

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

9/2021

Streit-
Thema



Altern Proteine?

ASTROBIOLOGIE

Überleben
im All

METHODEN-SPECIAL

Next & Third Generation
Sequencing

UMWELTSCHUTZ

Nachhaltigkeit
im Labor

Hettich

FIND YOUR PERFECT MATCH.



Testen Sie den Hettich-Konfigurator jetzt gleich auf

mycentrifuge.com



Fotos: RN & CS



Liebe Leserinnen und Leser,

Viren stürzen sich besonders gerne auf Urlauber, um sich möglichst schnell möglichst weit zu verbreiten. Urlauber aller Länder schunkeln ungeschützt in den Bars der Urlaubsorte, treffen sich bei der Souvenir-Jagd in kleinen „schnuckeligen“ Shops und natürlich beim Frühstücksbuffet. Aerosol inklusive, quasi. Dann geht's wieder nach Hause. Gerne mit dem Flugzeug. Ob Business-Class oder Economy. Mit dem Flugzeug lassen sich schnell große Entfernungen überwinden und bequem der Wirts-Pool wechseln. Kleinere Mutationen gehen da einfach im Handgepäck mit.

Der Urlaubsreflex des *Homo sapiens* scheint tief verwurzelt und nur schwer unterdrückbar zu sein. Kaum beginnen die Schulferien, zieht's uns raus aus unserem eigenen und ab in ferne Länder. Die Flugscham ist noch nicht so tief verwurzelt und wird beim Start der Maschine einfach in der Turbine geschreddert. Umwelt hin, Umwelt her. Und auch das Wissen um die Reiselust der Coronaviren wird kurzum zu Hause gelassen. Wird schon schiefgehen.

Ende August wurden laut dem baden-württembergischen Landesgesundheitsamt 45 Prozent der Neuinfektionen direkt aus dem Ausland ins „Ländle“ mitgebracht. Am reiselustigsten waren dabei die Viren aus dem Kosovo, der Türkei und Kroatien...

Moment, Kroatien?

Verdammt, sagte nicht unser Chefredakteur N. zu Zeiten stabil niedriger Inzidenzzahlen, dass er dorthin reisen wollte? Sorgenfalten kräuselten sich auf den bleichen Stirnen der Zuhausegebliebenen. Doch die Sorge währte nur so lange, bis die ersten „Urlaubsbilder“ von N. bei uns eintrudelten. Seine

Frau und er hatten kurzfristig umdisponiert und waren zur spontanen Hochwasser-Soforthilfe in die Eifel gefahren. Erleichterung!

Dass das allerdings nicht weniger bedrohlich für Leib und Leben war, haben wir zum Glück erst erfahren, als er wieder mit uns in der Redaktion saß. In den durchfeuchteten Ruinen drohten Sporen pathogener Schimmelpilze, ausgetretene Giftstoffe, Tierkadaver, Heizöl und gefährliche Baustoffe wie etwa Asbest. Kurzum: Mundschutz war angesagt, manchmal sogar FFP3. Die Bilder sprechen Bände. Deswegen endet dieser Text hier. Aber nicht ohne ein Zitat des großen Philosophen Armin Laschet: „Es ist eine Katastrophe, die menschengemacht ist.“ Und dem dazu passenden Gedanken, dass das viele Hin- und Herreisen vielleicht nicht nur die Gefahr stärkerer Virenausbreitung mit nach Hause bringt.

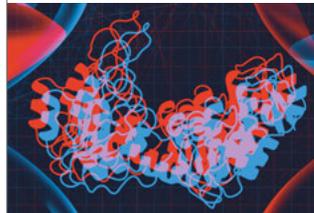


NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Hauthirn“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: Inkubiert / Paper Retractions
- 10 Frisch gepreist: Schering Stiftung / Theodor-Boveri-Preis / Otto-Hahn-Medaille / Karl-Ritter-von-Frisch-Medaille / Otto-Meyerhof-Preis

HINTERGRUND



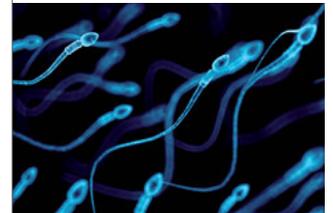
- 12 Gespräch mit der neuen ERC-Präsidentin Maria Leptin
- 16 Kontrovers: Altern Proteine oder nicht?
- 22 Neues von der Gesellschaft für Zellbiologie – Im Gespräch mit Roland Wedlich-Söldner

SERIEN



- 25 Erlebnisse einer TA (146): Es war einmal ...
- 26 Wissenschaftsnarr (40): Tu felix Britannia – Notizen aus der deutschen Coronastudien-Provinz
- 45 Wirkstoff des Monats (18): Anifrolumab
- 86 Wo gibt's Geld (18): 1.000-Ideen-Programm (FWF) und Programm Spark (SNF)

JOURNAL-CLUB



- 28 Journal-Club kompakt
- 29 Schöne Biologie: Ist das wirklich schon alles?
- 30 Umprogrammierte Fibroblasten in Innsbruck: Erstaunliche Parallelen zwischen Alzheimer und Krebs
- 32 Konkurrenten in Berlin: Wie ein egoistisches Gen-Element das Schwimmverhalten von Spermien beeinflusst
- 34 Astrobiologie in Köln: Kalt, salzig, kosmisch bestrahlt – Überleben im All
- 38 Stichwort des Monats: glycoRNA



Im All, auf anderen Planeten oder Monden herrschen harsche Bedingungen: salzig, eisig, kosmische Strahlung. Wer oder was überlebt so etwas? Dieser Frage gehen Astrobiologen vom Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln nach und schicken Mikroben auf abenteuerliche Testfahrten. Seite 34



Der hohe Energie- und Wasserverbrauch, Tonnen an Verbrauchsmaterialien aus Kunststoffen und vieles mehr machen Labore zur umwelttechnischen Katastrophe. Der Bedarf an nachhaltigeren Lösungen steigt jedoch, worauf sich Laborausrüster nun einstellen. Einige Beispiele ab Seite 46.

„ Unser Titelthema: Altern Proteine?

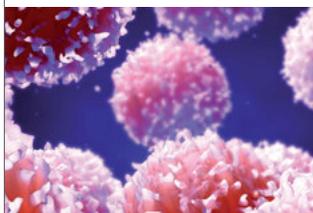
2015 berichtet ein Forschungsteam: Proteine altern. Zwei Wissenschaftler aus Deutschland schauen sich das Paper genauer an – und widersprechen. Altern bei Proteinen sei noch nicht bewiesen. Mehr ab Seite 16.

STATISTIK



- 40 Publikationsanalyse: Augen- und Sehforschung

WIRTSCHAFT



- 44 Wirtschafts-News
- 46 Nachhaltigkeit im Labor: Laborausrüster stellen sich auf den höheren Bedarf an nachhaltigen Lösungen ein
- 50 Firmenporträt: Tranquil Immune (Bonn)
- 57 Neue Produkte
- 58 Produktübersicht: Mini- und Mikro-zentrifugen

METHODEN



- 68 Methoden-Special: Next und Third Generation Sequencing
- 80 Neulich an der Bench: Diagnostik-Plattform LEOPARD
- 83 Tipps und Tricks: Leserbrief zum SuperBuffer

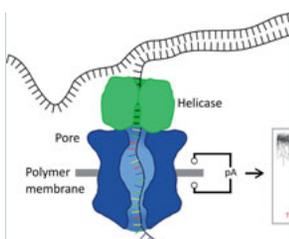
SONSTIGES



- 39 Preisrätsel: Der Gasbläschen-Versteher
- 52 Impressum
- 96 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 89 Kongresse
- 91 Fortbildungen
- 94 Stellenmarkt

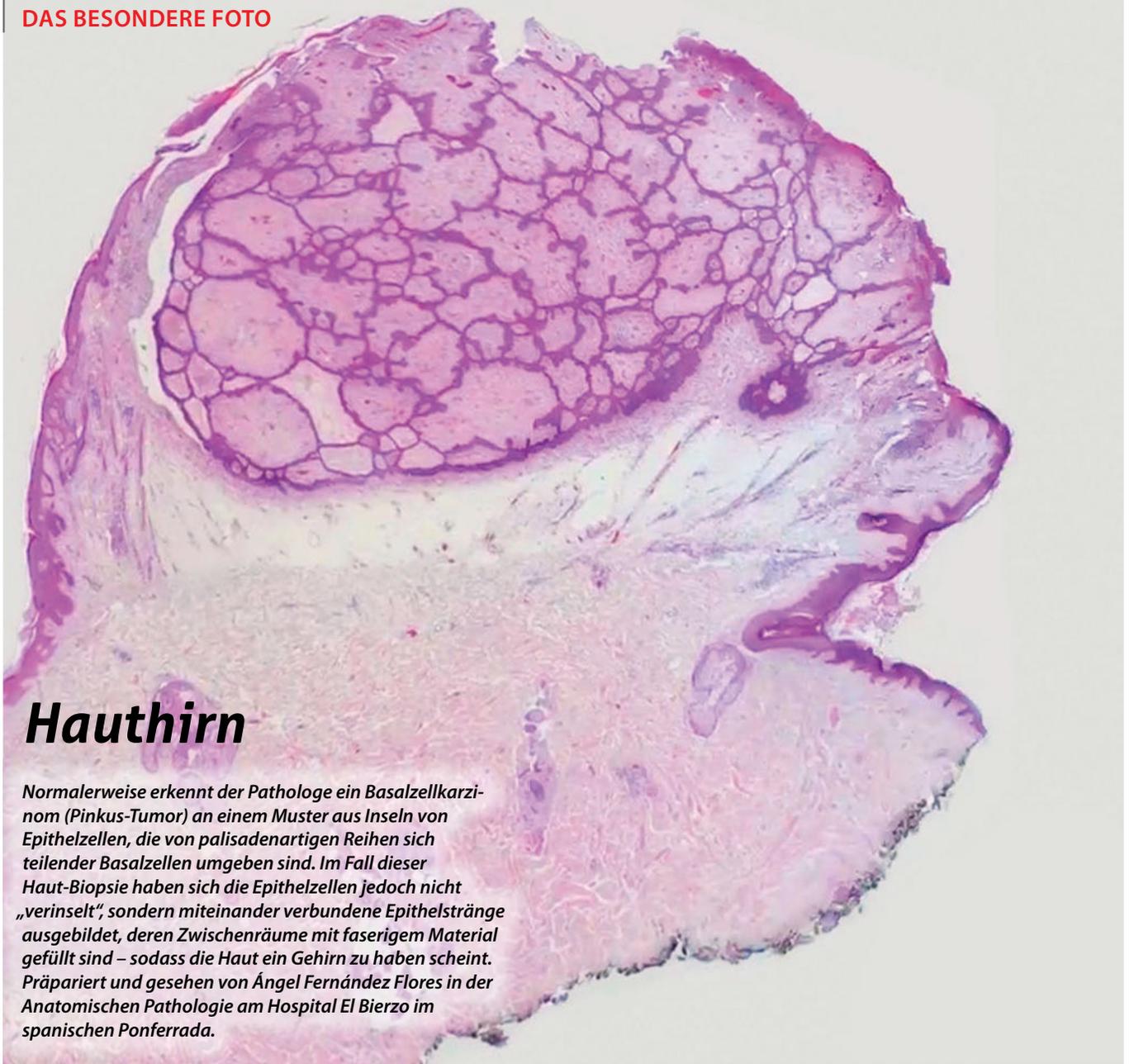


Illuminas Short-Read-Sequenzierer scheitern an langen repetitiven Sequenzen, Nanoporen-Sequenzierer machen (noch) zu viele Fehler, und die PacBio-Sequenzierung ist teuer. Viele Sequenzier-Labore kombinieren die drei Technologien und setzen ihre jeweiligen Stärken gezielt ein. Seite 68

 www.facebook.de/laborjournal

 [@Lab_Journal](https://twitter.com/Lab_Journal)

www.laborjournal.de



Hauthirn

Normalerweise erkennt der Pathologe ein Basalzellkarzinom (Pinkus-Tumor) an einem Muster aus Inseln von Epithelzellen, die von palisadenartigen Reihen sich teilender Basalzellen umgeben sind. Im Fall dieser Haut-Biopsie haben sich die Epithelzellen jedoch nicht „verinselt“, sondern miteinander verbundene Epithelstränge ausgebildet, deren Zwischenräume mit faserigem Material gefüllt sind – sodass die Haut ein Gehirn zu haben scheint. Präpariert und gesehen von Ángel Fernández Flores in der Anatomischen Pathologie am Hospital El Bierzo im spanischen Ponferrada.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Spatial biology without limits

Got FFPE tissues? No problem!

Break past the barriers that limited whole transcriptome spatial gene expression in FFPE tissues with our Visium Spatial Gene Expression for FFPE assay.

- Perform retrospective and longitudinal studies
- Revisit archival, biobanked samples for biomarker discovery
- Achieve true discovery in a morphological context

Learn more:



10x
GENOMICS

Inkubiert

Eigentlich kommt die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Vergleich mit anderen Förderorganisationen stets ganz gut weg. Erst vor einigen Wochen bilanzierte ein nicht ganz unbekannter Forscher kurz und prägnant: „Wir können doch froh sein, dass wir hierzulande die DFG haben.“

Nun sind solche Urteile sicherlich subjektiv gefärbt und hängen stark von den konkreten Fördererfahrungen ab, die einzelne Forscherinnen und Wissenschaftler jeweils mit ihr gemacht haben. Versucht man jedoch einen objektiveren Blick, kann man leicht den Eindruck gewinnen, dass es die DFG zuletzt zunehmend schwerer hatte. Trotz stetiger Mittelzuwächse sank die Bewilligungsquote über die letzten zwanzig Jahre auf mittlerweile unter dreißig Prozent der eingereichten Anträge.

Schon vor über zehn Jahren sah der damalige DFG-Präsident Peter Strohschneider daher ein gefährliches Dilemma am Horizont: Aufgrund der notorischen Unterfinanzierung von Forschungsprojekten würden die Wissenschaftler zunehmend nicht mehr das Geld beantragen, das sie für ihre Forschung brauchen – sondern vielmehr dort forschen, wo sie überhaupt noch an Geld kommen. Die Folge davon: Die Forschungsfreiheit drohe deutlich eingeschränkt zu werden, während sich das Finanzierungs-dilemma eher noch verschärfe.

Doch dieser Trend, der natürlich für andere Forschungsförderer genauso gilt, ist noch auf andere Art gefährlich. Denn was passiert, wenn DFG und Co. mit so viel mehr Förderanträgen überschwemmt werden, als sie bewilligen können? Im Bestreben, so fair wie möglich zu sein, verlangen sie immer spezifischere Zielsetzungen und Forschungspläne in den beantragten Projekten. Beispielsweise soll bisweilen sogar die Rolle jedes einzelnen Labormitglieds präzisiert werden. Und natürlich muss man bereits mit ausreichend Daten untermauern, dass die Ziele innerhalb der Förderperiode auch tatsächlich erreichbar sind. Nicht nur die Ergebnisse, auch der Zeitraum soll also vorab möglichst klar sein. Und so wird Forschungsförderung endgültig zu einem Vertrag – statt zu einer Lizenz zum Fischen nach neuen Entdeckungen.

Vielleicht würde es dem künftigen Ruf der DFG eher guttun, wenn sie dieser Entwicklung entgegensteuert.

Ralf Neumann

Fokussiert

Paper Retractions

Was lange währt, ...

Neben der Anzahl von Veröffentlichungen mit fehlerhaften Abbildungen haben zuletzt auch diejenigen mit vorsätzlich gefälschten Daten deutlich zugenommen. Das Problem an sich dürfte inzwischen also hinlänglich bekannt sein. Dennoch hat sich der mittlere Zeitraum, bis die betroffenen Journals nachgewiesenermaßen gefälschte Paper zurückziehen, bis heute offenbar immer weiter ausgedehnt.

Dies ist jedenfalls ein Fazit aus der Untersuchung eines Trios um Andrew Grey von der University of Auckland, nachdem es das „Schicksal“ von insgesamt 292 gefälschten Veröffentlichungen der beiden Japaner Jun Iwamoto und Yoshihiro Sato nachverfolgt hatte (*Account Res.*, doi: 10.1080/08989621.2021.1920409). Zwischen März 2013 und Februar 2020 wurden den betroffenen Zeitschriften die entsprechenden „Bedenken“ bezüglich der Daten-Echtheit in den Veröffentlichungen der beiden systematischen Fälscher mitgeteilt. Bis Oktober 2020 gab es lediglich zu 115 der 292 Artikel offizielle Reaktionen: 94 waren zurückgezogen, 3 korrigiert und 18 mit einer „Expression of Concern“ versehen. Die mittlere Zeit von der Mel-

gene nach (*Hum. Reprod.*, doi: 10.1093/humrep/deab125.031).

Als „Material“ dienten Mol 52 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) von vier Autoren aus der Geburtshilfe und Gynäkologie. Alle waren nachweislich mit duplizierten Datensätzen gefälscht. Die Ergebnisse der entsprechenden „Detektivarbeit“ waren von Mol und seinem Team bereits separat für drei der vier Autoren veröffentlicht, ein Artikel über den vierten Autor war eingereicht.

Von den Autoren selbst sowie deren Instituten erhielten Mol und Co. seinerzeit keine zufriedenstellenden Antworten, sodass sie im Februar 2020 die Editoren der 14 betroffenen Zeitschriften informierten. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits zwei Artikel zurückgezogen. Zwölf Monate später waren weitere vier dazugekommen. Drei Artikel wurden bis dahin formell untersucht, waren also auf der Webseite mit einer sichtbaren Mitteilung versehen. Sechs Artikel wurden angeblich informell – ohne sichtbare Mitteilung – untersucht. Bei nochmals drei Artikeln hatten die Editoren ihre „Besorgnis“ zum Ausdruck gebracht und erklärt, dass „klinische Praktiken oder Leitlinien nicht auf diesem Bericht beruhen sollten“ – ohne den Artikel jedoch offiziell zurückzuziehen. Und eine Zeitschrift hatte die Originaldaten nach eigenen Angaben untersucht, jedoch unverändert freigegeben – obwohl darin zahlreiche Daten mit einer zehn Jahre zuvor veröffentlichten Studie identisch waren.

Bezüglich der restlichen 33 Artikel hatten die betroffenen elf Zeitschriften keine sichtbaren Maßnahmen ergriffen. Auch gab keine dieser Zeitschriften Mol und Co. als Hinweisgeber irgendeine Rückmeldung, wozu sie sich durch ihre Mitgliedschaft im Committee on Publication Ethics (COPE) nach dessen Richtlinien eigentlich verpflichtet hatten. Einer der Editoren, die sich meldeten, schrieb lediglich zurück: „Wir erhalten achtzig Einreichungen pro Woche – ich bin daher zu beschäftigt, um darauf zu reagieren.“

Mols Fazit schließlich: „Gefälschte Studien werden nur selten zurückgezogen, und die Mehrheit der Zeitschriften hält sich nicht an die COPE-Regeln. Dadurch werden nicht nur Patienten gefährdet, sondern auch Whistleblower enttäuscht und die Vertrauenswürdigkeit der Forschung in Frage gestellt.“

Traurig, aber wohl wahr.

Ralf Neumann



Foto: AdobeStock / Eric Isselée

dung bis zur Reaktion betrug 22 Monate. Gegenüber *Retraction Watch* ergänzte Co-Autor Marc Bolland: „Wir waren ziemlich überrascht, als wir feststellten, dass sich die Zeit bis zu einer Korrektur sogar verlängerte statt verkürzte, nachdem der systematische Betrug der Sato-Iwamoto-Gruppe feststand und die Fälschungen offiziell gemeldet waren.“

Allein sind sie damit nicht. „Über alle Felder der Medizin hinweg dauert es im Schnitt vier Jahre, bis Forschungsarbeiten zurückgezogen werden, in denen Fehlverhalten festgestellt wurde.“ So fasste Ben W. Mol von der australischen Monash University auf der Jahrestagung der European Society of Human Reproduction and Embryology mehrere einschlägige Studien zusammen. Und er legte eine ei-

Inkubatormikroskope sind gezielt auf **Live-Cell Imaging** spezialisiert und bieten nicht nur großen Nutzen für die Qualität der Ergebnisse, sondern auch für den User-Komfort. Zellkulturen können während eines Experiments im Inkubator verbleiben und über **Remote Monitoring** von einem PC außerhalb des Labors analysiert werden. Während eines laufenden Experiments sind aktive Nutzer Interventionen nicht nötig. Dies verhindert Schwankungen der Zellkulturbedingungen (u.a. Temperatur, Feuchtigkeit und CO₂) und verringert drastisch das Risiko für Kontaminationen. **Perfekte** und stabile **Wachstumsbedingungen** bilden die Basis für eine gleichbleibend hohe Zellkulturqualität. Die Ergebnisse eines Experiments können eindeutig auf das Verhalten der Zellen zurückgeführt werden.

Das **zenCELL owl** ist ein speziell auf **Langzeitmessungen** und **Remote Cell Culture Monitoring** abgestimmtes Inkubatormikroskop. **24** einzelne **Miniaturmikroskope** ermöglichen Hell- und Dunkelfeld, sowie Phasenkontrastaufnahmen und bieten automatisierte und parallele Bildanalysen von bis zu 24 Wells einer Zellkultur. Datenaufnahme und -anzeige, sowie die Analyse erfolgen 24/7 und in Echtzeit, und garantieren somit eine hohe Datenquantität und -qualität. Bilder lassen sich in **Zeitraffervideos** konvertieren, um zelluläre Veränderungen im Verlauf des Experiments zu analysieren. **Integrierte Algorithmen** ermöglichen die Überwachung und Analyse verschiedener Zellparameter (**Morphologie, Zellzahl und Zellkonfluenz**). Daten werden automatisch archiviert und für die weitere Verwendung aufbereitet. Das zenCELL owl bietet auf diese Weise die Möglichkeit, Arbeitsprozesse zu optimieren und Zeit in der täglichen Laborroutine einzusparen, da wiederholte manuelle Zellkulturkontrollen vermieden werden.

Als ein kompaktes, leichtes Gerät für eine unkomplizierte und platzsparende Verwendung im Inkubator ist das zenCELL owl ideal geeignet. Es ist kompatibel mit gängigen Multiwellplatten verschiedener Hersteller, bietet aber auch die Möglichkeit für individuelle Lösungen. zenCELL owl ist perfekt geeignet zur Optimierung von Routineanwendungen und individuellen Applikationen und liefert eine große Menge an Informationen über Zellkulturen bei gleichzeitiger Zeitersparnis.

kostenlose Live Remote Demo: <https://zencellowl.com/remote-demo/>



zenCELL owl – Ihre Vorteile

- gleichzeitige Analyse von 24 Wells
- Remote Monitoring
- Automatisierung von Routineanwendungen
- verbesserte Datenqualität und -quantität
- platzsparend und flexibel
- kein Eingreifen des Users erforderlich

Geld kompakt

» 185 Millionen Euro fließen aus dem EU-Forschungsprogramm Horizon Europe sowie diversen Pharmaunternehmen in das Tuberkulose-Forschungsnetzwerk UNITE4TB. Dreißig Forschungsinstitutionen aus 13 Ländern wollen im Rahmen des Projekts neue Medikationen gegen Tuberkulose entwickeln. Mit dabei ist **Sebastian Wicha**, der mit seiner Gruppe „Klinische Pharmazie“ an der Universität Hamburg mathematische Modelle einsetzt, um sinnvolle Kombinationen von neuen Arzneistoffen mit vorhandenen Medikamenten zu ermitteln.

» Für das Verbundprojekt „MULTIKULTI – Kultivierung von bisher unkultivierten Mikroorganismen aus verschiedenen aquatischen Lebensräumen“ lässt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) über die nächsten drei Jahre 2,5 Millionen Euro springen. Das Problem ist bekannt: Nur sehr wenige **Mikroben-Arten** lassen sich im Labor über längere Zeit kultivieren und am Leben erhalten – der Rest ist „Microbial Dark Matter“. Die Verbundpartner wollen diesbezüglich zumindest etwas Licht in die spezielle „dunkle Materie“ verschiedener Gewässerarten bringen. Beteiligt sind die Universitäten Erlangen-Nürnberg und Duisburg-Essen, die Humboldt-Universität zu Berlin, das DVGW-Technologiezentrum Wasser in Karlsruhe und das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln. Koordinator des Verbundprojekts ist der Mikrobiologe **Martin Könneke** vom Institut für Chemie und Biologie des Meeres (ICBM) der Universität Oldenburg.

» Nordrhein-Westfalen (NRW) nimmt Long-COVID ins Visier. Im Rahmen eines interdisziplinären Forschernetzwerks mit den Standorten Essen, Aachen, Bonn, Düsseldorf, Köln und Münster wollen die Beteiligten eine Kohorte mit mehr als 2.000 Patienten aufbauen, um die Spätfolgen nach Rekonvaleszenz von einer SARS-CoV-2-Infektion zu untersuchen. Die Patienten sollen bis zu wenigstens drei Jahren nach einer ausgeheilten SARS-CoV-2-Infektion nachbeobachtet werden. Das NRW-Ministerium für Kultur und Wissenschaft fördert das Projekt in den kommenden vier Jahren mit einer Gesamtsumme von rund 4 Millionen Euro. -RN-

Frisch gepreist

Schering-Stiftung

Einzelzellgenomik und CAR-T-Zellen



Judith Feucht



Aviv Regev

Am 7. September verlieh die Schering-Stiftung ihre beiden Wissenschaftspreise für Grundlagenforschung in Medizin, Biologie und Chemie in Berlin. Wer ihn bekam, stand schon einige Wochen vorher fest:

Mit dem Ernst-Schering-Preis 2021 samt 50.000 Euro zeichnete die Stiftung die israelisch-amerikanische Bioinformatikerin **Aviv Regev** aus. Seit 2020 leitet sie die Abteilung Forschung und Entwicklung des US-Biotech-Unternehmens Genentech, eine Tochtergesellschaft der Roche AG. Zuvor hatte sie eine Professur für Biologie am Massachusetts Institute of Technology (MIT) inne und arbeitete am Broad Institute, einer Einrichtung des MIT und der Harvard University. Mit ihrem Team entwickelte sie eine Reihe grundlegender experimenteller und bioinformatischer Methoden in der Einzelzellgenomik, mit denen sie

insbesondere die Entschlüsselung molekularer Schaltkreise zur Steuerung des Zellgeschehens ermöglichte. 2016 rief sie mit anderen die Human-Cell-Atlas-Initiative ins Leben. Seitdem nutzen und verfeinern zahlreiche Wissenschaftler weltweit diesen Atlas – mit dem Ziel, alle Zellen des menschlichen Körpers unter physiologischen und pathologischen Bedingungen zu kartieren und zu charakterisieren.

Den Friedmund-Neumann-Preis inklusive 10.000 Euro erhielt **Judith Feucht** von der Kinderklinik Tübingen. Von 2015 bis 2020 arbeitete sie – anfangs als Postdoktorandin – am Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York. In dieser Zeit gelang es ihr, das therapeutische Potenzial von CAR-T-Zellen bei der Tumorbekämpfung durch deren gezielte gentechnologische Optimierung deutlich zu verbessern.

Theodor-Boveri-Preis

Therapeutische mRNA-Wirkstoffe

Die Fachwelt ist sich einig: Ohne die Vorarbeiten von **Katalin Karikó** würde es keine RNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 geben. Sie war es, die gegen erhebliche Widerstände an der Idee festhielt, Zellen mit von außen gegebener mRNA zur gezielten Synthese gewünschter Proteine zu bewegen, um mit ihnen eine therapeutische Wirkung zu erzielen. 2005 gelang ihr zusammen mit ihrem Kollegen Drew Weissman der entscheidende erste Schritt: Durch spezifische Modifikation der mRNA



Foto: Vilcek Foundation

konnten sie die üblichen heftigen Immunreaktionen auf deren Gabe unterbinden.

Seit 1989 arbeitet Karikó an der Medizinischen Fakultät der University of Pennsylvania. Seit 2013 ist sie zudem Senior-Vizepräsidentin von BioNTech in Mainz, wo sie den weltweit ersten zugelassenen mRNA-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 mitentwickelte.

Die Würzburger Physikalisch-Medizinische Gesellschaft ehrt sie mit dem Theodor-Boveri-Preis.

Otto-Hahn-Medaille

Eis und Entzündungen

Mit ihrer Dissertation über Protein-Interaktionen verdiente sich die 31-jährige Chemikerin **Anna Theresa Kunert** vom Mainzer Max-Planck-Institut für Chemie nicht nur den Dokortitel – sondern auch die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft. Während ihrer Promotion entwickelte sie zum einen die sogenannte TINA-Analyse (von „Twin-plate Ice Nucleation Assay“), die die Bestimmung der Aktivität biologischer Eiskeime ermöglicht. Mit Hilfe dieses vollautomatisierten Hochdurchsatz-Tropfengefriergeräts untersuchte sie, wie Wasser an Bakterien- und Pilzzellen im Vergleich mit Chemikalien und Luftstaub zu Eis kristallisiert. Im zweiten Teil ihrer Arbeit erforschte sie die Veränderungen bestimmter Proteine nach Wechselwirkung mit reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies – inklusive deren jeweiliger Rolle bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen.

Karl-Ritter-von-Frisch-Medaille

Soziale Organisation



Foto: privat

Die mit 10.000 Euro dotierte Karl-Ritter-von-Frisch-Medaille der Deutschen Zoologischen Gesellschaft (DZG) geht in diesem Jahr an **Jürgen Heinze**, Inhaber des Lehrstuhls für Zoologie/Evolutionsbiologie an der Universität Regensburg. Dreh- und Angelpunkt seines wissenschaftlichen Werks ist das Verhalten und die Evolution sozialer Insekten. In seinem Fokus stand hierbei insbesondere, wie Ameisen Staaten bilden, wie sie sich organisieren und Konflikte lösen – aber auch die Evolution von Gruppenstrukturen, Manipulations- und Tarnungsstricks oder alternative Fortpflanzungstaktiken und Lebensweisen.

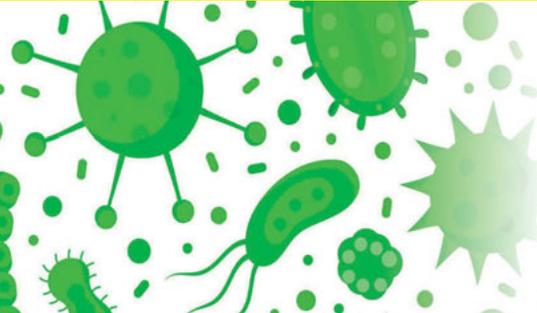
Otto-Meyerhof-Preis

Dynamische Synthese

Christian Münch, Forschungsgruppenleiter am Institut für Biochemie II der Goethe-Universität Frankfurt am Main, erhält den 5.000 Euro „schweren“ Otto-Meyerhof-Preis der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM). Um die schnellen Veränderungen bei der Proteinsynthese – insbesondere als Reaktion auf Zellstress – zu untersuchen, entwickelte Münch mit seinen Mitarbeitern eine Methode, die diese Dynamik mit hoher Zeitauflösung für tausende Proteine gleichzeitig messen kann. Der besondere Kniff: Bei der Messung aller Proteine im Massenspektrometer wurde ein Kanal zugeschaltet, der speziell das Signal von neusynthetisierten Proteinen verstärkt und so deren Messung überhaupt ermöglicht. Damit gelang es Münchs Team erstmals, das Gesamtbild der akuten dynamischen Veränderungen in der Proteinsynthese quantitativ zu erfassen.

-RN-

A Complete **Microbiomics Solution** from **Collection** to **Conclusion**



Microbiome Standards



Sample Collection



DNA/RNA Extraction



Library Preparation



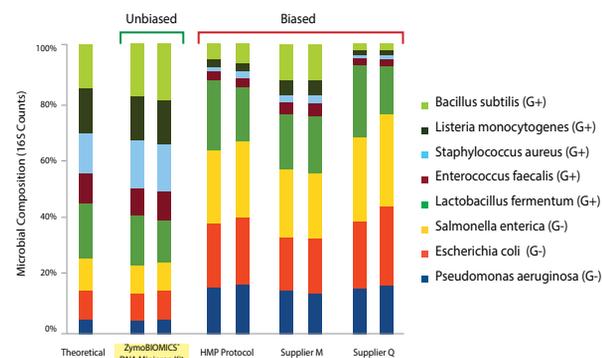
NGS Analysis

ZymoBIOMICS® Microbial Community Standard

From Sample Lysis to library preparation, Zymo Research offers reliable kits and standards for your NGS-based microbiomics workflow.

The ZymoBIOMICS DNA/RNA isolation kits are designed to isolate nucleic acids from a wide range of sample inputs and are completely free from any microbial DNA/RNA, yielding optimal results also when handling low-input samples. The kits contain the innovative ZR BashingBead Lysis Tubes that allow bias-free mechanical lysis of microbial cells.

The ZymoBIOMICS Microbial Community Standard contains a well-defined composition of microbial cells that can serve as routine control for sample lysis and DNA extraction. The ZymoBIOMICS Microbial Community DNA Standard and HMW DNA Standard can be used to assess quality in library preparation for NGS- and third generation sequencing-based workflows, respectively. The **brand-new Quick-16S/ITS Plus NGS Library Kits** allow library generation for 16S/ITS sequencing within only 30 minutes hands-on time for 96 samples. The automation-ready protocols use a single qPCR/PCR step for target amplification and barcode addition, and do not require quantification of the final library.



Learn more at www.zymoresearch.de/collections/zymbiomics-microbial-community-standards

www.zymoresearch.de

sales@zymoresearch.de

+49 761 600 68710

IM GESPRÄCH: MARIA LEPTIN, KÖLN

„Das Verständnis aller Bürger für Wissenschaft ist der Schlüssel“

Die Kölner Entwicklungsgenetikerin Maria Leptin ist die erste weibliche Direktorin der European Molecular Biology Organization (EMBO). Ab Oktober 2021 wird sie für vier Jahre das Präsidenschaftsamt des Europäischen Forschungsrats (ERC) übernehmen. Laborjournal sprach mit ihr über Forschungsförderung auch nach der Corona-Pandemie.

Laborjournal: Die Europäische Kommission ernannte mit Ihnen eine renommierte Biologin und Immunologin zur ERC-Präsidentin. Ist das Ausdruck einer Erkenntnis in Zeiten globaler Pandemien?

Maria Leptin » Ich weiß nicht, was die EU-Kommissare bewegt hat. Ich selbst habe da nichts reininterpretiert. Aus den drei ERC-Bereichen Lebenswissenschaften, Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie Sozial- und Geisteswissenschaften wechseln sich die Direktoren regelmäßig ab. Es gab ja schon vor mir einen Biologen als ERC-Präsident.

Warum wollten Sie die Stelle?

Leptin » Weil es ein super interessanter Job in einer fantastischen Organisation ist. Grundlagenforschung nicht nur in den Lebenswissenschaften, sondern insgesamt unterstützen zu dürfen, finde ich irre spannend. Beispielsweise werden die Geisteswissenschaften in Deutschland noch einigermaßen gefördert. In manchen anderen Ländern ist das nicht so. Dabei ist es wichtig, vernachlässigte Bereiche und die Zusammenarbeit aller Disziplinen zu fördern.

Wo werden Sie in der ERC-Agenda Ihre Schwerpunkte setzen?

Leptin » Dessen Förderaufgaben sind ja völlig klar festgelegt. In fünf Stipendienlinien fördert der ERC themenoffen Einzelforschende und ihre Teams in der Grundlagen- und Pionierforschung in allen Forschungsbereichen. Damit stimme ich voll überein. Mein erstes von zwei Hauptvorhaben wird es sein, für Stabilität und Expansion zu sorgen. In meiner Funktion als Vorsitzende des ERC-Auswahlgremiums für Advanced und Synergy Grants habe ich so viele fantastische Anträge gesehen, die



Foto: MedizinFotoKöln/Michael Wodak

nicht gefördert werden konnten. Das ist ein Jammer! Deshalb will ich darauf hinarbeiten, das ERC-Budget zu erhöhen.

Und Ihr zweites Hauptvorhaben?

Leptin » Das Verständnis für Grundlagenforschung zu fördern. Alle Bürger in Europa müssen verstehen, wie entscheidend intensive Forschungsförderung für unser aller Zukunft ist.

Mit welchen konkreten Ideen möchten Sie die Wissenschaftskommunikation verbessern?

