

À JOUR

Nr. 1/19 | März/Mars 2019

www.svc.ch

Rückblick Generalversammlung 2018

→ Seite 11 → Page 23

Das 1. Wort des neuen Präsidenten

→ Seite 3 → Page 20

Neue Vorstandsmitglieder gesucht

→ Seite 5 → Page 22

Mehr über die gerichtete Evolution
von Enzymen und Proteinen

→ Seite 6

Investigation of the molecular
weight distribution of endotoxins

→ Page 16

Alina und Conrad
sind den
Mikroorganismen
auf der Spur.

Inhalt

<i>Deutsch</i>	SVC	Das Wort des Präsidenten	3
		Neues Vorstandsmitglied stellt sich vor / Lohnumfrage	4
		Neue Vorstandsmitglieder gesucht	5
	Consulting & Education	Gerichtete Evolution von Enzymen und Proteinen – Der Nobelpreis für Chemie 2018	6–8
		Influencing factors on quantification using internal and external standards in NMR spectroscopy	9–10
Kinderseiten – Das Rennen um die Forschermedaille		12–13	
Networking	GV 2018 am 26. Oktober 2018 – die Sache mit den tanzenden Männchen	11	
<i>English</i>	Consulting & Education	Synthesis and scale-up of a pinene pyrimidine type ligand	14–15
		Investigation of the molecular weight distribution of endotoxins	16–19
<i>Français</i>	SVC	Le mot du président	20
		Un nouveau membre du comité se présente / Enquête sur les salaires	21
		Poste vacant au comité	22
	Networking	AG 2018 le 26 octobre 2018 – la chose avec les hommes dansants	23



Liebe Leserin, lieber Leser, ich freue mich, Sie zu begrüßen

In der ersten Ausgabe des À JOUR 2019 finden Sie das erste Wort des neuen SVC-Präsidenten Marc Bürgi, welcher seit Januar 2019 neu im Amt ist. Unser neuer Vorstandskollege Tobias Meier stellt sich und sein Projekt für 2019 vor. Ebenfalls finden Sie drei spannende Diplompriisartikel über Pinen Pyrimidin Typ Liganden, Bestimmung der Molekulargewichtsverteilung von Endotoxinen mittels SEC-MS und über NMR.

Zudem finden Sie einen sehr spannenden Artikel, welcher die Arbeiten der drei Forscher zusammenfasst, welche 2018 den Nobelpreis für Chemie erhalten haben. Wenn Sie mehr darüber erfahren wollen, dann lesen Sie weiter. Eine spannende Lesezeit wünscht Ihnen

Ihre Chefredakteurin
Miriam Arzola Cuba-Iten

Impressum

Das À JOUR erscheint zweimal jährlich als offizielles Bulletin des SVC/À JOUR parait deux fois par an

Schweizerischer Verband diplomierter Chemiker FH/Association suisse des chimistes diplômés HES

Redaktion À JOUR

CH-4000 Basel

www.svc.ch

Chefredakteurin/Rédacteur en chef: Miriam Arzola Cuba-Iten; redaktor@svc.ch

Übersetzungen/Traduction: Yves Santa Eugenia

Nächste Ausgabe / Prochain numéro : September / septembre 2019; Redaktionsschluss / Clôture de la rédaction: 29. Juli / juillet 2019

Nachdruck von Texten nur unter Quellenangabe/Pas de publication des textes sans source d'information

Verantwortlich für den fachlichen Inhalt sind die Autoren der Artikel/Les auteurs des articles sont responsables du contenu spécialisé

Die Einteilung der Sprachen erfolgte nach dem Alphabet/La répartition des langues se fait selon l'alphabet

In manchen Texten wird nur die männliche Anrede verwendet; dies dient dem Lesefluss und soll niemanden diskriminieren/

Dans les textes, seule le genre masculin est utilisé: cela contribue à une meilleure lisibilité et nul ne doit y voir une quelconque discrimination

Beiträge und Feedbacks sind erwünscht. Es besteht jedoch kein genereller Anspruch auf Abdruck./

Les commentaires et les feedbacks sont les bienvenus. Il n'y a toutefois aucune obligation générale de publication.

Titelbild/image de couverture: humaner Antikörper/anticorps humain

Das Wort des Präsidenten



Bildquelle: Marc Bürgi

Liebe SVC-Mitglieder

Für das Vertrauen in den neuen Vorstand sowie in mich als neuen Präsidenten danke ich Ihnen herzlich. Die uns aufgetragene Aufgabe ist uns nicht nur eine Freude, sondern auch eine verantwortungsvolle Pflicht. Für das neue Jahr haben wir vom Vorstand einiges vor. Es ist unser erklärtes Ziel, unseren seit mittlerweile über 70 Jahre existierenden Berufsverband in eine moderne und nachhaltige Zukunft zu führen.

Eines unserer ersten Ziele ist, dass der SVC für alle naturwissenschaftlichen Fachhochschulabgängerinnen und Fachhochschulabgänger die erste Wahl eines Berufsverbandes ist. Dazu bieten wir unser Netzwerk und unsere Erfahrung an, so

dass ein erfolgreiches Studium und ein erfolgreicher Berufseinstieg auch gelingen. Dementsprechend wollen wir den SVC bei den Schweizer Fachhochschulen entsprechend positionieren.

Ein weiteres Ziel ist, dass wir für berufstätige Fachhochschulabsolventinnen und Fachhochschulabsolventen aus allen naturwissenschaftlichen Studiengängen weiterhin attraktiv sind und auch bleiben. Dazu wollen wir interessante Weiterbildungsangebote anbieten und für spannende Netzwerkanlässe enger mit Unternehmen zusammenarbeiten.

Um als glaubwürdiger Berufsverband eine starke Standespolitik zu betreiben, werden wir in Zukunft

politisch aktiver werden. Wir werden uns sowohl an den Fachhochschulen und in den Kantonen als auch beim Bund für unseren Berufsstand einsetzen. Wir äussern uns bei wichtigen bildungspolitischen Vernehmlassungen und bauen unser Netzwerk zu den kantonalen und nationalen Parlamentarierinnen und Parlamentarie aus.

Damit uns dies alles auch gelingt, sind wir auf eine strukturelle und personelle Weiterentwicklung unseres Verbandes angewiesen. Wir wollen uns erneuern, und wir wollen wachsen. Deshalb sind uns nicht nur Chemikerinnen HTL und Chemiker FH willkommen, sondern auch jede Pharmatechnologin FH und jeder Biotechnologe FH mit einem Bachelor- oder Masterabschluss.

Nun wünsche ich uns allen noch einmal ein erfolgreiches Jahr 2019. Ich bin überzeugt, dass uns allen bereits ein guter Start gelungen ist, damit wir unsere gemeinsamen und persönlichen Ziele auch erreichen. Dazu wünsche ich uns allen ganz viel Glück.

Im Namen des SVC-Vorstandes

Marc Oliver Bürgi
Präsident

Neues Vorstandsmitglied stellt sich vor

Seit der GV im 2018 bereichert Tobias Meier den SVC-Vorstand mit seinem grossen Engagement.

Autoren: Miriam Arzola Cuba-Iten und Tobias Meier

Liebe SVC-Mitglieder. Seit der letzten GV bin ich Mitglied im Vorstand und möchte daher die Gelegenheit nutzen, mich kurz vorzustellen.



Ich bin 26 Jahre jung und lebe schon fast mein ganzes Leben in Dietikon ZH und beruflich arbeite ich als Entwicklungsschemiker bei der Sika Technology AG. Innerhalb meiner

Tätigkeit bin ich primär dafür verantwortlich, neue 2-Komponenten-Klebstoffe für die Verklebung von Windturbinenblättern zu entwickeln. In meiner täglichen Arbeit habe ich nebst meiner F&E-Rolle auch eine Projektleitertätigkeit, in der ich meine neu entwickelten Produkte und Technologien vom Laboransatz in die Produktion und final an unseren Kunden bringe. Diese Fähigkeiten werden mich in Zukunft dabei unterstützen, innerhalb des SVC die Lohnstudie 2019 durchzuführen.

Ausbildung

Ursprünglich habe ich eine Lehre als Chemielaborant bei der Novartis AG in Basel gemacht. Während dieser Zeit hatte ich einen Einblick in die Forschungsabteilung und durfte diverse Synthesen durchführen. Zusätzlich dazu war ich auch eine Zeitlang in der Prozessoptimierung tätig.

Nach meiner Lehrzeit habe ich mich dazu entschlossen, ein Studium in Chemie an der ZHAW in Wädenswil zu absolvieren. Meine Bachelorarbeit bestand darin, katalysierte Systeme zur Bildung von C-C-Verknüpfungen zu untersuchen.

Hobbys

Früher war ich aktiv beim Cevi Dietikon mit dabei, in welchem wir viele Freizeitaktivitäten für Kinder und Jugendliche geplant und durchgeführt haben. Mittlerweile bin ich dort Passivmitglied geworden und Tauchen ist mein neues Hobby. Dabei trifft man mich zu jeder Jahreszeit meistens im Zürich- oder Walensee an, welche beide mit dem Auto gut von mir daheim zu erreichen sind. Bei schönem Wetter gehe ich gerne wandern, und weil ich ein geselliger Mensch bin, treffe ich mich gerne mit Freunden und Verwandten.

Lohnumfrage

Die Planung der Lohnumfrage 2019 ist in vollem Gange.

Autor: Tobias Meier

Liebe SVC-Mitglieder

Nach drei Jahren ist es wieder soweit und der SVC möchte die Lohnumfrage erneut durchführen. Die Vorbereitungen laufen im Hintergrund schon auf Hochtouren und die Umfrage wird im Sommer für alle Mitglieder aufgeschaltet. Bei der letzten Umfrage hat sich gezeigt, dass das elektronische Ausfüllen der Umfrage mit über 90% sehr beliebt ist, und aus diesem Grund hat sich der Vorstand dazu entschlossen, auf eine flächendeckende Verteilung der Papierfra-

gebögen zu verzichten. Für alle diejenigen, welche dennoch auf das gute alte Papierformat setzen möchten, wird es eine entsprechende Papier-Alternative geben. Die Umfrage ist wie immer absolut anonymisiert und die gewonnenen Erkenntnisse werden nach der Auswertung im Herbst an der GV vorgestellt. Anschliessend ist die Umfrage in elektronischer Form als PDF auf der SVC-Webseite erhältlich. Für SVC-Mitglieder selbstverständlich gratis!

Die Lohnumfrage soll für unsere Mitglieder als Werkzeug zur Orientierung dienen, sowohl für Arbeit-



nehmer als auch für Arbeitgeber. Die Mitgliederbeteiligung bei der letzten Umfrage lag bei knapp 24%, und dieses Jahr wollen wir versuchen, diesen Wert zu übertreffen, um eine möglichst gute Aussage für unsere Mitglieder machen zu können.

Wir freuen uns über eine grosse Beteiligung und bedanken uns schon im Voraus für euer Zutun.

Euer SVC-Vorstand!



Der Schweizerische Verband Dipl. Chemiker FH (SVC) ist seit über 70 Jahren der einzige Berufsverband für FH-Absolventinnen und FH-Absolventen aller naturwissenschaftlichen Studienrichtungen wie Chemie, Pharmatechnologie, Biotechnologie oder Life Sciences. Der SVC vertritt schweizweit die Interessen dieser FH-Absolventinnen und FH-Absolventen in der Standespolitik, sorgt für eine moderne Aus- und Weiterbildung und baut gleichzeitig unser gemeinsames Netzwerk stetig aus.

