenmonoxid-Stoffwechsel von methanogenen Bakterien. Nach seiner Postdoc-Zeit an der ETH Zürich habilitierte er sich dort 1998 im Fach Mikrobiologie. Im gleichen Jahr erhielt er einen Ruf auf eine Professur für Biochemie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, verbunden mit der Leitung der Arbeitsgruppe Biochemie am Institut für Biotechnologie 1 des Forschungszentrums Jülich. Schwerpunkte seiner Forschung sind die Aufklärung zentraler Regulationsmechanismen in biotechnologisch relevanten Bakterien mittels "functional genomics" sowie die Entwicklung nachhaltiger mikrobieller Produktionsprozesse.



Prof. Dr. Dirk Heinz studierte Chemie in Freiburg und promovierte in Basel über ein strukturelles Thema. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der University of Oregon in Eugene, U.S.A., habilitierte er sich im Fach Biochemie in Freiburg. Anschließend wechselte er als Nachwuchsgruppenleiter an die GBF in Braunschweig, wo er im Jahre 2002 zum Abteilungsleiter und im Jahre 2003 zum Bereichsleiter Strukturbiologie berufen wurde. Er ist außerplanmäßiger Professor an der TU Braunschweig. Schwerpunkt seiner Forschungsinteressen ist die Röntgenstrukturanalyse von Biomakromolekülen.



Dr. Christian Hertweck hat nach dem Chemie-Studium an der Universität Bonn am Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie, Jena, bei Prof. W. Boland mit einem Thema zur Naturstoffsynthese promoviert. Während seines Postdoc-Aufenthaltes an der University of Washington, Seattle, arbeitete er bei Prof. H.G. Floss und Prof. B.S. Moore an einem Projekt zur kombinatorischen Biosynthese von bakteriellen Polyketiden. Seit Ende 2000 ist er Leiter der Nachwuchsgruppe Bioorganische Synthese und seit 2003 Leiter der Abteilung Biostrukturchemie am Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung, Jena. Sein Forschungsschwerpunkt liegt im Studium der Wirkstoff-Biosynthese in Bakterien und Pilzen und in ihrer biotechnologischen Nutzung.



Dr. Jörn Kalinowski studierte Biologie in Bielefeld und promovierte dort auf dem Gebiet der Molekulargenetik des Aminosäuren-produzierenden Bakteriums *Corynebacterium glutamicum*. Diesem Forschungsgebiet blieb er bis heute treu. Seit dem Jahr 2000 leitet er im Zentrum für Biotechnologie der Universität Bielefeld die "Technologieplattform Systembiologie". Diese Abteilung betreibt die zentralen Ressourcen für die Bereiche Genom-, Transkriptom-, Proteom- und Metabolomforschung.



Dr. Cornelia Kasper studierte Chemie in Hannover und promovierte am Institut für Technische Chemie (Prof. Schügerl) auf dem Gebiet der Proteinaufreinigung. Anschließend war sie 2 Jahre als EU-Referentin an der Universität Hannover (EU-Hochschulbüro) in der Beratung von Wissenschaftlern zu europäischen (auch nationalen und internationalen) Forschungsfördermöglichkeiten beschäftigt. Seit März 2000 ist sie Leiterin der Arbeitsgruppe "Zellkultur- und Bioreaktionstechnik" am Institut für Technische Chemie der Universität Hannover (Habilitation).



Dr. Christine Lang studierte Biologie in Bochum und promovierte dort auf dem Gebiet der Molekulargenetik der Pilze. Danach arbeitete sie für 10 Jahre in der industriellen Forschung bei der Hüls Chemie Forschungsgesellschaft, wo sie in Berlin eine Arbeitsgruppe für Genetik und Molekulargenetik aufbaute und leitete. Sie wechselte anschließend zur Technischen Universität Berlin, um sich im Fach Mikrobiologie und Molekulargenetik zu habilitieren. Ihre Expertise umfasst die Analyse und Optimierung von mikrobiellen Stoffwechseleinstellungen sowie die Herstellung aller Arten von rekombinanten Proteinen. 2001 gründete sie die Firma Organobalance GmbH, die auf die Entwicklung neuartiger mikrobiologischer Produkte im Bereich Ernährung, Kosmetik und Gesundheit fokussiert ist, und leitet diese als Geschäftsführerin.