Leptin » Ich werde beim ERC sicher nicht von außen kommend behaupten, ich wüss-

te es besser, sondern werde mit den bisherigen ERC-Verantwortlichen gemeinsam nach Lücken und Wegen suchen. Wichtig wird es sein, die Bürger aller Mitgliedsstaaten direkt zu erreichen. Über das ERC-Budget entscheidet letztendlich das europäische Parlament, das auf seine Bürger und Politiker zu Hause hören muss. Das Verständnis aller Bürger für Wissenschaft ist der Schlüssel. Das müssen wir fördern.

Durch das Coronavirus wird Wissenschaft ja so umfangreich wie vielleicht nie zuvor öffentlich diskutiert...

Leptin » Ja, das ist vielleicht die einzig gute Seite der Pandemie. Wie wichtig Grund-

lagenforschung ist, zeigt ja zum Beispiel die mRNA-Immunität von BioNTech. Unternehmensgründer Ugur Sahin erhielt 2018 eine ERC-Förderung von 2,5 Millionen Euro. Dass es Grundlagenforschung und nicht gezielte Forschung ist, die uns in der Pandemie hilft, haben mittlerweile viele Politiker verstanden.

Die EU erklärte bereits 2002 als Teil der Lisbon-Strategie, drei Prozent des Bruttoinlandsproduktes für Forschung und Bildung ausgeben zu wollen. Selbst zwanzig Jahre später liegt der EU-Durchschnitt nur bei 2,2 Prozent. Länder wie Südkorea, Japan oder die USA sind uns mit 4,5 Prozent, 3,3 Prozent und 2,8 Prozent in ihrem Wissenschaftsverständnis weit voraus. Warum hinkt Europa hinterher?

Leptin » Genau darauf weist der gegenwärtige ERC-Interimspräsident Jean-Pierre Bourguignon heute am 19. Juli auf einer Tagung in Ljubljana zur Erneuerung des Europäischen Forschungsraums hin. Wir können es uns nicht leisten, in der Forschungsförderung hinten anzustehen. Europa hat schließlich ausreichend finanzielle Mittel. Da muss etwas geschehen.

Das weiß die Wissenschaftsgemeinde seit Jahrzehnten. Warum folgen keine Taten?

Leptin » Ich bin kein Politiker. Bei EMBO konnte ich Politiker überzeugen, uns stärker zu fördern. Aber bei EMBO sind es natürlich mini-

»Förderung muss breit gestreut sein, damit die besten Leute überall gleichzeitig grundlegende Prinzipien herausfinden können.«

male Summen, die wir im Vergleich zum 16 Milliarden Budget von Horizon Europa brauchen.

Wie haben Sie bei EMBO Politiker überzeugt? Was davon können Sie auf Ihren Job im ERC übertragen?

Leptin » Es war notwendig, zu verstehen, dass unterschiedliche Länder unterschiedliche Bedürfnisse haben, denen nur unterschiedliche Maßnahmen gerecht werden. Alle Seiten müssen einsehen, dass sie nur durch Kompromisse an anderer Stelle etwas erhalten. Ich helfe weiterhin gern denen, die woanders nichts

kriegen – ohne dabei die zentralen Konzepte der Exzellenz und des Bottom-up-Ansatzes aufzugeben.

Worin sehen Sie in der EU-Förderung der Biowissenschaften die größten Zukunftsthemen?

Leptin » Darum brauche ich mich weder als EMBO-Direktorin noch als ERC-Präsidentin kümmern. Bei beiden Organisationen bestimme ich ja die Forschungsgemeinde selbst, was es hingeht. Die besten Themen der besten Forschenden werden gefördert. Für eine einzelne Person ist es schließlich schlichtweg unmöglich, einen Überblick über alle biowissenschaftlichen Themen zu haben. Entsprechend falsch wäre es, wenn einzelne Personen Entscheidungen von oben herab trafen.

Die Rolle des ERC-Präsidenten scheint Ihr Vorgänger, der Nanomediziner Mauro Ferrari, anders interpretiert zu haben. Nach nur drei Monaten Amtszeit war er ja im April 2020 im Streit zurückgetreten, nachdem der ERC sein Vorhaben nicht unterstützte, COVID-19 zu erforschen.

Leptin » Sein Vorhaben war sicher ehrenwert und gut gemeint. Aber natürlich passte

SDS PAGE & Western Blotting

BlueVertical PRiME™



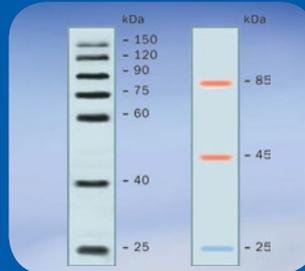
Elektrophoresekammer mit optionalem Tankblottingmodul

SERVAGe™ PRiME™



Fertiggele für die vertikale Minigel SDS PAGE

Protein Standard



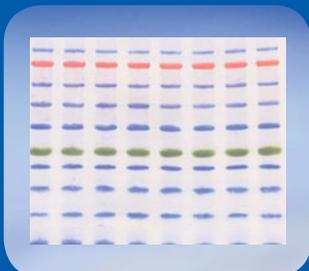
Vorgefärbt und mit Antikörperbindungsstellen

BlueBlot SD



Für schonenden Western Blot in 3 Formaten

Xpress Blotting Kit



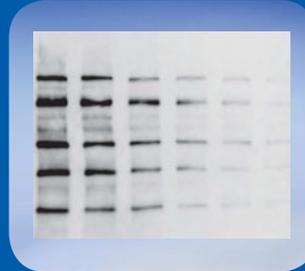
Vom Gel auf die Membran in nur 15 Minuten

BlueBlock PF



Proteinfreie Blockierung der Membran – hintergrundfrei

SERVALight



Premix CL-Substrate für alle Detektionsbereiche

Direktlink



info.serva.de/blotting

SERVA



Foto: Adobe Stock/Vivi

Maria Leptin kehrt der Forschung den Rücken, um sich in den nächsten Jahren voll und ganz auf ihren Job als ERC-Präsidentin fokussieren zu können.

es überhaupt nicht zum ERC-Konzept, Spitzforschung themenunabhängig zu fördern.

Wie beeinflusst die Corona-Pandemie das ERC-Budget der nächsten Jahre?

Leptin » Sie wird die Verteilungsschlüssel sicher nicht zugunsten der Lebenswissenschaften beeinflussen. Denn das wäre kontraindiziert. Was wird die nächste Krise sein? Keine Ahnung, ich bin keine Weissa-gerin. Aktuell haben wir massenhaft Überschwemmungen und Ingenieurs- sowie Klimawissenschaften rücken in den Brennpunkt. Etwas dann erst zu fördern, wenn das Unheil da ist, ist zu spät. Förderung muss breit gestreut sein. Die besten Leute müssen überall gleichzeitig grundlegende Prinzipien herausfinden.

Welche Forschung finden Sie persönlich am spannendsten?

Leptin » In den Lebenswissenschaften zum einen die Ökologie, denn da haben wir endlich ausgereifte Methoden, und zum anderen die Neurobiologie, weil wir da längst nicht alles verstehen. Aber ob das jetzt die förderungswertesten sind, dazu brauche ich keine Meinung haben. Dafür hat der ERC Experten.

Welche Lehren muss Europa hinsichtlich seiner Forschungsstrukturen aus der Krise ziehen?

Leptin » Natürlich Forschung intensiver zu fördern! Aber ich möchte völlig klar sagen: Wir reden während der Pandemie immer so, als sei es alleiniger Zweck von Forschung, Lösungen für Krisensituationen zu finden. Darüber dürfen wir aber nicht grundlegende Wis-

»Zwar wächst der Frauenanteil kontinuierlich, aber an vielen Orten ändern sich die Ansprüche an Frauen viel zu langsam.«

senschaftsaspekte vergessen wie Neugier und kulturelles Interesse am Wissen. Wir müssen neben lösungsorientierten Ansätzen zum Beispiel auch die Philosophie und Archäologie fördern. In einer Krisensituation helfen sie vielleicht nicht direkt. Aber sie vertiefen unser Verständnis, wie Kultur und Gesellschaft funktionieren, was langfristig Krisen vermeidet oder abmildert.

Ohne ein greifbares Produkt als Forschungsziel stimmen Ihnen da vielleicht nicht alle Menschen zu...

Leptin » Ja, aber es ist gefährlich, nur auf unmittelbaren Nutzen zu schauen. Es ist wichtig, unserer Bevölkerung zu kommunizieren, dass es mehr gibt, als nur gesund zu sein und ein bequemes Leben zu führen. Natürlich existieren in Europa noch viele Ungleichheiten, die korrigiert werden müssen. Aber insgesamt sind wir ja kein armer Kontinent, weshalb wir uns umfangreiche Forschungsförderung leisten können – im Interesse aller!

Apropos Ungleichheiten: 1999 wurden Sie in der ZEIT als Beispiel dafür interviewt, wie schwer es Frauen in der akademischen Forschung haben. Welche gesellschaftlichen Fortschritte sehen Sie seitdem?

Leptin » Die sind natürlich von Land zu Land verschieden. Laut meinem Freundeskreis scheint es etwa in Österreich und Deutschland noch schwierig zu sein, Kind und Karriere zu vereinen, während das in Frankreich und Portugal völlig normal ist. Geschlechterungleichheit liegt heutzutage nicht mehr primär daran, dass es an bestimmten Strukturen in der Wissenschaft mangelt, sondern an den Erwartungen der Gesellschaft

an Frauen. Ich kenne selbst viele supergute Frauen, die auf Druck ihrer Schwiegereltern oder ihres Freundeskreises aus der Wissenschaft ausgestiegen sind. Zwar wächst der Frauenanteil kontinuierlich, aber an vielen Orten ändern sich die Ansprüche an Frauen viel zu langsam.

Deutschland hat EU-weit den dritt niedrigsten Frauenanteil in der Forschung. Die hiesige Frauenquote stieg im letzten Jahrzehnt von 25 Prozent auf nur 28 Prozent. Der EU-Durchschnitt liegt bei 33 Prozent. Länder wie Lettland mit 52 Prozent und Bulgarien mit 47 Prozent sind Deutschland da um Jahrzehnte voraus. Inwieweit können und werden Sie als Forschungsfunktionärin beim ERC darauf Einfluss nehmen?

Leptin » Gäbe es eine Patentlösung, wäre sie schon eingeführt. Natürlich könnte ich mich für eine Quote einsetzen. Ich weiß aber weder, ob das politisch machbar wäre, noch, ob es die Forschungsqualität steigerte. Einstellungsentscheidungen dürfen einzig auf Basis der Qualität von Bewerbern getroffen werden.

»Junge Gruppenleiter brauchen sich nicht durch ein möglichst großes Labor beweisen.«

Wichtiger finde ich, in Einzelsituationen zu ermutigen und Möglichkeiten zu schaffen. Ein erstklassiges Beispiel dafür ist die Nüsslein-Volhard-Stiftung, die unter anderem Mini-Stipendien an Frauen mit Kindern vergibt, damit sie zum Beispiel einen Führerschein machen können oder im Haushalt Unterstützung erhalten. Eine Stipendiatin berichtete uns im Nachhinein, wie entscheidend die Förderung für sie war – nicht wegen der vierhundert Euro mehr im Monat, sondern weil die Schwiegermutter aufhörte, über das Familienverständnis ihrer Schwiegertochter zu meckern. Eine Nobelpreisträgerin wie Christiane Nüsslein-Volhard hatte die Stipendiatin für ihre Arbeit anerkannt. Gegen gesellschaftlichen Druck brauchte sie von da an nicht mehr anzukämpfen. Eine Frauenquote hätte da nicht geholfen.

Wie haben Sie Ihre eigenen Enttäuschungen und Zweifel überwunden, nicht gut genug für eine wissenschaftliche Karriere zu sein?

Leptin » Indem ich einfach weitermachte. Ich habe mehrfach überlegt, auszusteigen. Aber letztendlich erhielt ich Geld für das, was mir Spaß macht. Klar, hätte ich mit Mitte vier-

zig keinen Grant mehr eingeworben, wäre eine aktive Wissenschaftskarriere schwierig geworden. Aber auch dann hätte es ja so viele spannende Alternativen gegeben zum Beispiel in der universitären Lehre.

Wann und durch wen erhielten Sie die wertvollste Unterstützung?

Leptin » Zum Teil durch Christiane Nüsslein-Volhard, als sie mir und meiner Kollegin Sigrun Korsching vor 25 Jahren in Tübingen half, eine Kinderkrippe am Max-Planck-Institut aufzubauen. Ohne diese Betreuung für meinen Sohn hätte ich nicht weitermachen können. Natürlich muss ich aber meinem Mann an erster Stelle danken. Denn es war immer klar, dass wir uns gegenseitig unterstützen, er sich auch als damaliger Direktor des Department of Immunology am Babraham Institute Cambridge Auszeiten nimmt und wir uns beide um die Kinder kümmern.

Forschung und Familie zu vereinen, war also das größte Hindernis in Ihrer akademischen Karriere?

Leptin » Hindernisse habe ich nie gesehen; eher meine eigene Beschränktheit zum Beispiel bei den Fragen, welche Projekte am besten verfolgt und wie Entdeckungen richtig eingeschätzt werden sollen. Familie war immer eine Bereicherung.

Worauf sollten Jungwissenschaftler also achten?

Leptin » Nicht zu viele Leute einzustellen. Junge Gruppenleiter brauchen sich nicht durch ein möglichst großes Labor beweisen. Das ist am Anfang das Dummste, was man machen kann. Wichtiger ist es, sich bei der Projektauswahl die großen Fragen im eigenen Feld zu überlegen und in deren Richtung zu forschen. Ebenso entscheidend ist es, möglichst viel mit Kollegen zu reden und ihren Rat anzunehmen.

Wie viel Zeit wird Ihnen in den kommenden Jahren für Ihre eigene Forschung bleiben?

Leptin » Keine, denn es geht ja nicht nur um Zeit, sondern auch um Geld. Würden Sie mir als DFG-Gutachter glauben, dass ich neben meinem Job als ERC-Präsidentin noch dreißig Prozent meiner Zeit im Labor in Köln verbringe? Die Verträge meiner Leute laufen in den nächsten 18 Monaten aus. Neue Projekte fange ich nicht an.

Und nach dem ERC?

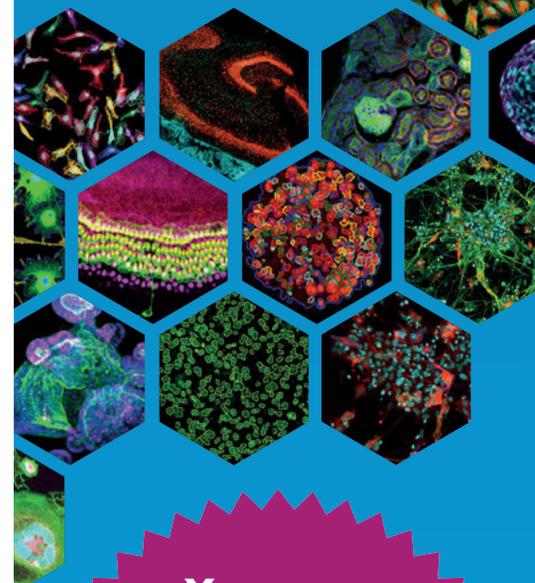
Leptin » Ich habe nie mehr als zwei, drei Jahre vorausgedacht oder Karriere geplant. Fragen Sie in vier Jahren...

Das Interview führte Henrik Müller

YOKOGAWA CQ1



Benchmark High
Content Imaging
and Analysis on
Your Benchtop



You are a
Junior Scientist?

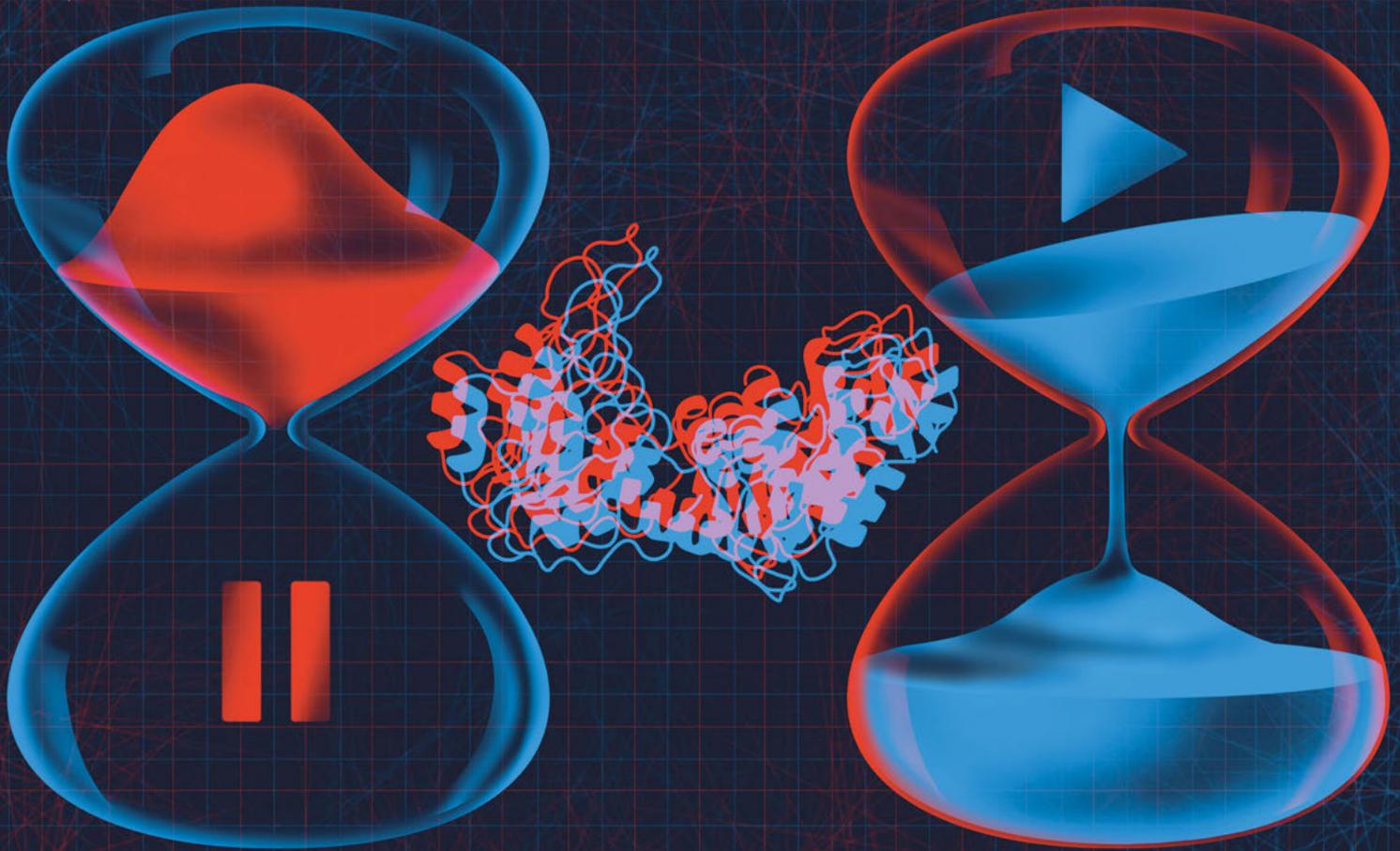
Check out our Imaging
Assay Jumpstarter Contest!



CENiBRA
life science solutions

Cenibra GmbH
Münsterstraße 2
D-49565 Bramsche

Tel: +49 5461 7089089
info@cenibra.de
www.cenibra.de



Illustr.: Juliet Merz

Kontrovers: Altern Proteine oder nicht?

2015 berichtet ein Forschungsteam: Proteine altern. Das Paper haben sich zwei Wissenschaftler genauer angesehen und widersprechen. Altern bei Proteinen sei noch nicht bewiesen.

Beim „Altern“ denken wir wohl erstmal an graue Haare und Falten im Gesicht. Oder daran, wie sich ein Werkzeug oder ein Gerät abnutzt und irgendwann nicht mehr zu gebrauchen ist. Andererseits entwickeln sich bei einem Embryo Organe, während er älter wird. Nicht alle Aspekte des Alterns gehen also mit Verschleiß einher. Allgemein formuliert altert ein System, wenn seine Eigenschaften davon abhängen, wie lange es schon existiert. Befindet sich ein System aber in einem stationären Zustand, so altert es nicht. Zum Beispiel Wasser in einer verschlossenen Flasche bei gleichbleibender Temperatur: Zwar bewegen sich die Wassermoleküle, allerdings lassen sich diese Prozesse als zufällige Schwankungen beschreiben. Welches Wassermolekül an welcher Stelle liegt, hängt nicht von einem Zeitpunkt null ab – wie etwa der Zustand eines Menschen zu einem Zeitpunkt nach seinem Geburtstag.

Ein System kann auch altern und später erst einen stationären Zustand erreichen.

Gibt man einen Tropfen wasserlösliche Farbe in die Wasserflasche, verteilt sich die Farbe mit der Zeit. Je gleichmäßiger das Wasser gefärbt ist, desto mehr Zeit ist verstrichen und desto „älter“ ist das System „Flasche-Wasser-Farbe“. Sobald sich alles gleichmäßig verteilt hat, bleibt das System dann stationär und altert nicht mehr.

Stabile Zustände können verbunden sein mit einem lokalen energetischen Minimum. Das kennt man von chemischen Reaktionen, aber eben auch von Proteinen, die sich zu einer räumlichen Struktur falten. Erst wenn die hydrophoben Flächen vom umgebenden Wasser abgeschirmt sind und möglichst wenige gleichnamige Ladungen nah beieinander liegen, wird das Protein seine Form behalten. Damit ist ein Protein sehr viel komplexer als zum Beispiel ein Wassermolekül. Und die Frage liegt nahe, ob nicht auch ein Protein altert – selbst dann, wenn es anscheinend seine ordnungsgemäße Konformation eingenommen hat.

Sowohl Wassermolekül als auch Protein haben eine Vorgeschichte. Das Wassermolekül könnte bei einer Knallgasreaktion entstanden sein. Allerdings sehen wir dem Wassermolekül nicht an, ob die Knallgasreaktion vor einer Millisekunde oder einhunderttausend Jahren stattfand. Offenbar altert ein Wassermolekül nicht. Ein Protein hingegen kommt nicht „mit einem Knall“ zur Welt, sondern entsteht an einem Ribosom, während sich Aminosäure an Aminosäure knüpft. Die wachsende Kette findet in eine dreidimensionale Struktur, und damit alles korrekt abläuft, unterstützen weitere Proteine wie zum Beispiel Chaperone den Faltungsprozess. Nun mag man fragen, wann das Protein denn „fertig“ ist? Wie lange braucht es, bis eine energetisch günstige Form und damit ein stationärer Zustand erreicht ist? Piko-, Nano- oder Millisekunden? Vielleicht sogar Minuten bis Stunden?

Zwar kann man im echten Leben nicht mit den Fingern schnippen und sofort ein fertiges

Protein in einem isolierten System beobachten – in einer Computersimulation ist das aber möglich. Die Aminosäuren und deren chemische Eigenschaften sind bekannt, ebenso wie die Röntgenkristallstruktur etlicher Proteine. *In silico* kann man also sofort mit einem fertigen Molekül starten, in wässriger Lösung bei einer definierten Temperatur. Genau das taten Forscher um Jeremy Smith vom Center for Molecular Biophysics der Universität Tennessee in Knoxville, USA. In ihrem 2015 in *Nature Physics* publizierten Letter mit Erstautor Xiaohu Hu schlussfolgern sie, dass Proteine über mehrere Minuten altern (12: 171-4). Exemplarisch hatten sie Simulationen für die Phosphoglyceratkinase (PGK), die Aminopeptidase N (ePepN) aus *E. coli* und das G-Protein K-Ras durchgeführt.

Im Juni 2021 erschien nun ein Kommentar zu diesem Paper, ebenfalls in *Nature Physics*. Igor Goychuk und Thorsten Pöschel haben sich die sechs Jahre alte Arbeit genauer angeschaut und sehen keine hinreichenden Beweise für ein Altern bei Proteinen (17: 773-4). Trotzdem wurde die Publikation bereits neunzig Mal zitiert (Stand: 23. August 2021). Pöschel, Leiter des Instituts für Multiskalensimulation (MSS) an der Universität Erlangen-Nürnberg, findet die Anzahl an Erwähnungen „sehr ordentlich für einen Artikel innerhalb der theoretischen

Physik“. Allerdings seien die Schlussfolgerungen der Autoren auch recht spektakulär. Das Altern soll nämlich über eine Zeitskala von 13 Größenordnungen nachweisbar sein – von einigen Pikosekunden bis zu mehr als einhundert Sekunden. Für Pöschel ein Grund zur Skepsis. „Meines Erachtens gibt es innerhalb der Physik kein weiteres Beispiel eines signifikanten Alterungsprozesses über 13 Zeitdekaden.“ Zumindest außerhalb der Elementarteilchen- und Astrophysik müsse man schon „ein bisschen suchen“, um Prozesse zu finden, die sich innerhalb so vieler Zehnerpotenzen charakterisieren lassen.

Simulierte Proteine

Lägen Hu *et al.* richtig, würden einige Proteine sogar über ihre „Lebenszeit“ hinaus altern – sie hätten noch gar nicht ihren stationären Zustand erreicht, wenn sie in der Zelle bereits wieder abgebaut werden. „Wir können das nicht ausschließen“, stellt Pöschel klar. „Aber wir stellen fest, dass man so eine Aussage aus den Daten nicht treffen kann.“

Um einem Missverständnis vorzubeugen: Mit „Altern“ ist hier nicht das offensichtliche Falten zu einer räumlichen Struktur gemeint. „Am Anfang ist das Protein nicht im Gleichge-

wicht“, erläutert Igor Goychuk, der zusammen mit Pöschel den kritischen Kommentar verfasst hat und ebenfalls am MSS in Erlangen forscht. „Man muss eine bestimmte Zeit abwarten, bis dieses System in eine Art Gleichgewichtszustand kommt“, fährt der theoretische Physiker fort und spricht anschaulich von einem „Prä-Equilibrium“. „Deshalb schmeißt man bei diesen Simulationen auch die frühen Daten weg.“ Auch Hu *et al.* hatten diesen Aspekt berücksichtigt und bei den Simulationen der PGK mindestens die ersten 500 Nanosekunden verworfen, wie sie in den Supplements erklären.

Erst wenn das Protein also seine augenscheinlich stabile räumliche Struktur eingenommen hat, startet die eigentliche Simulation mit dem Zeitpunkt „null“. Doch was sollt sich ab jetzt noch verändern? Bei einem einfachen Molekül wie H₂O gibt es nur drei Atome und zwei Elektronenpaar-Bindungen. Hier ist berechenbar, in welchem Winkel und Abstand die Wasserstoffatome zueinander und zum Sauerstoff stehen und so – mit zufälligen Schwankungen – für alle Zeit verbleiben. Ein Protein hat jedoch so viele Möglichkeiten, sich auszurichten, dass es viele lokale energetische Minima geben kann. So kommen ja tatsächlich in den Zellen auch falsch gefal-

Devysr - NGS Anwendungen



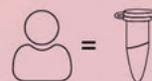
- **Transplantation**
Devysr Chimerism

- **Thalassämien**
Devysr Thalassemia

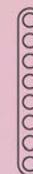
- **Onkologie**
Devysr BRCA
Devysr HBOC

- **Zystische Fibrose**
Devysr CFTR NGS

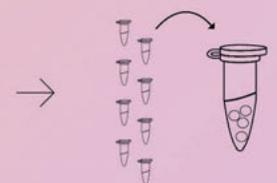
Nur ein Reaktionsgefäß



Vorpipettierte Dual-Indizes in Strips und Platten



Sample pooling vor Aufreinigung und NGS



Weitere Informationen zur NGS-Implementierung finden Sie hier:
bit.ly/guide-to-ngs

Testen Sie uns: teilen Sie uns per Email mit, für welches kostenfreie NGS Kit Sie sich interessieren, unter Angabe des Codes **LJ2177** und Ihrer Kontaktdaten. Wir setzen uns dann gerne mit Ihnen in Verbindung.

Email: mail@devyser.com
Devysr GmbH

Raiffeisenstr. 6, 35510 Butzbach, Deutschland
Tel.: +49 (0) 6631 793 8803

www.devyser.com

tete Proteine vor, die eben in einer anderen energetischen „Mulde“ zum Liegen kommen.

Schleichwege zum Gleichgewicht

Stellen wir uns nämlich die vielen Möglichkeiten zur Faltung eines Proteins als Orte auf einer hügeligen Landschaft vor, so sind nur jene Konfigurationen stabil, die in einem Tal liegen. Es mag tiefere Mulden geben, doch um dorthin zu gelangen, müsste das Protein erst einen Berg überwinden – sprich: Es müsste von außen Energie eingebracht werden. Nun wäre es bei einem komplexen Molekül wie einem Protein aber denkbar, dass es Pfade zwischen zwei Tälern gibt, für die keine hohen Berge überwunden werden müssen. Sie mögen etwas versteckt liegen, aber früher oder später wird die „Kugel“ an solch einen tieferen Punkt rollen. Konkret auf das Protein bezogen heißt das: Eine subtile Veränderung der Stellung zwischen zwei Aminosäuren macht das Molekül noch ein bisschen energieärmer.



Das System „Glas-Wasser-Farbe“ ist noch nicht stationär und altert noch, bis sich die Farbmoleküle gleichmäßig verteilt haben.
Foto: Pixabay/SarahRichterArt

Von dort mag noch ein etwas tieferer Punkt über einen Schleichweg erreichbar sein, den das Protein durch die zufälligen Bewegungen der einzelnen Aminosäuren gegeneinander irgendwann findet.

Die Kritik von Pöschel und Goychuk zielt vor allem auf Berechnungen, die das Autorenteam um Jeremy Smith zu den Simulationen der PGK durchgeführt hatte. Daher werfen wir hierauf nun einen genaueren Blick. Die PGK verfügt über zwei funktionelle Domänen. Hu und Co. betrachten den Abstand zwischen beiden Domänen, gemessen an deren Massenschwerpunkten. Sollte das Protein altern, dann

könnte sich die Distanz zwischen den Domänen mit der Zeit verändern. Weil das Protein permanent in Bewegung ist, schwankt dieser Abstand natürlich dauernd. Allerdings sollte sich ein stabiler Mittelwert dieser Entfernung einstellen, sobald das Protein seinen stationären Zustand erreicht hat. Woran misst man nun diesen Mittelwert?

Um die Argumentationen aus den beiden Papern nachzuvollziehen, brauchen wir den Begriff der Ergodizität. Ein System ist ergodisch, wenn sich der zeitlich gemittelte Wert nicht unterscheidet vom Scharmittelwert. Was erstmal trocken und abstrakt klingt, lässt sich am Beispiel eines Münzwurfs veranschaulichen: Ein einzelner Wurf liefert mit einer Wahrscheinlichkeit von 50:50 „Kopf“ oder „Zahl“. Wir könnten „Kopf“ den Wert 0 und „Zahl“ den Wert 1 zuordnen. Nun lassen wir einen Spieler viermal die Münze werfen. Ein mögliches Ergebnis: Zahl-Kopf-Zahl-Zahl, also 1, 0, 1, 1. Der Mittelwert wäre also $1+0+1+1$ geteilt durch die Anzahl der Würfe. Heraus kommt 0,75. Je öfter wir den Spieler werfen lassen, desto näher liegt der Mittelwert bei 0,5. Wir bilden in diesem Fall einen Mittelwert über die Zeit.

Kopf oder Zahl?

Genauso könnten wir aber auch mehrere Spieler beobachten und einen einzigen Zeitpunkt herauspicken. Jetzt bilden wir den Mittelwert aus den Würfeln aller Spieler zu diesem Zeitpunkt. Je mehr Spieler mitmachen, desto näher wird auch in diesem Fall der Mittelwert an 0,5 liegen. Jetzt betrachten wir eine Schar oder ein Ensemble. Scharmittelwert und Zeitmittelwert sind in diesem Fall identisch. Und es spielt auch keine Rolle, zu welchem Zeitpunkt man über eine Schar von Spielern mittelt. Ebenso kommt der gleiche Zeitmittelwert heraus, egal ob wir das Messintervall gleich zu Beginn der Wurfserie oder mittendrin starten.

Ein solches System nennt man ergodisch. Und ganz offensichtlich altert dieses System nicht, denn der Mittelwert hängt nicht davon ab, wie lange nach Beginn des Spiels man die Messung startet. Umgekehrt kann ein alternendes System also nicht ergodisch sein.

Als Beispiel für ein nicht-ergodisches System könnten wir Probanden in eine mehrwöchige Isolation schicken – mit Netflix-Abo, einer Flatrate für Kartoffelchips und Pizza. Die Probanden stellen sich einmal täglich auf die Waage (und wir gehen davon aus, dass sie alle mit einem ähnlichen Startgewicht am Tag null beginnen). Nun bestimmen wir den Mittelwert des Gewichts. Da die meisten Probanden wohl zunehmen werden, wird der zeitlich gemittelte Wert umso größer, je später nach Versuchsbeginn wir die Messreihe starten. Weiterhin ist der Zeitmittelwert in

den allermeisten Fällen nicht identisch mit dem Scharmittelwert zu einem fest gewählten Zeitpunkt.

Auch Hu *et al.* wollten dementsprechend die Abstandsvariation zwischen den beiden Domänen in der PGK auf Ergodizität prüfen. Sie ließen die Simulation mit vier verschiedenen Beobachtungszeiten laufen: 100 Pikosekunden, 10 Nanosekunden, 500 Nanosekunden und 17 Mikrosekunden. In regelmäßigen Zeitabständen ermittelten die Forscher die Variation der räumlichen Distanz zwischen beiden Domänen im Protein; die Zeitabstände zwischen den Messungen sind als lag time beziehungsweise als Delta bezeichnet (lag time = Delta). Trägt man nun zu jeder der vier unterschiedlichen Beobachtungszeiten den Zeitmittelwert zur Länge der lag time Delta auf, dann bekommt man Graphen, die ansteigen und allmählich flacher werden. Hu, Smith und Co. wählten hier eine doppelt-logarithmische Darstellung. Zunächst sind die vier Graphen deckungsgleich. Mit abflachender Steigung driften sie aber auseinander, wobei mit kürzeren Beobachtungszeiten ein langsames Abflachen der Steigung verbunden ist.

An dieser Abbildung 2a im Letter aus 2015 setzen Goychuk und Pöschel ihre Kritik an. Die lag time müsse deutlich kleiner sein als die Beobachtungszeit. Hier kann man sich wieder den Spieler vorstellen, der die Münze wirft. Hätte man eine Beobachtungszeit von einer Stunde und eine lag time Delta von einer Minute, so gäbe es sechzig Messwerte, über die man mittelt. Bei einer Beobachtungszeit von fünf Minuten und einem Delta von einer Minute sind es nur fünf Messwerte – der Mittelwert wäre entsprechend ungenau.

„In der Theorie muss der Grenzwert vom Beobachtungszeitraum zu Delta gegen unendlich werden“, erklärt Goychuk. Man hätte dann unendlich viele Messpunkte (was mathematisch ausgedrückt dann statt einer Summe einem Integral entspricht). „Natürlich können wir diesen Grenzwert in der Realität nicht erreichen, aber man muss diese Bedingung beachten“, mahnt Goychuk. „Das Verhältnis sollte wenigstens hundert zu eins sein und nicht kleiner. Sonst macht das statistisch keinen Sinn!“

Grobe Grafik

In ihrem Kommentar beziehen sich Goychuk und Pöschel auf die Abbildung und argumentieren, dass die Graphen im Wesentlichen deckungsgleich seien. Unterschiede träten erst dort auf, wo Delta im Vergleich zur Beobachtungszeit recht groß ist. Im Kommentar schreiben sie über die Zeitmittelwerte zur Beobachtungsdauer von 100 Pikosekunden im Vergleich zur Beobachtungsdauer von 10 Nanosekunden: „Die Kurven [...] stimmen perfekt

Alle einsteigen Jetzt geht es los!