Der neue Vorstand hat sich für die nächsten Jahre das Ziel gesetzt, die Stärke und die Sichtbarkeit unseres Berufsstandes gegenüber Partnern wie FH Schweiz, der Politik, der Wirtschaft und der Gesellschaft auszubauen. Aus diesem Grund suchen wir per sofort ein weibliches oder männliches

Vorstandsmitglied, noch studierend oder Absolvent/in

Interessierte können bereits ab der nächsten Vorstandssitzung aktiv mitwirken und sich bei allseitigem Interesse im Herbst an der Generalversammlung 2019 den Mitgliedern zur Wahl stellen.

Aufgabenbeschreibung

- Aktives Vorstandsmitglied des Schweizerischen Verbandes Dipl. Chemiker FH (SVC)
- Aktive Teilnahme an den Vorstandssitzungen (1x pro Quartal) und an den Anlässen
- Verantwortlich für ein Ressort (Lobbying, Consulting & Education oder Networking)
- Verantwortlich für eine administrative Funktion innerhalb der Verbandsleitung
- Enge Zusammenarbeit mit den FH-Delegierten und den anderen Vorstandsmitgliedern

Anforderungsprofil

- Fähig, sich im Vorstand aktiv für die Weiterentwicklung unseres Verbandes einzusetzen
- Interesse, unseren Berufsstand gegenüber Politik, Wirtschaft und Gesellschaft zu vertreten
- Stilsichere Deutschkenntnisse in Wort und Schrift
- Sehr gute Französischkenntnisse in Wort und Schrift von Vorteil
- Verantwortungsbewusste und zuverlässige Persönlichkeit
- Freude an der Zusammenarbeit mit Menschen
- Natürliche Neugierde und Kommunikationsbegabung

Sind Sie an dieser spannenden und abwechslungsreichen Funktion im Vorstand des Schweizerischen Verbandes Dipl. Chemiker FH (SVC) interessiert? Dann freuen sich Ihre zukünftigen Kolleginnen und Kollegen auf Ihre Kontaktaufnahme.

Weibliche Bewerbende oder Bewerbende aus der Westschweiz werden für eine ausgleichende Zusammenstellung des Vorstandes bevorzugt behandelt. Bei Fragen steht unser Präsident Marc Oliver Bürgi telefonisch (079 750 67 62) sehr gerne zur Verfügung.



Chemie, Life Sciences & Biotechnologie

Marc Oliver Bürgi | Präsident | marc.buergi@svc.ch
<https://www.svc.ch> | Chemie, Pharmatechnologie und Biotechnologie



Gerichtete Evolution von Enzymen und Proteinen – Der Nobelpreis für Chemie 2018

Mit dem Nobelpreis für Chemie wurden 2018 drei Forscher ausgezeichnet¹: Der Preis ging zur Hälfte an Frances H. Arnold (USA) für die Herstellung von Enzymvarianten mittels gerichteter Evolution; die zweite Hälfte ging zu gleichen Teilen an George P. Smith (USA) für die Entwicklung des Phagen-Display, sowie Gregory P. Winter (UK) für die Entwicklung einer neuen Art von Medikamenten, den therapeutischen Antikörpern.

Autorin: Katrin Hecht

Enzyme – Biologie und Chemie treffen aufeinander

Frances H. Arnold war schon früh an nachhaltigen und umweltfreundlichen Technologien interessiert und begann mit Enzymen zu arbeiten, um diese in chemischen Synthesen als Biokatalysatoren einzusetzen oder zur Herstellung von Biotreibstoffen zu nutzen. Enzyme sind Proteine, welche chemische Reaktionen in Lebewesen katalysieren. Sie tun dies mit hoher Spezifität, in wässrigen Lösungsmitteln, ohne Schwermetalle, hohen Druck oder Temperaturen. Der Nachteil ist, dass sie in organischen Lösungsmitteln oder unter industriellen Bedingungen nicht oder nur bedingt aktiv sind. Ihre Einsatzmöglichkeiten in der chemischen und pharmazeutischen Industrie sind somit zunächst limitiert.

Proteine bestehen aus Ketten unterschiedlicher Länge, welche sich aus 20 natürlichen Aminosäuren zusammensetzen. Die chemischen Eigenschaften der einzelnen Aminosäuren, ihre Abfolge sowie die dreidimensionale Anordnung dieser Ketten bestimmen die spezifischen Eigenschaften von Proteinen und Enzymen. Arnold versuchte zunächst, wie viele ihrer Kollegen, mittels rationaler Ansätze einzelne Aminosäuren gezielt zu verändern, um

Aktivität und Stabilität eines Enzyms an neue Reaktionsbedingungen anzupassen. Sie musste aber schon bald einsehen, dass die Anzahl möglicher Veränderungen schlichtweg zu gross war. Pro Position in einer Proteinkette gibt es 20 Möglichkeiten. Die sich daraus ergebenden Kombinationen sind schon bei kleinen Enzymen von einer Grösse von etwa 300 Aminosäuren enorm (20^{300}). Vorteilhafte Mutationen waren selten, für grosse Teile der Proteinstruktur keine offensichtliche Funktion ersichtlich².

«Enzyme sind das Ergebnis von Evolution, nicht Design»³

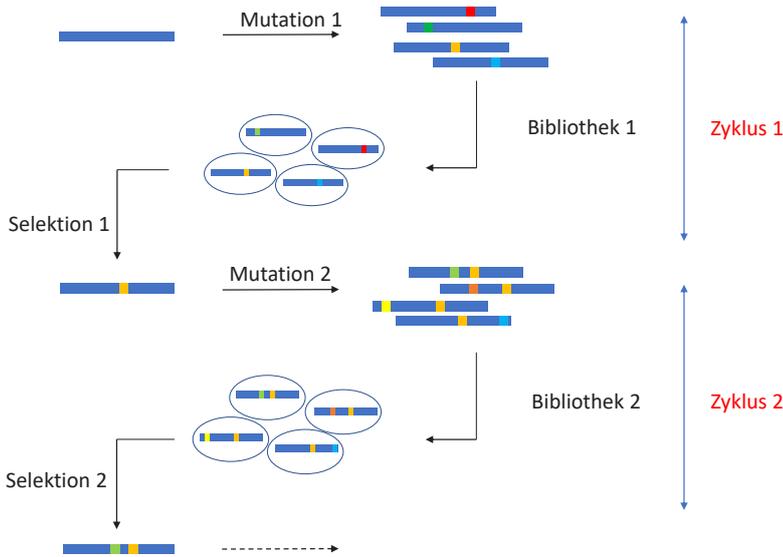
Manfred Eigen hatte 1984 in einer theoretischen Abhandlung am Beispiel der Replikation von Einzelstrang-RNA darüber philosophiert, wie die Aktivität der beteiligten Replikase mittels einer Abfolge von mehreren Zyklen von Mutation und Selektion verbessert werden könnte. Frances Arnold setzte dies erstmals im Labor um. In Anlehnung an die natürliche Evolution, bei der kleine Veränderungen im Genom bei veränderten Umweltbedingungen einen individuellen Vorteil darstellen können, entwickelte sie am Model des Enzyms Subtilisin E ihre Methode der «gerichteten Evolution»¹.

Subtilisin E ist eine Protease mit einem Molekulargewicht von 27 kD und in polaren Lösungsmitteln nur gering aktiv. Das Enzym wurde mit *Bacillus subtilis* produziert. Bakterielle Kolonien, welche aktives Enzym produzieren, können auf Agarplatten, welche 1% Casein enthalten, an Hand eines klaren Hofes um die Kolonie identifiziert werden. In Zyklen von Mutation und Selektion wurden Varianten des Enzyms entwickelt, welche im polaren Lösungsmittel Dimethylformamid (DMF) aktiv sind (Prinzip der Methode, Abb. 1). Arnold mutierte zunächst das entsprechende Gen zufallsbasiert mit-

tels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), indem sie eine der vier Basen in geringerer Menge vorlegte. Die mutierten Gene wurden in Bakterien kloniert. Aus diesem Pool von Mikroorganismen, einer sogenannten «Bibliothek», in welcher einzelne Bakterienzellen je eine Variante des Enzyms produzieren, konnte mittels Selektion auf Agarplatten in Gegenwart von DMF ein Klon isoliert werden, welcher eine Variante von Subtilisin E herstellte, die in 10% DMF 3.3x mehr katalytisch aktiv war als das ursprüngliche Enzym. Das Gen, welches für dieses Enzym kodiert, wurde wieder zufällig mutiert und benutzt, um eine zweite «Bibliothek» zu konstruieren. So wurde eine Enzymvariante mit 9x besserer katalytischer Aktivität in 10% DMF identifiziert, welche eine zweite Mutation aufwies. Beide Mutationen waren unerwartet. Arnold spekulierte, dass durch eine Abfolge von mehreren derartigen Zyklen – zufällige Mutation und gezielte Selektion – Enzymvarianten aufgespürt werden könnten, deren verbesserte Eigenschaften durch Kombinationen von Mutationen bestimmt werden, welche nicht vorhersagbar waren⁴. In einer weiteren Veröffentlichung ist die Optimierung der Methode beschrieben. Ausgehend von einer Variante von Subtilisin E mit 4 Mutationen konnte in drei Zyklen gerichteter Evolution eine neue Variante mit weiteren sechs Mutationen selektioniert werden. Diese war in 60% DMF 256x effizienter als das Wildtyp-Enzym; die Effizienz in 60% DMF war vergleichbar mit der des nicht-mutierten Enzyms in wässriger Lösung⁵. Die Mutationen waren nicht additiv, lagen in Loops um das aktive Zentrum und der Substratbindungsstelle und ihr Effekt war so nicht absehbar gewesen.

Gerichtete Evolution

Drei Komponenten sind entscheidend



Bildquelle: Konrad Hecht

Abbildung 1: Das Prinzip «gerichtete Evolution»

Gerichtete Evolution basiert auf einer Abfolge von Zyklen von Mutation und Selektion. In ein Gen (blau), welches z.B. für ein Enzym kodiert, werden an verschiedenen Stellen zufällig Mutationen (bunt angedeutet) eingefügt. Die mutierten Gene werden in Bakterien eingeschleust. Jede Zelle in dieser «Bibliothek» stellt eine bestimmte Variante des Enzyms her. Mit einer geeigneten Selektionsmethode kann man die Aktivität dieser Enzyme testen. Aus Klonen, welche interessante Varianten eines Enzymes produzieren, wird das entsprechende Gen isoliert, erneut mutiert und eine neue Bibliothek konstruiert. Die Zyklen werden wiederholt, bis z. B. ein Enzym für eine bestimmte Reaktion optimiert wurde.

Cytochrom C aus *Rhodothermus marinus*, konnten nach wenigen Runden gerichteter Evolution Enzyme identifiziert werden, welche die Bildung von Kohlenstoff-Silizium bzw. Kohlenstoff-Bor-Bindungen katalysieren. Beide Bindungstypen sind aus biologischen Systemen bisher nicht bekannt. Das neue Enzym für die Kohlenhydrat-Silizium-Bindung hat eine Umsatzrate, welche 15x höher ist als für den besten bisher bekannten nicht-enzymatischen Katalysator. C-Si-Bindungen sind in der medizinischen Chemie, für Kontrastmittel oder Elastomere von Nutzen. Eine nächste Herausforderung war es, Enzyme zu finden, welche Reaktion katalysieren, die weder aus der synthetischen Chemie noch der Natur bekannt sind. Mit den Alken-Anti-Markovnikov Oxygenasen (aMOx), welche enantioselektiv prochirale Alkene in chirale anti-Markovnikov-Carbonylverbindungen umwandeln, ist auch dies inzwischen gelungen. Die so hergestellten Produkte lassen sich mit herkömmlichen (Bio-)Katalysatoren funktionalisieren und zur Produktion wertvoller Chemikalien nutzen³.