Prof. Dr. Roland Lauster studierte Biologie an der Universität Bielefeld und an der Freien Universität Berlin. Er promovierte in der Abteilung von Herrn Prof. Trautner am Max Planck Institut für Molekulare Genetik und war anschließend als Wissenschaftliches Mitglied am Basel Institute for Immunology tätig. Im Jahre 1991 wechselte er als Arbeitsgruppenleiter der Molekularbiologie an das Deutsche Rheumaforschungszentrum, Berlin. Seit zwei Jahren leitet er als Professor das Fachgebiet Medizinische Biotechnologie an der Technischen Universität Berlin. Der Forschungsschwerpunkt liegt in der Analyse von Mikroumgebungen in humanen Geweben, welche die Differenzierung von Stamm- und Vorläuferzellen steuern.



Prof. Dr. Andreas Liese studierte Chemie in Bonn und promovierte 1998 am Institut für Biotechnologie (Prof. Dr. C. Wandrey) im Forschungszentrum Jülich auf dem Gebiet der Bioreaktionstechnik. Von 1998 bis 2003 hat er die Enzymgruppe im gleichen Institut geleitet. Im Jahr 2000 arbeitete er als Gastwissenschaftler für ein halbes Jahr bei Pfizer Global Research & Development in San Diego, USA. Seine Habilitation beendete er 2003 in "Technischer Chemie und Biotechnologie". Im gleichen Jahr erhielt er den Hochschullehrernachwuchspreis 2003 der DECHEMA und nahm den Ruf auf eine Professur für Biotechnologie an der Universität Münster an.



Dr. Thomas Maskow studierte theoretische und physikalische Chemie in Merseburg und promovierte in Halle auf dem Gebiet der Thermodynamik komplexer Systeme. Nach 5 Jahren als Leiter der analytischen Abteilung eines Planungsbüros wechselte er zum Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH. Dort leitet er die Arbeitsgruppe Biokalorimetrie mit der Aufgabe, Stoff- und Energieflüsse in Mikroorganismen zu quantifizieren. Im Mittelpunkt steht dabei die technische Erschließung der besonderen Leistungen von Extremophilen.



Dr. Constanze Messal hat an der Universität Rostock Physik studiert und im Jahr 2000 in angewandter Physik promoviert. 1997 - 1998 arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe "Dünne Schichten und nanodisperse Systeme" an der Universität Rostock. Sie gründete schon früh ihr eigenes Unternehmen MICOR, Labor für mikrobielle Prozesse und Materialkunde, das ebenfalls in Rostock ansässig ist. Das Unternehmen ist sowohl für öffentliche Auftraggeber als auch für die Industrie rund um das Thema "Biokorrosion" tätig. Neben ihrer unternehmerischen Tätigkeit engagiert sie sich in zahlreichen Ehrenämtern.



Dr. Karsten Niefind studierte Biochemie in Hannover und promovierte in Braunschweig über ein proteinkristallographisches Thema. Anschließend war er für den Aufbau von Lehre und Forschung im Gebiet der experimentellen Strukturbiologie an der Universität zu Köln zuständig. Nach Forschungsaufenthalten in London und Odense arbeitet er derzeit an einer Habilitation über die Strukturbiologie eukaryontischer Proteinkinasen.



Priv.-Doz. Dr.-Ing. Ralf Pörtner studierte Chemietechnik in Dortmund und promovierte dort auf dem Gebiet der mechanischen Verfahrenstechnik. Nach einem Post-Doc-Aufenthalt in Japan arbeitet er seit 1990 an der TU Hamburg-Harburg als Oberingenieur und Leiter der Arbeitsgruppe "Zellkulturtechnik" im Arbeitsbereich "Bioprozess- und Bioverfahrenstechnik". Schwerpunkte seiner Forschungsaktivitäten sind verfahrenstechnische Aspekte bei der Kultivierung tierischer Zellen sowie des Tissue Engineerings.



Prof. Dr. Bernd Rehm studierte Biologie an der Ruhr-Universität Bochum und promovierte dort auf dem Gebiet der Molekularen Mikrobiologie. Nach einem halbjährigen Forschungsaufenthalt am Institut für Molekularbiologie UNIGEN (Trondheim, Norwegen) und einem einundhalbjährigen DFG-geförderten Forschungsaufenthalt an der University of British Columbia (Kanada) kehrte Herr Rehm wieder zurück an das Institut für Molekulare Mikrobiologie & Biotechnologie der Universität Münster. Herr Rehm leitete dort für 7 Jahre eine Arbeitsgruppe mit dem Forschungsschwerpunkt Biosynthese und Selbstorganisation von mikrobiellen Polymeren. Zwischenzeitlich habilitierte sich Herr Rehm im Fach Mikrobiologie. Seit 2004 befindet sich Herr Rehm als Associate Professor für Mikrobiologie an der Massey University in Neuseeland.



