

BULLETIN

MAGAZIN DER EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH



MATERIE



MOLEKÜLE



MEDIKAMENTE



MIKROBEN

ETH

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

IMPRESSUM:

HERAUSGEBERIN: Schulleitung der ETH Zürich

REDAKTION: Lic. phil. I Martina Märki-Koepp (mm), Redaktionsleitung
Lic. phil. Vanja Lichtensteiger-Cucak (vac), Redaktion & En bref
Dr. Felix Würsten, Alumni Aktuell
Corporate Communications der ETH Zürich
ETH Zentrum, 8092 Zürich
Tel. 01-632 42 52 Fax 01-632 35 25

INSERATE: Go! Uni-Werbung, Rosenheimstr. 12
9008 St. Gallen, Tel. 071-244 10 10

GESTALTUNG: Inform, Agentur für visuelle Kommunikation AG, Zürich

DRUCK: NZZ Fretz AG, Zürich

AUFLAGE: Erscheint 4-mal jährlich
Auflage dieser Ausgabe 27 000

Nachdruck mit Quellenangabe erwünscht. Die nächste Ausgabe, Nr. 296,
zum Thema «ETH-Jubiläum – Jahr der Begegnungen» erscheint im Januar 2005.
Bulletin ist auch abrufbar unter: <http://www.cc.ethz.ch/bulletin/>

INHALT

6_ Biomimetische Ansätze zur Schmierung **VON DER SCHNECKE LERNEN**

Nicholas D. Spencer

10_ Funktionsweise biologischer Nanomaterialien technisch nutzen **ÜBERLEBEN IM NICHTGLEICHGEWICHT**

Viola Vogel

16_ Diagnose von Krankheiten **MIT ZUCKER GEGEN BAKTERIEN**

Peter H. Seeberger

20_ Von der Einzelmolekülmikroskopie zur Verfolgung von Gold-Nanopartikeln **«PARTICLE TRACKING»**

Patrick Stoller, Volker Jacobsen, Johannes Seelig und
Vahid Sandoghdar

24_ Trennung von monoklonalen Antikörpern **MATERIALIEN FÜR DIE REINIGUNG BIOLOGISCHER PRODUKTE**

Massimo Morbidelli und Alessandro Buttè

28_ «Tissue Engineering» **MIT SEIDE UND STAMMZELLEN ZUM KNOCHEN**

Lorenz Meinel, Hans-Peter Merkle und Ralph Müller

32_ Krebstherapie **«TROJANISCHE» MEDIKAMENTE GEGEN KREBS**

Roger Schibli

36_ ESACHEL **EINE NEUE TECHNOLOGIE FÜR MOLEKULARE ERKENNUNG**

Dario Neri, Samu Melkko, Jörg Scheuermann
und Christoph Dumelin

40_ Symbiotisches Leben an der Grenze zur Anoxie **EIN «SYSTEMS BIOLOGY»- PROBLEM «PAR EXCELLENCE»**

Hauke Hennecke

44_ ATP-Synthase **PARTNERSUCHE IM ENERGIEKRAFTWERK DER ZELLE**

Christoph von Ballmoos und Peter Dimroth

48_ Infektionskrankheiten **WECHSELSPIEL ZWISCHEN ERREGER UND WIRT**

Annette Oxenius, Wolf-Dietrich Hardt und Hubert Hilbi

52_ Forschung im HCI erleben **TAGE DER OFFENEN TÜR**

54_ En bref

64_ Alumni Aktuell

Falls Sie nach der Hochschule noch höher wollen.

Da Sie jetzt lange die Hochschule besucht haben, werden Sie Ihre beruflichen Ziele hoch stecken. Und damit Sie diese auch erreichen, helfen wir Ihnen kräftig. Ob als Hotshot oder Trainee: Steigen Sie am besten noch heute bei Swisscom ein. Bei der Nr. 1 der Telekommunikation. Sie erhalten das breiteste Angebot, wahlweise bei Swisscom Fixnet, Swisscom Mobile, Swisscom Enterprise Solutions, Swisscom Systems, Swisscom IT Services, Bluewin oder Conextrade – wir freuen uns auf Sie!

www.swisscom.com/getintouch

UNTER EINEM DACH



Was haben Chemie, Materialwissenschaft, Pharmazie und Mikrobiologie gemeinsam? An der ETH haben sie seit diesem Sommer zumindest ein gemeinsames Dach. Und dies ist ganz wörtlich zu verstehen. Das vom Architekten Mario Campi entworfene HCl-Gebäude auf dem Hönggerberg, dessen Eröffnung im Herbst 2001 feierlich begangen wurde, ist nun vollständig gebaut und bezogen. Das Departement Chemie zog bereits im Sommer 2001 vom Zentrum in die drei ersten Trakte des neuen, fünffingrig geplanten HCl-Gebäudes. Im Herbst 2004 folgten das Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, das Institut für Mikrobiologie und das Departement Materialwissenschaft in die beiden inzwischen ebenfalls fertig gestellten Gebäudeabschnitte nach. Nun können sich übergreifende Forschungsbereiche an den Schnittstellen dieser Wissenschaftszweige und Synergien in der Lehre leichter entwickeln.

Erste Entdeckungsreisen in die Welten von Materie, Molekülen, Medikamenten und Mikroben ermöglicht diese Ausgabe des ETH-Bulletins. Der Schwerpunkt liegt dabei auf biologienahen Themen. Denn hier ist mit Sicherheit ein Feld für gemeinsame Forschungen der vier Disziplinen Materialwissenschaft, Chemie, Pharmazie und Mikrobiologie zu finden. Das vorliegende Bulletin zeigt deshalb, wie Materialwissenschaftler von der Natur lernen, wenn es um die Schmierung von Gelenken oder Maschinen geht, oder wie biologische Konzepte in Zukunftstechnologien umgesetzt werden können, zum Beispiel in biologische Nanotransportsysteme. Wenn es um Krankheiten und Medikamente geht, sind chemische und pharmazeutische Forschung gleichermaßen gefragt. Bulletin zeigt, wie Chemiker mit Zucker Bakterien detektieren und auf diesem Weg auch einen neuen Impfstoff entwickeln und was die pharmazeutische Forschung heute gegen Krebs unternehmen möchte. Das vertiefte Wissen um Vorgänge in der lebenden Zelle, das die heutige Mikrobiologie liefert, ist für alle genannten Themenbereiche von grundlegender Bedeutung. Und die Frage, wie man Knochen mit neuen Materialien schneller heilen kann, beschäftigt die Pharmazie ebenso wie die Materialwissenschaften. Nur schon diese lückenhafte und unsystematische Aufzählung von Themen lässt zahlreiche Schnittstellen der hier vorgestellten Forschungsgebiete erahnen. Die Beiträge dieses Bulletins laden ein zum Entdecken weiterer Schnittstellen.

Wenn Sie mehr wissen möchten, empfiehlt sich eine Reise auf den Hönggerberg. Am 19. und 20. März 2005 sind die Türen des HCl weit geöffnet für alle Interessierten und Neugierigen. Mit diesen Tagen der offenen Tür soll die gemeinsame Zukunft im HCl gefeiert werden. Einen kleinen Vorgeschmack auf das, was Sie im HCl an Entdeckungsmöglichkeiten erwartet, finden Sie auf den Seiten 52 und 53 dieses Bulletins. Das Jahr 2005 ist gleichzeitig Anlass, um 150 Jahre ETH zu feiern. Was das Jubiläumsjahr Ihnen sonst noch alles an Entdeckungsmöglichkeiten bieten wird, erfahren Sie im nächsten Bulletin oder unter www.150jahre.ethz.ch.

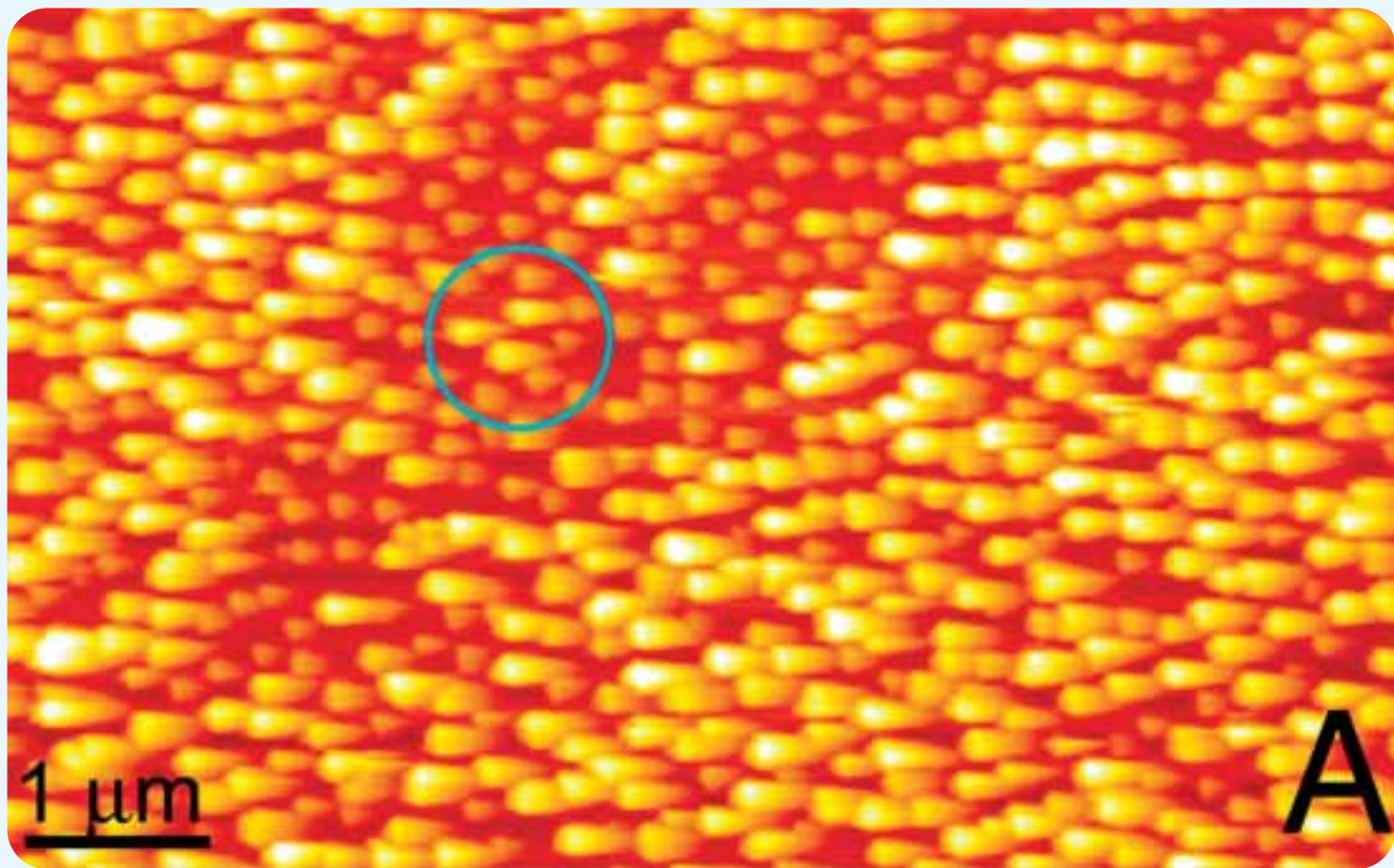
Martina Märki-Koepp
Redaktion ETH-Bulletin

VON DER SCHNECKE LERNEN

NICHOLAS D. SPENCER

Die Natur macht es vor – kann der Mensch es nachahmen? Eine Frage, die nicht nur im Bereich medizinischer Anwendungen eine Rolle spielt. Auch für scheinbar ganz naturferne Gebiete wie die Schmierung von Maschinen kann die Natur Vorbild sein. Was können Materialwissenschaftler aus der Biologie lernen?





tigem Wasser als Schmiermittel waren vielversprechend. Dr. Seunghwan Lee (Oberassistent) und Markus Müller (Doktorand) in unserer Gruppe zeigten, dass beim Gleiten eines Stahlstifts auf einer Glasoberfläche gegenüber Reinwasser eine 50%-Reduktion in der Reibung erreicht wird. Das reine Gleiten nicht-konformer harter Oberflächen ist aber ein relativ harter Test und nicht unbedingt relevant für technologische Anwendungen. Bei Kugellagern zum Beispiel ist das Rollen viel wichtiger als das Gleiten. Unsere nächsten Versuche (in Zusammenarbeit mit Prof. Hugh Spikes am Imperial College, London, und Dr. Rowena Crockett an der EMPA, Dübendorf) zeigten, dass beim Rollen einer Kugel auf Glas die Reibung unter PLL-g-PEG-Lösung gegenüber Reinwasser um einen Faktor 50 reduziert wird!

Eine wichtige Frage für uns war, ob die Polymerbürsten während des Reibens an der Oberfläche bleiben oder ob sie von Vorsprüngen am gegenüberliegenden Reibpartner teilweise weggekratzt werden und somit laufend neu von der Lösung adsorbiert werden müssen. Um diesen Punkt zu klären, haben wir die Reibpartner vorerst mit PLL-g-PEG beschichtet und anschließend unter Reinwasser getestet. Obwohl am Anfang die Reibung genauso tief lag wie bei den Tests in polymerhaltiger Lö-

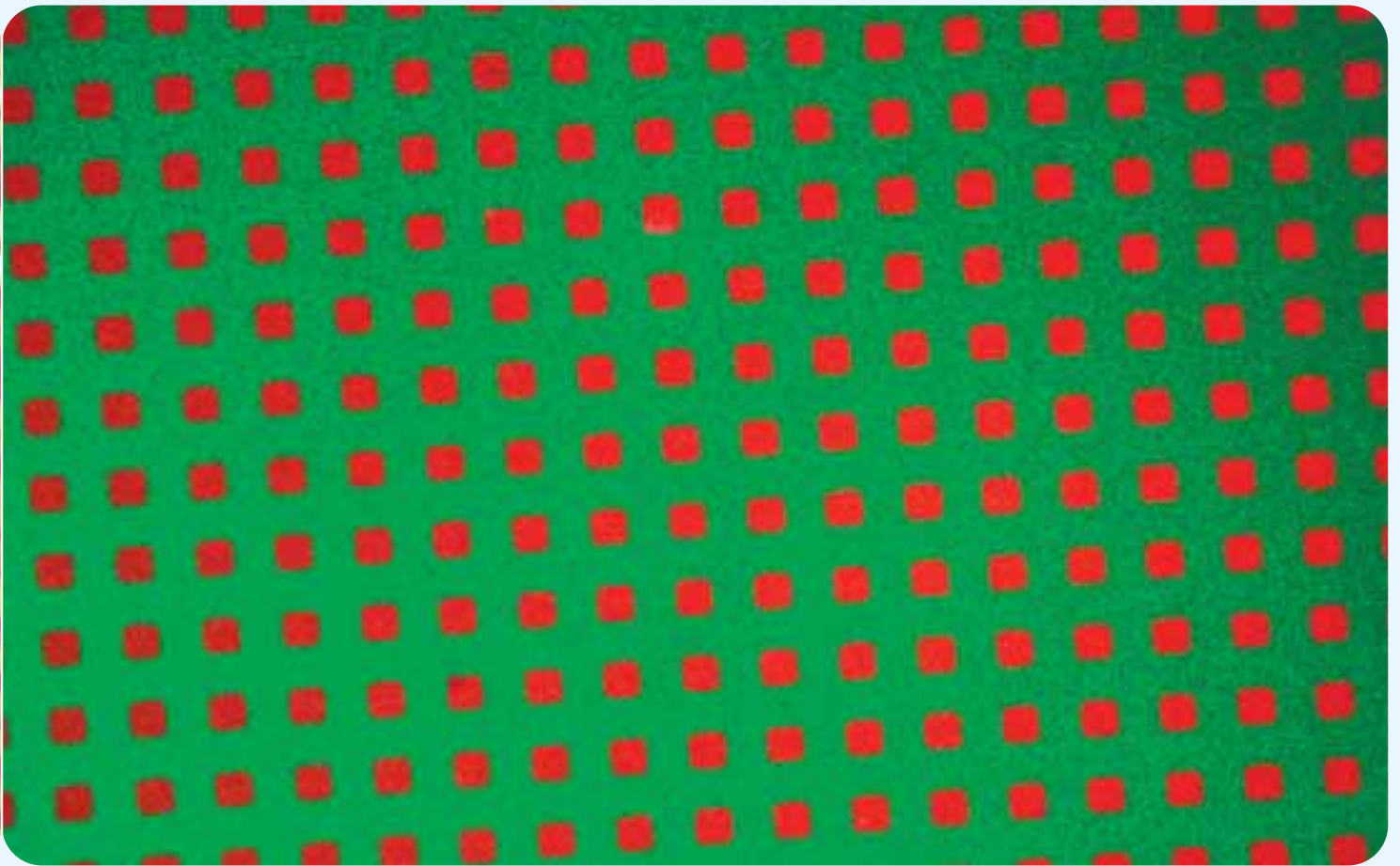
sung, wuchs die Reibung schnell bis zum Wert, den man beim polymerfreien System erwarten würde. Das heisst, dass PLL-g-PEG keine permanente Schutzschicht ist, sondern als wässriges Schmiermitteladditiv funktioniert, das kontinuierlich an freien Oberflächenstellen adsorbiert wird. Die Kinetik dieses Adsorptionsprozesses ist natürlich von höchster Bedeutung für die Schmierung und wird von uns momentan untersucht.

Die Effekte der Architektur des Polymers auf die Schmiereigenschaften wurden auch untersucht, und es hat sich gezeigt, dass längere PEG-Ketten effektiver für die Schmierung sind. Eine Reduktion des Abstands der PEG-Ketten im Molekül, was zu einer höheren PEG-Dichte an der Oberfläche führt, zeigt auch einen positiven Einfluss auf die Schmiereigenschaften der PLL-g-PEG-Lösung. Diese Beobachtungen haben es uns ermöglicht, die Polymerarchitektur für Schmierzwecke zu optimieren. Gleichzeitig wurden die Schmiereigenschaften des wässrigen PLL-g-PEG-Systems auf der Nanometerebene in Zusammenarbeit mit unseren Kollegen an der Universität Houston untersucht. Prof. Scott Perry und sein Postdoc, Dr. Xiaoping Yan, konnten mit Hilfe eines Rasterkraftmikroskopes (RKM) zeigen, dass die PLL-g-PEG-Schichten die Reibung zwischen Siliziumoxidober-

flächen auf ein nicht messbares Niveau reduzieren können. Bei den sehr niedrigen Kräften, die beim RKM verwendet werden, spielt der Abrieb der Schichten keine Rolle, und in diesem Sinne wird der Idealfall in solchen Experimenten realisiert.

Wie funktioniert's?

Die Reibung, die uns allen auf der einen Seite ein sehr bekanntes Phänomen ist, bleibt in ihren Grundlagen immer noch schlecht verstanden. Auf der anderen Seite werden reibungsbezogene Effekte täglich von Ingenieuren mit Erfolg empirisch berechnet. Man versteht, dass für die Reibung verschiedene Komponenten ausschlaggebend sind. So spielt zum Beispiel die Adhäsion zwischen den Reibflächen, insbesondere auf Mikrometer- und Nanometerebene, eine wichtige Rolle. Mit einem RKM kann man sehen, dass zwischen zwei Siliziumoxidoberflächen in Reinwasser eine Reibungskraft entsteht, auch ohne von aussen angelegte Normalkraft. Der Grund hierfür ist, dass eine an der Oberfläche wirkende Adhäsionskraft existiert. Eine wichtige Beobachtung während der RKM-Messungen war, dass die PLL-g-PEG-Schichten anscheinend alle Adhäsionseffekte zwischen den Siliziumoxidoberflächen aufzuheben ver-



mögen, was viel (aber nicht alles) zur Schmiereigenschaft der PLL-g-PEG-Schicht beiträgt. Ein anderer Effekt der Polymer-schichten wird in Bild 3 gezeigt. Die wasser-gefüllten Schichten weisen osmotische Kräfte auf, die der angelegten Normalkraft entgegenwirken. Im Falle eines Systems, in welchem beide Reibpartner mit Polymerbürsten bedeckt sind, ist es thermodynamisch ungünstig für die Bürsten, sich zu durchdringen. Dies führt zu einer abstossenden Kraft entropischen Ursprungs, welche die Oberflächen auseinander drückt. Das Resultat ist, dass die Oberflächen mit einer dünnen, flüssigen Schicht geschmiert werden, statt, wie im Falle von Reinwasser, direkt aneinander zu reiben. Diese kombinierten Mechanismen führen zu einer bemerkenswerten Verminderung der Reibung.

Nächste Schritte

Als Nächstes werden alternative Polymer-systeme untersucht, die polysaccharidhaltig sind und deswegen die natürlichen Systeme noch näher imitieren. Man darf auch nicht vergessen, dass unsere Knorpeloberflächen relativ weich sind und dass dies einen bedeutenden Einfluss auf die Schmie-rung haben kann. Polymeroberflächen, die mit Polymerbürsten bedeckt sind, werden aus diesem Grund momentan in unserem Labor intensiv untersucht.

Forschungsinformationen

Die Forschungsgruppe um Nicholas Spencer am Departement Material-wissenschaft befasst sich im Bereich Biotribologie unter anderem mit Rei-bungs- und Schmierungsphänomenen bei Hüftimplantaten und bei der senso-rischen Wahrnehmung im Mund sowie mit der Anwendung von biomimeti-schen Prinzipien für die Schmierung in industriellen Zusammenhängen.

Weitere Informationen unter <http://www.surface.mat.ethz.ch/research/tribology/biotribology>

Kontakt:

Tel. +41 1 632 58 50

Fax +41 1 633 10 27

spencer@mat.ethz.ch

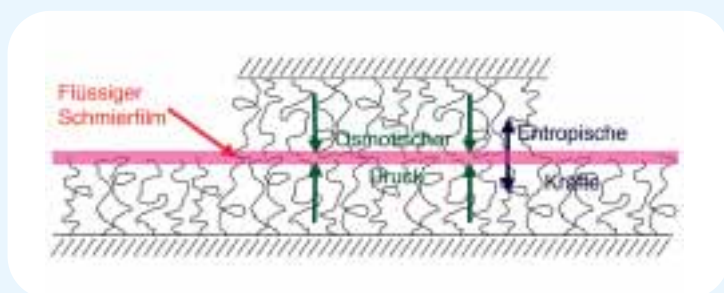


Abb. 3: Schmiermechanismus von bürstenartigen Strukturen an Oberflächen im Wasser.

Prof. Nicholas D. Spencer

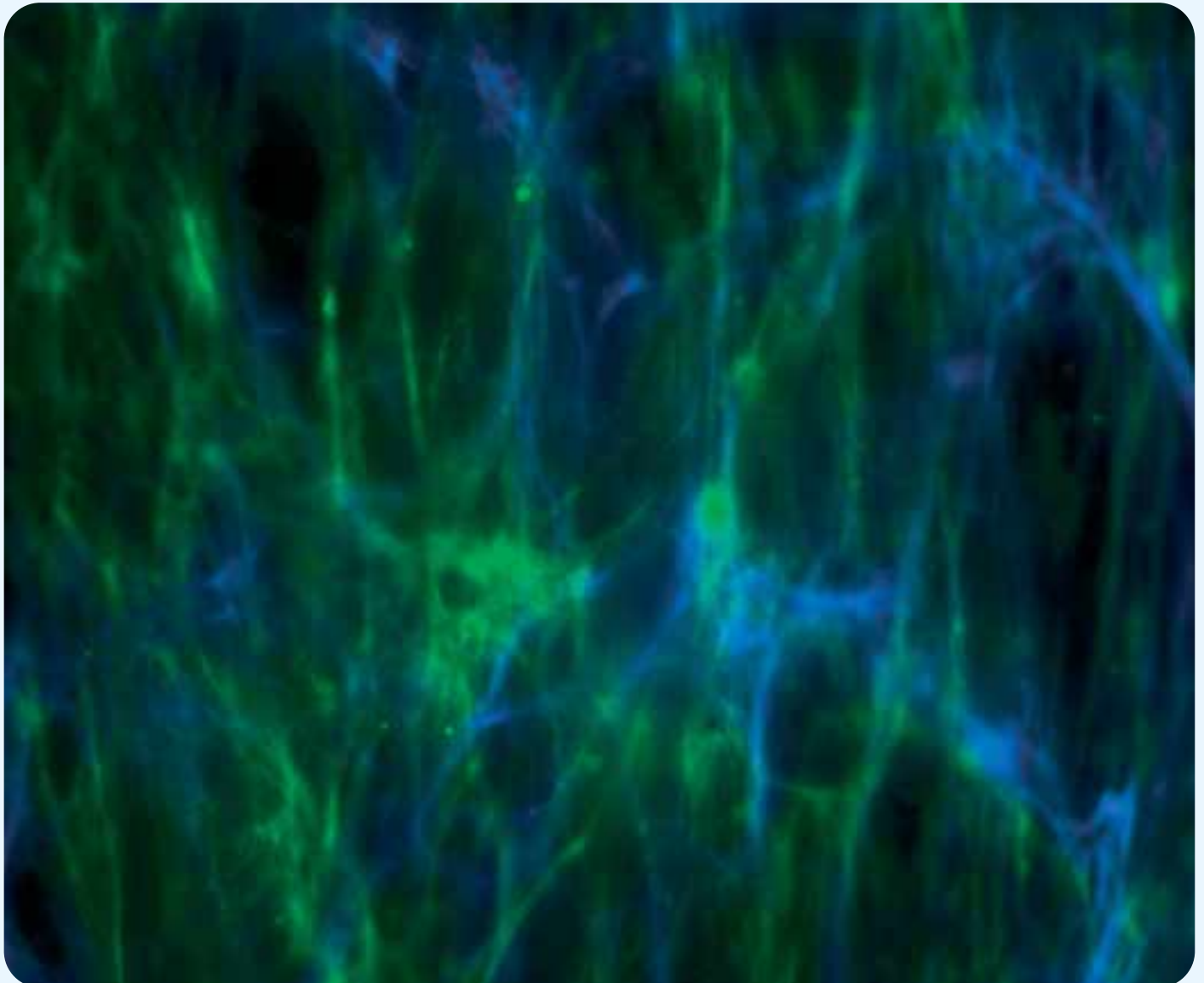
ordentlicher Professor für Oberflächen-technik

Departement Materialwissenschaft

ÜBERLEBEN IM NICHTGLEICH- GEWICHT

VIOLA VOGEL

Eine aus den USA an die ETH Zürich rekrutierte Gruppe erforscht, wie biologische Konzepte in Zukunftstechnologien integriert werden können. Zellen haben raffinierte Nanomaschinerie entwickelt, um fernab vom Gleichgewicht zu überleben und Materialien herzustellen. Können wir, inspiriert von der Natur, biologische Motoren nutzen, um Transportsysteme auf der Nanoskala aufzubauen? Kann ein bakterieller Klebstoff das Anheften an Oberflächen in Gegenwart von Strömung verstärken? Oder: Wie transformieren Zellen mechanische Kräfte durch Strecken und Proteinfaltung in biochemische Signale? Und schliesslich: Was können wir von Biomineralisationsprozessen lernen, um geschichtete anorganische Kristallstrukturen zu erzeugen?



Angetrieben von der Umwandlung des biologischen Brennstoffs ATP in mechanische Energie haben die Zellen eine raffinierte molekulare Maschinerie entwickelt, welche die mechanischen Bewegungen und den aktiven Transport ermöglicht. Die durch die Motorproteine angetriebenen Transportprozesse erlauben es der Zelle, weit entfernt vom Gleichgewicht zu operieren, was für das Überleben der Zellen essentiell ist, und es wurden in der jüngsten Vergangenheit grosse Fortschritte im Verständnis der Funktionsweise verschiedener Motorproteine erzielt. Entsprechend haben aktuelle Anstrengungen in der Nanobiotechnologie zum Ziel, herauszufinden, wie man biologische Motoren für technologische Anwendungen nutzen kann.

Nutzung für technologische Anwendungen

Da synthetische molekulare Motoren unter Belastung noch nicht funktionieren, stellt sich die Frage, ob es wohl möglich wäre, biologische Motoren zu verwenden, um den Transport von Nanobausteinen in künstlichen Umgebungen anzutreiben. Beispielsweise könnten biologische Motoren ein Fließband zum Zusammenbau von Nanobausteinen antreiben. Solch ein Projekt setzt jedoch voraus, dass wir lernen, wie die Bewegung einer Fracht entlang genau definierten Bahnen gelenkt werden kann. In Umkehrung des biologischen

Konzepts, bei dem die stäbchenförmigen Mikrotubuli als Bahnen dienen, entlang denen die auf Kinesin basierten Motorsysteme ihre Fracht tragen, interessierten wir uns dafür, wie Bahnen entwickelt werden müssten, welche die Bewegung der Mikrotubuli lenken könnten. In unseren Systemen dienen die Mikrotubuli als Transporter, die von oberflächenverankerten Motoren vorwärts geschoben werden, Kinesin ist ein solcher Motor, der die hergestellten Bahnen auf den synthetischen Oberflächen bedeckt (Abbildung 1).

Bevor sich ein von molekularen Motoren getriebenes Nanofliessband realisieren lässt, zeichnen sich bereits weitere technologische Herausforderungen ab, die mit aktivem Transport adressiert werden können. Motorproteine können in Microfluidic Devices Verwendung finden, um Cargo selektiv herauszufischen und zu konzentrieren, was deren Integration in synthetische Medien für die nächste Generation von «Lab-on-a-chip»-Anwendungen attraktiv machen könnte. Andere Demonstrationen des Grundprinzips für potenzielle Anwendungen von Motorproteinen in nanostrukturierten Systemen sind beispielsweise molekulare Transporter, die sich entlang von Bahnen bewegen, wobei die Transportgeschwindigkeit durch Licht kontrolliert wird. Weiterhin haben wir Motorproteine als selbst angetriebene Nanosonden verwendet, um die topographische Struktur von unbekanntem Oberflächen abzubilden. Fer-

ner kann die Kollision von zwei mit Cargo beladenen Microtubuli genutzt werden, um die Kraft zu messen, die benötigt wird, um einzelne Rezeptoren von ihren Liganden zu trennen. Diese winzigen Kräfte liegen im PicoNewton-Bereich. Motorproteine können also sehr interessante technische Anwendungen finden.

«Catch bonds» als Klebstoff: Stärkere Belastung – stärkerer Widerstand

Die funktionellen Mechanismen, die den natürlichen Klebstoffen zugrunde liegen, unterscheiden sich stark von denjenigen der synthetischen Klebstoffe. Mollusken heften sich beispielsweise an Felsen mittels eines Klebstoffs, der in Gegenwart von Wasser erstarrt, und Geckos können sich mit dünnen Härchen an ihren Füßen an überhängenden und glatten Oberflächen festhalten. Bis vor kurzem dachte man, dass alle Interaktionen zwischen Rezeptoren und deren Liganden mit steigender Zugkraft schwächer würden. Synthetische Klebstoffe geben dementsprechend unter Belastung langsam nach. Jedoch haben wir kürzlich entdeckt, dass die Adhäsion von *E. coli* an Oberflächen verstärkt werden kann, wenn *E. coli* von einer Strömung erfasst wird. Dies befähigt *E. coli*, Oberflächen wie beispielsweise die des Darms zu kolonisieren. *E. coli* ist von langen Härchen, so genannten Fimbrien, bedeckt, von denen jedes an seiner äussersten Spitze ein Adhäsion

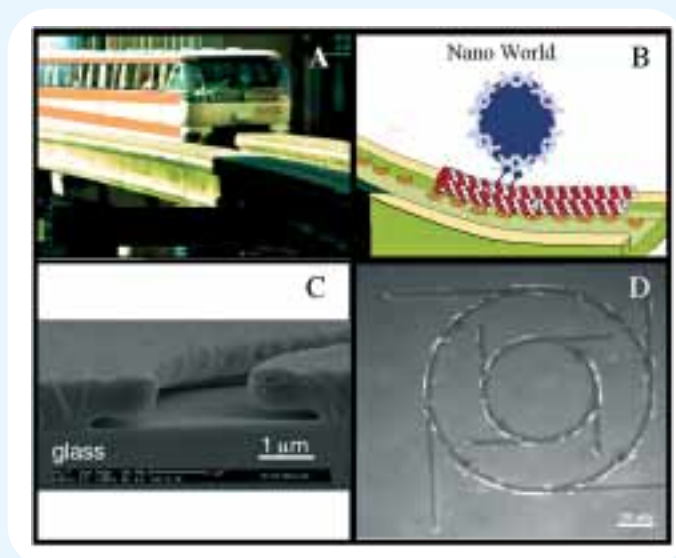


Abb. 1: Von Motorproteinen getriebenes molekulares Shuttle. Umsetzung eines makroskopischen Transportkonzepts (A) auf die Nanoskala (B), wobei Mikrotubuli als Cargotransporter entlang mikrofabrizierten Bahnen (C, D) von dem Motorprotein Kinesin bewegt werden. Kinesin ist auf den Oberflächen der Bahnen gebunden.

trägt, das spezifisch Kohlenhydrate erkennt und diese bindet (Abbildung 2). Wir konnten zeigen, dass dieses bakterielle Adhäsिन (FimH) Bindungen bildet, die unter Kraftereinwirkung stärker werden. Wenn nun also Kraft aufgebracht wird mit der Absicht, die Bakterien von einer Oberfläche wegzuspülen, schaltet das bakterielle Adhäsिन von schwacher auf starke Bindung um, so dass sich die Bakterien mit einer langlebigen Bindung an die Oberfläche heften. Bindungen, die bei Kraftereinwirkung stärker werden, werden auch «catch bonds» genannt. Computersimulationen zeigten uns, wie Kraftereinwirkungen die Struktur dieses molekularen Klebstoffes beeinflussen können. Diese Simulationen erlaubten uns, kombiniert mit Methoden der Molekularbiologie, mit denen an spezifischen Stellen von FimH Punktmutationen eingeführt wurden, erste Einsichten in das hoch entwickelte Bauprinzip zu gewinnen, mit dem die *E. coli*-Bakterien der Schwächung von Bindungen durch das Fließen von körpereigenen Flüssigkeiten entgegenwirken. Bei Kraftereinwirkung auf FimH wird ein kurzer Peptidstrang abgetrennt, indem ein Cluster von stabilisierenden Wasserstoffbrücken aufgetrennt wird. Dieses kurze Peptid verbindet das hintere Ende des Adhäsíns mit den Fimbrien. Unsere Daten zeigen, dass es diese strukturelle Änderung am hinteren Ende sein könnte, die sich fortpflanzt und die Bindungsstelle am vorderen Ende von

FimH dazu veranlasst, von einer schwachen auf eine starke Bindung umzuschalten.

«Catch bonds» erklären viele physiologische Phänomene

Die ungewöhnlichen Eigenschaften dieser «catch bonds» liefern eine Erklärung für viele physiologische Phänomene, die vorher unklar waren. Damit diese «catch bonds» funktionieren, muss die Strömungskraft, welche durch den Flüssigkeitsstrom unter physiologischen Bedingungen ausgeübt wird, genügend stark sein, um den Adhäsionsschalter umzustellen. Da die Geschwindigkeit einer Flüssigkeit in der Nähe einer Wand gegen Null strebt, wäre die auf ein Bakterium wirkende Strömungskraft viel zu schwach, wenn das Adhäsिन direkt auf der äusseren bakteriellen Oberfläche lokalisiert wäre. Indem das Adhäsिन aber an einer langen Angelrute befestigt ist, wird das Bakterium starken Strömungen ausgesetzt, während das Adhäsिन mit der Wandoberfläche interagieren kann. Ausserdem muss *E. coli*, um beispielsweise unsere Darmwände kolonisieren zu können, zwischen löslichen Kohlenhydraten in unserer Darmflüssigkeit und den an die Darmwand gebundenen Kohlenhydraten unterscheiden können. Entsprechend unserem Modell wäre die Bindung zwischen den löslichen Kohlenhydraten und dem Adhäsिन

FimH nur kurzfristig beständig, während die Interaktion zwischen *E. coli* und dem (via Angelrute) an die Darmwand gebundenen Kohlenhydrat Mannose die Bindung mechanisch in einen langlebigen Zustand versetzen würde, falls die Kraft zwischen dem Bakterium und der oberflächengebundenen Mannose genügend stark ist. Dieser Mechanismus könnte auch erstmals erklären, warum Regionen mit turbulenter Strömung, wie beispielsweise krankhafte Bereiche unseres kardiovaskulären Systems, anfällig für Infektionen sind.

Anwendung von *E. coli*-«catch bonds»

Da wir uns in der Bionanotechnologie die Frage stellen, wie neue Entdeckungen der Biowissenschaften technisch genutzt werden könnten, haben wir diese nanostrukturierten Adhäsionsschalter von der Oberfläche von *E. coli* entfernt und sie an synthetische Materialien gebunden (Abbildung 2). Tatsächlich stellt dieser nanostrukturierte, biologische Klebstoff unter Kraftereinwirkung immer noch von schwacher auf starke Bindung um, wenn er an mikroskopisch kleine Kügelchen gebunden wird, die man dann über Oberflächen fließen lässt, welche mit Mannose beschichtet sind. Wie im natürlichen System ist die Bindungskraft dieses aus FimH abgeleiteten nanostrukturierten Klebstoffs innerhalb eines charakteristischen Bereichs der Kraftereinwirkung stark, die Bindung ist unterhalb und oberhalb dieses Bereichs jedoch schwach. Wir konnten zeigen, dass eine Mischung von Kügelchen, die mit diesem *E. coli*-Klebstoff beschichtet sind, in einer Strömungskammer nach ihrer Grösse sortiert werden können. Da die Kraftereinwirkung auf jede Bindung nicht nur von der Strömungsgeschwindigkeit abhängt, sondern auch von der Partikelgrösse, können solche «catch bonds» für das Sortieren von Partikeln nach deren Grösse, für die Messung von Scherkräften an Wänden in Mikrofluidsystemen oder schliesslich in biologischen Systemen zur Anwendung kommen. So kann beispielsweise ein Gemisch von Partikeln grössenspezifisch markiert werden, wobei die Partikel je nach Grösse nur unter entsprechenden Strömungsbedingungen «catch bonds» mit den Wänden formen. Dies ist von besonderem biologischem Interesse, da die Durchmesser von biologischen Kanälen oft inhomogen sind. Während uns Experimente in Strömungskammern viele neue Einsichten in die Funktionsweise dieser «catch bonds» geliefert haben, sind Bin-

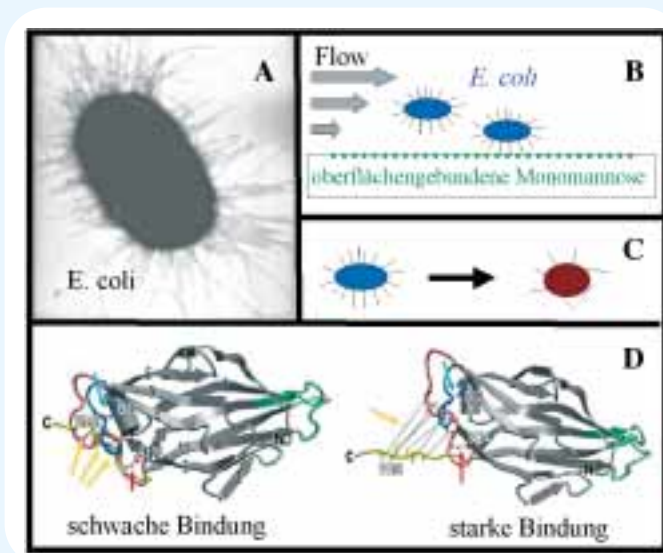


Abb. 2: Nanoklebstoff von *E. coli*, der sich unter Zugkraft verstärkt. An der äussersten Spitze trägt jedes der langen Haare (Fimbrien) von *E. coli* (A) das Adhäsिन FimH, welches spezifisch Mannose bindet. Wenn das Bakterium von einer Strömung erfasst und weiter getragen wird (B), während das Adhäsिन noch an der Oberfläche anhaftet, kann die mechanische Belastung auf diesem Rezeptor-Ligandenkomplex FimH von schwacher zu starker Adhäsिन umschalten. Dieses Prinzip funktioniert auch, wenn die Fimbrien abgesichert und auf künstliche Oberflächen aufgebracht werden (C). Das Strecken von FimH (D) scheint Wasserstoffbrückenbindungen (gepunktete Linien) aufzubrechen, die das Peptid (gelb), welches FimH mit den Fimbrien verbindet, vom Rest des Moleküls abtrennen und den Schalter zu verstärkter Bindung des Rezeptors (grün) zu Mannose aktivieren.