Ihr eigenes Pipetten-Set¹⁾ im Karussell

Kat.-Nr.	Bestell-Nr.	Typ	Vol.-bereich	Listenpreis	Auswahl <input checked="" type="checkbox"/>
SL-2XLS+	17014413	PL XLS+™ Std.	0,1–2 µl	340,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-10XLS+	17014409	PL XLS+™ Std.	0,5–10 µl	340,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-20XLS+	17014412	PL XLS+™ Std.	2–20 µl	340,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-100XLS+	17014408	PL XLS+™ Std.	10–100 µl	340,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-200XLS+	17014411	PL XLS+™ Std.	20–200 µl	340,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-300XLS+	17014414	PL XLS+™ Std.	20–300 µl	340,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-1000XLS+	17014407	PL XLS+™ Std.	100–1000 µl	340,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-2000XLS+	17014410	PL XLS+™ Std.	200–2000 µl	340,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-5000XLS	17011801	PL XLS™ Std.	500–5000 µl	337,00 €	<input type="checkbox"/>
SL-10ml	17011795	PL XLS™ Std.	1 ml–10 ml	337,00 €	<input type="checkbox"/>
CR-7	17001255	Karussell	–	134,40 €	1

7 manuelle Einkanalpipetten Ihrer Wahl plus Karussell für **nur 1.090,- EUR**

¹⁾ Auch mit 3 oder 5 Pipetten erhältlich

^{1,2)} Geeignet zur Nutzung mit allen handelsüblichen Standard-Pipettenspitzen

Deutschland
Mettler-Toledo GmbH
Ockerweg 3, 35396 Gießen

Technische Änderungen vorbehalten; ©07/2021 Mettler-Toledo GmbH
C-00073389 – LJ0921; Aktion ist gültig bis zum 31.12.2021

Fragen Sie auch nach unserem Starterkit mit drei Standard-Pipetten (20, 200, 1.000 µl)²⁾, Hang-Ups und Pipettenspitzen für **nur 270,-** statt 640,00 EUR! (Best.-Nr.: 30456872)

Ihr direkter Weg zum Pipetten-Set im Karussell – per Telefon, E-Mail oder Web:

T +49 (0)641–507 444

E MTVerkaufD@mt.com

► www.mt.com/Rainin

Oder sprechen Sie Ihren persönlichen Verkaufsberater an.

METTLER TOLEDO



1 Karussell plus 7 manuelle Einkanalpipetten* Ihrer Wahl

* Geeignet zur Nutzung mit allen handelsüblichen Standard-Pipettenspitzen

nur
1.090,- €



► www.mt.com/Rainin-Aktion-LJ0921

METTLER TOLEDO

Mettler-Toledo GmbH
Ockerweg 3, 35396 Gießen
Tel.: +49 (0)641 507 444
E-Mail: MTVerkaufD@mt.com

überein über eine große Spanne für Delta.“ Dies ändere sich erst, wenn Delta größer sei als etwa 30 Pikosekunden – was ja einem Drittel der Beobachtungsdauer von 100 Pikosekunden entspricht: „Wo die Daten abweichen, geschieht das, weil die Bedingung $\text{Zeit} = 100 \text{ Pikosekunden} \gg 30 \text{ Pikosekunden} = \Delta$ verletzt ist.“

In derselben *Nature-Physics*-Ausgabe haben auch die Autoren von 2015, verstärkt durch zwei weitere Mitstreiter, auf die Kritik von Goychuk und Pöschel reagiert (17: 775-6). Unter anderem argumentieren sie, dass der Unterschied zwischen den Beobachtungszeiträumen 100 Pikosekunden und 10 Nanosekunden nicht erst bei 30 Pikosekunden, sondern bereits bei einer Pikosekunde sichtbar sei. Tatsächlich macht es die logarithmische Darstellung in Zehnerpotenzen schwer, einen genauen Wert für Delta abzulesen. Schon die Strichstärke der Graphen fällt im Vergleich zur Skalierung ziemlich grob aus. Die genauen Zahlen finden sich auch nicht in den Supplements, sodass man auf die Grafiken angewiesen ist.

Jeremy Smith schreibt uns in Absprache mit seinem Autorenteam hierzu per Mail, dass es bei solchen Simulationsexperimenten einfach Limitationen gebe: „Wenn wir unsere Daten analysieren, können unsere Beobachtungszeiten nicht viele Größenordnungen über der lag time liegen. Doch in unserer Analyse stellen wir sicher, dass diese Zeitskalen mindestens um den Faktor zehn auseinanderliegen. Eine sehr gute praktikable Wahl verglichen mit vielen anderen Studien. In einigen Fällen erreichen wir sogar den Faktor 100.“

Goychuk und Pöschel kritisieren außerdem den Umgang mit dem mathematischen Formalismus. Ein alterndes System erkennt man ja daran, dass es nicht egal ist, zu welcher Zeit man eine Beobachtung beginnt. Denken wir an das Beispiel der bei Pizza und Chips eingesperrten Probanden, deren Gewicht zunimmt. Beginnt ein Beobachtungszeitraum von einer Woche am Tag null, so kommt ein niedrigerer Mittelwert heraus als bei einem Beobachtungszeitpunkt, der zwei Wochen nach Versuchsbeginn startet. Hiermit fragt man also die Alterungszeit ab – in den Publikationen als aging time bezeichnet.

Zwischen Formeln verirrt?

Als mathematisches Werkzeug ist hier eine Autokorrelationsfunktion aufschlussreich. Dabei vergleicht man die Daten einer zeitlichen Messreihe mit sich selbst, indem man sie gegen die Zeit verschiebt. Altert ein System, so müsste die Korrelation der Messwerte ge-

geneinander umso größer werden, je älter die Messdaten sind. Bei einem ergodischen stationären System gibt es nur geringe zufällige Schwankungen; wie weit man die Messdaten gegeneinander verschiebt, wirkt sich also nicht auf die Korrelation der Daten miteinander aus. Goychuk und Pöschel weisen darauf hin, dass die Autokorrelationsfunktion einen Ausdruck enthält, der sich auf den Mittelwert des Ensembles zu einem festen Zeitpunkt bezieht. In einem ergodischen System entspricht dieser Mittelwert ja dem über die Beobachtungszeit gemittelten Wert. „Falls $R(t)$ aber ein nicht-ergodischer Prozess ist, wie von den Autoren behauptet, dann kann der Ensemble-Mittelwert $\langle R \rangle$ nicht den Zeitmittelwert ersetzen“, erklären Goychuk und Pöschel in ihrem Kommen-

ter ist es schwer, genaue Werte aus der Grafik abzulesen.

Weiter kritisiert Goychuk, dass die ersten 100 Pikosekunden nicht in der Grafik dargestellt sind. „In molekulardynamischen Simulationen beträgt ein Zeitschritt typischerweise eine Femtosekunde – wo sind diese fünf Zehnerpotenzen in der Abbildung?“

Verlorene Zeitskalen

Smith hierzu: „Die Daten für die Autokorrelationsfunktion kamen vom längsten Entwicklungsverlauf von 17 Mikrosekunden. Und die Koordinaten haben wir alle 150 Pikosekunden abgespeichert.“ Somit sind die ersten 100 Pikosekunden also gar nicht darstellbar. „Die Dynamiken bei einer Auflösung von einer Femtosekunde sind bloß lokale Vibrationen mit kleiner Amplitude“, so Smith. Das sei fundamental anders als die Dynamiken, die ins Altern involviert sind. „Diese betreffen zeitlich größere Sprünge zwischen Zuständen. Es gibt keinen Grund, diese im Detail zu analysieren.“

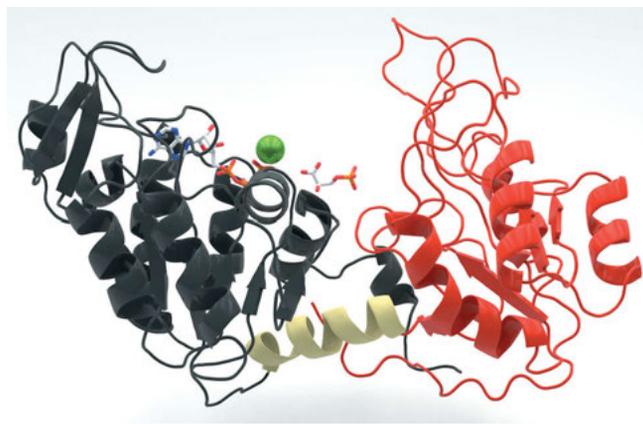
Nun stellt sich die Frage, warum der Umgang mit mathematischen Konzepten und deren Realisation in Computersimulationen mit solch unterschiedlichen Sichtweisen einhergeht. So ist Smith auch nach der Kritik aus Erlangen der Ansicht, dass die Daten im Paper von 2015 in geeigneter Weise

analysiert wurden. Dabei sollte es doch bei mathematischen Formeln wenig Raum für Meinungen und Glauben geben. „Mich überrascht es nicht, solche Diskussionen zu sehen“, stellt Smith fest, denn Daten aus komplexen Systemen zu interpretieren, sei keine Frage von schwarz und weiß. „Selbst leicht unterschiedliche Machine-Learning-Codes führen zu unterschiedlichen Ergebnissen“, nennt er ein Beispiel.

Inwieweit ein hier diskutiertes Altern von Proteinen überhaupt biologisch relevant wäre, ist noch mal eine ganz andere Frage. Um die thermodynamischen Eigenschaften komplexer Moleküle aber grundsätzlich zu verstehen, wäre es eine wichtige Erkenntnis. „Das hat auch eine philosophische Bedeutung für die Übersetzung des genetischen Codes“, so Smith. „Auch wenn die praktischen Auswirkungen jetzt noch unklar sind.“

Goychuk blickt positiv auf den Austausch zwischen den Forschern, wie er bei dieser Debatte gerade in der Rubrik Matters Arising bei *Nature Physics* stattfindet. „Das Originalpaper ist wichtig, unser Kommentar ist wichtig und die Antwort auf unseren Kommentar auch.“ Das sei konstruktiv für die Wissenschaft.

Mario Rembold



Die Kritik von Pöschel und Goychuk zielt vor allem auf Berechnungen zu Simulationen der Phosphoglyceratkinase (PGK).

Foto: Thomas Splettstoesser (CC BY-SA 3.0)

tar. Kurz gesagt: Für diese Fragestellung wäre demnach die Formel nicht zulässig.

Weiterhin taucht die aging time nicht in der Autokorrelationsfunktion auf. Anscheinend wird immer nur die Beobachtungsdauer berücksichtigt, bezeichnet als t . „Und die haben dieses t mit der aging time verwechselt“, glaubt Goychuk.

Im Kommentar schreiben Goychuk und Pöschel die Autokorrelationsgleichung unter Berücksichtigung der aging time auf. Also eine Funktion, die das System in einem bestimmten Alter betrachtet. In der Antwort auf den Kommentar haben die Autoren um Jeremy Smith diese Formel angewendet und zeigen zwei Abbildungen, die nun ebenfalls das Altern der Proteine belegen sollen. Die Graphen zur Autokorrelationsfunktion weichen zu unterschiedlichen aging-Zeiten tatsächlich deutlich voneinander ab. Trotzdem ist Goychuk noch immer nicht überzeugt. „Nehmen wir die beiden oberen Kurven, bei denen die aging time um ein Zehntel zum Zeitintervall verschoben ist. Da gibt es kaum einen Unterschied!“ Goychuk erkennt wieder erst dort Abweichungen, wo das Delta im Vergleich zum Beobachtungsintervall größer als 1 zu 100 wird. Und wie-



SENSITIV. FLEXIBEL. ZUVERLÄSSIG.

CLARIOstar[®] Plus

Der CLARIOstar[®] Plus Multi-Mode Microplate Reader vereinfacht Assay-Entwicklung und Validierung durch die Kombination von Monochromator-Flexibilität mit klassenbesten Sensitivität.

- LVF-Monochromatoren[™] mit der höchsten Sensitivität
- Optimale Messeinstellungen durch EDR-Technologie
- Spezielle Detektoren für Lumineszenz und rote Fluoreszenz
- Beste Performance bei TRF, TR-FRET, FP und AlphaScreen[®] Assays
- Kontrollierbare CO₂ & O₂ Atmosphäre mit Gasrampen-Funktion
- Made in Germany

www.bmglabtech.com

©2021 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

NEUES VON DER GESELLSCHAFT FÜR ZELLBIOLOGIE – IM GESPRÄCH MIT ROLAND WEDLICH-SÖLDNER

„Weiter so“ geht nicht

Im April 1975 wurde die Deutsche Gesellschaft für Zellbiologie (DGZ) gegründet – jetzt will sie sich neu aufstellen. Wie tief der Eingriff in die Struktur der Gesellschaft gehen soll, erklärt DGZ-Präsident Roland Wedlich-Söldner.

Laborjournal: Erfinden Sie die Deutsche Gesellschaft für Zellbiologie jetzt neu?

Roland Wedlich-Söldner » Nein, es geht nicht darum, die DGZ komplett umzukrempeln, sondern sie so aufzustellen, dass sie eine bessere Sichtbarkeit in der Wissenschaftslandschaft hat. Es gibt ja eine Vielzahl an Fachgesellschaften, deutschlandweit und international. Und seit geraumer Zeit, durch Corona verstärkt, sehen wir eine gewisse Konkurrenz zwischen den Gesellschaften. Wir haben

aktuell gut 730 Mitglieder. Die Zahlen gehen langsam zurück, das ist noch kein Problem, aber wir würden sie sehr gern wesentlich steigern: In Deutschland gibt es 2.000 bis 3.000 Zellbiologen. Seit Jahren bemühen wir uns, dass sich unsere Mitglieder doch primär bei uns verortet fühlen, auch wenn sie noch in anderen, breiter aufgestellten Gesellschaften wie bei der American Society for Cell Biology (ASCB) oder der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) gleichzei-

tig Mitglied sind. Aber wir sind anscheinend zu wenig sichtbar.

Wie wollen Sie das ändern?

Wedlich-Söldner » Seit Ende 2020 bin ich Präsident mit drei neuen Co-Präsidiumsmitgliedern. Wir haben – erzwungen durch die Pandemie, aber auch schon länger angedacht – eine digitale Überholung eingeleitet. Wir mussten nämlich feststellen, dass die Rückmeldungen aus der Gesellschaft auf unsere Ankündigungen, beispielsweise zu Tagungen, sehr gering waren. Das gilt auch ganz grundsätzlich: Wir würden uns sehr gern nach den Wünschen und Bedürfnissen unserer Mitglieder richten. Aber dazu müssen wir erst erfahren, welcher Bedarf überhaupt gegeben ist. Wir können natürlich niemanden zwingen,

»Viele Mitglieder haben sich bei unseren Tagungen nicht angesprochen gefühlt – das haben wir nun geändert.«

sich zu äußern oder zu engagieren, aber wir können mögliche technische Hürden abbauen und unser Programm leichter zugänglich machen. Durch neue Online- und Vernetzungsangebote wollen wir wesentlich präsenter und vernetzter werden.

Welche Maßnahmen haben Sie konkret geplant oder sogar schon eingeleitet?

Wedlich-Söldner » Jeder Sonderforschungsbereich, Schwerpunkt, Exzellenzcluster und jede größere Organisationseinheit in der Wissenschaft veranstaltet Tagungen mit sehr spannenden Programmen und guten Vorträgen, die online jetzt noch einfacher zugänglich sind. Damit konkurrieren wir. Unsere diesjährige Tagung, die im September digital stattfindet, haben wir deshalb völlig neu gestaltet. Bisher deckten unsere Tagungen alle Bereiche der Zellbiologie ab, was zur Folge hatte, dass viele Mitglieder nur zu einzelnen Sessions kamen oder sich gleich gar nicht angesprochen fühlten. Das haben wir nun geändert. Wie zum Teil schon in der Vergangenheit versucht, stellen wir die Tagung unter ein übergeordnetes Thema: Life in Between – „The Cell Biology of



Der DGZ-Präsident Roland Wedlich-Söldner befreit die Gesellschaft vom Staub der Jahrzehnte.

Foto: Karin Hollricher

Interfaces“. Es geht dabei um die Kommunikation, die zwischen Zellen, zwischen Zellen und ihrer Umgebung oder auch zwischen einzelnen Organellen stattfindet. Das ist ein zwar weit gefasster, aber originär zellbiologischer Ansatz. Zudem ist es auch ein interdisziplinäres Thema, an dem Forschende aus der Biologie, Mathematik, Computerwissenschaft, Medizin, Chemie und Physik arbeiten.

Völlig neu ist zudem, dass wir für die Tagung direkt mit mehreren Forschungskonsortien kooperieren. Von zwölf Sessions sind sechs zusammen mit SFBs organisiert, die mit Interfaces zu tun haben. Da geht es beispielsweise um die Organisation von Membranen, Kontaktstellen zwischen Organellen, die Lipide ohne Vesikel austauschen können, oder Barrieren zwischen Zellen und Geweben. Auch eine größere internationale Organisation stellt sich mit einer eigenen Session vor, nämlich das Mechanobiologie-Institut aus Singapur. Der Zweck dieser Übung ist eine verstärkte Interaktion unter weitgehend lokal organisierten Konsortien sowie eine erweiterte internationale Bekanntmachung der bereits bestehenden Netzwerke von deutschen Zellbiologen.

Planen Sie auch Veränderungen innerhalb der Gesellschaft?

Wedlich-Söldner » Ja. Erstmals haben wir Workgroups definiert. Warum? Weil die Zellbiologie sich so stark diversifiziert hat. Früher gab es ja Professuren für Zellbiologie, heute sind das solche für Omics in der Zellbiologie, Stammzellforschung, Epigenetik, Kernorganisa-

»Für junge Forscher ist eine Exposition innerhalb der relevanten Subgruppe der Wissenschaftler sehr wichtig.«

sation und so weiter. Ich habe in Münster beispielsweise eine Professur für multiskalige Bildung in der Zellbiologie, das gab es früher natürlich in dieser Form nicht.

Und die jeweiligen Forscher auf einzelnen Gebieten wollen Sie also in Arbeitsgruppen „bündeln“?

Wedlich-Söldner » Genau. Wir haben zwölf Workgroups definiert, die man in Kürze auf un-

serer Homepage finden wird. Jeweils zwei oder drei Personen wollen wir als verantwortliche Sprecher für jede Workgroup definieren. Diese können dann ihr Fachkollegium viel besser erreichen als wir vom Präsidium aus.

Wissen diese Personen schon um ihre neuen Jobs?

Wedlich-Söldner » Teilweise haben wir schon Zusagen, mit anderen Forschern müssen wir erst noch sprechen. Ich bin aber zuversichtlich, dass das klappt. Bisher war die Resonanz sehr gut. Wenn das steht, werden wir alle Mitglieder anschreiben und erfragen, zu welchen dieser Workgroups sie sich zugehörig fühlen. Das können auch mehrere sein. Wenn die sich verortet haben, können sie eine Art konstituierende Sitzung abhalten und sich besser kennenlernen. Dann planen wir eine virtuelle Seminarserie, bei der jede Workgroup etwa einmal jährlich als Organisator wirkt. Das ist eine Frequenz, die nicht zusätzlich zu anderen Aktivitäten zu sehr belastet, aber wir erreichen trotzdem eine kritische Masse. Wir stellen uns jeweils vier Vorträge pro Seminartermin vor, wobei jede Karriereebene in der Liste der Referenten abge-

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

DYNEO™

Flexible Thermostate für anspruchsvolle Temperieraufgaben

In gewohnter JULABO Premiumqualität sorgen DYNEO Laborthermostate mit intuitiver Steuerung für eine verlässliche Temperierung interner und externer Applikationen. Dank breitem Zubehör-Portfolio sind sie für unterschiedlichste, individuelle Anforderungen einsetzbar und bieten dem Anwender maximale Flexibilität in jeder Situation. Präzision garantiert.



Alle Modelle entdecken
www.julabo.com/dyneo



bildet sein soll, also ein Doktorand, ein Postdoc sowie jeweils ein angehender und ein etablierter Gruppenleiter.

Was möchten Sie damit bezwecken?

Wedlich-Söldner » Für junge Forscher ist eine Exposition innerhalb der relevanten Subgruppe der Wissenschaftler sehr wichtig. Netzwerke und Mentoringstrukturen für Doktoranden, Postdocs und junge Gruppenleiter sind in Deutschland noch nicht so gut ausgebaut und obendrein vielfach ungenügend ausgestattet. Gerade Postdocs sind ja nur zwei oder drei Jahre an einer Stelle, also immer im Durchlauf. Postdocs stehen aber selten im Fokus, das gilt für alle Wissenschaftsdisziplinen. Es gibt ja auch keine spezifische Organisationsform, um sich als Postdoc überregional oder gar international bekannt zu machen und darzustellen. Die Seminare von Workgroups wären zumindest eine Option beziehungsweise ein Anfang. Zudem bieten wir mit unseren sehr bezahlbaren Mitgliedsbeiträgen einen einfachen Zugang zu einer Reihe von Ressourcen der DGZ, vom vierteljährlichen Newsletter bis zu einer Reihe von renommierten Preisen für alle Karrierestufen.

Und was, wenn Ihre Mitglieder wenig Begeisterung für diese Idee zeigen?

Wedlich-Söldner » Wenn wir merken, dass ein großer Teil der Mitglieder in einer Workgroup landet, die wir nicht so genau definiert haben oder deren Themen nur am Rande in der Workgroup auftauchen, dann würden wir die noch mal neu definieren. Aber das sehen wir bei der Rückmeldung der Mitglieder. Wir hoffen, dass die Struktur nach zwei Feedback-Runden bei den Mitgliedern dann steht, sodass wir auch eine gewisse Kontinuität erreichen können.

»Die DGZ hat wirklich viel zu bieten, weshalb es sich rentiert, als eigenständige Gesellschaft sichtbar zu sein.«

Gab es auch Überlegungen, die Gesellschaft aufzulösen und in die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) zu gehen?

Wedlich-Söldner » Natürlich, das diskutieren wir seit Jahren immer wieder. Viele Zellbiologen – auch ich – sind Mitglieder in beiden Gesellschaften. Und dagegen spricht auch nichts. Aber sie stellen innerhalb der sehr breit aufgestellten GBM eine

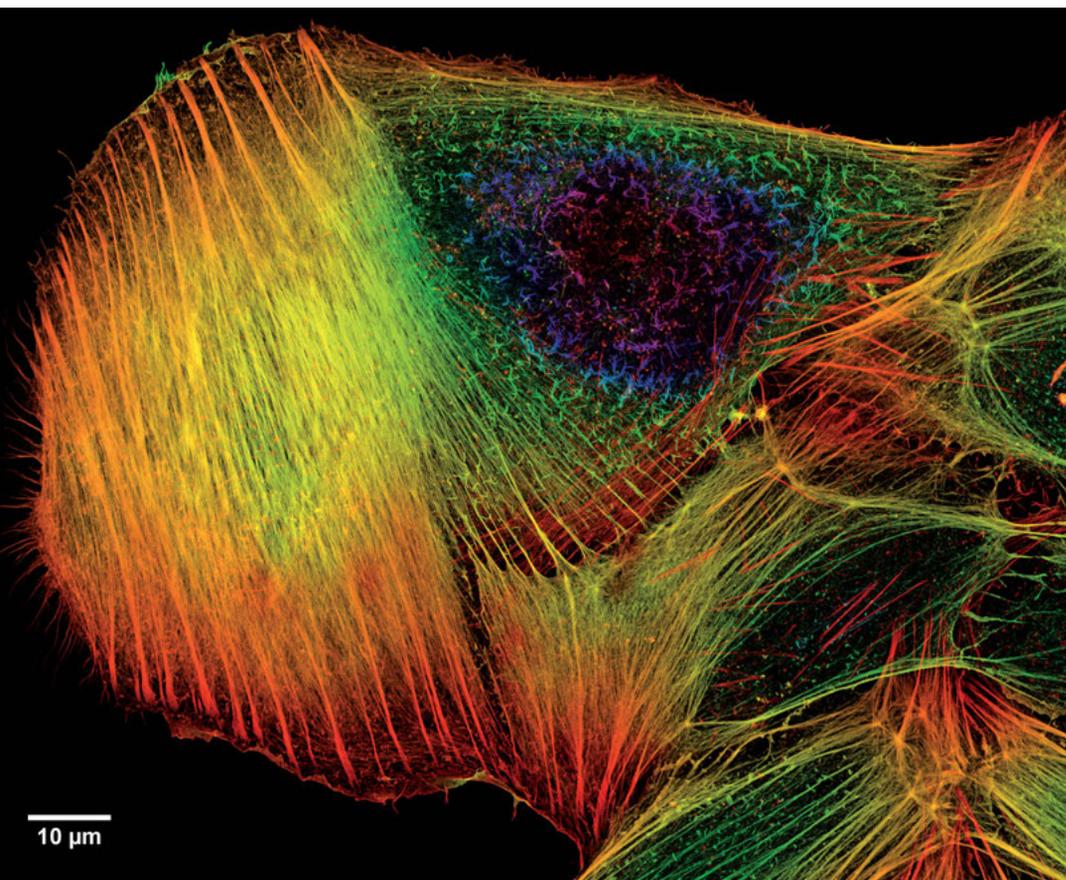
zu wenig klar definierte Untergruppe dar – weil die Zellbiologie eben so unglaublich divers ist. Gerade deshalb wollen wir die neuen Arbeitsgruppen innerhalb der DGZ schaffen, die dann wesentlich fokussierter auf die relevanten Themen der Mitglieder eingehen können. Wir möchten natürlich auch weiterhin wie schon seit vielen Jahren auf organisatorischer oder logistischer Ebene mit der GBM zusammenarbeiten und diese Kooperation gern vertiefen. Im letzten Jahr haben wir zum Beispiel eine gemeinsame Jahrestagung zum Thema Autophagie und Altern organisiert. Aber ein „Weiter so“ mit der DGZ, bis sie sich durch den schleichenden Mitgliederschwund de facto aufgelöst hat, ginge meines Erachtens nicht. Bevor ich die Präsidentschaft übernommen habe, habe ich mich also gefragt, welche Möglichkeiten es gibt, die DGZ als eigenständige Gesellschaft zu erhalten, und ob es sich lohnt, da einen großen Aufwand zu betreiben.

Und das Ergebnis dieser Überlegung ist ...

Wedlich-Söldner » ... dass wir wirklich viel zu bieten haben und es sich rentiert, als eigenständige Gesellschaft sichtbar zu sein. Denn wir haben eine verbindende Komponente: Eigentlich alle Zellbiologen können sich über eine Technologie definieren – und das ist die Mikroskopie. Gerade in den letzten Jahrzehnten hat sie sich ja enorm weiterentwickelt, von den vielen Varianten der GFP-Markierung über die Superresolution-Techniken zu den Neuerungen bei der Cryo-Elektronenmikroskopie. Es kommt nicht von ungefähr, dass wir beispielsweise auch mit der Gesellschaft für Mikroskopie und Bildanalyse in so engem Kontakt stehen. Gerade die Lebendzellmikroskopie schafft dabei jenseits der rein technischen Aspekte auch eine ganz eigene zellbiologische Intuition und Herangehensweise. Diese „mikroskopische“ Denkweise geht aber in einer großen Gesellschaft wie der GBM als eigenständige Komponente ein wenig verloren. Deshalb wollen wir dies noch prominenter herausarbeiten.

Außerdem haben die neuen, angedachten Strukturen einen Über-Netzwerk-Charakter, der eine Ebene zwischen größeren Gesellschaften und den lokalen Clustern oder Sonderforschungsbereichen einführt. Wir hoffen, dass sich unsere Mitglieder davon angesprochen fühlen und dies positiv nutzen können und werden.

Das Interview führte Karin Hollricher



Die Mikroskopie ist die verbindende Komponente aller Zellbiologen. (Hier eine Osteosarkomzelle mit fluoreszierendem Phalloidin, das die Aktinfilamente angefärbt hat.) Foto: Howard Vindin (CC 4.0)



Erlebnisse einer TA

Es war einmal...

... oder: Warum wir heute an *Pisum sativum* forschen.

Einstmals ritt ein junger Prinz durch ferne Lande. Dabei erblickte er in der Ferne eine grüne Hecke, die sich bis in den Himmel emporreckte.

„Was verbirgt sich hinter dieser Hecke?“, fragte er jeden, der ihm begegnete.

Die Leute erzählten ihm, dort befände sich ein verwünschtes Schloss, in dem eine Königstochter seit vielen Jahren schlief – nebst ihren Eltern und deren Hofstaat.

„Ich will mir die Prinzessin doch einmal ansehen“, dachte sich der Prinz, schwang sich auf den Rücken seines Pferdes und erreichte schließlich die grüne Festung.

„Das sieht nach Erbsenpflanzen aus“, murmelte er, sobald er die grünen Schoten gewahrte, die allenthalben in der rankenden Hecke hingen.

Allein, das Gestrüpp war so verfilzt, da ward kein Durchkommen.

„Dem werde ich abhelfen“, sprach der Prinz.

Forscher statt Thronfolger

Mit kraftvollen Schlägen schwang er sein Schwert. Der Duft frisch geschnittener Pflanzen stieg ihm in die Nase, bei jedem Schwung spritzte grüner Pflanzensaft umher und rann an der Klinge herab.

Im Turmzimmer angelangt betrachtete er flüchtig die schöne Prinzessin auf ihrer Bettstatt. Beim Anblick der zahllosen grünen Sprenkel, die seinen weißgoldenen Waffenrock verunzierten, entschwand sie jedoch aus seinen Gedanken.

Was mag diese Pflanze enthalten, das ihr eine solche Färbekraft verleiht?

War das Grüne schon immer darin, und wie ist es dort hineingelangt – und warum?

Spontan verwarf er seine Lebenspläne als Thronfolger und beschloss, fortan sein Leben der Suche nach Antworten zu widmen. Und weil er die ganze Forschungsarbeit nicht allein machen wollte, küsste er noch rasch die erstarrten Lippen der schönen Königstochter.

Da schlug sie die Augen auf und war wieder lebendig. Der Prinz nahm ihre Hände in die seinen und schaute ihr tief in die Augen:

„Willst du meine liebe Forschungspartnerin sein auf immerdar? Willst du mit mir ein Grundlagenforschungslabor eröffnen und die Geheimnisse der Natur ergründen?“

„Ja, ich will deine Partnerin sein, wenn wir abwechselnd als Erstautoren fungieren“, antwortete sie. Damit erklärte der Prinz sich einverstanden.

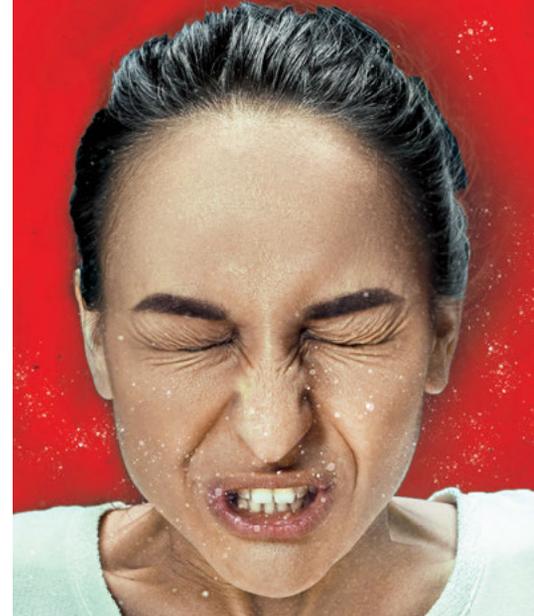
Nach einem heftigen Wortwechsel mit dem ebenfalls wiedererwachten König, der für seine Tochter eher eine Laufbahn als Prinzessin geplant hatte, ließ dieser seine Tochter letztendlich mit dem Prinzen ziehen. Sogar eine gute Erstausrüstung wollte er ihnen für ihr Labor finanzieren: die Gehälter für zwei Doktoranden und eine technische Assistentin – dazu noch 13 Pipettensätze, damit für jede weise Frau, die vorbeischaute, einer zur Hand wäre.

Da hob der Prinz die Prinzessin auf sein Pferd und ritt mit ihr zum Schloss seiner Eltern, wo sie gemeinsam eine steile Forscherkarriere hinlegten. Gesegnet mit spektakulären Entdeckungen und vielen Impact-Punkten.

Und wenn sie nicht gestorben sind, so forschen sie noch heute ...

Maike Ruprecht

NIESEN NERVT



Mit unseren granulierten Medien staubt nichts, klumpt nichts und nichts wird dreckig.

- tierisch oder vegan
- kleine oder große Verpackung
- Ruckzuck angesetzt

**Worauf warten?
Einfach ausprobieren!**

HiMedia ist einer der drei größten Medienproduzenten weltweit

HIMEDIA®

For Life is Precious

Wechsle jetzt!

Telefon +49 6251 989 24 26
infoeu@himedialabs.com

himedialabs.com



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (40)

Tu felix Britannia – Notizen aus der deutschen Coronastudien-Provinz

Corona hat nichts geändert: Das Gesamtbild der universitären und Industrie-unabhängigen klinischen Studien in Deutschland verdient weiterhin die Note „mangelhaft“.

„Das Virus“ hat der biomedizinischen Forschung zu einem Allzeithoch im öffentlichen Interesse verholfen. Man ist voll des Lobes für die Forscher, und abgesehen von einer Minderheit von Obskuranten vertraut die Bevölkerung diesen mehr denn je. Kein Wunder, denn es dauerte nur sagenhafte neun Monate vom Beginn der Pandemie bis zu den ersten Impfungen, und die praktische Anwendung der Erkenntnisse der Medizin rettete einer Vielzahl von COVID-19-Patienten das Leben. Aber die geneigten Leser dieser Kolumne wären enttäuscht, wenn der Narr anlässlich der 4. Corona-Welle seiner schelmischen Rolle nicht gerecht würde. Lassen Sie mich also ketzerisch die Frage stellen: Verdient es die medizinische Wissenschaft wirklich, so pauschal über den grünen Klee gelobt zu werden? Ist die Wissenschaft für die nächste Welle – oder gar die nächste Pandemie – optimal aufgestellt?

»Nur jeder hundertste COVID-19-Patient wurde in eine randomisierte Studie eingeschlossen!«

Wie steht es etwa hierzulande um die randomisierten und kontrollierten Studien, die Interventionen zur Prävention oder Therapie der SARS-CoV-2-Infektion untersuchen? Diese Königsklasse von klinischen Studien generiert die bestmögliche Evidenz zum Nutzen von Impfungen, Maskentragen oder Schulschließungen und natürlich auch von COVID-19-Medikamenten – aber auch zu deren möglichen Schäden. Es sind diese Studien, die eigentlich die Basis für unsere Reaktion auf den gesundheitlichen Notstand liefern sollten. Folgerichtig hat die Pandemie weltweit zu einem Tsunami

solcher Studien geführt. Aber was kommt dabei raus, wie hoch ist deren Qualität?

Ein Team um den klinischen Epidemiologen Lars Hemkens aus Basel hat sich alle weltweit registrierten klinischen Studien der ersten hundert Tage Pandemie angeschaut – insgesamt über 700. Hemkens *et al.* fanden, dass die meisten dieser Studien zu wenige Patienten rekrutierten und daher auch keine brauchbare Evidenz produzierten. Zudem untersuchten viele Studien ein und dieselbe Intervention. Allein über hundert klinische Studien widmeten sich der Wirksamkeit des Anti-Malaria-Mittels Hydroxychloroquin!

Hemkens, der übrigens in der letzten *Laborjournal*-Ausgabe 7-8/2021 (S. 14-15) zusammen mit Gerd Antes sehr lesenswert den Unsinn des Begriffs „Präventionsparadox“ aufspießte, hat sich nun aktuell die klinischen Corona-Studien in Deutschland vorgenommen. Lief es bei uns etwa besser als anderswo auf der Welt? Zumindest war Schlimmes zu befürchten, kam doch der Wissenschaftsrat bereits 2018 zu der Einschätzung, dass „gemessen an einer leitenden Rolle bei herausragend publizierten klinischen Studien die deutsche Forschung im Vergleich mit wichtigen Referenzländern keine internationale Spitzenposition ein[nimmt]“. Wer die etwas verschwurbelten, weil diplomatischen Formulierungen des Wissenschaftsrats kennt, ahnt, dass dies ein vernichtendes Urteil ist. Als Schulnote entspricht diese Bewertung der deutschen klinischen Studien, und zwar insbesondere aus der universitären Medizin, einem „mangelhaft“.

Aber vielleicht konnte die hiesige klinische Forschung in der Pandemie ja aufholen, insbesondere da allein das Bundesforschungsministerium (BMBF) mehr als 1,6 Milliarden Euro in die Corona-Forschung investiert hat?