Dr. Thomas Reinard promovierte nach einem Studium der Biologie in Bonn mit einem Thema über Rezeptoren für das pflanzliche Hormon Auxin bei Prof. Jacobsen (Bonn), wobei ein Teil der Arbeiten bei Prof. A. Jones (Chapel Hill) durchgeführt wurde. Am LG Molekulargenetik der Universität Hannover ist er seit 2000 Akademischer Rat und leitet die Arbeitsgruppe Molekulare Biochemie. Einem Forschungsaufenthalt im Labor von Prof. J. Vockley, Mayo Clinic, Rochester, lag die Untersuchung der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase zugrunde, weshalb der Leucin-Stoffwechsel in Pflanzen ein Arbeitsgebiet der Arbeitsgruppe darstellt. Hauptsächlich wird aber an der Produktion von scFv's und "Plantibodies" gearbeitet, die meistens gegen Haptene (kleine, nicht-immunogene Moleküle) gerichtet sind.



Dr. Axel Schippers studierte Biologie in Hamburg und promovierte dort auf dem Gebiet der Geomikrobiologie. Nach einem zweijährigen Post-Doc-Aufenthalt am Max-Planck-Institut für marine Mikrobiologie in Bremen wechselte er zur Bundesanstalt für Geowissenschaften und Rohstoffe in Hannover, wo er seit drei Jahren im Referat Geomikrobiologie tätig ist. Schwerpunkte seiner Tätigkeit sind die Entwicklung biotechnologischer Verfahren zur Gewinnung von Metallen aus Roh- und Reststoffen, die Erforschung der Geomikrobiologie in Bergbauhalden und der Tiefen Biosphäre sowie weitere Arbeiten zum Geoumwelt- und Ressourcenschutz.



Dr. Johannes Schuchhardt studierte Physik in Freiburg und Basel und promovierte in Kiel zur Theorie Neuroner Netze. Am Institut für theoretische Biologie in Berlin entwickelte er in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik und der Charité Methoden zur Datenanalyse in der Molekularbiologie. Im Jahre 2000 gründete er die Bioinformatikfirma MicroDiscovery und ist dort wissenschaftlicher Leiter. Er ist außerdem Bioinformatik-Koordinator im nationalen Human Brain Proteom Project.



Dr. Dirk Schüler studierte Mikrobiologie in Greifswald. Er wechselte anschließend ans MPI für Biochemie in Martinsried, wo er über die Biominalisation von magnetischen Nanopartikeln in Bakterien promovierte. Diesem Forschungsgebiet blieb er bis heute treu. Nach Forschungsaufenthalten an der Iowa State University sowie der University of California San Diego (USA) leitet er seit 2000 eine BioFuture-Nachwuchsgruppe am Max-Planck-Institut für marine Mikrobiologie in Bremen.



Dr. Tilman Spellig studierte Biochemie in Berlin. Er wechselte im Anschluss nach München und promovierte dort über Signalprozesse in einem Pilz-Pflanze-Pathogenitätsmodell. Anfang 1997 ging er zur Schering AG und war dort zunächst als Wissenschaftler in der Mikrobiologischen Entwicklung am Standort Bergkamen beschäftigt. 2003 wechselte er in die Forschung der Schering AG am Standort Berlin. Nach einem kurzen Intermezzo als Leiter der Mikrobiologischen Chemie / Research Center Europa ist Tilman Spellig nun im Forschungsmanagement tätig und leitet die Abteilung Administration, Service & Planung.



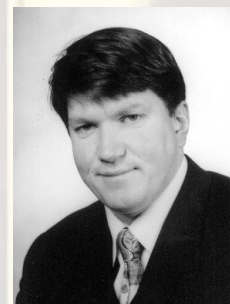
Dr. Frank Stahl studierte Biologie in Gießen und promovierte auf dem Gebiet der Biochemie. Anschließend war er Post Doc in der Nachwuchsforschergruppe Organ- und Gewebekultur an der GBF in Braunschweig. Derzeit baut er im Institut für Technische Chemie der Universität Hannover seine eigene Arbeitsgruppe Chip-technologien auf.