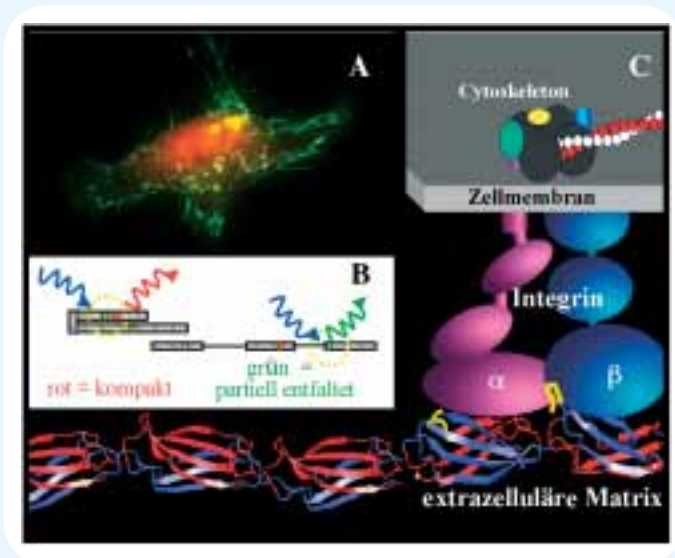
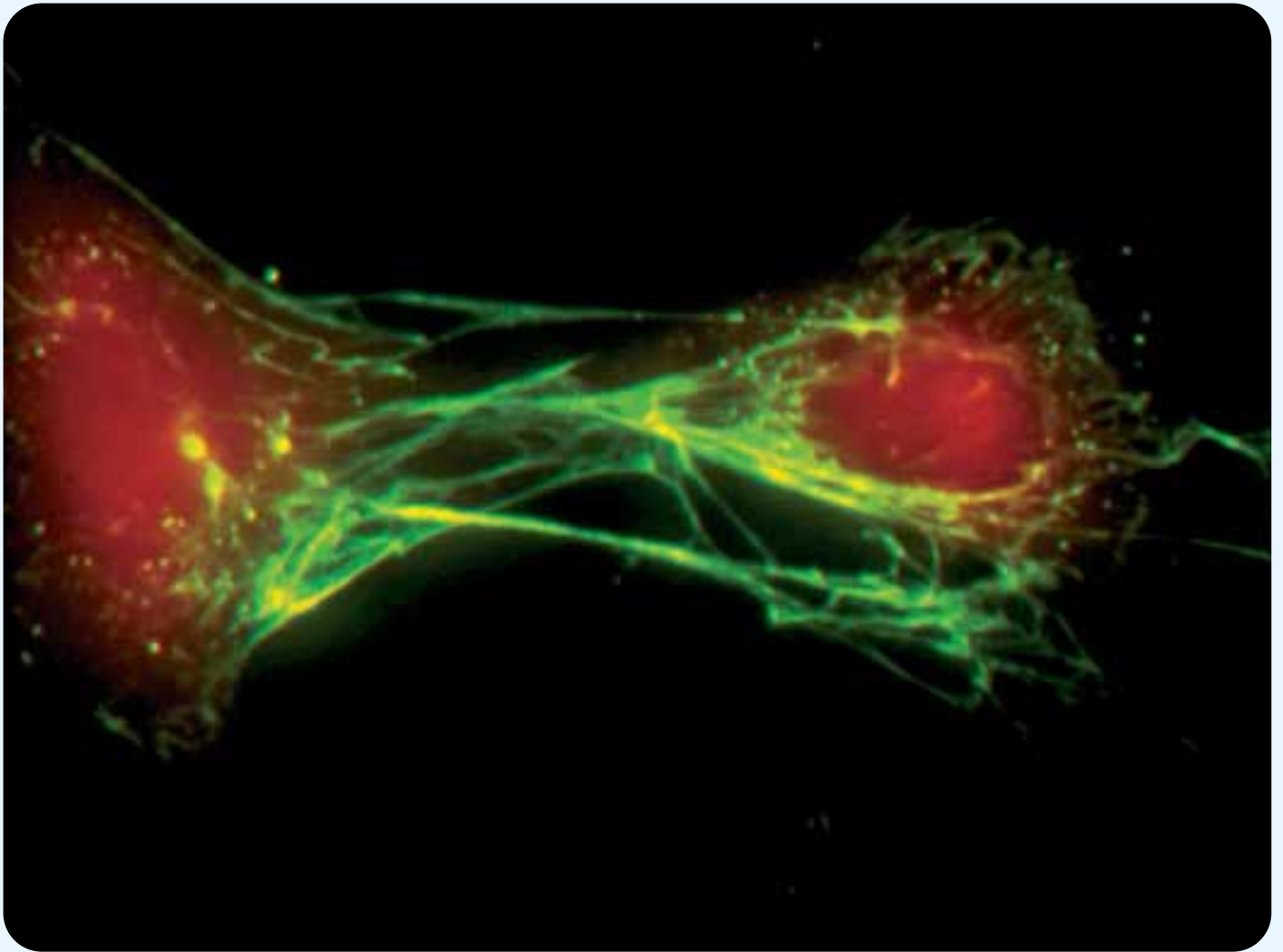


Abb. 3: Zellen können extrazelluläre Matrixproteine mechanisch entfalten und damit deren Funktionen schalten. Eine auf Glas sitzende Fibroblastzelle (A) hat Fibronektin in seine Matrix eingebaut, welches mit Energiedonoren und Akzeptoren gekennzeichnet wurde (B). Mit Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) wird verfolgt, wie stark die Matrixproteine von Zellen gestreckt werden, da sie über Integrine an das kontraktile Cytoskeletton der Zelle mechanisch angekoppelt sind (C).

dungen, die sich unter Krafteinwirkung verstärken, auch für viele andere Anwendungen von grossem Interesse.

Mechanische Kräfte als Regulatoren von Zellfunktionen

Bisherige Ansätze zur Entwicklung von Biomaterialien und Trägersubstanzen für künstliche Gewebe, «tissue engineering», gingen davon aus, dass Zellen die «richtige» biologische Antwort geben würden, sobald sie mit der richtigen Oberflächenchemie in Kontakt kämen. Jedoch ist bekannt, dass Zellen mit ihrer Umgebung komplexe mechanische Wechselwirkungen eingehen, was zur Folge hat, dass nicht nur die biochemischen, sondern auch die physikalischen Eigenschaften der Umgebung einer Zelle einen starken Einfluss auf das Zellverhalten und schliesslich auf die Genexpression haben können. Auf molekularer Ebene zu verstehen, wie Zellen mechanische Stimuli dekodieren und in biochemische Signale umwandeln, ist deshalb von entscheidender Bedeutung für das Verständnis von physiologischen und pathologischen zellulären Prozessen sowie auch für die Entwicklung der nächsten Generation von Biomaterialien und Trägersubstanzen für Anwendungen im Bereich des «Tissue Engineering».

Neue nanotechnologische Erkenntnisse

Während sich die meisten vorangehenden Studien damit beschäftigten, wie Krafteinwirkungen die Bildung von Zelladhäsionsstellen und die nachfolgenden intrazellulären Ereignisse beeinflussen, stellten wir uns die Frage, ob durch Krafteinwirkung entstandene strukturelle Änderungen von extrazellulären Matrixproteinen selber eine wichtige Rolle bei der Mechanotransduktion spielen könnten. Um diese Frage adressieren zu können, mussten neue nanotechnologische Ansätze entwickelt werden, um zellinduzierte mechanische Proteinentfaltungen in Zellkulturen nachzuweisen. Zudem mussten hochauflösende Strukturmodelle entwickelt werden, um zu verstehen, wie Zellen mechanische Kräfte nutzen, um das Offenlegen von molekularen Erkennungsstellen durch Streckung extrazellulärer Matrixproteine zu regulieren. Mit Hilfe von intramolekularem Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) konnten wir zeigen, dass das extrazelluläre Matrixprotein Fibronectin zumindest teilweise durch zellinduzierte Kräfte mechanisch entfaltet wird (Abbildung 3). Wir verwendeten dann Computersimulationen (steered molecular dynamics, SMD), um hochauflösende Strukturmodelle von Proteinentfaltungstrajektorien zu erstellen und fanden, dass die mechanischen Stabilitäten der diversen Fibronectinmodule, die wie in einer langen Kette aneinander hängen, sich wesentlich voneinander unterscheiden. Die relative mechanische Stabilität dieser Module wird durch Substitution von nur weni-

gen wichtigen Aminosäuren bestimmt, welche den Zugang von Wasser zu denjenigen Wasserstoffbrücken regulieren, die früh während des Entfaltungsprozesses brechen. Zudem stimmen unsere SMD-Vorhersagen bezüglich der Hierarchie der mechanischen Entfaltung gut mit experimentellen Resultaten überein, die mittels Atomkraftmikroskopie gewonnen wurden. Da sich diese Fibronectinmodule nicht nur in ihrer mechanischen Stabilität, sondern auch in ihren molekularen Erkennungssequenzen voneinander unterscheiden, kann die Zelle durch sequenzielles Entfalten dieser Module gezielt Kraftänderungen in biochemische Veränderungen übersetzen. Die Entfaltungssequenz der Bausteine extrazellulärer Proteine ist also direkt dafür verantwortlich, in welcher Sequenz die chemischen Funktionalitäten spezifischer Bausteine umgeschaltet werden, wenn das Protein durch Krafteinwirkung gestreckt wird.

Design von Implantaten: Implikationen

Diese und andere Daten lassen vermuten, dass Zellen nicht nur auf extrazelluläre Matrixproteine reagieren oder diese als strukturgebende Scaffolds verwenden, sondern dass sie das biochemische Aussehen der extrazellulären Matrixproteine aktiv verändern, indem die entsprechende Matrix entweder gestreckt oder die Kraft vermindert wird. Die Zellen erhalten so die aktive Möglichkeit, die funktionellen Merkmale ihrer Umgebung je nach Bedarf zu regulieren. Diese aktive Möglichkeit der Zellen, die biochemischen Signale ihrer biologischen Umgebung mechanisch zu steuern, steht also in krassem Gegensatz zu den Denkansätzen, die bisher bei der Herstellung von Biomaterialien oder künstlichen Geweben («tissue engineering») häufig angewandt wurden. Statisch fixierte funktionelle Gruppen auf synthetischen Oberflächen wurden typischerweise den Zellen präsentiert, was zu dem üblichen Schicksal von Implantaten führte, dass diese von Narbengewebe langsam abgekapselt wurden, statt in das umgebende Gewebe integriert zu werden.

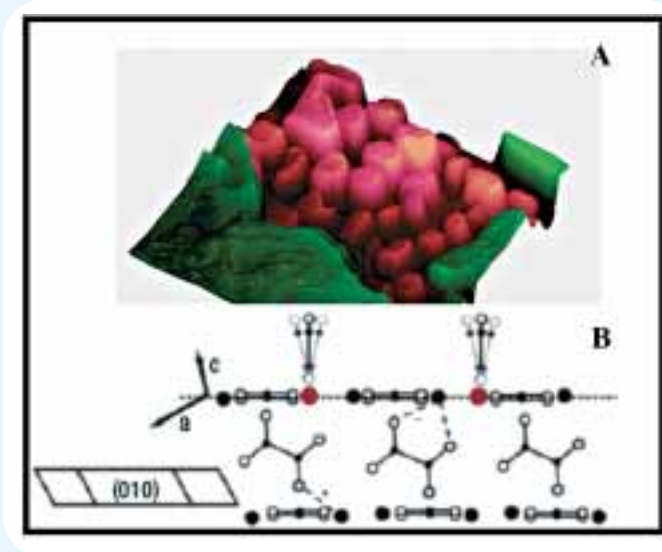


Abb. 4: Laminierte Biomaterialien: Atomkraftmikroskopie zeigt das Schichtenwachstum (A) von Calcium-Oxalatmonohydrat (COM), welches durch sequenzielle Zugabe (rot) oder Entfernen (grün) des dreifach geladenen Europiumions (Eu^{3+}) induziert wird. Das Besetzen einer Ca^{2+} -Stelle durch ein Eu^{3+} -Ion (rot) erzwingt eine gedrehte Orientierung der COM-Einheitszelle (B), um die zusätzliche Ladung des Eu^{3+} zu kompensieren.

Umschalten der Wachstumsbedingungen von Biomineralien

Ein weiteres herausragendes Beispiel dafür, wie die Natur auf veränderte Bedingungen dynamisch reagiert, sind die natürlichen Biomineralien wie beispielsweise Knochen, Zähne und Muschelschalen. Deren unübertroffene Materialeigenschaften beruhen teilweise auf hochgeordneten Nanostrukturen, die von Schicht zu Schicht alternieren. Dafür verantwortlich sind Zellen, welche die Bildung solcher schichtartiger Strukturen induzieren, indem sie deren Kristallform und deren Habitus von Schicht zu Schicht verändern, oft durch sequenzielle Ablagerung von Peptiden und Proteinen. Die sequenzielle Umstellung des Wachstumsmodus von anorganischen Kristallen ist deshalb ein begehrtes Ziel der Materialwissenschaften. Wissenschaftler weltweit haben grosse Fortschritte bei der Nachahmung biologischer Gesetze für die Entwicklung von synthetischen Materialien im Nanomassstab erzielt. Die Verwendung von Peptiden und Proteinen ist jedoch für die industrielle Produktion von anorganischen Nanokompositen sehr teuer, zudem sind Biomoleküle nicht besonders thermostabil und werden leicht abgebaut. Industrielle anorganische Komposite, die in sequenziellen Schichten mit Hilfe von Additiven hergestellt werden können, sind deshalb noch nicht erhältlich.

Geschichtete Kristallstrukturen im Nanomassstab: eine neue Strategie

Wir haben eine neue Strategie für die Entwicklung von geschichteten Kristallen im Nanomassstab durch sequenzielle Zugabe oder Entfernen von Spuren dreifach geladener Ionen präsentiert. Der Mechanismus dieses Austauschs besteht darin, dass ein dreiwertiges Metallion durch ein zweiwertiges Ion mit ähnlichem Ionenradius innerhalb einer mineralischen Einheitszelle ersetzt wird. Mit Hilfe des Nierensteinbildners Calciumoxalatmonohydrat (COM) kann das Grundprinzip demonstriert werden. Dieses Prinzip sollte deshalb auch auf andere mineralische Systeme, die Biomoleküle oder synthetische Moleküle beinhalten, anwendbar sein. Wie in der Abbildung 4 gezeigt, kann die Zugabe oder das Entfernen von Spuren des Europium-Ions (Eu^{3+}) die Oberflächenmorphologie von Calciumoxalatmonohydrat (COM) in die eine oder andere Richtung umschalten, sodass ent-

weder ein Wachstum von flachen, kristallinen Schichten oder von Nanostrukturen senkrecht zur Oberfläche resultiert. Wenn eine Ca^{2+} -Stelle durch ein Eu^{3+} -Ion besetzt wird, erzwingt der notwendige Ladungsausgleich die Bindung eines zusätzlichen Oxalations ($-\text{OOC}-\text{COO}-$) an das Eu^{3+} -Ion in einer Orientierung, die nicht identisch mit der ursprünglichen Einheitszelle ist. Da das Oxalation mit einem Seitenverhältnis von 1,2 : 1 elongiert ist, im Gegensatz zu Carbonat (trigonal planar) und Phosphat (tetraedrisch), lassen unsere Daten den Schluss zu, dass das Besetzen einer Ca^{2+} -Stelle durch ein Eu^{3+} -Ion eine gedrehte Orientierung der COM-Einheitszelle erzwingt. Dieses Umschalten im Wachstumsmodus ist vielleicht auch auf nichtbiologische Systeme übertragbar, wenn man das Oxalation durch andere elongierte Moleküle, die mit zweiwertigen Ionen in der Einheitszelle Chelate bilden, ersetzt. Alternativ können auch andere dreiwertige Ionen verwendet werden, um das zweiwertige Kation der Einheitszelle zu ersetzen. So könnten neue Materialien hergestellt werden, deren schichtweiser Bau auf der Nanoebene kontrolliert wird.

Literatur

- H. Hess, G. D. Bachand, V. Vogel, Powering nanodevices with biomolecular motors, *Chem. Eur. J.*, 10 (2004) 2110–2116
- W. E. Thomas, E. Trintchina, M. Forero, V. Vogel, E. Sokurenko, Bacterial adhesion to target cells enhanced by shear-force, *Cell*, 109 (2002) 913–923
- M. Forero, W. Thomas, C. Bland, L. Nilsson, E. Sokurenko, V. Vogel, A catch-bond based nano-adhesive sensitive to shear stress, *Nanoletters*, 4 (2004) 1593–1597
- D. Craig, M. Gao, K. Schulten, V. Vogel, Structural insights how sequence variations tune the mechanical stability of fibronectin type III modules, *Structure*, 12 (2004) 21–30
- V. Vogel, G. Baneyx, The tissue engineering puzzle: a molecular perspective, *Annual Review Biomed. Eng.*, 5 (2003) 441–463
- L. Touryan, M. J. Lochhead, B. J. Marquardt, V. Vogel, Sequentially layered inorganic nanocomposites: switching the crystal morphology using trivalent ions, *NATURE Materials*, 3 (2004) 239–243

Forschungsinformationen

Die Gruppe von Viola Vogel erforscht die Funktionsweise von biologischen Nanosystemen mit dem Ziel, biologische Konzepte technisch zu nutzen. Sie adressiert, wie Zellen mechanische Kräfte wahrnehmen und in biochemische Signale umwandeln (Mechanotransduktion), wie mechanische Kräfte die molekularen Erkennungsstellen von Proteinen verändern und wie Motorproteine für technische Anwendungen genutzt werden können, um den aktiven Transport von Cargo anzutreiben. Solche Untersuchungen auf dem Gebiet der Bionanotechnologie erfordern viele fachübergreifende Techniken wie das molekulare Self-Assembly, Molekülspektroskopie an einzelnen Molekülen, atomare Kraftfeldmikroskopie, Computersimulationen (Steered Molecular Dynamics), hochauflösende optische Mikroskopie und Methoden der Zell- und Mikrobiologie. Neben der Entdeckung neuer biologischer Prinzipien liegen die Anwendungen beispielsweise im Tissue Engineering, in neuen Methoden zur Verhinderung bakterieller Infektionen, und der Entwicklung von neuen Materialien und pharmazeutischen Produkten.

Kontaktinformationen

Prof. Viola Vogel
Departement für Materialwissenschaften,
Lehrstuhl biologisch orientierte Materialien
Wolfgang-Pauli-Strasse 10
ETH Hönggerberg, HCI F443
CH-8093 Zürich, Switzerland
Tel. +41 44 632 08 87
oder +41 44 632 30 53
Fax +41 44 632 10 73
viola.vogel@mat.ethz.ch
www.nanomat.mat.ethz.ch

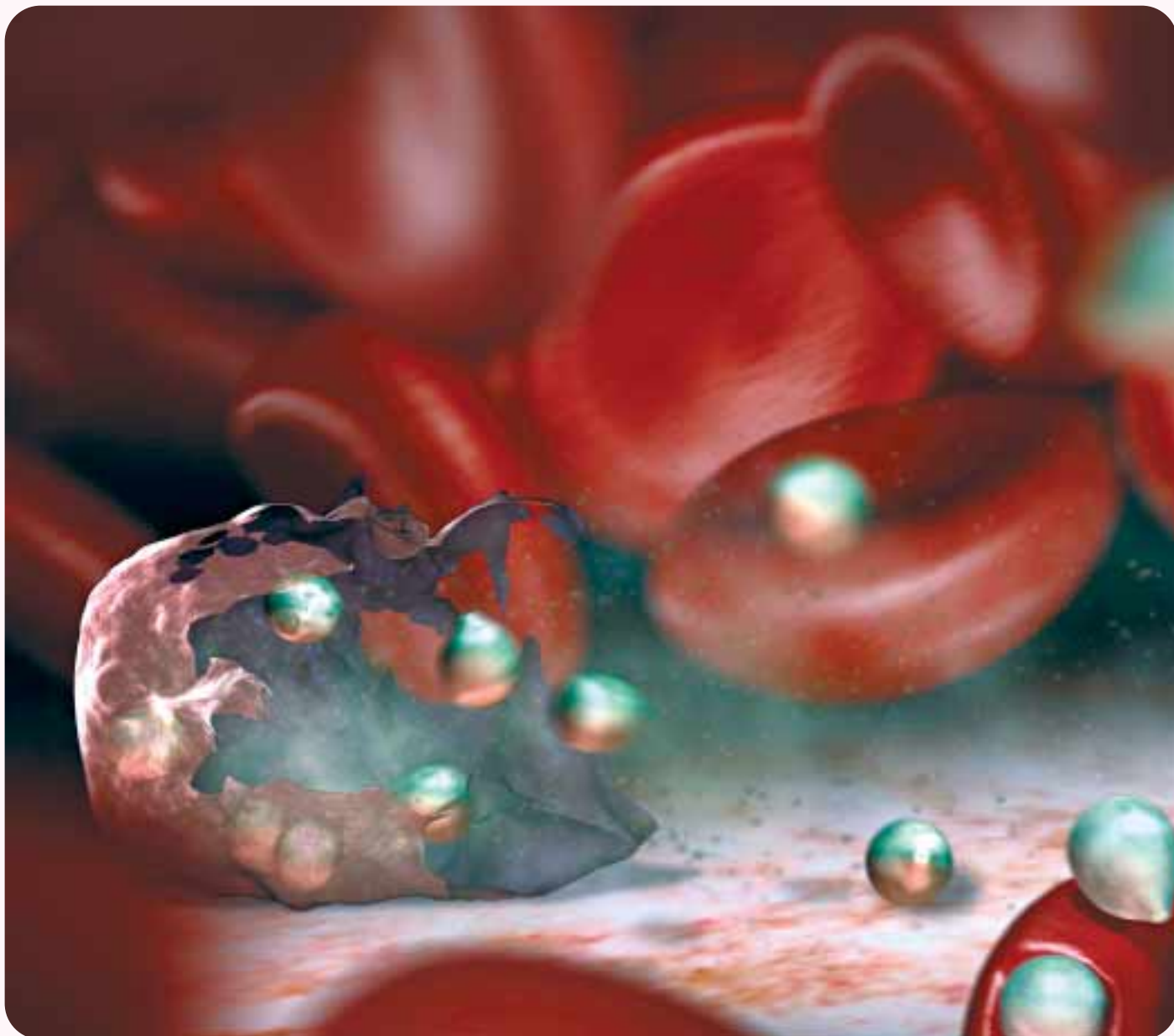
Prof. Viola Vogel

ordentliche Professorin für biologisch orientierte Materialien
Departement für Materialwissenschaften

MIT ZUCKER GEGEN BAKTERIEN

PETER H. SEEBERGER

Tödliche Erreger wie Bakterien und Viren können ganz bestimmte Zucker auf der Oberfläche menschlicher Zellen erkennen. Diese Kohlenhydrate werden zur Anheftung an den Verdauungstrakt, dem ersten Schritt zur Infektion, missbraucht. Nun können synthetische Zucker, die auf Polymeren und auf so genannten Mikroarray-Chips verankert sind, gefährliche Pathogene in Wasser, Blut oder anderen Körperflüssigkeiten aufspüren. Dadurch ergeben sich vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der Diagnose von Krankheiten, aber auch der Qualitätskontrolle von Lebensmitteln.



Menschliche Zellen sind mit einer Vielzahl von komplexen Kohlenhydraten geschmückt. Verschiedene Zellen tragen ganz bestimmte Zucker auf ihrer Oberfläche, und diese Strukturen spielen eine wichtige Rolle in der Kommunikation von Zellen miteinander. Die Wechselwirkung von Zelloberflächenzuckern mit Proteinen auf anderen Zellen ist in vielen lebenswichtigen Prozessen die erste Berührung. So sind Zucker für die Bindung von Spermien an Eizellen zu Beginn der Befruchtung verantwortlich; die Verbreitung von Tumoren durch Metastase bedient sich auch Kohlenhydraten, um sich an andere Organe zu heften und dann in die Gewebe einzudringen.

Bakterien machen sich die komplexen Zucker auf der Oberfläche menschlicher Zellen im Verdauungstrakt zunutze, um sich an das Gewebe im Magen oder im Darm anzuheften und dann ins Gewebe einzudringen, um so eine Infektion hervorzurufen. Verschiedene Bakterien nützen unterschiedliche Zucker und unterschiedliche Teile des Verdauungssystems: *H. pylori*-Bakterien binden sich an die Magenwände und führen zu Magengeschwüren und Magenkrebs, während sich *E. coli* oder *V. cholera* die Darmwände für Anheftung und Infektion aussuchen. Pathogene Bakterien sind jedes Jahr für Lebensmittelvergiftungen hunderttausender Menschen und den Tod vieler verantwortlich. Einer der schlimmsten Fälle von Lebensmittelvergiftungen wurde 1996 in Japan bekannt, als *E. coli* über 10 000 Menschen infizierte und 11 Menschen starben. Jedes Jahr ereignen sich schwere Lebensmittelvergiftungen mit Todesfolge auch in der Schweiz. In Entwicklungsländern sind von Bakterien hervorgerufene Durchfallserkrankungen eine der Haupttodesursachen von Kindern. In vielen Fällen ist die unzureichende Kontrolle von Trinkwasser und Lebensmitteln für diese Vergiftungen verantwortlich. Neben Lebensmittelvergiftungen fordern Blutvergiftungen auch in westlichen Industrieländern jedes Jahr tausende Opfer. Da die Bakterien nur langsam nachgewiesen werden, können die richtigen Antibiotika oft nur zu spät verabreicht werden. Einfache, billige und verlässliche Methoden zum Aufspüren gefährlicher Bakterien in Wasser, Lebensmitteln, Blut und Körperflüssigkeiten sind daher von grösster Wichtigkeit.

Viel Zucker – enge Bindung

Bakterien docken an menschliche Zellen durch die Bindung eines Proteins auf der Oberfläche des Bakteriums an einen Zucker

auf der menschlichen Zelle. Jede einzelne Protein-Kohlenhydrat-Bindung ist zwar relativ schwach, da aber mehrere dieser Bindungen gleichzeitig gebildet werden (Multivalenz), multipliziert sich die Bindungsstärke und resultiert in einer stabilen Anheftung. Die von uns entwickelten neuen Methoden zum Aufspüren von verschiedenen Pathogenen machen sich die multivalente Bindung bakterieller Rezeptoren zunutze. Viele Zucker werden entweder auf einem Polymer oder auf einer Oberfläche befestigt und mimen so die Präsentation auf der Zelloberfläche.

Fluoreszierende Polymere – strahlende Bakterien

Um Zucker wie auf einer Perlenkette zu präsentieren und damit ein Detektionssystem zu erzeugen, synthetisierten wir einen wasserlöslichen, mit Kohlenhydraten bestückten Poly-(p-)Phenylen-Ethynylen-(PPE-) Polymer. 1) Zuerst werden p-Phenylen-Ethynylen-Bausteine zu einer Kette verbunden, an der Seitenketten mit Verknüpfungspunkten bereitstehen. An den Verzweigungspunkten im Polymerrückgrat werden verschiedene Zucker installiert. Das auf der Darmwand vorkommende Monosaccharid Mannose wird durch das auf pathogenen *E. coli*-Bakterien exponierte Protein FimH gebunden. Nicht-pathogenen Mutanten dieser Bakterien fehlt dieses Protein. Polymere wurden mit Mannose oder mit dem eng verwandten, aber von *E. coli*-Bakterien nicht erkannten Zucker Galaktose bestückt. Zu Wasserproben, welche entweder kleinste Mengen von pathogenen *E. coli*-Bakterien oder nichtinfektiosen Mutanten enthielten, wurden dann mit Mannose ausgestattete fluoreszierende Polymere gegeben. Unter ultraviolettem (UV) Licht wurden nur die pathogenen Bakterien sichtbar (Abbildung 1a), die zu fluoreszierenden Klumpen aggregierten, während die harmlosen Mutanten nicht erstrahlten. Polymere, die andere Zucker (z. B. Galaktose) enthielten, zeigten kein Signal mit *E. coli*, was die spezifische Bindung von FimH-Proteinen an die Mannosepolymere bestätigt. Lösungen, die mehr als 10 000 Bakterien enthielten, zeigten gut sichtbare Signale nicht nur in wässrigen Lösungen, sondern auch in Blut (Abbildung 1b). Mit dieser Methode können einzelne Pathogene in 10 bis 15 Minuten detektiert werden und damit viel schneller als alle momentan verfügbaren Techniken, die oftmals mehrere Tage in Anspruch nehmen. Um mehrere verschiedene Bakterien in einer Probe zu finden, werden Mischungen

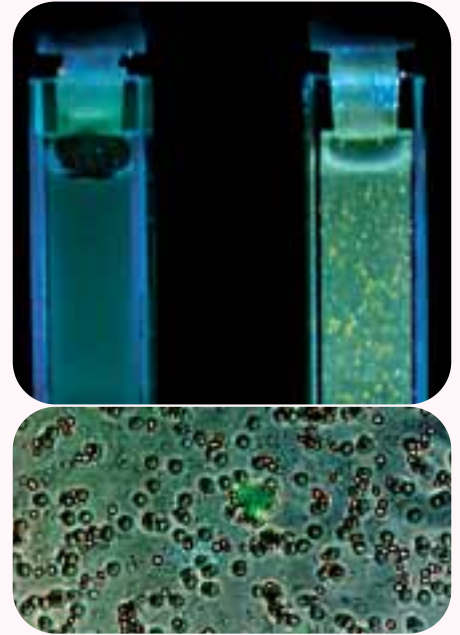
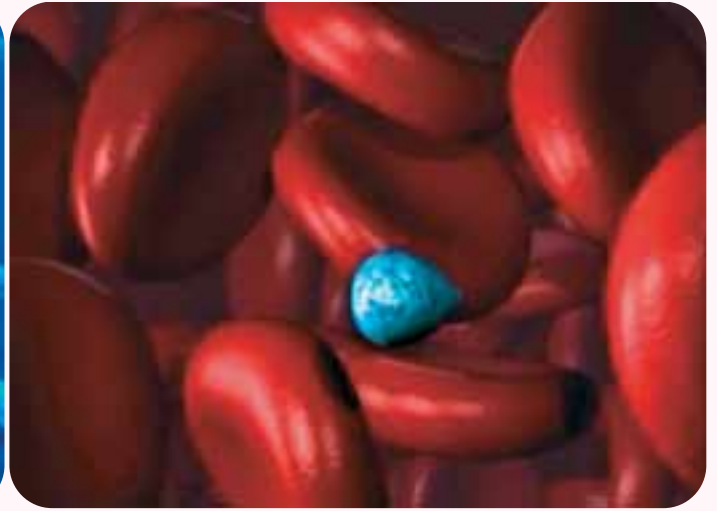


Abb. 1: Detektion von Bakterien mit fluoreszierenden Polymeren. a) Wässrige Lösung mit harmloser Mutante (links) und pathogenen *E. coli*-Bakterien (rechts) unter UV-Licht nach Zugabe von ca. 10 µg Polymer; b) *E. coli* können auch im Beisein von roten Blutkörperchen (dunkle Zellen) selektiv aufgespürt werden.

von Polymeren gebraucht, die mit unterschiedlichen Zuckern ausgestattet sind – eine wenig praktikable Lösung. Die Polymerdetektionsmethode eignet sich daher hauptsächlich für die Suche nach bestimmten Bakterien in Wasser, Blut oder anderen Proben. Zum gleichzeitigen Aufspüren verschiedener Pathogene sollten verschiedenste Zucker gleichzeitig dem Pathogen ausgesetzt werden. Durch ihre unterschiedliche Präferenz für Zucker könnten die vorhandenen Bakterien nachgewiesen und unterschieden werden. Im Falle von Polymeren gestaltet sich ein solches Vorgehen schwierig, ist aber ideal für die Anwendung von so genannten Chips.

Kohlenhydrat-Chips und Protein-Zucker-Interaktionen

Der Einsatz vieler verschiedener, auch komplexer Zucker auf einer Oberfläche bedingt die Verfügbarkeit dieser komplizierten Moleküle. Die Isolation von Zuckern ist eine sehr zeitaufwendige Variante, die nur manchmal möglich ist. Ein von uns entwickelter Zuckersyntheseautomat erlaubt es, die gewünschten Oligosaccharide in Tagen anstelle von Wochen chemisch herzustellen. 2) Diese synthetischen Zucker, zusammen mit isolierten Zuckern und Glycoproteinen, können auf Chips mit speziellen Tintenstrahl Druckern aufgebracht und durch eine kovalente Bindung fest verankert werden. Auf Chips mit einer Ober-



fläche von 1 x 1 cm lassen sich so leicht tausende von verschiedenen Molekülen verankern. Mit diesen Chips lassen sich dann viele Wechselwirkungen gleichzeitig bestimmen (Abbildung 2). Dazu werden Lösungen auf die Chips aufgetragen und auf die Anwesenheit des zu detektierenden Stoffs untersucht.

Anfangs galt unser Augenmerk besonders der Messung von Protein-Kohlenhydrat-Interaktionen. Insbesondere ging es darum, herauszufinden, welche auf der Oberfläche des HI-Virus vorkommenden Zucker an bestimmte Proteine binden und welche Zucker als mögliche Impfstoffkandidaten in Frage kämen. Die vielen parallelen Bindungsexperimente der Kohlenhydrat-Mikroarrayanalyse identifizierten vier Oligosaccharide, die bei gegen HIV immunen Menschen vom Immunsystem erkannt werden. 3) Diese Oligosaccharide wurden dann synthetisiert, an Trägerproteine gebunden und befinden sich derzeit auf der Suche nach einem HIV-Impfstoff im Tierversuchsstadium.

Detektion von Bakterien mit Kohlenhydrat-Mikroarrays

Nachdem es möglich war, die Wechselwirkungen von Kohlenhydraten mit Proteinen unter Zuhilfenahme von Kohlenhydratchips stark zu beschleunigen, war es nun nahe liegend, die Bindung von ganzen Zellen an die Oberflächen zu untersuchen. Auf den Chips werden die Kohlenhydrate ähnlich wie auf der Zelloberfläche in nächster Nähe präsentiert und ermöglichen multivalente Wechselwirkungen (Abbildung 3a). In der Tat konnten intern fluoreszenzmarkierte *E. coli*-Bakterien auf den Kohlenhydratchips nachgewiesen werden. Obwohl den Bakterien fünf verschiedene, sehr ähnliche Monosaccharide auf dem Chip angeboten wurden, band *E. coli* nur an Mannose (Abbildung 3b). 4) Derzeit werden Chips mit komplexeren Kohlenhydraten dazu genutzt, die von verschiedenen Bakterienstämmen bevorzugt gebundenen Zucker zu identifizieren. Durch die parallele Bindungsmes-

sung auf den Chips können verschiedene Bakterien detektiert und bestimmt werden. Das Aufspüren der Krankheitserreger ist nicht nur in wässriger Lösung, sondern auch in Blut möglich.

Wir sind damit nun in der Lage, die Art und die Anzahl verschiedener Bakterien z. B. in Blut und auf Lebensmitteln, wie z. B. Fleisch oder Fisch, festzustellen. Derzeit wird die Detektionsgrenze in Zusammenarbeit mit der BioInterfaceGroup (Prof. M. Textor, ETH Zürich) weiter verbessert und sollte bald die Sensitivität aller derzeit bekannten Methoden übertreffen. Die Geschwindigkeit der Analyse, wenige Minuten pro Probe, ist schon jetzt weitaus besser als die derzeit in Krankenhäusern und Untersuchungsanstalten verwendeten Methoden, die meist mehrere Tage beanspruchen.



Abb. 2: Kohlenhydrat-Mikroarray zur Untersuchung von Protein-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen. Die Oberfläche des 1 x 1 cm grossen Chips wurde mit verschiedenen Proteinen (verschiedene Farben) inkubiert und dann unter Bestrahlung mit UV-Licht fotografiert.

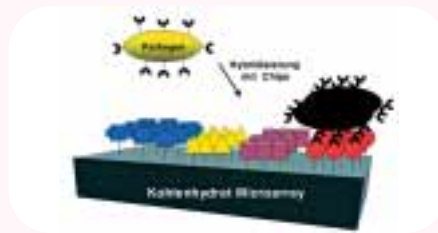
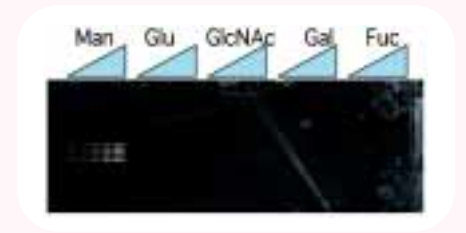
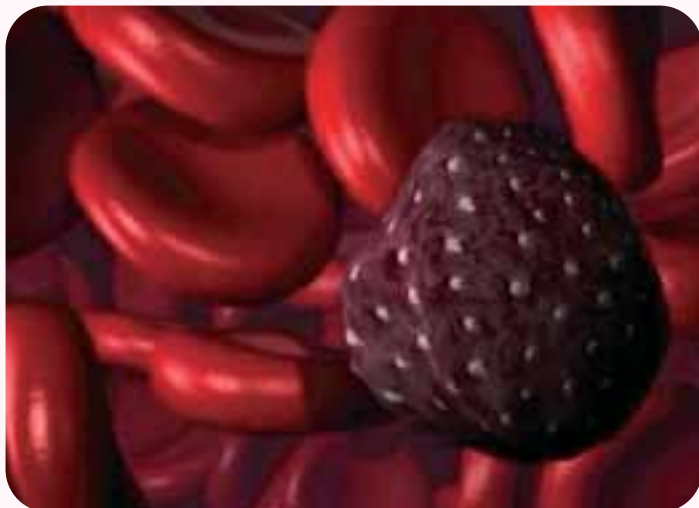


Abb. 3: a) Schematische Darstellung der Kohlenhydrat-Mikroarray-Plattform. Verschiedene Zucker werden kovalent auf einer Oberfläche befestigt, bevor Proben, die Pathogene enthalten, zugegeben werden. In einer multivalenten Bindung heften sich die Bakterien an bestimmte Zucker an und können so nachgewiesen werden. b) *E. coli*-Bakterien werden auf einem mit verschiedenen Kohlenhydraten versehenen Chip nachgewiesen, da sie nur an Mannose, nicht aber andere Zucker binden. Die Grösse der einzelnen Punkte auf dem Array ist ungefähr 200 µm.





Malaria-Impfstoff profitiert von Sensoren

Zelloberflächenzucker dienen nicht nur der Anheftung von Bakterien, sondern in einigen Fällen werden Kohlenhydrate von Parasiten auch als Giftstoffe verwendet. So ist das für einen Grossteil der verheerenden Wirkung von Malaria verantwortliche Toxin ein Zucker. Ein Krankheitserreger, der 40% der Weltbevölkerung bedroht, jedes Jahr 300 Millionen Menschen befällt, 3 Millionen Kinder pro Jahr tötet und viele Länder Afrikas in der Entwicklung hindert, hat nur einen einzigen Zucker auf seiner Oberfläche. Dieser so genannte GPI-Anker konnte von uns als das Toxin nachgewiesen werden, das vor allem Kinder unter 5 Jahren in Afrika und Südostasien tötet. 5) In den befallenen Gebieten lebende Erwachsene erkranken zwar noch an leichter Malaria, sterben aber nicht mehr, während Reisende und kleine Kinder schwere Erkrankungen davontragen. Wir nehmen an, dass die wiederholte Infektion in Heranwachsenden zu einer Immunität durch die Bildung von Anti-GPI-Antikörpern führt. Ein von uns entwickelter, derzeit in der vorklinischen Phase befindlicher Impfstoffkandidat schützt im Tierversuch ganz ausgezeichnet. Um die vermutliche Korrelation von Anti-GPI-Antikörpern, Schwere der Erkrankung und Tod zu untersuchen, werden Blutsera aus endemischen Gebieten in Ghana und Tansania durch Kohlenhydratarrays mit synthetischen GPI-Zuckern analysiert.

Forschungsinformationen

Die Forschungsaktivitäten der Gruppe von Professor Seeberger am Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich sind auf die Schnittstelle von Chemie, Biologie und Medizin ausgerichtet. Basierend auf der Einführung neuer Synthesemethoden für biologisch wichtige Moleküle (momentan vor allem Kohlenhydrate), werden komplexe Naturstoffe erzeugt. Die synthetischen Moleküle werden in vielen Bereichen wie z. B. der Impfstoffforschung (besonders Malaria und HIV), der Entwicklung neuer Antibiotika und anderer neuartiger Wirkstoffe gegen Diabetes und Krebs angewandt.

<http://www.seeberger.ethz.ch/http://zrw.web.psi.ch/>.

Literatur

- Disney, M. D.; Zheng, J.; Swager, T.; Seeberger, P. H.; Visual Detection of Bacteria with Carbohydrate Containing Fluorescent Polymers, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13343–13346.
- Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H.; Automated Solid-Phase Synthesis of Oligosaccharides; *Science* 2001, 291, 1523–1527.
- Adams, E. W.; Ratner, D. M.; Bokesh, H. R.; McMahon, J. B.; O'Keefe, B. R.; Seeberger, P. H. Oligosaccharide and Glycoprotein Microarrays as Tools in HIV-Glycobiology: Glycan Dependent gp120/protein Interactions, *Chem. Biol.* 2004, 11, 875–881.
- Disney, M. D.; Seeberger, P. H.; Carbohydrate Arrays to Determine Cell-Pathogen Adhesion Profiles and To Detect Pathogens; *Chem. Biol.* 2004, 11, im Druck.
- Schofield, L.; Hewitt, M. C.; Evans, K.; Siomos, M. A.; Seeberger, P. H.; Synthetic GPI as a Candidate Anti-toxic Vaccine in a Model of Malaria; *Nature*, 2002, 418, 785–789.

Prof. Peter H. Seeberger

ordentlicher Professor im Laboratorium für Organische Chemie

«PARTICLE TRACKING»

PATRICK STOLLER, VOLKER JACOBSEN, JOHANNES SEELIG UND VAHID SANDOGHDAR

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ist in den letzten zehn Jahren das gelungen, was viele einst für unmöglich hielten: einzelne Moleküle mit einem optischen Mikroskop zu sehen. Seit vier Jahren gelingt es sogar, einzelne Moleküle innerhalb von lebenden Zellen zu detektieren. Mit hochempfindlichen Digitalkameras können diese stark fluoreszierenden Moleküle mit einer Zeitauflösung von Millisekunden innerhalb einer Zelle verfolgt werden.

Dieser technische Fortschritt hat die Tore zu vielen neuen biologischen Anwendungen geöffnet. Verschiedene wichtige biologische Moleküle können nun mit einzelnen Fluoreszenzmolekülen markiert werden, sodass ihr Fortbewegen in biologischen Zellen beobachtet werden kann. Die schwierige Detektion und die beschränkte Lebenszeit fluoreszierender Moleküle sind jedoch schwerwiegende Nachteile dieser Methode, die die möglichen Anwendungen einschränken. Eine Alternative eröffnen Gold-Nanopartikel, kleine Goldteilchen mit einem Durchmesser von zehn bis hundert Milliardstel Meter, die ebenfalls als Labels für biologische Moleküle verwendet werden können; sie haben eine unbeschränkte Lebenszeit und sind zudem biokompatibel; neue mikroskopische Verfahren sollen ihre Detektion erleichtern.