Frances H. Arnold wurde 1956 in Pittsburgh (USA) geboren. Sie studierte Maschinenbau und Raumfahrttechnik an der University of Princeton (USA). Interessiert an neuen, umweltfreundlichen Technologien, beschäftigte sie sich zunächst mit Solartechnik, wandte sich aber dann der Gentechnik zu und promovierte an der University of California, Berkeley (USA) in Chemical Engineering. Sie ist derzeit Linus Paulus Professor of Chemical Engineering, Bioengineering and Biochemistry am California Institute of Technology, Pasadena (USA) und nutzt gerichtete Evolution zur Entwicklung von Enzymen zur Erzeugung alternativer Energiequellen und der nachhaltigen Produktion von chemischen Substanzen.

für den Erfolg einer «*in-vitro*-Evolution»: Ein geeignetes Ausgangsenzym mit zumindest minimaler Aktivität, eine effiziente Screeningmethode – «man findet nur, nach was man sucht»² und eine «Bibliothek», welche die genetischen Enzymvarianten möglichst umfassend abdeckt. Die Strategie bestand darin, in kleinen Schritten vorzugehen und sequenziell eine Aminosäure pro Zyklus auszutauschen. In der Natur wird Vielfalt nicht nur durch Mutation einzelner DNA-Basen innerhalb eines Gens erhöht, sondern auch durch den Austausch von Genfragmenten. William Stemmer, ein holländischer Wissenschaftler (1957–2013), griff Letzteres auf und entwickelte in der Folge das sogenannte «DNA shuffling». Dazu werden Gene, welche für unterschiedliche Proteine kodieren, zerschnitten und neu zusammengesetzt. Varianten mit nützlichen Mutationen kumulieren auf diese Weise in einer «Bibliothek».²

Neue Reaktionsmechanismen – neue Bindungsaktivitäten

In weiteren Arbeiten haben Arnold und ihre Mitarbeiter Enzyme für verschiedene Fragestellungen entwickelt. Sie nutzten dazu eine besondere Eigenheit von Enzymen, deren Promiskuität. Alle Enzyme katalysieren bestimmte Reaktionen mit sehr hoher Spezifität, besitzen aber das Potential, mit sehr geringer Umsatzrate auch Nebenreaktionen zu katalysieren. Diese geringe Aktivität kann genutzt und mittels gerichteter Evolution verbessert werden. So wurden ausgehend von Cytochrome P450 Oxidoreduktasen Enzyme entwickelt, welche chemische Reaktionen katalysieren, für die bisher in der Natur keine Enzyme gefunden wurden: zur Cyclopropanierung, ein wichtiger Reaktionsschritt in der Herstellung von «Levomilnacipran», einem Antidepressivum, für Nitren-Transferreaktionen oder intermolekulare benzyliche C-H Aminierung. Ausgehend von einem Hämprotein,

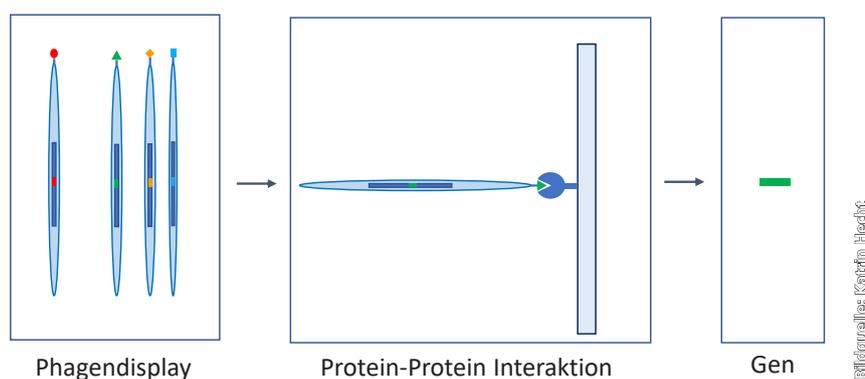


Abbildung 2: Phagen-Display – Identifikation von Bindungspartnern und deren kodierender DNA

Beim Phagen-Display werden Genfragmente so in ein Phagen-genom integriert, dass die kodierten Proteine als Teil eines Oberflächenproteins des Phagen präsentiert werden. Man kann Phagenbibliotheken benutzen, um Phagen herauszufischen, die ein Peptid auf der Oberfläche haben, welches zu einem bestimmten Rezeptor passt. Das dazugehörige Gen kann aus dem Phagen-genom isoliert werden. Phagen-Display erlaubt es somit, über eine Protein-Protein-Interaktion an genetische Informationen zu kommen.

Bildquelle: Katrin Hecht

Der Kreis schliesst sich – Grüne Chemie

Arnolds Ziel zu Beginn ihrer wissenschaftlichen Karriere war die Produktion von erneuerbarer Energie. Hier schliesst sich der Kreis: Ihre Forschungsgruppe hat eine Methode entwickelt, um aus einfachen Zuckermolekülen Isobutanol herzustellen, einen Ausgangsstoff für die Produktion von biologischen Treibstoffen. Auch hier spielte gerichtete Evolution eine Rolle. Der Stoffwechselweg zur Biosynthese von Isobutanol war in *E.coli*-Zellen kloniert worden. Ein Problem war jedoch, dass zwei Enzyme vom Kofaktor NADPH abhängig waren, die *E.coli*-Zellen bei normalem Wachstum mittels Glykolyse aber NADH produzieren. Arnold und ihren Mitarbeitern gelang es mittels gerichteter Evolution, die Kofaktorabhängigkeit der beiden Enzyme zu NADH abzuändern. Dies ermöglicht es, rekombinante *E.coli*-Zellen zur Biosynthese von Isobutanol zu nutzen¹.

Phagensdisplay

George P. Smith arbeitete mit Bakteriophagen, Viren, welche Bakterien infizieren und diese zu ihrer eigenen Vermehrung benutzten. Es gelang ihm, DNA-Bruchstücke so in das Phagen-genom zu integrieren, dass das entsprechende Peptid als Teil eines Oberflächenproteins auf der Phagenkapsel angeordnet wird («Phagen-Display»)⁶. Mit einem Antikörper oder einem anderen Rezeptor kann man aus einem Pool von Phagen diejenigen fischen, welche ein daran bindendes Peptid auf der Oberfläche

tragen. Das entsprechende DNA-Fragment kann aus dem Phagen-Genom isoliert werden (Abb. 2). Damit war es gelungen, einen Phänotyp direkt mit einem Genotyp zu verknüpfen¹.

Antikörperbasierte Medikamente

Gregory P. Winter entwickelte die Methode des Phagen-Display weiter. Er nutzte ein modifiziertes Phagensystem, in welchem längere DNA-Fragmente kloniert werden konnten, um diejenigen Teile von (humanen) Antikörpern auf der Oberfläche der Phagen zu exponieren, welche für die Bindung zu einem Antigen wichtig sind⁷⁻⁸. Aus diesen Phagenbibliotheken lassen sich Phagen isolieren, welche ein Antikörperfragment präsentieren, an die ein bestimmtes Zielprotein bindet. Mittels gerichteter Evolution kann die Bindung zwischen Antikörper und Protein kontinuierlich verbessert werden. Die genetische Information des korrespondierenden Gens wird zur Herstellung von humanen Antikörpern benutzt. «Adalimumab» ist ein erstes derartiges Medikament und wird zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten eingesetzt. Der therapeutische Antikörper bindet das Zytokin TNF- α und verringert dadurch Entzündungsreaktionen.¹

Ausblick

Mit dem Nobelpreis für Chemie 2018 wurde die Entwicklung neuer wissenschaftlicher Methoden ausgezeichnet, welche auf den Grundlagen der Evolution basieren. Damit können Enzyme (Biokatalysatoren) entwickelt wer-

George P. Smith wurde 1941 in Newark (USA) geboren. Er studierte am Haverford College, Pennsylvania (USA) und promovierte an der Harvard University, Cambridge (USA). Er ist Professor Emeritus der University of Missouri, Columbia (USA).

Sir Gregory P. Winter wurde 1951 in Leicester (UK) geboren. Er studierte und promovierte an der University of Cambridge (UK). Er ist Research Leader Emeritus des MRC Laboratory for Molecular Biology, Cambridge (UK).

den, welche effiziente und umweltfreundliche Alternativen zur chemischen Katalyse sein können. Mehr als 60 therapeutische Antikörper werden im Augenblick klinisch getestet und bieten eine neue Möglichkeit, Krankheiten zu behandeln.

Dr. Katrin Hecht
CCBIO, Einsiedlerstrasse 31
8820 Wädenswil
katrin.hecht@zhaw.ch

Referenzen:

1. Press release: *The Nobel Prize in Chemistry 2018*. Accessed Fri. 25 Jan 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/press-release/>
2. Arnold, F. H., *Design by directed evolution*. *Accounts Chem. Res.* **1998**, 31 (3), 125–131.
3. Arnold, F. H., *Directed Evolution*:

- Bringing New Chemistry to Life. Angew. Chem.-Int. Edit.* **2018**, 57 (16), 4143–4148.
4. Chen, K.; Arnold, F. H., *Enzyme Engineering for Nonaqueous Solvents: Random Mutagenesis to Enhance Activity of Subtilisin E in Polar Organic Media. Bio/Technology* **1991**, 9 (11), 1073–1077.
5. Chen, K.; Arnold, F. H., *Tuning the activity of an enzyme for unusual environments: sequential random mutagenesis of subtilisin E for catalysis in dimethylformamide. Proceedings of the National Academy of Sciences* **1993**, 90 (12), 5618–5622.
6. Smith, G., *Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. Science* **1985**, 228 (4705), 1315–1317.
7. McCafferty, J.; Griffiths, A. D.; Winter, G.; Chiswell, D. J., *Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. Nature* **1990**, 348 (6301), 552–554.
8. Marks, J. D.; Hoogenboom, H. R.; Bonnert, T. P.; McCafferty, J.; Griffiths, A. D.; Winter, G., *By-Passing Immunization – Human antibodies from V-Gene Libraries displayed on phage. J. Mol. Biol.* **1991**, 222 (3), 581–597.

Influencing factors on quantification using internal and external standards in NMR spectroscopy



Bildquelle: Christoph Stocker

Mein Name ist Christoph Stocker, ich bin 26 Jahre alt und habe 2015 meinen Bachelor Studium in Life Sciences an der FHNW in Muttenz begonnen. Den Abschluss habe ich dann dieses Jahr erfolgreich geschafft.

Im Zuge der Diplomfeier erhielt ich den Diplompreis von der SVC für eine hervorragende Bachelorarbeit. Dies war unerwartet, hat mich aber sehr erfreut.

Im September habe ich nun meinen Masterstudiengang an der FHNW begonnen. Ich freue mich auf die lehrreiche Zeit im Studium und was die Zukunft noch mit sich bringt. Meine Bachelor-

arbeit handelte von den Einflussfaktoren auf die Quantifizierung mittels NMR-Spektroskopie. Die Arbeit durfte ich in Fällanden bei der Firma Bruker absolvieren.