Was Hemkens und Co. fanden, war dennoch ernüchternd: Der Anteil der in Deutschland geplanten Corona-Studien inklusive der dafür rekrutierten Patienten ist im weltweiten Vergleich minimal. Nur weniger als eine Handvoll der Studien, die komplett in Deutschland durchgeführt wurden, war bis zum April 2021 abgeschlossen. Die Mehrzahl der Studi-

en erreichte nicht die geplanten Teilnehmerzahlen oder wurde gar abgebrochen. Nur jeder hundertste in Deutschland hospitalisierte COVID-19-Patient wurde in eine randomisierte Studie eingeschlossen!

Zudem untersuchte keine einzige registrierte, randomisiert kontrollierte Studie nicht-pharmakologische Interventionen, also Maßnahmen wie Abstandsregel oder Verhaltensschränkungen. Auch wurden in Deutschland keine Studien in Pflegeheimen, Kindergärten, Kindertagesstätten oder Schulen durchgeführt. Aber über diesen Missstand hat sich der Narr ja schon in einer früheren Folge aufgeregt (*LJ* 3/2021: 18-20).

Die Ohrfeige des Wissenschaftsrats hatte also keinerlei Wirkung! Woran liegt es aber, dass das mit den klinischen Studien mit und ohne Corona in Deutschland so schlecht läuft? Geht es unter pandemischen Bedingungen einfach nicht schneller und besser? Die Antwort ist ein klares „Nein“, denn andere Länder machen es uns vor! Die RECOVERY-Studie der Universität Oxford im Rahmen des englischen National Health System wurde in zwei Tagen geplant und schloss innerhalb von zwei Monaten 10.000 Patienten ein. In kürzester Zeit wurde mit smartem Design die Unwirksamkeit (Lopinavir und Ritonavir, beides Anti-HIV-Therapeutika) beziehungsweise Wirksamkeit (Dexamethason) gleich mehrerer Medikamente belegt. Allein für RECOVERY gelang es, jeden sechsten hospitalisierten COVID-19-Patienten in die Studie einzuschließen.

Der großen internationalen SOLIDARITY-Studie der WHO schloss sich Deutschland erst nach einem halben Jahr an. Die ersten Daten, die die Unwirksamkeit von Remdesivir, Hydroxychloroquin, Lopinavir und Interferon beta-1a belegten, waren da schon analysiert. Aus dem europäischen DISCOVERY-Trial unter Federführung des französischen Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) blieb Deutschland gleich ganz draußen. Nach hundert Tagen Pandemie waren China, die USA, England, Spanien und Frankreich Spitzenreiter bei den COVID-19-Studien – Deutschland blieb unter „ferner liefen“.

Über die Gründe für die klinische Studienmisere in Deutschland kann man nur spekulieren. Man redet halt nicht gerne darüber oder sucht gar systematisch nach Ursachen. Deshalb ein paar närrische Erklärungsversuche aus dem hohlen Bauch heraus:

In Deutschland liegt der Fokus seit jeher auf Industrie-geplanten und -finanzierten Studien. In diesem Sektor ist Deutschland sogar die Nummer 3 hinter den USA und England. Mit solchen Studien querfinanzieren Unikliniken ihre Forschung – und nicht selten auch die Patientenversorgung. Außerdem ermöglichen Industriestudien den Beteiligten lukrative Nebenverdienste – durch Mitwirkung an dazugehörigen Gremien wie Advisory-, Data-, Safety-, Monitoring- und anderen Boards.

Konkret geplant, gemonitort und analysiert werden diese Studien indes von den Pharmafirmen; sogar das Schreiben der Paper wird von spezialisierten Schreibbüros erledigt. Selbstverständlich kriegt man aber trotzdem eine Co-Autorschaft. Dazu stellt die Pharmaindustrie über Anzeigenaufträge bei den Top-Journalen sicher, dass die Paper auch dort erscheinen. Da kann es schon passieren, dass keine Zeit, Interesse und vor allem Patienten mehr übrig bleiben für sogenannte Investigator Initiated Trials (IITs), also Wissenschafts-getriebene Studien aus der akademischen Medizin.



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des QUEST Center for Transforming Biomedical Research am Berlin Institute of Health. Für seine Kolumne schlüpft er in die Rolle eines „Wissenschaftsnarren“ – um mit Lust und Laune dem Forschungsbetrieb so manche Nase zu drehen.

Dazu kommt häufig ein Mangel an professioneller Infrastruktur zur Studiendurchführung. Erst seit wenigen Jahren etabliert man Studienzentren (Clinical Trial Centers) an den meisten Universitätskliniken. Diese haben sich aus den Koordinierungszentren Klinische Studien (KKS) heraus entwickelt, die zwischen 1999 und 2009 vom BMBF an zwölf deutschen Unis gefördert wurden. Das Programm des BMBF war schon damals eine Kritik an der deutschen Studienmisere.

»Wir brauchen mehr Methodenkompetenz, vor allem klinische Epidemiologie und Biostatistik.«

Weiterhin gab und gibt es immer noch viel zu wenige Möglichkeiten, IITs gefördert zu bekommen. Den Krankenkassen, die eigentlich ein großes Interesse an Industrie-unabhängigen Studien haben sollten, ist die Förderung solcher Studien durch das Sozialgesetzbuch verboten! Bleiben die Förderlinien von Deutscher Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem BMBF. Aber die verdampfen meist wie Tropfen auf einem heißen Stein, da in der Regel zu kleine Studien gefördert werden, die zudem am Ende oftmals zu wenige Patienten rekrutieren. Was im Übrigen nicht nur Ressourcenverschwendung ist, sondern auch unethisch den tatsächlich rekrutierten Patienten gegenüber. Schließlich haben die ja bei den Studien mitgemacht und durchaus ein Risiko auf sich genommen, um zukünftigen Patientengenerationen durch den angepeilten Wissensfortschritt zu nutzen.

Aber damit nicht genug: In Deutschland hat die klinische Epidemiologie – also diejenige Disziplin, die die methodischen Grundlagen für klinische Studien liefert und dabei sicherstellt, dass sie gut geplant, durchgeführt und analysiert werden – keine Tradition und ist nur an wenigen Standorten nennenswert vertreten. In England oder den Niederlanden haben medizinische Unis meist Abteilungen für klinische Epidemiologie mit mehr als fünfzig Wissenschaftlern, und diese sind sogar spezialisiert auf bestimmte medizinische Disziplinen.

Warum ist das dort so, und bei uns nicht? Da beißt sich die Katze in den Schwanz: Es gibt in einem solchen Umfeld einfach wenig Bedarf für Methodiker an Deutschlands medizinischen Fakultäten – eben weil nur wenige Studien in der akademischen Medizin durchgeführt werden. Dafür zwar umso mehr in der Industrie, aber die hat ihre eigene Expertise oder kauft diese von Firmen wie PAREXEL oder QUINTILES ein. Was wiederum heißt, dass sich klinische Studien hierzu-

lande vor allem mit Fragen beschäftigen, die für die Industrie interessant sind. Und diese decken sich nicht immer mit den Fragen, die für Patienten relevant wären.

Zu alledem kommt noch eine Art Founder-Effekt hinzu. In Nordamerika und England wurde ab den Siebziger- und Achtzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts die Evidenzbasierte Medizin (EBM) entwickelt. Deren „Giganten“ Guyatt, Sackett, Cochrane, Chalmers et al. gründeten Epidemiologie-Schulen, die auch heute noch in diesen Ländern das Fundament klinischer Studienexzellenz bilden. Und aus denen sich kompetenter Nachwuchs rekrutieren lässt.

Des Narren Fazit zur klinischen Studienkultur in Deutschland lautet also: Es gibt großen Nachholbedarf! Wir brauchen mehr Methodenkompetenz, also vor allem klinische Epidemiologie und Biostatistik, dazu mehr Fördermittel – und im Gegenzug ein bisschen weniger Auftragsforschung für die Industrie. Demut ist angesagt, und ein Blick nach England. Das glückliche England – da könnten wir viel lernen!

Abschließend möchte ich aber nicht versäumen, noch etwas zum „Wunder“ der Express-Impfstoffentwicklung zu sagen. Selten wird erwähnt, dass die Technologie, auf der die mRNA-Impfstoffe von BioNTech und Moderna beruhen, das Resultat von vielen Jahrzehnten Grundlagenforschung war. Abgesehen von der angewendeten allgemeinen Molekular- und Biotechnologie, die natürlich noch viel ältere Wurzeln hat, ging es bereits in den frühen Neunzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts richtig los. Damals hatte Katalin Karikó die Idee, von außen gegebene mRNA zu nutzen, um Zellen zur Synthese von Proteinen zu bewegen. Dies gelang ihr 2005 zusammen mit Drew Weissman durch spezifische Modifikation der mRNAs, die diese weniger immunogen machten. Parallel dazu – und ebenfalls über Jahrzehnte – wurden Nanopartikel entwickelt, die die Aufnahme der mRNAs in die Zellen überhaupt erst ermöglichen. Und eine ähnlich langwierige und komplizierte Geschichte hat der virale Gentransfer hinter sich, der die Basis für die Impfstoffe von AstraZeneca, Johnson&Johnson und anderen ist.

Alle diese Technologien sind *nicht* das Produkt von Forschungsprogrammen zur Entwicklung von Impfstoffen! Deshalb eine weitere Moral von dieser G'schicht': Vergiss die Grundlagenforschung nicht! Aber davon ein ander mal mehr ...

Der Wissenschaftsnarr dankt Lars Hemkens für Einblicke in seine aktuellen Studienergebnisse und anregende Diskussionen. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.

Corona-Club

» Eigentlich sind Interferon-induzierte Transmembranproteine (IFITMs) dafür bekannt, virale Krankheitserreger wie HIV oder Grippeviren in Schach zu halten. Und auch SARS-CoV-2 schienen sie zu hemmen. Letzteres schloss man jedenfalls aus Experimenten mit überexprimierten IFITMs und/oder Pseudovirionen. Mit „echtem“ SARS-CoV-2 sowie Zellen und Organoiden aus dessen Zielgewebe kam die Gruppe um **Frank Kirchoff** und **Konstantin Sparrer** vom Institut für Molekulare Virologie der **Universität Ulm** allerdings zu einem völlig anderen Ergebnis: Unter diesen physiologischen Bedingungen schnappt sich SARS-CoV-2 die IFITMs für einen deutlich effektiveren Eintritt in die Zellen, sodass sie sich darin umso stärker vermehren können. Erwartungsgemäß konnten die Erstautorinnen **Caterina Prelli Bozzo** und **Rayhane Nchioua** die Infektion daher mit IFITM-blockierenden Antikörpern weitgehend unterbinden. Mit dem „Missbrauch“ von IFITMs schlägt SARS-CoV-2 also zwei Fliegen mit einer Klappe: Ein effektiver Zelleintritt wird ermöglicht und die antivirale Aktivität gedämpft. (Nat. Commun. 12: 4584) -RN-

» Zwar darf bezweifelt werden, dass sich Impfgegner durch ein besseres Verständnis der Immunantwort auf mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 überzeugen lassen – aber wichtig ist es allemal. **Maik Hofmann**, **Robert Thimme** und **Christoph Neumann-Haefelin** von der **Freiburger Uniklinik** sind damit jetzt einen Schritt weitergekommen, indem sie fortlaufend Blutproben von 32 Probanden weit über beide Impfdosen hinweg analysierten. Demnach schützt bereits zehn Tage nach der ersten Impfdosis eine Zunahme von CD8⁺-T-Zellen, die auf das Spike-Protein von SARS-CoV-2 zugeschnitten sind, effektiv vor einem schweren Krankheitsverlauf. Nach der zweiten Impfdosis nahm die Anzahl dieser CD8⁺-T-Zellen weiter zu. Jetzt fanden die Freiburger aber zudem auch neutralisierende Antikörper in Mengen, die die Infektion selbst verhindern konnten. Wie lange der Schutz anhält und wann eine Auffrischung erforderlich wird, sollen weitere Studien zeigen. (Nature, doi: 10.1038/s41586-021-03841-4) -RN-

Dortmund

Wirkstoff-sensibles Cholesterin

Das Dilemma mit Medikamenten ist, dass sie nie perfekt sind. Wirkstoffe, die nur ein Ziel im Körper ausschalten, gibt es praktisch nicht. Davon zeugen nicht zuletzt die langen Listen von Nebenwirkungen auf den Beipackzetteln.

Neue Ergebnisse der Gruppe um **Slava Ziegler** und **Herbert Waldmann** vom Dortmunder Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie konkretisieren zwar jetzt dieses Dilemma, verschärfen es damit aber auch zugleich: Viele bioaktive Substanzen, die unterschiedlichste Zielmoleküle angreifen, sorgen allesamt für ein und dieselbe Nebenwirkung – die Fehlregulierung des Cholesterinstoffwechsels (*Cell Chem. Biol.*, doi: 10.1016/j.chembiol.2021.06.003).

Mithilfe einer Kombination aus morphologischem Cell Painting Assay und Proteom-Profilierung gingen Erstautorin **Tabea Schneidewind** und Co. 449 zum großen Teil bereits bekannte Wirkstoffe ins Netz, von denen der Löwenanteil im Lysosom der Zellen akkumulierte. Im Lysosom lagert die Zelle unter anderem Cholesterin für die weitere Verwendung – und zwar bei

niedrigerem pH als im Rest der Zelle. Die von den Dortmundern identifizierten Substanzen erhöhen allerdings den pH-Wert in den Lysosomen und stören dadurch den Cholesterinhaushalt der Zelle. Dies bewirken sie nicht über konkrete Zielmoleküle im Lysosom, sondern verursachen es völlig unspezifisch aufgrund ihrer verbesserten Löslichkeit, die sie im Rahmen der Wirkstoff-Optimierung erworben haben. Was wiederum erklärt, warum Substanzen völlig verschiedener Wirkklassen allesamt diese eine Nebenwirkung verursachen.

Diese Erkenntnis hat durchaus auch Relevanz für die Suche nach Substanzen, die gegen eine SARS-CoV-2-Infektion wirken. „Andere Forschungsergebnisse zeigen, dass Membrancholesterin und somit eine unbeeinträchtigte Cholesterinhomöostase wichtig für die Coronavirus-Infektion sind“, referiert Tabea Schneidewind. „Unsere Daten erklären womöglich den Grund für die Wirkung dieser Substanzen gegen SARS-CoV-2: Sie verändern die Biosynthese und Verteilung von Cholesterin in der Zelle, was die Virusinfektion stört.“ -RN-

München

Wie Fliegen Kurs halten

Selbst wenn wir geradeaus laufen wollen: Mit verbundenen Augen driften wir meist kreisförmig zur Seite ab. Warum passiert uns das nicht mit geöffneten Augen? Welche Berechnungen im Gehirn halten uns in der Geradeausspur?

Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen:

1) Solange ein Orientierungspunkt in unserem Blickfeld ist, können wir unsere Position jederzeit so anpassen, dass der Orientierungspunkt genau vor uns bleibt.

2) Oder wir orientieren uns am sogenannten „optischen Fluss“. Bei der Fahrt durch eine Allee strömen beispielsweise die Bäume in unserem Blickfeld auf beiden Seiten von vorne nach hinten. Auf gerader Straße ist der Fluss der Bäume rechts und links gleich – ganz anders als bei einer Kurvenfahrt. Aus dem Fluss der Objekte in unserem Sichtfeld können wir somit rückschließen, ob wir geradeaus fahren oder nicht.

Maria-Bianca Leonte und ihre Kollegen aus der Abteilung von **Alexander Borst** am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in München wollten genauer wissen, in welchem Maß diese beiden visuellen Komponenten den frei-

en Flugkurs von *Drosophila* steuern. Dabei nutzten sie aus, dass man die Fliegen „bewegungsblind“ machen kann, indem man in deren winzigem Gehirn diejenigen Nervenzellen ausschaltet, die bekanntermaßen die Richtung von Bewegungen berechnen.

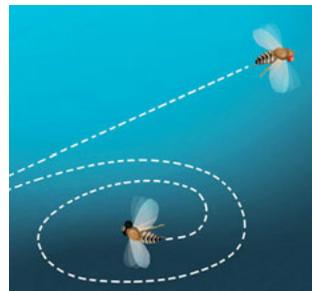
Im Dunkeln sind die Fliegen nicht in der Lage, länger geradeaus zu fliegen. Die Münchner beobachteten indes, dass die bewegungsblinden *Drosophilas* in einer speziellen Arena

trotz ausreichender visueller Reize immer noch keinen Kurs halten konnten – was für den optischen Fluss als Schlüsselkomponente für die Kurskontrolle spricht. Um dies zu überprüfen, stützten **Leonte et al.** den Fliegen einen Flügel um ein winziges Stück. Kontroll-Fliegen glichen diese aerodynamischen Verände-

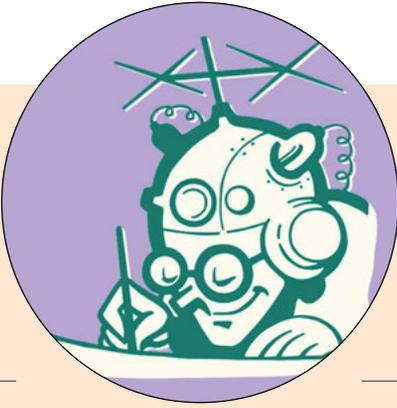
runge in der hellen Arena ohne Probleme aus, bewegungsblinde Fliegen flogen im Kreis (*J. Exp. Biol.*, doi: 10.1242/jeb.242219).

Das Fazit von Leonte daher: „Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Fliegen das Bewegungssehen der Schlüssel zur Kurskontrolle ist, nicht die Orientierung an Landmarken.“

-RN-



Illustr.: MPI f. Neurobiol. / Kuhl



Schöne Biologie Ist das wirklich schon alles?

Wie oft dachte man in den Biowissenschaften schon, man hätte *vollständig* aufgedeckt, wie ein bestimmtes Phänomen zustande kommt – nur um dann festzustellen, dass der entschlüsselte Mechanismus das Phänomen zwar *mehrheitlich*, aber doch nicht für jeden Einzelfall erklärt.

Nehmen wir etwa die Proteinsynthese, oder genauer das Verknüpfen von Aminosäuren zu Peptidketten. Nachdem man gefunden hatte, dass das Ribosom im Rahmen der Translation von mRNA in Protein genau dies tut, schien die Sache klar: Polypeptidketten synthetisiert die Zelle nur über die komplexe Maschinerie dieser so zahlreich vorhandenen Organellen. Woraus im Umkehrschluss folgte: Ohne Ribosomen keine Peptidketten – und damit auch keine Proteine!

Doch dann entdeckten US-Forscher, dass *Bacillus brevis* ein zyklisches Zehner-Peptid namens Tyrocidin munter immer weiter produziert, auch wenn sie die Proteinsynthese in den Bakterienzellen längst durch verschiedene Ribosom-blockierende Antibiotika lahmgelegt hatten (*PNAS* 50(1): 175-81). Und auch die Eliminierung sämtlicher Ribosomen-relevanter RNAs durch RNasen änderte nichts daran: Solange die Bakterien nach dem Eingriff noch weiterleben konnten, produzierten sie Tyrocidin.

Damit war klar: Insbesondere kurze Polypeptide können Zellen prinzipiell auch ohne Ribosomen zusammenbauen. Und tatsächlich spürte man in der Folgezeit eine ganze Reihe nicht-ribosomaler Peptidsynthetasen (NRPS) auf, die Peptid-Antibiotika, -Toxine oder andere „Kurzketter“ fernab aller Ribosomen und mRNA produzieren – die meisten davon in Bakterien und Pilzen, vereinzelt aber auch in Eukaryoten.

Ein weiteres Beispiel dafür, wie ein Mechanismus noch nicht *das ganze* Phänomen erklärt, lieferte gerade ein US-Team mit dem gramnegativen Bakterium *Geobacter sulfurreducens*. Dieses lebt in Oberflächensedimenten und gewinnt Energie aus orga-

nischen Stoffen wie etwa Acetat, zu deren Oxidation es wiederum Schwefel oder Metalle als Elektronenakzeptor nutzt.

In letzterem Fall reduziert *Geobacter* bevorzugt Eisen(III)-Verbindungen, allerdings nimmt es dafür bei Bedarf auch Uran – oder besser gesagt: Uranyl-Ionen! Klar, dass sofort einige spekulierten, man könne die Bakterien womöglich für die Beseitigung von radioaktivem Uran-Abfall rekrutieren. Und tatsächlich zeigte sich bereits vor Jahrzehnten, dass *Geobacter* radioaktives Uran aus belasteten Proben herausfischen konnte.

Wie genau *Geobacter* das hinkriegt, konnte besagte US-Gruppe allerdings erst vor zehn Jahren aufklären: Kurz gesagt strecken die Bakterien auf einer Seite ihrer Zelle Proteinfilamente aus, mit denen sie die giftigen Uranyl-Ionen förmlich einfangen. Dabei werden diese im Zuge der Energiegewinnung außerhalb der Zelle zu mineralischem Uran reduziert – sodass man im Anschluss das immobilisierte Schwermetall quasi abschöpfen kann.

Phänomen also *vollständig* erklärt? Mitnichten. Schon vor zehn Jahren hatten die US-Forscher nachgerechnet – und dabei festgestellt, dass *Geobacter* rund ein Viertel des Urans eben *nicht* mit Proteinfilamenten einfängt. Weil die Förderer und deren Gutachter das Problem jedoch für gelöst hielten, bekam das Team erst einmal keine weiteren Mittel für eine Fortsetzung des Projekts. So dauerte es bis vor kurzem, dass ein Student mit Stipendienmitteln *Geobacters* zweiten „Uranfresser“-Mechanismus aufdeckte: Durch gezielte Veränderung ihrer Lipopolysaccharid-Schicht auf der Zelloberfläche saugen die Bakterien Uranyl-Ionen wie mit einem Schwamm auf und verpacken sie in Vesikel, die sie dann reduziert und immobilisiert wieder ausspucken (*Appl. Environ. Microbiol.*, doi:10.1128/AEM.00964-21).

Auch hier braucht es also *zwei* verschiedene Mechanismen, um ein Phänomen vollständig zu erklären.

Ralf Neumann

Einfach mal testen!



LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



<https://www.laborjournal.de/aktuell>

Eine unerwartete Verbindung

INNSBRUCK: Umprogrammierte Fibroblasten entpuppen sich bei der Modellierung von Alzheimer als nützliche Helfer. Neue Ergebnisse deuten auf erstaunliche Parallelen zwischen der neurodegenerativen Erkrankung und der Entstehung von Krebs hin.

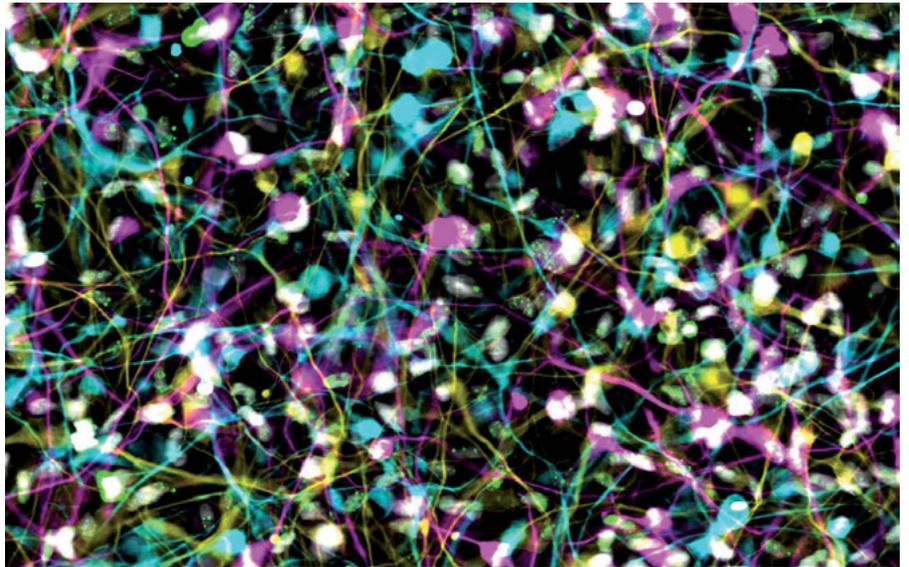
Morbus Alzheimer ist die mit Abstand häufigste Demenz-Erkrankung. Während wenige Fälle durch bestimmte Genvarianten bedingt sind, treten die allermeisten Alzheimer-Fälle sporadisch auf – also ohne klar erkennbare genetische Prädisposition und meist im hohen Alter. Das macht die Modellierung der sporadischen Alzheimer-Fälle im Labor so kompliziert. Eine Gruppe um Jerome Mertens, Assistenzprofessor an der Leopold-Franzens-Universität in Innsbruck, hat es dennoch geschafft, indem sie Patienten-Fibroblasten in Neurone reprogrammiert hat. Die Ergebnisse erschienen in *Cell Stem Cell* (doi: 10.1016/j.stem.2021.04.004).

Mertens' akademische Laufbahn ist eng mit der Stammzellforschung verknüpft. Während seines Studiums der molekularen Biomedizin in Bonn beschrieb der japanische Nobelpreisträger Shin'ya Yamanaka erstmals vier Transkriptionsfaktoren, die überexprimiert in ausdifferenzierten Körperzellen (meist Fibroblasten) deren Genexpression dramatisch verändern. Das Resultat: Die Körperzellen werden zu Stammzellen reprogrammiert (sogenannten induced Pluripotent Stem Cells, kurz iPSCs), die sich in fast jedes Zielgewebe differenzieren lassen (*Cell* 131(5): 861-72). „Mit den Yamanaka-Faktoren ist die Stammzellforschung explodiert“, erinnert sich Mertens. „Die iPSC-Technologie ermöglicht es – anders als bei embryonalen Stammzellen – neuronale Zellkulturen direkt aus Patientenzellen zu generieren, was die Aussagekraft der Ergebnisse ungleich erhöht.“ Schon während seiner Doktorarbeit setzte Mertens die iPSCs ein, um die molekularen Mechanismen von Alzheimer besser zu verstehen.

Allerdings gab es ein Problem: Den reprogrammierten iPSC-Neuronen ging es zu gut. „Als wir die geringe Mortalität der Neurone sahen, wurde uns klar: Die reprogrammierten iPSCs sind nicht gut geeignet, um Krankheiten zu modellieren, die so stark altersassoziiert sind wie Alzheimer“, so Mertens. Denn durch die Reprogrammierung gehen die Altersinformationen des Spenders verloren. Genauer: Die im Laufe des Lebens angeeigneten, epigenetischen Markierungen des Genoms, die zum Beispiel in Form von Methylierungen zur Stilllegung bestimmter Gene dienen, werden gelöscht – die Zelle startet wieder bei Null. Doch gerade bei sporadischen Alzheimer-Fällen ohne ursächlichen Gendefekt ist das biologische Altern mutmaßlich entscheidend an der Pathogenese beteiligt.

Neurone mit Erinnerungen

Abhilfe verschafften Mertens die sogenannten induzierten Neurone (iNs), erstmals 2010 von einer Gruppe um den österreichischen Stammzellforscher Marius Wernig von der Stanford University (USA) beschrieben (*Nature* 463: 1035-41). Auch iNs entstehen, wenn Fibroblasten mittels Transkriptionsfaktoren reprogrammiert werden. Wo liegt nun der Vorteil? Bei den iNs erfolgt eine direkte Konversion



Kultur von induzierten Neuronen.

Fotos (2): AG Mertens

von Fibroblasten zum Neuron, ganz ohne den Umweg des Stammzellstadiums. Der Clou dabei ist, dass die Zellen durch die direkte Konversion bedeutende Teile ihres ursprünglichen epigenetischen und zellulären Gedächtnisses behalten. Das schließt auch und vor allem altersassoziierte Veränderungen mit ein, wie frühere Arbeiten von Mertens' Team zeigten konnten.

Mit dem geeigneten Modell in der Hand initiierte Mertens, der zu der Zeit als Postdoc am Salk Institute im US-amerikanischen San Diego forschte, dann die nächsten Schritte. „Wir haben im Jahr 2015 die ersten Hautbiopsien von Patienten der University of California in San Diego erhalten. Der Großteil der experimentellen Arbeit ist dort erfolgt, viel Analyse aber auch nach meinem Wechsel in Innsbruck“, so Mertens, der zwei Jahre später in Tirol eine Stelle als Assistenzprofessor antrat.

Am Salk Institute stand die erste Bewährungsprobe für die induzierten Alzheimer-Neurone an. Denn die Erhaltung des zellulären Gedächtnisses der Ausgangszelle allein garantiert noch nicht die Brauchbarkeit des Modells. Schließlich ist es denkbar, dass epigenetische Veränderungen in Hautzellen nicht auf Nervenzellen übertragbar sind. In dem Fall könnten entscheidende gehirnspezifische Veränderungen der Alzheimer-Patienten unentdeckt bleiben. Also verglich die Gruppe zuerst das Transkriptom der iNs mit schon vorhandenen Transkriptom-Daten aus *Post-mortem*-Hirngewebe von Alzheimer-Patienten. Das Ergebnis: Die Expressionslevel der 778 in den Alzheimer-iNs hoch- oder herunterregulierten Genen waren in den *Post-mortem*-Proben größtenteils gleichermaßen verändert. Für Mertens zweifellos einer der Höhepunkte der gesamten Studie: „Es ist einfach schön zu sehen, wenn Resultate dem ähneln, was man sich vorher ausgemalt hat.“

Im Detail zeigen die Transkriptom-Daten, dass Alzheimer-iNs solche Gene weniger exprimieren, die unter anderem an der neuronalen Differenzierung, der Entstehung von Aktionspotenzialen und der synaptischen Transmission beteiligt sind. Erhöht war dagegen die Expression von Genen, die in unreifen Neuronen oder

neuronalen Vorläuferzellen vorkommen. Weitere Untersuchungen offenbarten eine Verringerung der Synapsendichte, des Dendritenwachstums und der elektrischen Aktivität – alles klare Indizien dafür, dass der Differenzierungsstatus der Alzheimer-iNs gestört ist.

In weiteren Analysen beobachteten die Innsbrucker Neurobiologen, dass in Alzheimer-iNs viele Gene hochreguliert sind, die an der Stressabwehr und DNA-Reparatur beteiligt sind oder auch den Zellzyklus-Eintritt kontrollieren. Für Mertens ist die Datenlage eindeutig: „Wir sehen Zeichen für eine stressbedingte Dedifferenzierung der Alzheimer-iNs, die sogar in einem Wiedereintritt in den Zellzyklus mündet. Das ist ganz typisch für maligne Transformationen, wie sie bei Krebserkrankungen auftreten.“ Und tatsächlich sind auch klassische Krebs-Signalwege wie p53 oder TGF β in den Alzheimer-iNs signifikant hochreguliert.

Könnte diese abnormale Dedifferenzierung der Alzheimer-iNs auf eine abnormale epigenetische Signatur zurückgehen? Um diese Frage zu beantworten, nutzte das Team eine Methode namens ATAC-Seq. Beim ATAC-Seq schneidet eine Transposase wahllos Genomabschnitte und fügt eine kurze Dummy-Sequenz ein. Gibt es im Genom stillgelegte Gene, wird das Chromatin dort so dicht gepackt, dass es für die Transposase unzugänglich ist. Können die Forscher nach dem Experiment die Dummy-Sequenz detektieren, zum Beispiel mithilfe von fluoreszenten DNA-Sonden, so handelt es sich dabei um offene, also transkriptionell aktive Gene.

Faule Kompromisse

Die ATAC-Seq-Methode enthüllte, dass tatsächlich jene Genorte in den Alzheimer-iNs besser zugänglich waren, die in Neuronen normalerweise stillgelegt sind; darunter erneut Gene von Krebs-assoziierten Transkriptionsfaktoren wie p53, nMyc oder TEAD2.

Trotz dieser gewichtigen Daten fehlte allerdings noch die Bestätigung, dass die epigenetische Erosion auch wirklich ursächlich für die pathologischen Veränderungen der Alzheimer-iNs ist. Hierbei halfen die iPSCs. Differenzierten die Patienten-Fibroblasten nämlich über den iPSC-„Umweg“ in Neurone (inklusive epigenetischem Neustart), waren fast keine Unterschiede zum Transkriptom von gesunden iPSC-Neuronen zu sehen. Damit war klar, dass die neuronale Dedifferenzierung auf den altersabhängigen epigenetischen Veränderungen basiert.

Mertens betont allerdings, dass er mit seinen Erkenntnissen nicht komplettes Neuland betreten hat: „Wenn man ehrlich ist, haben die *Post-mortem*-Gewebe schon alles gesagt. Es war nur sehr schwer zu interpretieren. Man hat eben nicht nur Neurone im Gehirn, sondern auch Gliazellen, Blutgefäße und andere „Verunreinigungen“. Neben der Reinheit der iN-Kulturen gibt es einen weiteren großen Vorteil: Sie leben. Dadurch können Wissenschaftler die Zusammenhänge zwischen der epigenetischen Signatur der Zelle und den funktionellen Konsequenzen viel besser untersuchen.

Und da ist ja noch die Verbindung zum Krebs, die Fragen aufwirft: Sind die Gemeinsamkeiten bloßer Zufall? Ist Alzheimer vielleicht eine Neuron-spezifische Unterart von Krebs? Gibt es gar ein erhöhtes Krebsrisiko für Alzheimer-Patienten? Für Mertens ist der gemeinsame Nenner von Alzheimer und Krebs der altersabhängige Stressor als initiales Signal, etwa in Form fehlerhafter DNA-Reparaturmechanismen. Tatsächlich ist die Dedifferenzierung von Körperzellen nach DNA-Schädigung ein bekanntes Phänomen. In der Regel erfolgt dann die Apoptose der geschädigten Zelle, um eine unkontrollierte Proliferation – und damit die Entstehung von Krebs – zu verhindern. Bei Neuronen scheint auf die Dedifferenzierung aber keine Apoptose zu folgen. Der Innsbrucker Neurobiologe vermutet hinter diesem neuronalen Durchhaltevermögen zwei Gründe: „Ich kenne keinen Bericht von einem Gehirntumor, der aus differenzierten Neuronen

entstanden ist – demnach scheint das Risiko relativ gering zu sein. Außerdem können die verlorenen Neurone nicht ersetzt werden.“ Dieser Argumentation folgend reagiert das (im Zuge des Alterns) geschädigte Neuron im Gehirn eines Alzheimer-Patienten mit einem Kompromiss, nach dem Motto: Ein dedifferenziertes und partiell dysfunktionales Neuron ist besser als gar keins.

Eine offene Frage bleibt aber noch: Welches therapeutische Potenzial bietet die Erkenntnis, dass Alzheimer und Krebs gar nicht so verschieden sind? Mertens möchte versuchen, von der Krebsforschung zu lernen. „Wenn wir die entscheidenden Signalwege identifizieren, können wir vielleicht die Dedifferenzierung verhindern oder zumindest abmildern. Die Krebsforschung bietet da pharmakologisch einige vielversprechende Möglichkeiten“, kann sich Mertens vorstellen, bremst die Erwartungen aber gleich: „Wir kennen die Kausalitäten dieser ganzen epigenetischen und zellulären Veränderungen noch nicht, da liegt noch einiges an Arbeit vor uns.“

Zurzeit tüfelt das Innsbrucker Team erst einmal daran, die iN-Konversion so zu modulieren, dass verschiedene neuronale Subtypen entstehen können. Getreu dem Motto: Einen Schritt nach dem anderen.

Michael Bell



Jerome Mertens

qTOWER³-Produktfamilie
Your way of qPCR

Your Way of qPCR
Thermocycler der qTOWER³-Serie

Performance-Champion unter den Real-time PCR-Thermocyclern.

www.analytik-jena.de

analytikjena
An Endress+Hauser Company



Illustr.: Adobe Stock/SciePro

Ausgebremste Konkurrenten

BERLIN: Jedes Spermium besitzt seine ganz eigene Mischung an Genen. Welches von ihnen seinen Erbgut-Cocktail an die nächste Generation weitergeben kann, hängt weitgehend vom Zufall ab. Außer manche tragen ein egoistisches genetisches Element ...

Die meisten genetisch fixierten Merkmale werden nach den Regeln vererbt, die der Mönch Gregor Mendel bereits 1866 publiziert hat. Allerdings gibt es Ausnahmen von diesen Regeln: Bei Mäusen wird beispielsweise ein vierzig Megabasen-Paar großer variabler Genomabschnitt auf Chromosom 17 über einen Nicht-Mendel-Erbgang weitergegeben. „Wir haben die molekularen Grundlagen dieses t-Haplotyps quasi im Alleingang aufgeklärt“, erzählt Bernhard Herrmann, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin, nicht ohne Stolz.