Einzelne Moleküle sehen

Die griechischen Philosophen Leukipp und Demokrit spekulierten schon vor fast 2500 Jahren, dass alle Materie aus unsichtbar kleinen, unteilbaren Teilchen besteht, die sie «Atome» nannten. Erst Anfang des 19. Jahrhunderts wurden aber die ersten Experimente durchgeführt, die auf die atomare Struktur von Materie und auf die Existenz von Atomen mit verschiedenen chemischen Eigenschaften hindeuteten. John Dalton, ein britischer Wissenschaftler, beobachtete, dass Kohlenstoff und Sauerstoff zwei verschiedene Verbindungen mit unterschiedlichen Sauerstoff-zu-Kohlenstoff-Gewichtsverhältnissen (Kohlenstoffmonoxid und Kohlenstoffdioxid) bilden konnten. Aus

dieser und ähnlichen Beobachtungen entwickelte Dalton eine Atomtheorie, die mit nur wenigen Einschränkungen bis heute gültig geblieben ist. Die Entwicklung der Atomtheorie erfolgte also, ohne dass man einzelne Atome oder Moleküle direkt mit optischen Methoden sehen oder überhaupt mit anderen Methoden detektieren konnte. Neue Mikroskopie-Verfahren, die in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts entwickelt wurden – Elektronenmikroskopie ist ein Beispiel –, erlauben es heute, einzelne Moleküle und sogar Atome zu detektieren, in einigen Fällen auch zu manipulieren. Diese Verfahren haben aber verschiedene Nachteile. Zum Beispiel kann man mit Elektronenmikroskopie anders als mit optischer Mikroskopie nicht an lebenden Proben messen. Erst in den letzten zwanzig Jahren ist es gelungen, einzelne Moleküle (und nur solche mit besonderen Eigenschaften, die später erläutert werden) mit optischer Mikroskopie zu detektieren. Da niemand mehr ernsthaft an der Existenz von Atomen und Molekülen zweifelt, stellt sich die Frage, welche Anwendungen die Einzelmolekülmikroskopie heute findet.

Die Verfolgung einzelner biologischer Objekte

Die grösste Vielfalt von potenziellen Anwendungen der Einzelmolekülmikroskopie findet man wahrscheinlich in der Biologie. Die Biologie hat im letzten Jahrhundert rasante Fortschritte gemacht. Viele Komponenten biologischer Zellen konnten mit Hilfe neu entwickelter Methoden (wie zum Beispiel Elektronenmikroskopie, Röntgen-

kristallographie und NMR) entdeckt oder genauer untersucht werden. Die DNS wurde als Träger des biologischen Erbguts identifiziert. Sie dient als Vorlage für die verschiedenen Proteine, aus denen ein lebendes Wesen besteht. Wie funktioniert aber der komplexe zelluläre Mechanismus, der die DNS in Proteine übersetzt? Wie wird dieser Mechanismus reguliert, in anderen Worten, was führt dazu, dass einzelne Gene ein- und ausgeschaltet werden, um zum Beispiel zu einem bestimmten Zeitpunkt mehr von einem Protein als von einem anderen herzustellen? Biologen und Biochemiker haben viele raffinierte Wege gefunden, Information aus Ensembleexperimenten (mit einer grossen Menge von Zellen) zu gewinnen. Im Idealfall möchte man jedoch einzelne Moleküle visualisieren, um Informationen über biologische Vorgänge zu bekommen, ohne über viele, sich nicht notwendigerweise gleich verhaltende Moleküle zu mitteln.

Wie unten ausführlicher beschrieben ist, nutzt Einzelmolekülmikroskopie die besonderen Eigenschaften geeigneter Farbstoffmoleküle aus, die «fluoreszieren», d. h. in einer charakteristischen Farbe leuchten, wenn man sie mit einer anderen Farbe beleuchtet, bei der sie Licht aufnehmen können. Mit einem solchen Farbstoff (Label) kann ein biologisches Molekül sichtbar gemacht werden. Das Label kann durch verschiedene Methoden mit einem Protein, DNS-Molekül oder anderen biologischen Objekten verbunden werden. Je kleiner das Label, desto grösser die Chance, dass das Verhalten der zu untersuchenden biologischen Moleküle nicht beeinträchtigt wird. Das bedeutet, dass es in vielen Fällen vor-

teilhaft ist, biologische Moleküle mit möglichst wenigen, nach Möglichkeit mit einem einzelnen Farbstoff-Molekül zu markieren. Das Verfolgen von einzelnen, gekennzeichneten biologischen Objekten wird in der Wissenschaft «particle tracking» genannt.

Verschiedenste biologische Systeme wurden schon mit Hilfe von «particle tracking» untersucht. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen zum Beispiel, wie biologische Objekte sich in der Zellflüssigkeit und in den Zellmembranen fortbewegen, wie biologische Rezeptorkomplexe funktionieren und wie der molekulare Mechanismus der Muskelbewegung funktioniert. Forschende haben mittels «particle tracking» kleine Zellmembranbereiche – so genannte «lipid rafts» – gesehen und beobachtet, wie sie sich innerhalb der Membran bewegen; auch die Bewegung von Ionen-Transportkanälen in Membranen konnte so verfolgt werden. Was also sind die physikalischen und messtechnischen Herausforderungen, die überwunden werden mussten, damit Einzelmolekülmikroskopie – noch vor wenigen Jahrzehnten unmöglich – heute fast routinemässig in vielen verschiedenen Bereichen der Biologie eingesetzt werden kann?

Wie funktioniert Einzelmolekülmikroskopie?

Wörtlich aus dem Griechischen übersetzt, heisst Mikroskopie «das Kleine sehen». Der Zweck eines Lichtmikroskops ist es also, dass man kleine Dinge genug vergrössert, um sie mit blossen Auge sehen zu können, entweder direkt durch das Mikroskopokular oder mittels einer Kamera auf einem Computerbildschirm. Entscheidend ist dabei, dass mit der Vergrösserung auch die Auflösung zunimmt. Vergrössert man zum Beispiel eine 1:25 000-Wanderkarte von der Gegend um Altdorf um einen Faktor 25 000, heisst das nicht, dass man auf der Karte jetzt plötzlich Tells geschulterte Armbrust im Telldenkmal sehen kann! Wir können die Auflösung als die minimale Distanz definieren, die zwei Punkte auf der Probe

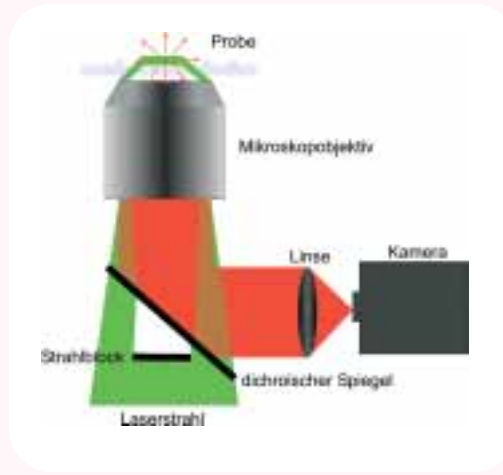


Abb. 2: Skizze eines Fluoreszenzmikroskops. Diese Skizze zeigt eine besondere Mikroskopkonfiguration, die sich besonders für Einzelmolekülmikroskopie eignet. Durch einen Strahlblock wird der Laserstrahl nur am Rand des Objektivs durchgelassen. Dieses Licht fällt mit einem höheren Einfallswinkel (der Winkel zwischen dem Strahl und einer zur Probenebene senkrecht gezogenen Linie) auf die Probe als Licht, das durch die Mitte des Objektivs gehen würde. Der grosse Einfallswinkel und die Tatsache, dass das Licht von einem Medium (dem Probensträger) mit höherem Brechungsindex zu einem Medium (dem Wasser oder der Luft oben am Probensträger) mit niedrigerem Brechungsindex geht, führt zu einem besonderen optischen Effekt: der totalen internen Reflexion. Anstatt an der Grenzfläche transmittiert zu werden, bleibt das Licht in einem etwa 100 nm tiefen Bereich oberhalb dieser Grenzfläche gefangen. Eine der Schwierigkeiten in der Einzelmolekülmikroskopie ist es, das Signal einzelner Farbstoffmoleküle über dem Signal verschiedener, meist schwächerer, aber in höherer Konzentration vorhandener, natürlich fluoreszierender biologischer Moleküle zu detektieren. Beleuchtet man eine Probe mittels totaler interner Reflexion, wird der Bereich, wo natürlich vorhandene fluoreszierende Moleküle angeregt werden, stark beschränkt, und das Verhältnis von Farbstoffmolekülsignal (Signal von den Labels) zu Hintergrundfluoreszenz verbessert sich deutlich. Ein dichroitischer Spiegel, der das Laserlicht transmittiert, reflektiert das zurückkommende Fluoreszenzlicht und schickt es durch eine Linse auf eine hochempfindliche Digitalkamera.

(in Altdorf) haben müssen, damit sie im Mikroskop (bzw. auf der Wanderkarte) unterschieden werden können.

Die ersten optischen Mikroskope wurden Ende des 16. Jahrhunderts gebaut und erreichten bald eine Auflösung von 1000 Nanometern (1 nm entspricht einem Millionstel Millimeter; als Massstab: ein menschliches Haar hat einen Durchmesser von ungefähr 100 000 nm). Für den Betrachter sinnvoll bei dieser Auflösung ist eine mindestens hundertfache Vergrösserung (bei kleinerer Vergrösserung nimmt das Auge aufgelöste Details nicht wahr).

1873 zeigte Ernst Abbe, dass die Auflösung von optischen Mikroskopen eine theoretische Grenze hat, die bei etwa der halben Lichtwellenlänge liegt (d. h. ungefähr 250 nm für grünes Licht). Diese wurde in der Praxis auch bald erreicht. Die Farbstoffmoleküle, die oft in der Einzelmolekülmikroskopie verwendet werden, haben eine Grösse von ungefähr 1 nm, sind also 250 Mal kleiner als die Auflösung eines Lichtmi-

kroskops. Das heisst: Liegen diese Moleküle dicht nebeneinander, wird es unmöglich, sie mit einem Lichtmikroskop aufzulösen (siehe Abbildung 1). In der Tat: Der kleinste auflösbare Bereich würde Millionen von Molekülen enthalten! Gelingt es aber, die Moleküle weit genug voneinander entfernt auf ein Substrat (eine Glasplatte zum Beispiel) aufzutragen, dann stellt die begrenzte Auflösung eines Lichtmikroskops kein grundsätzliches Hindernis zur Detektion mehr dar.

Genügend Auflösung heisst aber noch lange nicht, dass man Einzelmoleküle detektieren kann. Strukturen werden unter einem gewöhnlichen Lichtmikroskop sichtbar, weil sie Licht absorbieren und/oder streuen; einzelne Moleküle streuen und absorbieren aber so wenig Licht, dass sie unter normalen Bedingungen im unvermeidbaren Rauschen des Experiments verschwinden. Fluoreszierende Farbstoffmoleküle, wie oben bereits erwähnt, bilden hier eine Ausnahme: Nach der Absorption von Licht gerät das Molekül in einen angeregten Zustand, verliert etwas mechanische Energie an die Umgebung und strahlt den Rest mit hoher Wahrscheinlichkeit als Licht einer anderen Farbe (da die Energie etwas geringer ist) wieder ab. Das Fluoreszenzlicht hat also eine andere Farbe als das auffallende Licht und kann daher mit optischen Filtern von diesem getrennt und mit einer hochempfindlichen Digitalkamera detektiert

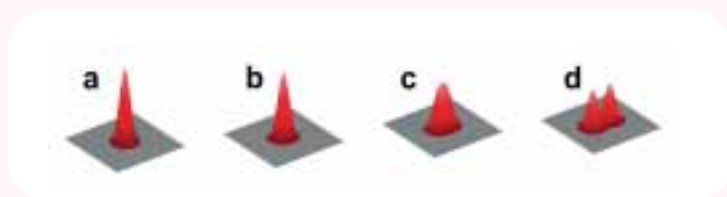


Abb. 1: Grafische Darstellung der optischen Abbildung zweier nebeneinander liegender Farbstoffmoleküle. Die Distanz zwischen den Molekülen beträgt (a) 1 nm, (b) 125 nm, (c) 250 nm, (d) 500 nm.

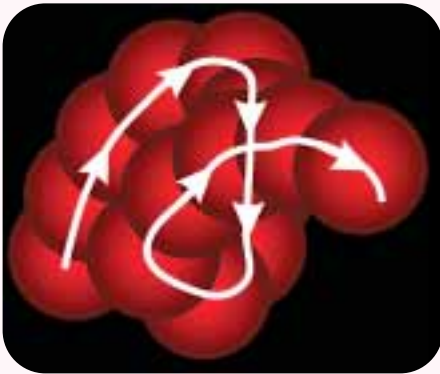
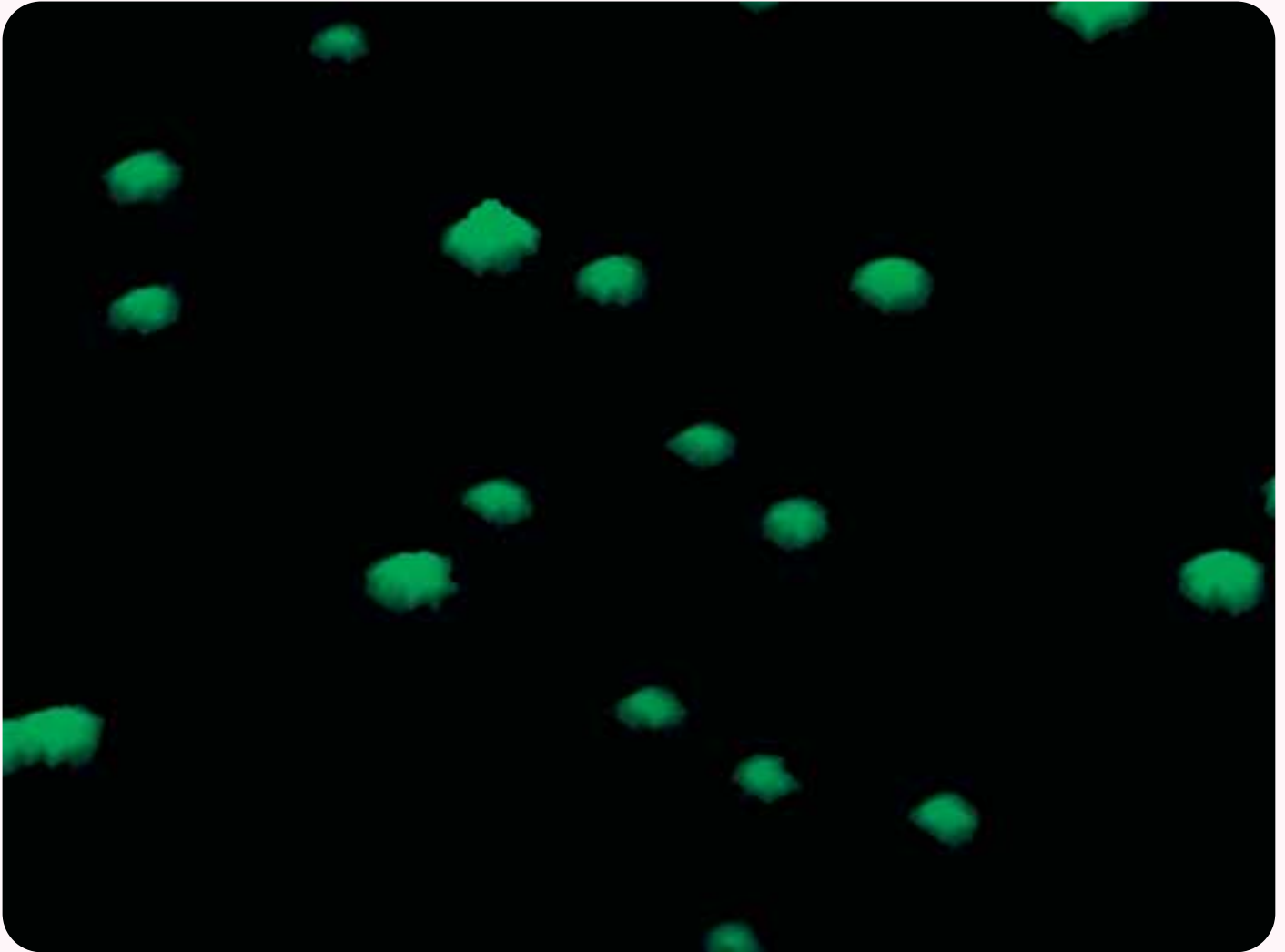


Abb. 3: Schematische Darstellung der Verfolgung eines mit einem Farbstoffmolekül gekennzeichneten Objekts.

werden (siehe Abbildung 2). Die Bilder können mit einer Rate von bis zu ungefähr tausend Bildern pro Sekunde aufgenommen werden. Computerprogramme erlauben es dann, die Position der Farbstoffmoleküle zu ermitteln und somit ihre Bewegungen zu verfolgen.

Ein Fluoreszenzmolekül kann mit einer Präzision von wenigen Nanometern lokalisiert werden. Wie ist das möglich, wenn die Auflösung des Mikroskops nur ungefähr 250 nm beträgt? Ein einzelnes Molekül wird durch ein Mikroskop mit der maximalen theoretischen Auflösung als ein Punkt mit einem Durchmesser von ungefähr 250 nm abgebildet. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, lässt sich der Mittelpunkt eines Moleküls aber mit viel höherer Genauigkeit als 250 nm bestimmen. Die Genauigkeit hängt von dem Signal-zu-Rausch-Verhältnis ab (also dem Verhältnis zwischen der Helligkeit des Moleküls und Schwankungen der Hintergrundfluoreszenz) und beträgt meist etwa 30 nm, in einigen Experimenten sogar nur 1 nm. Die zeitliche und die räumliche Auflösung sind nicht unabhängig voneinander. Längere Messzeiten pro Bild erlau-

ben tendenziell eine genauere Bestimmung der Partikelposition, bedeuten aber gleichzeitig natürlich einen Verlust an Zeitauflösung.

Ein schneller Tod

Die Einzelmolekülmikroskopie ist, trotz grosser Fortschritte und wichtiger Anwendungen, stark durch zwei generelle Eigenschaften aller (zumindest aller bisher verwendeten) Fluoreszenzmoleküle limitiert: Die einzelnen Moleküle haben ein schwaches, schwankendes und schwierig zu detektierendes Signal, und sie «sterben» nach einer beschränkten Zeit von etwa 1 Minute (d. h. sie geben gar kein Licht mehr ab). Ein zusätzliches Problem ist, dass viele biologische Moleküle auch fluoreszieren, zwar meistens nicht so stark wie ein typisches Farbstoffmolekül, aber dafür sind sie in den untersuchten Systemen in grösseren Konzentrationen vorhanden. Während man heute durch Einzelmolekülmikroskopie v. a. biologische Prozesse beobachtet, die innerhalb einer kurzen Zeitspanne ablaufen, ist

es das Ziel, auch komplexe Prozesse zu visualisieren und solche Abläufe über eine längere Zeit zu verfolgen.

Quantenpunkte: Möglicher Ersatz für Farbstoffmoleküle?

So genannte Quantenpunkte – Nanokristalle von Halbleitermaterialien –, die vor ungefähr zwanzig Jahren entdeckt wurden, werden heute als möglicher Ersatz für Farbstoffmoleküle untersucht; sie wurden auch schon mit Erfolg in einigen biologischen Experimenten als Label für Teilchenwegverfolgung angewendet. Quantenpunkte haben eine deutlich längere Lebenszeit als Farbstoffmoleküle. Ein Nachteil ist aber, dass sie aus giftigen Halbleitermaterialien bestehen, die von biologischen Organismen nicht gut vertragen werden. Man muss sie deshalb mit einer speziellen biokompatiblen Schicht umlagern, die sie aber deutlich grösser macht. Quantenpunkte haben auch den Nachteil, dass sie «blincken» – sie hören plötzlich und zufallsbedingt für einige Zeit auf zu leuchten, was Teilchenlokalisierungsexperimente mit Quantenpunkten erschwert.

Gold-Nanopartikel: Label zur Teilchenlokalisierung

Kleine Gold-Nanopartikel, mit zwischen 5 und 100 nm Durchmesser, haben eine unbeschränkte Lebenszeit und wurden schon lange als Label in der Elektronenmikroskopie und in den letzten zwanzig Jahren auch in der optischen Mikroskopie verwendet. Die nötigen Verfahren zur Markierung von biologischen Molekülen mit Goldpartikeln und die Biokompatibilität von Goldpartikeln sind bekannt. Gold-Nanopartikel haben auch optische Eigenschaften, die sich für die Teilchenlokalisierung eignen. Werden Gold-Nanopartikel mit Licht angeregt, bewegen sich Elektronen im Partikel mit

dem elektromagnetischen Feld des Lichtes hin und her. Wie eine Schaukel, die höher und höher schwingt, wenn man sie mit der richtigen Frequenz anstösst, hat diese Elektronenbewegung eine Resonanzfrequenz. Dies führt zu erhöhter Streuung und Absorption von Licht. Die Resonanzfrequenz von Gold-Nanopartikeln entspricht grünem Licht (siehe Abbildung 4). Während andere kleine Teilchen bei allen Lichtfrequenzen streuen, streuen Gold-Nanopartikel hauptsächlich grünes Licht und können so von anderen Teilchen unterschieden werden. Nichtsdestotrotz ist die Detektion sehr kleiner Partikel um einiges schwieriger als die von Farbstoffmolekülen. Je kleiner die Gold-Nanopartikel, desto weniger Licht streuen sie, und umso schwieriger wird es, sie zu detektieren. In der Tat nimmt die Anzahl Photonen, die in einer beliebigen Zeitspanne gestreut werden, mit der sechsten Potenz des Partikeldurchmessers ab. Dies bedeutet, dass ein Partikel mit 20 nm Durchmesser 64-mal weniger streut als ein Partikel mit 40 nm Durchmesser! Gold-Nanopartikel mit einem Durchmesser, der viel kleiner als 40 nm ist, sind deswegen mit herkömmlichen Methoden nur schwer detektierbar. Neue Detektionsmethoden, die in unserem und in anderen Labors erforscht werden, sollen es ermöglichen, diese kleinen Partikel besser zu detektieren (siehe Abbildung 5). Wir haben eine Methode entwickelt, welche die Interferenz zwischen dem Streulicht des Gold-Nanopartikels und der Reflexion des Glassubstrates ausnützt, um das Signal zu verstärken. Einzelmolekülmikroskopie ermöglicht seit einigen Jahren einen qualitativ neuen Einblick in biologische Vorgänge. Die Verwendung von Gold-Nanopartikeln als Label ist ein möglicher Weg, bestehende Limitierungen, insbesondere die beschränkte Lebenszeit der Farbstoffmoleküle, zu überwinden. Der Traum, komplexe biologische Mechanismen auf der Ebene einzelner Moleküle beobachten und verstehen zu können, rückt damit einen Schritt näher.

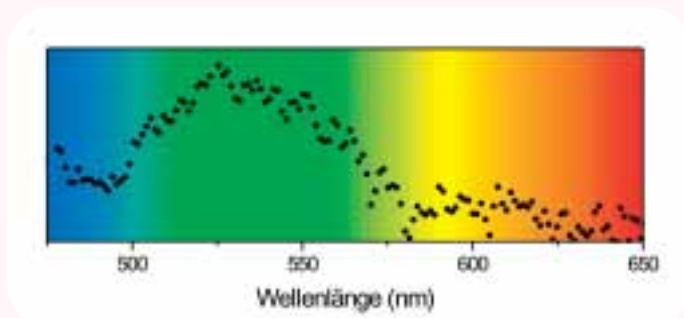


Abb. 4: An einem einzelnen Gold-Nanopartikel mit einem Durchmesser von 5 nm gemessenes Streuungsspektrum.

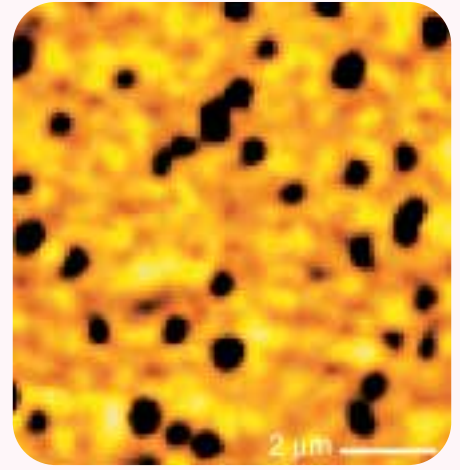


Abb. 5: Falschfarbendarstellung eines Konfokalmikroskopiebildes von Gold-Nanopartikeln mit einem Durchmesser von 10 nm. Die Partikel erscheinen dunkel gegen den Hintergrund, weil das Signal durch Interferenz zwischen dem an der Oberfläche reflektierten Licht und dem vom Partikel gestreuten Licht entsteht.

Forschungsinformationen

Die Forschungsgruppe Nano-Optik unter Leitung von Prof. Vahid Sandoghdar befindet sich am Laboratorium für Physikalische Chemie. Die Aktivitäten der Forschungsgruppe umfassen ein breites Spektrum von Quantenoptik bis Biophotonik. Ein Schwerpunkt ist insbesondere die Entwicklung und Untersuchung von neuartigen Methoden für hochauflösende optische Mikroskopie und Nanomanipulation.

Weiterführende Informationen sowie Literatur unter:

www.nano-optics.ethz.ch oder über vahid.sandoghdar@ethz.ch

Dr. Patrick Stoller

Postdoc am Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften

Dr. Volker Jacobsen

Postdoc am Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften

Johannes Seelig

Doktorand am Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Laboratorium für Physikalische Chemie, ETH Höngherberg

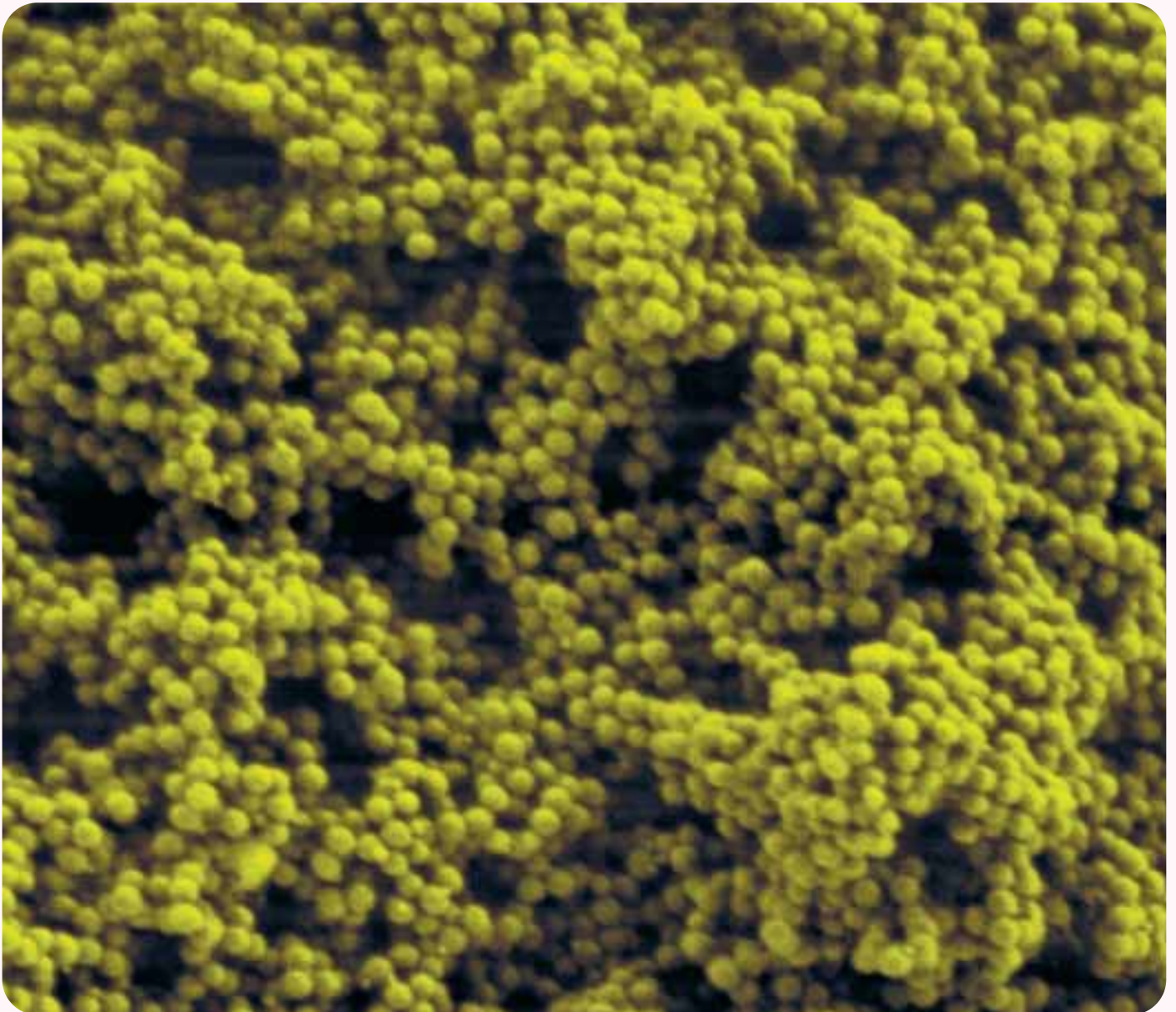
Prof. Vahid Sandoghdar

Leiter der Nano-Optics-Gruppe und ordentlicher Professor am Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Laboratorium für Physikalische Chemie, ETH Höngherberg

MATERIALIEN FÜR DIE REINIGUNG BIOLOGISCHER PRODUKTE

MASSIMO MORBIDELLI UND ALESSANDRO BUTTÈ

Der schnelle Fortschritt in der rekombinanten DNA-Technologie erlaubt es heutzutage, beinahe jedes gewünschte Protein in einer Zelle unserer Wahl herzustellen. Dadurch wurde eine neue Gruppe von «Materialien» geschaffen, deren volles Anwendungspotenzial momentan schwer vorstellbar ist. Um jedoch dieses Potenzial untersuchen und nutzen zu können, müssen die Produkte zu einem wirtschaftlichen Preis verfügbar sein. Aufgrund der derzeit gebräuchlichen teuren Trenn- und Aufreinigungsprozesse ist dies nicht möglich. Die ETH-Bioingenieure entwickeln die Alternativen.



Ein gutes Beispiel ist eine bekannte Klasse von Proteinen, nämlich die monoklonalen Antikörper (MAbs). Das amerikanische Gesundheitsministerium (Food and Drug Administration, FDA) genehmigte Ende 1997 das erste biotechnologisch hergestellte Produkt Rituximab, um Patienten mit einem Typus der nicht-Hodgkinschen Lymphknotenerkrankung (Krebsart des Immunsystems) zu behandeln. Dies war der erste Versuch der Forscher, eine «Magic bullet» zu produzieren, wie die monoklonalen Antikörper euphorisch in den frühen 70er-Jahren genannt wurden, als die Forschung auf diesem Gebiet begann und man sich MAb-Präparate erhoffte, die ohne Nebenwirkung selektiv eine Krankheit bekämpfen können. Der Markt der «mensenähnlichen» oder humanisierten MAbs ist seitdem kontinuierlich gewachsen. Ein Beleg dieses Erfolges ist die zunehmende Anzahl der von der FDA zugelassenen Produkte: Im Jahr 2000 betrug der Gesamtumsatz mit humanisierten MAbs 2 Milliarden US-Dollar, im Jahr 2005 soll er nach Schätzungen bereits 6 Milliarden US-Dollar betragen. Bis zum Jahr 2003 wurden MAbs für 15 verschiedene Indikationen genehmigt, 94 weitere befinden sich bereits in Phase zwei oder drei der klinischen Versuche und hunderte in der vor-klinischen Versuchsphase.

Transgene Tiere als «Medikamentfabriken»

Andererseits folgte der schnellen Entwicklung der MAbs für medizinische Anwendungen kein entsprechender Fortschritt in ihrer Produktion, insbesondere nicht in der Trennung und Isolierung. Nach den neuerlichen Errungenschaften in der MAb-Synthese, wie zum Beispiel dem Einsatz von transgenen Tieren als «Medikamentfabriken», wurde es in der Tat klar, dass die Separation einen beträchtlichen Anteil der Gesamtproduktionskosten ausmacht, in vielen Fällen sogar bis zu 80%. Gleichzeitig werden die Anforderungen an die Reinheit und Sicherheit des Produkts drastisch erhöht, so dass die Aufmerksamkeit auf die Eliminierung der Kontaminationsstoffe aus dem Prozessstrom gerichtet wird. Diese Kontaminationsstoffe entstehen durch die Produktionszelle und umfassen verbleibende Wirtszellen, Viren, Endotoxine und Nukleinsäuren. Mit anderen Worten ist das «downstream processing» durch Anforderungen an hohe Ergiebigkeit sowie hohe Trennungs- und Kosteneffizienz herausgefordert worden, wobei ein stets wachsender Bedarf an neuen Materialien besteht,

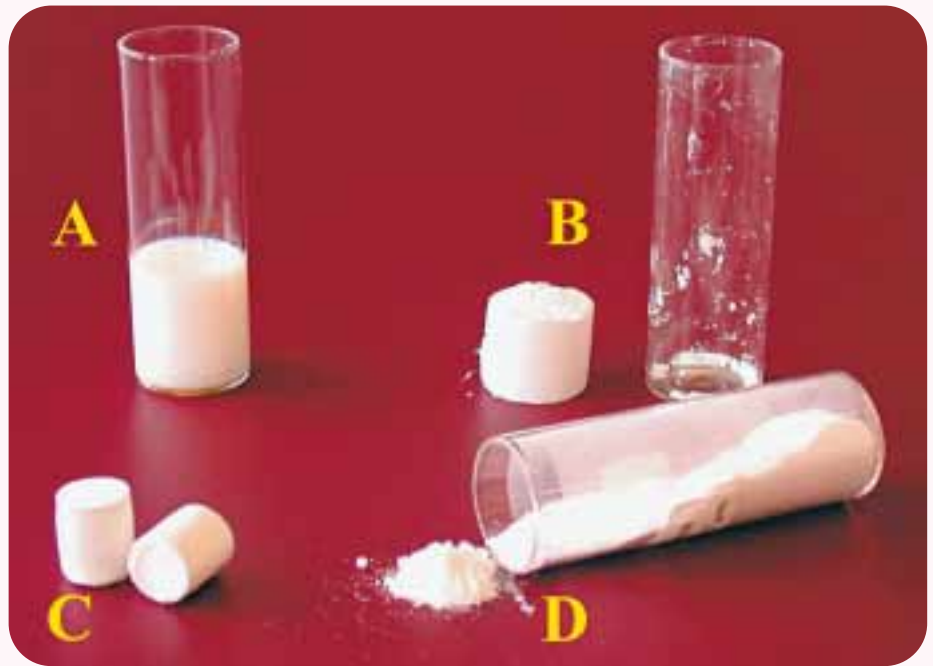


Abb. 1: Die verschiedenen Schritte des reaktiven Gelationsprozesses. A: das durch Emulsionspolymerisation produzierte Latex mit einer Feststoffkonzentration von 25% w/w und einer Partikelgröße von 150 nm im Durchmesser. B: das durch den Gelationsprozess gewonnene Gel (Wassergehalt ist circa 85% w/w). C: das getrocknete Material nach dem Schritt des Nachpolymerisierens. D: das Material ist gemahlen und kann als stationäre Phase in einer chromatographischen Säule genutzt werden.

welche in der Lage sind, diese Bedingungen zu erfüllen.

Die gängige Methode: «High Performance Liquid Chromatography»

«High Performance Liquid Chromatography» (HPLC) ist eine grösstenteils erforschte Methode. Separationen laufen typischerweise im Innern von porösen Partikeln ab, deren Grösse sich unter normalen Umständen in einem Bereich von wenigen bis 100 Mikrometer befindet. Die Partikel müssen über gute mechanische Eigenschaften verfügen, um selbst unter hohem Druck als Füllmaterial für Säulen dienen zu können. Sie müssen eine gute Zugänglichkeit besitzen, um die reversible Diffusion von Verbindungen mit relativ grosser Molekülgrösse zu ermöglichen. Schliesslich müssen sie eine sehr grosse spezifische Porenfläche für die Separation aufweisen. Die Aufreinigung von MAbs mittels HPLC erfolgt in verschiedenen Schritten, welche unterschiedliche Arten von chromatographischen Materialien oder stationären Phasen beinhalten. Ein erster wichtiger Schritt ist die so genannte Affinitätschromatographie, bei der die Trennung durch speziell gefertigte Ligandenmoleküle gegeben ist. Diese sind kovalent an die Substratoberfläche gebunden, welche mit den zu isolierenden Proteinen spezifische Wechselwirkungen eingehen können. Darauf kann eine Serie von anderen Schritten folgen, welche Ionenaus-

tausch- und hydrophobe Interaktionschromatographie beinhalten. Im ersteren Fall sind geladene, an der Substratoberfläche haftende Gruppen für die Wechselwirkungen und somit auch für die Trennung der verschiedenen Komponenten in der eluierten Mischung verantwortlich. Im letzteren Fall basiert die Trennung auf Wechselwirkungen zwischen exponierten hydrophoben Stellen auf der Proteinoberfläche und hydrophoben Liganden, welche am Harz fixiert sind. Schliesslich wird ein abschliessender «polishing step» mittels Gel Fractionation Chromatography durchgeführt, wobei die Trennung auf der Molekülgrösse unter Benützung einer massgeschneiderten Porengrössenverteilung der stationären Phase beruht.

Das soeben beschriebene Bild wird komplizierter, wenn man andere Faktoren berücksichtigt. Proteine und MAbs können sehr gross sein. Immunoglobulin G (IgG), der am häufigsten angewendete menschliche Antikörper, hat eine Grösse von 160 Kilodaltons, doch andere Antikörper, wie z. B. IgM, können leicht 1–2 Millionen Daltons überschreiten. Daher müssen neue poröse Materialien mit grösseren Poren gezielt konstruiert werden, um diese Moleküle während des Separationsprozesses aufzunehmen. Darüber hinaus zwingt uns die für die Proteine typische niedrige Diffusionsrate, entweder makroporöse Körner mit einer sehr geringen Grösse oder Körner mit «flow through» oder konvektiven Poren zu konzipieren, um die Transferrate der Pro-

teine im Inneren der Partikel zu maximieren. Dabei haben sich monolithische stationäre Phasen in dieser Hinsicht als ideal erwiesen.

Letztendlich besteht ein eindeutiger Bedarf nach einem Prozess, bei dem alle möglichen Eigenschaften, welche den Adsorbenten identifizieren, wie z. B. Partikelgrösse, Porosität, Porengrösse, Verteilung, Oberflächencharakteristika usw., optimiert werden können, um das erwünschte Resultat zu erhalten.

Klassische poröse Polymere werden mittels Suspensions-Polymerisation aus Styrol (Sty) und Divinylbenzol (DVB) in Anwesenheit eines Porogens hergestellt. Dieser Mechanismus umfasst das anfängliche Wachstum der Polymerketten innerhalb eines Tröpfchens der Ölphase und die darauf folgende, durch Porogen vermittelte Fällung von polymerreichen Mikropartikeln. Während des Wachstums der Mikropartikel erfolgt eine Aggregation zu einem kontinuierlichen Netzwerk. Die weitere Polymerisation der verbliebenen Monomere in dem Öltröpfchen führt zur Verschmelzung der Mikropartikeln zu einem makroporösen Korn. Die Struktur und Grösse der Poren bzw. der Partikeloberfläche wird durch die Art, die Anzahl und die Menge an eingesetztem Porogen festgelegt. Auch wenn die praktische Durchführung dieses Prozesses recht einfach ist, ist der zugrunde liegende Entstehungsmechanismus der porösen Morphologie sehr komplex. Somit ist eine verlässliche Vorhersage und Kontrolle der Porengrösse nicht möglich.

«Reactive gelation»: ein alternativer Prozess

Als Alternative zu den klassischen Prozessen wurde die so genannte «reactive gelation» entwickelt, welche sich sehr gut für die speziellen Anforderungen bei den oben erwähnten Bioseparationen eignet. Hierbei wird der Herstellungsprozess des porösen Materials in definierte Einzelschritte unterteilt. Der Kern des Prozesses ist die Gelierung von quervernetzten Latexpartikeln (Durchmesser: 25 bis 300 nm), welche durch klassische Emulsionspolymerisation hergestellt wurden. Anschliessend werden die Einzelpartikel mittels so genannter Nachpolymerisation miteinander verbunden. Das noch nicht nachpolymerisierte Gel weist eine fraktale Struktur auf und besteht aus Aggregaten der Primärpartikeln, die durch schwache physikalische Kräfte (van der Waals) verbunden sind. Diese Struktur ist mechanisch instabil und zeigt keinerlei Resistenz gegenüber organischen Lösungsmitteln. Deshalb ist es unerlässlich, die Primärpartikeln innerhalb der Gelstruktur kovalent miteinander zu verbinden, um somit die fraktale Struktur «einzufrieren» und eine ausreichende mechanische Stabilität und Lösungsmittelbeständigkeit zu erreichen. Dies wird durch das Quellen der Primärpartikeln mit frischem Monomer innerhalb des Gels erreicht. Unter Zugabe eines radikalischen Initiators wird das Gel erhitzt, und die gequollenen Monomere polymerisieren und binden die Primärpartikel. Somit wird die Struktur der Gel-Aggregate

chemisch fixiert. Dieser Prozess ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Abbildung A zeigt das ursprüngliche Latex, welches anschliessend bei seiner Gelierung destabilisiert wird (B). Zu diesem Zeitpunkt enthält das Gel immer noch 85–95% Wasser und ist ausreichend stabil, um nicht zu zerfallen, kann jedoch keinen mechanischen Spannungen standhalten. Abbildung C zeigt das getrocknete Material nach der Nachpolymerisation. Dieses Polymer ist nun sehr stabil und hochporös (Hohlraumvolumen grösser als 80%), kann in dieser Form jedoch nicht in chromatographischen Säulen eingesetzt werden.