Autor: Christoph Stocker

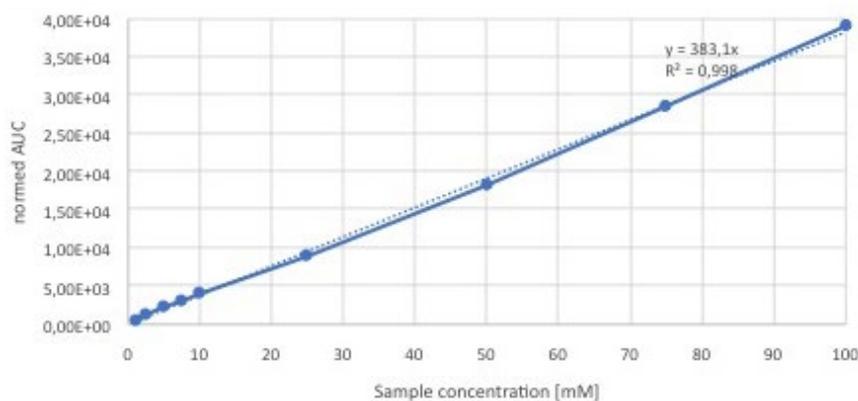
Die NMR-Spektroskopie erfuhr in den letzten Jahren einen Aufschwung in der Verwendung als quantitative Methode. Sie bietet gegenüber anderen quantitativen analytischen Methoden diverse Vorteile. Zum einen ist dies eine zerstörungsfreie Methode, welche es z.B. ermöglicht, mit Zwischenprodukten nach erfolgter Analyse die Synthese weiterzuführen. Zum anderen ist es eine schnelle und einfache Methode zur Quantifizierung, da dafür keine Erstellung von Kalibrationsgeraden von Nöten ist. Ausserdem kann als Referenzstandard eine andere Substanz als der Analyt selbst verwendet werden^[1].

Basierend auf der PULCON-Methode^[2] wird beim externen Standard die Referenzsubstanz in einem separaten Proberöhrchen gemessen. Dies bietet den Vorteil, dass die Probe nicht mit der Referenzsubstanz verunreinigt wird. Verglichen mit dem internen Standard wird dabei aber eine tiefere Präzision

erreicht. Des Weiteren kommen Störgrössen dazu, welche auf die interne Quantifizierung keinen Einfluss haben. Zum einen wäre da die Wasseraufnahme oder Verdampfung des Lösungsmittels zu nennen, was einen signifikanten Einfluss auf das quantitative Resultat haben kann. Ausserdem können bei Verwendung unterschiedlicher Parametereinstellungen zwischen der Messung von Analyt- und Referenzspektrum Fehler entstehen. Grundsätzlich sollten daher Referenz- und Analytspektren immer mit den gleichen Parametereinstellungen gemessen werden, um eine maximale Präzision zu erreichen.

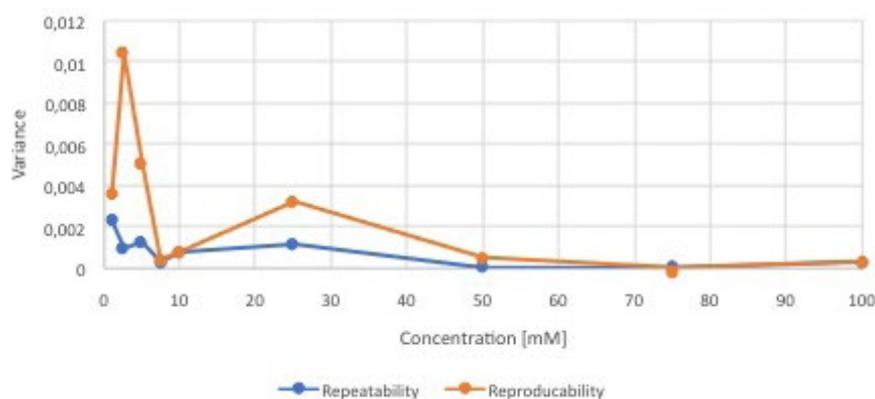
Die externe Quantifizierung wird vor allem angewendet, wenn schnelle Konzentrationsabschätzungen durchgeführt werden sollen. Dabei ist ein Konzentrationsfehler von 10 bis sogar 20% für einige Anwender vollkommen akzeptabel.

Die Präzision von quantitativen Analysen mittels NMR ist von zahlreichen Faktoren und Parametern abhängig, was in der Vergangenheit noch nicht oder nicht ausreichend untersucht wurde. In meiner Bachelorarbeit habe ich wichtige Parameter, welche die Quantifizierung beeinflussen, untersucht. Das übergeordnete Ziel war



Bildquelle: Christoph Stodter

Abbildung 1: Auftragung der normierten Integrale gegen die Probenkonzentration von Spektrometer 1. Die Abbildung zeigt das normierte Integral (normiert mit dem Receiver gain, der Anzahl Scans und der Anzahl Kerne des Signals) von Ethylbenzen bei unterschiedlichen Konzentrationen.



Bildquelle: Christoph Stodter

Abbildung 2: Auftragung der Varianz von Repeatability und Reproducibility gegen die Probenkonzentration. Repeatability und Reproducibility wurden mittels der ANOVA gage R&R errechnet.

dabei die Erstellung von Guidelines für die Quantifizierung mittels externem Standard, welche dem Anwender Richtlinien beim Einstellen von diversen Parametern geben sollen, um eine gewünschte Messpräzision zu erreichen.

Für einige Anwender der Quantifizierung mittels NMR-Spektroskopie ist eine kurze Analysezeit sehr wichtig, da teilweise ein hoher Probendurchsatz gemessen werden muss. Andere möchten eine möglichst hohe Präzision bei der Messung erreichen. Ich habe mich während meiner Arbeit vor allem auf die erste Zielgruppe konzentriert, d.h., wie hoch ist die bestmögliche Präzision, die in kurzen

Analysezeiten erreicht werden kann?

Durch die Diversität von unterschiedlichen Spektrometern und der unterschiedlichen Sensitivität, generiert durch unterschiedliche Probenköpfe und Magnetfeldstärken, ist die Präzision einer Messung stark abhängig von dem verwendeten Spektrometer. Dies konnte mit einer statistischen Versuchsreihe gezeigt werden. Dazu wurde auf vier unterschiedlichen Spektrometern eine Probe in neun unterschiedlichen Konzentrationen gemessen. Jede Konzentration wurde jeweils dreimal gemessen (Abb. 1).

Eine ANOVA gage R&R Analyse

zeigte, dass die Repeatability (Varianz zwischen Wiederholungsmessungen) klein im Gegensatz zur Reproducibility (Varianz zwischen Messungen auf unterschiedlichen Spektrometern) ist. Dies ist vor allem für kleine Konzentrationen signifikant (Abb. 2).

Entsprechend der Resultate dieser Analyse ist es deshalb wichtig, mittels einer kurzen Testreihe die Präzision auf dem zu verwendenden Spektrometer zu überprüfen.

Neben der Präzision, welche spektrometerabhängig ist, haben auch andere Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das quantitative Resultat. Diese werden vor allem durch unterschiedliche Relaxationszeiten von unterschiedlichen Analyten generiert. Da die Referenzsubstanz in den meisten Fällen nicht der Analytsubstanz entspricht, und diese unterschiedliche Relaxationszeiten besitzen, kann dadurch ein Fehler entstehen, sofern keine komplette Relaxation für beide Moleküle abgewartet wurde. Um eine Messung innerhalb kurzer Analysezeit durchzuführen, muss dieser Fehler jedoch in Kauf genommen werden.

Unter Berücksichtigung der zuvor ermittelten Resultate konnten mit Verwendung von Analysezeiten unter 15 Minuten quantitative Resultate mit Konzentrationsfehlern unter 6.5 % erreicht werden. Dies entspricht den Anforderungen von einigen Anwendern und ermöglicht damit einen hohen Probendurchsatz mit ausreichender Präzision.

Referenzen:

- [1] Rundlöf, T.; Mathiasson, M.; Bekiroglu, S.; Hakkarainen, B.; Bowden, T.; Arvidsson, T. J. *Pharm. Biomed. Anal.* **2010**, 52 (5), 645–651.
- [2] Gerhard, W.; Dreier, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (8), 2257–2576.

GV 2018 am 26. Oktober 2018 – die Sache mit den tanzenden Männchen



Bildquelle: Simon Giese

Bei herrlichem Herbstwetter trafen sich rund 60 gutgelaunte SVE-Mitglieder am Bahnhof Ziegelbrücke. Die diesjährige GV fand im Glarnerland statt.

Autorin: Gabriela Giese

Mit dem Car der Firma Castell wurden wir zur Firma Proto Chemicals AG (eine Firma der Grünthal Gruppe) in Mitlödi chauffiert. Wir wurden herzlich empfangen. An der frischen Luft mit einem sagenhaften Panorama (man denke an den Nebel über dem Zürichsee) wurde uns die Firma vorgestellt.

Die Freude von Herrn Jochen Schmalfluss war gross, dass unser Besuch mehrheitlich aus Chemikern bestand. Wir wurden in die Entstehung des Schmerzproduktes Tramadol eingeführt. Auf dem Infoblatt, das verteilt wurde, war die ganze Geschichte des Schmerzproduktes Tramadol erzählt. Unter anderem auch die entsprechende Formel. Nun, 2 Personen der «Nicht»-ChemikerInnen stellten fest, dass die unterste Reihe der Formel aussieht, wie eben tanzende Männchen. Ich musste mir das Lachen verkneifen, das sah zu komisch aus...

Anschliessend durften wir die Produktionsstätte besuchen. Wir wurden in 2 Gruppen eingeteilt; Herr

Jochen Schmalfluss und Herr Thomas Häfeli (SVC-Mitglied) führten uns durch die Anlage. Die Glasbehälter und -röhren, der flüssige durchsichtige Stoff, der da rauf und runter floss, fand ich aufregend. Proto Chemicals ist auch um die Natur besorgt. So haben sie eine eigene neue, sehr effektive Wasseraufbereitung.

Nun meldete sich so langsam der Hunger und wir wurden nach Niederurnen gefahren. Das Schlössli thront hoch oben.

Der Aufstieg der 325 Treppentritte zwischen den Rebbergen lohnt sich aber. Wir wurden mit einer herrlichen Aussicht über das Linthal belohnt. Zum feinen Mittagessen mit Fleisch- und Gemüsespiessen vom Grill und einem herrlichen Salatbuffet gab es hiesigen Wein, welcher nicht zu verachten war.

Gut gestärkt ging es an den Abstieg. Mit dem Bus fuhren wir eine kleine Strecke zur Eternit AG (ein Unternehmen der Swisspearl Group AG). Wir wurden von den Herren Wirth, Barbon und Luchsinger begrüsst und durch die Fabrik geführt. Wir staunten ob den vielen Möglichkeiten, was die Eternit AG aus dem Werkstoff alles herstellt und für welche Zwecke die Platten genutzt werden können. Ob Dach, Boden, Solar, Fassade, Innenbau und Brandschutz, grob oder fein, farbig oder naturfarben, alles kann mit den Eternitplatten gebaut werden. Im grosszügig gebauten Ausstellungsraum sind die verschiedenen Platten und ihr Verwendungszweck zu sehen. Zum Schluss wurden wir mit Getränken im obersten Stock bedient. Von der Terrasse aus war gut das Neu und Alt der Fabrikdächer zu sehen.

Schon drängte der Zeitplan uns

zum Car, der uns zur Schokoladenfabrik Läderach in Bilten fuhr.

Wir wurden in 2 Gruppen aufgeteilt und bekamen so Einblick in die Welt feinsten Läderach-Schokolade. Wir entdeckten, woher die Kakaobohnen kommen, wie sie sich anfühlen und wie zerriebene Kakaobohnen schmecken. Daraus wird die Schokoladenmasse hergestellt – die zwar sehr verführerisch aussieht, aber überhaupt nicht süss ist. Zum Schluss gab es aber dann doch noch die feine, süsse Schokolade zu degustieren: weisse, braune und schwarze Schokolade. Alle bekamen einen Konsumationsgutschein, den wir im Laden beim Einkauf einlösen konnten. Bei so gluschtigen Sachen konnte wohl niemand widerstehen und kaufte für die daheim gebliebenen Liebsten (oder für sich selber) etwas ein.