Der t-Haplotyp ist eine Kombination von bestimmten Genvarianten, die immer gemeinsam vererbt werden und einen bestimmten Phänotyp erzeugen. Grund hierfür ist eine Inversion in Chromosom 17, die eine Rekombination mit der entsprechenden Wildtypregion fast unmöglich macht. Laut Mendel-Erbgang sollte der t-Haplotyp bei einer dafür heterozygoten Maus in genau der Hälfte der Fälle vererbt werden. Das ist aber bei Männchen nicht der Fall, wie Herrmann erklärt: „Je nach genetischem Hintergrund kann der Anteil deutlich

höher sein. In unserem Maus-Inzuchtstamm liegt er sogar bei bis zu 99 Prozent.“

Ein solches Phänomen wird als Transmission Ratio Distortion (TRD) bezeichnet – also frei übersetzt als Verzerrung des Vererbungsverhältnisses. „Besonders interessant beim t-Haplotyp ist der Widerspruch, dass er einerseits deutlich häufiger vererbt wird als das Wildtyp-Chromosom, auf der anderen Seite homozygote Träger allerdings unfruchtbar sind“, fasst der Genetiker zusammen.

Gestörte Steuerung, ...

Damit ein genetisches Merkmal die nächste Generation erreicht, muss das Spermium, das dieses Merkmal enthält, als Erstes zur Eizelle gelangen und in diese eindringen. Dazu erzeugen die Spermien durch eine propellerartige Rotation ihrer Flagellen eine Vorwärtsbewegung; den Weg weist ihnen ein chemischer Lockstoff, den die Eizelle produziert. Neben dem Antrieb benötigt ein Spermium deshalb einen Steuerungsmechanismus, der noch nicht aufgeklärt ist. Die Arbeiten von Herr-

mann und seinem Team haben hierzu nun entscheidende Fakten beigetragen, denn der t-Haplotyp greift offensichtlich genau in die Navigation der Spermien ein. So bewegt sich ein Teil der Spermien von Tieren, die eine Kopie des t-Haplotyps tragen, insgesamt kaum noch, vor allem aber nicht mehr geradlinig. Stattdessen schwimmen sie auf einer Kreisbahn. Herrmann zieht hier Parallelen zur Steuerung eines Kettenfahrzeugs: „Die Kreisbewegung kommt wahrscheinlich daher, dass die Bewegung einseitig gebremst wird. Um sich beispielsweise nach rechts zu bewegen, muss man rechts bremsen, sodass der Vorschub links größer wird.“

Der t-Haplotyp umfasst mehrere hundert Gene, von denen vier für sogenannte Störfaktoren von Rho-GTPasen codieren, wie Herrmann und sein Team bereits 2005 zeigen konnten (*Nat. Genet.* 37: 969). Die kleinen GTPasen sind unter anderem an der gerichteten Vorwärtsbewegung von Zellen beteiligt – insbesondere entlang eines chemischen Gradienten. „Man wusste schon, dass Rho-GTPase-Kaskaden bei somatischen Zellen, beispielsweise bei

Krebszellen, eine Rolle bei der Fortbewegung spielen“, so der Max-Planck-Direktor. „Dass sie aber auch an Steuerungsmechanismen von Spermien beteiligt sind, ist neu.“

Rho-GTPasen wechseln zwischen einer aktiven, mit GTP beladenen Form und einer inaktiven, mit GDP beladenen Form hin und her. Verschiedene Regulatoren beeinflussen ihre Aktivität, indem sie die GTPase-Funktion aktivieren, die Dissoziation von GDP hemmen oder den Austausch von GDP gegen GTP erleichtern. In dieses komplexe Netzwerk greifen die auf dem t-Haplotyp codierten Störfaktoren ein. Einer davon, der GDP/GTP-Austauschfaktor TIAM2, ist spezifisch für die Rho-GTPase RAC1 – ein gutes Argument, sich genau diese GTPase genauer anzuschauen, wie es Alexandra Amaral in ihrer jetzt veröffentlichten Arbeit getan hat (*PLoS Genetics* 17: e1009308). Darin konnte sie zeigen, dass für eine gerichtete Spermienbewegung eine fein austarierte Aktivität von RAC1 notwendig ist. Herrmann: „TIAM2 greift vermutlich an verschiedenen Stellen in die Rho-GTPase-Kaskaden ein. Insgesamt wird dadurch die Aktivität von RAC1 erhöht.“

... aber nicht bei allen.

Die Bedeutung von RAC1 für die Spermienbewegung bewiesen die Forscher, indem sie dessen Aktivität hemmten. Die Spermien schwammen daraufhin im Kreis, ähnlich wie die heterozygoten t-Haplotyp-Träger. Sowohl zu hohe als auch zu niedrige RAC1-Aktivität scheint also ungünstig für die Spermiennavigation zu sein. „Da der Steuerungsmechanismus noch nicht verstanden ist, können wir dieses Ergebnis noch nicht genau erklären“, bedauert der Genetiker, zieht aber noch einmal das Kettenfahrzeug für einen Versuch heran: „Eine gerichtete Vorwärtsbewegung des Spermiums auf eine Signalquelle zu könnte entstehen, indem jeweils auf der Seite mit höherem Signal leicht gebremst wird. Das bewirkt eine Ausrichtung auf das Signal hin. Entsteht ein Ungleichgewicht – egal, ob durch zu starkes oder zu schwaches Bremsen auf einer Seite – so bewegt sich das Kettenfahrzeug – oder eben das Spermium – im Kreis.“

Richtig interessant wird es aber erst, wenn Mäuse nur eine Kopie des t-Haplotyps tragen. Dann bilden sie Spermien mit und ohne t-Haplotyp, die sehr unterschiedlich erfolgreich sind. Wie erwartet fanden Amaral und Herrmann bei heterozygoten Mäusen zwei Spermienpopulationen, von denen eine deutlich besser vorwärtsschwamm als die andere. Aber welche trug den t-Haplotypen? Denkt man an die Unfruchtbarkeit der homozygoten Tiere, sollten Spermien mit t-Haplotyp potenziell eigentlich schlechter schwimmen. Andererseits müssen sie aber häufiger zuerst zum Ziel kom-

men, um ihre hohe Vererbungsrate zu erklären. Dafür müssen sie die besseren Schwimmer sein. „Genau das konnten wir jetzt experimentell erstmals beweisen“, freut sich Herrmann und fügt hinzu: „Das Schwimmverhalten der schlechten Schwimmer konnten wir durch die Gabe eines RAC1-Hemmstoffs verbessern – ein Beweis dafür, dass die Spermien, die nicht den t-Haplotyp tragen, eine zu hohe RAC1-Aktivität aufweisen.“

Dieses auf den ersten Blick widersprüchliche Ergebnis lässt sich nur erklären, wenn ein weiterer Faktor ins Spiel kommt: „Zusätzlich zu den Störfaktoren codiert der t-Haplotyp eine Variante der Kinase SMOK, die eine deutlich geringere Aktivität aufweist als die Wildtyp-Variante. Sie kann die erhöhte Aktivität von RAC1 verringern und so das gestörte Schwimmverhalten retten sowie der RAC1-Hemmstoff.“

Wie genau RAC1 und SMOK zusammenwirken, ist noch unbekannt, aber zumindest gibt es Hinweise darauf, dass die Kinase direkt mit den Dyneinkomplexen interagieren könnte, die im Spermiumschwanz für die Steuerung verantwortlich sind. Um das unterschiedliche Verhalten von RAC1 und SMOK in Spermien mit und ohne t-Haplotyp zu erklären, muss der Genetiker aber etwas weiter ausholen. So liegen die durch Meiose entstandenen haploiden Spermienstufen zuerst in einem Zellverbund vor, in dem über Cytoplasmabrücken RNA und Proteine zwischen Zellen ausgetauscht werden können. Auf diese Weise kann der t-Haplotyp die erhöhte RAC1-Aktivität auch in Nicht-Haplotyp-Trägern induzieren. „Man geht bisher davon aus, dass alle Spermienzellen eines Individuums phänotypisch gleich sind und damit die gleiche Chance zur Befruchtung der Eizellen haben“, so Herrmann. „Das stimmt aber nicht ganz, denn die auf dem t-Haplotyp codierte SMOK wird weder auf RNA- noch auf Proteinebene ausgetauscht. Dadurch ergeben sich phänotypische Unterschiede, die die Basis eines Selektionsprozesses auf Spermienebene darstellen.“

Am Ende kann also die t-Variante von SMOK das Schwimmverhalten nur in den Sper-

mien mit t-Haplotyp retten, sodass diese eine bessere Chance im Rennen um die Eizelle haben. Herrmann plädiert deshalb dafür, die Spermien als konkurrierende Individuen zu betrachten: „Es setzen sich diejenigen durch, die am besten gerichtet schwimmen und dabei noch am längsten durchhalten.“

Neuer Evolutionsmechanismus

Bekanntlich ergibt ja nichts in der Biologie Sinn außer im Lichte der Evolution. Allerdings sind Mäuse, die den t-Haplotyp tragen, nicht unbedingt fitter als andere, eher vielleicht sogar weniger, wie Herrmann vermutet, weil sie durch fehlende Rekombination eine geringere genetische Vielfalt aufweisen. „Es sieht so aus, als wenn der t-Haplotyp ein egoistisches System ist, das nur dazu dient, sich selbst fortzupflanzen“, vermutet der Forscher. In einer natürlichen Population kann sich der egoistische Haplotyp dennoch nicht ungehindert ausbreiten – schon alleine, weil homozygote Träger sich gar nicht mehr fortpflanzen können. So tragen heute nur ungefähr zwanzig Prozent der Mäuse in freier Natur mindestens eine Kopie des t-Haplotyps.

Für die Forschung ist er trotzdem ein Glücksfall. Der Mensch hat zwar wohl kein Pendant dazu, aber die einzelnen Gene sind konserviert, sodass sich die Erkenntnisse über die Spermienavigation übertragen lassen. Bei der Maus wollen die Berliner nun noch untersuchen, ob der Stoffwechsel die Verbreitung des t-Haplotyps beeinflusst und ob es andere genetische Faktoren gibt, die über Nicht-Mendel-Erbgänge vererbt werden. „Ich denke, dass der t-Haplotyp einen Mechanismus zum Vorschein gebracht hat, der viele Gene betrifft und in der Natur weit verbreitet ist. Man sieht ihn nur nicht, weil seine Effekte nicht auffällig sind“, ist Herrmann überzeugt. „Meiner Meinung nach handelt es sich um nichts weniger als einen neuen Mechanismus der Evolution, der bisher nur in Ansätzen erkennbar geworden ist.“

Larissa Tetsch



Das Transmission-Ratio-Distortion-Team mit AG-Leiter Herrmann (re.).

Foto: AG Herrmann

Überleben im All

KÖLN: Die mögliche Existenz außerirdischen Lebens fasziniert die Menschheit seit jeher. Für die gezielte Suche nach Spuren von Lebewesen in unserem Sonnensystem stellt sich die Arbeitsgruppe Astrobiologie des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt deshalb zunächst die Frage: Welche Mikroorganismen von unserer Erde würden die harschen Bedingungen auf anderen Planeten oder Monden überstehen?

Im äußeren Sonnensystem kreisen Monde um Gasplaneten, deren Oberflächen von einer dicken Eisschicht bedeckt sind. Die meisten dieser sogenannten Eismonde (etwa der Saturnmond Europa oder der Jupitermond Enceladus) beherbergen darunter salzhaltige flüssige Ozeane – womöglich die perfekten Geburtsstätten für außerirdisches Leben. Etliche Wissenschaftler, die auf der Suche nach

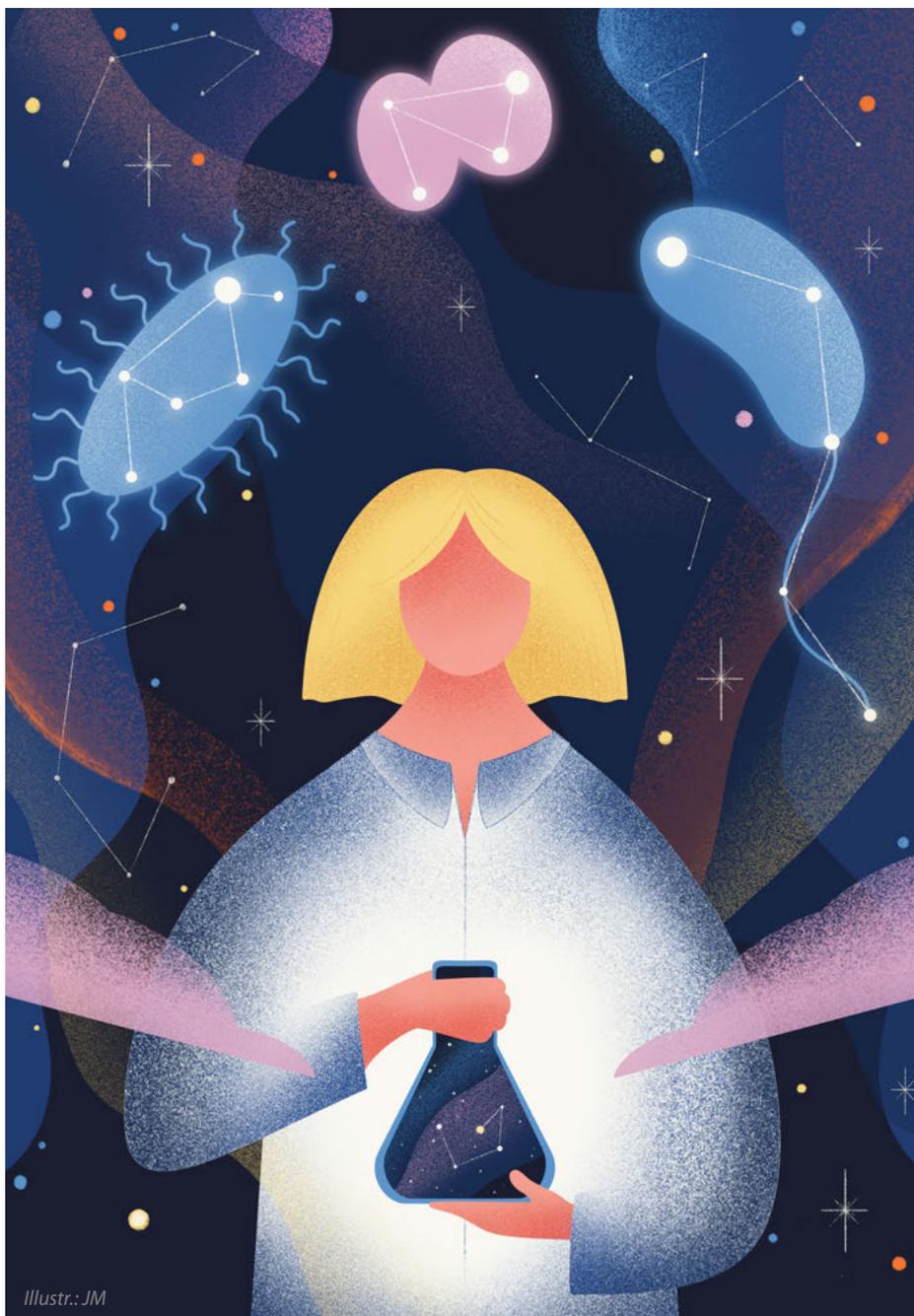
Lebewesen fernab der Erde sind, interessieren sich deshalb brennend für diese Eismonde. So auch Forscher vom Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt in Köln. Dort leitet Petra Rettberg seit 1996 die Arbeitsgruppe Astrobiologie. „Die Astrobiologie beschäftigt sich mit dem Ursprung, der Evolution, der Ausbreitung und der Zukunft des Lebens im Universum. Unsere Arbeit ist sehr interdiszi-

plinär und umfasst die Biologie, Chemie, Physik, Geowissenschaft, Planetenforschung und Astronomie“, beschreibt die studierte Chemikerin die Disziplin – und geht dann genauer auf die Forschung ihrer eigenen Arbeitsgruppe ein: „Wir fokussieren uns auf die Mikrobiologie und möchten wissen, ob Leben außerhalb der Erde überhaupt existieren kann.“

Um der Antwort auf diese Frage näherzukommen, wählen sich Rettberg und ihre bis zu neun Mitarbeiter durch ein regelrechtes Potpourri unterschiedlichster sich ergänzender Ansätze. In einem Projekt beschäftigt sich die Kölner Arbeitsgruppe beispielsweise mit den harschen Bedingungen der Eismond-Ozeane. „Wir versuchen herauszufinden, ob und welche Mikroorganismen von der Erde mit der Umwelt auf Enceladus oder Europa zurechtkommen würden“, so Rettberg – und beschreibt den Sinn hinter der Bestrebung genauer: „Um Leben auf den Eismonden zu suchen, müssen wir erst einmal wissen, was uns da erwarten könnte.“

Auf eisigen Monden

Die Bedingungen in den Ozeanen auf Europa und Enceladus – also kalt und salzig – sind für einige auf der Erde lebende Mikroorganismen gar nicht so ungemütlich: „Es gibt Organismen aus der Arktis und der Antarktis, die sich bei bis zu minus 15 Grad Celsius in salzhaltigen Medien vermehren und sogar bei bis zu minus 25 Grad Stoffwechsel betreiben können“, so Rettberg. „Dazu zählen zum Beispiel das grampositive Bakterium *Planococcus halocryophilus* und die aus der Arktis stammende Hefe *Rhodotorula*. Es gibt noch viele weitere extremophile Mikroorganismen, aber wir verwenden aktuell diese beiden als Modellsysteme.“ Welche Bedingungen aber genau auf den Eismonden herrschen, können die Forscher nur vermuten. „Bislang hat niemand gemessen, wie hoch die Salzkonzentration der Eismond-Ozeane tatsächlich ist oder wie kalt es dort ist“, gibt Rettberg zu. „Für uns geht es jetzt darum, unterschiedliche extreme Umweltbedingungen zu testen – und ob unsere Modellorganismen diese überstehen.“ Die Kölner Gruppe erprobt die Überlebenschance ihrer Kandidaten



Illustr.: JM



Weiterbildung: Top-Kurse für Laborfachkräfte

Sie wollen sich beruflich weiterentwickeln, Ziele erreichen, mehr Verantwortung übernehmen oder einfach Ihre Karriere starten? Erhalten Sie mit den berufsbegleitenden Kursen von Springer Campus zusätzliche Fachexpertise und bereiten Sie sich auf neue Aufgaben im Unternehmen vor.

Viele unserer Kurse kombinieren Selbststudium (über Studienhefte & Lehrbücher) mit der Nutzung einer E-Learning-Plattform und Online-Tutorien. Werfen Sie einen Blick in unser aktuelles Kursprogramm. Es lohnt sich!

Jetzt Kurs auswählen & informieren unter springer-campus.de

Life Science

Grundlagen-Kurse auf Bachelor-Niveau

- Gentechnik & Zellkultur
- Biochemie & Zellbiologie
- Genetik & Molekularbiologie
- Allgemeine und Anorganische Chemie
- Organische Chemie & Labormethoden
- Pflanzenphysiologie
- Tierphysiologie & Versuchstierkunde

Biotechnologie

Weiterführende Kurse auf Master-Niveau

- Pharmazeutische Biotechnologie
- Industrielle Biotechnologie
- Biomedizin
- Bioverfahrenstechnik
- Grundlagen der industriellen Zellkulturtechnik
- Molekulare Biotechnologie
- Immun- und Gentherapie
- Qualitäts- und Innovationsmanagement

Auf der Rückseite finden Sie unsere Kurse aus den Bereichen:

Chemie

Pharma

**Mitarbeiterführung im
Labor**

Zertifikatskurse für Laborfachkräfte

► **Weiterbildung auf Top-Niveau:** Von hochwertigen Grundlagenkursen auf Bachelor- oder Master-Niveau bis hin zu didaktisch ausgefeilten Methodenkursen.

► **Unterschiedliche Lernformate:** Vom modernen Blended-Learning-Ansatz mit Selbststudium, E-Learning Plattform und Online-Tutorien über Präsenz-Kurse bis hin zu Kursen, die komplett online durchgeführt werden.

► **Inkl. Zertifikat:** Am Ende jedes Kurses erhalten Sie ein Zertifikat, das Ihnen die Teilnahme am Kurs bescheinigt. Zahlreiche Kurse können Sie auch mit Prüfung und ECTS-Punkten abschließen.

► **Kostenloser Support:** Beratung & persönliche Betreuung während und vor dem Kurs sind für uns selbstverständlich!

Jetzt Kurs auswählen & informieren unter [springer-campus.de](https://www.springer-campus.de)

Chemie

Grundlagen-Kurse auf Bachelor-Niveau

- Organische Chemie - Stoffklassen und funktionelle Gruppen
- Organische Chemie für Fortgeschrittene
- Grundlagen der Analytischen Chemie
- Grundlagen der Anorganischen Chemie
- Grundlagen der Physikalischen Chemie
- Biochemie für Chemiker
- Polymerchemie

Methoden-Kurse u.a.

- HILIC, SFC und weitere polare Trenntechniken
- LC-MS Kopplung und deren Anwendungen
- Design of Experiment in LC-MS
- Grundlagen in der Massenspektrometrie
- 1x1 der Verfahrenstechnik
- HPLC: Von den Grundlagen bis zur Anwendung
- Rektifikation in Theorie und Praxis

Pharma

Deutschsprachige „Certified Expert“-Kurse

- Arzneimittelentwicklung und GMP-basierte Produktion
- Arzneimittel-Zulassung und Arzneimittelsicherheit
- Pharma-Marketing und -Recht

Englischsprachige Kurse auf Master-Niveau

- Post Graduate Award in Regulatory Affairs
- Post Graduate Award in Pharmacovigilance

Mitarbeiterführung im Labor

- Führungstraining für Laborleiter
- Führungstraining: Vom Mitarbeiter zum Laborleiter

Insgesamt über 70 Kurse. Schauen Sie einfach mal rein. Es lohnt sich!

Part of **SPRINGER NATURE**

daher bei besonders kalten Temperaturen in der Antarktis in sogenannten Expositionsboxen für mindestens anderthalb Jahre.

Aktuell gehen Rettberg und ihr Team davon aus, dass extraterrestrisches Leben den Lebensformen ähnelt, wie wir sie auf der Erde kennen. „Das heißt, die Lebewesen basieren auf einer Kohlenstoffchemie, es muss in ihrem Lebensraum eine Energiequelle geben – im Falle der Eismonde wahrscheinlich chemische Energie – und es muss zumindest vorübergehend flüssiges Wasser vorhanden sein.“ Diese drei Eigenschaften grenzen die Orte im Sonnensystem drastisch ein, wo die Wissenschaftler Leben für möglich halten. Neben den bereits erwähnten Eismonden erfüllt auch unser Nachbarplanet Mars diese Bedingungen. „Auf den ersten Blick erscheint der Mars recht lebensfeindlich. Man weiß jedoch von Planetenforschern, dass er in früherer Zeit – nämlich genau dann, als auch das Leben auf der Erde entstanden ist – der Erde relativ ähnlich war. Damals herrschten dort höchstwahrscheinlich ein höherer Druck, eine dichtere Atmosphäre und somit auch höhere Temperaturen, sodass auch flüssiges Wasser auf der Oberfläche vorkommen konnte“, weiß Rettberg.

Aktuell ist der Mars jedoch sehr trocken, viel zu kalt, und seine Oberfläche ist für Leben nur wenig einladend: Die solare UV-Strahlung ist durch eine nur dünne Atmosphäre dermaßen ungefiltert, dass auf der Marsoberfläche kein Organismus lange überlebt – das haben Rettberg und Co. getestet: „Wir haben das Sonnenspektrum, wie es auf dem Mars vorherrscht, im Labor in sogenannten Weltraumsimulationsanlagen nachgestellt und getestet, wie dieses auf Mikroorganismen wirkt.“ Es zeigte sich, dass die UV-Strahlung der lebensfeindlichste Faktor auf dem Mars ist, weil er die DNA zu stark schädigt (*Adv. Space Res.* 40: 1672-7). Die anderen Faktoren beeindruckten die Mikroben hingegen nicht ganz so stark; kalte Temperaturen oder Trockenheit tolerierten die meisten in den Tests untersuchten über lange Zeit.

Doch Wissenschaftler weltweit haben die Suche nach Leben auf dem Mars noch nicht aufgegeben: Der nächste Halt liegt eine Etage tiefer – im Marsboden. Die Europäische Raumfahrtagentur (ESA) hat dafür schon konkrete Pläne. Nächstes Jahr soll eine Raumsonde im Rahmen der ExoMars2022-Mission auf den Nachbarplaneten fliegen, in den Marsboden bohren und diesen *in situ* untersuchen. Besonders wichtig dabei: die Einhaltung der internationalen Planetenschutz-Richtlinien. Diese wurden schon 1976 bei einer der ersten Mars-Missionen berücksichtigt und sollen verhindern, dass in unserem Sonnensystem fremde Planeten und Monde von astrobiologischem Interesse kontaminiert werden. „Gerade für die Forschung ist das sehr wichtig, da wir damit falsch-positive Ergebnisse vermei-

den beziehungsweise ausschließen können“, stellt Rettberg klar. Gleichzeitig sollen die Richtlinien aber auch die gesamte Menschheit vor möglicherweise schädlichen extraterrestrischen Agenzien schützen, wenn Material von einem Himmelskörper auf die Erde gebracht wird.

Rettberg und ihr Team führen deshalb im Auftrag der ESA seit 2003 sogenannte *Planetary Protection Verification Assays* durch und sind auch für die ExoMars2022-Mission zuständig. „Erstmal ist die Firma, die das Raumfahrzeug baut, dazu verpflichtet, die Planetenschutz-Richtlinien einzuhalten“, berichtet Rettberg. „Wir sind die unabhängige Kontrollinstanz. Das bedeutet, wir messen die biologische Belastung des Reinraums und des Raumfahrzeugs, indem wir verschiedene Wischproben nehmen. Die ESA muss anhand unserer Ergebnisse dann einordnen, ob die Planetenschutz-Richtlinien eingehalten werden.“

Voll verstrahlt

Allerdings sorgen sich die Wissenschaftler nicht nur um den Schutz der Planeten, sondern auch um den der Astronauten. In einem weiteren Projekt testet das Kölner Team deshalb, ob die fehlende Gravitation die DNA-Reparaturprozesse beeinflusst. Denn im Weltraum gibt es nicht nur UV-Strahlung, die das Erbgut schädigen kann, sondern auch gefährliche ionisierende Strahlung. Das Projekt dazu befindet sich noch in den Kinderschuhen: Rettberg und Co. schicken bald Bakterien ins All, genauer auf die Internationale Raumstation (ISS). „Dort sind die Mikroorganismen Strahlung ausgesetzt, und wir beobachten anschließend ihre Reparaturleistung unter Mikrogravitation“, beschreibt Rettberg den Versuchsaufbau und ergänzt: „In der sogenannten BIOLAB-Facility auf der Raumstation befindet sich außerdem eine kleine Zentrifuge, die 1 g Schwerkraft produziert, damit wir einen direkten Vergleich haben.“

Zurück auf der Erde gehen die Bemühungen um das Wohlbefinden der Astronauten weiter. In einem Gewächshaus in der Antarktis namens EDEN-ISS überprüfen die Forscher, wie sicher der abgeschottete Anbau von Lebensmitteln ist. Erste Ergebnisse veröffentlichten Rettberg *et al.* im vergangenen Jahr (*Front. Microbiol.* 11: 525). Über neun Monate lang wurden Nutzpflanzen wie diverse Salate, Tomaten und Gurken herangezogen sowie geerntet und anschließend die mikrobielle Belastung des Gewächshauses und der darin enthaltenen Pflanzen getestet. Dabei verglich das Team um Rettberg die Proben aus dem



Foto: DLR

Egal ob Planetenschutz oder Sicherheit von gezüchteten Lebensmitteln: In der AG Astrobiologie von Petra Rettberg dreht sich alles um Mikroben.

EDEN-ISS-Gewächshaus mit Lebensmitteln aus dem Supermarkt. Die erfreuliche Nachricht (für die Astronauten): Die mikrobielle Diversität und Belastung in EDEN-ISS war deutlich niedriger als bei kommerziellen Anbietern von Obst und Gemüse. Es gibt also keine Bedenken, die in EDEN-ISS angebaute Pflanzen beziehungsweise Pflanzenteile zu essen – ein weiterer Schritt für die Selbstversorgung von Astronauten. „Wir möchten das Experiment allerdings in einer zweiten Saison noch einmal überprüfen“, blickt Rettberg in die Zukunft. „Damals war das Gewächshaus noch ganz neu, doch jetzt läuft das schon über einige Jahre. Da ist es wichtig nachzuschauen, ob die angebaute Pflanzen immer noch sicher sind.“

Um die Pflanzen und auch die Bepflanzung kümmern sich Rettberg und ihr Team aber nicht selbst, dafür ist aktuell eine Gastwissenschaftlerin der National Aeronautics and Space Administration (NASA), die Botanikerin Jess Buncek, vor Ort. (Auf ihrem Instagram-Kanal @astro_botanist gibt sie einen Einblick in ihre Arbeit.)

Und während Buncek sich in der Antarktis um Gemüse und Obst kümmert, spricht Rettberg vor unzähligen weiteren Ideen. „Ich halte es für sehr wichtig, die mikrobiologischen Grundlagen bei der Erforschung unseres Sonnensystems noch weiter auszubauen. Es stehen noch viele Fragen offen, aber wir sind in unseren Mitteln natürlich begrenzt“, so Rettberg. Einen Einblick in ein mögliches zukünftiges Projekt gewährt sie uns aber doch: „Wir fänden es unglaublich spannend, einen kleinen Bioreaktor auf dem Mond oder dem Mars zu betreiben.“ Warum? „Um zu erforschen, wie die Mikroben mit der Umgebung klarkommen und möglicherweise dort genutzt werden können“, deutet Rettberg an. Alles Weitere bleibt vorerst ein Betriebsgeheimnis. *Juliet Merz*



Stichwort des Monats

glycoRNA

Wer hätte das gedacht: Zellen glykosylieren RNA (glycoRNA). Diesen überraschenden Fund machte ein US-amerikanisches Team um den RNA-Biologen Ryan Flynn, der 2017 als Post-doc zur Arbeitsgruppe von Carolyn Bertozzi an der Universität Stanford gestoßen war. Mittlerweile ist er Assistenzprofessor am Boston Children's Hospital und in der Abteilung für Stammzell- und Regenerative Biologie der Harvard University.

Als Flynn in Bertozzis Labor anfang, hatte er einen ambitionierten Plan: Er wollte das Glykosylierungsdogma stürzen. Lange Zeit war man davon ausgegangen, dass Zellen nur Proteine und Lipide mit Zuckerresten ausstatten. Der Grund für Flynns Zweifel an dieser Theorie war ein Detail eines Stoffwechselweges, bei dem eigentlich cytosolische Proteine glykosyliert werden. Flynn war in dem Mechanismus ein Schlüsselenzym aufgefallen, das eine Besonderheit enthielt: eine RNA-Bindedomäne. Ein Glykosylierungs-Enzym, das potenziell RNA binden kann und auch noch im Cytosol arbeitet, wo sich RNA gerne herumtreibt – da wurde Flynn hellhörig.

Eine neue Biologie

Seine Arbeitsgruppen-Chefin Bertozzi hingegen war zuerst skeptisch, verwarf ihre Vorurteile aber rasch. „Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass [RNA und Zucker] nicht einen Weg gefunden hätten, sich zu verbinden und eine neue Biologie zu schaffen“, so die Biochemikerin im Interview mit *The Scientist* („Newly Discovered Glycosylated RNA Is All Over Cells: Study“).

In Bertozzis Labor hatte Flynn dann Zugang zu Methoden, die er für seine anstehenden Experimente benötigte. Sein erster Ansatz bestand darin, HeLa-Zellen mit verschiedenen Glycan-Labels zu inkubieren und die RNA anschließend zu isolieren – erfolglos. Flynn hatte dabei Glycane des Stoffwechselweges markiert, bei dem er zuvor das Schlüsselenzym mit der RNA-Bindestelle entdeckt hatte.

Stattdessen passierte bei den vermeintlich negativen Kontrollexperimenten etwas

Seltsames: Flynn bekam ständig positive Signale. Der US-Forscher hatte die Zellen mit ManNAz inkubiert, einem Azid-markierten Zucker, der Sialoglycane labelt. Sialoglycane sitzen eigentlich an sekretorischen und Zelloberflächenproteinen sowie -lipiden. Nachdem die Zellen ManNAz eingebaut hatten, lysierte Flynn diese mit TRIzol, einem Reagenz, das zwar Zellbestandteile zerlegt, RNA aber verschont. Proteasen zerschnitten die übrigen Proteine. Die Idee hinter der ManNAz-Kontrolle: Weil Sialoglycane an Proteine und Lipide im endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Apparat gebunden sind, wo RNAs nichts zu suchen haben, durfte kein Signal erscheinen. Die Ergebnisse von Flynn zeigten aber etwas anderes. Tatsächlich fand die Gruppe RNAs, die mit sialinsäurehaltigen N-Glycanen bestückt waren. Über das Nukleosid Guanosin hatten sich die Zuckerreste an die Nukleinsäure geheftet.

Interessant war auch, welche Transkripte sich hinter den glycoRNAs verbargen. Eine Gruppe stach dabei besonders heraus: YRNAs. Sie trugen die meisten Glycane. YRNAs sind eine Familie von kleinen, hoch konservierten, nicht-codierenden RNAs, deren Zellfunktion noch weitestgehend im Dunkeln liegt. Einzelne Studien lassen vermuten, dass sie eine Rolle bei der Onkogenese und Autoimmunität spielen.

Flynn *et al.* fanden die glycoRNAs aber nicht nur in HeLa-Zellen, sondern auch in einigen anderen etablierten Zelllinien (zum Beispiel CHO und H9) und sogar in frisch aus der Maus präparierten Leber- und Milzzellen. 2019 veröffentlichte das Team dann einen Preprint auf *bioRxiv* (doi: 10.1101/787614).

Kritischer Peer Review

Flynn und Bertozzi vermuten, dass die RNAs über ähnliche Mechanismen glykosyliert werden wie Proteine. Ergebnisse aus dem Preprint zeigen, dass gehemmte Schlüsselenzyme von Glykosylierungsprozessen tatsächlich zu reduzierten Mengen an glycoRNAs führten. Auch Zelllinien mit bereits eingebauten Fehl-

zündungen bei der Proteinglykosylierung produzierten weniger glycoRNAs.

Nach der Veröffentlichung des Preprints stellten sich Flynn und Co. den kritischen Peer Reviewern. Anderthalb Jahre später erschien das Paper nun in *Cell*, drapiert mit zusätzlichen Ergebnissen (184 (12): P3109-3124.E22). Die wohl wichtigste Ergänzung: Die meisten glycoRNAs verstecken sich nicht etwa im Inneren der Zelle, sondern sitzen in der äußeren Membran. Außerdem tragen die Transkripte auch fukosehaltige Glykane.

Teil des Immunsystems?

Doch die Studie von Flynn *et al.* hinterlässt mehr Fragen als Antworten. Wie die Zelle die RNAs in der Membran verankert und sie glykosyliert, ist nach wie vor ein Rätsel. Und auch, warum sie das überhaupt tut. Welche Rolle spielen glycoRNAs im Organismus?

Einen Hinweis könnte ein weiteres Detail der *Cell*-Publikation geben. Wie das Team um Flynn herausfand, werden glycoRNAs von zwei Vertretern aus einer Familie von Immunrezeptoren, den Siglecs, gebunden. Siglecs (Sialic Acid-binding Immunoglobulin-Type Lectins) spielen eine Rolle bei der Immunantwort und bei verschiedenen Krankheiten. Einer der beiden Siglecs ist etwa an der Autoimmunerkrankung Lupus erythematoses beteiligt. Die glycoRNAs könnten also für die Übertragung von Immunsignalen wichtig sein. Wir erinnern uns: Auch YRNAs stehen vermutlich im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen.