Es ist daher notwendig, das Material zu mahlen und zu sieben, um die gewünschte Korngrösse (10–100 μm , Abbildung D) zu erhalten. Betrachtet man das so hergestellte Pulver unter einem Elektronenmikroskop, wird die Detailstruktur des Materials sichtbar. Des Weiteren ist erkennbar, wie durch die Feinabstimmung der Prozessparameter jedes einzelnen Schrittes der «reactive Gelation» die Materialstruktur beeinflusst werden kann. Abbildung 2a zeigt ein Beispiel, in dem man die anfänglichen Emulsionsteilchen nach deren Zusammenschluss sehen kann. Das gebildete Netzwerk weist ähnliche Porengrössen wie die Primärpartikel (in diesem Fall etwa 200 nm) auf; dennoch bewahren sie ihre Individualität und insbesondere ihre Grösse und Oberflächeneigenschaften. Zum Vergleich zeigt Abbildung 2b ein Material, bei dem eine erhebliche Restrukturierung während der Gelbildung zugelassen wurde, so dass die Emulsionsteilchen beinahe ihre anfängliche Identität verloren haben und äusserst grosse Poren (> 2 μm) entstanden sind.

Durch die Unterteilung in getrennte Schritte ist die «reactive Gelation» ein sehr flexibler und vielseitiger Prozess. Im ersten Schritt, der Emulsionspolymerisation, können die endgültige Grösse der Primärteilchen sowie deren Morphologie, Steifheit und Oberflächeneigenschaften mittels klassischer Emulsionspolymerisation abgestimmt werden. Am bedeutendsten ist die Möglichkeit, dass die Benutzung von funktionellen Polymeren, die üblicherweise zur Beeinflussung der endgültigen Oberflächeneigenschaften der Primärpartikel benutzt werden, auf die äussere Teilchenschicht begrenzt werden kann, da diese die innere Porenoberfläche des endgültigen Materials bildet. Im nächsten Schritt, der Gelbildung, können Geltechniken kombiniert werden, um dem Material die gewünschte Porenstruktur zu verleihen. Zusätzliche Freiheitsgrade sind durch die Zusammensetzung und Menge der Monomermischung gegeben, die zum Schmel-

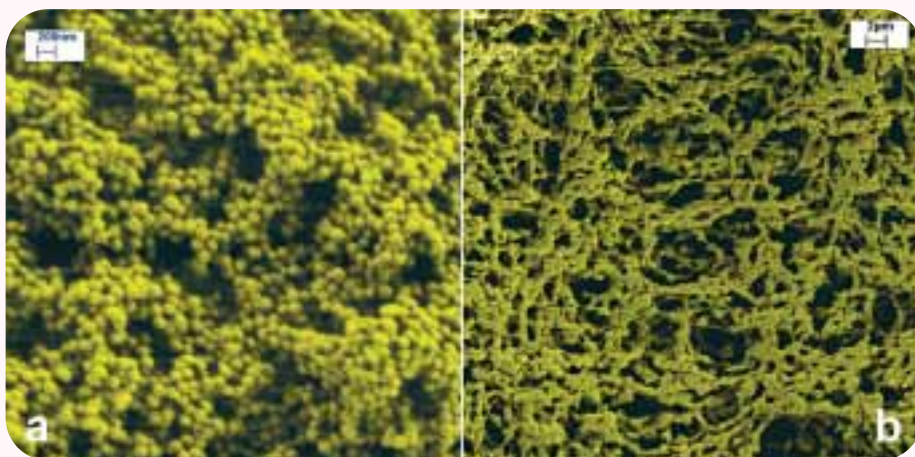
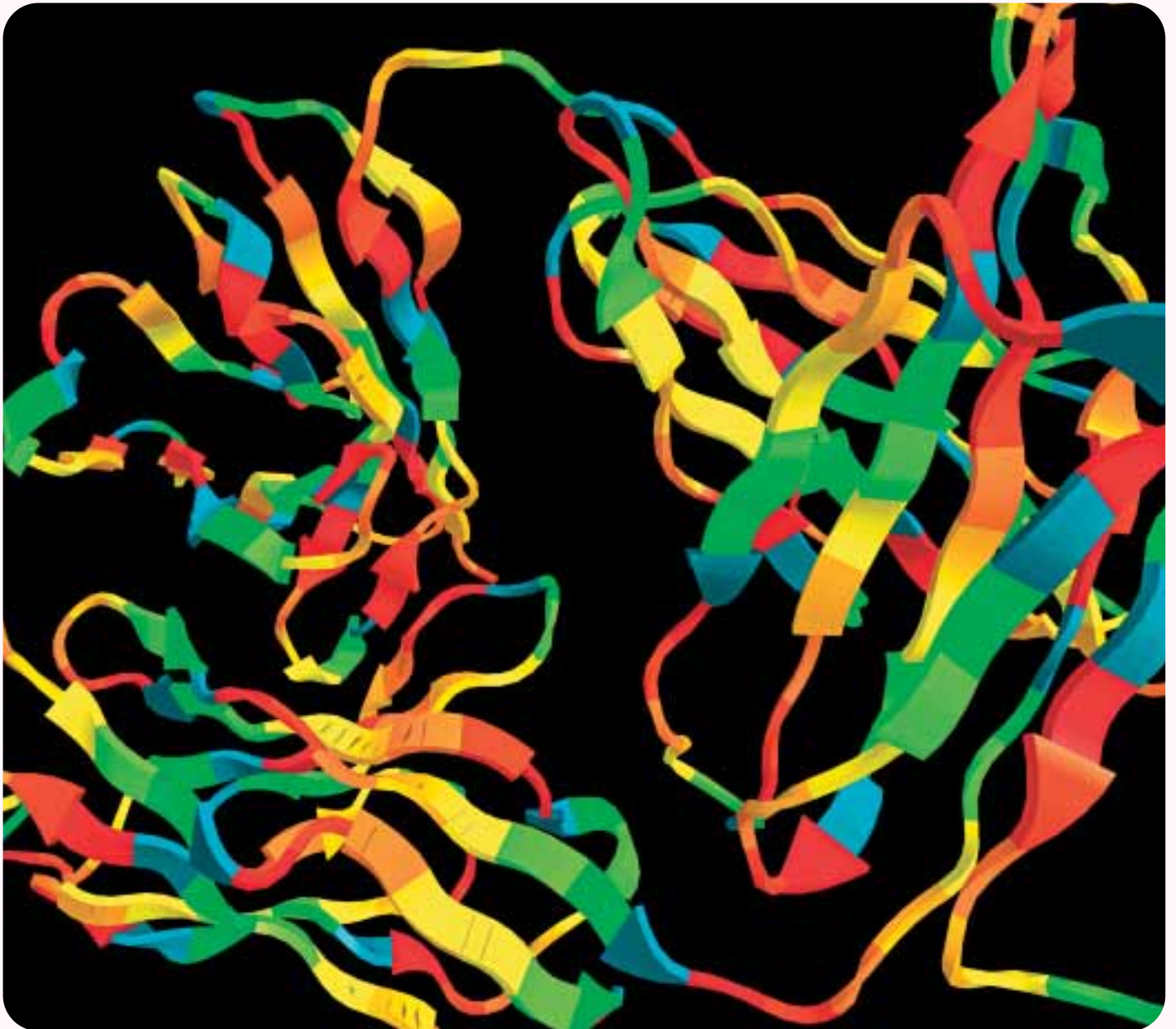


Abb. 2: Bilder zweier unterschiedlicher poröser Materialien, hergestellt durch reactive Gelation und aufgenommen mit einem Rasterelektronenmikroskop. A: Das Material behält seine ursprüngliche fraktale Struktur des entsprechenden Gels. Die primären Latexpartikeln können identifiziert werden, und die Porengrösse ist mit den Dimensionen der Partikelgrösse vergleichbar (etwa 200 nm). B: Während des Nachpolymerisierens konnte das Material sich frei umstrukturieren. Die Primärpartikeln sind kaum noch zu identifizieren und stark verschmolzen. Die entsprechende Porosität liegt im Bereich von Mikrometern.



len des Latex verwendet wird, da diese einen grossen Einfluss auf die endgültige Porenstruktur haben. Zum Schluss wird im letzten Produktionsschritt die Gelstruktur festgelegt, die dem Endmaterial die gewünschte Steifheit und den entsprechenden Schwellungsgrad verleiht.

Porenstrukturen verstehen

Es ist sehr praktisch, über viele Freiheitsgrade in Bezug auf das Abstimmen der Eigenschaften des Endmaterials zu verfügen; aber es erfordert einen erheblichen experimentellen Aufwand, jede einzelne Prozessvariable zu kontrollieren. Dieser Aufwand kann nur durch ein tief greifendes Verständnis der Grundlagen des physiochemischen Prozesses, der der Bildung der Porenstruktur zugrunde liegt, vermindert wer-

Forschungsinformationen

Die Forschungsgruppe von Prof. Morbidelli am Institut für Chemie- und Bioingenieurwissenschaften der ETH Zürich beschäftigt sich mit chromatographischen Trennprozessen. Momentan liegt der Schwerpunkt auf der chromatographischen Trennung von Proteinen und der Synthese von neuartigen, hochporösen stationären Phasen. Eine weitere Forschungsaktivität liegt im Bereich der Reaktionskinetik von Polymerisationsprozessen, welche von der Emulsionspolymerisation zu der kontrollierten Aggregation von Polymerkolloiden reicht.

Weitere Informationen unter:
www.morbidelli-group.ethz.ch
morbidelli@chem.ethz.ch

den. Dazu werden angemessene mathematische Modelle entwickelt, die auf der genauen Beschreibung der relevanten physiochemischen Phänomene basieren und die Systementwicklung von der anfänglichen Teilchendisposition im Wasser, d. h. des Latex, zum endgültigen steifen und höchstporösen Material imitieren können.

Prof. Massimo Morbidelli

ordentlicher Professor am Institut für Chemie- und Bioingenieurwissenschaften/ICB, ETH Zürich
ETH Hönggerberg / HCI F

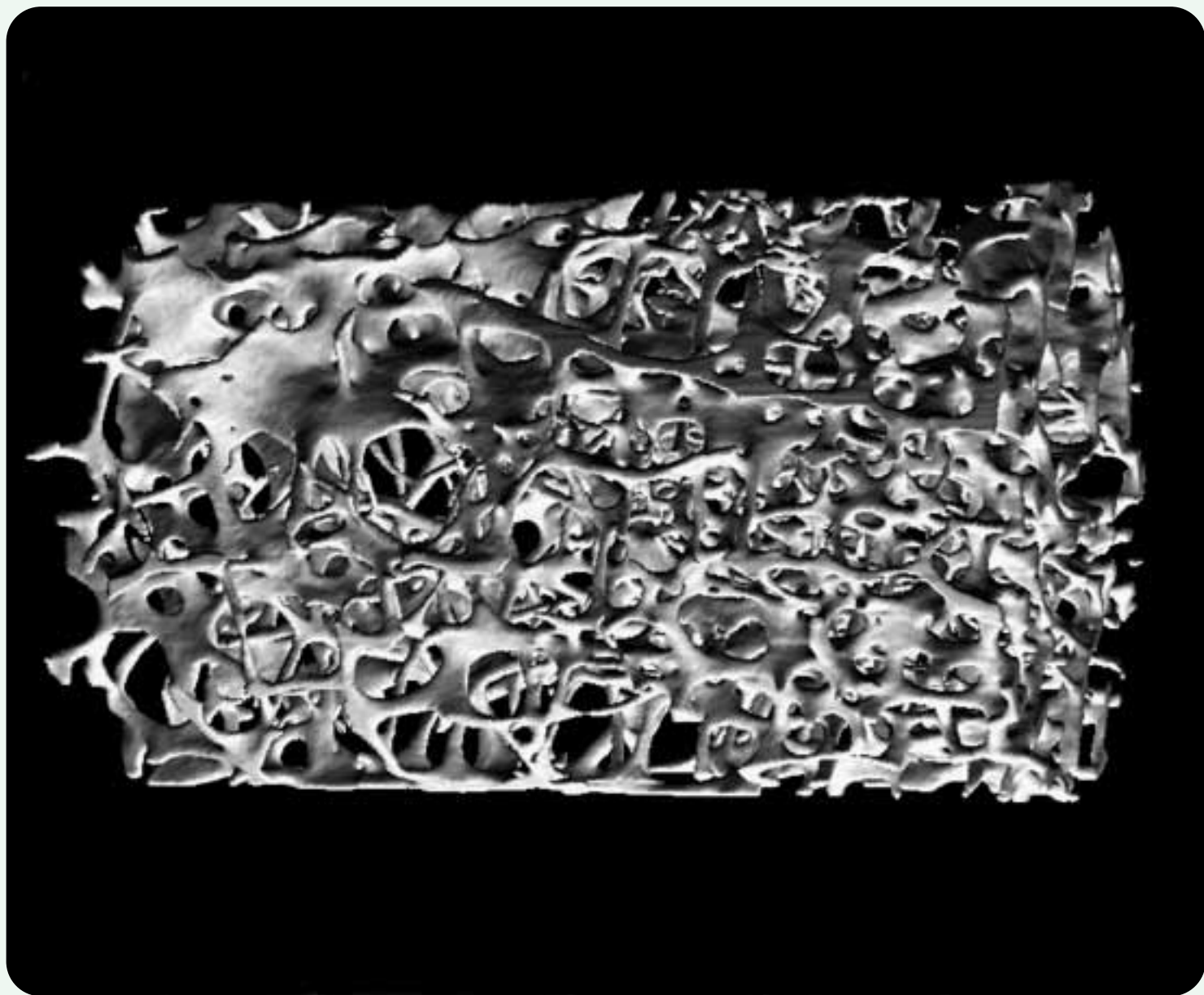
Dr. Alessandro Buttè

Postdoc am gleichen Institut

MIT SEIDE UND STAMMZELLEN ZUM KNOCHEN

LORENZ MEINEL, HANS-PETER MERKLE UND RALPH MÜLLER

Wenn grosse Knochenstücke, beispielsweise nach einem Unfall oder nach Behandlung eines Knochenkrebses, ersetzt werden müssen, verwendet man heutzutage synthetische Medizinprodukte. Auch eigene (autologe) oder fremde (allogene) Knochen kommen zum Einsatz. Ungewünschte Folgen: ungenügende Integration, zusätzliche Morbidität an der entnommenen Stelle, Fremdkörperreaktionen. Das «Tissue Engineering» bietet Alternativen.



Im stark interdisziplinären Forschungsfeld «Tissue Engineering» versucht man neue Ansätze zu verwirklichen, um die oben genannten Nachteile überwinden zu können. Ziel ist es, lebende und möglichst auch autologe Implantate ausserhalb des Körpers (*ex vivo*) zur Verfügung zu stellen, die sofort nach der Implantation ihre Funktion aufnehmen können, gleichzeitig aber auch die körpereigene Regeneration der heilenden Knochendefekte ermöglichen oder sie zumindest unterstützen. Dazu werden grundsätzlich drei Komponenten verwendet, nämlich:

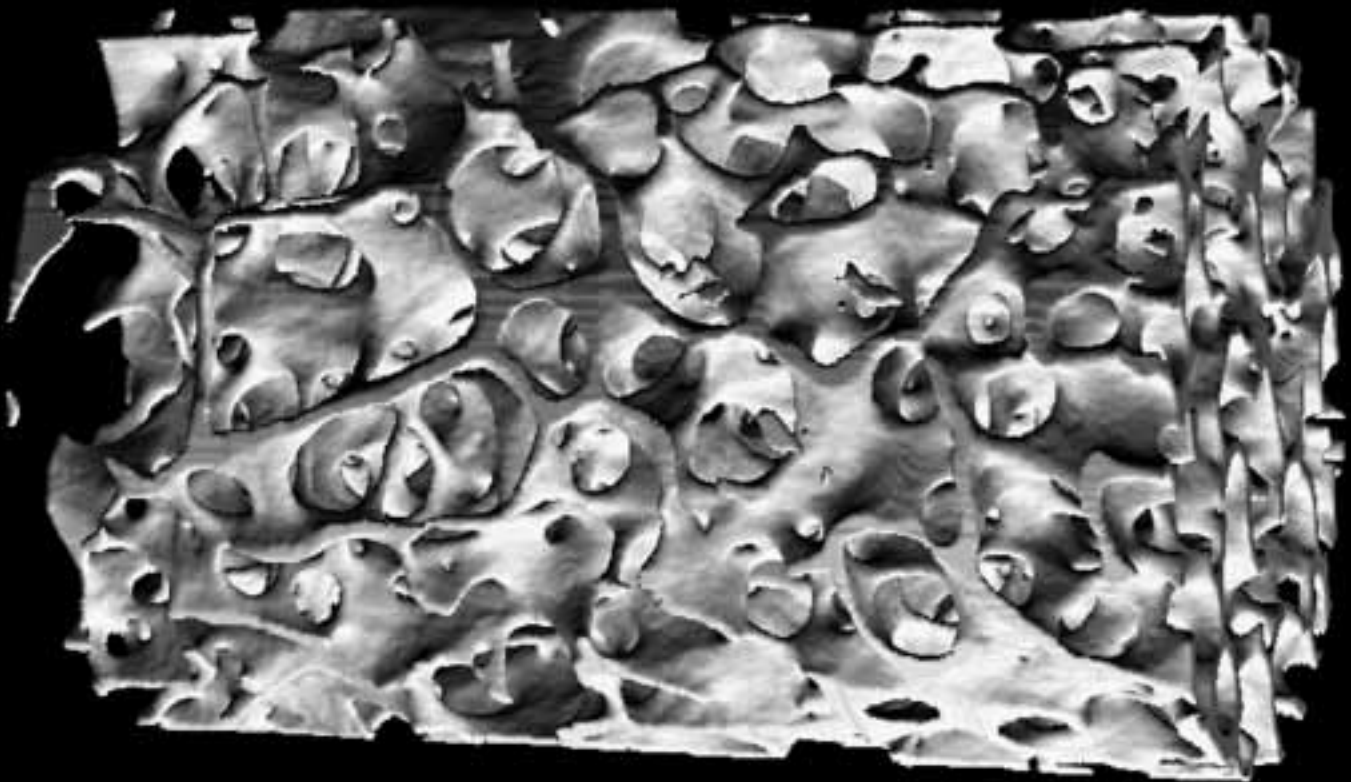
- a. **körpereigene Zellen**,
- b. ein dreidimensionales und biokompatibles Gerüst, auf dem die Zellen wachsen und gegebenenfalls Knochengewebe bilden können (**Biomaterial**) und
- c. eine artifizielle Umgebung, die das Wachstum der Zellen, aber auch die Bildung von

Knochengewebe im gesamten Gerüst gewährleistet, in dem beispielsweise eine Kontrolle und Regulierung der Temperatur und des Säurewertes des Kulturmediums, die Zufuhr von Nährstoffen, aber auch der Abtransport von Zellmetaboliten erfolgt (**Bioreaktor**).

Körpereigene Zellen

Voraussetzung für eine sinnvolle Isolierung und Selektion von körpereigenen Zellen zum Zwecke des «Tissue Engineering» ist zumindest die Möglichkeit, aus kleinen Entnahmemengen von körpereigenem Gewebe eine grosse Menge an Zellen zu erhalten, und natürlich, dass diese Zellen überhaupt in der Lage sind, das gewünschte Zielgewebe zu bilden. Wir verwenden zu diesem Zwecke mesenchymale Stammzel-

len (MSZ). MSZ sind sich recht gut vermehrende, vornehmlich im Knochenmark vorkommende Vorläuferzellen von verschiedenen Zelltypen (man bezeichnet diese Eigenschaft als Pluripotenz), unter anderem auch von Osteoblasten (Zellen, die für die Bildung von Knochen verantwortlich sind). Wir nutzen diese Eigenschaften der MSZ, um aus kleinen Knochenmarksvolumina zunächst *ex vivo* Zellen zu vermehren, die wir dann anschliessend anhand von Oberflächenmolekülen, die einen bestimmten Zelltyp beschreiben, charakterisieren (sog. zytometrische Methoden). Weiterhin wird im Rahmen der initialen Analyse der Zellen deren Potenzial untersucht, sich unter Kontrolle von Wachstumsfaktoren in Osteoblasten oder Chondrozyten zu entwickeln. Diese Zellen werden dann auf Biomaterialien aufgetragen.



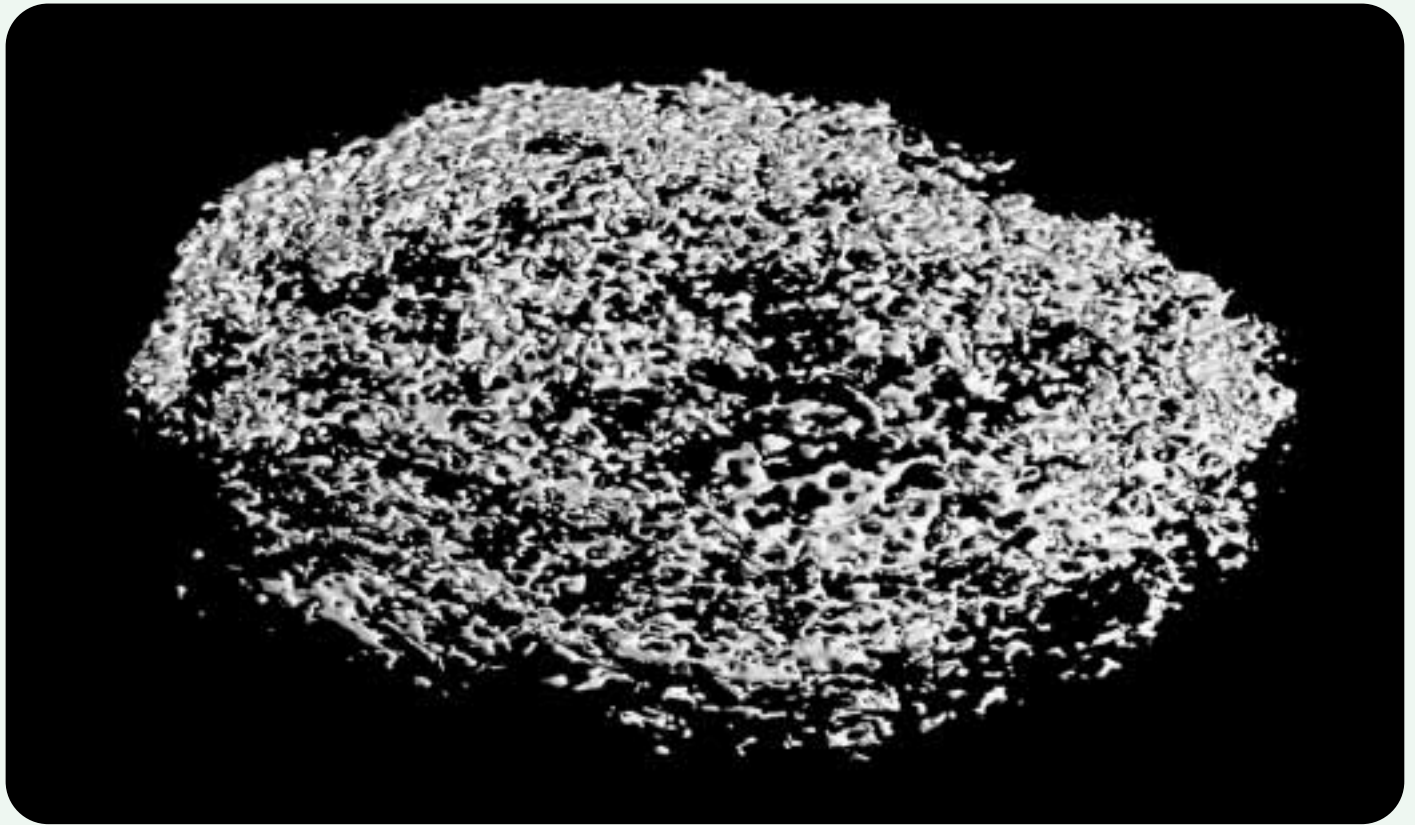


Abb. 1: Unter Verwendung von mesenchymalen Stammzellen, Seide und Bioreaktoren kann eine Knochenarchitektur erhalten werden, die von der Architektur des Seidengerüstes vorgegeben wird. (A) zeigt einen Ausschnitt aus dem gesamten Implantat (Balkenlänge 2 mm) und (B) eine Vergrößerung eines einzelnen Knochenbälkchens (Balkenlänge 0,5 mm).

Biomaterialien: Seide wurde vom Markt verdrängt

An Biomaterialien werden hohe Anforderungen gestellt, insbesondere was deren mechanische Eigenschaften auch unter sich wiederholenden Belastungszyklen, wie sie im Knochengewebe häufig anzutreffen sind, angeht. Weiterhin müssen die Biomaterialien vor der Implantation durch die MSZ und nach der Implantation durch den Organismus (Biokompatibilität) toleriert werden. Wichtig ist auch die Architektur der Implantate, die wiederum entscheidenden Einfluss auf die Versorgung von Zellen in der Tiefe des Biomaterials hat. Ausserdem soll das Biomaterial im Körper abbaubar sein (biodegradierbar), so dass es zwar die Regeneration der Knochen ermöglicht, am Ende jedoch vollständig durch körpereigenes und neu gebildetes Gewebe ersetzt wird. Wir verwenden ein in der Medizin recht lange bekanntes (Lange 1903), heutzutage aber eher auf seltene Anwendungen beschränktes Biomaterial, die vom Seidenspinner (*Bombyx mori*) produzierte Seide. Seide besteht aus Proteinen, unter anderem dem Seidenfibroin, und einem als Klebstoff agierenden Protein, dem Sericin. Auf Letzteres ist wohl auch das häufig gegen die Seide angeführte Argument zurückzuführen, dass das Material nämlich Entzün-

dungen und Immunreaktionen im Körper auslösen würde. Die Vehemenz, mit der dieses Argument in den Kliniken insbesondere in den 70er- und 80er-Jahren vertreten wurde, kann wohl auch vor dem Hintergrund eines kommerziellen Druckes seitens der Industrie gesehen werden, neue, synthetische Materialien zu vermarkten. Das hat nunmehr dazu geführt, dass Seiden, von wenigen Spezialfällen abgesehen, vom Markt verdrängt wurden.

Implantate aus «sauberer» Seide

Uns und anderen Arbeitsgruppen ist es gelungen, durch Reinigungsprotokolle das Sericin der Seide (dieses ist für die unerwünschten Reaktionen verantwortlich) vom Seidenfibroin abzutrennen. Aus diesem Seidenfibroin (kurz Seide) haben wir dreidimensionale Gerüste hergestellt, die deutlich weniger Entzündungs- und Immunreaktionen hervorriefen als heutzutage routinemässig verwendete Biomaterialien, wie beispielsweise Milchsäure-Polymere, aber auch Kollagen (Meinel, Hofmann et al. 2004). Die Vorteile der Seide seien an einigen Beispielen erläutert:

a) Die Reissfestigkeit übertrifft die von synthetischen Hochleistungsfasern, wie beispielsweise dem Kevlar,

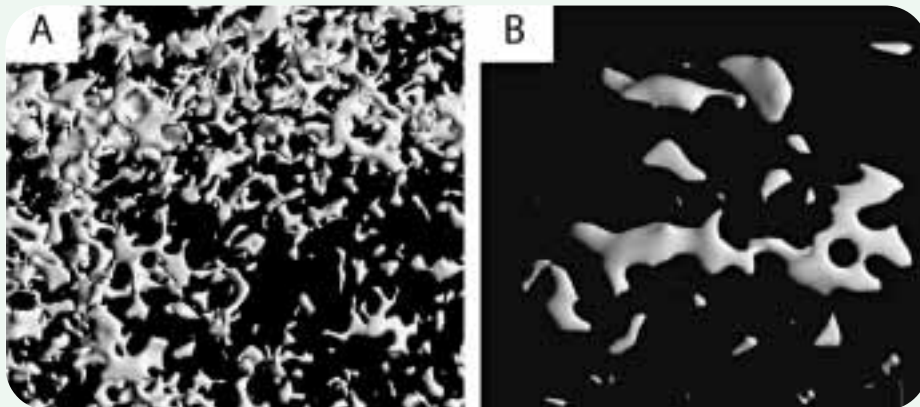
b) das Material behält nach der Implantation seine mechanische Integrität über lange Zeit,

c) die Biokompatibilität des Seidenfibroins ist ausgezeichnet und besser als jene häufig verwendeter anderer Biomaterialien, und

d) als Proteingerüst spiegelt die Seide die natürliche Rolle von Proteinen als Matrix im Prozess der Knochenbildung wider. Vor kurzem gelang es uns, eine interessante Eigenschaft der Seide in Verbindung mit MSZ aufzudecken, nämlich dass die Architektur des Seidengerüstes die Struktur des Knochens vorherbestimmt, der von den MSZ gebildet wurde (Meinel, Kareourgiou et al. 2004). Wir nutzen unsere Ergebnisse, um komplexe Knochengometrie, wie sie in unseren Skeletten vorkommt, ex vivo nachzubauen (beispielsweise Abbildung 1). Neben den exzellenten mechanischen Eigenschaften der Seide unterstützt diese Beobachtung wesentlich die Vorteile des Materials, verglichen mit den meisten anderen Biomaterialien.

Bioreaktoren verhindern den Zelltod

Die kontrollierte Versorgung der *ex vivo*-Kulturen mit Nährstoffen und Sauerstoff, aber auch der Austausch von Zellmetaboli-



ten, sind nur einige der Anforderungen, die notwendig sind, um dreidimensionale Gewebe erfolgreich zu züchten. Andererseits kommt es vor allem im Inneren der Biomaterialien, wohin die Versorgungstoffe deutlich schwieriger gelangen, zu Prozessen, die nicht selten im Zelltod enden, ein Prozess, der zu unbrauchbaren Implantaten führt. Um genau dies zu verhindern, werden Bioreaktoren verwendet. Die von uns entwickelten oder die Bioreaktoren, die sich noch in der Entwicklung befinden, vermitteln (neben der optimalen Versorgung der Zellen im gesamten Biomaterial) mittels beweglicher Elemente mechanische Belastungsprofile. Somit können die komplizierten physikalischen Belastungen, welche zum Erreichen einer «normalen» Knochenstruktur im nativen Knochen notwendig sind, auch in unseren *ex vivo*-Systemen nachgeahmt werden. Die Notwendigkeit mechanischer Belastungen wird eindrucksvoll am Beispiel von Weltraumfahrern gezeigt, die infolge der Abwesenheit der Schwerkraft im Weltraum mit degenerierenden Knochenstrukturen auf die Erde zurückkehren.

Wir entwickeln Bioreaktoren, die mit einer Visualisierungsmethode, der Mikro-Computertomographie (μ -CT), gekoppelt sind. Die μ -CT erlaubt dreidimensionale Aufnahmen von Knochenstrukturen und gestattet uns mit diesem Typ Bioreaktor eine fortwährende Visualisierung des von den MSZ deponierten Knochengewebes mit einer Auflösung von 20 μ m. Dadurch erwarten wir, die Knochenbildung in Abhängigkeit von physikalischen Belastungsprofilen, Präsenz von chemischen Botenstoffen für die Zellen, deren Dosis und Zeitprofil der Verabreichung oder Auswirkungen der Struktur der Biomaterialien ohne Zeitverzug darstellen zu können, um diese Daten mit biochemischen und molekularbiologischen Methoden zu korrelieren.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass

die Entwicklung von Knochenimplantaten eine Herausforderung darstellt, die vielleicht wie wenige andere Disziplinen interdisziplinäres Denken und Spass an der Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern ande-

rer Forschungsrichtungen und Klinikern erfordert. Unsere hier vorgestellten Projekte ebenso wie dieser Bericht sind das Ergebnis einer solchen interdisziplinären Kooperation innerhalb der ETH Zürich.

Forschungsinformationen

Die Schwerpunkte der Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe um Prof. Merkle liegen im Bereich von Systemen zur Abgabe von Arznei- und Impfstoffen. Im Rahmen des hier vorgestellten Forschungsgebiets befassen sich die Forscher mit der Heilung von Geweben mittels Verabreichung von Wachstumsfaktoren, beispielsweise indem sie die Abgabekinetik optimieren, mit der solche Faktoren abgegeben werden. Dies untersuchen sie mit den Methoden des «Tissue Engineering». Damit wollen sie bereits in der Zellkultur Blaupausen für optimale Verabreichungsmodi gewinnen, um maximale Gewebentantworten bei minimalen Nebenwirkungen zu erhalten. Die Nähe zum «Tissue Engineering» bedingt, dass wir Biomaterialien entwickeln, welche der natürlichen Umgebung der Zellen möglichst nahe kommen, gleichzeitig jedoch die benötigte mechanische Stabilität nach der Implantation oder während des Zell-experiments besitzen. Unser bevorzugtes Material dazu ist die Seide, und unsere Fortschritte in diesem Bereich sind Gegenstand dieses Artikels.

Kontakt:

Dr. Lorenz Meinel, Tel. +41 44 633 73 13,
lorenz.meinel@pharma.ethz.ch

Die Fachgruppe Bioelektronik am Institut für Biomedizinische Technik befasst sich hauptsächlich mit Fragen der quantitativen Analyse von biologischen Systemen.

Kontakt:

Prof. Dr. Ralph Müller, Tel. +41 1 632 45 92,
ralph.mueller@ethz.ch

Referenzen

- Lange, F. (1903). «Über die Seidenplastik.» *Verh. Dtsch. Orthop. Ges.* 2: 10–12.
 Meinel, L., S. Hofmann et al. (2004). «The inflammatory responses to silk films in vitro and in vivo». *Biomaterials* 26(2): 147–55.
 Meinel, L., V. Kareourgiou et al. (2004). «Engineering bone like tissue using human bone marrow stem cells and silk scaffolds». *J. Biomed Mater Res in press.*

Dr. Lorenz Meinel

Postdoc am Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, ETH Höggerberg.

Prof. Hans-Peter Merkle

ordentlicher Professor für Galenische Pharmazie am Departement Angewandte Biowissenschaften der ETH Zürich.

Prof. Ralph Müller

SNF-Professor für Bioengineering am Institut für Biomedizinische Technik der ETH Zürich.

«TROJANISCHE» MEDIKAMENTE GEGEN KREBS

ROGER SCHIBLI

Viele bösartige Krebsarten haben einen erhöhten Bedarf an Folsäure, die sie für das Wachstum und die Zellteilung benötigen. Die Krebszellen können dabei allerdings kaum zwischen echter und «unechter» Folsäure unterscheiden. Dies macht es möglich, Folsäure als «Trojanisches Pferd» zu benutzen, um radioaktive Isotope zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken gezielt in die Tumorzelle einzuschleusen.

Gemäss einer Statistik der Schweizerischen Krebsliga von 1998 besteht für 30% der Bevölkerung die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken. Ähnliche Zahlen gelten für die meisten anderen Industrienationen. Wird der Krebs frühzeitig erkannt, bestehen gute Aussichten, dass der Betroffene durch konventionelle Methoden wie operative Entfernung, Chemo- und/oder Strahlentherapie geheilt werden kann. Weitaus schlechter steht es um Patienten, bei denen

sich bereits Tumorableger (Metastasen) gebildet haben. Diese sind mitunter schwer zu detektieren und zu behandeln. Die Prognosen für diese Patienten sind auch heute noch oft sehr schlecht. Der Einsatz von therapeutischen Medikamenten, die gezielt auch kleinste Metastasen behandeln und daneben gesunde Zellen schonen, kann die Überlebenschancen und die Lebensqualität dieser Patientengruppe verbessern helfen.



Abb. 1: Anwendung eines Radiopharmakons. Die radioaktiv markierte Verbindung wird über die Blutbahn verabreicht. Nur wenige Nanogramm der Substanz genügen, um den Tumor und Metastasen sichtbar zu machen und zu behandeln. Die Nebenwirkungen für den Patienten sind bei dieser Methode bedeutend geringer als beispielsweise bei der Chemotherapie oder der externen Strahlentherapie.

Radiopharmakon: Spürhund für Krebszellen

Moderne Radiopharmaka sind solche «intelligente» Moleküle, die selektiv und selbständig die Tumorzelle aufspüren und mittels der radioaktiven Strahlung sichtbar machen und im besten Fall auch zerstören können.

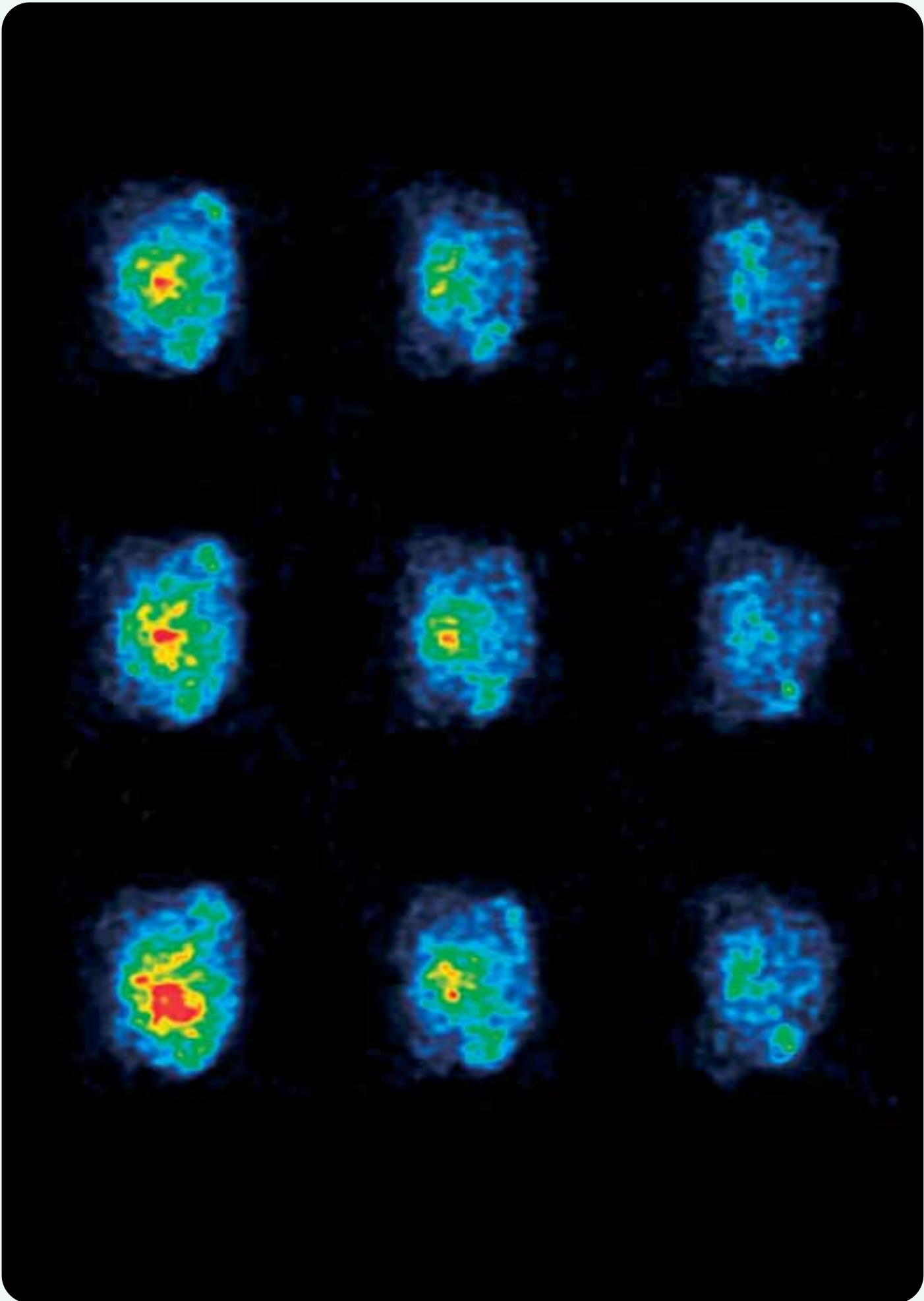
Im Nachfolgenden werden anhand des Beispiels der Folsäure die Entwicklungsschritte eines neuen Radiopharmakons aufgezeigt. Um *gezielte* Radionuklid diagnostik und Radionuklidtherapie von Krebs durchzuführen, muss die Zielstruktur auf oder im Tumor und in anderen gesunden Organen genau studiert und charakterisiert werden. Dies ist umso wichtiger, weil das Radiopharmakon meist intravenös verabreicht wird und sein «Ziel» (z. B. die Tumorzelle) selbständig finden muss. Dabei passiert es beinahe sämtliche Organe und Gewebe im Körper und ist dem menschlichen Metabolismus ausgesetzt (Abbildung 1). Dies setzt hohe Anforderungen an das Radiopharmakon, aber auch an die Zielstruktur auf der Krebszelle.

Folsäure oder Pteroylglutaminsäure, wie sie

auch bezeichnet wird, gehört zur Gruppe der wasserlöslichen B-Vitamine (Abbildung 2). Sie ist für alle Wachstums- und Entwicklungsprozesse von essentieller Bedeutung. Im Stoffwechsel agiert die Folsäure (nach Umwandlung in die Tetrahydrofolsäure) als Coenzym bei der Übertragung von diversen Monokohlenstoffeinheiten wie z. B. Methyl- und Formylgruppen. Deshalb ist die Folsäure für die Biosynthese der DNA-Baustoffe wie Purine, Pyrimidine und der Aminosäure Methionin unabdingbar. Weil Folsäure für die Zelle so wichtig ist, hat die Natur zwei unabhängige Mechanismen entwickelt, mit denen sie Folsäure in die Zelle einschleusen kann. Dies geschieht einerseits über das niedrig affine *Reduced-Folate-Carrier-Protein* (RFC) und andererseits durch das hoch affine *Folate-Binding-Protein* (FBP), auch Folatezeptor genannt. Während das RFC-Protein in jeder Zelle ausgebildet ist, kommt das FBP nur in wenigen Organen (z. B. Nieren oder Plazenta) und kaum in normalen Geweben vor. Es hat sich gezeigt, dass verschiedene bösartige Krebstypen das FBP vermehrt ausbilden. Dazu gehören z. B. Ovarial-, Brust-, Hirn- und Lungentumore und bestimmte Typen von Leukämie. Moleküle, die vom FBP erkannt werden, eignen sich daher zur gezielten Radionuklid diagnostik und Therapie.