Nun fuhren wir nach Weesen ins Parkhotel Schwert. Die Mitglieder zogen sich zur alljährlichen GV zurück und wir drei Frauen, Brigitte, Dolores und ich, schlenderten durch das Städtchen Weesen und am Ufer entlang des Walensees.

Den Tag liessen wir bei einem feinen Nachtessen ausklingen. Der Bus fuhr die Heimgehwillingen auf den Bahnhof und der Rest diskutierte und fachsimpelte noch eifrig weiter. So ging wieder ein ereignisreicher Tag und die GV 2018 zu Ende.



Bildquelle: Simon Giese

ALINA UND CONRAD

DAS RENNEN UM DIE FORSCHERMEDAILLE



Morgen findet das Rennen statt.

Ja. Und wir wollen gewinnen!

Na klar! Und wie?

Na egal, du kannst das Fahrzeug mitbringen, womit du im Schnee am schnellsten bist.

Und woher weiss ich, was das schnellste ist?



Alle basteln wild und schrauben Teile zusammen. Sie probieren ungewöhnliche Kombinationen aus. Die eigene Seifenkiste soll die schnellste werden. Am Abend gehen sie ihre Fahrzeuge testen.

Einfach ausprobieren! Wenn wir viele verschiedene Dinge ausprobieren, dann ist auch der schnellste Rennwagen dabei!

Wer hätte gedacht, dass der Wagen mit dem Drachen gewinnt!



Warte nur ab, bis Morgen der Wind dreht.

Die Röhre mit Pedalen ist auch sehr schnell. Wie eine Rakete, und das funktioniert immer, mit und ohne Wind und auch im Sommer.



Henriette, ich habe geträumt, dass wir gewinnen und eine Medaille bekommen.



Hurra, gewonnen!

ALFRED NOBEL

PENG!



Wie Frances Arnold?

Wer ist das?

Na, die Ingenieurin, die den Nobelpreis gewonnen hat. Sie hat viele Einzelteile kombiniert und daraus neue Werkzeuge gebaut, die es vorher so nicht gab.

Welches das beste Werkzeug ist, hat sie in einem Wettrennen herausgefunden.

Also, wie wir!

«The 2018 Nobel Prize for chemistry goes to...»



Nicht ganz, aber so ähnlich.

Cool, eine Forschermedaille!

Frances Arnold

Frau Arnold ist Professorin in Kalifornien und arbeitet mit Enzymen. Enzyme (Proteine) sind die Werkzeuge, die sie verbessert hat. Sie hat sozusagen die Natur im Reagenzglas im Labor nachgespielt.

You get what you screen for.



Synthesis and scale-up of a pinene pyrimidine type ligand

Authors: Caitlin Blum, *A. Solea & O. Mamula Steiner

Abstract

The aim of this Bachelor thesis was to synthesise a ligand of the pinene-pyrimidine type. Following the literature procedure, α -pinene (racemate) was chosen as starting material and four synthetic steps out of five have been optimised (see Fig. 2) In the first step the formation in situ of the reactant, NOCl, has been tested but the product, the nitrosochloro-derivate, was obtained with a lower yield (20%) compared to the procedure in which exogenous NOCl is bubbled through the reaction mixture (36%). Optimisation of the step 2 (formation of the pinocarvone oxime) was then performed in which various amines and bases were tested, and the highest yield obtained was 39%. The formation of the isoxazole (step 3) worked well and only the purification by distillation caused a decrease of yield to 48% because of the presence of iodine impurities and the small quantity of product to distil. Step 4 (formation of the enamine aldehyde by hydrogenation) was straightforward (yield 99%).

Introduction

The stereoselective synthesis of coordination compounds is an interesting field which received much attention in the last decades. Some pyridine and bipyridine ligands which were rendered chiral with a natural product such as pinene have already been studied. The chirality of the metal centre in the complexes constructed with these ligands can be predetermined.^[1]

This Bachelor thesis was a part of

an on-going project about the synthesis of a new type of pinene-pyrimidine ligand L (Figure 1, left). This type of ligand offers two bidentate sites rather than just one for the pyridine ligands. The introduction of other coordination sites (i.e. carboxylate group) would allow then the formation of heteronuclear metallic complexes. A transition f metal, such as Eu(III), can bind specifically to the oxygen containing site while a d transition metal, such as Ir(III), can bind to the other site (Figure 1, right). An

in a separate flask by the reaction between the NaNO₂ and HCl followed by the bubbling of the resulting NOCl in the reaction flask. This method giving a yield of about 35% is reproducible but is dangerous as well. Since the harmful NOCl gas has to be transferred from a flask to the other, there is a higher risk to come in contact with it. To decrease this risk, we attempted to apply an in situ reaction. In this case, the NOCl gas is directly formed in the reaction flask. A screening of the reaction

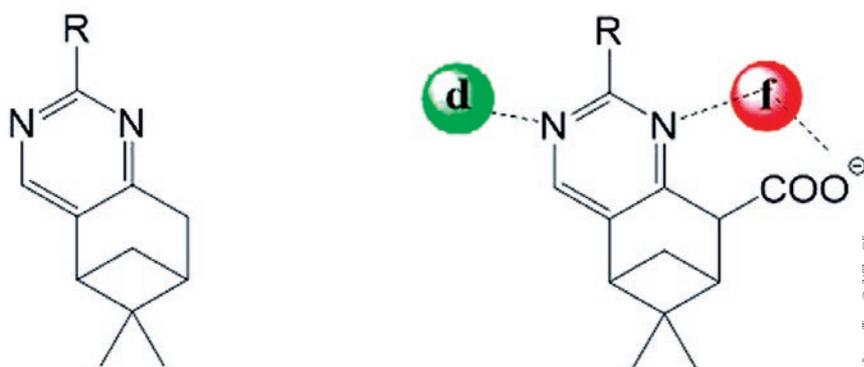


Figure 1: Schematic representation of the Ligand L (left) and its corresponding polymetallic complex (right)

energy transfer could occur between the metals leading to interesting emitting materials^[2].

The synthetic route includes five steps as reported in the literature but previous work in our laboratory has shown that the synthetic steps have to be optimised. For the optimisations, low cost racemate α -pinene has been used as starting material.

Results and discussion

Two procedures were tested for the synthesis of the nitrosochloro-derivate. Firstly, in a method already performed by others in our lab^[3], the NOCl gas was obtained

conditions was performed but the highest yield obtained was about 20% and issues at the reproducibility level were observed.

To increase the low yield reported in literature (about 15%)^[4] for the synthesis of the pinocarvone oxime **P1**, a screening of the reagents (amines and/or bases) and reaction conditions was done. The best result was obtained with pyridine: 39% yield. The purification step still needs to be improved, having the potential to increase the observed yield.

The synthesis of the isoxazole **P2**^[5] proceeds smoothly but the purification by distillation gives better

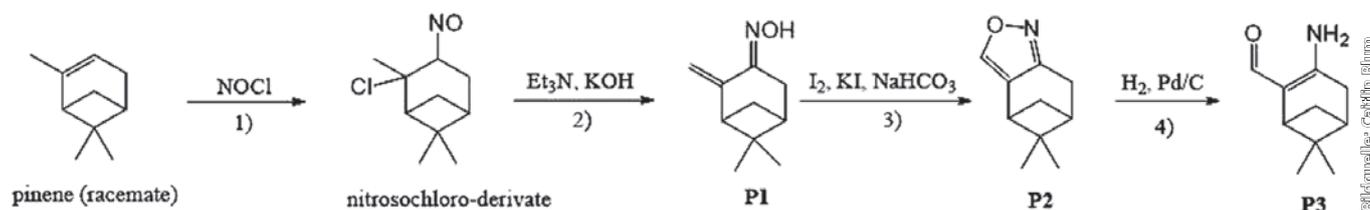


Figure 2: The synthetic scheme for the four successive, optimised steps

results if prior to the distillation, the crude material is washed with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ to remove the remaining iodine. After this new washing step followed by the distillation a yield of 48% was reached.

The hydrogenation of **P2** to obtain the enamine aldehyde **P3** worked as described in the literature [6]. The yield was almost quantitative (99%). However, this is the case only if the starting material (**P2**) does not contain any traces of iodine. The Pd/C catalyst is poisoned by the iodine and the yield decreases dramatically.

Conclusion and perspectives

The precursor **P3** of the ligand L has been prepared at multi-gram

scale. All the four steps involved were optimised. Initial attempts at mg scale to perform the fifth step leading to the final ligand L have been unsuccessful. Further investigations have to be performed for this last step.

References

- [1] T. Bark, M. Düggeli, H. Stoeckli-Evans, A. von Zelewsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2848–2851; A. von Zelewsky, Dr. Olimpia Mamula Steiner, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 219–231.
- [2] P. Coppo, M. Duati, V. N. Kozhevnikov, J. W. Hofstraat, L. De Cola, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1806–1810.
- [3] A. Solea, A. Hirschi, unpublished results, HEIA, Fribourg, **2018**.
- [4] Yu. G. Pushkin, V. P. Tashchi, A. F.

Rukasov, Yu. A. Baskakov, V. V. Negrebetskii, L. Ya. Bogel'fer, *Zh. Vses. Khim. O-va. im. D. I. Mendeleeva* **1979**, *24*, 652 (in Russian).

[5] A. M. Chibiryayev, S. A. Popov, A. V. Tkachev, *Mendeleev Commun.* **1996**, *6*, 18–20.

[6] S. A. Popov, A. V. Tkachev, *Heterocyclic Commun.* **2000**; *6*, 327–332.



Caitlin Blum, 09.04.1996 from Villarsel-le-Gibloux FR

I started my carrier with an apprenticeship as a Chemistry Lab Technician with integrated maturity at the University of Fribourg in 2015. During the last year of my apprenticeship, I had the opportunity to participate in the Swiss Skills Competition in Bern and won first place. I then decided to continue my formation in chemistry with a bilingual Bachelor at the School of Engineering and Architecture in Fribourg. Following the Swiss Compe-

titution, I was invited, during my first year at school, to participate in the European Competition in Basel and also won first place. My studies as well as the experience of living these competitions allowed me to widen my knowledge and use it for different projects such as my Bachelor thesis in organic chemistry done under the supervision of Prof. Dr. Olimpia Mamula Steiner and A. Solea. I am now going forward with my studies with a Master of Science HES-SO in Life Sciences, major in Chemical Development and Production.

Investigation of the molecular weight distribution of endotoxins by size exclusion chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry (SEC-MS)



Source: Mathieu Zollinger

Figure 1 Photo of Mathieu Zollinger made by the photograph Fred Jonin.

Autor: Mathieu Zollinger

Introduction:

Endotoxins (ET), which are also called lipopolysaccharides (LPS), are a major contaminant found in pharmaceutical active substances as proteins but also in the environment (water, air, dust etc.). The presence of small amounts of ETs in pharmaceutical preparations can cause undesired effects to the human body such as septic shock, tissue injury and even death when entering the bloodstream. Due to these health concerns, it is essential to remove ETs from drugs, injectables, and other biological or pharmaceutical products down to very low concentrations [1]. ETs are very stable, amphiphilic molecules, which can easily contaminate drugs and food, but also labware or other surfaces. They are difficult to handle e.g. in a laboratory or medical environment [2].