Doch bislang sind das alles nur Spekulationen. Genauso, ob und inwiefern sich glycoRNAs zukünftig möglicherweise in der Medizin nutzen lassen. Vielleicht als Biomarker für Immunerkrankungen oder Krebs? Das steht alles noch in den Sternen geschrieben. Apropos Schreiben: Ob die Herausgeber von Zellbiologie-Lehrbücher sich auch über die neuen Erkenntnisse freuen? Immerhin müssen sie alsbald die Druckerpressen anschmeißen, um die Kapitel über RNA, Biomembran und Co. zu aktualisieren.

Juliet Merz



Kennen Sie ihn?

Der Gasbläschen-Versteher

Nicht viele Nobelpreisträger dürften an der Kriegsfront für ihr Vaterland gestorben sein. Unser Gesuchter gehörte dazu.

Wer auch immer bei Focşani am 11. August 1917 die Granate aus den rumänisch-russischen Reihen in Richtung einer bayerischen Munitionskolonnie abfeuerte, wird wohl selbst nie erfahren haben, dass er damit das Leben eines Majors auslöschte, der zugleich Nobelpreisträger war. Aus dem Feldlazarett schrieb dieser noch an seine Frau:

„Vorgestern hat's mich etwas erwischt! Wir standen sechs Stunden mit Munition an einer etwas ausgesetzten Stelle. Schließlich kam eine Granate, schlug mir den rechten Oberschenkel ab und verursachte noch eine Fleischwunde. [...] Es ist sehr glücklich gegangen! Sonst sind von der Kolonne nur noch vier Pferde tot. Im Ganzen kann ich also sehr, sehr froh sein. Wenn alles gut geht, wozu ich einige Aussicht besteht, werde ich vielleicht schon in einigen Tagen in die Heimat abtransportiert.“

Diese fatale Selbsteinschätzung sollte sich als falsch erweisen. Bereits in den Morgenstunden des nächsten Tages verstarb er. In einem Brief notierte der Feldarzt am Ende: „Es war wohl eine plötzliche Herzschwäche, die Herrn Major im Schlafe sanft erlöst hatte.“

Viele waren befremdet, als sich der „Herr Professor“ trotz fortgeschrittenen Alters noch zweimal – 1914 und 1917 – freiwillig für den Frontdienst meldete. Schließlich hatte er Anfang 1908, nach dreißig Dienstjahren in der Reserve, um Abschied gebeten – dabei allerdings ausdrücklich um die Erlaubnis zum weiteren Tragen der Uniform ersucht. Man muss demnach schließen, dass er seinen Kriegseinsatz als höchste Pflicht für das Vaterland ansah. Dass er diesem auf wissenschaftlichem Gebiet schon übermäßig Ruhm und Ehre gebracht hatte, zählte offenbar weniger für ihn.

Dabei entsprang die bedeutendste Erkenntnis des studierten Chemikers nicht einmal einem eigenen Projekt, sondern vielmehr

einem seines älteren Bruders Hans. Dieser leitete seit ein paar Jahren das Institut für Hygiene an der Universität München und arbeitete an einer Methode, Zellsäfte aus Mikroorganismen zu gewinnen, um darin potenzielle Entzündungssubstanzen aufzuspüren.

Der Jüngere hatte sich zuvor schon an diesem methodischen Problem versucht – dies allerdings in Zusammenhang mit einem grundsätzlichen Stoffwechselprozess, den man vor allem von einem Einzeller kannte, der wiederum eine große Rolle in der Getränke- und Lebensmittelindustrie spielte. Und genau dort kam unser Gesuchter erstmals damit in praktischen Kontakt, als er sein Chemiestudium an der Technischen Hochschule München unterbrach, um in einer Konservenfabrik zu arbeiten. Deren Umzug von München nach Mombach bei Mainz machte er zwar nur noch kurz mit, der erwähnte Stoffwechselprozess ließ ihn von da an jedoch nicht mehr los.

Zum Jahreswechsel 1883/84 nahm unser Gesuchter sein Studium in München wieder auf. Gut drei Jahre später besorgte ihm sein Doktorvater, der Justus von Liebig auf dessen Münchner Lehrstuhl gefolgt war, ein Stipendium und richtete ihm eigens ein kleines

Labor für sein Stoffwechsel-Projekt inklusive Entwicklung der „Zellsaft-Methode“ ein. Allerdings verannte er sich damit ein wenig – sowohl in wissenschaftlicher als auch in patentrechtlicher Hinsicht –, sodass er schließlich über ein Thema aus der organischen Chemie promovieren musste. Auch seine Habilitation erwarb er mit einer Arbeit über die Synthese und Analyse gewisser ringförmiger Moleküle. Danach wirkte er noch drei Jahre als Privatdozent an der Universität Kiel, bevor er zum außerplanmäßigen Professor für analytische und pharmakologische Chemie an die Universität Tübingen berufen wurde. Kurz darauf bat ihn sein älterer Bruder um Hilfe bei dessen Zellsaft-Projekt.

Erst damit konnte unser Gesuchter wieder in sein Herzensthema einsteigen – dies allerdings sofort mit einem Paukenschlag. Auf-

grund der deutlich besseren Ausstattung am Münchner Hygiene-Institut war der damalige Assistent des Bruders schon recht weit mit dem Zellsaft-Projekt, als letzte Hürde erwies sich nur noch dessen Stabilisierung und Konservierung. Kurz nachdem der jüngere Bruder aus Tübingen im Labor eingetroffen war, wurde er Zeuge, wie man dort ausgerechnet ein Zellsaft-Präparat aus seinem früheren Lieblings-Einzeller durch Zugabe von Zucker stabilisieren wollte. Als der Saft nach einer halben Stunde anfang, unentwegt Gasbläschen zu bilden, war ihm sofort die bahnbrechende Erkenntnis klar, die sich daraus ergab ...

Zuvor hatten sich keine Geringeren als Justus von Liebig und Louis Pasteur jahrzehntelang einen heftigen Grundsatzstreit über den zugrundeliegenden Mechanismus dieses Stoffwechselprozesses geliefert. Auf die Frage, wem seine Erkenntnisse nun eher recht geben würden, antwortete unser Gesuchter diplomatisch: Beiden! Doch die Lager blieben lange verhärtet, sodass selbst *nach* seinem Nobelpreis immer noch nicht jeder von seinen Erkenntnissen überzeugt war. Die große Mehrheit jedoch war sich da bereits einig, dass er damit überhaupt erst die Grundlage für die Biochemie als eigenständige Disziplin gelegt hatte.

Wie heißt also der Ur-Biochemiker?

-RN-

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de
Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.
In LJ 5/2021 suchten wir **Anthony Fauci**.
Gewonnen haben **Barbara Rosner** (München) und **Dörte Hesse** (Göttingen).

Auflösung aus LJ 6/2021:

Die „Benennungsverweigerter“ ist **Jane Golden**, die als „erste Botanikerin Amerikas“ gilt, da sie dort erstmals umfangreich Pflanzen nach dem taxonomischen System Carl von Linnés klassifizierte.

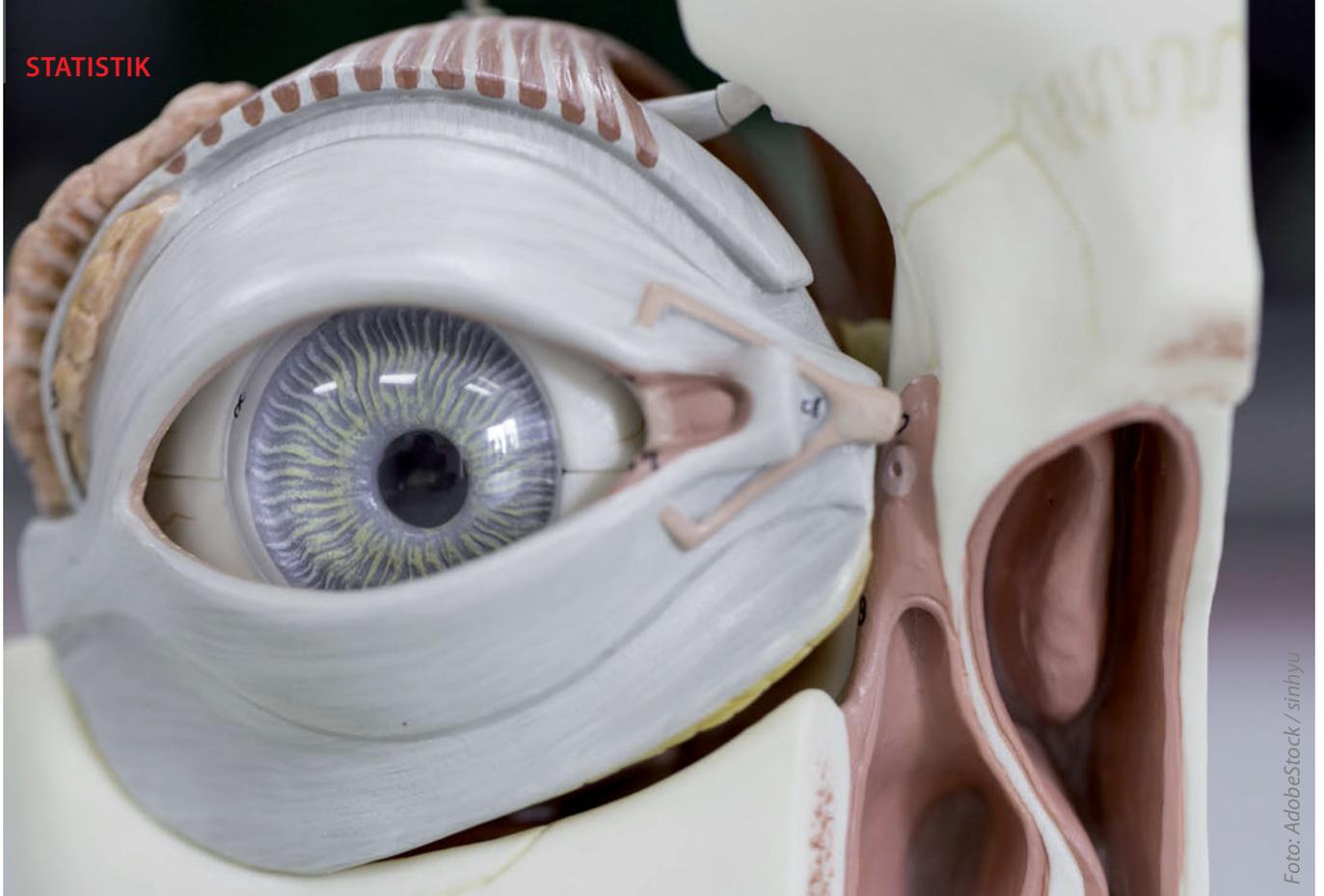


Foto: AdobeStock / sinhyu

Publikationsanalyse 2010 – 2019: Augen- und Sehforschung

Auf Augenhöhe?

Altersbedingte Makuladegeneration ist das am häufigsten zitierte Schlagwort in der Augenforschung. Technikexperten arbeiten an elektronischen Retina-Implantaten und optischer Kohärenztomografie.

Rund fünfzig Prozent aller Augenärzte sind Frauen, berichtet die Webseite *gesundheitsmarkt.de* in einem Beitrag vom 11. Mai 2021. Klingt ausgeglichen. Mehr noch: Unter den niedergelassenen Augenärzten liegt der Frauenanteil demnach sogar bei annähernd sechzig Prozent. Ganz anders in der Forschung: Zumindest diejenigen, deren Artikel am häufigsten zitiert werden, sind fast ausschließlich männlich. Gerade mal zwei Frauen tauchen in unserer aktuellen Liste der meistzitierten Köpfe aus der Augen- und Sehforschung auf. Auch im Januar 2016, beim letzten Publikationsvergleich dieser Disziplin, sah es mit vier Frauen unter fünfzig Köpfen ähnlich aus.

In beiden Vergleichen vertreten ist Ursula Schlötzer-Schrehardt von der Uniklinik in Erlangen. Vor fünf Jahren hatten wir sie interviewt und nicht nur zu ihrer Forschungsarbeit befragt, sondern mit ihr auch über den geringen Frauenanteil gesprochen (*laborjournal.de/editorials/1032.php*). Ob das nun speziell die Augenforschung betreffe, könne sie nicht beurteilen. Sie berichtete uns aber über einen kontinuierlichen Frauenschwund auf der akademischen Karriereleiter und bezog sich auf die Humanmedizin an ihrer Uni. 65 Prozent der Studienanfänger seien demnach weiblich,

später 63 Prozent der Promotionsprüflinge – aber nur noch 20 Prozent der Habilitierten. Übrig bleibe ein Frauenanteil von 11 Prozent unter den Professoren.

Beide im aktuellen Ranking vertretenen Frauen – Ursula Schlötzer-Schrehardt (22.) und Ursula Schmidt-Erfurth (3.) – waren auch 2016 unter den fünfzig meistzitierten Köpfen. Die dritte Frau in den damaligen Top 50 war Sabine Binder aus Wien, damals auf Platz 27. Binder ist in der aktuellen Top-30-Liste nicht mehr vertreten. Sie wäre mit ihren 70 Artikeln und 2.016 Zitierungen etwa auf Position 50 gelandet.

Keine sicheren Jobs im akademischen Mittelbau

Nun sind beide Publikationsanalysen nicht nur wegen der unterschiedlichen Köpfe-Zahl lediglich bedingt vergleichbar, sondern auch weil sie unterschiedliche Analysezeiträume berücksichtigen: Damals waren es die Jahre 2010 bis 2014, jetzt die Jahre 2010 bis 2019. Sabine Binder hatte in den ersten fünf Jahren des Analysezeitraums 49 Artikel publiziert und damit auch die meisten ihrer Zitierungen eingefahren – mehr als 1.800 an der Zahl. In den folgenden fünf Jahren kamen „nur“ noch 21 Arti-

kel hinzu. Natürlich ist das ein Einzelbeispiel, und wir kennen Binders persönlichen Hintergrund nicht. Doch es passt zum Eindruck, dass sich viele Frauen früh aus der Forschung zurückziehen. Schlötzer-Schrehardt mahnte im Interview 2016, nicht nur auf Frauenquoten in Führungspositionen zu schauen. Das Karriereschema in der Wissenschaft sei frauen- und familienfeindlich, weil es zwischen Studium und Professur an unbefristeten Stellen fehle.

Gerade bei der Familienplanung wird klar: Eigentlich sollte man als Professorin erst irgendwann um Mitte 40 schwanger werden, mit dem Festvertrag in der Hand – oder aber die universitäre Forschung verlassen und sich einen anderen Job suchen.

So weit der diesmal etwas ausführlichere Blick auf den Frauenanteil. Kommen wir nun aber zu den Themen der Augenforscher. Da ist vorneweg eine Gruppe von Erkrankungen zu nennen: die Makuladegeneration. Innerhalb der Makula oder des „Gelben Flecks“ liegt der Ort des schärfsten Sehens auf der Netzhaut, mit dicht gepackten Rezeptoren für das Farbsehen. Kommt es hier zu Komplikationen bei der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen, können Sinneszellen absterben. Speziell die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

gilt als häufigste Ursache für Blindheit und Seheinschränkungen in Europa. Und dementsprechend werden auch Forschungsarbeiten hierzu mitunter zahlreich zitiert.

Top-Thema Makuladegeneration

So auch der am häufigsten zitierte Artikel im Vergleich, der die Wirksamkeit eines Wirkstoffs unter die Lupe nimmt, der an vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) bindet (*VEGF-Trap-Eye*). Bei der „nassen“ Form der Makuladegeneration bilden sich unreguliert neue Blutgefäße, wobei VEGF-Proteine wichtige Signalgeber sind. *VEGF-Trap-Eye* blockiert VEGF, bevor es an seinen Rezeptor binden kann, und stoppt so idealerweise die unkontrollierte Bildung neuer Blutgefäße. An dieser klinischen Studie haben gleich drei der Top-30-Köpfe mitgewirkt: Ursula Schmidt-Erfurth (3.) und Christian Simader (6.) aus Wien sowie Bernd Kirchhof (24.) von der Uniklinik Köln.

Mehr als ein Drittel der meistzitierten Augenforscher widmet sich zumindest in einigen ihrer meistzitierten Artikel der AMD. Klar, dass hierbei auch die Jagd nach Risiko-Loci im Genom nicht zu kurz kommen darf. So geschehen im Artikel auf Platz 8. Das mehr als 160 Namen lange Autorenverzeichnis listet unter anderem auch Hendrik Scholl (16.) vom Institut für Molekulare und Klinische Ophthalmologie (IOB) in Basel sowie den zweitplatzierten Frank Holz von der Bonner Uniklinik.

Ganz vorn in Sachen Bildgebung steht bei den Augenforschern die optische Kohärenztomografie – kurz OCT. Mit der OCT lassen sich dreidimensionale Aufnahmen an Strukturen erstellen, innerhalb derer Stoffe mit unterschiedlichem Brechungsindex aufeinanderstoßen. Daher kommt die Methode zum Beispiel für die Diagnostik des Augenhintergrunds zum Einsatz. Folgerichtig finden hier aber nicht nur Mediziner, sondern auch Physiker und Informatiker zur Augenforschung. Der meistzitierte unter ihnen ist Joachim Hornegger (4.), dem als Präsident der Universität Erlangen-Nürnberg inzwischen wohl weniger Zeit für die Forschung bleiben dürfte. Mitgeschrieben hat Hornegger am Artikel mit den zweithäufigsten Erwähnungen. Darin berichten die Autoren über ein Verfahren, mittels OCT den Blutfluss zu detektieren und Blutgefäße *in vivo* am menschlichen Auge sichtbar zu machen. Mit Martin Kraus (15.) taucht ein weiterer Computerwissenschaftler der Uni Erlangen-Nürnberg unter den Autoren auf.

Technikaffin geht es auch bei Eberhard Zrenner (11.) am Forschungsinstitut für Augenheilkunde der Uniklinik Tübingen zu, der blinden Menschen mithilfe elektronischer Chips

wieder zu ein wenig Sehen verhilft. Am selben Institut ist auch Karl Bartz-Schmidt (17.) tätig, der mit Zrenner auch als Co-Autor des Artikels auf Platz 9 auftaucht: Blinden Probanden hatten die Wissenschaftler jeweils einen Chip mit 1.500 Photodioden unter die Netzhaut implantiert. Zwar entsprechen die Bilder dabei nur einer Auflösung von 38 mal 40 Pixeln, trotzdem profitierten die Studienteilnehmer davon. Einer der Probanden sei später sogar in der Lage gewesen, Menschen im Raum zu erkennen und Worte bestehend aus großen Buchstaben zu lesen, berichten die Forscher.

Input aus anderen Feldern

Um unter den Top 30 zu landen, musste man zumindest einen signifikanten Teil eigener Veröffentlichungen in ophthalmologischen Fachblättern platziert haben oder von der Institutsadresse her als Augenforscher erkennbar sein. Somit fallen Neurowissenschaftler heraus, die die Netzhaut allein als „Verschaltungsmodell“ einsetzen, ohne explizit am Sehprozess Interesse zu zeigen. In der Grauzone zur Humangenetik haben wir Bernhard Weber (9.) aus Regensburg genauer unter die Lupe genommen und schließlich mit aufgenommen. Vor allem mit seinen Artikeln zur Makuladegeneration taucht er 38-mal in Zeitschriften mit klarem Fokus in der Augenforschung auf.

Auch Endokrinologe Hans-Peter Hammes (18.) aus Mannheim gibt sich nicht auf den ersten Blick als Augenforscher zu erkennen. Siebzig seiner einhundert Artikel enthalten aber ophthalmologische Schlüsselwörter, da einer seiner Schwerpunkte speziell auf Netzhauterkrankungen als Folge von Diabetes liegt.

Schließlich ließe sich noch über Rupert Sandbrink (8.) streiten, der als klinischer Pharmakologe bei diversen Pharmaunternehmen beschäftigt war – im Analysezeitraum zum Beispiel in Düsseldorf und Berlin. Einige seiner Projekte drehten sich um Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, allerdings hat er außerdem regelmäßig zu Erkrankungen der Retina publiziert.

Wie oft wird man als erfolgreicher Augenforscher nun zitiert? Auch diesmal sei zum wiederholten Male erwähnt, dass eine Co-Autorschaft auf einem reichlich zitierten Paper einen Forscher nicht zwangsläufig zur Koryphäe sei-

ner Disziplin macht. Umgekehrt findet wichtige und erfolgreiche Forschung manchmal auch mit wenigen Zitierungen statt. Wie dem auch sei: Mit knapp 2.600 Zitierungen im Analysezeitraum hatte man die Eintrittskarte für die dreißig meistzitierten Köpfe. Je weiter wir uns den Top Ten nähern, desto mehr steigen die Zahlen ganz allmählich an – mit 4.580 auf Platz 10. Einen Sprung gibt es aber von Platz 4 mit 6.133 Zitierungen auf die Plätze zwei und drei mit 10.118 und 10.983 Zitierungen. Von zwei auf eins verzehnfachen sich die Zitiertzahlen beinahe: Fast 97.000 Erwähnungen bringt Jost Jonas von der Uniklinik Mannheim auf die Waage. Allerdings hat Jonas über die Jahre an dutzenden Arbeiten zur Global-Burden-of-Disease-Studie mitgewirkt. Diese sind im Web of Science fast alle als „Articles“ gelistet und werden enorm häufig zitiert, doch nur wenige davon haben einen Fokus speziell auf Augenerkrankungen.

Der Süden liegt vorn

Zu guter Letzt werfen wir noch einen Blick auf die regionale Verteilung: Die Universität Erlangen-Nürnberg taucht ebenso wie die Uniklinik Tübingen jeweils viermal als Adresse der Köpfe auf. Nehmen wir noch Freiburg, München und Regensburg dazu, so bildet der südliche Teil Deutschlands mit elf Augenforschern den regionalen Hotspot. Doch welcher Franke möchte schon mit Bayern oder Badenern in einen Topf geworfen werden?

Bleiben wir also lieber bei den einzelnen Städten und stellen fest: Vier der meistzitierten Köpfe sind oder waren im Analysezeitraum in Wien tätig, sodass Österreich gleichauf liegt mit Erlangen und Tübingen. Es folgen Basel, Bonn und Köln, die jeweils drei Augenforschern ein Zuhause boten.

Fazit: Wenn Sie das nächste Mal bei Ihrer Augenärztin sitzen und sich mit einem neu entwickelten Gerät auf die Retina schauen lassen, fragen Sie sie doch mal, ob sie vielleicht selbst einst in der Augenheilkunde geforscht hat. Natürlich sollten wir dankbar sein, dass es Ärztinnen gibt, aber vielleicht entgeht uns ja gerade eine neue Therapie, weil ausgerechnet Ihre Augenärztin schweren Herzens ein Projekt abbrechen musste.

Mario Rembold

Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via www.laborjournal.de/ranking

Augen- und Sehforschung

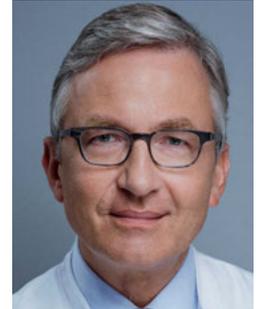
Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Heier, JS;...; Kirchof, B;...; Anderesi, M; Groetzbach, G; Sommerauer, B; Sandbrink, R; Simader, C; Schmidt-Erfurth, U
Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *OPHTHALMOLOGY* 119(12): 2537-48 (DEC 2012) 1.285
2. Jia, YL;...; Kraus, MF;...; Hornegger, J;...; Huang, D
Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *OPT EXPRESS* 20(4): 4710-25 (13 FEB 2012) 1.119
3. Mitchell, P;...; [+10 Co-Autoren, 7 aus A, CH, D, darunter Simader, C und Schmidt-Erfurth U]
The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema
OPHTHALMOLOGY 118(4): 615-25 (APR 2011) 856
4. Van Raamsdonk, CD;...; Wiesner, T; Obenauf, AC; Wackernagel, W;...; Speicher, MR; Bastian, BC
Mutations in GNA11 in Uveal Melanoma.
NEW ENGL J MED 363(23): 2191-9 (2 DEC 2010) 852
5. Bourne, RRA;...; Jonas, JB;...; Resnikoff, S; Taylor, HR
Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis.
LANCET GLOB HEALTH 1(6): E339-49 (DEC 2013) 785
6. Ting, DSW;...; Jonas, JB;...; Wong, TY
Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes.
JAMA-J AM MED ASSOC 318(22): 2211-23 (12 DEC 2017) 588
7. Polli, D (Polli, Dario);...; Weingart, O;...; Cerullo, G
Conical intersection dynamics of the primary photoisomerization event in visionases. *NATURE* 467(7314): 440-3 (23 SEP 2010) 571
8. Fritsche, LG;...; [+161 Co-Autoren, 21 aus D, darunter Scholl, HPN u. Holz, FG]
A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants.
NAT GENET 48(2): 134-43 (FEB 2016) 570
9. Zrenner, E;...; [+18 Co-Autoren, 17 aus D]
Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. *P ROY SOC B-BIOL SCI* 278(1711): 1489-97 (22 MAY 2011) 546
10. Boyer, DS;...; Augustin, AJ;...; Whitcup, SM
Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edemaws.
OPHTHALMOLOGY 121(10): 1904-14 (OCT 2014) 541



Jost Jonas, Mannheim (li., 1.),



Frank Holz, Bonn (re., 2.)



Norbert Pfeiffer, Mainz (li., 5.),



Claus Cursiefen, Köln (re., 7.)



Sascha Fauser, Basel/Köln (li., 12.),

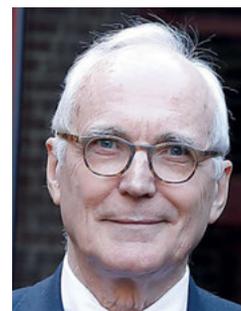


Sebastian Wolf, Bern (re., 14.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Lim, LS; Mitchell, P; Seddon, JM; Holz, FG; Wong, TY
Age-related macular degeneration.
LANCET 379(9827): 1728-38 (5 MAY 2012) 970
2. Flaxman, SR;...; Jonas, JB;...; Taylor, HR
Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis.
LANCET GLOBAL HEALTH 5(12): E1221-34 (DEC 2017) 832
3. McCulloch, DL;...; Bach, M
ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update).
DOC OPHTHALMOL 130(1): 1-12 (FEB 2015) 744



Anselm Kampik, München (li., 21.),



Ursula Schlötzer-Schrehardt, Erlangen (re., 22.)

Publikationsanalyse 2010 – 2019

Von Mario Rembold



Ursula Schmidt-Erfurth, Wien (li., 3.),

Joachim Hornegger, Erlangen (re., 4.)



Bernhard Weber, Regensburg (li., 9.),

Marius Ueffing, Tübingen (re., 10.)



Leopold Schmetterer, Wien/Singapur (li., 19.),

Botond Roska, Basel (re., 20.)



Michael Bach, Freiburg (li., 23.),

Gerd Geerling, Düsseldorf (re., 29.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Jost B. Jonas , Augenheilk. Univ.-med. Mannheim	96.912	503
2. Frank G. Holz , Augenklinik Univ. Bonn	10.983	315
3. Ursula M. Schmidt-Erfurth , Augenheilk. & Optometrie Med. Univ. & AKH Wien	10.118	236
4. Joachim Hornegger , Abtl. Computerwissensch. Univ. Erlangen-Nürnberg	6.133	147
5. Norbert Pfeiffer , Klin. f. Augenheilkunde Univ. Mainz	6.026	278
6. Christian Simader , Praxis in Wien; zuvor Med. Univ. Wien & Sanatorium Hera	5.609	53
7. Claus Cursiefen , Zentr. f. Augenheilkunde Univ.-klin. Köln	5.298	235
8. Rupert Sandbrink , Vivo Therapeutics Leiden (zuvor u.a. Univ. Düsseldorf)	4.762	37
9. Bernhard H. F. Weber , Inst. f. Humangenet. Univ. Regensburg	4.761	118
10. Marius Ueffing , Forsch.-inst. f. Augenheilk. Univ. Tübingen	4.580	150
11. Eberhart Zrenner , Forsch.-inst. f. Augenheilk. Univ. Tübingen	4.129	151
12. Sascha Fauser , Roche pRED Basel & Augenheilk. Univ.-klin. Köln	4.117	147
13. Friedrich E. Kruse , Augenklin. & Transplantationszentr. Univ.-klin. Erlangen	3.751	137
14. Sebastian Wolf , Augenheilkunde Inselspital Univ. Bern	3.524	106
15. Martin F. Kraus , Abtl. Computerwissensch. Univ. Erlangen-Nürnberg	3.427	25
16. Hendrik P. N. Scholl , Inst. f. Mol. u. Klin. Ophthalmol. (IOB) Basel	3.366	82
17. Karl U. Bartz-Schmidt , Univ.-Augenklinik Tübingen	3.346	179
18. Hans-Peter Hammes , Endokrinol. Univ.-med. Mannheim	3.305	100
19. Leopold Schmetterer , Klin. Pharmakol. Med. Univ. Wien & Singapore Eye Res. Inst.	3.261	142
20. Botond Roska , Inst. f. Mol. u. Klin. Ophthalmol. (IOB) Basel	3.037	41
21. Anselm Kampik , Augenzentr. im Brienner Hof München	3.028	149
22. Ursula Schlötzer-Schrehardt , Augenklin. Univ.-klin. Erlangen	3.007	111
23. Michael Bach , Augenzentr. Univ. Freiburg	2.843	84
24. Bernd Kirchhof , Zentr. f. Augenheilkunde Univ.-klin. Köln	2.831	84
25. Steffen Schmitz-Valckenberg , Moran Eye Center Univ. Utah (zuvor Univ.-klin. Bonn)	2.801	101
26. Oliver Zeitz , Chemie Humboldt-Univ. Berlin (zuvor Univ. Hamburg & Bayer Healthcare)	2.791	36
27. Wolfgang Drexler , Zentr. Med. Physik & Biomed. Engineering Med. Univ. Wien	2.763	74
28. Peter Charbel Issa , Oxford Eye Hospital (bis 2016 Univ.-klin. Bonn)	2.683	98
29. Gerd Geerling , Klin. f. Augenheilk. Univ. Düsseldorf	2.680	109
30. Bernd Wissinger , Forsch.-inst. f. Augenheilk. Univ. Tübingen	2.596	91

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2010 bis 2019 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 22. August 2021.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2010 und 2019 bevorzugt in Fachblättern zur Augen- und Sehforschung oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht.

Wichtig: Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere“ Fehler können wir in der Regel nicht erkennen.

Listen: Mario Rembold

**Numab Therapeutics,
Wädenswil (Schweiz)**

Kombinatorisch gegen Krebs

Der Schweizer Biopharmazeutiker Numab Therapeutics hat im Mai 2021 in seiner Serie-C-Finanzierungsrunde 100 Millionen Schweizer Franken (etwa 93 Millionen Euro) eingesammelt.

Das 2011 gegründete Unternehmen entwickelt multispezifische Antikörper für Immuntherapien gegen Krebs und inflammatorische Erkrankungen. Am weitesten fortgeschritten ist der Kandidat NM21-1480, den Numab gemeinsam mit CStone Pharmaceuticals in China zusammenbaut.

NM21-1480 spricht gleich zwei krebserrelevante Signalwege an, via PD-L1 sowie 4-1BB, auch bekannt als CD137: Krebszellen binden über das Transmembranprotein PD-L1 an den Rezeptor PD-1 auf T-Zellen und unterdrücken dadurch die gerichtete zelluläre Immunantwort. Antikörper gegen PD-L1 blockieren diese Bindung und reaktivieren T-Zellen, die wiederum die Tumorzelle angreifen. Antikörper gegen PD-L1 blockieren diese Bindung und reaktivieren T-Zellen, die wiederum die Tumorzelle angreifen. Gleichzeitig können 4-1BB bindende Antikörper eingesetzt werden, um 4-1BB-Moleküle auf der T-Zell-Oberfläche zu clustern. Dies stimuliert die T-Zelle. Werden aber konventionelle anti-4-1BB-Antikörper eingesetzt, aktivieren sie T-Zellen im gesamten Körper. Das ist nicht erwünscht. Der trifunktionelle Antikörper NM21-1480 umgeht das Problem, indem er eine PD-L1 bindende Domäne mit einer 4-1BB bindenden Domäne verknüpft. So wird PD-L1 blockiert und gleichzeitig die T-Zelle über 4-1BB aktiviert, und das lokal und tumorspezifisch.

Mit diesem kombinatorischen Ansatz sollen verschiedene Krebstypen sowie solide Tumore bekämpft werden. Sobald die laufende klinische Phase-1/2-Studie abgeschlossen ist, wird NM21-1480 auf seine Wirksamkeit abgeklöpft. Da kommt die üppige Finanzspritze gerade recht.

An der Finanzierungsrunde beteiligten sich neben bestehenden Investoren auch neue Geldgeber wie Novo Holdings und HBM Partners. *SM*

MushLabs, Berlin

Pilz statt Fleisch

Von *In-vitro*-Fleisch hat inzwischen wohl jeder gehört. MushLabs geht aber noch einen Schritt weiter und züchtet im Labor Pilze als Fleischersatz. Dafür machte das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) im Rahmen des Programms Industrielle Bioökonomie eine Förderzusage in unbekannter Höhe.

Das Berliner Start-up nutzt Pilzmyzelien, die es in Bioreaktoren mit Nebenprodukten aus der Lebensmittelindustrie füttert, wie etwa Sägemehl, Obstschalen oder Teeabfälle. Unter kontrollierten Bedingungen wachsen, fermentieren und vermehren sich die Pilzfäden. Nur wenige Tage später können sie geerntet

und in beliebige Fleischformen gepresst werden. Praktisch: Je nach Pilzfutter verändert sich auch der Geschmack der Myzelien.

MushLabs wurde 2018 von Mazen Rizk (heute CEO) aus der Technischen Universität Hamburg heraus gegründet. Erst im vergangenen Jahr investierten in einer Serie-A-Finanzierungsrunde diverse Geldgeber zehn Millionen US-Dollar (etwa 8,6 Millionen Euro) in das Start-up, unter ihnen der auf alternative Nahrungsmittel spezialisierte Investor Visvire New Protein (Singapur) sowie das Schweizer Risikokapitalunternehmen Redalpine.

Sigrid März



Pilze als Fleischersatz auf den Esstisch? Das ist das Ziel des Berliner Start-ups MushLabs.

Collage: mushlabs.com

T-knife, Berlin

Gut finanziert – von der Maus in den Menschen

Das Biotech-Unternehmen T-knife hat über seine US-Tochter satte 110 Millionen US-Dollar (etwa 94 Millionen Euro) eingeworben und plant, damit weiterzuwachsen. Bereits vergangenes Jahr sammelten die Berliner 66 Millionen Euro in einer Serie-A-Finanzierungsrunde ein. Damit dürfte das Start-up erfolgreich den Gründungs-Kinderschuhen entwachsen sein.

T-knifes Technologie – humanisierte T-Zell-Rezeptoren (HuTCR) für die adoptive T-Zell-Therapie – basiert auf Forschungen der Arbeitsgruppe um Thomas Blankenstein vom Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin in Berlin. Blankenstein und Co. haben transgene Mäuse entwickelt, die diese HuTCRs exprimieren. Der Vorteil: Das Maus-Immunsystem hat keinerlei immunologische Toleranz gegenüber den jeweiligen menschlichen Targets – etwa Krebsmarkern. Eine negative T-Zell-Selektion im Thymus entfällt also. Genau die ist aber der größte Feind der Krebsprophylaxe, denn das menschliche Immunsystem selbst wurde so trainiert, gegen-

über bestimmten Antigenen Milde walten zu lassen. Tumorzellen werden deshalb mitunter von der eigenen Immunabwehr nicht als fremd erkannt und dementsprechend nicht bekämpft.

Die T-Zellen der Mäuse hingegen können ungehindert TCRs gegen menschliche Krebsmarker herstellen, die dadurch sehr spezifisch und hoch-affin sind. Geeignete Kandidaten werden dann Patienten-eigenen T-Zellen eingepflanzt. Die wiederum eliminieren fortan zuverlässig Krebszellen – so zumindest ist der Plan. Erste klinische Studien sollen noch in diesem Jahr beginnen.

T-knife wurde 2017 von Elisa Kieback (heute CTO der Firma), Blankenstein und Holger Specht als Spin-off des MDCs gegründet. An der aktuellen Serie-B-Finanzierungsrunde beteiligten sich neben Gründungs- und Altinvestoren wie RA Capital Management, Versant Ventures und Andera Partner auch zahlreiche neue Geldgeber, unter ihnen Fidelity Management & Research Company LLC. *Sigrid März*

Eisbach Bio, Planegg

Replikations-Stopp

Das Planegger Start-up Eisbach Bio erhält vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) acht Millionen Euro, um sein COVID-19-Therapeutikum von der Präklinik in die Klinik zu wuchten.