Hungrige Krebszellen austricksen

Da die oben aufgeführten Tumortypen für das Wachstum auf Folsäure angewiesen sind, sind sie diesbezüglich wenig wählerisch: Was aussieht wie Folsäure, wird in die Zelle transportiert. Diesen unstillbaren





«Hunger» der Krebszelle nach Folsäure macht man sich bereits heute in der konventionellen Krebstherapie (z. B. bei der Verwendung des Folsäureantagonisten *Methotrexat*) zu Nutze. Der Krebszelle kann man auch ein chemisch verändertes Folsäurederivat anbieten, ohne dass es als solches erkannt wird, wenn die Modifikation an der richtigen Stelle vorgenommen wird. Es hat sich gezeigt, dass die Pteroinsäure-

einheit der Folsäure für Veränderungen wenig tolerant ist. Allerdings kann man an der Stelle der Glutamateinheit fast beliebige Veränderungen anbringen ohne Verlust der Bindung und Verringerung des Transports in die Krebszelle via FBP. So ist es möglich, auch relativ grosse (radioaktive) Metallkomplexe und organische Moleküle an dieser Stelle anzufügen (Abbildung 2). Unsere und Arbeiten anderer Gruppen haben ge-

zeigt, dass sogar das völlige Weglassen der Glutamateinheit die Bindung und den Transport der Folsäure in die Zelle nicht beeinflusst. Dies könnte in Zukunft die chemische Modifikation von Folsäure (bzw. Pteroinsäure) erheblich vereinfachen.

Welches Radionuklid nehmen?

Für die Radionukliddiagnostik eignen sich radioaktive Isotope, die beim Zerfall direkt oder indirekt γ -Strahlung aussenden, so genannte SPECT- (Single Photon Emission Computed Tomography) oder PET- (Positronen-Emissions-Tomographie) Isotope. Bei der γ -Strahlung handelt es sich um reine Energiestrahlung. Die Halbwertszeit der Isotope sollte im Bereich von Minuten bis wenigen Stunden liegen, um eine Diagnose zu stellen und gleichzeitig die Strahlenbelastung für den Patienten so gering wie möglich zu halten. Daneben sind die Verfügbarkeit und der Preis ebenfalls entscheidende Kriterien bei der Wahl des «richtigen» Radionuklids. Die Palette von Radionukliden, die routinemässig in der Nuklearmedizin angewendet werden, ist daher relativ klein. Dazu gehören zum Beispiel: Fluor-18, Technetium-99m, Indium-111 oder Iod-123. Für die diagnostischen Studien ver-

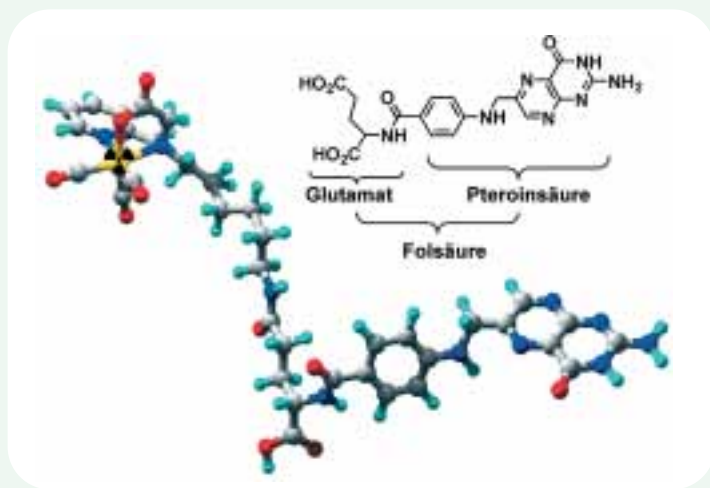


Abb. 2: (Oben rechts): Schematische Darstellung der chemischen Einheiten der Folsäure. Die Kombination von Pteroinsäure und Glutamat bilden zusammen das essentielle Vitamin B (Folsäure). (Links): 3D-Darstellung eines Folsäurederivats funktionalisiert und radioaktiv markiert mit dem diagnostischen Radionuklid Technetium-99m.

wenden wir Folsäure, die mit Technetium-99m ($t_{1/2} = 6$ Stunden; γ -Energie = 142 keV), dem so genannten «Arbeitspferd» der Nuklearmedizin, markiert wird.

«Tricarbonyltechnik»: eine neuartige Markierungsmethode

Für die Radionuklidtherapie werden Nuklide verwendet, die Partikel (z. B. Elektronen bei β -Strahlern oder Heliumkerne bei α -Strahlern) aussenden, mit denen die Krebszelle zerstört wird. Beispiele solcher therapeutischer Radionuklide sind Kupfer-67, Yttrium-90, Iod-131, Lutetium-177 oder Rhenium-188. Aus physikalischen Gründen finden sich geeignete therapeutische Radionuklide häufig bei den schwereren Elementen (Metalle oder Elemente mit metallischem Charakter). Die Ausnahme bildet dabei einzig Iod-131. Folglich muss die Koordinationschemie des jeweiligen Elements sorgfältig studiert und an die Bedürfnisse der Radionuklidtherapie adaptiert werden.

Ein weiteres Kriterium bei der Wahl der Radionuklide ist der Wunsch des Nuklearmediziners, anhand einer radiodiagnostischen Untersuchung Rückschlüsse auf den Erfolg einer späteren Radionuklidtherapie ziehen zu können. Dies bedingt aber, dass sowohl das Radiodiagnostikum als auch das Radiotherapeutikum ein identisches Verhalten im Patienten aufweisen. Gesucht sind also so genannte «matched pairs», Paare von Radionukliden, die sich zur Diagnose und Therapie eignen und dabei ein identisches oder zumindest sehr ähnliches Verhalten *in vivo* aufweisen. Neben den beiden Iodisotopen-123/131 gelten Yttrium-90/Indium-111 und Technetium-99m/Rhenium-188 als solche Paare. Für unser Folsäureprojekt haben wir uns vorerst auf das Paar Technetium/Rhenium konzentriert. Dabei setzen wir auf eine neuartige Markierungsmethode (die «Tricarbonyltechnik»), die in unserer Gruppe entwickelt wurde (Abbildung 2).

Keine Immunreaktionen

Erste präklinische Untersuchungen haben gezeigt, dass sowohl die Technetium- als auch die Rhenium-Folatderivate eine ähnlich hohe Affinität für das FBP haben wie die natürliche Folsäure und dass die Verbindungen auch im Tumorgewebe angereichert werden (Abbildung 3). Dies ist eine Grundvoraussetzung für eine eventuelle spätere klinische Anwendung. Darüber hinaus konnte mit Bakterien gezeigt werden, dass die getesteten, nicht-radioaktiven Fo-

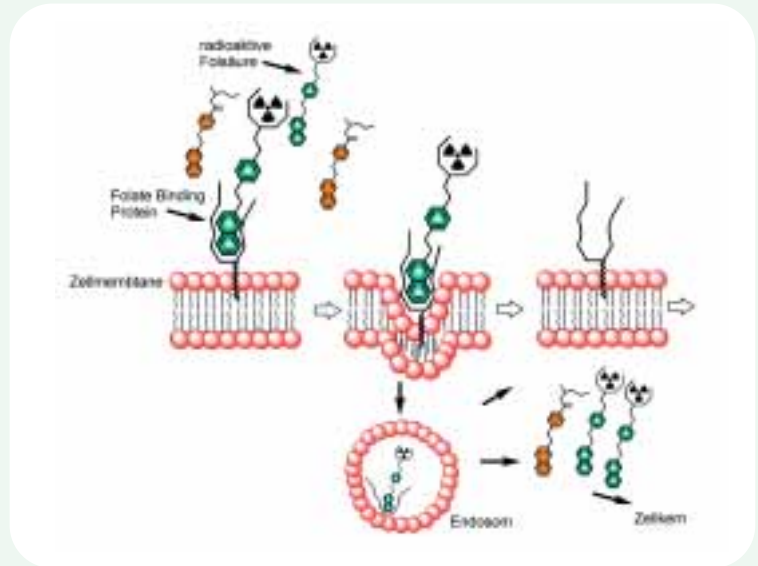


Abb. 3: Mechanismus der Aufnahme von natürlicher und radioaktiv markierter Folsäure in die Tumorzelle. Die Aufnahme geschieht hauptsächlich über den Folsäurerezeptor (Folate Binding Protein), der eine sehr hohe Affinität für Folsäure besitzt ($K_D \approx 1$ nM). Der Rezeptor präsentiert sich auf der Oberfläche der Tumorzelle. Nach der Bindung der Folsäure bildet sich ein intrazelluläres Vesikel (Endosom). Folsäure bzw. radioaktiv markierte Folsäure wird durch eine Erhöhung des pH-Werts wieder freigesetzt, und der Rezeptor wandert wieder an die Zelloberfläche, während sich die (radioaktiv) Folsäure in der Zelle anreichert.

latverbindungen (markiert mit stabilem Rhenium-185/187) auch weitgehend ihre Vitaminaktivität beibehalten. Somit wird das Radiotherapeutikum nicht als körperfremd erkannt, was Immunreaktionen minimiert.

Weitere präklinische Resultate werden zeigen müssen, ob eine Entwicklung der Verbindung für klinische Anwendungen erfolgversprechend ist.

Forschungsinformationen

Forschungsschwerpunkte der Gruppe um Prof. Schibli (Therapeutics Technologies II) und Prof. Schubiger (Radiopharmazie; Zentrum für Radiopharmazeutische Wissenschaften ETH-PSI-USZ) im Institut für Pharmazeutische Wissenschaften des Departements CHAB konzentrieren sich auf die Entwicklung von «intelligenten», hoch selektiven, radioaktiv markierten Medikamenten zur Diagnose und Therapie von krebsartigen Erkrankungen. Gleichzeitig wird nach neuartigen Verfahren und Methoden gesucht, mit denen biologisch relevante Moleküle einfach und effizient radioaktiv markiert werden können. Die Arbeiten werden sowohl an der ETH Zürich als auch am Paul Scherrer Institut (PSI) in Villigen durchgeführt. Das PSI bietet dabei die schweizweit einmaligen Zyklotronanlagen und Labors, die für die Herstellung und Verarbeitung neuer radioaktiver Isotope für die Diagnostik und Therapie unabdingbar sind. Kontakt: roger.schibli@psi.ch oder august.schubiger@psi.ch und <http://zrw.web.psi.ch/>.

Literatur

- R. Schibli & P. A. Schubiger, Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals, *European Journal of Nuclear Medicine*, 29, 1529–1541, 2002.
- C. Müller, C. Dumas, U. Hoffmann, P. A. Schubiger & R. Schibli, Organometallic ^{99m}Tc -technetium(I)- and Re-rhenium(I) folate derivatives for potential use in nuclear medicine, *J. Organomet. Chem.*, in press 2004.
- Das Magazin «Advanced Drug Delivery Reviews» hat den Folsäuremedikamenten kürzlich eine Sonderausgabe gewidmet: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, Ausgabe 8, 2004.

Prof. Roger Schibli

Assistenzprofessor für Therapeutics Technologies II, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften des Departements CHAB, ETH Zürich

EINE NEUE TECHNOLOGIE FÜR MOLEKULARE ERKENNUNG

DARIO NERI, SAMU MELKKO, JÖRG SCHEUERMANN UND CHRISTOPH DUMELIN

Wie macht man aus einem Molekül ein Medikament? Eine notwendige Voraussetzung dafür ist ein spezifisch bindendes organisches Molekül. Die Identifizierung von solchen Molekülen, der so genannten «Liganden», ist eine zentrale wissenschaftliche Herausforderung für Chemiker, Biologen und Pharmazeuten. Das Rezept der ETH-Forscher lautet: die ESACHEL-Technologie.



Die meisten der von der US-amerikanischen «Food and Drug Administration» (FDA) zugelassenen Medikamente sind Moleküle, welche spezifisch an biologische Makromoleküle binden. Zumeist handelt es sich bei diesen Makromolekülen um Enzyme, Rezeptoren oder Ionenkanäle. Die Fähigkeit, ein pharmakologisch relevantes Protein zu binden, ist jedoch keine hinreichende Eigenschaft, welche aus einem Molekül ein Medikament macht: Das pharmakokinetische Verhalten, die Stabilität sowie weitere Eigenschaften eines Moleküls sind ebenfalls wichtige Parameter, welche bei der Medikamentenentwicklung mitberücksichtigt werden müssen. Gleichwohl ist ein spezifisch bindendes organisches Molekül meistens ein notwendiger Startpunkt.

Krebsbekämpfung: Antikörper immer wichtiger

Die Genom- und Proteomforschung haben in den letzten Jahren gewaltige Fortschritte gemacht: Die biochemischen Eigenschaften und Strukturen vieler tausend Proteine konnten dabei aufgeklärt werden. Um jedoch die biologische Funktion dieser Proteine zu verstehen, wird man in vielen Fällen spezifisch bindende Liganden als Werkzeuge für die Forschung benötigen (zum Beispiel als spezifische Inhibitoren einer Protein/Protein-Wechselwirkung). Bisher wurden zu diesem Zweck oft Antikörper eingesetzt. Als Bestandteile des Immunsystems binden diese grossen Proteine die verschiedensten Fremdpartikel und tragen zu ihrer Neutralisierung bei. Aufgrund ihrer selektiven Bindung können sie beispielsweise spezifische Protein/Protein-Wechselwirkungen inhibieren oder Fremdkörper erkennen. Des Weiteren spielen Antikörper gegen Tumor-assoziierte Antigene eine zunehmend wichtige Rolle in der Krebsbekämpfung. So basieren einige der neuesten Waffen, mit denen das Arsenal von Krebstherapeutika erweitert wurde, wie Rituxan, Avastin, Herceptin und Erbitux, auf Antikörpern. Heutzutage werden Antikörper aus grossen künstlichen «Bibliotheken» isoliert, welche aus Milliarden von verschiedenen Antikörpern bestehen, allesamt mit anderen Bindungsspezifitäten. Dies ermöglicht die Suche nach spezifisch bindenden Antikörpern gegen nahezu jedes Zielprotein. Andererseits weiss man, dass eine mehrfache Verabreichung von therapeutischen Antikörpern zu einer Immunreaktion gegen diese führen kann, wodurch die Therapie wirkungslos wird und abgebrochen werden muss. Zudem verhindert ihre

Grösse, dass sie Ziele innerhalb der Zelle direkt angreifen können. Gerade für die Erforschung der biologischen Funktion vieler Proteine wären Liganden vonnöten, die in Zellen eindringen können.

Momentan sind derartige Liganden nur begrenzt vorhanden, und es werden Anstrengungen unternommen, Methoden zu entwickeln, die die Identifizierung derartiger Bindungsmoleküle ermöglichen. Neben «high-throughput screening» und computergestützten Designmethoden ist die Identifizierung von kleinen Bindungsfragmenten ein viel versprechender Ansatz, um Liganden entwickeln zu können. Die Verknüpfung kleiner Bindungsfragmente, welche mit verschiedenen Kontaktstellen («Epitopen») eines Proteins interagieren, kann dabei sehr spezifische und hochaffine Liganden ergeben.

ESACHEL-Technologie: bindende Moleküle isolieren

Wir haben eine neuartige Technologie für die Isolierung von Bindungsmolekülen entwickelt. ESACHEL (encoded self-assembling chemical libraries) ist eine Technologie, die die Bildung sehr grosser Substanzbibliotheken und die Isolierung spezifisch bindender Moleküle ermöglicht. Das Prinzip sieht folgendermassen aus: Verschiedene kleine organische Moleküle werden an kurze DNA-Stränge gekoppelt. Diese enthalten einen konservierten Abschnitt sowie einen weiteren Abschnitt, der zur individuellen Kodierung des angebondenen organischen Moleküls dient (Abbildung 1). So entsteht eine Bibliothek von DNA-Mo-

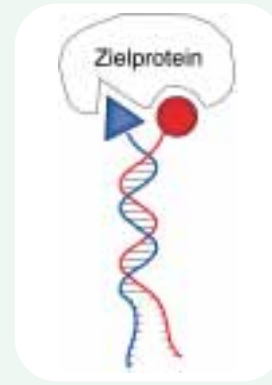


Abb. 1: Schematische Darstellung einer selektierten ESACHEL-Verbindung, welche an ein Zielprotein bindet. Die organischen Moleküle (roter Kreis und blaues Dreieck) werden durch den DNA-Doppelstrang zu einer Bindungseinheit assoziiert.

lekülen mit angehängten organischen Substanzen. Entscheidend dabei ist die Fähigkeit der DNA-Sequenzen, über den konservierten Abschnitt DNA-Doppelstränge (oder gar Dreifachstränge) zu bilden. Dies ermöglicht die Kombination von mehreren Bibliotheken. Fügt man beispielsweise zwei Bibliotheken mit je 100 Substanzen zusammen, ergeben sich bereits 10 000 Kombinationen. Diese kombinierten Moleküle werden nun darauf getestet, ob sie an ein gewünschtes Protein binden können oder nicht. Erfolgt eine Bindung, so geben die spezifischen Kodierungsabschnitte Auskunft darüber, welche Kombination von organischen Molekülen dafür verantwortlich ist. Dazu benutzt man DNA-Mikrochips, die das Gegenstück zu allen möglichen individuellen DNA-Codes der organischen Moleküle enthalten und dadurch die Umwandlung des Ergebnisses einer solchen Selektion in verwertbare Information erleichtern (Abbildung 2). In einem weiteren Schritt kann man



Abb. 2: Mikrochips, die zur Dekodierung von ESACHEL-Selektionen dienen, wurden von Dr. Jens Sobek am Functional Genomics Center Zürich (FGCZ) mit Hilfe von Spotting-Robotern hergestellt. (Foto: Dr. Jens Sobek, FGCZ)

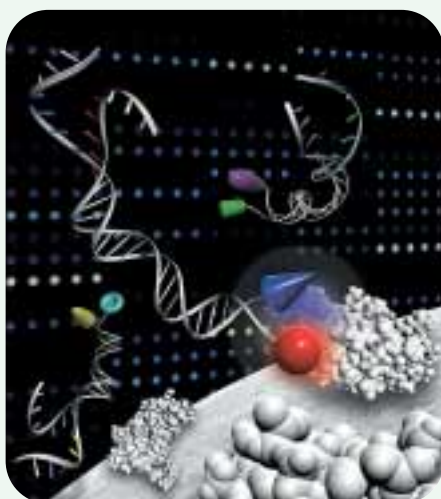
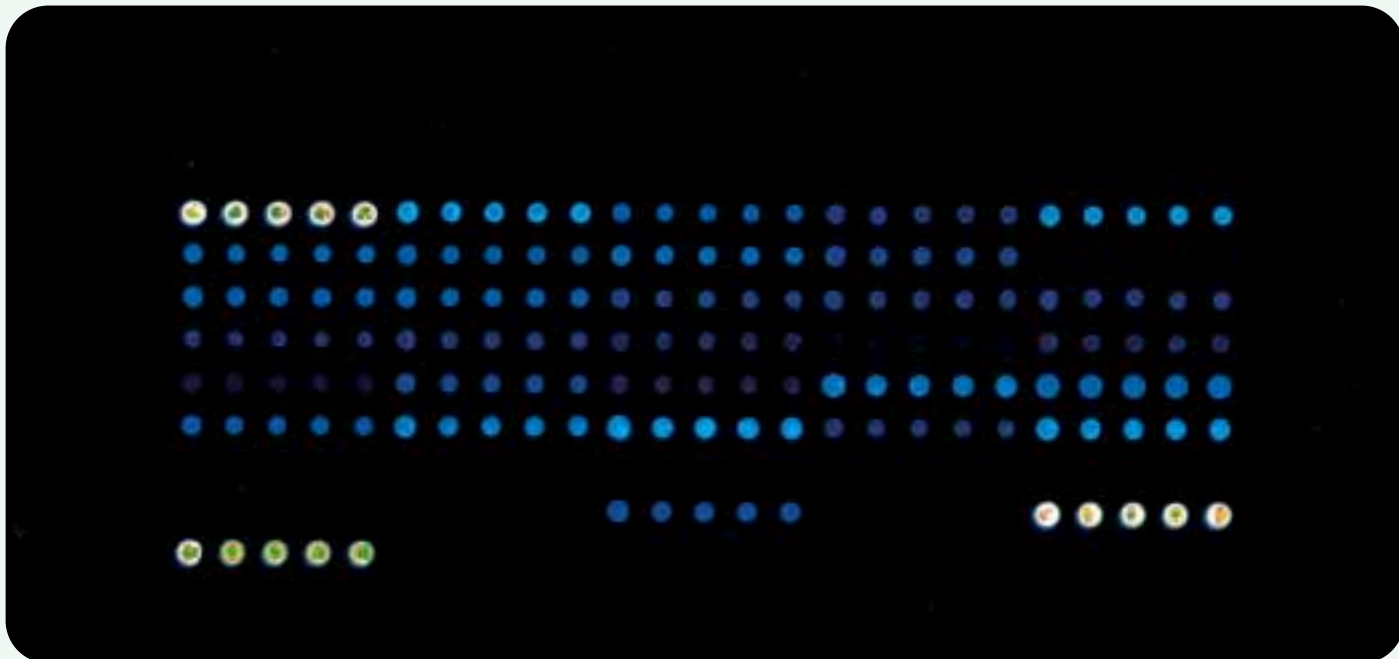


Abb. 3: Schematische Darstellung einer ESACHEL-Selektion. Eine Verbindung aus der Substanzbibliothek interagiert mit einem Zielprotein, welches an einer Matrix haftet.

die identifizierten organischen Moleküle verbinden. Die für die zahlreichen Anwendungen hinderliche DNA fällt somit weg. In unseren ersten «Proof of principle»-Experimenten war unser Ziel, die Affinität von bekannten, schwachen Bindern an die Zielproteine Karbonanhydrase und humanes Serumalbumin zu erhöhen. Mittels der ESACHEL-Technologie ist uns die Isolierung von Liganden gelungen, welche eine zirka 40-fache Affinitätssteigerung gegenüber den nieder-affinen Ausgangsmolekülen aufweisen.

Bildung von grossen ESACHEL-Bibliotheken

Die nächste Herausforderung in der weiteren Entwicklung der ESACHEL-Technologie

ist die Bildung von sehr grossen ESACHEL-Bibliotheken, welche die Grösse von bestehenden, in der pharmazeutischen Industrie erhältlichen chemischen Bibliotheken übertreffen würden. Ausserdem planen wir die Verbesserung der Bindungsaffinitäten von Liganden zu Tumor-assoziierten Antigenen. Für diese hat unsere Forschungsgruppe bereits Binder entwickelt: Sie basieren auf Antikörpern und werden momentan in klinischen Studien getestet.

Die Fähigkeit zur Isolation von kleinen organischen Bindungsmolekülen, welche biomakromolekulare Ziele spezifisch erkennen, werden der pharmazeutischen Forschung neue Perspektiven eröffnen. In nicht allzu ferner Zukunft könnte es bereits möglich sein, spezifisch innerhalb kranker Zellen die Bildung von Multiproteinkomplexen zu inhibieren und dadurch selektiv einen pathogenen, zellulären Phänotyp rückgängig zu machen. Des Weiteren erwarten wir, dass wir Liganden aus grossen ESACHEL-Bibliotheken isolieren werden (Abbildung 3), welche spezifisch in krankhaftem Gewebe bevorzugt exprimierte Proteine binden. Derartige Liganden könnten Tumoren, entzündeten Bereichen oder anderen von Krankheit betroffenen Teilen des Körpers gezielt bioaktive Substanzen zuführen. Dadurch käme man den von Paul Ehrlich postulierten «Zauberkegeln», welche Krankheiten heilen, ohne dabei gesundes Gewebe zu beeinträchtigen, einen Schritt näher.

Forschungsinformationen

Die Forschungsgruppe von Prof. Dario Neri befasst sich mit der Entwicklung von Molekülen (Antikörpern oder kleinen organischen Molekülen), die fähig sind, sich selektiv an Krankheitsherden zu positionieren.

Kontakt: Prof. Dr. Dario Neri
 Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Wolfgang-Pauli-Strasse 10
 ETH Hönggerberg, HCI G396
 CH-8093 Zürich
 Tel. +41 44 633 74 01 oder
 +41 44 633 74 02 (Sekretärin)
 Fax +41 44 633 13 58
 neri@pharma.ethz.ch

Prof. Dr. Dario Neri

ordentlicher Professor für Biomakromoleküle am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, ETH Hönggerberg

Dr. Samu Melkko und Dr. Jörg Scheuermann

Post-doctoral Fellows am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, ETH Hönggerberg

Christoph Dumelin

Doktorand am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, ETH Hönggerberg

FÜR MANAGEMENT - INNOVATION FÜR PRODUKTE UND PROZESSE



BERATUNG FÜR TECHNOLOGIEN - BERATUNG FÜR INNOVATION - BERATUNG

BELGIEN
BRASILIEN
DEUTSCHLAND
FRANKREICH
GROSSBRITANNIEN
ITALIEN
JAPAN
KOREA
LUXEMBURG
NIEDERLANDE
ÖSTERREICH
PORTUGAL
SCHWEDEN
SCHWEIZ
SPANIEN
USA

Altran, 16.500 Ingenieure, Berater und Manager im Herzen großer technologischer Innovationen.

Die Gesellschaften der Altran-Gruppe liefern Innovationen in allen Bereichen (Automobil, Luftfahrt, Verteidigung, Verkehr, Energie, Finanzen, Gesundheit, Telekommunikation, Umwelt...), insbesondere im Schienenverkehr in ganz Europa

Heute bietet Altran in der Schweiz **Berater-Ingenieuren** und **Jungmanagern** mit Unternehmergeist viele Karrieremöglichkeiten. Zukunft aufbauen, eigene Projekte auswählen... Wenn Sie sich zu diesem Abenteuer hingezogen fühlen und Sie sich eine Karriere nach Maß bauen wollen, dann bewerben Sie sich jetzt auf unserer Website www.altran.net, Referenz: CH-ETHBull-472.

www.altran.net

 **ALTRAN**
consultants of innovation

EIN «SYSTEMS BIOLOGY»-PROBLEM «PAR EXCELLENCE»

HAUKE HENNECKE

Der Mount Everest dürfte nicht wesentlich höher sein, denn sonst wäre sein Gipfel selbst für bestens akklimatisierte Bergsteiger ohne Sauerstoffmaske unerreichbar. Während der Mensch bei den dort herrschenden Sauerstoffkonzentrationen in seinen stoffwechselphysiologischen Leistungen stark beeinträchtigt ist (Hypoxie), können gewisse Bakterien bei 10 000-fach geringerer Sauerstoff-(O₂-)Konzentration noch biochemische Atmung (Respiration) unterhalten. Um ein solches Bakterium geht es hier: *Bradyrhizobium japonicum*, ein vermeintlich unscheinbarer Bodenbewohner, der in mehrfacher Hinsicht rekordverdächtige Eigenschaften besitzt:

1. Mit insgesamt sieben verschiedenen respiratorischen Oxidasen ausgestattet, vermag *B. japonicum* seine Zellatmung an jedes Sauerstoffangebot zwischen 21% und 0,001% anzupassen.
2. Über 100 verschiedenartige Kohlenstoffverbindungen scheint das Bakterium als Energiequelle für das Wachstum verwerten zu können.
3. Besonders bekannt ist es für seine Fähigkeit, eine wirtsspezifische Symbiose mit der Sojabohne einzugehen. Nach Infektion der Wurzelhaare induziert *B. japonicum* die Entwicklung von Wurzelknöllchen (Abb. 1) und besiedelt anschliessend das Zytoplasma der pflanzlichen Zellen im Inneren des Knöllchens (Endosymbiose). Die Symbiose manifestiert sich in einem für beide

- Partner nützlichen Geben und Nehmen: Die Sojabohne stellt die für den respiratorischen Energiestoffwechsel des Bakteriums nötige Kohlenstoffverbindung zur Verfügung, wohingegen *B. japonicum* die Pflanze mit einer Stickstoffquelle versorgt (Abb. 1). Letztere stammt aus der endosymbiotisch ablaufenden Stickstofffixierung, eine durch das Enzym Nitrogenase katalysierte Umwandlung von Luftstickstoff (N₂) in Ammoniak (NH₃).
4. Wegen der mikrobiellen Stickstoffdüngung von weltweit auf zirka 80 Mio. Hektaren angebauten Sojabohnen ist *B. japonicum* – agroökonomisch betrachtet – das wichtigste Bakterium in der Nutzpflanzenproduktion.

5. Das Genom (der vollständige Satz aller Gene eines Organismus) besteht in *B. japonicum* aus zirka 8400 Genen, welche auf einer ringförmigen chromosomalen DNA von 9 105 828 Basenpaaren angeordnet sind. Damit ist dieses Genom das grösste aller bislang sequenzierten Genome im Bakterienreich.

Ein paradoxes Verhältnis

Zum Sauerstoff haben die endosymbiotischen Knöllchenbakterien ein paradoxes Verhältnis entwickelt. Einerseits sind sie auf adäquate O₂-Versorgung angewiesen, um die von der Pflanze bereitgestellte Kohlenstoffquelle zu veratmen. Andererseits sind geringste Spuren von Sauerstoff für die Nitrogenase toxisch; also muss das Schlüsselenzym der biologischen N₂-Fixierung vor der irreversiblen Oxidation durch O₂ geschützt werden. Die Natur hat diese anscheinend widersprüchlichen Bedürfnisse auf elegante Weise unter einen Hut gebracht. Die Sojabohne sorgt mit verschiedenen Mechanismen dafür, dass die freie O₂-Konzentration im Inneren des Wurzelknöllchens auf einem sehr tiefen Niveau gehalten wird (Mikrooxie). Die symbiotischen *B. japonicum*-Zellen induzieren eine für Sauerstoff hochaffine respiratorische Oxidase, mit deren Hilfe sie sogar bei mikrooxischen Verhältnissen noch atmen können. Zulieferung und Verbrauch von O₂ stehen derart geschickt im Gleichgewicht, dass im Zellinneren der Bakterien praktisch

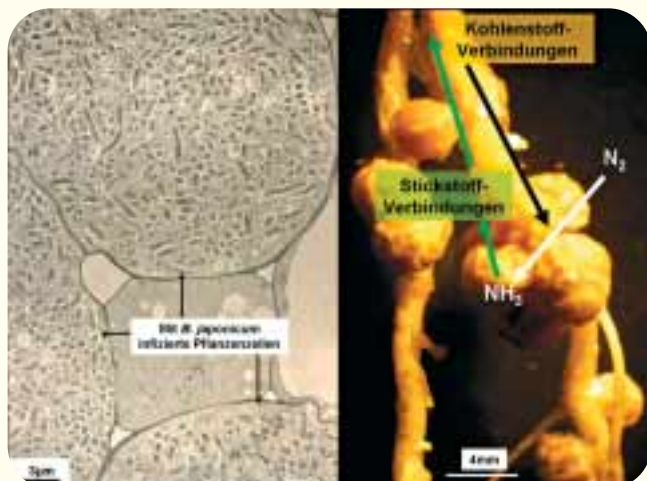
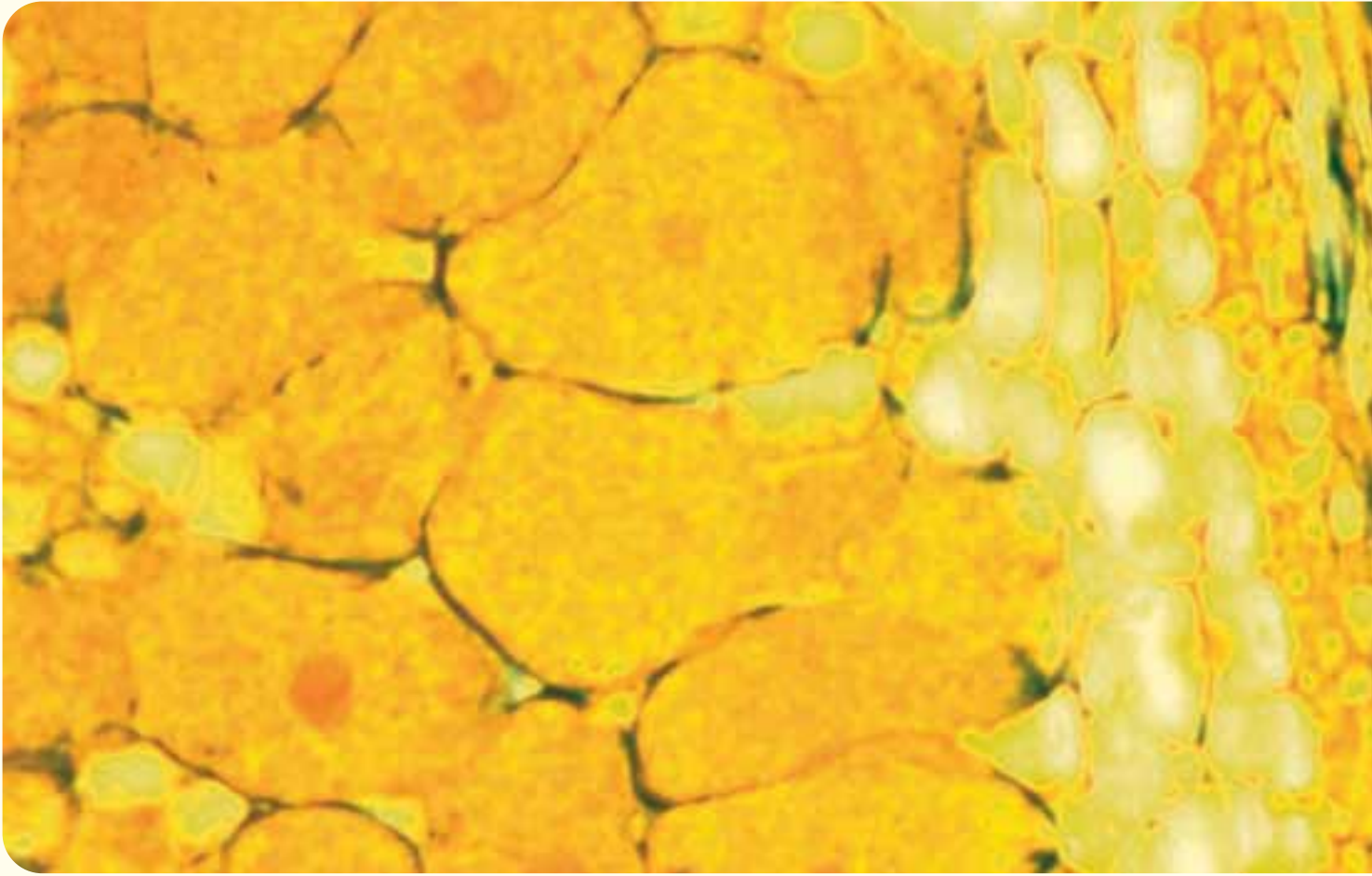


Abb. 1: Wurzelknöllchen der Sojabohne (rechts) und elektronenmikroskopische Aufnahme von intrazellulär (endosymbiotisch) lebenden Bakterien (links).



«Systems Biology»: Mehr als eine Mode

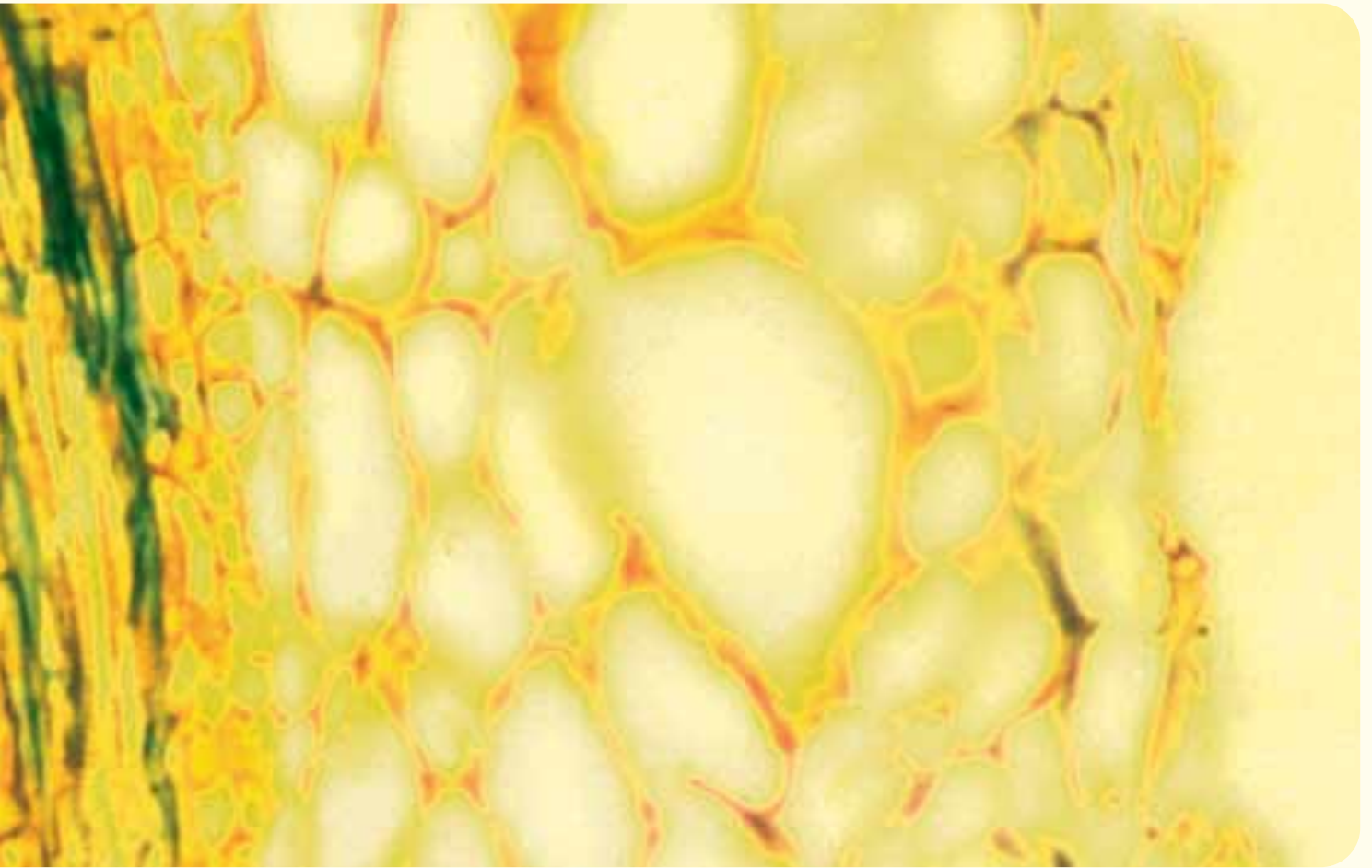
Gegenwärtig ist «Systems Biology» als neue biologische Subdisziplin *en vogue*. Darunter versteht man die gleichzeitige Erfassung möglichst aller in einer Zelle oder in einem spezialisierten Gewebe ablaufenden Prozesse: An- und Abschaltung sämtlicher Gene, Auf- und Abbau sämtlicher Proteine, Synthese und Verbrauch sämtlicher Metabolite. Darüber hinaus will man wissen, zu welcher Zeit und in welcher Reihenfolge und Abhängigkeit welche Prozesse stattfinden (Kinetik, Dynamik), und man will auch noch den Einfluss der umgebenden physikalischen Bedingungen studieren (z. B. Temperatur, Salzkonzentration, eventuell Licht und andere Strahlung – und die O₂-Konzentration). Es gibt wohl kaum ein besser geeignetes Untersuchungsobjekt für die Systembiologie als die oben beschriebene symbiotische Interaktion zwischen einem Bakterium und einer Pflanze. Es fasziniert hier, wie auf molekularer Ebene zwei so unterschiedliche Symbiosepartner miteinander kommunizieren, um die in beiden Arten parallel ablaufenden Prozesse zu koordinieren, z. B. die Knöllchenentwicklung in den Pflanzen und die Induktion der N₂-Fixierung in den Bakterien. Die Erforschung

von hochkomplexen Problemen der Systembiologie ist überhaupt erst möglich geworden, nachdem adäquate «-omics»-Methoden dafür entwickelt worden sind (Genomics, Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics), mit denen viele Proben möglichst schnell («high-throughput») in möglichst kleinem Analysemasstab (Nanotechnologie) und mit hoher Nachweisempfindlichkeit untersucht werden können.

«Gene Chips»

In unserem Laboratorium haben *B. japonicum*-«Gene Chips» Einzug gehalten, die durch die ETH Zürich finanziert und in Kooperation mit der Firma Affymetrix nach einem speziellen Design entworfen und hergestellt worden sind. Auf einer Matrix von nur einem Quadratzentimeter befinden sich über eine halbe Million DNA-Proben, welche die 8400 *B. japonicum*-Gene mit sämtlichen intergenischen Regionen repräsentieren (Abb. 3). Damit gelingt die Identifizierung aller Gene, die während einer spezifischen Wachstumsphase oder einer speziellen Umweltbedingung exprimiert werden. Besonders interessieren uns jene Gene, die *B. japonicum* im symbiotischen Zustand anschaltet, die aber unter nicht-

symbiotischen Bedingungen (im Boden oder in Laborkultur) abgeschaltet sind. Des Weiteren erlaubt der Vergleich von Genaktivitäten in Wildtyp-Zellen mit einer Mutante die Erforschung von komplexen regulatorischen Netzwerken. Methodisch geht man so vor, dass erst aus beiden Zelltypen separat die Transkripte isoliert werden (d. h. die Gesamtheit aller von der chromosomalen DNA abgelesenen RNA, der «transcriptome»). Jede dieser beiden fluoreszenzmarkierten RNA-Mixturen wird auf die Matrix von separaten «Gene Chips» gegeben. Eine Bindung findet nur an jene DNA-Moleküle statt, für welche es komplementäre RNA-Moleküle gibt. Mittels eines speziellen Chip-Scanners im FGZ (Functional Genomics Center Zurich) kann man den relativen Anteil der einzelnen Transkripte in der Mischung anhand der Fluoreszenzintensität bestimmen. Ein solches Experiment lieferte zum Beispiel den Befund, dass in einer im *regR*-Gen defekten und in Gegenwart von O₂ kultivierten Mutante über 50 Transkripte fehlten, die im Wildtyp vorhanden waren. Daraus schliessen wir, dass das 2-Komponenten-System RegSR (Abb. 2) potenziell für die Aktivierung von >50 Genen zuständig ist. Dies ist zweifellos überraschend, kannten wir doch bisher nur ein Gen, nämlich *nifA*, welches unter sol-



chen Wachstumsbedingungen von RegSR kontrolliert wird. Für manchen Leser mögen die in Abb. 2 gezeigten Regulationskaskaden schon komplex genug erscheinen. Nach Anwendung der systembiologischen Analytik müssen wir nun aber damit rechnen, dass sie nur die Spitze des Eisbergs darstellen. In ähnlicher Weise, wie wir hier «Systems Biology» mit dem bakteriellen

Symbiosepartner betreiben, untersucht eine Arbeitsgruppe an der Stanford University das Transkriptom eines pflanzlichen Symbiosepartners. Entsprechend hoch ist die Erwartung, dass die nächsten Jahre eine enorme Erweiterung unserer Kenntnisse über die Vorgänge in der N₂-fixierenden Bakterien-Pflanzen-Symbiose hervorbringen werden.