Dr.-Ing. Ralf Takors studierte an der RWTH Aachen Maschinenbau mit dem Schwerpunkt Allgemeine Verfahrenstechnik, bevor er im Anschluss an das Forschungszentrum Jülich GmbH, Institut für Biotechnologie (IBT), wechselte. Im Rahmen seiner Doktorarbeit beschäftigte er sich mit ingenieurwissenschaftlichen Fragestellungen zur Modellierung mikrobieller Systeme und diesbezüglicher Bioprozesse, was erfolgreich zu seiner Promotion an der RWTH Aachen führte. Zur Zeit leitet er als Habilitand die Arbeitsgruppe Fermentationstechnik am IBT, die im Bereich Biochemical Engineering tätig ist. Dazu zählt die Entwicklung von neuartigen Methoden und Werkzeugen für eine effiziente Bioprozessentwicklung durch quantitatives Stoffwechselverständnis sowie deren Einsatz zur Prozessentwicklung bis in den Technikums/Pilot-Maßstab zusammen mit industriellen Partnern.



Dr. Roland Ulber studierte Chemie in Hannover und fertigte seine Doktorarbeit an den Universitäten Münster und Hannover auf dem Gebiet der Bioprozesskontrolle an. Im Jahr 2002 erfolgte die Habilitation im Fach Technische Chemie zum Thema "Biotechnologische Methoden zur effizienteren Rohstoffnutzung". Er leitet z. Zt. eine Arbeitsgruppe am Institut für Technische Chemie der Universität Hannover. Forschungsschwerpunkte sind die Marine Biotechnologie, die Biokatalyse und das Downstream-Processing. Im Januar 2004 ist er auf die Professur für Bioverfahrenstechnik der Technischen Universität Kaiserslautern berufen worden.



Dr. Volker F. Wendisch schloss sein Biologiestudium in Köln mit einer Diplomarbeit über ein immunologisches Thema am dortigen Institut für Genetik ab. Seine Dissertation über Kohlenstoffflussanalysen mit Hilfe der NMR-Spektroskopie führte er am Forschungszentrum Jülich durch und promovierte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Nach einem Forschungsaufenthalt an der University of California in Berkeley, USA, zur Entwicklung der DNA-Chip-Technik mit *Escherichia coli* leitet er nun eine eigenständige Arbeitsgruppe am Institut für Biotechnologie 1 des Forschungszentrums Jülich. Die Schwerpunkte seiner Forschung sind globale Regulationsmechanismen biotechnologisch relevanter Bakterien sowie die Anwendung dieses Wissens im Rahmen einer genom-basierten Biotechnologie.