Eigentlich fischt das 2019 gegründete Unternehmen im Onkologie-Teich und entwickelt selektive allosterische Inhibitoren gegen genetisch definierte Tumore. Targets sind beispielsweise Helikasen, die (meist) ATP-abhängig RNA- oder DNA-Strukturen modulieren und somit essenziell für die Nucleinsäuren-Replikation, -Reparatur und -Rekombination in Zellen sind. Geraten solche Enzyme außer Kontrolle, etwa durch eine Mutation im Genom, sind oft Tumore die Folge. Der Plan: Sogenannte synthetisch-letale und onkogene Helikasen gezielt inhibieren.

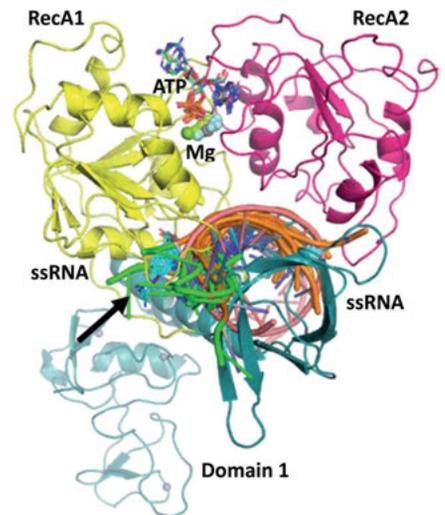
Um möglichst spezifisch zuschlagen zu können, haben die Forscher von Eisbach KI-basiert Daten Tausender Tumore gescreent und selektive Marker identifiziert. In gesunden Zellen finden sich diese Marker nicht, was auf ei-

ne gute Verträglichkeit potenzieller Therapeutika hoffen lässt.

Praktischerweise ähnelt die SARS-CoV-2-Helikase Nsp13 einer Helikase in der Eisbach-Pipeline. So wurde aus dem Tumor-Inhibitor-Vorhaben ein Plan für ein Virostatikum, welches die Replikation des Coronavirus hemmt. Geeignete Wirkstoff-Kandidaten waren schnell gefunden und zeigten sich im Tierversuch vielversprechend. Da Nsp13 als hochkonserviert gilt, ist die Chance groß, dass ein solcher Inhibitor auch sämtliche Virus-Varianten ausschaltet.

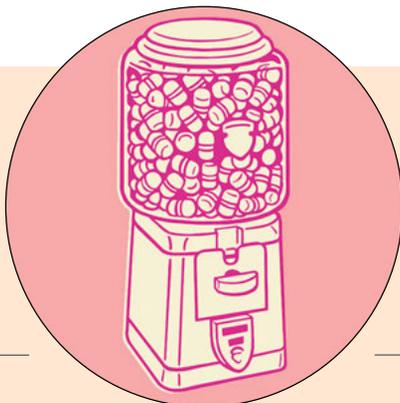
Die präklinischen Studien sind abgeschlossen, sodass (voraussichtlich) im kommenden Jahr erste klinische Studien mit SARS-CoV-2-infizierten Menschen beginnen können.

Eisbach Bio erblickte 2019 als Ausgründung des Biomedizinischen Zentrums der Ludwig-Maximilians-Universität München das Licht der Welt und sitzt aktuell noch im Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). Gründer sind Adrian Schomburg (CEO) und Andreas Ladurner (CSO). *Sigrid März*



Die Helikase Nsp13 könnte die Varianten-übergreifende Schwachstelle von SARS-CoV-2 sein, an die Virostatika angreifen. *Illustr.: bioRxiv, doi: 0.1101/2020.11.03.366609*

Das Firmenporträt zu Eisbach Bio gibt's online unter laborjournal.de/editorials/2210.php



Wirkstoff des Monats Anifrolumab

Hinter dem Namen verbirgt sich ein Wirkstoff von AstraZeneca zur Behandlung von systemischem Lupus erythematoses (SLE) bei Erwachsenen. Anifrolumab ist ein vollständig humaner Antikörper gegen die Untereinheit 1 des Typ-1-Interferon-Rezeptors. Er wurde kürzlich von der amerikanischen Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) prüft den Zulassungsantrag, sodass der Wirkstoff-Kandidat möglicherweise bald auch hiesigen Betroffenen zur Verfügung steht.

SLE ist eine Autoimmunerkrankung mit massiven chronischen Entzündungsreaktionen an verschiedenen Organen. Neunzig Prozent der Betroffenen sind weiblich. Wodurch und warum SLE entsteht, ist unbekannt. Also konzentrieren sich Therapieentwickler derzeit primär darauf, die Symptome zu reduzieren.

Seit etwa vierzig Jahren weiß man, dass viele Betroffene hohe Interferon-Spiegel haben. Diese Moleküle wurden später als Interferone (IFN) des Typs 1 identifiziert. Transkriptionsanalysen zeigten, dass bei über der Hälfte der Erkrankten Gene hoch aktiv sind, die von Typ-1-IFN gesteuert werden. Etliche dieser Gene – die man als die IFN-Signatur von SLE bezeichnet – werden aber auch von Typ-2- und Typ-3-Interferonen beeinflusst.

Da unklar ist, welche Ereignisse die chronische Aktivierung der Immunstimulanzen auslösen, ist das angetrebte Ziel einer Therapie, IFN-Signalwege zu blockieren. Klinische Studien zeigten, dass Antagonisten des Typ-1-IFN-Rezeptors (IFNAR) die Symptome bei Patientinnen lindern können, aber längst nicht bei allen.

In einer ersten Studie zeigte sich der Antikörper Anifrolumab als wenig effektiv. In der Folgestudie hingegen erreichte er dann doch die primären Endpunkte: deutliche Verbesserung der Parameter für Entzündungen und Krankheitsaktivität. Diese Studie wurde nach anderen Kriterien ausgewertet als ihre Vorgängerin (*Nat. Rev. Rheumat. 16: 125*). 48 Prozent der überwiegend weiblichen Probanden mit hoher IFN-Signatur erreichten unter der Therapie demnach die primären Endpunkte, während es in der Placebo-gruppe nur knapp 31 Prozent schafften (*N. Engl. J. Med. 382: 211-21*). Allerdings fördert eine Therapie mit IFN-Rezeptor-Inhibitoren auch den Ausbruch von Herpes-zoster-Infektionen.

Schwerer SLE wird derzeit in erster Linie mit Hydroxychloroquin, Glukokortikoiden und Zytostatika behandelt. Seit 2011 steht mit dem Antikörper Belimumab ein Inhibitor des Zytokins Baff (B-Zellen aktivierender Faktor) zur Verfügung.

Karin Hollricher

NACHHALTIGKEIT IM LABOR

Grün gerüstet

Labore sind umwelttechnisch gesehen eine Katastrophe: Hoher Energie- und Wasserverbrauch, Tonnen an Verbrauchsmaterialien aus Kunststoffen – in Sachen Umweltbilanz ist reichlich Luft nach oben. Dabei wollen Labore durchaus etwas ändern, weshalb sich Laborausrüster auf den höheren Bedarf nachhaltiger Lösungen einstellen. Einige Beispiele.



Foto: Adobe Stock/eplisterra

In wenigen Tagen jährt sich ein besonderer Twitterauf Ruf. Am 17. September 2019 waren unter dem Hashtag #LabWasteDay Laborjünger aufgerufen, einen Tag lang ihren Plastikmüll zu sammeln und dann zu wiegen. Die Mengen reichten von 120 Gramm bis zu 3,4 Kilogramm. Im Schnitt kamen etwa 400 Gramm Plastik zusammen. Das sind bei einer Fünftagewoche knapp 100 Kilogramm pro Jahr. Da Wissenschaftler aber auch „gern“ mal am Wochenende arbeiten, liegt der Jahresverbrauch vermutlich noch höher.

Machen wir uns nichts vor, Laborarbeit ist mitunter eine echte Umweltsauerei: Zellkulturplatten aus Plastik, Pipettenspitzen, Reaktionsgefäße, Sterilfiltrier-Einheiten – inzwischen besteht ein Großteil der täglichen Verbrauchsmittel aus Einmal-Artikeln. Da kommt einiges zusammen. Der Autor einer Studie aus dem Jahr 2014 rechnete den Plastikverbrauch seines eigenen Instituts hoch. Weltweit würden dieser Rechnung zufolge jährlich 5,5 Millio-

nen Tonnen Kunststoffmüll in wissenschaftlichen Laboren anfallen. „Das waren damals 1,8 Prozent des globalen Plastikverbrauchs“, sagt Kerstin Hermuth-Kleinschmidt. Die promovierte Mikrobiologin hilft seit 2014 mit ihrer Nachhaltigkeitsberatung NIUB freiberuflich Life-Science-Firmen und universitären Laboren dabei, wie sie nachhaltiger forschen können. „Es geht darum, dass sehr wenige sehr viel verbrauchen.“ Denn: Laut UNESCO sind nur 0,1 Prozent der Menschen weltweit Wissenschaftler.

Müll, Müll und noch mehr Müll

Die Gründe, Kunststoffe zu nutzen, sind vielfältig. Fertig sterilisiert angelieferte Verbrauchsmaterialien sind sicher und praktisch. Da spielt nicht nur Bequemlichkeit eine Rolle, sondern auch der Faktor Zeit. Wenn ein Experimentator nicht täglich zehn wiederverwendbare Kästen mit Pipettenspitzen stecken und

autoklavieren muss, sondern auf fertige Produkte zurückgreifen kann, kann er in der Zeit deutlich anspruchsvollere Aufgaben erledigen.

Kunststoffe sind zudem leichter als etwa Glaswaren und zerbrechen nicht so schnell. Glasscherben im Labor möchte nämlich wirklich niemand, vor allem nicht die Sicherheitsbeauftragte der Universität. Dennoch: Nachdem in den letzten zwanzig Jahren mehr und mehr Labormaterialien gegen Einmal-Varianten aus Kunststoff ausgetauscht wurden, findet nun ein Umdenken statt. Der Wunsch nach mehr Nachhaltigkeit – auch im Labor – steigt.

Wenn sie beauftragt wird, geht Hermuth-Kleinschmidt mit den Menschen durch die Labore und gibt Tipps: „Was kann man besser machen, wo Energie und Ressourcen einsparen“, nennt sie Beispiele. Es gelte, Routinen aufzubrechen, Prozesse neu zu denken und Bewusstsein für all die kleinen und großen Baustellen im Labor zu schaffen. Kunststoffe sind eine solche Baustelle, aber ebenso

Energie- und Wasserverbrauch. „Wenn man Labor- mit Bürogebäuden vergleicht, dann verbrauchen Labore im Schnitt bis zu fünfmal so viel Energie und Wasser“, fährt Hermuth-Kleinschmidt fort. „Allein große Tiefkühlgeräte benötigen mitunter mehr Strom als ein Einfamilienhaus.“ Weitere Stromfresser sind Abzüge oder Autoklaven. Und das sind nur die großen Geräte. Hinzu kommt eine ganze Armada an Kleingeräten: PCR-Maschinen, Wasserbäder, Schüttler. Die Menge macht's. Hermuth-Kleinschmidt gibt Ratsuchenden allgemeine Tipps: Abzüge immer schließen, wenn sie nicht benötigt werden; Gefrierschränke regelmäßig abtauen und immer nur kurz öffnen; Autoklaven und Spülmaschinen ausschließlich komplett gefüllt laufen lassen. Hier lässt sich einiges an Energie einsparen.

Bei Großgeräten lohnt es sich zudem, langfristig zu denken. Also nicht: Dieser Autoklav ist günstig, den kaufen wir. Sondern: Der Gefrierschrank verbraucht deutlich weniger Energie als das günstigere Modell. Das rechnet sich auf Dauer, trotz eines möglicherweise höheren Anschaffungspreises. Lebenszykluskosten nennt Hermuth-Kleinschmidt das. Damit sich der Nutzer im Dschungel diverser zu berücksichtigender Aspekte zurechtfindet, gibt es verschiedene Siegel. Lebenszykluskosten etwa sind ein wesentlicher Teil des EGNATON-CERT-Labels, welches von der Europäischen Gesellschaft für Nachhaltige Labor-technologien (EGNATON) herausgegeben wird. Dieses Label bewertet darüber hinaus ökologische Aspekte wie Ressourcenverbrauch, Sicherheits-, Arbeits- und Gesundheitsschutz oder die technische Qualität nach vorgegebenen EN- und ISO-Standards. Gibt es diese

nicht, zertifiziert EGNATON nach eigens entwickelten Messprotokollen, die als Lastszenario die Nutzung möglichst genau abbilden sollen.

Andere Siegel, wie der Energy Star, schauen auf den Energieverbrauch von Freezern und Kühlgeräten; das ACT-Environmental-Impact-Factor-Label der Initiative „My green lab“ wiederum betrachtet Umweltauswirkungen über den gesamten Lebensweg eines Produkts.

Weniger Material, gleiche Qualität

Die Anbieter von Kühlgeräten und dergleichen haben längst reagiert und bieten durchweg energiesparende Varianten an. Auch im Kleinen tut sich etwas. Drigalskispattel und Impfösen aus Edelstahl erleben eine Renaissance. Nachfüll-Systeme für Pipettenspitzen sind längst Standard in vielen Labors. Und die Laborausrüster stellen sich auf diese Nachfrage ein.

Zum Beispiel STARLAB. Der Hamburger Anbieter von Pipetten, Pipettenspitzen und anderen Laborverbrauchsartikeln trägt seinen Teil zur Müllvermeidung bei und zwar mit einer „neuen Generation von TipOne-Pipettenspitzen“. Bis zu vierzig Prozent weniger Plastik als die Vorgänger-Generationen sollen diese Spitzen enthalten. „Das entspricht 566,6 Tonnen eingespartem Plastik in den letzten fünf Jahren seit ihrer Einführung“, heißt es auf der Firmenwebseite. Wie das? „Wir haben die Produktion dahingehend optimiert, dass wir – bei gleichbleibender Qualität – weniger Material für unsere Pipettenspitzen verwenden“, schreibt Lennart Walter, promovierter Moleku-

larbiologe und Product-Lifecycle-Manager bei STARLAB, auf *Laborjournal*-Anfrage. STARLABs Ingenieure und Techniker hätten lange daran gearbeitet, herauszufinden, wie weit die Materialeinsparung gehen könne. Viele Hersteller würden den Aufwand scheuen, sagt Walter, denn: „Materialeinsparungen führen nicht automatisch zu Kosteneinsparungen auf Seiten der Hersteller, da die Rohstoffkosten nur einen geringen Anteil an den Herstellungskosten ausmachen und die Investitionskosten hoch sind.“ Seiner Meinung nach gehöre deshalb außer entsprechendem Know-how der „Willen zur Veränderung“ dazu, um Projekte wie diese anzugehen.

Schon länger kommen die Pipettenspitzen zudem in plastiksparenden Nachfüll-Systemen ins Labor. Dann wandert nicht ein kompletter Spitzenkasten in den Müll, sondern nur das Tray, in dem die Spitzen hängen, und die dünnwandige Schutzhülle. Sowohl Kästen als auch Trays können zudem recycelt werden. In einigen Ländern wie Großbritannien und Frankreich bietet STARLAB sogar die Rücknahme aller TipOne-Systemkomponenten mit anschließendem Recycling an. Walter schreibt dazu: „Im Idealfall werden in der Zukunft die Kunststoffe wieder zur Herstellung des ursprünglichen Produktes eingesetzt.“ Dieses Prinzip nennt sich „Closed Loop“, also eine Kreislaufwirtschaft, ist bislang aber noch Zukunftsmusik.

Zum Thema Recycling hat sich auch PAN Biotech aus dem niederbayrischen Aidenbach Gedanken gemacht. Unter dem PAN-Umweltkonzept „Cell Culture for Future“ präsentiert der Anbieter von Seren und Medien für die Zellkultur einige Ansätze. Einer ist ein Rück-

Platform for Chemistry,
Pharmacy and Biotechnology

ILMAC

19 to 21 October 2021 | Messe Basel | ilmac.ch



Free ticket: ilmac.ch/en/ticket
with PrioCode **welcome-ilmac21**

holservice von Flaschen für Zellkulturmedien aus PET (Polyethylenterephthalat). „Das Thema Flaschen ist wirklich ein großes Manko, die Alternativen sind überschaubar“, sagt Patrick Frick. Der Wirtschaftsfachwirt ist bei PAN unter anderem für Export und Nachhaltigkeit zuständig. Zellkulturmedium-Flaschen aus Kunststoff sind Glasflaschen im Handling einfach



Die Sammelbox von PAN Biotech ist circa so groß wie eine Einfamilien-Mülltonne. Darin sollen PET-Zellkulturflaschen fürs Recycling gesammelt werden. Foto: PAN Biotech

überlegen. Sie sind leicht und dennoch stabil. Gerade beim Hantieren unter der Sterilbank sind diese Faktoren wichtig. Nur wenige PAN-Kunden beziehen laut Frick ihre Produkte konsequent in Glasflaschen.

Sein Kollege Valentin Knab erläutert einen weiteren Vorteil von Kunststoff-Flaschen: „PET ist leicht. Die Frachtkosten würden bei einer Umstellung auf Glas nicht unerheblich steigen.“ Deshalb war schnell klar: Plastik bleibt, soll aber nachhaltiger und lokaler bezogen werden. Die Folge war das Rückholssystem. Dabei nimmt PAN nicht nur eigene Flaschen zurück, sondern auch die anderer Anbieter. Die einzigen Einschränkungen: Es müssen Zellkulturmedium-Flaschen aus PET sein und natürlich frei von jedweden Kontaminationen. Der Kunde stellt eine Sammelbox auf und – sammelt. Sobald der Sammelsack mit leeren Mediumflaschen gefüllt ist, wird dieser kostenfrei durch PAN abgeholt. Das ist besser für die Ökobilanz, als wenn kleine Gebinde hin- und hergeschickt würden. Anschließend geht alles zum Recycling: „Es war schwierig, einen Verwerter zu finden, der nicht nur thermisch verwertet, sprich verbrennt“, erinnert sich Frick. Das aber

widerspräche ja dem eigentlichen Nachhaltigkeitsgedanken. Heute arbeitet PAN erfolgreich mit einem Recycling-Betrieb zusammen.

Bis die Flaschen dort aber ankommen, wird alles, was eintrudelt, händisch sortiert. Denn PAN garantiert dem Verwerter, dass das angelieferte Material sortenrein ist, also eben nur PET. Andere Kunststoffe oder sogar Glas und Papier müssen herausgefischt werden. Gerade in der Startphase, erinnert sich Frick, kamen nicht nur Zellkulturmedium-Flaschen zurück. „Wir haben beispielsweise Glühbirnen in den Säcken gefunden“, sagt er. Offenbar hätten die Sammelsäcke bei einigen Laboren als Müllsäcke erhalten müssen. Aber – und das betont er: Das seien Ausnahmen gewesen.

Wenn es um nicht sichtbare Kontaminationen wie etwa infektiöses Material geht, müssen PANs Mitarbeiter den Kunden vertrauen. Die Unsicherheit nimmt das Unternehmen in Kauf, denn das Feedback der Kunden sei durchweg positiv, sagt Knab. Das Sammelsystem komme gut an. „Aktuell stehen in vier Ländern insgesamt etwa 300 Sammelboxen“, sagt der gelernte Bankkaufmann, der sich wie Frick um das Thema Nachhaltigkeit bei PAN kümmert. Pro Woche werden inzwischen durchschnittlich zwanzig Rückholungen organisiert, so kommt etwa eine Tonne PET pro Monat zusammen, Tendenz steigend. Eine Tonne PET, die dann eben nicht im Hausmüll landet.

Ein anderer Ansatz: größere Gebinde, also weniger Verpackung für mehr Inhalt. Nun ist ein Fünzig-Liter-Bag unter der Laminar Flow Bench eher unhandlich. Damit ist klar, dass große Gebinde eher für Industriekunden geeignet sind. Aber Frick sieht auch für den Verbraucher im Uni-Labor Möglichkeiten: „Wenn man von zwei 500-Milliliter-Flaschen auf ein Litergebilde wechselt, ist das sicherlich nur ein kleiner Schritt, der aber bereits 67 Prozent an PET einspart!“ Und das ist etwas, was man auch im kleinen Labormaßstab noch gut händeln kann. So läppert sich das. Andere Labore stellen auf – wenn man so will – Zapfanlagen um. Da ist dann halt auch mal ein Zehn-Liter-Gebilde mit Medium in der Sterilbank integriert, sodass jederzeit und steril Medium entnommen werden kann. Schon wieder etliche Kilo Plastik pro Monat gespart.

Vom Handschuh zum Blumentopf

Wenn's ums Recycling geht, ist auch Kimberly-Clark vorn dabei. Der US-amerikanische Hygieneartikelhersteller versorgt Labore mit Verbrauchsmaterialien wie etwa Handschuhe. Teilnehmende Labore sammeln Nitrilhandschuhe, Schutzkleidung oder Schutzbrillen aus PPE (Polyphenylenether). Im Rahmen des Right-Cycle-Programms können sie ab einer bestimmten Menge diese gesammelten Plas-

tikabfälle zu Kimberly-Clark zurückschicken, wo die Kunststoffe von Dingen wie Reißverschlüssen oder sonstigen Fremdkörpern getrennt werden. Anschließend wird das PPE zu Pellets verarbeitet. Dadurch landen die Kunststoffe nicht auf der Deponie, sondern können gezielt recycelt werden; laut Werbefilmchen auf der Webseite zum Beispiel zu Pflanztrögen oder Gartenstühlen. Einziger Haken: So wie es aussieht, funktioniert das Ganze bislang nur für Großkunden, denn es ist konsequent von Paletten die Rede. Aber was noch nicht ist, kann ja noch werden.

Auch der technische Fortschritt macht es einfacher, Verbrauchsmaterialien einzusparen. Vor zehn Jahren musste man noch gefühlt 15 Schritte vollziehen, um etwa DNA-Fragmente zu klonieren: PCR, Insert und Vektor schneiden, dephosphorylieren, ligieren, transformieren ... und nach jedem Zwischenschritt natürlich aufreinigen. Das sind haufenweise Reaktionsgefäße und noch mehr Pipettenspitzen, die am Ende eines Tages im Müllbeutel landeten. Heute schmeißt der Experimentator einfach alle Zutaten in ein Gefäß, schwingt einmal den Zauberstab und am nächsten Morgen lachen ihn Bakterienkolonien mit dem gewünschten Konstrukt von der Agarplatte entgegen. Das ist der Erfolg deutlich robusterer Enzyme und ausgeklügelter Reaktionspuffer-Formulierungen. Ganz abgesehen von der Zeit, die man spart.

Öko-Verpackung aus Stroh

Aber diese Zaubermittelchen müssen ja erst einmal irgendwie ins Labor kommen. Und da sind wir beim nächsten Problem. Täglich flitzen Millionen von Paketen um die Welt, um Polymerasen, Ligasen oder Bakterienstämme von A nach B zu bringen. Alles muss gut gekühlt sowie gedämmt sein, denn mitunter ist die wertvolle Fracht mehr als 24 Stunden unterwegs. Also verpacken die Laborausrüster ihre Produkte in voluminösen Styroporboxen, die sich dann in Labor-Lagerräumen oder dunklen Kellern bis unter die Decke stapeln (bis irgendwann ein Doktorand abgestellt wird, die Kästen zu entsorgen). Auch das: nicht sehr nachhaltig.

Bis vor einiger Zeit kamen auch die Kits, Enzyme und Pufferchen von New England Biolabs (NEB) noch in Styroporboxen ins Labor, denn die empfindlichen Reagenzien bevorzugen es kalt. Die Transportboxen wurden zwar schon seit den 1990er-Jahren stets zurückgenommen und mehrfach verwendet. Dass es aber noch einen Tackern nachhaltiger geht, zeigt das 1974 gegründete US-amerikanische Unternehmen für Laborreagenzien mit seinen Eco-Boxen. Der Clou: Statt in Styropor gehen NEB-Produkte seit Oktober 2019 in Versandkartons aus recyceltem Altpapier auf die Rei-

se. Für die nötige Dämmung sorgen Paneele mit Stroh- oder Hanffüllung. „Das sind Abfallstoffe aus der Landwirtschaft, die wir als Isoliermaterial nutzen und die die Kälte ähnlich gut halten wie Styropor“, sagt Carsten Lanwert. Der Molekular- und Neurobiologe arbeitet als Marketing und Sales Manager bei NEB Deutschland in Frankfurt am Main. Nach erfolgreicher Zustellung kann die Kartonage ins Altpapier entsorgt werden, und die Stroh- oder Hanfelemente auf dem Komposthaufen oder in der Biotonne.

Allerdings machen es Karton und Isoliermaterial ja noch lange nicht kalt. Deshalb müssen weiterhin Kühlelemente mit verschickt werden. Auch hier hat NEB mitgedacht. Die Folie der Kühlakkus besteht aus umweltverträglicherem Polyethylen. Und die Kühlflüssigkeit? „Wer die Akkus nicht wiederverwenden kann oder möchte, kann sie gefahrlos im Hausmüll entsorgen, denn sie enthalten ein ungiftiges Zuckergel“, erläutert Lanwert.

Trotz alledem nimmt NEB aber weiterhin alle Verpackungsbestandteile zurück, egal ob Kühlakku, Karton oder Öko-Isoliermaterial. „Das bieten wir unseren Kunden weiterhin an, denn nicht jeder hat zum Beispiel die

Möglichkeit, zu kompostieren“, sagt Lanwert. Allerdings sei das Hin- und Hertransportieren der Materialien auch nicht besonders ökologisch, gibt er zu bedenken. Es sei alles immer ein Kompromiss, ein Abwägen. „Und natürlich ist immer Luft nach oben.“

Es gibt immer einen Plan B

Übrigens: Wer nicht wie NEB alles selbst entwickeln möchte, kann auch auf fertige Lösungen zurückgreifen. Die Firma „Landpack“ im bayrischen Alling zum Beispiel bietet umweltfreundliche Isolierverpackungen an, und das nicht nur für den Versand von Lebensmitteln. Sie haben eine eigene Life-Science-Sparte mit kompostierbaren Isoliertaschen, Kühlelementen mit Wasser und Isolierelemente aus Stroh und Hanf. Je nach Ausstattung und Packung können Reagenzien so bei zwei bis acht Grad Celsius oder sogar minus zwanzig Grad Celsius verschickt werden, und das GDP-kompatibel (Good Distribution Practice für die Pharmalogistik, die beispielsweise regelt, dass im Verlauf der gesamten Lieferkette eine bestimmte Temperatur nicht überschritten werden darf).

Und sonst? Viele Hersteller von Labortensilien sind inzwischen groß ins Nachhaltigkeitsgeschäft eingestiegen. Ob sie dies nun bei der Verpackung, dem Produkt, der Lieferung oder der Herstellung in den heiligen Hallen selbst machen – ohne ein grünes Label kommt wohl keiner mehr aus. All die Ideen und Bestrebungen hier aufzulisten, würde den Rahmen des Artikels (und des Hefts) sprengen. Deshalb bleibt der Appell: Informieren Sie sich! Es gibt immer einen Plan B.

Eine Möglichkeit, sich zu informieren, ist – sorry – just vorbei. In der vergangenen Woche fand die Konferenz „smartLAB connects“ statt, eine digitale Alternative zur Messe Labvolution. (Letztere soll es voraussichtlich 2023 wieder als Präsenzveranstaltung geben.) Der 7. September stand hier voll im Zeichen der Nachhaltigkeit. „Dicke Luft im Labor? Jetzt nachhaltig die Umluftkosten senken“ oder etwas sperriger „[...] Plastic laboratory consumables have been essential for modern research – Can we remove plastic from today's lab work again?“ sind nur zwei der Themen, die angesprochen wurden.

Es tut sich also etwas.

Sigrid März



Schützt, was wichtig ist.

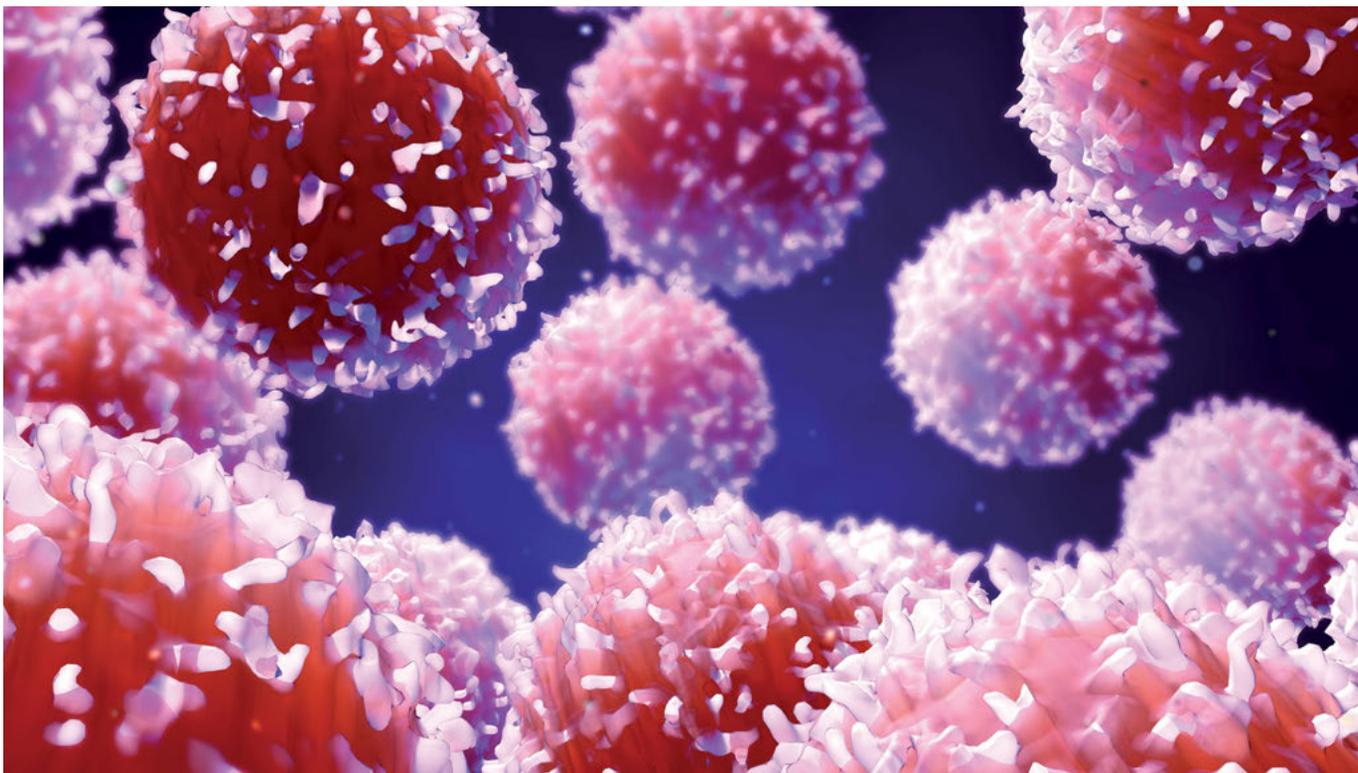
LIEBHERR

Scientific and healthcare

Von der offen gelassenen Tür bis zum Stromausfall – die Lagerung empfindlicher Substanzen kennt viele Risiken. Unsere Kühl- und Gefriergeräte sind bestens dagegen gerüstet und damit perfekt für den Einsatz in Laboren geeignet. Innovative Technologien ermöglichen eine maximale Temperaturkonstanz bei minimalem Energieverbrauch. Und während die integrierten Alarmsysteme für eine optimale Betriebssicherheit sorgen, haben Sie mit unserem optionalen SmartMonitoring-System alle Daten im Blick. home.liebherr.com/vaccinestorage

Hier mehr erfahren





Illustr.: Adobe Stock/Design Cells

FIRMENPORTRÄT TRANQUIL IMMUNE, BONN

Schlaf, Zelle, schlaf

Übereifrige T-Zellen können im Körper großen Schaden anrichten.

Bekannte Beispiele sind chronische Entzündungen wie Multiple Sklerose oder Morbus Crohn.

Das Bonner Start-up Tranquil Immune legt mit seinem T Cell Silencer T-Zellen gezielt schlafen.

Das Ziel: Die Symptome der Autoimmunerkrankungen direkt zu Beginn eines Schubes abschwächen.

Ohne T-Zellen geht gar nichts im menschlichen Immunsystem. Und in der Regel klappt das auch gut. Aber eben nicht immer. Ein Exkurs: Generell ist es so, dass T-Zellen nach der Thymusreifung kugelrund im Blut herumschwimmen. An ihrer Oberfläche präsentieren diese naiven T-Zellen den T-Zell-Rezeptor (TCR) im Komplex mit allerlei assoziierten Proteinen, zum Beispiel CD3. Die Aktivierung dieses TCR-Komplexes – etwa durch Antigen-präsentierende Zellen – setzt eine Signalkaskade in Gang, die sich im Zellinneren erst einmal durch die Phosphorylierung von weiteren Signalproteinen bemerkbar macht. Derart aktiviert flachen T-Zellen ab, schütten Zytokine aus und proliferieren – sie sind quasi bereit, ihren Job zu erfüllen: aufräumen.

Dabei ist der TCR hochspezifisch. Im Thymus haben die T-Zellen zufällig ihr Rüstzeug erhalten, um Antigene aller Art zu erkennen. All jene T-Zellen, die auf körpereigene Strukturen anspringen, werden dann wieder aussortiert. Es gibt aber auch eine Grauzone, denn der menschliche Körper ist ein lebender Kom-

promiss aus Toleranz und Abwehr. Das ist auch gut so, denn sonst wären wir zum Beispiel aufkeimenden Krebserkrankungen schutzlos ausgeliefert. Deshalb patrouillieren auch T-Zellen durch unsere Blutgefäße, die unter bestimmten Umständen und meist mit schwacher Affinität körpereigene Strukturen über ihren TCR detektieren. Diverse Korrekturmechanismen sorgen nach der Reifung im Thymus dafür, dass übereifrige autoreaktive T-Zellen nicht munter eigenes Gewebe zerlegen.

Malträtiende Schübe

Gerät dieses an sich fein ausbalancierte System aus dem Gleichgewicht, geschieht es aber dennoch. Die Folge sind Autoimmunerkrankungen wie Morbus Crohn, Multiple Sklerose oder Rheumatoide Arthritis. Sie malträtiert den Betroffenen mit chronischen Entzündungen der Organe, Nerven oder Gelenke. Meist treten die Symptome in Schüben auf und werden klassisch mit Entzündungshemmern wie Cortison oder Immunsuppressiva

behandelt. Die wiederum wirken systemisch und bringen so eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen mit sich.

Wie viel besser wäre es, diese Entzündungen gezielter, am besten lokal, zu unterdrücken? Einen solchen Ansatz verfolgt das Bonner Start-up Tranquil Immune. Thomas Harder-Knaub, Firmen-Mitgründer und wissenschaftlicher Leiter, hat gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen eine T-Zell-Silencer-Technologie entwickelt. Damit lassen sich T-Zellen punktgenau schlafen legen. Wie das?

Bereits zuvor hatten sie herausgefunden, dass der TCR mit deutlich mehr Signalproteinen kommuniziert als zuvor angenommen. Sie liegen in räumlicher Nähe und bilden ein komplexes Netzwerk. Deshalb etablierte das Forschungsteam den Namen „T-Zell-Signal-Rafts“ für diese Gebilde in der Plasmamembran, in Anlehnung an die bekannten Lipid Rafts. Irgendwann stand die Frage im Raum: Wie kommen wir regulatorisch an diese T-Zell-Signal-Rafts heran, um sie gezielt anzusprechen zu können?

Da kam ihnen mit TGF β 1 (transforming growth factor-beta1) ein weiterer Immun-Protagonist gerade recht. Dieses Mitglied der TGF-Wachstumsfaktoren-Familie gilt unter anderem als Entzündungs-Inhibitor. „Blockiert man TGF β 1 in Mäusen, bekommen sie nach kurzer Zeit eine fulminante autoimmune, inflammatorische Erkrankung“, erläutert Harder-Knaub. Im gesunden Organismus setzen zum Beispiel regulatorische T-Zellen TGF β 1 frei und hemmen dadurch die Aktivität anderer T-Zellen. Das Zytokin ist also ein wichtiges Rädchen in der Regulierung des Immunsystems.