Forschungsinformationen

Forschungsschwerpunkte in der Gruppe von Prof. Hennecke sind die symbiotische Interaktion zwischen Bakterien und Pflanzen, die biologische Stickstofffixierung, die molekularen Mechanismen der bakteriellen Genregulation durch Sauerstoff, Stickstoffoxide und Eisen und die Biogenese von redoxaktiven Proteinen.

Kontakt:
 Prof. Hauke Hennecke
 Tel. +41 1 632 33 18
 Fax +41 1 632 13 82
 hennecke@micro.biol.ethz.ch
 www.micro.biol.ethz.ch

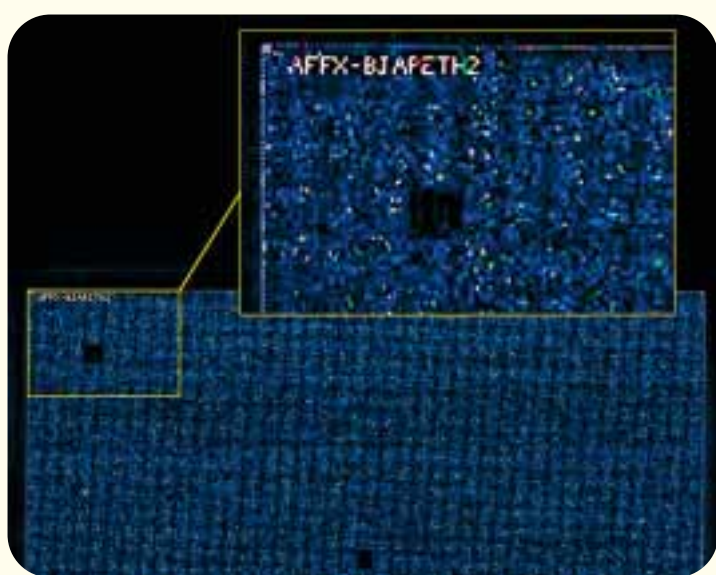


Abb. 3: BJAPETH₂, die neueste Generation eines «Gene Chip» (500 000 DNA-Proben auf 1 cm²) für die Globalanalyse von allen *B. japonicum*-Genen. Ausschnittvergrößerung oben rechts. Besonders stark exprimierte Gene erscheinen als helle Punkte.

Prof. Hauke Hennecke
 ordentlicher Professor für Mikrobiologie
 am Institut für Mikrobiologie, ETH Zürich

PARTNERSUCHE IM ENERGIEKRAFTWERK DER ZELLE

CHRISTOPH VON BALLMOOS UND PETER DIMROTH

Tief im Innern funktionieren biologische Zellen nach ganz ähnlichen Prinzipien wie unsere makroskopische Welt. Um in der Zelle eine Leistung zu erbringen, wird Energie gebraucht, ähnlich einer vom Menschen hergestellten Maschine, die Strom benötigt. Diese Energie wird in Miniaturkraftwerken hergestellt, die so klein sind, dass sie nicht einmal mit dem Mikroskop erkannt werden können. Mit ausgeklügelten Methoden sind die ETH-Wissenschaftler den Geheimnissen dieser Kraftwerke auf der Spur: Sie haben chemische Sonden ins Zentrum der Fabrik eingeschleust und somit Einblicke in ihre Funktion erhalten.

Das 20. Jahrhundert war geprägt von zahlreichen Entdeckungen, die unser heutiges Leben nachhaltig verändert haben. Ein grosser Teil dieser technischen Errungenschaften hat eines gemeinsam: Sie werden mit Strom betrieben. Obwohl wir verschiedene Energieformen kennen, war die Bereitstellung von Elektrizität die entscheidende Voraussetzung für das Jahrhundert der Technologie. Die Welt hatte eine Energieform gefunden, die fast grenzenlos kompatibel mit allen Anwendungen ist, vom kleinsten Hörgerät bis hin zum elektrisch betriebenen Auto.

Der Strom in der Zelle

Wer hätte gedacht, dass sich in allen biologischen Zellen bereits vor Urzeiten eine universelle Energieform entwickelt hat. Auch

die Zelle kennt verschiedene Energieträger, aber keiner ist so vielfältig verwendbar, so effizient, so allgemeingültig wie ATP. ATP steht für Adenosintriphosphat und ist ein chemisches Molekül, das aus einem Nukleinsäure-Baustein (Nukleotid) besteht, der mit zwei zusätzlichen Phosphatresten verknüpft ist. Bei der Abspaltung des letzten Phosphatrestes wird Energie freigesetzt, die für andere Prozesse in der Zelle verwendet werden kann. Dabei entstehen Adenosindiphosphat (ADP) und anorganisches Phosphat (P_i) (Abbildung 1).

Der menschliche Körper verwendet ATP zur Kontraktion der Muskeln, zur Nervenleitung, zur exakten Steuerung von unzähligen biochemischen Prozessen und nicht zuletzt zum Aufbau seiner eigenen Körpersubstanz. Dementsprechend gross ist auch der tägliche Umsatz von ATP, der bei einem erwachsenen Menschen problemlos die

Hälfte seines Körpergewichts betragen kann. Um diesen Umsatz zu gewährleisten, benötigt die Zelle eine effiziente Maschine (Enzym), die das ADP wieder mit Phosphat zu ATP verbindet (Abbildung 1). Dieses als ATP-Synthase bezeichnete Enzym verbraucht einen grossen Teil der Energie, welche im Stoffwechsel aus der Verbrennung der Nahrungsstoffe bereitgestellt wird.

Die ATP-Synthase: Energiekraftwerk des Lebens

Als man erkannte, dass die ATP-Synthase für fast die ganze Produktion des zellulären ATP verantwortlich ist, rückte sie in den Blickpunkt der wissenschaftlichen Forschung. Die Erfolge dieser Forschung sind beachtlich, und das Ergebnis erstaunt. Das pilzförmige Enzym ist aus vielen Einzelteilen zusammengesetzt und funktioniert verblüffend ähnlich wie ein Kraftwerk, das vom Menschen erbaut wurde (Abbildung 2B).

Die Energie, welche in einem Wasserkraftwerk zu Elektrizität umgewandelt wird, ist im Steigungsgefälle (Gradienten) des Wassers eines Stausees gespeichert. Dabei verhindert die Staumauer, dass das Wasser ungenutzt seinen Weg ins Tal fließt. In der Zelle wird die Funktion der Staumauer von einer biologischen Trennschicht, der Membran, übernommen, die aus fettähnlichen Stoffen (Lipiden) besteht. Lipide sind Moleküle, die aus einem langen, wasserunlöslichen Teil (hydrophob) und einer wasserlöslichen Kopfgruppe (hydrophil) bestehen. In Wasser lagern sich die Lipide spontan zu

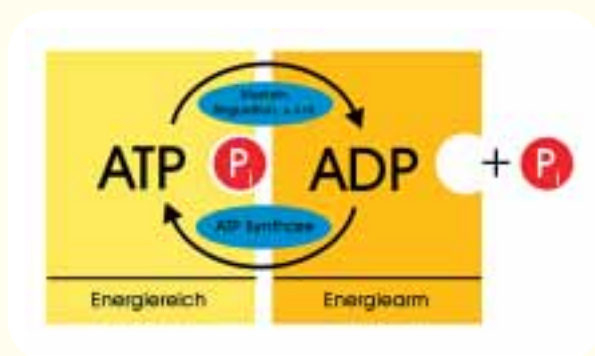
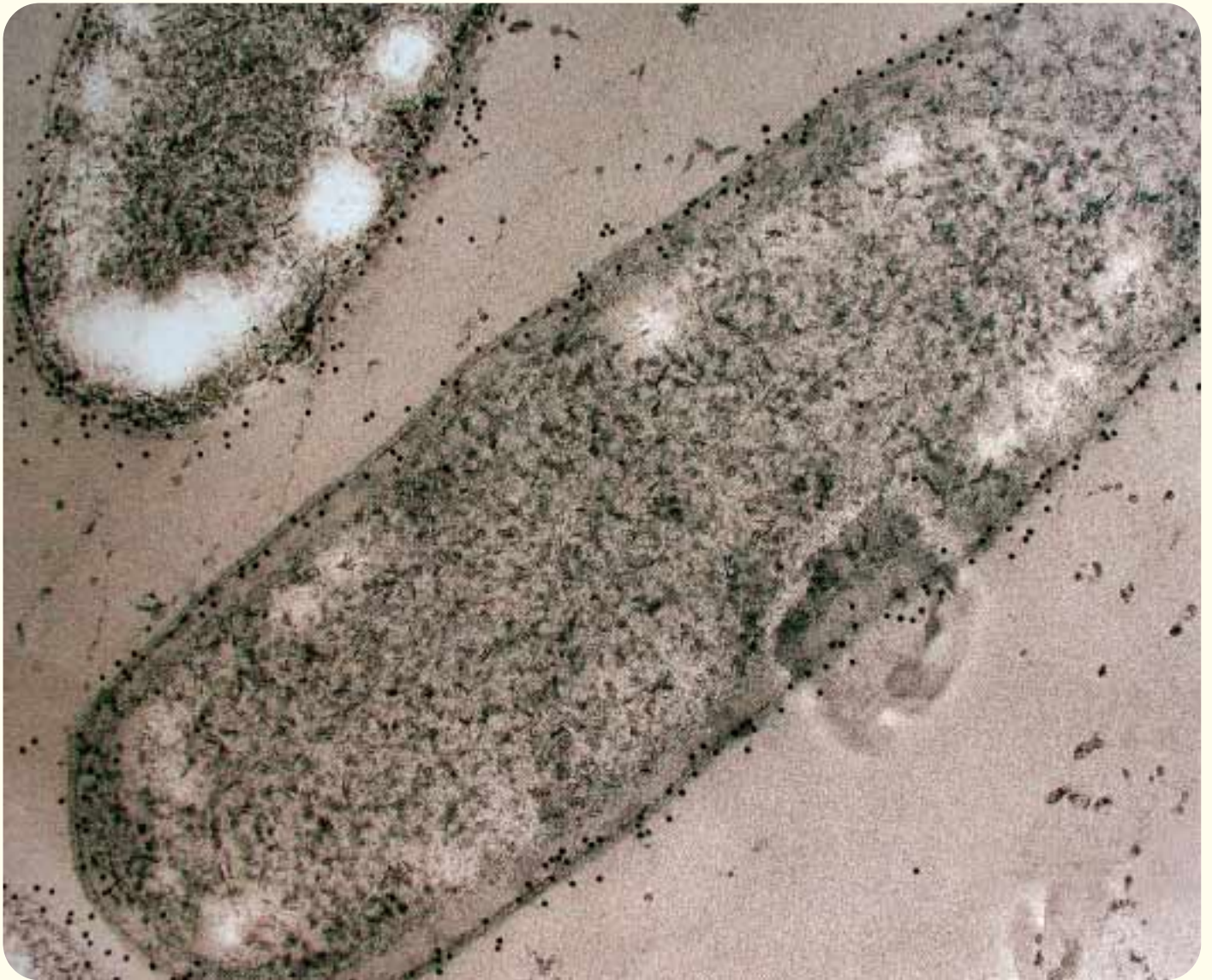


Abb. 1: Zellinterner Energiekreislauf. Von der ATP-Synthase wird ATP unter Energiezufuhr aus ADP und Phosphat (P_i) synthetisiert und unter Verrichtung von Arbeit wieder in diese Produkte gespalten.



Doppelschichten zusammen, sodass die hydrophoben Teile miteinander in Kontakt treten und nur die hydrophilen Kopfgruppen dem Wasser zugewandt sind (Abbildung 2A). Membranen umschliessen biologische Systeme und ermöglichen dadurch verschiedene chemische Zusammensetzungen in den gebildeten Kompartimenten. So ist es für wasserlösliche Kationen (H^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+}) unmöglich, die Membran frei zu passieren. Häuft sich nun auf der einen Seite der Membran eine Sorte von Ionen an, so entsteht ein Konzentrationsgefälle (chemischer Gradient) zwischen den Kompartimenten. Die Membran wirkt damit auch als elektrischer Isolator und verhindert den Ausgleich von Ladungen. Dadurch bildet sich eine Spannung über die Membran (Membranpotenzial), welche für die Funktionsfähigkeit der Zellen unentbehrlich ist. Zusammen mit dem chemischen Gradienten bildet das Membranpotenzial die so genannte ionenmotorische Kraft, eine Art biologische Batterie, die für

den Antrieb der ATP-Synthase zuständig ist. Wie dieser Energiespeicher vom Enzym genutzt wird, wird seit langem intensiv untersucht, wobei einige äusserst spektakuläre und unerwartete Ergebnisse erzielt wurden. Unser gegenwärtiger Wissensstand über den Enzymmechanismus soll im Folgenden stark vereinfacht erklärt werden. Wie aus Abbildung 2B ersichtlich ist, kann die ATP-Synthase in zwei Teile unterteilt werden. Der in der Membran eingebettete F_o -Teil transportiert Ionen über die Membran und nutzt die ionenmotorische Kraft, um eine mechanische Drehbewegung der Turbine (c_{10-14}) in Gang zu setzen. Die Drehbewegung wird von einer zentralen Welle ($\gamma\epsilon$) übernommen, die fest mit der Turbine verbunden ist und bis in den Innenraum des Enzymkopfes ($\alpha_3\beta_3$) hereinragt (F_1 -Teil). Dort löst sie Strukturänderungen aus, die zur Verknüpfung von ADP und P_i zum energiereichen ATP führen. Der Beweis, dass dieses Kraftwerk aus dem Mikrokosmos (das Enzym hat ungefähr die Höhe von zwei

Millionstelmillimeter) tatsächlich läuft (bis zu 200 Umdrehungen pro Sekunde), gelang 1996 einer japanischen Forschergruppe: Indem sie ein grosses leuchtendes Molekül an das Enzym befestigten, konnte die Rotation mittels eines Fluoreszenz-Mikroskops beobachtet werden. Ein grober Eindruck von der Gestalt des Enzyms wurde mit Hilfe der Elektronenmikroskopie erhalten, und durch Bestrahlung von Enzymkristallen mit Röntgenstrahlen konnte gar die atomare Struktur des zytoplasmatischen F_1 -Teils geklärt werden. Grosse Anstrengungen werden unternommen, um auch die atomare Struktur des gesamten Enzyms aufzuklären, da über die Anordnung und die Funktion des in der Membran gelegenen F_o -Teils noch sehr wenig bekannt ist.

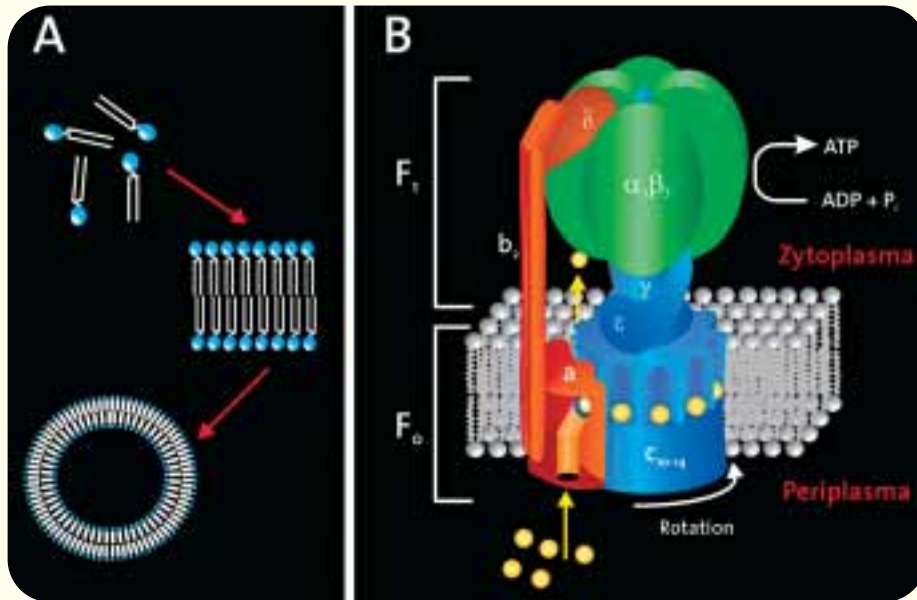


Abb. 2: A) In wässriger Umgebung lagern sich Lipidmoleküle spontan zu Doppelschichten zusammen. Bei Verbindung dieser Schichten werden Kompartimente voneinander getrennt, die eine unterschiedliche chemische Zusammensetzung aufweisen können, da die Doppelschicht für viele Stoffe undurchlässig ist. B) Molekulare Architektur und Funktion der ATP-Synthase. Beim Ionendurchgang durch den F_o-Teil wird die Turbine in Rotation versetzt. Die mechanische Bewegung löst Strukturänderungen aus, die im F₁-Teil zur Synthese von ATP führen.

Dunkelheit im verborgenen Teil des Kraftwerks

Der F_o-Teil besteht aus den drei in der Membran verankerten Untereinheiten a, b und c (Abbildung 2B). Innerhalb der a-Untereinheit befindet sich ein Kanal, der den Fluss der Ionen vom Zelläusseren (Periplasma) bis zur Mitte der Membran ermöglicht, wo sie auf eine der Bindungsstellen der Turbine (c₁₀₋₁₄) übertragen werden. Ein vollständiger Ionendurchgang durch die Membran kommt erst zustande, nachdem sich die Turbine fast vollständig gedreht hat und das Ion über einen Turbinenkanal auf die zytoplasmatische Seite entlassen wurde. Im Gegensatz zur Turbine, die zusammen mit der zentralen Welle den Rotor des Enzyms darstellt, sind die restlichen Teile unbeweglich und werden deshalb als Stator bezeichnet. Der Stator wird fixiert, indem die in der Membran liegende a-Untereinheit über die b-Untereinheiten (b₂) mit dem F₁-Teil verbunden wird.

An der Drehbewegung sind zahlreiche Interaktionen zwischen den einzelnen Aminosäuren der Untereinheiten beteiligt. Um diese zu verstehen, bedient sich die moderne Wissenschaft vieler verschiedener Techniken. So werden mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden einzelne Aminosäuren ausgetauscht (mutiert) und die Auswirkungen dieser Mutationen auf die Funktion des Enzyms verfolgt. Die atomare Strukturaufklärung gewinnt immer mehr an Bedeutung, doch sind Untersuchungen dieser Art äusserst aufwendig. Besonders

aussagekräftige Methoden sind im letzten Jahrzehnt im Bereich der Nanotechnologie entwickelt worden. Mit Hilfe von leistungsstarken Mikroskopen und Lasertechnologie ist es möglich, einzelne Moleküle zu beobachten, was zu einem völlig neuen Verständnis ihres dynamischen Verhaltens geführt hat.

In unserem Labor verwenden wir zusätzlich massgeschneiderte organische Moleküle als Sonden, um zielgenau in die funktionellen Zentren des Enzyms vorzudringen und dort durch Licht induzierte chemische Bindungen herzustellen. Die Analyse des so veränderten Enzyms erlaubt Rückschlüsse auf seinen strukturellen Aufbau und auf seine Funktion.

Mit Licht auf Partnersuche

Unter diesen licht-(photo-)aktivierbaren Substanzen verstehen wir organische Moleküle, die mit einer speziellen funktionellen chemischen Gruppe ausgestattet sind. Diese funktionelle Gruppe ist unter üblichen Bedingungen chemisch stabil, reagiert aber sensitiv gegenüber Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge. Unter dieser Lichteinwirkung entsteht eine instabile, höchst reaktive Zwischenstufe, welche die sofortige Reaktion mit einem Partnermolekül sucht. Diese Reaktion führt zu einer stabilen Bindung zwischen der photoaktivierbaren Substanz und dem Molekül, das sich während der Belichtung unmittelbar in seiner Nähe befindet. In Abbil-

dung 3 ist dieser Vorgang am Beispiel einer Aryldiazirin-Gruppe gezeigt. Das eingestrahlte Licht wird dabei von dem Dreiring absorbiert, was die Abspaltung von Stickstoff (N₂) zur Folge hat, eine Reaktion, die energetisch äusserst günstig und deshalb nicht umkehrbar (irreversibel) ist. Dabei entsteht ein so genanntes Carben, eine sehr reaktive Form eines Kohlenstoffatoms, die sich sofort einen neuen Bindungspartner sucht. Die entstandene Bindung ist chemisch robust und kann hinterher mit diversen Methoden analysiert werden. Wie solche Experimente zum Gewinn von funktioneller und struktureller Information verwendet werden können, möchten wir im Folgenden erläutern.

In den Tiefen der Membran

Die ATP-Synthase ist ein grosser Enzymkomplex, der beim Menschen aus mehr als einem Dutzend Untereinheiten und damit aus Tausenden von Aminosäuren besteht. Trotz der Ähnlichkeit, welche die grobe Organisation der einzelnen Untereinheiten von verschiedenen Organismen untereinander aufweisen, ist in der Abfolge der Aminosäuren eine grosse Variation zu beobachten. Eine erwähnenswerte Ausnahme bildet dabei eine negativ geladene Aminosäure, die sich auf jeder Untereinheit der Turbine (c₁₀₋₁₄) befindet. Ohne Ausnahme wird sie in jedem Organismus gefunden, und ohne Ausnahme bringt eine Variation zu einer Aminosäure ohne die negative Ladung einen Funktionsverlust des Gesamtzyms mit sich. Sie bildet zusammen mit anderen Aminosäuren die so genannte Ionen-Bindungsstelle auf der Turbine und empfängt die ankommenden Ionen aus der a-Untereinheit, um sie durch die Membran zu transportieren (Abbildung 2B). Es war daher von Interesse, in welcher Tiefe der Membran sich diese wichtige Aminosäure befindet, d. h., wir wollten herausfinden, ob sie sich an der Oberfläche oder im Innern der Membran befindet. Um dieses Problem zu lösen, haben wir uns zunutze gemacht, dass diese negative Aminosäure mit dem organischen Molekül Dicyclohexylcarbodiimid eine spezifische Bindung eingeht. Sobald dieser Hemmstoff (Inhibitor) gebunden hat, wird die Rotation der Turbine und damit die Funktion der ATP-Synthase blockiert. Wir haben den Inhibitor mit einer photoaktivierbaren Gruppe verbunden, ohne dadurch seine ursprünglichen hemmenden Eigenschaften zu verändern. Die isolierte ATP-Synthase wurde in eine künstliche Membran eingebettet, der

modifizierte Inhibitor zugesetzt und die Probe mit einer starken Lichtquelle bestrahlt. Bei der anschliessenden Analyse stellten wir fest, dass sich die photoaktivierbare Gruppe ein Lipidmolekül der Membran als Bindungspartner ausgewählt hatte. Die weitere Analyse des neuen Komplexes aus Protein, Inhibitor und Lipid ergab, dass die Quervernetzung am hydrophoben Ende des Lipids stattgefunden hat und dass die negativ geladene Aminosäure deshalb tief in der Membran verankert vorliegt.

In einem aktuellen Projekt kümmern wir uns um eine ganz ähnliche Fragestellung. Aus elektronenmikroskopischen Daten ist bekannt, dass die aus c-Untereinheiten bestehende Turbine einen zylindrischen Hohlraum besitzt. Wir stellten uns die Frage, was sich im Inneren dieses Hohlraums befindet. Um dieses Problem zu lösen, haben wir eine einzelne Aminosäure im Innern des Hohlraums so verändert, dass wir sie anschliessend gezielt chemisch modifizieren konnten. Dazu wurde ein Molekül hergestellt, das auf der einen Seite die photoaktivierbare Gruppe trägt und auf der anderen Seite eine funktionelle Gruppe, die mit der modifizierten Aminosäure reagiert. Wir errichteten somit eine Art chemische Falle, um den Partner im Inneren der Turbine einzufangen und zu identifizieren. Dabei ist es wichtig, dass man die ATP-Synthase möglichst in ihrer natürlichen Umgebung lässt. Wir haben deshalb ganze Bakterienzellen bestrahlt und die Probe erst hinterher aufgearbeitet und massenspektroskopisch analysiert. Dabei konnten wir feststellen, dass der Innenraum der Turbine mit Lipiden gefüllt ist.

Umweltgift blockiert das Zentrum der Fabrik

Eine ganz andere Fragestellung möchten wir in unserem letzten Beispiel erläutern. Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Funktion der ATP-Synthase ist ein reibungsloses Zusammenspiel aller Untereinheiten und derer Teilfunktionen. Durch diese Vielfältigkeit ist die ATP-Synthase allerdings auch ein Ziel für Inhibitoren aller Art. Viele dieser Inhibitoren sind auf den Gebrauch im Labor beschränkt und sind nur von geringem Interesse für eine breitere Öffentlichkeit. Eine Ausnahme bilden Organozinn-Substanzen, die jährlich in Tausenden von Tonnen hergestellt werden. Ihre Verwendung als hochkonzentrierter Zusatz in Schiffsfarben hat den Zweck, störende Wasserorganismen abzutöten und zu vermeiden, dass sich Muscheln und Algen am

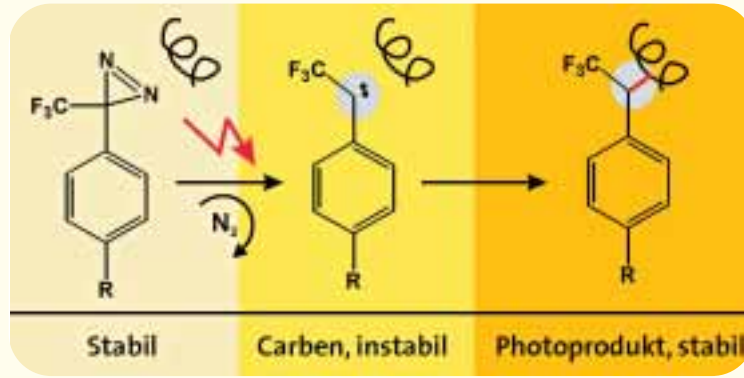


Abb. 3: Prinzip der von Licht induzierten Knüpfung einer stabilen chemischen Bindung. Aus dem Photomolekül wird bei Bestrahlung zunächst eine instabile, sehr reaktive Zwischenform gebildet, die dann mit einem Partnermolekül in unmittelbarer Umgebung eine stabile chemische Bindung eingeht.

Schiffsrumpf festsetzen. Der Einsatz von solchen Anti-Fouling-Wirkstoffen hat daher einen drastischen Einfluss auf den Treibstoffverbrauch eines Tankschiffes und ist deshalb von grossem wirtschaftlichem Interesse. Dass diese Substanzen in bereits sehr geringen Mengen die ATP-Synthase effektiv hemmen, ist seit mehr als 30 Jahren bekannt. Der Angriffspunkt und die Art der Wirkung konnten jedoch nicht bestimmt werden, da die Interaktion mit dem Enzym nicht zu einer stabilen Bindung führt. Wir haben deshalb ein Molekül synthetisiert, das dem Inhibitor sehr ähnlich ist, aber eine lichtreaktive Gruppe trägt. Um feststellen zu können, welche Untereinheit der Bindungspartner für den Inhibitor ist, haben wir unser Molekül zusätzlich mit einer radioaktiven Sonde versetzt. Nach Belichtung und Analyse der Probe gelangten wir zu dem eindeutigen Ergebnis, dass sich die Angriffsstelle des Inhibitors auf der α -Untereinheit befindet. Mit diesem und weiteren Resultaten konnten wir nachweisen, dass Organozinn-Substanzen den Eingang des Kanals in der α -Untereinheit blockieren und so die Funktion der ATP-Synthase verunmöglichen.

Die Nadel im Heuhaufen finden

In diesem Artikel wird am Beispiel der ATP-Synthase in drei verschiedenen Beispielen gezeigt, wie mit photoaktivierbaren Reagenzien gezielt Problemstellungen untersucht werden können. Die chemischen Werkzeuge werden dabei so entworfen, dass sie nur an einer ganz bestimmten Stelle im Enzym binden. Die Fähigkeit, die photoaktivierbare Substanz massgeschneidert herzustellen und präzise einzusetzen, ist deshalb eine Voraussetzung für die erfolgreiche Verwendung dieser Technik. Das anschliessende einfache experimentelle

Vorgehen mit einer Aktivierung auf Knopfdruck (Bestrahlung mit Licht) ermöglicht eine gezielte, örtlich beschränkte Untersuchung der Bindungspartner in einem komplexen biologischen System. Die hier beschriebene Technik erfordert keinen grossen technischen Aufwand und stellt daher ein wertvolles Werkzeug dar, um komplexe biologische Zusammenhänge mit einfachen experimentellen Mitteln erkennen zu können.

Forschungsinformationen

Unsere Arbeitsgruppe befasst sich mit Enzymen des zellulären Energiestoffwechsels, insbesondere mit solchen, die an einem Ionentransport über die Membran beteiligt sind. Wir untersuchen die Mechanismen, mit denen Ionen von einem chemischen Energieträger, wie z. B. ATP, aktiv über die Membran transportiert werden und wie mit der im Ionengradienten gespeicherten Energie der chemische Energiespeicher wieder aufgefüllt wird.

Kontakt: Prof. Peter Dimroth

Tel. +41 1 632 33 21

dimroth@micro.biol.ethz.ch

Weitere Informationen:

www.micro.biol.ethz.ch/re_re_dimroth

Christoph von Ballmoos

Doktorand am Institut für Mikrobiologie der ETH Zürich

Prof. Peter Dimroth

ordentlicher Professor am Institut für Mikrobiologie der ETH Zürich

WECHSELSPIEL ZWISCHEN ERREGER UND WIRT

ANNETTE OXENIUS, WOLF-DIETRICH HARDT UND HUBERT HILBI

Die ETH-Infektionsbiologen erforschen die Interaktionen von Krankheitserregern und ihren Wirten. Die molekulare Analyse dieses Wechselspiels erlaubt neue Einblicke in die faszinierenden Mechanismen von Infektionskrankheiten. Neue Wege für Prävention und Therapie eröffnen sich.

Infektionskrankheiten stellen von jeher eine Bedrohung für die Menschheit dar. Selbst heute sind sie Teil unseres täglichen Lebens. Seit den bahnbrechenden Entdeckungen von Robert Koch und Louis Pasteur im 19. Jahrhundert sind eine Vielzahl von Viren, Bakterien, Pilzen und Parasiten identifiziert worden, die Krankheiten bei Mensch und Tier auslösen können. Die enormen Fortschritte in der Molekularbiologie ermöglichen es heute, die molekularen Mechanismen zu untersuchen, die den Infektionskrankheiten zugrunde liegen. Es stellt sich heraus, dass nicht nur spezielle Faktoren des Erregers (die so genannten Virulenzfaktoren), sondern auch die Abwehrfunktionen des Wirts (d.h. das Immunsystem) zur Entstehung einer Infektionskrankheit beitragen. Die Erforschung von Erreger-Wirt-Interaktionen erfordert fächerübergreifende Expertisen in Mikrobiologie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Immunolo-

gie und *in vivo*-Experimentalbiologie. Diese werden durch die Zusammenarbeit von Forschern mit unterschiedlichen Ausbildungen und Spezialisierungen gewährleistet.

Wie das Immunsystem virale und bakterielle Infektionen bekämpft

Das Immunsystem von Säugetieren ist ein komplexes System von verschiedenen Organen, Zellen und Proteinen, welche miteinander auf koordinierte Weise den Wirt vor Infektionen mit pathogenen Mikroorganismen (Viren, Bakterien und Pilze) schützen. Zu den wichtigen Organen des Immunsystems gehören das Knochenmark, der Thymus, die Milz und die Lymphknoten (Abbildung 1A). Die Zellen, welche an der Immunabwehr beteiligt sind, umfassen vorwiegend weisse Blutzellen (Leuko-

zyten), zum Beispiel: Granulozyten, Makrophagen, T- und B-Zellen (Abbildung 1B). Die meisten Leukozyten zirkulieren permanent über die Blutbahn und über die Lymphe im Körper.

Angeborenes Immunsystem

Das Immunsystem lässt sich grob in zwei Arme unterteilen: in das angeborene Immunsystem und in das erworbene Immunsystem. Zum angeborenen Immunsystem gehören physikalische Barrieren wie die Haut, die Schleimhäute in Lunge und Darm, der saure pH im Magen sowie phagozytische Zellen wie Granulozyten, Makrophagen und dendritische Zellen. Die Zellen des angeborenen Immunsystems bilden die erste, sehr schnell reagierende Abwehrlinie bei einer Infektion. Innerhalb weniger Stunden können Fresszellen aktiviert wer-

Anatomie und zelluläre Komponenten des Immunsystems

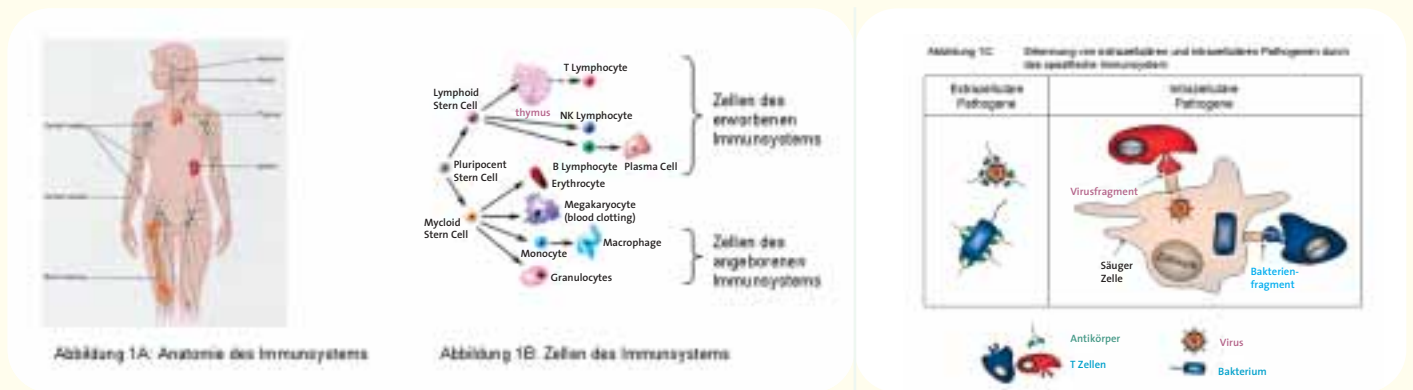
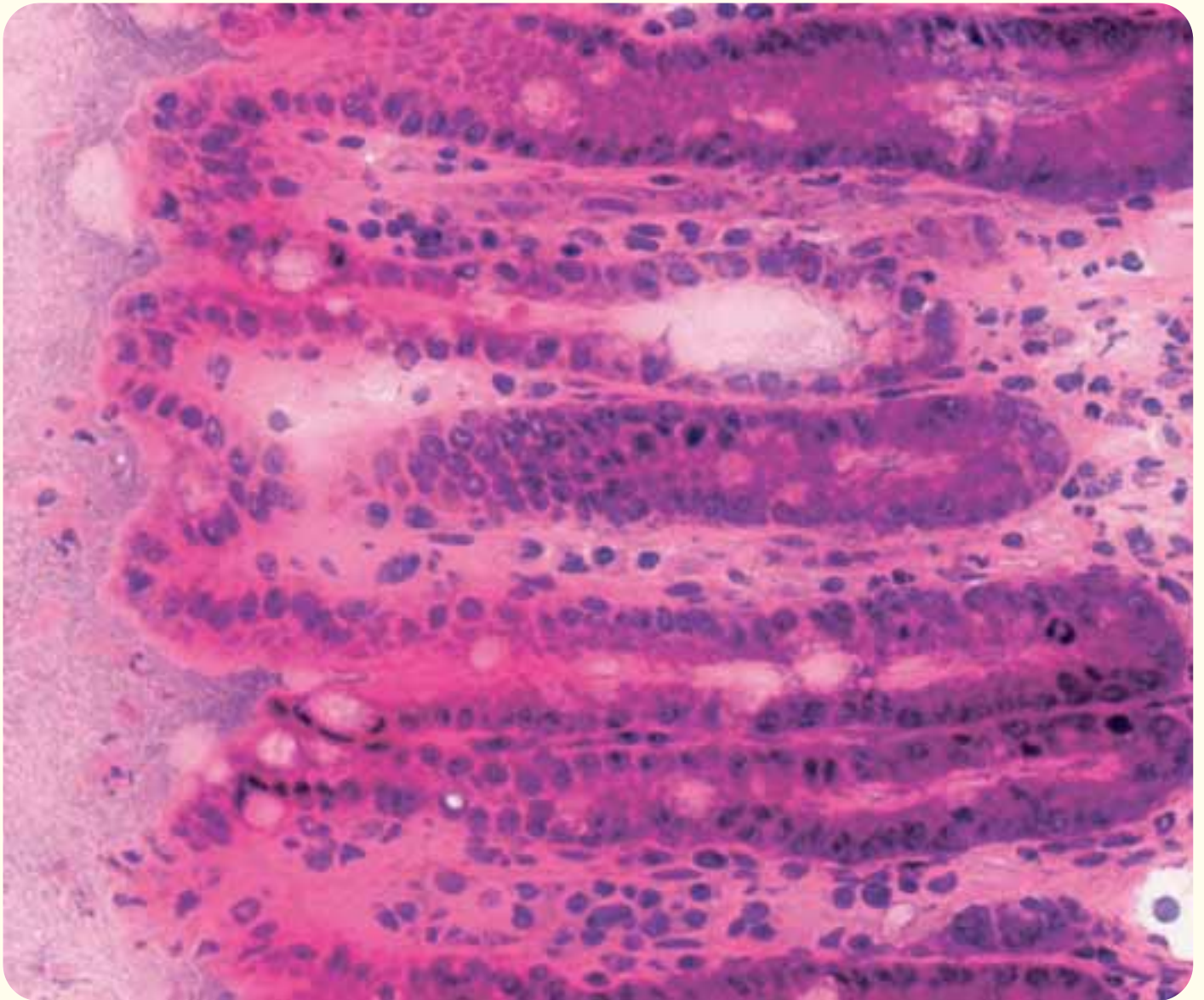


Abb. 1A: Anatomie des Immunsystems. Das Knochenmark und der Thymus zählen zu den primär-lymphatischen Organen; hier findet die Reifung der Immunzellen statt, die später in sekundär-lymphatischen Organen (Milz und Lymphknoten) ihre Funktion in der Abwehr von Pathogenen erfüllen. Über die Blut- und Lymphbahn können die Zellen des Immunsystems zirkulieren.
 Abb. 1B: Zellen des Immunsystems. Zum angeborenen Immunsystem gehören vorwiegend «Fresszellen», welche die Eigenschaft haben, Fremdkörper aufzunehmen und zu inaktivieren (zum Beispiel: Makrophagen, Granulozyten). Zu den Zellen des spezifischen Immunsystems gehören vor allem die T- und B-Lymphozyten.
 Abb. 1C: Spezifische Immunantwort gegen extra- und intrazelluläre Pathogene. Für die Inaktivierung (Neutralisation) von extrazellulären Bakterien oder Viren spielen die Antikörper eine wichtige Rolle. Körpereigene Zellen, die mit einem Virus oder Bakterium infiziert sind, werden durch T-Zellen erkannt.



den, den Erreger aufnehmen und abtöten, wodurch die Ausbreitung der Erreger eingedämmt wird. Das angeborene Immunsystem wird als unspezifisch bezeichnet, da es generell auf ähnliche Art und Weise durch verschiedenste Mikroorganismen aktiviert wird und auf diese reagiert. Erst in den letzten Jahren sind einige der molekularen Mechanismen, über welche die Zellen des angeborenen Immunsystems aktiviert werden, aufgeklärt worden: Die Zellen des angeborenen Immunsystems besitzen so genannte «pattern recognition»-Rezeptoren (PRR), welche bestimmte molekulare Strukturen erkennen, die ausschliesslich auf Mikroorganismen vorkommen (z. B. Zellwandbestandteile von Bakterien, Doppel- oder Einzelstrang-RNS bei Viren, bakterielle DNS usw.). Die Aktivierung der Zellen des angeborenen Immunsystems ist nicht nur für die schnelle Eindämmung der Pathogenverbreitung und -vermehrung wichtig, sondern sie ist auch eine Voraussetzung für

eine effiziente Aktivierung des erworbenen Immunsystems.