In general, ETs may be present in two basic structures. The smooth form (S,

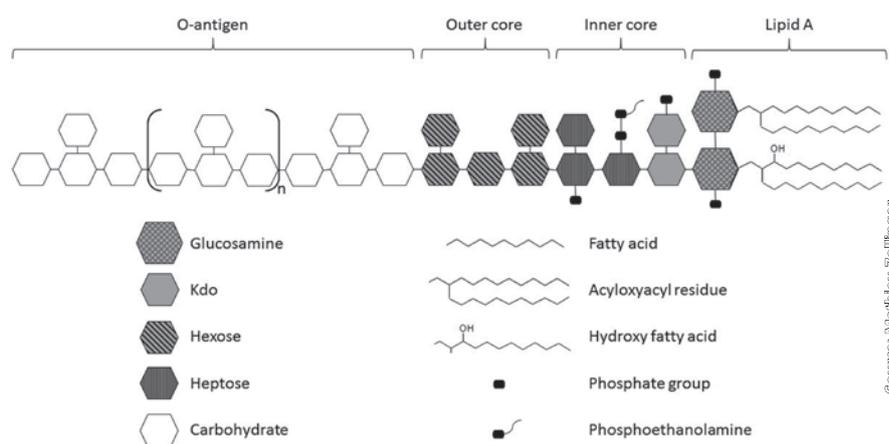
Personal Presentation

Mathieu Zollinger was born in St-Aubin (canton Fribourg) 1994, July 4th. After finishing his obligatory school, he did a one-year training in Bremgarten bei Bern (canton Bern) to learn german. Then, he started an apprenticeship as a chemical laboratory technician at the «Haute Ecole d'Ingénierie et d'Architecture de Fribourg» in the field of industrial chemistry R&D and organic chemistry. Since he was interested to learn more in the field of chemistry, he finished a technical maturity at the EMF school in Fribourg. In 2015, he started his bachelor studies at the HES-SO Valais/Wallis in Sion in the field

of Life Sciences with specialization in Analytical Chemistry. In October 2018, he received his Bachelor diploma in analytical chemistry. During his Bachelor thesis in the group of Prof. Dr. Franka Kalman, he developed analytical methods to characterize endotoxins with size exclusion chromatography (SEC) and UV and/or MS detection. Currently, he is doing his master studies in the Applied Biosciences Master program at HES-SO Valais/Wallis and works as a part-time scientific associate at the Institute of Life Sciences of the HES-SO Valais/Wallis in Sion.

possessing the polysaccharide O-antigen region with repeating sugar units) with broad molecular weight (MW) distribution from about 2000 to 40 000 Da (see Figure 2) and the rough

(OS), which comprises up to 15 sugar residues. LPS have a strong tendency to form various types of aggregates or even vesicles depending on many factors such as ET concentration, type of



Source: Mathieu Zollinger

Figure 2 Structure example of S-type endotoxins (adapted from [3]).

form (R), lacking the O-antigen with a MW of about 2000 to 4000 Da, also called lipooligosaccharide, (LOS) [4], see Figure 3. Both forms contain a Lipid A part and a core oligosaccharide

endotoxin, endotoxin molecular weight distribution, endotoxin purification method, temperature and the kind and composition of the solution they are suspended in [5].

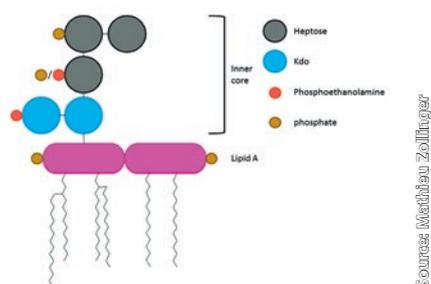


Figure 3 Schematic structure of LPS extracted from *E. coli* F583 L6893 (adapted from William W. Christie; 2017, June 27th), Lipid A and Bacterial Lipopolysaccharides, <http://www.lipidhome.co.uk/lipids/simple/lipidA/index.htm>, accessed: 12.11.2018).

A single *Escherichia coli* bacterium contains about 2 million LPS molecules per cell. ETs have a high heat stability, which makes it challenging to destroy them under regular sterilizing conditions [2]. The amphiphilic ET molecules often carry a net negative charge in solution [4]. Because of their lipid A part, they are likely to have a high affinity for other hydrophobic materials like plastic products used in the laboratory. For this reason, carryover contamination from laboratory beakers, stirrers, and other labware is common [6], [7]. The biological *Limulus* Amebocyte Lysate (LAL) assay is the most used test today to detect endotoxin contamination in biopharmaceutical products and devices down to a very low concentration e.g. 0.001 ET units/ml (corresponds to about 0.01 ng/ml ET/ml). In a cell, about 10^9 ET units/ml can be present [8]. The main reagent for the LAL test comes from lysing white amoebocyte blood cells from the American horseshoe crab *Limulus Polyphemus*, a

prehistorical animal that has developed resistance to pyrogenic ETs. A specific biological response occurs by the clotting reaction of the horseshoe crab blood lysate. Gelation related reactions are used for the qualitative and quantitative detection of ETs. The inherent variability of this test is from 50% to 200% signal response for a given sample [9]. The test has a very small dynamic range and works only at very low concentration levels. Furthermore, the test results are strongly influenced by the actual matrix used, which may significantly affect signal response. In 2013, employees from Genentech observed complete loss of ET activity in ET containing samples measured with the LAL. This phenomenon is known under the name LER (Low Endotoxin Recovery): They spiked ET standards to monoclonal antibody API (Active Pharmaceutical Ingredient) solutions. The LAL test did not show the appearance of pyrogenic ETs in the spiked samples. In the following, they

performed the so-called Rabbit Pyrogen Test (RPT) [10], the first routinely used pyrogen test worldwide. It is based on the inflammatory response (fever) of rabbits after injection of pyrogenic substances like ETs into the animal. The test is part of the USP since 1942 [11]. All rabbits showed temperature increase, proving the ET presence and the false results of the common LAL test [12].

Objectives:

The aim of this project was to develop a simple analytical strategy to characterize endotoxin aggregation and a method to determine average molecular weight (MW) and monomer MW distribution of ET preparations by SEC-UV followed by MS-based molecular weight determination.

SEC-MS-parameters as sample solvent, mobile phase (MP) composition, SEC parameters (e.g. stationary phase, molecular weight range) and ionization parameters were optimized.

Results:

Choice of Detection Wavelength

ETs do not contain common chromophores unlike easily detected aromatic rings. In order to find suitable and sensitive UV-detection, ETs were detected after size exclusion separation (SEC) at different wavelengths in the UV. For the first analysis of an *P. Aeruginosa* 10 L8643 ET extract, PBS (8g NaCl, 0.2g KCl, 1.78g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ and 0.24g K_2HPO_4 weighted and dissolved in 1000ml MilliQ water, pH adjusted to 7.4 with 1M NaOH) was used as eluent, a common buffer to prepare in biotech industries biomolecule solutions.

As seen in Figure 4, the exclusion volume is at ~ 8.5 min (volume where all very large molecules/large aggregates are completely excluded from the pore volume), and the total perfusion volume is at ~ 21.0 min. The perfusion volume is the volume at which very small molecules, salts, ect. elute. It represents the whole solvent volume in the column, separation based on size

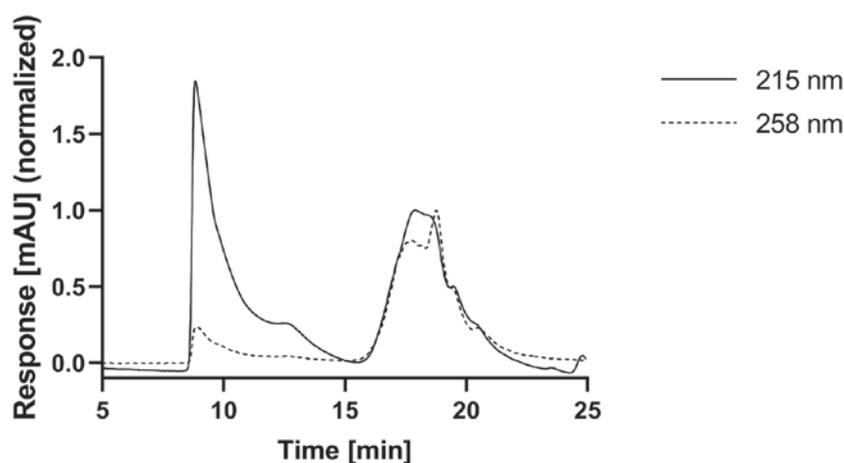
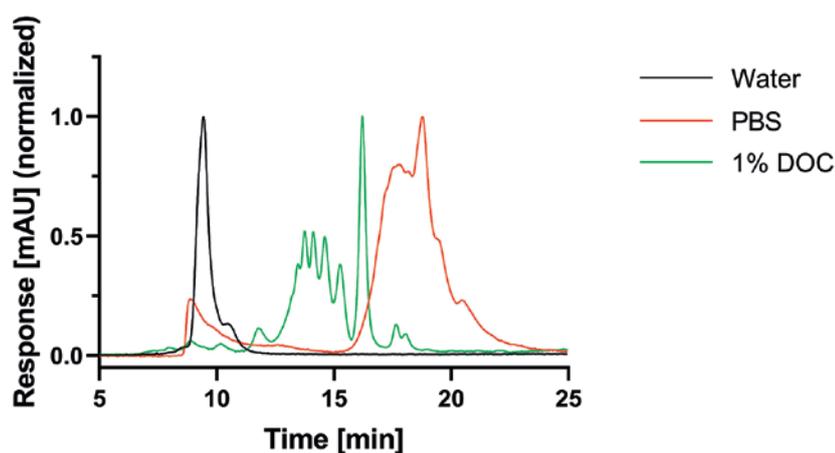


Figure 4 Chromatogram obtained for *P. Aeruginosa* 10 L8643 ET extract dissolved in PBS; PBS as MP; concentration: 1.0 mg/ml; column: TOSOH Super SW2000; flow rate: 0.2 ml/min; injection volume: 10 μl and column temperature: 25°C.

Source: Mathieu Zollinger



Source: Matthew Zollinger

possible, if the molecular mass of the different species can be determined and/or suitable MW – elution time calibration standards are available for endotoxins, what is not the case today.

In conclusion, our results confirm the importance of the mobile phase composition to investigate ET aggregation pattern.

Mass-based detection of ETs by SEC-ESI-TOF-MS

In order to be able to determine the accurate ET molecular weight in monomeric but also aggregate forms under different experimental conditions, suitable MS conditions following SEC separation have to be established. For the first experiments, a MS compatible mobile phase was chosen. Low organic content MP was selected not to shorten the SEC column lifetime. All measurements were performed at negative polarity.

In first trials, several signals could be detected and assigned to the ET structure of R-type Escherichia coli F583 ET extract. The most abundant signal was detected at ~ 8.5 min in the aggregate region at m/z 1213.705 Da as 2-fold negatively charged ion. This corresponds to a molecular weight of 2429.425 Da and could be matched to the theoretically expected molecular weight of 2429.397 Da (calculated based on ¹³C) with good mass accuracy ($\Delta m = 4.8$ ppm) as shown in Figure 6. Furthermore, short-chain species with a mass shift corresponding to a missing C₂H₄ unit as well as species carrying additional phosphate or PETN (phosphoethanolamine) moieties were observed. These results are in good agreement with the theoretically expected structure shown in Figure 3. Various additional species and additional signals e.g. corresponding to sodium-adducts or analyte fragments were also found. Further experiments to optimize the mobile phase composition and MS-parameters are planned in the future to develop a functional

Figure 5 Chromatograms of *P. Aeruginosa* 10 L8643 ET extract dissolved in water, PBS and 1% DOC, respectively. Each sample was dissolved in the corresponding MP; ET concentration: 1.0 mg/ml; column: TOSOH Super SW2000; flow rate: 0.2 ml/min; injection volume: 10 μ l; detection wavelength: 258 nm and column temperature: 25 °C.

differences happens between the exclusion and perfusion volume.