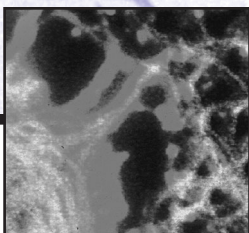
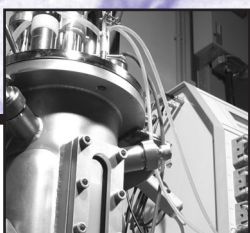
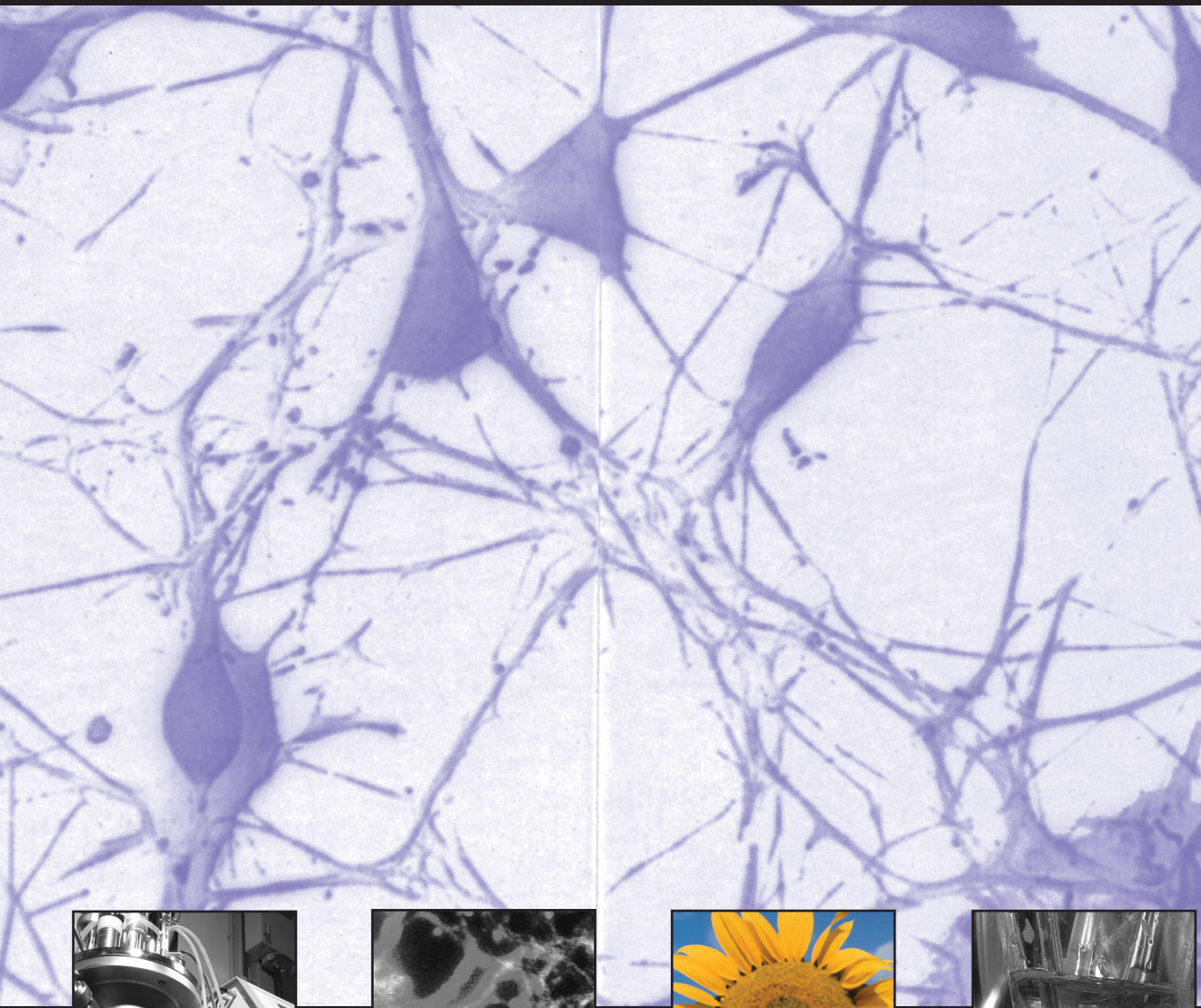
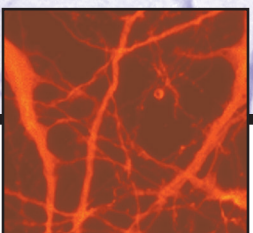
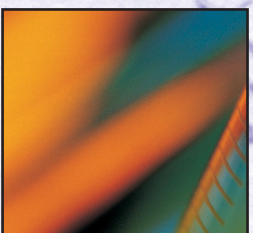
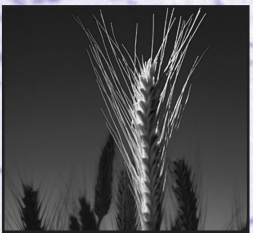
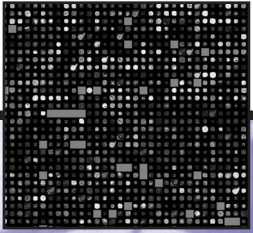


Dr. Holger Zorn studierte Lebensmittelchemie in Karlsruhe und promovierte anschließend auf dem Gebiet der Pestizidforschung in Stuttgart-Hohenheim. Nach dem zweiten Staatsexamen an der Chemischen Landesuntersuchungsanstalt Karlsruhe habilitierte er sich 2003 über biochemische und molekularbiologische Strategien zur Synthese von Aromastoffen an der Universität Hannover. Zur Zeit arbeitet er als Oberassistent in Hannover und befasst sich mit der Bildung und Biotransformation von Naturstoffen durch Mikroorganismen bzw. mikrobielle Enzyme.





BIOTECHNOLOGIE 2020



DECHEMA e.V.