Erworbene Immunabwehr

Die Hauptakteure des erworbenen Immunsystems sind die T- und B-Lymphozyten. Dies sind Lymphozyten, die darauf spezialisiert sind, spezifische Pathogene zu erkennen. B-Zellen erkennen über Immunglobuline (Antikörper) direkt dreidimensionale Strukturen von Pathogen-Proteinen und können diese Antikörper sezernieren, so dass diese über die Blut- und Lymphzirkulation im gesamten Körper verteilt werden. Die Antikörper können dann spezifisch das Pathogen inaktivieren (neutralisieren). Die T-Zellen sind darauf spezialisiert, intrazelluläre Pathogene zu erkennen. Alle Viren und einige Bakterien (zum Beispiel: Salmonellen und Legionellen) sind darauf angewiesen, sich in Körperzellen einzuschleusen

und diese für ihre eigene Vermehrung zu «missbrauchen». Solche infizierten Körperzellen müssen vom Immunsystem erkannt und eliminiert werden, um den intrazellulären Pathogenen ihre Replikationsgrundlage zu nehmen (Abbildung 1C). T-Zellen werden bei ihrer Reifung daraufhin geschult, dass sie Strukturen auf körpereigenen Zellen erkennen, welche diese als Wirte von Pathogenen markieren.

T-Zellen lassen sich in zwei Klassen aufteilen: in $CD4^+$ T-Helferzellen und in $CD8^+$ zytotoxische T-Zellen. Die zytotoxischen T-Zellen haben die Fähigkeit, infizierte körpereigene Zellen direkt zu zerstören (Zytotoxizität), und sie spielen deshalb eine bedeutende Rolle bei der Bekämpfung von intrazellulären Pathogenen. $CD4^+$ T-Helferzellen sind Zellen mit vorwiegend koordinativem Charakter; sie sind daran beteiligt, B-Zellen zur Antikörperproduktion zu bewegen und die Aktivierung von $CD8^+$ T-Zellen zu regulieren.

Immunologisches Gedächtnis

Eine wichtige Eigenschaft des erworbenen Immunsystems ist die Ausbildung des immunologischen Gedächtnisses. Das immunologische Gedächtnis zeichnet sich dadurch aus, dass bei einem erneuten Kontakt mit demselben Pathogen die spezifische Immunantwort viel schneller aktiviert wird und es dadurch zu einem Schutz gegenüber der erneuten Infektion kommt. Die Grundlage für das immunologische Gedächtnis sind langfristig erhaltene Antikörperspiegel im Serum, erhöhte Frequenzen von spezifischen T- und B-Zellen sowie schnellere Aktivierungsprozesse von Gedächtniszellen. Das immunologische Gedächtnis ist die Basis, auf welcher Impfungen beruhen.

Wie erregen Salmonellen Durchfall?

Durchfallerkrankungen sind nicht nur eine lästige Begleiterscheinung bei Ferienreisen, sondern auch in hoch entwickelten Ländern wie der Schweiz an der Tagesordnung. Bakterieninfektionen (zum Beispiel *Campylobacter*, *Salmonella enteritidis* und *Salmonella typhimurium*) gehören zu den häufigsten Durchfallerregern. Bakterielle Durchfallerkrankungen treten in den allermeisten Fällen nach Genuss von bakterienverseuchter Nahrung auf (Abbildung 2). Die pathogenen Bakterien können in die Nahrung gelangen, weil sie in den Nutztierbeständen häufig vorkommen. Dort verursachen sie zumeist keine gravierenden Symptome und bleiben unentdeckt. Anstrengungen, pathogene Bakterien aus den Nutztierbeständen fernzuhalten, sind bislang nur bedingt erfolgreich gewesen.

Jüngst beobachtet man eine Zunahme antibiotikaresistenter Bakterienstämme, so auch bei den Salmonellen. Das hat Besorgnis ausgelöst, da hierdurch die Therapiemöglichkeiten eingeschränkt werden. Obendrein stehen für die meisten Erreger keine Impfstoffe zur Verfügung. In den letzten Jahren ist deshalb die Grundlagenforschung in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Ziel ist es, die molekularen Grundlagen der bakteriellen Virulenz zu verstehen. Man hofft, auf diesem Wege neue Ansatzpunkte für Prävention und Therapie zu identifizieren.

Wechselspiel: Bakterium – Wirt

Die Erforschung der bakteriellen Virulenz hat viele spannende Einblicke in das Wechselspiel zwischen Bakterium und Wirt gegeben. Man hat herausgefunden, dass viele Erreger, unter anderem auch die Salmonellen, Spritzen im Nano-Massstab (so genannte Typ-III-Sekretionssysteme) verwenden, um Giftstoffe («Effektorproteine» genannt) in Zellen des infizierten Wirtes zu injizieren. Mit Hilfe eines Typ-III-Sekretionssystems injiziert *Salmonella typhimurium* einen Cocktail aus 12 Effektorproteinen in Darmzellen des Wirtes. Dort angekommen, übernehmen die Effektorproteine die Kontrolle über die Signalübertragungsnetze der Darmzelle und zwingen sie, nach dem «Willen» des Bakteriums zu reagieren. *Salmonella typhimurium* kann auf diese Weise in Darmzellen eindringen. Obendrein zwingt *Salmonella typhimurium* die Darmzellen dazu, entzündungsfördernde Botenstoffe (Zytokine) auszuschütten und somit den Durchfall zu verursachen, der dem Bakterium optimale Bedingungen für die Verbreitung und Infektion neuer Wirte bietet. Die genaue Wirkungsweise einiger Bestandteile des *Salmonella typhimurium*-Effektorprotein-Cocktails wird bereits recht gut verstanden. Das Effektorprotein SopE ahmt zum Beispiel Guanin-Nukleotid-Austauschfaktoren nach. Diese Guanin-Nukleotid-Austauschfaktoren kommen in allen Säugerzellen vor und steuern zentrale Prozesse, welche die Architektur des Zellgerüsts und die Ausschüttung von Zytokinen kontrollieren. Mit Hilfe von SopE kann das Bakterium also die Wirtszelle zwingen, Darmentzündung und Durchfall zu entfesseln. In jüngster Zeit hat sich herausgestellt, dass die Nachahmung zellulärer Sig-

nalübertragungsmechanismen kein Einzelfall ist. Viele pathogene Bakterien scheinen ihre Wirte durch Nachahmung (molekulare Mimikry) von Signalwegen zu manipulieren.

Derzeit wird die Wirkungsweise der übrigen Komponenten des *Salmonella typhimurium*-Effektorprotein-Cocktails erforscht. Es ist noch völlig unklar, ob Synergismen zwischen den verschiedenen Effektorproteinen bestehen. Ferner wird spekuliert, dass *Salmonella typhimurium* nicht nur Darmentzündungen auslöst, sondern auch die Immunantwort im infizierten Tier manipuliert und somit ins Leere laufen lässt. Es sind noch viele grundlegende Fragen offen, und man kann in den nächsten Jahren auf spannende neue Einblicke in das Wechselspiel zwischen Salmonellen und ihren Wirten hoffen.

Legionella pneumophila: Das Bakterium, das aus der Amöbe kam

Pathogene Bakterien sind häufig auf einen oder wenige Wirtsorganismen spezialisiert. So löst der Erreger der Bakterienruhr *Shigella flexneri* einen heftigen, von Krämpfen begleiteten Durchfall nur in Menschen und Primaten aus. Demgegenüber gibt es eine Reihe von «opportunistisch» pathogenen Bakterien, die nicht optimal an den Menschen angepasst sind. Ein prominenter Vertreter dieser Kategorie ist *Legionella pneumophila*, der Erreger der Legionärskrankheit. Legionellen kommen natürlicherweise in der Umwelt vor, wo sie konstanter Konkurrenz um Nährstoffe, unwirtlichen Bedingungen und Fressfeinden ausgesetzt sind. Zu Letzteren gehören die Amöben, einzellige Organismen, die Bakte-

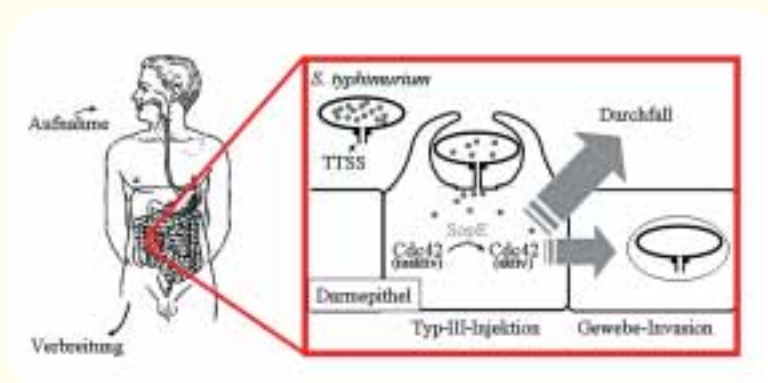


Abb. 2: Molekulare Vorgänge bei der Salmonellen-Darmentzündung: Nach Genuss von bakterienkontaminierten Lebensmitteln gelangt *S. typhimurium* in Kontakt mit der Darmoberfläche. Mit Hilfe eines «Typ-III-Sekretionssystems» (TTSS) injiziert das Bakterium Effektorproteine (u. a. SopE) ins Innere von Darmzellen. Dort lösen die Effektorproteine dann Signale aus, welche die Darmzelle dazu zwingen, das Bakterium aufzunehmen (Gewebeeinvasion) sowie Entzündung und Durchfall auszulösen.

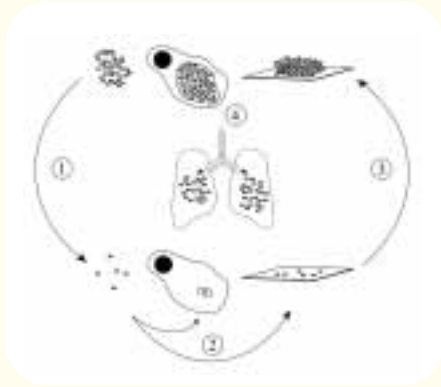


Abb. 3: Lebenszyklus von Legionellen in der Umwelt und Übertragung auf den Menschen. Legionellen überleben in der Umwelt ①, infizieren Amöben oder besiedeln Oberflächen und Biofilme ②, wo sie sich vermehren und wiederum freigesetzt werden ③. Durch Einatmen von kontaminierten Aerosolen gelangen Legionellen in die Lunge, vermehren sich in Makrophagen und können die Legionärskrankheit auslösen.

rien aufnehmen (phagozytieren) und verdauen. Gegen Amöben wehren sich Legionellen elegant, indem sie aktiv ihrer Verwendung als Futter trotzen und sich stattdessen ihrerseits in diesen Phagozyten (Fresszellen) vermehren und sie abtöten. Ausserdem besiedeln Legionellen Oberflächen und Biofilme (strukturierte, bakterielle Lebensgemeinschaften), in denen sie vor physikalischen, chemischen und antibiotischen Einflüssen teilweise geschützt sind (Abbildung 3).

Legionellen – eine Gefahr für den Menschen

Zu einer Gefahr für den Menschen werden Legionellen, wenn sie sich in Wassersystemen wie Klimaanlage, Sprudelbädern oder Duschanlagen vermehren und über feinste Tröpfchen (Aerosole) eingeatmet werden. Auf diese Weise gelangen die Bakterien in die Lunge, wo sie sich in Phagozyten des Immunsystems (Makrophagen) vermehren und die Legionärskrankheit auslösen können (Abbildung 3). Die Legionärskrankheit ist eine schwere Lungenentzündung, die vor allem ältere und immungeschwächte Personen trifft und in 5–20% der Fälle tödlich verläuft. Da Legionellen jedoch nicht zwischen Menschen übertragen werden, ist der Mensch für diese Bakterien eine «Sackgasse».

Legionellen vermehren sich in Makrophagen und Amöben auf mechanistisch ähnliche Weise. Eine zentrale Funktion nimmt dabei das Icm/Dot-Transportsystem ein. Mittels dieses Transportsystems dirigieren die Legionellen ihre Aufnahme durch Pha-

gozyten und bilden in der Wirtszelle ein membranumschlossenes Kompartiment, worin sie sich vermehren. Ist dieses Transportsystem defekt oder fehlt es gänzlich, werden die Legionellen von Phagozyten abgetötet. Das Icm/Dot-Transportsystem ist also Voraussetzung für die Pathogenität der Legionellen und somit ein zentraler Virulenzfaktor. Der Icm/Dot-Apparat besteht aus etwa 25 verschiedenen Proteinen und transportiert sowohl DNS-Protein-Komplexe als auch etwa 25–30 Effektor-Proteine. Wie diese Effektor-Proteine in der Wirtszelle biochemische und zellbiologische Vorgänge modifizieren und so das Wachstum der Legionellen ermöglichen, ist bislang nur unzureichend verstanden.

Wie entsteht die Legionärskrankheit?

Die intrazelluläre Vermehrung von Legionellen in Makrophagen ist Voraussetzung der Legionärskrankheit, denn *Legionella*-Mutanten, die diese Eigenschaft nicht mehr aufweisen, sind avirulent. Daher konzentriert sich die aktuelle Forschung auf die Aufklärung des Wechselspiels zwischen Bakterium und Wirt. Von besonderem Interesse sind dabei Icm/Dot-transportierte Effektor-Proteine und andere Bakterienfaktoren sowie Wirtszell-Faktoren, die für das Wachstum von Legionellen in Makrophagen und Amöben relevant sind. Die soziale Amöbe *Dictyostelium discoideum* eignet sich als Wirtszell-Modell besonders, da genetische Techniken und eine Vielzahl von definierten Mutantenstämmen verfügbar sind. Zellbiologische Vorgänge wie Phagozytose und Endozytose, welche die intrazelluläre Vermehrung von Legionellen beeinflussen, stehen in diesen Untersuchungen im Zentrum. Schliesslich sind zurzeit die molekularen Voraussetzungen der Besiedlung von Oberflächen und Biofilmen in der Umwelt durch Legionellen gänzlich unbekannt. Ein grundlegendes Verständnis des zellulären und umweltmikrobiologischen Verhaltens der Legionellen soll letztlich zu einer effektiveren Prävention der Besiedlung von technischen Wassersystemen führen und damit das Risiko von Infektionen durch Legionellen verringern.

Forschungsinformationen

Annette Oxenius ist Assistenzprofessorin für Immunologie am Institut für Mikrobiologie (D-BIOL) der ETH Zürich. Ihre Arbeitsgruppe erforscht die Mechanismen, mit welchen das Immunsystem von Säugetieren virale und bakterielle Infektionen bekämpft und warum das Immunsystem einige persistente virale Infektionen (wie HIV) langfristig nicht kontrollieren kann. Diese interdisziplinäre Forschungsrichtung basiert auf Methoden der Immunologie, der Molekularbiologie, der Zellbiologie und der experimentellen Infektiologie.

Kontakt: Tel. +41 1 632 33 17

Wolf-Dietrich Hardt ist ausserordentlicher Professor für Mikrobiologie am Institut für Mikrobiologie (D-BIOL) der ETH Zürich. Seine Arbeitsgruppe erforscht die molekularen Mechanismen bakterieller Infektionskrankheiten. Ganz besonderes Interesse gilt der «Typ-III-Sekretion» bei *Salmonella typhimurium*. Es kommt ein breites Spektrum von Methoden aus der Biochemie, Molekularbiologie, Zellbiologie und Immunologie zur Anwendung.

Kontakt: Tel. +41 1 632 51 43

Hubert Hilbi ist SNF-Assistenzprofessor für Zelluläre Mikrobiologie am Institut für Mikrobiologie der ETH Zürich (D-BIOL). In seiner Arbeitsgruppe wird die Pathogenität von *Shigella flexneri* (Bakterienruhr) und *Legionella pneumophila* (Legionärskrankheit) analysiert. Im Zentrum der Untersuchungen stehen die Wechselwirkungen zwischen diesen pathogenen Bakterien und Fresszellen des Immunsystems (Makrophagen) und der Umwelt (Amöben), sowie die Bildung von bakteriellen Biofilmen.

Kontakt: Tel. +41 1 632 47 82

Prof. Annette Oxenius

Assistenzprofessorin für Immunologie am Institut für Mikrobiologie (D-BIOL) der ETH Zürich

Prof. Wolf-Dietrich Hardt

ausserordentlicher Professor für Mikrobiologie am Institut für Mikrobiologie (D-BIOL) der ETH Zürich

Prof. Hubert Hilbi

SNF-Assistenzprofessor für Zelluläre Mikrobiologie am Institut für Mikrobiologie (D-BIOL) der ETH Zürich

TAGE DER OFFENEN TÜR

Endlich ist es soweit. Vier wichtige Forschungsbereiche haben sich auf dem Hönggerberg im neuen HCI-Gebäude zusammengefunden. Dies und das 150-jährige Bestehen der ETH Zürich wollen wir mit einer gemeinsamen Veranstaltungswoche würdigen. Die am 19. und 20. März 2005 stattfindenden Tage der offenen Tür möchten wir gemeinsam mit Ihnen als unsere Gäste feiern.



Das Departement Chemie zog bereits im Sommer 2001 vom Zentrum in die drei vorderen Trakte des neuen HCI-Gebäudes. Im Herbst 2004 folgten das Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, das Institut für Mikrobiologie und das Departement Materialwissenschaft in die beiden letzten, inzwischen ebenfalls fertig gestellten Ge-

bäudeabschnitte nach. Nun können sich übergreifende Forschungsbereiche an den Schnittstellen dieser Wissenschaftszweige und Synergien in der Lehre leichter entwickeln. Mehr dazu erfahren Sie an den Tagen der offenen Tür am 19. und 20. März 2005.

Wir zeigen Ihnen:



MATERIE

Vorträge:

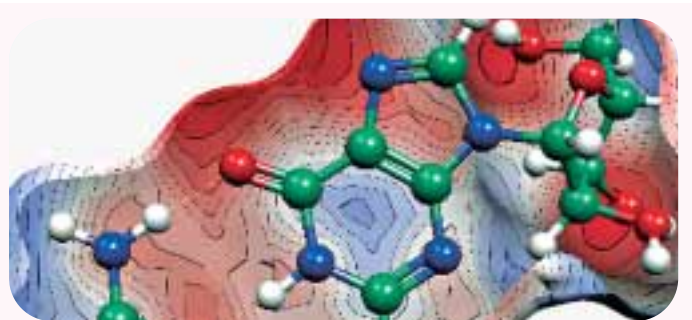
Materialgeschichte(n): Ein Thema seit der Steinzeit // Einzelne Polymermoleküle sichtbar machen

Beispiele Laborstationen:

Wie erhält man Oberflächen ohne Rauigkeit? // Kann Wasser aufwärts fließen? // Zellen in der Falle! // Nie gesehen? Strömende Polymermoleküle! // Glas aus Metall? // Wie Oberflächen wirklich aussehen

Beispiele Experimentierstationen:

Ein Draht mit Erinnerungen // Vom Atom zur Anwendung! // Materialien, die sich beim Erwärmen zusammenziehen – wo gibts denn so was? // Fließen wie Milch und Honig // Makromoleküle vergessen nie // Warum die Windeln nichts mehr von sich geben // Winzige Moleküle selber strecken



MOLEKÜLE

Vorträge:

Hochwirksame Impfstoffe gegen gefährliche Tropenkrankheiten // Vom Nanopartikel zur Katalyse

Beispiele Laborstationen:

Moleküle als Filmschauspieler // Spione berichten aus dem Innern von Molekülen // Photochemie mit unsichtbarem Infrarotlaserlicht // Energiequelle der Zukunft? Mikroorganismen stellen Methan her // Zellen produzieren Medikamente der Zukunft // Ähnliches unterscheiden und Winziges einfangen // Nanoteilchen aus heißen Flammen // Fragen nach einer umweltverträglichen Chemie // Mikro-, Nano-, Femto-: Wann hört die Messbarkeit auf? // Wie viel an Spurenelementen musste der Zürichsee 100 Jahre lang schlucken? // Der Wettkampf der Moleküle um links oder rechts // Wie sieht ein Prion aus? // Moleküle lernen fliegen // Kohlenstoff Fussbälle auf Silberoberflächen // Neue Wirkstoffe: Vom Entwurf am Computer zur Herstellung im Labor // Malariaimpfstoffe aus dem Zuckersynthesizer

Beispiele Experimentierstationen:

Emser Pastillen und die Schlangen des Pharaos // Gummibärchen und die Hölle in farbigen Flammen // Vom Sirup zum Kunststoffpilz // Abwechslungsreiches Trockeneis // Wolffasern komplett entfärben // Ammoniakspringbrunnen // Das Gegenteil von sauer ist...?

Materie, Moleküle, Medikamente, Mikroben...

In der Zeit von 10 bis 16 Uhr präsentieren Ihnen Materialwissenschaftler Neuartiges und Wegweisendes rund um die Materie, Chemiker erklären Ihnen ihre Forschungsarbeiten zu den Molekülen, bei den Pharmazeuten stehen im Zentrum die Medikamente, und Mikrobiologen veranschaulichen Ihnen ihre Projekte zu den Mikroben.

... als abwechslungsreiches Programm für die ganze Familie!

Auf dieser Doppelseite finden Sie eine kleine Kostprobe des angebotenen Programms: In Vorträgen werden Ihnen spannende Themenschwerpunkte vorgestellt.

Informationsinseln mit Grosspostern bieten anschauliche, kurz gefasste Hintergrunderklärungen. Möchten Sie auf Entdeckungsreise gehen, folgen Sie den Hinweisschildern des freien Rundganges. Die blauen Wege führen Sie in die Welt der Materie, die roten in die der Moleküle, die grünen zu den Medikamenten und die orange-gelben zu den Mikroben. Sie finden in den Labors nicht nur modernste Versuchsausrüstungen, sondern stets auch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die Ihnen eine Einführung in ihre Arbeiten geben oder Ihnen die Studiengänge vorstellen. Sie sind herzlich eingeladen, Fragen zu stellen, zu diskutieren und herauszufinden, welche Weiterentwicklungen für zukünftige Anwendungen in Alltag, Technik oder Medizin geplant sind.

Natürlich schauen Sie sich auch das Informationszentrum, die Werkstatteinrichtungen, Materialschalter, Hörsäle, den Arzneipflanzengarten und das Museum an und lassen sich von einem berühmten Nobelpreisträger der ETH eine Briefkarte mit der Jubiläumsbriefmarke signieren.

Für diejenigen, die gern einmal in die Rolle eines Forschenden schlüpfen wollen, haben wir zahlreiche Experimentierstationen vorbereitet. Am Schluss der Veranstaltung erleben Sie die Experimentalvorlesung «Molekülfeuerwerk mit Farben, Schall und Licht».

Die Restaurants und Cafeterias sind während dieser Tage geöffnet.



MEDIKAMENTE

Vortrag:

Was geschieht mit einem Arzneistoff im Körper?

Beispiele Laborstationen:

Die dreidimensionale Welt der Zellbarrieren: Wie man die Eiweiss-Kittsubstanz sichtbar macht // Wie werden menschliche Antikörper hergestellt, die sich selektiv an Tumor-Blutgefässen anreichern? // Wie lässt sich Seide zur Heilung von Knochen- und Knorpeldefekten einsetzen? // Warum wollen wir Impfstoffe in bioabbaubare Mikropartikel einhüllen? // Zielgerichtete Krebstherapie mit radioaktiven Molekülen: Wie lässt sich die Wirksamkeit verbessern? // Wie hemmen Krebsmedikamente den Zellzyklus? // Was können wir von Kaulquappen über die Bildung unserer Organe lernen?

Beispiele Experimentierstationen:

Wasser- und schmutzabweisende Handcremes herstellen // Traubenzucker-Lutschtabletten pressen // Lippenpomade mit Sonnenschutz anfertigen // Vitamin-C-Brausepulver produzieren // Verunreinigungen in der Teemischung entdecken



MIKROBEN

Vortrag:

Wie entsteht eine Lebensmittelvergiftung, und welche Folgen hat sie?

Beispiele Laborstationen:

Nachweis und Identifizierung von Viren // Nährbrühen und Agarplatten beimpfen // Wachstumsraten von Bakterien im Fermenter bestimmen // Wie werden Eiweissreinigungen und Aktivitätsbestimmungen durchgeführt? // Wie attackieren Infektionserreger Immunzellen? // Nährböden mit Hefepilzen, Amöben und Bakterien // Sojabohnenwurzeln mit stickstoffbindenden Symbiosebakterien

Beispiele Experimentierstationen:

Bestimmung der eigenen Blutgruppe mit Antikörpern // Form und Struktur eigener Haut- oder Blutzellen in 1000-facher Vergrößerung // Mikroskopieren von fixierten und unschädlich gemachten Bakterien und Viren // Zeichnen der Formenvielfalt von Mikroorganismenzellen // Winzigste Mengen Flüssigkeit mit speziellen Pipetten abfüllen // Bakterienzellwände wie ein Profi anfärben // Nachweis der Stickstofffixierung mittels Gaschromatographie

INTERN

WEITERE ETAPPE AUF DEM WEG ZU SCIENCE CITY

SIEGER DER TESTPLANUNG STEHT FEST

Ein vielschichtiger Vorschlag hat sich im Rahmen der «Science City»-Testplanung als der überzeugendste erwiesen. Das federführende «Science City»-Begleitgremium hat von vier Teams um Vittorio Magnago Lampugnani, Wiel Arets, Andrea Deplazes und Kees Christiaanse letzteres für die Weiterentwicklung des Projekts ausgewählt. Christiaanse ist seit 2003 ETH-Professor für Architektur und Städtebau.



Kees Christiaanse (rechts) erläutert Bildungsdirektorin Regine Aeppli und weiteren Kantonsvertretern sein Konzept für die weiteren Schritte zu Science City.

«Es ging hier um die Wahl des Entwicklungsansatzes, der sich am besten eignen würde, also der planerischen Basis für Science City», erläutert Gerhard Schmitt, ETH-Vizepräsident Planung. Der Niederländer Kees Christiaanse, seit 2003 ETH-Professor für Architektur und Städtebau, verfügt über grosse Erfahrung bei der übergreifenden Gebietsplanung. So arbeitet er seit einigen Jahren an der Konzeptionierung eines «Scienceparks» für die Universität Amsterdam. Ein ähnliches Projekt bearbeitet Kees Christiaanse für die Universität im belgischen Löwen. Seine Projektidee für die Science City der ETH dient nun als Grundlage für die Programmierungsphase. Im Klartext: Nun stehen die Entscheide an, was wo gebaut werden soll. Dazu gehören unter anderem die Erarbeitung der Sonderbauvorschriften für die Wohnhäuser und die Vorbereitung der Architekturwettbewerbe. «Diesbezüglich hat uns von den vier enorm hoch stehenden Arbeiten jene des Teams um Kees Christiaanse am meisten überzeugt», erklärt Schmitt. Er ist Präsident des Begleitgremiums, das die planerischen Fäden auf dem

Weg zu «Science City» in der Hand hält. «Das Team hat das Bestehende mit klarer Strategie intelligent genutzt und weiterentwickelt – dennoch lässt es viel Spielraum für neue, bahnbrechende Architektur», sagt Gerhard Schmitt. Zu betonen sei aber, dass dieser Zwischenentscheid noch keinerlei architektonische Festlegung bedeute, so Schmitt.

Kantonsräte schnell im Bild

Als erste erfuhren am 27. September 2004 zwanzig Kantonsrätinnen und Kantonsräte vom aktuellen Zwischenentscheid. Gemeinsam mit Bildungsdirektorin Regine Aeppli liessen sie sich im Rahmen ihres jährlichen Besuchs einer Institution im Kanton das Projekt Science City präsentieren. Als Referenten fungierten die ETH-Vizepräsidenten Ueli Suter und Gerhard Schmitt (der über Video auf den Hönghenberg zugeschaltet war) sowie die Professoren Ulrich Weidmann (öffentliche Verkehrssysteme) und Kees Christiaanse.

Auf Unvorhersehbares gefasst sein

«Science City hat die Auflage, das Land ausserhalb des Bundes-Perimeters nicht anzutasten», sagte Christiaanse anlässlich der Präsentation. Jetzt ermögliche die «glücklicherweise sehr lockere Siedlungsstruktur der Sechzigerjahre» eine urbane Verdichtung. Die Herausforderung dabei sei, städtebauliche Pflöcke einzuschlagen, ohne zu wissen, welche inhaltlichen Prioritäten künftig gesetzt werden. «Wir müssen auf das Unvorhersehbare vorbereitet sein», so

Christiaanse. Der niederländische Städtebauer interpretiert in seinem Entwurf Science City als labyrinthartiges System. Nicht einzelne Gebäude bestimmen darin den Raum, sondern ein «Gewebe» von innen und aussen liegenden Räumen, Innenhöfen und Atrien, die einen geschmeidigen Übergang von öffentlich über halböffentlich bis privat erzeugen.

Laut Christiaanses Konzept soll das Umfeld der heutigen zentralen Piazza von problemlos austauschbaren, öffentlichen Nutzungen wie Verpflegung und Freizeit geprägt sein. Diese sollen in transparenten Erdgeschosses stattfinden. Die oberen Etagen sind dann dem Lernen und Forschen, aber auch dem Wohnen vorbehalten. Das geplante Kongresszentrum und weitere Einrichtungen wie Hotel und Bibliothek sollen sich zu einem öffentlichen Knotenpunkt verbinden.

Die gesamte Erschliessung von Science City soll neu über die Wolfgang-Pauli-Strasse bis zur heutigen Bushaltestelle erfolgen: die Orientierung nicht ortskundiger Gäste falle auf diese Weise leichter.

Durchmischung als Ziel

Ein geschlossener Verkehrsring soll Science City vom Umfeld klar abgrenzen. Dieser ist nicht als Strasse im herkömmlichen Sinn konzipiert, sondern als mehrspuriges System, das Funktionen wie Anlieferung oder Jogging nebeneinander zulässt. Die vorgesehenen Wohnhäuser sollen zwar einen örtlichen Schwerpunkt im Südwesten haben, zusätzlich aber auch über das Gelände verteilt werden. Damit will Kees Christiaanse eine Nutzungsdurchmischung und



Das Siegermodell.

Erfahrener Urbanist

Der Niederländer Kees Christiaanse, seit 2003 ETH-Professor für Architektur und Städtebau, verfügt über grosse Erfahrung bei der übergreifenden Gebietsplanung. So arbeitet er seit einigen Jahren an der Konzeptionierung eines «Scienceparks» für die Universität Amsterdam. Ein ähnliches Projekt bearbeitet Kees Christiaanse für die Universität im belgischen Löwen. Seine Projektidee für die Science City der ETH dient nun als Grundlage für die Programmierungsphase. Das heisst: Nun stehen die Entscheide an, was wo gebaut werden soll. Dazu gehören unter anderem die Erarbeitung der Sonderbauvorschriften für die Wohnhäuser und die Vorbereitung der Architekturwettbewerbe.

Belebung des Stadtquartiers für Denkkultur erreichen. Namentlich von dieser Absicht zeigte sich auch Bildungsdirektorin Regine Aeppli sehr angetan.

Für das Thema Wohnen interessierte sich die Delegation aus der Politik besonders: Die Befürchtung einer Kantonsrätin, die geplanten 1000 Betten könnten zu einer «Ghettoisierung» des Campus führen, ver-

mochte Gerhard Schmitt zu zerstreuen: Bereits heute würden gut 8000 Menschen auf dem Höggerberg arbeiten, und Science City verfolge im Gegenteil das Ziel, diese vermehrt mit Besucherinnen und Besuchern des Campus in Kontakt zu bringen. Ein geeignetes Mittel dafür sei zum Beispiel das neue Sport Center (Baubeginn 2006), das auch Aussenstehenden zugänglich sein soll.

Norbert Staub

Dieser Bericht erschien erstmals in ETH Life, der täglichen Web-Zeitung der ETH (www.ethlife.ethz.ch).

IN EIGENER SACHE

Die Schweiz – wie übrigens auch andere europäische Länder – scheint in ihrer wirtschaftlichen Leistungsfähigkeit immer mehr zurückzufallen. Ganze Firmen wandern ab oder verlegen doch einen Grossteil ihrer Produktion ins Ausland, ohne dass dafür eine entsprechende Zuwanderung von ausländischen Unternehmen stattfindet oder der Verlust durch Neugründungen aufgewogen wird.

Der bange Frage, was wir denn eigentlich in der Schweiz besser, schneller und/oder billiger als gewisse osteuropäische Länder oder etwa Indien und China produzieren können, vermögen wir immer weniger auszuweichen. Natürlich kennen wir alle die Standardantwort, dass dies vor allem gewisse Bereiche des Dienstleistungssektors seien. Darüber hinaus sollten wir aber ernsthafte Anstrengungen unternehmen, im Hochtechnologie-segment neue Entwicklungsmöglichkeiten zu suchen und diese gezielt zu nutzen. Hier muss es möglich sein, den hohen Ausbildungsstand unseres Landes allgemein und die unbestrittene Leistungsfähigkeit unserer Hochschule ganz speziell einzusetzen. Über diese Frage nachzudenken und mit zukunftsweisenden Ideen aufzuwarten wird sich zu einer der wichtigen gesellschaftlichen Aufgaben der Hochschule entwickeln, die sich prominent neben der Lehre und der Forschung stellen wird. Speziell die ETH muss sich dieser Herausforderung ganz bewusst stellen.



Prof. Konrad Osterwalder, Rector der ETH Zürich

DIE SONDERAUSSTELLUNG DER ETH-BIBLIOTHEK

DER TRAUM VOM SCHWEIZER REAKTOR

Die Sonderausstellung an der ETH-Bibliothek thematisiert die Entwicklung eines eigenen schweizerischen Reaktortyps in der Zeit zwischen 1955 und 1969. In der Ausstellung wird der Vielschichtigkeit von Akteuren, ihren spezifischen Handlungslogiken und Interessenlagen Rechnung getragen.

Gutes Atom – böses Atom. Nach den Atombombenabwürfen über Hiroshima und Nagasaki im August 1945 wurde die Atomenergie in der Schweiz zu einem breit rezipierten Thema. An das Grauen in den zerstörten Städten schloss unmittelbar die Hoffnung auf zivile Anwendungsmöglichkeiten der neuen Energieform an.

Die Genfer Atomkonferenz. 1955 fand in Genf die weltweit erste Atomkonferenz «Atoms for Peace» statt. Die Schweiz war unter der Leitung von Paul Scherrer mit einer 41-köpfigen Delegation aus Wissenschaft und Industrie vertreten. An der Konferenz wurde auch ein amerikanischer Forschungsreaktor in Betrieb genommen, der danach von der Schweiz gekauft und später in der Reaktor AG in Würenlingen fest installiert wurde.

Paul Scherrer. Die Gruppen um die beiden Physiker Paul Scherrer in Zürich und Paul Huber in Basel befassten sich bereits vor dem Zweiten Weltkrieg mit Kernphysik. Scherrer wurde nach 1945 zu einem wichtigen Promotor der Kern- und Reaktorphysik in der Schweiz. Es gelang ihm, verschiedene Allianzen zur Privatwirtschaft aufzubauen, so auch zu Walter Boveri von BBC in Baden.



Die Interessen der Schweizer Maschinenindustrie. Mitte der 50er-Jahre waren viele Führungspersonen aus der Schweizer Maschinenindustrie der Überzeugung, dass ihr zukünftiges wirtschaftliches Überleben ganz direkt von einem Erfolg in der Atomtechnologie abhängig sei. Zu dieser Überzeugung gelangten sie notabene in einer Phase beispielloser Hochkonjunktur, in der es für die Entwicklung neuer Produkte im Grunde kaum Anreize und freie Kapazitäten gab.

Reaktor AG. In Würenlingen AG gründeten 1955 über 120 Firmen die Reaktor AG, ein privatwirtschaftliches Forschungszentrum, das sich mit der Aneignung von Atomtechnologie in der Schweiz befassen sollte. Hauptinitiator dieses Projektes war Walter Boveri. Zusätzlich zu dem erworbenen Forschungsreaktor Saphir wurde ein eigener Reaktor konzipiert und gebaut (Diorit).

Ein Atomkraftwerk an der ETH Zürich. An der ETH Zürich existierte seit 1930 ein Heizkraftwerk, das das Hauptgebäude mit Wärme und heissem Wasser versorgte. Mitte der 50er-Jahre stiess die Kapazität der verwendeten Ölbrenner an ihre Grenzen. Als Ausbaumöglichkeit wurde der unterirdische Bau eines Reaktors diskutiert, der dann vom Institut für angewandte Elektrotechnik in Zusammenarbeit mit der Firma Sulzer konzipiert werden sollte. Am Projekt beteiligten sich weiter die Maschinenfabrik Oerlikon MFO, Escher Wyss und BBC.

Die Aushandlung eines Schweizer Reaktortyps. In der Schweiz verfügte kein Unternehmen über das notwendige Kapital und die

Fachleute, um im Alleingang eine Reaktorentwicklung in die Wege zu leiten. 1956/57 schloss man sich deshalb zu drei Industriegruppen zusammen, die ursprünglich je ein Versuchsatomkraftwerk bauen wollten. Alle reichten 1959 dem Bund ein Unterstützungsgesuch ein. In der Folge musste der Staat die Funktion einer Selektionsinstanz übernehmen, und so wurde ein Bundesbeschluss verabschiedet mit dem Inhalt, nur ein Projekt zu unterstützen.

Bau des Versuchsatomkraftwerks Lucens. In Lucens VD begann 1961 der Bau des Versuchsatomkraftwerks. Von Baubeginn an kam es immer wieder zu Verzögerungen, die vor allem auf Schwierigkeiten beim Ausbruch der Kaverne zurückzuführen waren. Nach einer längeren Testphase wurde das Kraftwerk 1969 schliesslich in Betrieb genommen. Aber bereits nach kurzer Zeit ereignete sich ein Unfall, der den gesamten Reaktor zerstörte. Der «Traum vom Schweizer Reaktor» war damit ausgeträumt.

Kontrollverlust. Nach dem Unfall wurden Fragen aufgeworfen, weshalb das Lucens-Projekt nicht schon früher gestoppt worden war oder weshalb nach der Bestellung von Beznau 1964 und nach dem Ausstieg der Firma Sulzer 1967 eigentlich noch weitergebaut wurde.

Die Ausstellung findet statt vom 26. Oktober 2004 bis 2. April 2005 im Ausstellungsfoyer der ETH-Bibliothek, Rämistrasse 101, 8092 Zürich.

TRANSFER

IAESTE: INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE EXCHANGE OF STUDENTS FOR TECHNICAL EXPERIENCE

EIN ERFOLGREICHES JAHR

IAESTE Switzerland blickt dieses Jahr auf eine erfolgreiche Zusammenarbeit mit verschiedenen ETH-Instituten zurück.

IAESTE ist weltweit die grösste Studentenaustauschorganisation und vermittelt Praktika für Studierende technischer und naturwissenschaftlicher Fakultäten in über 90 Ländern. Jedes Jahr ergreifen 150 bis 200 Schweizer Studierende aller Hochschulen die Gelegenheit, über IAESTE ins Ausland zu reisen. Ein IAESTE-Praktikum bietet nicht nur praktische Berufserfahrung, sondern auch eine einzigartige und unvergessliche Lebenserfahrung. Durch einen längeren Arbeitsaufenthalt im Ausland lernen junge Menschen ein Land und seine Kultur näher kennen. Sie verbessern ihre Sprachkenntnisse, erwerben Sozialkompetenz und internationale Erfahrung. Ein IAESTE-Auslandaufenthalt fördert zudem das gegenseitige Verständnis und die Toleranz. Schweizer Hochschulen ermutigen deshalb ihre Studierenden, sich für ein IAESTE-Praktikum zu bewerben.

Ausländer in die Schweiz, Schweizer ins Ausland

Das IAESTE-Schlüsselwort heisst Reziprozität, das heisst, für jede Praktikumsstelle in der Schweiz kann auch eine Schweizerin oder ein Schweizer in ein Auslandpraktikum. Um möglichst vielen Schweizer Studierenden ein Auslandpraktikum zu ermöglichen, ist IAESTE Switzerland auf die Unterstützung von Schweizer Firmen und Forschungsinstituten angewiesen. Verschiedene ETH-Institute hatten IAESTE für den Austausch 2004 Praktikumsplätze gemeldet und damit 18 ausländischen Trainees ermöglicht, praktische Erfahrung in ihrem Studienfach zu sammeln. Das Institut für elektronische Energieübertragung und Hochspannungstechnologie beispielsweise beschäftigte fünf Trainees aus Brasi-



IAESTE Switzerland holt Ausländer in die Schweiz und schickt Schweizer ins Ausland.

lien, Finnland, Japan und Oman, die sowohl fachlich wie auch vom Institutssekretariat vorbildlich betreut wurden.

Die Arbeitsbewilligungen wurden von IAESTE Switzerland in Zusammenarbeit mit der Personalabteilung der ETH eingeholt. Das IAESTE Local Committee Zurich (Studierende der ETH) bietet eine von den Arbeitgebern sehr geschätzte Dienstleistung: ein Local Committee member sucht eine Unterkunft, regelt den Mietvertrag, steht in Kontakt mit dem Trainee, trifft ihn oder sie am HB Zürich und begleitet ihn/sie zur Unterkunft. Bei dieser Gelegenheit erhalten die Trainees auch erste wichtige Informationen, vor allem wie sie an ihren Arbeitsplatz gelangen. Im Café BqM findet jeweils ein Weekly Meeting statt, an dem sich Schweizer Studierende und ausländische Gäste treffen, Infos und Erfahrungen austauschen und vieles mehr. Die meisten Trainees beteiligen sich auch am IAESTE-Event-Programm, das von den Local Committees (in Zürich, Basel und Lausanne) organisiert und aus den Einnahmen von der Zimmervermittlung finanziert wird. Dieses Programm zeigt den Trainees die

landschaftlichen und kulturellen Eigenheiten der Schweiz und bietet auch viele sportliche Highlights.

Schweizer Arbeitgeber fördern die Ingenieure und Forscher der Zukunft, indem sie IAESTE-Praktikumsstellen in ihren Betrieben oder Instituten zur Verfügung stellen. Professionelle Betreuung der Praktikanten und Praktikantinnen, kulturelle Neugierde und Offenheit gegenüber jungen Menschen sind die idealen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Zusammenarbeit und beidseitig bereichernde Erfahrung.

Praktikumsstellen für 2005 können ab sofort und bis spätestens 15. Januar 2005 über <http://www.iaeste.ch/Companies/registration.php> gemeldet werden.