The profiles of the separation obtained with two different wavelengths are very different. One can see a distribution between monomeric signals at ~21.0 min and aggregates with intermediate subspecies. It can be concluded that 258 nm is probably a «specific» wavelength for ET detection. The wavelength at 215 nm shows more sensitivity in the aggregate region, which is especially important at low aggregate concentration. In the monomeric region, the intensity obtained at both wavelength is comparable, but at 215 nm all other UV active substances such as contaminants are detected as well.

Comparison of mobile phases for ET separation by SEC

The SEC column has a separation range from about 5 kDa–150 kDa, based on globular protein MW – elution time calibration. S-type ET *Pseudomonas Aeruginosa* 10 L8643 extract was dissolved and separated with 3 different solvents, chromatograms are shown in Figure 5. ET *Pseudomonas Aeruginosa* 10 L8643 extract is an S-type ET with an average monomer MW of about 10000 Da. When using the LAL test, samples are

diluted with water to eliminate matrix effect which could influence the LAL test results. Thus, presence of large aggregates was expected with water-based MP. Indeed, our results prove that using water as a solvent and as MP, only large species with MW probably bigger than 100000 Da are present, no monomeric signals can be detected. With PBS as MP, besides some aggregates also a significant portion of probably monomeric ETs and smaller aggregates are found. Using the denaturing compound deoxycholate (DOC) at 1% concentration in water as MP, species in the large aggregate region almost disappeared and elution is observed almost exclusively in the lower MW range. Many well-resolved peaks are observed, which could probably be interpreted to represent several ET species present in the *Pseudomonas aeruginosa* 10 L8643 ET extract, which differ probably in their number (and with that size) in the sugar chains of the O-antigen. Furthermore, the signal pattern e.g. between 12 and 14 min indicates that smaller aggregates are eluted in this time range as well. There are almost no species that elute in the high molecular weight aggregate region before the exclusion volume. Unambiguous data interpretation will only be

tool for the straightforward determination of ET molecular weights in different solvents and under different experimental conditions.

Conclusion:

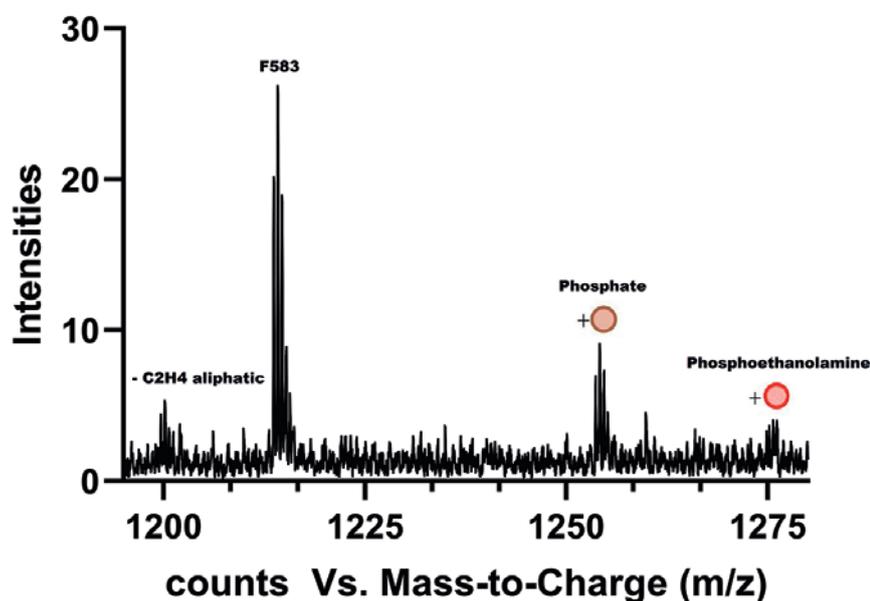


Figure 6 MS spectra of *E. coli* F583 L6893 ET extract; LC parameters : Eluent and sample solvent: 20 mM ammonium formate + 10% isopropylalcohol; concentration: 1.0 mg/ml; column: TOSOH G2500PWXL; flow rate: 0.6 ml/min; injection volume: 10 µl; detection wavelength: 258 nm; column temperature: 50 °C. MS parameters: Negative polarity; Nozzle voltage: 1500 V ; capillary voltage : 4000 V ; fragmentor : 175 V ; Skimmer 65 V ; Data Acq range 100-3000 m/z; Acq, frequency: 1 spectrum/sec. Sheath gas temperature and flow rate: 380 °C, 11 l/min; dry gas temperature and flow rate: 300 °C, 8 l/min; mass accuracy for the main signal 4.8 ppm.

During this project, SEC based separation tools were developed, which shed light on ET aggregation states under different experimental conditions. It has been demonstrated that ET aggregation can be controlled e.g. varying the MP composition. Furthermore, it has been shown that the combination of SEC with ESI-TOF-MS is a suitable tool to detect the ET monomeric mass at least for small MW ETs. Further development will be performed analyzing also more complex/large MW ETs.

Acknowledgments:

I would like to thank Dr. Martin Pattky, Prof. Dr. Franka Kalman and the Institute of Life Sciences of HES-SO Valais/

Wallis for their valuable support during the preparation of my bachelor thesis.

Literature:

- [1] P. O. Magalhães, A. M. Lopes, P. G. Mazzola, C. Rangel-yagui, and T. C. V. Penna, «Methods of Endotoxin Removal from Biological Preparations : a Review», *J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 10, no. 3, pp. 1–15, 2011.
- [2] M. B. Gorbet and M. V. Sefton, «Endotoxin: The uninvited guest» *Biomaterials*, vol. 26, no. 34, pp. 6811–6817, 2005.
- [3] B. Kocsis, L. Makszin, A. Kilár, Z. Péterfi, and F. Kilár, «Capillary Electrophoresis Chips for Fingerprinting Endotoxin Chemotypes and Subclasses», in *Microbial Toxins: Methods and Protocols*, O. Holst, Ed. New York, NY: Springer New York, 2017, pp. 151–165.
- [4] O. Holst, «Structure of the Lipopolysaccharide Core Region», in *Bacterial Lipopolysaccharides*, Y. A. Knirel and M. A. Valvano, Eds. Wien: Springer-Verlag, 2011, pp. 21–40.
- [5] K. J. Sweadner, M. Forte, and L. L. Nelsen, «Filtration removal of endotoxin (pyrogens) in solution in different states of aggregation», *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 34, no. 4, pp. 382–385, 1977.
- [6] P. F. Rolansky, M. E. Dawson, and T. J. Novitsky, «Plastics, Endotoxins and the Limulus Amebocyte Lysate Test.», *J. Parent. Sci. Tech.*, vol. 45, pp. 83–87, 1991.
- [7] M. Weary and F. A. Pearson, «Manufacturer's Guide to Depyrogenation», *Biopharm*, vol. April, pp. 22–29, 1988.
- [8] M. Pattky et al., «Quantification of endotoxins in protein samples», Poster Present. by Martin Pattky Eur. 2018 Barcelona.
- [9] T. Sandle, «Variability and the LAL assay», *Pharm. Microbiol. Forum Newsl.*, vol. 19, pp. 4–12, 2013.
- [10] European Pharmacopoeia, «Chapter 2.6.8. Pyrogens», accessed 11.04.2018. .
- [11] K. Suvarna, «Endotoxin Detection Methods- Where are we now», www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/177350-Endotoxin-Detection-Methods-Where-are-we-now/; accessed 10.04.2018.
- [12] K. L. Williams, J. Chen, and A. Vinther, «Low Endotoxin Recovery (LER) in Drug Products in Quantitative Microbiology Your Plant Isolates manufactured into BioBall format !», no. August, pp. 1–2, 2013.
- [13] C. Junkes, R. D. Harvey, K. D. Bruce, R. Dölling, M. Bagheri, and M. Dathe, «Cyclic antimicrobial R-, W-rich peptides: The role of peptide structure and *E. coli* outer and inner membranes in activity and the mode of action», *Eur. Biophys. J.*, vol. 40, no. 4, pp. 515–528, 2011.

Source: Mathieu Zollinger

Le mot du président



Source: Marc Bürgi

gagerons aussi bien dans les Hautes Ecoles Spécialisées et auprès des cantons que de la confédération. Nous nous exprimons lors d'importantes consultations sur les politiques éducatives et élargissons notre réseau pour y inclure des parlementaires cantonaux et nationaux.

Pour que nous réussissions, nous dépendons du développement structurel et personnel de notre association. Nous voulons nous renouveler et nous voulons grandir. Par conséquent, non seulement les chimistes ETS et HES sont les bienvenus, mais également tous les technologues en pharmacie HES et toutes les biotechnologues HES titulaires d'un Bachelor ou d'un Master.

Je souhaite à présent une année 2019 réussie à vous tous. Je suis convaincu que nous avons tous déjà pris un bon départ pour pouvoir atteindre nos objectifs communs et personnels. Je vous souhaite à tous bonne chance.

Au nom du comité de la SVC

Marc Oliver Bürgi
Président

Chers membres de la SVC

Je tiens à vous remercier pour votre confiance dans le nouveau conseil d'administration et en moi, en tant que nouveau Président. La tâche qui nous est confiée n'est pas seulement un plaisir, mais aussi un devoir responsable. Pour la nouvelle année, le conseil d'administration a prévu beaucoup de choses. Notre objectif déclaré est de conduire notre association professionnelle, qui existe depuis plus de 70 ans, dans un avenir moderne et durable.

L'un de nos premiers objectifs est que la SVC soit le premier choix d'une association professionnelle pour tous les diplômés en sciences. Pour cela, nous offrons notre réseau

et notre expérience, de sorte que les études suivies et le début de carrière puissent également réussir. En conséquence, nous souhaitons positionner la SVC dans les hautes écoles spécialisées suisses.

Un autre objectif est que nous continuions d'être et de rester attractifs pour les diplômés de sciences. À cette fin, nous souhaitons proposer des offres de formation continue intéressantes et collaborer plus étroitement avec les entreprises pour organiser des événements de réseautage passionnants.

Afin de fonctionner comme une association professionnelle crédible, nous deviendrons plus actifs politiquement à l'avenir. Nous nous en-

Un nouveau membre du comité se présente

Depuis l'Assemblée générale de 2018, Tobias Meier enrichit le comité de la SVC avec son grand engagement.



Chers membres de la SVC. Depuis la dernière assemblée générale, je suis membre du comité d'administration et je voudrais donc saisir cette occasion pour me présenter brièvement.

*Auteurs: Miriam Arzola Cuba-Iten et Tobias Meier
Traduction: Yves Santa Eugenia*

J'ai 26 ans et j'ai passé presque toute ma vie à Dietikon ZH. Du côté professionnel, je travaille comme

chimiste de développement chez Sika Technology SA. Dans le cadre de mon travail, je suis principalement responsable du développement de nouveaux adhésifs à 2 composants pour le collage des aubes d'éoliennes. En plus de mon rôle de R&D, je travaille également au quotidien dans la gestion de projets. J'apporte mes produits et technologies nouvellement développés au laboratoire jusqu'au stade de la production et les propose finalement à nos clients. Ces compétences m'aideront à mener l'étude sur les salaires 2019 au sein de la SVC.

Formation

À l'origine, j'ai effectué un apprentissage de technicien de laboratoire de chimie chez Novartis AG à Bâle. Durant cette période, j'ai eu un aperçu du département de recherche et j'ai été autorisé à effectuer diverses synthèses. En outre, j'ai également travaillé pendant un certain temps dans l'optimisation

des processus.