Neue Adresse und Infos:

IAESTE Switzerland
Weinbergstrasse 41
8006 Zürich
incoming@iaeste.ch
Mariann Fink, Tel. +41 43 244 95 27
Seraina Keller, Tel. +41 43 244 95 28

FORSCHUNG

SYSTAIM

KREBS FRÜHZEITIG DIAGNOSTIZIEREN

SystAim – ein vor einem Jahr gegründetes ETH-Spin-off-Unternehmen – hat eine neue Methode zur gezielten Datensuche entwickelt: Der Interrelation Miner ermöglicht es, die Eigenschaften von vorhandenen Daten zu analysieren, um danach Eigenschaften von neuen Daten vorherzusagen zu können. Die Anwendungen sind vielfältig: In der Medizin beispielsweise wird die neue Technologie für die Diagnose verschiedener Krebserkrankungen erfolgreich verwendet. Ein Gespräch mit dem Gründer, Dr. Olaf Tietje.

Was hat Sie vor einem Jahr dazu bewegt, eine eigene Firma zu gründen?

Eine eigene Firma habe ich seit dem Studium für mich als mögliche berufliche Weiterentwicklung gesehen. Ich habe an der ETH die Chance genutzt, eine eigene Firma als Alternative zur akademischen Karriere vorzubereiten, weil ich eine Habilitation in einer etwas anderen Richtung vorhatte, als es an der ETH gewünscht war, und weil ich mit meiner Familie gerne in Zürich bleiben wollte.

Woher kommt der Name SystAim, und welche Bereiche deckt Ihr Unternehmen ab?

SystAim untersucht komplexe oder komplizierte Systeme – zum Beispiel Regionen oder Märkte im Hinblick auf ihre zukünftige Entwicklung oder auch den menschlichen Körper im Hinblick auf eine Diagnose – und versucht, eine Zielorientierung (engl. aim) für gegenwärtige Entscheidungen zu geben.

Im einfachsten Fall wird durch die Datenanalyse eine spezielle Diagnose erstellt, aufgrund der man ein gegebenes Ziel besser erreichen kann – wie etwa durch eine frühe medizinische Diagnose die Heilungschancen zu erhöhen.

Etwas komplizierter wird es, wenn man verschiedene, sich teilweise widersprechende Ziele gegeneinander abwägen und die vorhandenen Synergien zwischen den Zielen herausarbeiten muss – wie etwa bei den ökologischen und ökonomischen Zielen in der Regionalentwicklung.

Eine besondere Herausforderung ist es, wenn man genaue Zielvorstellungen erst noch entwickeln muss – wie etwa durch



Dr. Olaf Tietje hat eine neue Technologie entwickelt, die auch für die Krebsdiagnose erfolgreich verwendet wird.

das Aufzeigen möglicher Szenarien sich zu überlegen, wie man seine Firma im Markt positionieren möchte oder wohin eine Region sich entwickeln soll.

Sie haben eine neue Methodologie entwickelt, die es ermöglicht, die Eigenschaften von vorhandenen Daten zu analysieren, um danach Eigenschaften von neuen Daten vorherzusagen zu können. Worin besteht das Geheimnis dieser Vorhersage?

Die genauen Details würden hier sicherlich zu weit führen, zumal die tieferen Geheimnisse zurzeit noch nicht verraten werden. Grob gesagt, basiert der Interrelation Miner auf den (nichtlinearen) Beziehungen der Variablen untereinander, die mit der Fuzzy-Set-Theorie zusammengesetzt werden. Für die Experten: Im Gegensatz zu den momentan auch sehr erfolgreichen Support-Vektor-Maschinen, wird keine funktionale Transformation der Daten durchgeführt. Der Interrelation Miner kombiniert eine grobe Daten-Klassi-

fikation mit einer nicht-parametrischen Auswertung.

Sie kommen ursprünglich aus der Umweltforschung.

Können Sie ein paar Anwendungsbeispiele Ihrer Technologie in diesem Bereich nennen?

Für eine Ökobilanz der SwissMetro wurde vor einigen Jahren eine Szenarioanalyse begonnen, die für damalige Verhältnisse zu kompliziert war. Hier habe ich jetzt sehr interessante Szenarien zur Siedlungsentwicklung bestimmt, die zeigen, dass eine gute Szenarioanalyse viel mehr hergibt als einfach nur Best- und Worst-Case-Szenarien gegenüber zu stellen.

Mit Hilfe der Fuzzy-Set-Theorie konnte ich Befragungsdaten zum physikalischen Bodenschutz auswerten.

Einen Teil der Klimaszenarien des IPCC habe ich dahingehend überprüft, ob sie den vollen Möglichkeitsraum abbilden oder ob sie sich zu sehr überschneiden.

Eine der Einsatzmöglichkeiten der neuen Data-Mining-Technologie ist die Siedlungs- und Regionalentwicklung. Der Wert der mathematischen Methoden wurde in diesen Bereichen bisweilen unterschätzt. Wie kann man das ändern?

Es gibt viele Arbeitsgruppen, die Computermodelle zur Siedlungs- und Regionalentwicklung erstellt haben und auch weiter erstellen. Ich selbst bin Mitglied der schweizerischen Arbeitsgruppe Interdisziplinäre Modelle zur Entscheidungsunterstützung in der Landschaftsnutzung (AG-IMEL), die zur Schweizerischen Akademischen Gesellschaft für Umweltforschung und Ökologie (SAGUF) gehört.

Man darf von Computermodellen zur Siedlungsentwicklung nicht erwarten, dass ihre Vorhersagen immer auch eintreffen. Es gibt hier eine latente Unvorhersagbarkeit, weil man ja zum Beispiel aufgrund negativer Vorhersagen sein Verhalten ändern und so das System verbessern will.

In dieser Situation kommt der Datenanalyse eine besondere Bedeutung zu: Wegen der unzähligen Modellparameter, die ermittelt werden müssen, kann man fast immer eine grosse Übereinstimmung des Modells mit vorliegenden Daten erreichen. Dieses – relativ alte – Phänomen ist im Data-Mining als «Overfitting» bekannt.

Um das «Overfitting» zu umgehen, braucht man mehr und bessere Daten und bessere Datenanalysen. Im Bereich regionaler Wirtschaftsdaten wird das durch regionales Benchmarking versucht.

Daher ist die Antwort relativ einfach: Eine grössere Akzeptanz mathematischer Analysen von Siedlungsentwicklungen wird erst dann erreicht, wenn sie auch besser werden und zum Beispiel das «Overfitting» in den Griff bekommen.

Wegen der latenten Unvorhersagbarkeit in der Siedlungsentwicklung wird man hier nur schwer einsehen können, dass die Analysen tatsächlich besser geworden sind. SystAim hat daher versucht, die Güte seines system-orientierten Data-Mining-Ansatzes zunächst auf anderen Gebieten zu beweisen in der Hoffnung, den Mehrwert durch diese Technologie jetzt auch für die Siedlungsentwicklung zeigen zu dürfen.

In der Medizin wird Ihre Technologie zur Unterstützung bei der statistischen Ana-

lyse für die Diagnose verschiedener Krebs-erkrankungen erfolgreich verwendet. Wie sieht die Zusammenarbeit mit Medizinern aus? Wie wird die Arbeit aufgeteilt?

Bisher beschränkt sich SystAim auf die Datenanalyse und hängt damit stark von der Zusammenarbeit mit Medizinern ab, die ihre Untersuchungen gut geplant und ausgeführt haben. So konnte ich mit den Daten eines amerikanischen Kunden beispielsweise zeigen, dass die Diagnose mit Atemtests und deren Auswertung mit dem Interrelation Miner «well-behaving» ist, also gute Prognosen vollständig unabhängiger Daten ermöglicht.

Voraussetzung einer guten Zusammenarbeit ist die Benutzung einer gemeinsamen Sprache. Die Fachsprache der medizinisch/statistischen Diagnostik ist hier das Bindeglied zwischen der Sicht der Mediziner mit ihrem Wissen über Krankheiten und der Sicht der Datenanalyse mit ihren Strukturen und Algorithmen.

Ich denke, die grosse Zufriedenheit meiner Kunden kommt daher, dass ich mich wirklich in ihre Problematik eindenken kann und sie bis zur vorgeschlagenen Lösung begleite. Ich glaube eben, dass mein Interesse und Engagement nicht nur meine Kunden, sondern auch mein Know-how stärkt. Mit dieser Einstellung könnte SystAim auch verstärkt mit Partnern aus der näheren Umgebung gemeinsame Projekte durchführen.

Was ist Ihr nächstes Projekt? Wo sehen Sie sich in zehn Jahren?

Nicht zuletzt aufgrund der globalen Vernetzung lassen sich Qualitätsverbesserungen von Produkten und Dienstleistungen besonders durch Ausnutzung synergetischer Effekte erzielen. Das nächste Projekt zeigt auf, wie man synergetische Effekte untersucht, welche Daten man dazu braucht, wie man sie auswertet und kommuniziert und wie sich die Beteiligten besonders geschickt für die Ausnutzung synergetischer Effekte engagieren können.

Wo ich in zehn Jahren sein werde? Ich hoffe mit zehn erfolgreichen Projekten im Rücken, mit zehn Mitarbeitern in Zürich und mit Anerkennung für innovative und verlässliche Zielorientierung für Systeme.

Interview: Vanja Lichtensteiger-Cucak

El Niño:

Auswirkungen auf das Klima Europas

(CC/vac) Die Klimatologen der ETH Zürich unter der Leitung von Prof. Brönnimann haben extrem kalte Winter untersucht und dabei festgestellt: El Niño, ein Klimaphänomen im tropischen Pazifik, beeinflusst auch das Wetter in Europa und führt zu einer Zunahme der Dicke der Ozonschicht über der Arktis. Der Einfluss El Niños hat unter anderem zu den ausserordentlich kalten Wintern von 1940 bis 1942 geführt.

Reibung in künstlichen Gelenken

ETH-Materialwissenschaftlern um Prof. Spencer ist es gelungen, der Reibung im Gelenk ein Schnippchen zu schlagen: In einer Arbeit mit Albumin, dem häufigsten Protein der Gelenkflüssigkeit, sowie des Körpers überhaupt, konnten die Forscher einen direkten Zusammenhang zwischen der Faltstruktur des Proteins und der gemessenen Reibung im Gelenk nachzuweisen. Die künftigen Tests von künstlichen Gelenken dürften somit optimiert werden.

Höhere Datenraten bei drahtlosen

Computer- und Mobilnetzen

ETH-Forschende vom Institut für Kommunikationstechnik unter der Leitung von Prof. Bölskei, haben ein so genanntes MIMO-WLAN-System (Multiple-Input Multiple-Output Wireless Local Area Network) entwickelt: Mit Hilfe von vier Antennen im Sender und Empfänger können diese neuen drahtlosen Computer- und Mobilnetze die heute üblichen Datenraten bis auf 216 Millionen Bits pro Sekunde vervielfachen. Zudem bieten sie stabilere Verbindungen.

GALERIE

A. Dieter Schlüter ist seit Frühjahr 2004 ordentlicher Professor für Polymerchemie am Departement Materialwissenschaft der ETH Zürich.



Geboren in Deutschland, studierte er Chemie und Geophysik an der Universität München (LMU) und promovierte dort 1984 mit einer Arbeit zur Benzvalenchemie unter der Leitung von Prof. G. Szeimies. Nach Postdoc-Aufenthalten bei Prof. K. P. C. Vollhardt (UC Berkeley) und Prof. W. J. Feast (University of Durham, England) übernahm er 1986 am Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz, in der Abteilung von Prof. G. Wegner die Leitung der Forschungsgruppe «Polymersynthese». 1991 wurde er an der Universität Mainz im Fach Organische Chemie habilitiert. Die Habilitationsarbeit wurde im selben Jahr mit dem Dozentenstipendium des Fonds der Chemischen Industrie ausgezeichnet. Kurz danach übernahm er eine C₃-Professur für Polymerchemie am Polymerinstitut der Universität Karlsruhe, bevor er Anfang 1992 auf einen Lehrstuhl für Organische Chemie an die FU Berlin wechselte, wo er bis Frühjahr 2004 tätig war. Er ist Mitherausgeber von «Macromolecular Chemistry and Physics» und «Macromolecular Rapid Communications» und hat diverse Funktionen in Gremien inne. In der akademischen Verwaltung war er als Mitglied des Akademischen Senats der FU und Dekan des Fachbereichs für Chemie der FU tätig. Seine Forschungsinteressen liegen auf dem Gebiet der Polymersynthese.

Donald Kossmann ist seit August 2004 ordentlicher Professor für Informatik am Institut für Informationssysteme der ETH Zürich.



Donald Kossmann wurde am 10. April 1968 in Köln (Deutschland) geboren. Er studierte Informatik an der Universität Karlsruhe (1987 bis 1991) und promovierte 1995 mit einer Arbeit über die Optimierung objektorientierter Datenbanksysteme an der RWTH Aachen. Nach einem 19-monatigen Forschungsaufenthalt an der University of Maryland, College Park, und IBM Almaden Research Center, San Jose, Kalifornien, war er von 1996 bis 2000 wissenschaftlicher Assistent an der Universität Passau, wo er sich mit einer Arbeit über verteilte Informationssysteme habilitierte (1999). Von 2000 bis 2003 war er Professor (C₃) für Datenbanksysteme an der TU München, und von 2003 bis 2004 war er Professor (C₄) für Praktische Informatik mit Schwerpunkt Datenbanksysteme an der Universität Heidelberg.

In der Forschung beschäftigt sich Donald Kossmann mit der Optimierung und Skalierbarkeit von Datenbank- und Informationssystemen sowie mit Plattformen für Web Services. Donald Kossmann ist einer der Mitgründer der i-TV-T AG, die Web-basierte Informationssysteme entwickelt, und der XQRL Inc., die XML-Datenbank-technologie entwickelt und 2002 von BEA Systems gekauft wurde.

Ulrike Lohmann ist seit Oktober 2004 ordentliche Professorin für experimentelle Atmosphärenphysik am Institut für Atmosphäre und Klima.



Sie wurde 1966 in Berlin (Deutschland) geboren und studierte von 1988 bis 1993 Meteorologie an den Universitäten Mainz und Hamburg. Sie promovierte 1996 am Max-Planck-Institut für Meteorologie in der Klimaforschung und verbrachte das nächste Jahr als Postdoktorandin am kanadischen Klimaforschungszentrum in Victoria. Sie war ab 1997 Assistenzprofessorin und seit 2001 C₃-Professorin an der Dalhousie-Universität in Halifax, Kanada. 2002 wurde sie Inhaberin einer kanadischen Forschungsprofessur.

Der Forschungsschwerpunkt von Ulrike Lohmann liegt in der Klimaforschung bei Aerosolen und Wolken. Spezifische Forschungsinteressen sind die Entstehung von Wolkentröpfchen und Eiskristallen und der Einfluss von Aerosolen auf die Strahlungsbilanz und den globalen Wasserkreislauf. Sie bearbeitet diese Themen mit Hilfe von Labor- und Feldexperimenten, Satellitendaten und verschiedenen numerischen Modellen.

Ulrike Lohmann hat mehr als 60 referierte wissenschaftliche Publikationen verfasst. Sie arbeitet in mehreren internationalen Gremien, darunter als Autorin des vierten Wissensstandsberichts des Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC), und als Mitglied in den wissenschaftlichen Leitungsgremien von IGAC, ICCP und IGBP. Sie ist Editorin für die Zeitschrift «Atmospheric Chemistry and Physics» und Mitglied des Editorial Board der Zeitschrift «Atmospheric Environment».

Alexander M. Puzrin ist seit dem 1. August 2004 ordentlicher Professor für Geotechnik am Institut für Geotechnik der ETH Zürich. Seine Forschungsinteressen gelten dem progressiven und katastrophenartigen Versagen von Böden sowie der Entwicklung von Stoffgesetzen für Geo- und Bio-Materialien.



Puzrin wurde 1965 in Moskau geboren, wo er von 1982 bis 1987 konstruktiven Ingenieurbau am Moskauer Institut für Bauingenieurwesen und Angewandte Mathematik an der staatlichen Universität von Moskau (1990) studierte. Im Jahre 1997 erfolgte seine Promotion in der Geotechnik am Technion – der Israelischen Technischen Hochschule. Nach Forschungsaufenthalten als Post-Doktorand am Imperial College London, der Universität Oxford und der Universität Tokyo trat er eine Anstellung als Dozent am Technion an, wo er 2001 zum ausserordentlichen Professor ernannt wurde. Im Jahre 2002 begann er seine Tätigkeit als ausserordentlicher Professor für Geotechnik am Georgia Institut für Technologie (USA). Er war als Berater und Gutachter in zahlreichen geotechnischen Projekten in Russland und Israel beteiligt, wobei auch der Bau des Bahai-Welt-Zentrums in Haifa und die Erweiterungen der Häfen von Haifa und Ashdod zu erwähnen sind.

Die Schwerpunkte der Forschung von Alexander Puzrin liegen im Bereich der Entwicklung von Stoffgesetzen für Geomaterialien, der Plastizitätstheorie und der numerischen Analyse von geotechnischen Problemen. Seine interdisziplinäre Forschung ist eine Wechselwirkung zwischen Geotechnik, technischer Mechanik und Angewandter Mathematik, unter anderem auch mit der Ausrichtung auf biomedizinische An-

wendungen. 2001 gewann Alexander Puzrin die Auszeichnung für hervorragende Lehre vom Technion und im Jahre 2003 die Auszeichnung «Outstanding Faculty Support Award» der «American Society of Civil Engineers». Zudem wurde er 2004 mit der Medaille für Forschung in der Geotechnik des «British Institute of Civil Engineers» ausgezeichnet.

Akademische Ehrungen

Prof. Dr. Silvia Dorn, Professorin der ETH Zürich für Angewandte Entomologie, ist zum Fellow der Entomological Society of America (ESA) gewählt worden.

Prof. Dr. Paul Embrechts, Professor der ETH Zürich für Mathematik, ist als «Centennial Professor of Finance 2002–2004» an die London School of Economics and Political Science berufen worden.

Zudem ist er für die Nomura-Vorlesung an der Universität Oxford und für die Otto-Hirschfeld-Vorlesung an der Humboldt-Universität Berlin ausgewählt worden.

Prof. Dr. Helga Nowotny, Professorin i.R. der ETH Zürich für Wissenschaftsphilosophie und Wissenschaftsforschung, ist von der Society in Science für eine zweite Amtsdauer (2004–2007) zur Vorsitzenden des European Advisory Board (EURAB), Brüssel, gewählt worden.

Prof. Dr. Peter Rieder, Professor der ETH Zürich für Agrarwirtschaft, ist von der King Albert I Memorial Foundation der King Albert Mountain Award verliehen worden, in Anerkennung seiner «Studien zum Wandel der Bergbevölkerung, ihrer Landwirtschaft und ihrer ökonomischen Probleme in einer sich rasch wandelnden Welt».

Prof. Dr. Peter H. Seeberger, Professor der ETH Zürich für Organische Chemie, ist für seine grundlegenden und bahnbrechenden Arbeiten an der Schnittstelle der synthetischen organischen Chemie und Biologie von der Otto-Klung-Stiftung und der Fördergesellschaft der Weberbank der Otto-Klung-Weberbank-Preis 2004 verliehen worden.

Prof. Dr. Ulrich W. Suter, Vizepräsident der ETH Zürich für Forschung und Wirtschaftsbeziehungen, ist für seine hervorragenden Leistungen als Forscher und Lehrer der Materialwissenschaften sowie als engagierter Förderer der Beziehungen der Wissenschaft zur Wirtschaft und Technik zum Einzelmitglied der SATW ernannt worden.

NEUE BÜCHER

Rainer Hornung, Claus Buddeberg, Thomas Bucher (Hrsg.)

Sexualität im Wandel

Zürcher Hochschulforum Band 36
216 Seiten, broschiert, Fr. 48.–
vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich,
2004



Sexualität ist ein Thema, das alle Menschen betrifft: Wie sie vom Einzelnen in verschiedenen Lebensphasen erlebt und gestaltet wird, ist einerseits durch vorgegebene biologische Abläufe bestimmt, andererseits durch soziokulturelle Einflüsse geprägt. Mit welchen Bedeutungen sie gesellschaftlich und vom Einzelnen gesehen wird, ändert sich mit dem Ort und über die Zeit. So ist die Sexualität auch Gegenstand verschiedenster natur- und geisteswissenschaftlicher Disziplinen: Biologie und Medizin, Ethnologie, Geschichte, Soziologie, Psychologie, Pädagogik, Sprach- und Literaturwissenschaften.

Die Beiträge dieses Bandes beleuchten verschiedene Aspekte des ständigen Wandels der Sexualität auf individueller und gesellschaftlicher Ebene.

Stephan Zinser (Hrsg.)

Flexible Arbeitswelten

Handlungsfelder, Erfahrungen und Praxisbeispiele aus dem Flexible-Office-Netzwerk Mensch – Technik – Organisation Bd. 36
204 Seiten, gebunden, Fr. 65.–
vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich,
2004



Viele Unternehmen haben begonnen, flexible Bürolösungen einzuführen. Oft werden diese aber von den Mitarbeitenden nicht akzeptiert und die Ziele, die damit verbunden sind, nicht erreicht.

In dem vom Institut für Arbeitsforschung und Organisationsberatung (iafob) initiierten Flexible-Office-Netzwerk haben sich Unternehmen zusammengefunden, die sich mit der Einführung flexibler Bürolösungen befassen. In diesem Buch werden die Ergebnisse aus der Netzwerkarbeit und die Erfahrungen der für Konzeption, Einführung und nachhaltige Umsetzung flexibler Bürolösungen verantwortlichen Mitarbeitenden zusammengefasst und weitergegeben.

Das Leitmotiv «Nie war die bisherige Lösung so akzeptiert wie in dem Moment, in dem sie abgeschafft werden soll», soll hierbei nicht abschrecken, sondern Mut machen und ein Ansporn sein, um notwendige Veränderungen anzugehen.

Victor A. Tiberius, Martin Reckenfelderbäumer

Die Schaltbrettunternehmung

Chancen und Risiken
112 Seiten, gebunden, Fr. 56.–
vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich,
2004



Grossen Unternehmen werden oft Nachteile nachgesagt: Sie seien langsam und schwerfällig, ihre Bürokratie behindere den Wertschöpfungsprozess, sie seien innovationsschwach usw.

Vor diesem Hintergrund kann es sich für kleine Betriebe lohnen, Kooperationen zur Lösung solcher strategischer Probleme einzugehen. In den letzten Jahrzehnten wurde in diesem Zusammenhang besonders der Virtuellen Unternehmung viel Aufmerksamkeit geschenkt.

Die Schaltbrettunternehmung stellt die konzeptionelle Weiterentwicklung der Virtuellen Unternehmung dar, indem sie ihre Stärken adaptiert, aber ihre Schwächen zu überwinden versucht. Sie verkörpert einen Unternehmungstyp, der zur Erstellung von Produkten oder Dienstleistungen den Grossteil der Aktivitäten arbeitsteilig von einem Netzwerk von Subunternehmungen bezieht und sich auf die Koordination und Abwicklung konzentriert. Der Nachfrager hat so den Eindruck, die Marktleistung «aus einer Hand» zu erhalten.

Johannes Gärtner

Realistisches Projektdesign

Projektarbeit in einer wenig berechenbaren Welt

184 Seiten, gebunden, Fr. 72.–

vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich, 2004



In der Theorie beginnen Projekte meist mit einem klaren Auftrag, in der Praxis nicht. Dieses Buch fokussiert auf die ersten Schritte der Projektarbeit und stellt dazu Fragen wie:

Wie komme ich zu guten, stabilen Aufträgen?

Wer soll wie im Projekt beteiligt sein?

Wie plane ich ein Vorgehen, das zum Risiko und zum jeweiligen Wissenstand passt?

Was dabei gut gemacht wird, entlastet. Fehler kommen mit Zinsen zurück.

Das Buch predigt nicht Ideologien perfekter Planung, sondern akzeptiert die Schwierigkeiten realer Projektarbeit in einer wenig berechenbaren Welt. Kurze Theorieinputs, Praxisbeispiele und handfeste Techniken erleichtern ein optimales Vorgehen.

Franz Oswald et al.

Helvétî-Cité: Das Projekt «Netzstadt Drei-Seen-Land» – Helvétî-Cité: Le projet «Ville Réseau Pays des Trois Lacs»

Fallstudie zur urbanen Gestaltung des Territoriums – Un cas d'étude pour la conception urbaine du territoire

120 Seiten, deutsch/französisch, broschiert, Fr. 46.–

vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich, 2004



«Helvétî-Cité» ist ein Beitrag zur Stadtforschung. Die Autorinnen und Autoren zeigen auf, wie Event und Besucherinvasion im Fall der Expo.02 genutzt werden können, um urbane Entwicklungsimpulse auszulösen. Das Buch stellt das Projekt «Netzstadt Drei-Seen-Land» dar. Es wurde in Zusammenarbeit mit den vier Expo.02-Städten von Frühjahr 2002 bis Frühjahr 2003 durchgeführt.

Die positiven Projektergebnisse sind: Ein Vertrag zur Zusammenarbeit zwischen den vier Expo.02-Städten, ein erstes Aktionsprogramm mit konkreten Projekten, ein breit abgestütztes Interesse für die Weiterführung der Vorhaben und der deklarierte Wille der vier Stadtexekutiven, die Beschlüsse umzusetzen.

Das Buch vermittelt auch Erfahrungsmaterial und Denkanstösse zur gegenwärtigen Diskussion über Agglomerationspolitik.

Urs Ch. Nef

Grundzüge des Sachenrechts

172 Seiten, broschiert, Fr. 40.–

vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich, 2004



Im Hinblick auf eine nachhaltige Güterbewirtschaftung fällt dem Sachenrecht, insbesondere dem Privateigentum an Immobilien, eine zentrale Rolle zu. Das Gesetz stellt dem Eigentümer im Rahmen des Nachbarrechts Instrumente zur Verfügung, damit er sich gegen unzulässige Einwirkungen aufgrund privatrechtlicher Bestimmungen (z. B. Art. 684 ZGB) zur Wehr setzen kann.

Der Staat lässt den Rechten an Immobilien einen besonderen Schutz angedeihen. Zur Identifikation und Sicherung der dinglichen Rechte stellt der Staat dem Inhaber bzw. Erwerber solcher Rechte neben einem ausgebauten materiellen Regelwerk und einer Registrierungseinrichtung (Grundbuch) ein funktionstüchtiges Gerichtswesen zur Verfügung. Ein differenziertes System von beschränkten dinglichen Rechten erlaubt es dem Grundeigentümer sodann, auf vertraglichem Weg das Grundstück einer Fremdnutzung zuzuführen sowie durch grundpfandrechtliche Belastung den wirtschaftlichen Wert des Bodens zu mobilisieren.

Dieses Lehrbuch vermittelt einen nach didaktischen Erkenntnissen strukturierten, wissenschaftlich abgestützten Überblick über das schweizerische Sachenrecht und eignet sich auch als Nachschlagewerk für die Praxis.

IM GESPRÄCH

DIE OBERFLÄCHE IST ENTSCHEIDEND

Dauerhaft, stabil und trotzdem beweglich – so sollte ein ideales künstliches Gelenk beschaffen sein. Robert Mathys jun., Leiter der Dr. h.c. Robert Mathys Stiftung in Bettlach, untersucht mit seinen Mitarbeitern, mit welchen Materialien und Strukturen dieses Ziel am besten erreicht werden kann.

Herr Mathys, sie betreiben ein privates Forschungsinstitut und Prüflabor. Warum ist dieses als Stiftung organisiert?

Die Dr. h.c. Robert Mathys Stiftung (RMS) wurde 1985 gegründet. Mein Vater hat sich, inspiriert durch die AO-Stiftung in Davos, damals zu diesem Schritt entschlossen. Das Verhältnis Medizin und Industrie wurde zu dieser Zeit aus ethischen Gründen noch etwas kritischer beurteilt als heute. Die RMS versteht sich heute als Transferorganisation, die medizinisches Know-how in die Industrie bringt. Sie ist eine selbständige Non-profit-Organisation, die auch Dienstleistungen gegenüber Dritten erbringt. Wir testen aber auch Werkstoffe und Produkte für Kunden aus nichtmedizinischen Anwendungsgebieten.

Wer sind denn die Hauptkunden der RMS?

Die wichtigsten Auftraggeber sind die Firma Mathys AG, Bettlach, und die Synthes-Gruppe, die kürzlich einen Teil der Mathys Medizinaltechnik übernommen hat. Die Synthes-Gruppe ist im Bereich Knochenbruchbehandlung tätig; die Mathys AG befasst sich mit künstlichen Gelenken. Die RMS führt einerseits Material- und Werkstoffprüfungen durch. Wir testen beispielsweise Materialien, die für die Produktion von Implantaten freigegeben werden müssen. Auf der anderen Seite machen wir Grundlagen- und angewandte Forschung. Da geht es etwa um biomechanische Studien oder um die Erkundung von neuen Materialien. Wir unterstützen auch externe Forschungsprojekte, die unseren Zielsetzungen entsprechen. Was wir nicht machen, sind biologische Studien, beispielsweise Tierversuche. Da arbeiten wir mit anderen Forschungsinstituten zusammen.

Welche Themen stehen dabei im Vordergrund?

Bei den Werkstoffuntersuchungen geht es grundsätzlich um alle Materialien, die für die Herstellung von Implantaten gebraucht werden. Welche Werkstoffe dafür in Frage kommen, ist an sich bekannt: Titanlegierungen, rostfreie Stähle, Cobalt-Chrom-Legierungen, Polyäthylen usw. Heute interessiert vor allem die Oberfläche dieser Materialien. Das geht vom Makrobereich über den Mikrobereich bis neuerdings hin zum Nanobereich. Allerdings machen wir im Nanobereich selber noch keine Forschung.

Warum sind Oberflächen so wichtig?

Bei einem Implantat trifft ein künstliches Material auf ein biologisches System. Je nach Oberfläche des Materials reagiert das biologische System anders, und diese Wechselwirkung möchte man beeinflussen.

Wie sehen Sie denn die längerfristige Entwicklung in diesem Bereich?

Früher oder später werden wir in der Lage sein, Oberflächen herzustellen, die bestimmte Aufgaben wahrnehmen. Zum Beispiel werden wir Strukturen schaffen, die besonders gut am Gewebe haften, oder solche, die eben gerade nicht haften.

Ist die Haftung denn das grösste Problem bei künstlichen Gelenken?

Es gibt eine ganze Reihe von Problemen, es geht nicht nur um die Kontaktfläche zum Knochen. Ein Gelenk trägt auch Lasten und weist eine bestimmte Artikulation auf. Diese Funktionen müssen vom Implantat übernommen werden. Wenn man eine Prothese einbaut, dann stört man ein biologisches, mechanisch tragfähiges System, und das führt zu Irritationen.



«Wir verstehen uns als Transferorganisation»: Robert Mathys jun., Leiter der Dr. h.c. Robert Mathys Stiftung in Bettlach. (Bildquelle: R. Burri, RMS)

Dazu kommt die natürliche Veränderung des Knochens. Das Implantat bleibt aber das gleiche, und das kann längerfristig Probleme geben. Deshalb versucht man, das Implantat so zu gestalten, dass es möglichst lange im Knochen verankert bleibt. Und schliesslich gibt es noch Verschleisserscheinungen bei der Artikulation. Das ist nach wie vor ein besonders unbefriedigender Aspekt. Wir suchen immer noch nach optimalen Gleitpaaren.

Das heisst also nach Materialien, die sich möglichst wenig abnutzen?

Ja. Wenn es Abnutzungserscheinungen gibt, dann entstehen Partikel, welche die Biologie irritieren und zur Lockerung des Implantats beitragen. Die Erforschung der Gleitmaterialien, die Suche nach optimalen Kombinationen von Materialien, das ist ein wichtiger Schwerpunkt von uns.

Ein weiteres Forschungsgebiet sind Skelettersatzmaterialien. Wir haben vor mehr als 20 Jahren angefangen, Knochendefekte mit künstlichen Materialien zu überbrücken. Wir sind damals von der harten Substanz des Knochens, dem Calcium-Apatit, ausgegangen, und haben diese Verbindung synthetisch nachgebildet. Die nächste Stufe wäre nun, aktive Materialien zu entwickeln, welche die Heilung unterstützen und den Aufbau von körpereigenen Substanzen forcieren.

Ist Osteoporose auch ein Thema für Ihre Stiftung?

Osteoporose ist eine systemische Erkrankung, da können wir nicht viel beitragen, denn wir entwickeln ja keine Medikamente. Uns beschäftigt eher die Frage, wie man künstliche Teile in einem Knochen befestigt, der nicht mehr über genügend Substanz verfügt. Auch mit der Stabilisierung der Wirbelsäule befassen wir uns. Das Ziel ist, die Wirbelkörper so zu festigen, dass der Prozess des Zusammensinkens nicht weiter fortschreitet. Aber damit behandeln wir natürlich nicht die Krankheit, sondern «nur» die Symptome.

Wie ist denn ihre Position im internationalen Markt?

Im Bereich Traumatologie und Skeletterhaltung war die Mathys Medizinaltechnik eine führende Firma. Dieser Bereich wurde jedoch Anfang 2004 an die Synthes-Gruppe ausgegliedert. Unsere Familie hat dann den Bereich künstliche Gelenke wieder von der Synthes zurückgekauft. Ich selber bin Stiftungsratspräsident der RMS und Verwaltungsratspräsident der neu gegründeten Mathys AG, Bettlach. Mein Bruder ist für das operative Geschäft dieser Firma zuständig. Die Mathys AG befindet sich im Moment noch im Aufbau. Aber sie kann eigentlich auf eine lange Tradition zurückblicken. Unser Vater hat mit Prof. Müller in den Sechzigerjahren die ersten Hüftgelenke entwickelt. Über lange Zeit hinweg waren wir Zulieferer der Firma Sulzer.

Die Firma Sulzer hatte grosse Probleme mit Schadenersatzklagen in den USA. Wie geht man als Hersteller von Implantaten mit diesem Risiko um?

Gut, grundsätzlich ist jede Herstellung eines technischen Produkts mit Risiken verbunden. Das versucht man mit der Validierung von Prozessen einzudämmen. Auch das Risiko der Verschmutzung von Oberflächen versucht man so einzuschätzen. Mit den heutigen analytischen Möglichkeiten findet man allerdings immer irgendwelche Verunreinigungen. Die Frage ist, welche sind medizinisch relevant. Wir arbeiten in der RMS zurzeit an einer Definition, wie rein ein Implantat sein muss.

Wie beurteilen Sie den Standort Schweiz?

Für den Bereich Medizinaltechnik ist er generell gut. Problematisch ist, dass der Forschungsplatz Schweiz sehr teuer ist. Die Medtech-Industrie generiert in den USA höhere Margen als in Europa. Deshalb sind auch alle grossen Firmen in Amerika zuhause. Der amerikanische Markt ist entscheidend in dieser Branche.

Warum sind die Margen in den USA höher?

Die Preise für Implantate sind in den USA wesentlich höher als hier. Die Preissensitivität der Kunden ist weniger ausgeprägt als in Europa.

Sie pflegen relativ enge Kontakte zur ETH. Wie sieht die Zusammenarbeit aus?

Unsere Beziehungen sind mit der Zeit gewachsen. Etliche unserer Mitarbeiter haben an der ETH studiert. Wir haben in der RMS auch viele Praktikanten von der ETH. Wir stehen zwischen der Forschung und der Industrie« das ist für diese Leute natürlich attraktiv.

An der ETH hat man den Eindruck, dass sich viele kleinere Firmen scheuen, Kontakt mit der Hochschule aufzunehmen. Wie sehen Sie das?

Die Hochschulen machen oft sehr spezifische, sehr hoch stehende Forschung, während die KMU häufig nicht so stark spezialisiert sind. Wenn bei einer kleinen Firma niemand da ist, der mit den Hochschulforschern reden kann, dann findet auch kein Dialog statt, weil sich die Leute ganz einfach nicht verstehen. Hier sehen wir unsere Aufgabe. Als Transferorganisation ist die RMS ein Bindeglied zwischen Akademikern und Praktikern.

Interview: Felix Würsten

Zur Person

Robert Mathys jun., Jahrgang 1944, hat an der ETH Zürich zwischen 1964 und 1968 Maschineningenieur studiert. Während 20 Jahren leitete er den Bereich Forschung und Entwicklung der Mathys-Gruppe in Bettlach. Seit 1992 ist er Geschäftsführer der Dr. h.c. Robert Mathys Stiftung in Bettlach. Er ist Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Vereinigungen in Europa und den USA. Zudem ist er Verwaltungsratspräsident der Mathys AG, Bettlach, die orthopädische Implantate und Instrumente entwickelt und herstellt.

Die Dr. h.c. Robert Mathys Stiftung

Die Robert Mathys Stiftung (RMS) ist ein privates Forschungsinstitut und Dienstleistungslabor, das im Auftrag Dritter Forschungsaufträge und Prüfungen im Bereich Medizinaltechnik durchführt. Die Forschungsaktivitäten konzentrieren sich auf die drei Bereiche Biomechanik, technische Biomaterialien und Skelettersatzmaterialien. Zusätzlich unterstützt die Stiftung mit rund 0,5 Mio. Franken pro Jahr externe Projekte. Im wissenschaftlichen Rat der RMS sitzen mit Empa-Direktor Louis Schlapbach und ETH-Professor Marcus Textor auch zwei prominente Vertreter aus dem ETH-Bereich.

Informationen zur Stiftung finden sich unter www.rms-foundation.ch

TREFFPUNKT

DER ETH ALUMNI-JUBILÄUMSBALL



Hier im Schiffbau Zürich findet am 23. April der ETH Alumni-Ball 2005 statt.

Er ist erst drei Jahre alt, und schon hat er sich im Umfeld der ETH zu einem Anlass der besonderen Art etabliert: der ETH Alumni-Ball. Das zeigt die stetig zunehmende Zahl der Ballgäste und der über die Alumni- und ETH-Welt hinaus wachsende Bekanntheitsgrad des Anlasses.

Der Alumni-Ball im Jubiläumsjahr der ETH findet am Samstag, 23. April 2005, in der Schiffbauhalle des Schauspielhauses Zürich statt. Der ursprünglich angekündigte Festort im Hotel Uto Kulm auf dem Üetliberg musste aus transporttechnischen Gründen abgesagt werden.

Detaillierte Informationen zum ETH Alumni-Ball werden in wenigen Wochen auf der Website der ETH Alumni-Vereinigung veröffentlicht.

ETH Business-Events 2005

Für die Alumni Business-Events im ETH-Jubiläumsjahr 2005 konnten wieder fünf namhafte Persönlichkeiten gewonnen werden. Folgende Daten und Namen stehen schon heute fest:

Dienstag, 8. Februar 2005

Thierry Lalive d'Epinay, CEO SBB (Lunch)

Dienstag, 22. März 2005

Jürg Witmer, CEO Givaudan Suisse AG (Dinner)

Donnerstag, 12. Mai 2005

Walter B. Kielholz, Präsident des Verwaltungsrates CS Group (Dinner)

Mittwoch, 15. Juni 2005

Jakob Kellenberger, Präsident IKRK (Lunch)

Donnerstag, 20. Oktober 2005

Rudolf Fischer, CEO CableCom (noch offen)

Die genauen Titel der Referate stehen noch nicht bei allen Referenten fest. Genauere Informationen zu den Referenten und zu den einzelnen Events werden in den kommenden Wochen auf der Website der ETH Alumni-Vereinigung veröffentlicht.

Da die Platzzahl beschränkt ist, waren wir auf Grund der regen Nachfrage schon gezwungen, Gäste auf eine Warteliste zu setzen bzw. abweisen zu müssen. Die stetig steigende Zahl von Teilnehmerinnen und Teilnehmern freut uns natürlich sehr und bestätigt, dass die ETH Alumni-Business-Events sich zunehmender Beliebtheit erfreuen. Allen, die auf Nummer sicher gehen wollen, empfehlen wir deshalb, die Plätze rechtzeitig über unser elektronisches Anmeldeformular zu reservieren: www.alumni.ethz.ch/events. Anmeldungen für die Business-Events im Jahr 2005 sind bereits möglich. Wir sehen vor, zukünftig alle Anmeldungen umgehend zu bestätigen und im Voraus zu berechnen. Nach wie vor versenden wir einen Reminder per E-Mail kurz vor dem Event.

Rückmeldungen von Business-Events-Besuchern sind uns immer willkommen. Richten Sie diese an die Geschäftsstelle der ETH Alumni-Vereinigung, wo Sie auch jederzeit Antworten auf Ihre Fragen erhalten.

Alumni-Anlässe zum ETH-Jubiläum

22./23. April 2005

Alumni-Tag (home-coming-day)

23. April 2005

Delegiertenversammlung der ETH Alumni-Vereinigung

23. April

Alumni-Jubiläumsball

Alumni-Studienreisen

14.–20. Mai 2005

Istanbul mit Werner van Gent
Geschichte, Kultur, Politik und Wirtschaft

4.–12. Juni 2005

Azoren mit Thomas Bucheli (ETH Alumnus)
Meteorologie, Geografie, Ökologie, Natur und kulinarische Höhepunkte

3.–7. Oktober 2005

Barcelona mit Axel Simon (ETH Alumnus)
Brennpunkt des aktuellen Architekturge-schehens

Änderungen vorbehalten. Detaillierte Beschreibungen und Anmeldemöglichkeit zu den Reisen finden Sie auf der ETH Alumni-Website www.alumni.ethz.ch/

Peter Fischer

ETH Alumni-Kommunikation

ETH Alumni

Vereinigung der Absolventinnen und Absolventen der ETH Zürich,
ETH Zentrum, 8092 Zürich,
Tel. +41 1 632 51 00, Fax +41 1 632 13 29,
info@alumni.ethz.ch,
www.alumni.ethz.ch



ALSTOM

Bewegung schafft Neues

**Mit Ihrer Energie erzeugen wir Energie, weltweit!
ALSTOM bietet Raum für Innovation und Entwicklung.**

Wir bleiben nicht stehen!

ALSTOM, der globale Spezialist auf den Infrastrukturmärkten Energie und Transport.

www.ch.alstom.com