Après mon apprentissage, j'ai décidé d'étudier la chimie à la ZHAW de Wädenswil. Ma thèse de Bachelor consistait à étudier des systèmes catalysés pour la formation de liaisons C-C.

Loisirs

Dans le passé, j'ai participé activement à l'association de jeunes au Cevi Dietikon dans laquelle nous avons planifié et mené de nombreuses activités récréatives pour les enfants et les adolescents. Pendant ce temps, je suis devenu un membre passif et la plongée est mon nouveau passe-temps. Vous pouvez me rencontrer à chaque saison, principalement au bord des lacs de Zurich ou de Walen, lacs facilement accessibles en voiture depuis chez moi. Par beau temps, j'aime faire de la randonnée et parce que je suis une personne sociable, j'aime rencontrer des amis et des parents.

Enquête sur les salaires

L'enquête salariale 2019 bat son plein.

*Auteur: Tobias Meier
Traduction: Yves Santa Eugenia*

Chers membres de la SVC

Après trois ans, le moment est venu pour la SVC de procéder à une nouvelle enquête sur les salaires. Les préparatifs vont déjà bon train et l'enquête sera activée cet été pour tous les membres. La dernière enquête a montré que les sondages électroniques sont populaires à plus de 90% et c'est pourquoi le comité a décidé de ne pas distribuer de

questionnaires papier. Pour ceux qui veulent encore utiliser le bon vieux format de papier, il y aura la possibilité de commander un questionnaire papier correspondant.

Comme toujours, l'enquête est absolument anonyme et les résultats seront présentés à l'Assemblée générale après son évaluation à l'automne. Le sondage sera ensuite disponible sous forme électronique au format PDF sur le site Web de la SVC. Pour les membres de la SVC bien sûr gratuitement!

L'enquête sur les salaires devrait être un outil d'orientation pour nos membres, pour les employés comme pour les employeurs. La partici-



pation des membres au dernier sondage s'élevait à un peu moins de 24% et cette année, nous voulons essayer de dépasser cette valeur afin d'offrir la meilleure représentativité possible pour nos membres. Nous comptons sur une large participation et vous remercions d'avance de votre aide.

Votre comité SVC!



L'Association suisse des chimistes diplômés HES (SVC) est la seule association professionnelle de diplômés HES dans toutes les disciplines scientifiques telles que la chimie, les technologies pharmaceutiques, la biotechnologie et les sciences de la vie depuis plus de 70 ans. La SVC représente les intérêts de ces diplômés HES dans toute la Suisse dans le domaine de la politique de formation professionnelle, s'assure d'une formation moderne et continue, tout en élargissant de manière continue notre réseau partagé.

Le nouveau comité s'est fixé pour objectif pour les prochaines années d'accroître la force et la visibilité de notre profession auprès de partenaires tels que FH Suisse, la politique, le monde des affaires et la société. Pour cette raison, nous recherchons immédiatement une femme ou un homme

Membre du comité, encore aux études ou diplômé/es

Les personnes intéressées peuvent participer activement dès la prochaine réunion du comité et, à l'automne, se porter candidates pour rejoindre le comité à l'Assemblée générale de 2019.

Description des missions

- Membre actif du conseil d'administration de l'Association suisse des chimistes diplômés HES (SVC)
- Participation active aux réunions du comité (une fois par trimestre) et aux événements
- Responsable d'un département (lobbying, conseil et formation ou réseautage)
- Responsable d'une fonction administrative au sein de la direction de l'association
- Coopération étroite avec les délégués auprès des HES et les autres membres du comité

Profil demandé

- Capable de s'engager activement pour le développement futur de notre association au conseil d'administration
- Intérêt à représenter notre profession auprès de la politique, des entreprises et de la société
- Connaissance stylée de l'allemand parlé et écrit
- Une très bonne connaissance du français parlé et écrit est un avantage
- Personnalité responsable et fiable
- Plaisir à coopérer avec les gens
- Curiosité naturelle et compétences en communication

Ce poste passionnant et diversifié au sein du conseil d'administration de l'Association suisse des chimistes FH (SVC) vous intéresse-t-il? Alors, vos futurs collègues se réjouissent de faire votre connaissance !

Les candidates ou candidats originaires de Suisse romande bénéficient d'un traitement préférentiel pour une composition équilibrée du comité exécutif. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à contacter notre président, Marc Oliver Bürgi (079 750 67 62).



Chemie, Life Sciences & Biotechnologie

Marc Oliver Bürgi | Präsident | marc.buergi@svc.ch
<https://www.svc.ch> | Chemie, Pharmatechnologie und Biotechnologie

AG 2018 le 26 octobre 2018 – la chose avec les hommes dansants



Par un temps d'automne radieux, une soixantaine de membres de la SVC de bonne humeur se sont rencontrés à la gare de Ziegelbrücke. L'Assemblée Générale de cette année s'est déroulée dans le Glarnerland.

Auteur: Gabriela Giese

Traduction: Yves Santa Eugenia

Emmenés en autocar de la société Castell, nous avons été conduits à la société Proto Chemicals AG (une société du groupe Grünthal) à Mitlödi où nous avons été chaleureusement accueillis. En plein air avec un panorama fabuleux (pensez au brouillard sur le lac de Zurich), la société nous a été présentée.

La joie de M. Jochen Schmalfluss était grande de voir que notre visite était principalement composée de chimistes. Nous avons été initiés au développement du produit pour la douleur Tramadol. Sur le dépliant distribué, toute l'histoire du médicament antidouleur Tramadol est racontée. Entre autres choses, la formule correspondante. Eh bien, deux personnes parmi les non-chimistes ont trouvé que la rangée du bas de la formule ressemblait à un homme dansant. J'ai dû arrêter de rire, ça avait l'air trop drôle ...

Ensuite, nous avons été autorisés à visiter le site de production. Nous avons été divisés en 2 groupes ; M. Jochen Schmalfluss et M. Thomas Häfeli (membre de la SVC) nous ont guidés à travers l'installation. Les récipients, les tubes en verre et le liquide transparent qui coulait de haut en bas, m'ont passionné. Proto Chemicals est également préoccupée par la nature. Ils ont donc leur propre nouvelle installation de traitement de l'eau très efficace.

Puis, la faim est venue lentement et nous avons été conduits à Niederurnen. Le Schlössli (petit château) est perché sur une colline viticole.

L'ascension des 325 marches entre les vignes en valait la peine. Nous avons été récompensés par une vue magnifique sur le Linthal. Pour arroser le bon déjeuner avec des brochettes de viande et de légumes du grill et un délicieux buffet de salades, du vin local, tout à fait remarquable nous fut versé.

Bien ravigotés, il nous fallut redescendre. Le car, nous a alors conduits à une petite distance delà, à la société Eternit SA (une société du groupe Swisspearl SA). Nous avons été accueillis par MM. Wirth, Barbon et Luchsinger et guidés à travers l'usine.

Nous avons été étonnés des nombreuses possibilités offertes par Eternit AG à partir de ce matériau et des utilisations pour lesquels les plaques peuvent être utilisées. Que ce soit le toit, le sol, l'énergie solaire, la façade, la construction intérieure et la protection incendie, grossiers ou fins, colorés ou naturels, tout peut être construit avec les panneaux Eternit. Dans la salle d'exposition généreusement

construite se trouvent les différentes plaques et on peut voir pour quelles applications elles sont destinées. Enfin, on nous a servi avec des boissons au dernier étage où depuis la terrasse on peut bien distinguer les nouveaux et les anciens toits de l'usine.

Déjà, notre emploi du temps nous a poussés vers le car qui nous a conduits à la chocolaterie Läderach à Bilten.

Nous fûmes divisés en 2 groupes et avons eu un aperçu du meilleur chocolat du monde de Läderach. Nous avons découvert d'où venaient les fèves de cacao, comment ils sentaient et quel goût ils avaient.

À partir de là, la masse de chocolat est produite, masse qui semble très appétissante mais qui n'est pas sucrée du tout. Finalement, nous pûmes déguster le bon chocolat au goût sucré : chocolat blanc, brun et noir. Tout le monde reçut un bon de consommation que nous pouvions échanger au magasin lors de vos achats. Personne ne pouvait résister avec de tels cadeaux et achetait encore quelque chose pour leurs proches (ou pour eux-mêmes).

Ensuite nous fûmes conduits au Parkhotel Schwert à Weesen. Les membres se sont retirés pour l'Assemblée générale annuelle et nous, trois femmes, Brigitte, Dolores et moi-même, nous sommes promenés dans la ville de Weesen et le long des rives du lac Walen.

Nous avons terminé la journée avec un bon dîner. Le car conduisit les personnes désirant regagner leur maison à la gare alors que les autres ont encore et encore continué à discuter. C'est ainsi que cette journée bien mouvementée et l'AG 2018 arrivèrent à leur terme.



Beitrittserklärung / Demande d'adhésion

Der / Die Unterzeichnete wünscht dem SVC beizutreten.

Le / La soussigné(e) désire adhérer à la SVC.

* Diese Felder sind auszufüllen! / * Ces cases sont à remplir impérativement!

Anrede*	<input type="checkbox"/> Frau/Madame	Korrespondenz*	<input type="checkbox"/> Deutsch
Titre*	<input type="checkbox"/> Herr/Monsieur	Correspondance*	<input type="checkbox"/> Français
Name*		Geburtsdatum*	
Nom*	_____	Date de naissance*	_____
Vorname*		Tel. (Privat)*	
Prénom*	_____	Tél (Privé)*	_____
Strasse, Nr.*		E-mail (Privat)*	
Rue, Numéro*	_____	Courriel (Privé)*	_____
PLZ/Ort*			
C.P./Lieu*	_____		

Mitgliedschaft bei einer FH SCHWEIZ Alumni*

Affiliation à un FH-Suisse-Devenir*

Ja/Oui

Nein/Non

Student/in*

Ja/Oui

Etudiant/e*

Nein/Non

Grundstudium (FH)*

Cursus de base (HES)*

Diplomjahr*

Année de diplôme*

Studienrichtung*

Filière de l'étude*

weiteres Studium geplant

resp. gemacht*

Autres études suivies /

prévues *

Ja/Oui Nein/Non

Master

Anderes / autre

weiterführendes Studi-

um (z.B. Master)

Formation Post-grade

Diplomjahr

Année de diplôme

Datum, Unterschrift*

Date, Signature*

Jahresbeitrag CHF 100.-- / Cotisation annuelle CHF 100.--

(CHF 75.- für FH-SCHWEIZ-Mitglieder / CHF 75.—pour les membres de FH SUISSE)

Während des Studiums, sowie im Beitrittsjahr sind SVC-Mitglieder von der Beitragspflicht befreit.

Pendant les études, ainsi que l'année de l'adhésion, les membres de la SVC sont dispensés de cotisation.

Anmeldung per Post an:

Découpez le talon d'inscription et

l'envoyer à

Schweizerischer Verband diplomierter Chemiker FH (SVC)

4000 Basel

Achtung: weder Strasse noch Strassennummer eingeben!

Attention: seule l'adresse ci-dessus est valable! Pas de rue ni de numéro de rue!

oder per Mail an das Mitgliedersekretariat (Adresse auf www.svc.ch / Vorstand). Onlineanmeldung unter www.svc.ch möglich.

Ou par courriel au secrétariat des membres (adresse courrielle sur www.svc.ch/Vorstand). Inscription en ligne sur www.svc.ch

Sie erhalten umgehend Zugang zum geschützten Mitgliederbereich im Internet und profitieren fortan von unzähligen weiteren Vorteilen als SVC-Mitglied.

Vous aurez immédiatement accès au domaine protégé des Membres sur Internet et vous pourrez ainsi profiter d'innombrables avantages supplémentaires en tant que Membre de la SVC.