Nun könnte man einfach TGF β 1 in seiner aktiven Form in den Körper geben, um etwa Entzündungsschübe zu behandeln. Harder-Knaub weiß von entsprechenden Versuchen, die aber mächtig in die Hose gingen – zu stark waren die Nebenwirkungen einer systemischen Präsenz von TGF β 1. Deshalb trägt das Zytokin im Organismus normalerweise einen Maulkorb. Eine gekoppelte Prodomäne – LAP (latency-associated peptide) – hält TGF β 1 in einem inaktiven Zustand, in dem es auch nicht an seinen Rezeptor binden kann. Erst wenn TGF β 1 durch aktivierende Signale der

LAP-Umklammerung entkommt, kann es seine eigentliche Aufgabe erfüllen und das Immunsystem beruhigen.

Die Forschungsgruppe zählte eins und eins zusammen und präsentierte ein ausgeklügeltes System: Sie kontrollierten T-Zellen *in vitro*, indem sie kleine Kügelchen – genauer: Magnetbeads – mit anti-CD3- und anti-CD28-Antikörpern koppelten und mit den Zellen inkubierten. „Dieses ko-stimulierende Signal bindet primäre, ruhende T-Zellen und aktiviert sie“, erklärt Harder-Knaub. Die Zellen bilden immunologische Synapsen aus und umschlingen die Beads. An den direkten Kontaktstellen reichern sich TCRs und die mit ihnen assoziierten Signalproteine an – es bilden sich Rafts.

In einem weiteren Schritt beschichteten die Forscherinnen und Forscher dieselben Beads zusätzlich mit einem Antikörper gegen LAP und beluden diesen mit LAP-TGF β 1. Ein geringer Prozentsatz des Komplexes setzte daraufhin aktives TGF β 1 frei. Dies wiederum verhinderte umgehend die Aktivierung der entsprechenden T-Zelle, an die das Bead angelockt war: keine Proliferation, keine Änderung der Morphologie und keine Zytokin-Frei-

setzung. Die T-Zelle schlief – trotz der aktivierenden Antikörper auf der Bead-Oberfläche. „Was ist der molekulare Mechanismus dahinter?“, fragt sich auch Harder-Knaub und spekuliert: „Wir vermuten, dass durch die aktivierenden Antikörper auf den Beads kritische Substrate für TGF β 1 in die Rafts hineingezogen werden.“ Das bedeutet, dass alle drei Funktionen auf dem Bead notwendig sind, um die T-Zelle zu silencen.

Mit diesem Ansatz ist es gelungen, die Aktivierung einer T-Zelle an einem der frühestmöglichen Schritte der Signalkaskade zu unterbrechen – und das lokal. Denn durch die anti-CD3-/anti-CD28-Antikörper binden die Beads hochspezifisch an T-Zellen. In Experimenten konnte das Forschungsteam zudem zeigen, dass der Effekt innerhalb weniger Minuten einsetzt. Auch akute autoimmune Schübe ließen sich so schnell und effektiv behandeln. „Wir haben gesehen, dass die einmal ruhig gestellten T-Zellen sich auch durch andere Stimuli nicht wieder aktivieren lassen“, sagt der Biologe. Dabei ist der Effekt der T Cell Silencer reversibel, oder wie Harder-Knaub sagt: „Wenn der Silencer inaktiviert wird, wachen die T-Zellen nach ein paar Stunden wieder

Code

15,-



Dress



laborjournal.de/shop

IMPRESSUM

Laborjournal
27. Jahrgang | Heft 9/2021

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Seitzstraße 8
D-79115 Freiburg
Tel. +49-761-28 68 93
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

westermann DRUCK | pva
Georg-Westermann-Allee 66
38104 Braunschweig

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10
D-69469 Weinheim
Tel. +49-6201-290 92-0
Fax. +49-6201-290 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: kalender@laborjournal-online.de

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-35 73 8
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 887)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

Guido Grochowski und molekool.be
(beide Adobe Stock)
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Kathleen
Gransalke, Karin Hollricher, Tobias Ludwig,
Sigrid März, Henrik Müller, Andrea
Pitzschke, Maike Ruprecht, Mario Rembold,
Chris Schlag, Larissa Tetsch

Bankverbindung:

Fidor-Bank
IBAN: DE42 7002 2200 0020 1347 47
BIC: FDDDEMXXX

auf.“ Nach ihrem Zwangsschlaf sind die T-Zellen dann wieder topfit und erledigen ihre Arbeit wie zuvor.

Harder-Knaub und seine Kolleginnen und Kollegen sahen das therapeutische Potenzial eines solchen Wirkstoffs. Nun kann man Menschen natürlich nicht mit kleinen Metallkügelchen vollpumpen. „Auf Dauer sollen entsprechende Antikörpermimetika auf einer biologischen Trägersubstanz den bisherigen Aufbau ersetzen“, erklärt er. Welche Trägersubstanz das sein wird, ist bislang geheim. Aber spätestens jetzt war klar, dass diese Technologie in die Anwendung gehört. Also gründete Harder-Knaub eine Firma und nannte sie Tranquil Immune.

Gründung auf Umwegen

Die Gründungsgeschichte von Tranquil Immune ist alles andere als klassisch. Aber der Reihe nach. Erst einmal ging alles seinen bekannten Gang. Thomas Harder-Knaub studierte Biologie in Bonn und promovierte ebendort in biophysikalischer Chemie. Es folgten Postdoc-Jahre in Heidelberg, wo er auf Kai Simons traf, den Mit-Entdecker der Lipid Rafts. „Da haben wir die ersten Konzepte der Raft-Domänen erarbeitet“, erinnert sich Harder-Knaub. Nach einem kurzen Zwischenstopp in Basel verdingte sich der Biologe zehn Jahre lang als Gruppenleiter an der Sir William Dunn School of Pathology in Oxford. Dort gelang es ihm und seinem Kollegium, die Beteiligung von T-Zell-Rezeptoren in Plasmamembran-Rafts an der Aktivierung von T-Zellen aufzudröseln.

Zurück in Deutschland forschte er bis 2014 an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Gemeinsam mit Dirk Reinhold, Burkhardt Schraven und Karina Guttek erstellte er ein Konzept, wie Membran-Rafts in T-Zellen sich zum T Cell Silencing einspannen lassen. Der erste Schritt in Richtung Translation in eine therapeutische Anwendung war damit gemacht und wurde gekrönt von einem Patentantrag. Für Harder-Knaub war an dieser Stelle dennoch Schluss mit der Wissenschaft.

Gemeinsam mit seiner Frau leitete er von 2016 bis Anfang 2021 die Coaching-Agentur „Your Boost“, die Unternehmen bei der Integration (junger) Fachkräfte unterstützt. „Ich habe das Patent, das wir bereits in Magdeburg beantragt hatten, privat weitergeführt“, erinnert sich Harder-Knaub. Als feststand, dass der Antrag erfolgreich war, streckte Harder-Knaub seine Fühler aus. Denn natürlich sollte die Idee nun nicht in irgendeiner Schublade verstauen. Ein paar E-Mails an „alte Bekannte“ später war klar – die Sache läuft. Mit Wolfgang

Hennes ließ sich jemand von der Geschäftsidee begeistern, der reichlich Entrepreneur-Erfahrung mitbrachte.

Allerdings war Harder-Knaub jetzt bereits seit fünf Jahren raus aus der aktiven Forschung. Kamen niemals Zweifel, ob eine Rückkehr gelingen kann, und dann auch gleich mit einer Firmengründung? „Dieses Patent ist mein Baby“, sagt der Biologe. „Und wenn man ein Baby hat, ist man sicher, dass niemand anderes außer man selbst es großziehen kann.“ Für ihn sei deshalb immer klar gewesen, dass er das Projekt selbst in die Hand nehmen würde.

Seit April ist Harder-Knaub nun also CSO bei Tranquil Immune und leitet gemeinsam mit CEO und Mitgründer Hennes die Geschichte des Start-ups. Bislang sind sie auch die einzigen Mitarbeiter der Firma. Aber das soll sich bald ändern. Geplant sind Kooperationen mit regionalen Forschungsinstitutionen, etwa der Universitätsklinik Düsseldorf und der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg. In den Laboren dort könnten erste Tierversuche starten. Mausmodelle für Autoimmunkrankheiten gibt es, wie etwa EAE-Mäuse (Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis) als Modell für die Multiple Sklerose. Nach Injektion verschiedener Proteine entwickeln sie T-Zell-vermittelte Entzündungen des zentralen Nervensystems. Hier soll sich der potenzielle neue Wirkstoff beweisen. „Die Idee ist, den Schub unmittelbar zu stoppen“, sagt Harder-Knaub, schränkt aber ein: „Aber natürlich ist das aktuell noch Zukunftsmusik.“

Finanziell – aber nicht nur – greift neben (Privat-)Investoren auch der Bonner Life Science Inkubator (LSI) dem Jungunternehmen unter die Arme. Das Ziel: Als bald in klinische Studien starten. Bis dahin möchte die Firma aus den Räumen des LSI in eigene Labors ziehen und Leute einstellen. Und natürlich weitere Investoren von ihrer Idee überzeugen. *Sigrid März*



Thomas Harder-Knaub möchte T-Zellen gezielt schlafen legen. Foto: Privat

Original Time® Tape

- Beschriftbar mit Marker, Kugelschreiber, Bleistift etc.
- Klebt auf fast allem ab -25° bis +125 °C
- Rückstandslos und leicht wieder ablösbar
- Beständig gegen Öl, Wasser und Säuren

-1 weiß	-2 gelb	-3 grün
-4 rosa	-5 rot	-6 orange
-8 beige	-7 hellblau	-9 lachs
-10 kupfer	-11 rose	-12 violett
-13 lavendel	-14 grau	-15 limone
-16 türkis	-17 lindgrün	-18 schw.

jetzt
20%



KatNr.	Länge	Breite	Preis/Rolle	Sparpreis
28 T512*	12,7 m	13 mm	€ 7,50	€ 6,00
28 T534*	12,7 m	19 mm	€ 9,00	€ 7,20
28 T501*	12,7 m	25 mm	€ 12,00	€ 9,60
28 T1260*	55 m	13 mm	€ 15,00	€ 12,00
28 T346*	55 m	19 mm	€ 18,00	€ 14,40
28 T160*	55 m	25 mm	€ 24,00	€ 19,20
28 T1126*	55 m	38 mm	€ 33,00	€ 26,40

* KatNr. bitte um Farbe 1-18 ergänzen z.B. 28 T512-05 für Rot

PCR-Filterspitzen

Universell passend – Sofort lieferbar

Verpackungseinheit: 96 Spitzen pro Rack, 10 x 96 Stück / Packung

KatNr.	Volumen	Sofort lieferbar
43 BF0010	1-10 µl	
43 BF0010XL	1-10 µl extralang	Ab 10 Pkg nur 86,40 €/Pkg
43 BF0020	2-20 µl	Ab 30 Pkg nur 76,80 €/Pkg
43 BF0100	10-100 µl	Ab 60 Pkg nur 67,20 €/Pkg
43 BF0200	20-200 µl	96,- € je Pkg
43 BF1000	100-1000 µl	

Die Preise gelten nur für Ihre Bestellung bis 30.09.2021 zuzüglich MWSt. ab € 150,- versandkostenfrei
Lieferung und Rechnung sofort – auf Ihren Wunsch gerne auch später, bis 15.11.2021

Feinfühlig & griffig

SafeGrip® Latex puderfrei & proteinarm



Jetzt ab
€ 7,70 je 100

Griffsicher, komplett angeraut

Der Handschuh erlaubt den perfekten Griff, egal ob nass oder trocken.

Stark, sicher und feinfühlig

Diese Handschuhe haben 79 % weniger Poren als EN 455 vorschreibt – nur 4 je 315 undicht. Die SafeGrip® Latex sind stärker als viele andere Handschuhe. Optimal für Ihre Sicherheit und für Ihre Laborarbeiten!

Proteinarm und frei von Allergie-Auslösern

Die SafeGrip® Latex werden aufwändig gereinigt. Allergieauslösende Thiurame werden bei der Herstellung erst gar nicht verwendet.

www.suedlabor.de/latex

Naturlatex, fingerstrukturiert, Stärke 0,13 mm, Länge 24 cm – Sofort lieferbar			
46 LB100XS-K	BW Latex FingerGrip X-Small	Ab 1 Karton:	110,- € jetzt 99,- €
46 LB200S-K	BW Latex FingerGrip Small	Ab 3 Karton:	110,- € jetzt 88,- €
46 LB300M-K	BW Latex FingerGrip Medium	Ab 9 Karton:	110,- € jetzt 77,- €
46 LB400L-K	BW Latex FingerGrip Large		
SafeGrip® ExtraGrip, komplett strukturiert, Stärke 0,14 mm, Länge 25 cm – Lieferbar ab November			
46 L100XS-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip X-Small	Ab 1 Karton:	140,- € jetzt 126,- €
46 L200S-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip Small	Ab 3 Karton:	140,- € jetzt 112,- €
46 L300M-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip Medium	Ab 9 Karton:	140,- € jetzt 98,- €
46 L400L-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip Large		
46 L500XL-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip X-Large		

Die Preise gelten nur für Ihre Bestellung bis 30.09.2021 zuzüglich MWSt. ab € 150,- versandkostenfrei
Lieferung und Rechnung sofort – auf Ihren Wunsch gerne auch später, bis 15.11.2021

Nitril Extra-Sensitiv

NitriSense® Laborhandschuhe

Gefühlvoll, reißfest & preisgünstig



Optimal für langes Arbeiten im Labor

- Besonders anschmiegsam, passen sich in kurzer Zeit an Ihre Hand an
- Durch seine geringe Dicke angenehm zu tragen
- Idealer Tragekomfort bei langem Arbeiten

Jetzt ab

€ 9,80 je 100

www.suedlabor.de/nitrisense

NitriSense® schützt ihre Haut

- 3-fach gewaschen, Ihre Hände und Proben sind sicher vor Akzeleratoren & Hilfsstoffen
- Aktuell nur 1 undichter Handschuh aus 500 bzw. 2 aus 315 Proben, das ergibt AQL 0.065 bzw. 0.25

Strukturierte Finger für sicheren Nassgriff

Farbe Indigo, Länge 24 cm, Stärke Handschuh-Mitte 0,05-0,07 mm / Finger 0,13 mm – Sofort lieferbar			
Größe	NitriSense®	10 x 200 = 2.000 Stk / Karton	
Small	51 NE020-S-K	Ab 1 Karton:	280,- € jetzt 252,- €
Medium	51 NE030-M-K	Ab 3 Karton:	280,- € jetzt 224,- €
Large	51 NE040-L-K	Ab 9 Karton:	280,- € jetzt 196,- €
X-Large	51 NE050-XL-K		



**NitriSense® - feinfühlig
und komfortabel**

Die Preise gelten nur für Ihre Bestellung bis 30.09.2021 zuzüglich MWSt. ab € 150,- versandkostenfrei
Lieferung und Rechnung sofort – auf Ihren Wunsch gerne auch später, bis 15.11.2021

Das Beste für Ihre Hände

SafeGrip® & NitriSoft® Nitril 25 cm



46 N...-K Blau

46 N...-FL-K Flieder
Purple

46 N...-W-K Weiß

51 NS...-K
NitriSoft® besonders
angenehm & feinfühlig

Akzelerator-frei

Hervorragender Tragekomfort

- Fantastisch leicht anzuziehen und feinfühlig
- Ohne Thiurame, Thiazole oder Carbamate, schont so Ihre Haut
Ohne lösbaren Schwefel = akzelerator-frei
- Ausgezeichneter Nassgriff dank strukturierter Oberfläche

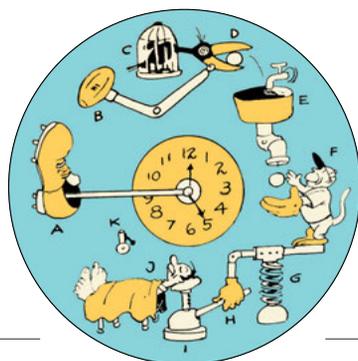
www.suedlabor.de/nitril

SafeGrip® Nitril 25 cm, 0,12 mm stark, 10 x 100 Stück / Karton – Sofort lieferbar					
X-Small	Small	Medium	Large	X-Large	
46 N100XS-K	46 N200S-K	46 N300M-K	46 N400L-K	46 N500XL-K	Ab 1 Krt: 220,- € jetzt 198,- €
46 N10XS-FL-K	46 N20S-FL-K	46 N30M-FL-K	46 N40L-FL-K	46 N50XLFL-K	Ab 3 Krt: 220,- € jetzt 176,- €
46 N10XS-W-K	46 N20S-W-K	46 N30M-W-K	46 N40L-W-K	46 N50XL-W-K	
NitriSoft® Nitril 25 cm, 0,11 mm stark, 10x 100 Stück / Karton					
	51 NS20S-V-K	51 NS30M-V-K	51 NS40L-V-K	51 NS50XL-V-K	Ab 9 Krt: 220,- € jetzt 154,- €

Die Preise gelten nur für Ihre Bestellung bis 30.09.2021 zuzüglich MWSt. ab € 150,- versandkostenfrei
Lieferung und Rechnung sofort – auf Ihren Wunsch gerne auch später, bis 15.11.2021

Süd-Laborbedarf GmbH

Tel: 089 / 850 65 27 – Fax: 089 / 850 76 46 – info@suedlabor.de – www.suedlabor.de



Neue Produkte

PIPETTIEREN

Spitzen-Box

Name und Hersteller:
Box 2.0 von Eppendorf

Technik: Die neue Box ist bis zu hundertmal autoklavierbar. Sie ist in drei Größen, passend für epT.I.P.S. Pipettenspitzen-Größen bis 5 ml, erhältlich – das entspricht einer Spitzenlänge von 120 mm.



Vorteile: Die Boxen lassen sich sicher stapeln. Auf Kundenwunsch wurden die Sichtschlitze des Vorgängermodells auf der Rückseite der Box entfernt, um die Kontaminationsgefahr zu eliminieren.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2232 418-0
www.eppendorf.com/epTIPS-News

ARBEITSSCHUTZ

Notfall-Spray

Name und Hersteller:
SkinNeutrAll von EST biochem

Technik: Das Doppelkammerspray enthält einen effektiven Puffer zur Neutralisierung von Säuren und Laugen. Darüber hinaus inaktiviert es auch starke Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid, Hypochlorit, Brom und Nitrate. Zudem fällt es Fluoride als Calciumfluorid aus und inaktiviert Formaldehyd als Imin. Organische Lösungsmittel und Chemikalien bindet das Spray und löst sie ab.

Vorteile: Das Spray kann von Ersthelfern ohne Vorbereitung sofort eingesetzt werden und ist auch ungekühlt, etwa in Industriehallen oder Rettungsfahrzeugen, mindestens zwei Jahre haltbar. Es sollte insbesondere eingesetzt werden, wenn eine Notfall-Dusche nicht in nächster Nähe zur Verfügung steht.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2238 92999-59
www.est-biochem.com



NANOPARTIKEL

Duale Zentrifuge

Name und Hersteller:
Prototyp ZentriMix380 R von Hettich

Technik: Die duale Zentrifuge wurde für die Herstellung fester Lipid-Partikel mit einer Heizung versehen, die Probertemperaturen bis zu 90 °C ermöglicht.



Vorteile: Forschern gelang es mit der Zentrifuge, sehr schnell kleine Mengen fester Lipid-Partikel zu erzeugen und bis zu 40 unterschiedliche Formulierungen gleichzeitig herzustellen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 7461 705-0
www.hettichlab.com

ZELLKULTUR

Bioreaktor

Name und Hersteller:
BelloCell von Cesco Bioengineering

Vertrieb: Dunn Labortechnik

Technik: Die große spezifische Kultivierungsfläche von 2.400 cm² pro Gramm Microcarrier und die spezielle Konstruktion der flexiblen Reaktorflaschen ermöglichen eine zeitgenau gesteuerte, abwechselnde Exposition der Microcarrier gegenüber der Luft und dem Kulturmedium (Strömungsflutprinzip).

Vorteile: Je nach Kultivierungsverfahren können große Proteinmengen (Milligramm bis Gramm), sehr viele Virenpartikel (10¹¹ bis 10¹² pfu) oder hohe Zelldichten (10⁹ pro Gramm Microcarrier) erreicht werden. Ein separates System aus zwei Microcarriern sowie einer Kulturschale kann für Vortests, Scale-Up-Versuche und zur Prozessentwicklung eingesetzt werden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 26 83 4 30 94
www.dunnlab.de





PRODUKTÜBERSICHT: MINI- UND MIKROZENTRIFUGEN

Immer in Bewegung

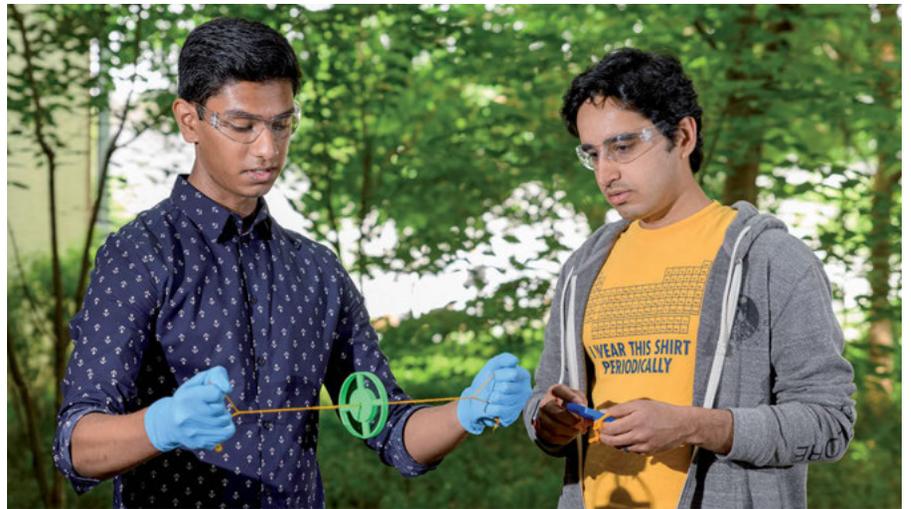
Minizentrifugen sind in molekularbiologischen Laboren unentbehrlich. Mit etwas Geschick kann man labortaugliche Modelle auch selbst zusammenbasteln – und im Extremfall ersetzt ein rotierender Tropfen die Zentrifuge.

Mini- beziehungsweise Mikrozentrifugen sind zwar die kleinsten und leichtesten Zentrifugen – gemessen an ihrer Zahl und Beliebtheit sind sie aber die eindeutigen Stars unter den Laborzentrifugen. Während so manche wuchtige Standzentrifuge im dunklen Zentrifugenkeller Patina ansetzt und sehnsüchtig auf Forscher wartet, die sich hin und wieder zu ihr verirren, herrscht an Mini- oder Mikrozentrifugen meist Hochbetrieb.

Unzählige Assays und Routineprotokolle, die mit 1,5- oder 2-Milliliter-Reaktionsgefäßen durchgeführt werden, erfordern zumeist kurze Zentrifugationsschritte mit nicht allzu hohen relativen Zentrifugalbeschleunigungen (RCF). Dafür reichen die Zwerge unter den Tischzentrifugen völlig aus. Schon die absoluten Winzlinge erreichen etwa 6.000 Umdrehungen pro Minute (RPM) oder 2.000 x g, die breite Mittelklasse liegt meist bei 15.000 RPM oder 16.000 x g. Etwas größere Topmodelle, die beinahe schon eine Gewichtsklasse höher bei den Allzweck-Tischzentrifugen mitspielen könnten, schaffen auch schon mal 18.000 RPM beziehungsweise etwas mehr als 30.000 x g.

Die Rotoren der größeren Modelle enthalten 12, 24, 48 oder in Einzelfällen auch 60 Steckplätze für übliche Eppendorf-Tubes und sind meist aus Aluminium gefertigt. Angetrieben werden sie in der Regel von modernen bürstenlosen Motoren. Bei den kleinsten Minizentrifugen muss man dagegen teilweise mit Plastikrotoren vorliebnehmen in denen oft nicht mehr als sechs Reaktionsgefäße Platz finden. Dafür sind sie so kompakt und federleicht, dass man sie in die Hosentasche stecken kann, um sie zum Beispiel für einen Feldversuch außerhalb des Labors einzusetzen. Exakt ausgewuchtete und rund laufende Antriebseinheiten sorgen beim Gros der Minizentrifugen für einen erfreulich niedrigen Geräuschpegel von knapp unter bis etwas über fünfzig Dezibel. Das ist nicht viel lauter als ein normales Gespräch und geht im Hintergrundgeräusch des Labors praktisch unter.

Einfach gestrickte Westentaschen-Zentrifugen gibt es bereits ab hundert Euro, für größere Minizentrifugen mit etwas mehr Schma-



Wer schafft mit der 3D-Fuge die höchste Drehzahl? Ihre Erfinder Gaurav Byagathvalli (l.) und M. Saad Bhambra bringen die von einem Kinderspielzeug abgeschaute Zentrifuge auf Touren.

Foto: Rob Felt, Georgia Tech

ckes und zusätzlichen Rotor-Optionen muss man aber schon ein paar Scheine mehr hinblättern.

Nur wenige Euro kostet hingegen meist das benötigte Material für einfache aber zweckmäßige Do-it-yourself-Zentrifugen. Es gibt wohl kaum ein anderes Laborgerät, für das mehr Bastelanleitungen existieren als für die Zentrifuge. Viele davon dürften sich inzwischen herumgesprochen haben, es tauchen aber immer wieder auch interessante neue Konstruktionen auf.

Zentrifuge aus DVD-Laufwerk

Ein schönes Beispiel hierfür ist die sogenannte SeparateDuino-Zentrifuge, die der Iraner Mohammad Sadegh-cheri von der Graduate University of Advanced Technology in Kerman, zusammenschraubte (*J. Chem. Educ.* 97: 2338-41).

Als Antrieb für die SeparateDuino nutzte Sadegh-cheri ein Bauteil, das in der Rumpelkammer vieler Labore noch in rauen Mengen zu finden sein dürfte – das DVD-Laufwerk eines alten ausgeschlachteten PCs.

Für die Steuerung des Laufwerkmotors benötigte er nur wenige zusätzliche Teile, die er sich in einem einschlägigen Online-Shop oder bei eBay besorgte – etwa einen Arduino Microcontroller für die Steuerung sowie einen Hall-Sensor und einen Magneten für die Drehzahlregelung. Zusammen mit ein paar weiteren Kleinteilen zum Beispiel einem 12-Volt-Netzteil, Kabeln, einem Display und einer Platine kostete ihn das Ganze kaum mehr als zwanzig Euro.

Der Anschluss und die Verkabelung der Teile an den Laufwerkmotor sollte für Elektronikbastler kein Problem sein, zumal dies in den Supporting Informations des Papers sehr anschaulich dargestellt ist. Auch die Herstellung passender Rotoren mit zwei Steckplätzen für Eppendorf-Tubes ist kein Hexenwerk und wäre ein schöner Job für die Lehrlinge in der Institutswerkstatt. Sadegh-cheri schnitt die Rotoren (Festwinkel-, Horizontal- sowie Vertikalrotor) mit einem Laser-Cutter aus einer Plexiglasplatte heraus. Man könnte sie aber genauso gut mit einem 3D-Drucker fertigen oder aus einer Plastikplatte herausfräsen. Wie die mechanischen Teile des SeparateDuinos

zusammengeschraubt werden und wie der Rotor auf der Welle des Laufwerkmotors fixiert wird, ist ebenfalls in den Supplements des Papers illustriert.

Mithilfe der Motorsteuerung lässt sich die Umdrehungszahl der hausgemachten iranischen Zentrifuge zwischen 1.000 und 10.000 RPM einstellen. Bei vollem Speed erreicht sie mit Festwinkel- und Horizontalrotor etwas mehr als 6.000 x g, mit dem Vertikalrotor knapp 4.500 x g.

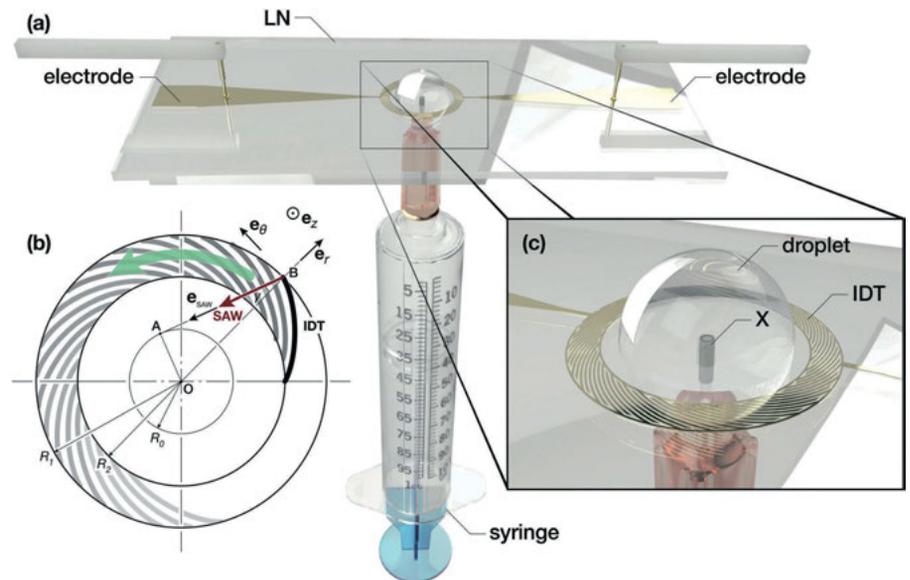
Sehr einfallsreich ist die Schutz-Abdeckung des Rotors. Man stülpt dazu einfach die Plastikhülle einer DVD-Spindelbox über den Rotor und hakt sie in die Halterungen der ehemaligen Bodenplatte der Box ein, die mit zwei Schrauben am Blechgehäuse des DVD-Laufwerks befestigt ist. Damit sich die Antriebswelle im Zentrum der Bodenplatte ungestört drehen kann, muss man diese vor der Montage nur entsprechend weit aufbohren.

Direkt aus dem 3D-Drucker kommt eine Minizentrifuge, die sich M. Saad Bhamlas Gruppe vom Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA, ausdachte (*PLoS Biol.* 17(5): e3000251). Ihre 3D-Fuge ist im Grunde eine Plastikvariante der Paperfuge, die es vor vier Jahren bis in *Nature Biomedical Engineering* schaffte – und ebenfalls von Bhamla initiiert wurde, als er noch Postdoc in Manu Prakashs Team an der Stanford University war (*Nat. Bio-med. Eng.* 1: 0009).

Das Antriebsprinzip von Paperfuge und 3D-Fuge hat sich Bhamla von der Sturmscheibe abgeschaut – einem Kinderspielzeug, bei dem eine dünne durchlöchernte Holzscheibe von zwei verdrehten Schnüren angetrieben wird. Die Schnüre werden durch zwei dünne Bohrungen im Zentrum der Scheibe geführt und sind an den Enden jeweils in der Mitte eines kurzen Holzstabs verknotet. Um die Sturmscheibe in Gang zu setzen, verdreht man die Scheibe zunächst, bis sich die beiden Schnüre komplett verdreht haben und hierdurch etwas kürzer geworden sind. Anschließend zieht man die verdrehten Schnüre mithilfe der Holzstäbe möglichst schnell auseinander und versetzt die Scheibe damit in eine Drehbewegung. Wiederholt man das Verdrehen und anschließende Auseinanderziehen der Schnüre im passenden Rhythmus, wird die Scheibe immer weiter beschleunigt und dreht sich schließlich so schnell, dass sie ein heulendes Geräusch von sich gibt.

Die Rotor-Drehzahlen, die man mit diesem einfachen Prinzip erzielen kann, sind erstaunlich: Die aus dünnem Karton gefertigte Rotor-Scheibe der Paperfuge dreht sich bis zu 125.000 RPM und erreicht Zentrifugalbeschleunigungen von bis zu 30.000 x g.

An den Papier-Rotor kann man aber nur sehr kleine Gefäße anbringen, die nur wenige Mikroliter Flüssigkeit fassen. Bhamlas Mann-



Gegen die winzige, von akustischen Wellen angetriebene Tropfenzentrifuge sind selbst die kleinsten Minizentrifuge Riesen. Mit einer Kapillare werden Zellen abgesaugt, die im Zentrum des Tropfens rotieren.

Illustration: Labor James Friend

schaft ersetzte die Papier-Scheibe deshalb durch einen mit dem 3D-Drucker hergestellten Rotor, dessen Design an eine Auto-Felge mit vier Speichen erinnert. Die Antriebsschur wird durch zwei kleine Bohrungen in der Nabe der Felge eingefädelt, in den Speichen sind je nach Rotorausführung horizontale Steckplätze für kleine PCR-Tubes oder 2-Milliliter-Reaktionsgefäße untergebracht. Da die Plastik-Rotoren der 3D-Fuge nicht ganz so windschnittig und leicht sind wie der Papier-Rotor der Paperfuge, ist auch ihre maximale Drehzahl deutlich niedriger. Aber auch mit den Plastik-Rotoren sind 6.000 RPM möglich, die für Beschleunigungen von 1.370 x g mit PCR-Tubes und 2.070 x g mit 2-Milliliter-Gefäßen sorgen. Das reichte zum Beispiel für die Zentrifugationsschritte von DNA-Extraktions-Kits, mit denen die Gruppe in Feldstudien DNA für die Nanoporen-Sequenzierung gewann.

Tropfenzentrifuge

Ein sehr ausgefallenes Konzept für eine winzige, mit akustischen Wellen angetriebene Nanozentrifuge, mit der man in kleinsten Tropfen Zellen trennen kann, stellte Anfang des Jahres das Team des Medizingeräte-Ingenieurs James Friend von der University of California in San Diego vor (*Lab Chip* 21: 904). Die Kalifornier platzierten den Flüssigkeitstropfen hierzu auf einer hauchdünnen piezoelektrischen Scheibe aus Lithiumniobat. Auf der Scheibe sind kleine, spiralförmig angeordnete Elektroden (Interdigitaltransducer) aufgebracht, die einen Ring um den Tropfen bilden. Über zwei Leitungsbahnen sind die Elektroden an eine Stromquelle angeschlossen.

Fließt ein Strom über die Elektroden des Interdigitaltransducers entsteht eine spiralför-

mige, stehende akustische Welle, die den Tropfen in eine rasend schnelle Rotation versetzt. Durch die Drehbewegung sammeln sich größere Partikel im Zentrum des Tropfens, während kleinere an dessen Peripherie unterwegs sind.

So weit waren bisher auch schon andere Gruppen gekommen, es gelang ihnen aber nicht, die separierten Partikel aus dem Tropfen zu isolieren, weil sich diese sofort wieder mischten, sobald die Forscher die akustische Welle abschalteten.

Friends Mannschaft löste dieses Problem mit einem simplen Trick. Mit einem Laserstrahl bohrten seine Mitarbeiter ein winziges Loch in die Lithiumniobat-Scheibe, um die größeren Partikel im Zentrum des Tropfens von unten mit einer feinen, an eine Spritze angeschlossenen Kapillare absaugen zu können. Die kleineren Objekte an der Peripherie des Tropfens griffen sie hingegen von oben ebenfalls mit einer Kapillare ab.

Obwohl Friends Nanozentrifuge noch im Konzeptstadium steckt, ist sie weit mehr als nur eine akademische Übung. Bei Experimenten mit Mausblut gelang es seiner Gruppe, schwerere rote Blutkörperchen aus dem Zentrum eines Blutstropfens und leichtere Thrombozyten aus dessen Peripherie zu isolieren – mit einer Reinheit von knapp 93 beziehungsweise 84 Prozent.

Dem Team schwebt vor, die Nanozentrifuge in Point-of-Care-Geräte zu integrieren, mit denen sich die Analyse von Blut erheblich vereinfachen ließe. Statt der aufwendigen und belastenden Entnahme von mehreren Millilitern Blut für übliche Blutuntersuchungen, würde mithilfe der Nanozentrifuge ein kleiner Pips und ein winziger Tropfen Blut für die Analyse genügen.

Harald Zähringer

Mini- und Mikrozentrifugen

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. ROTOR- KAPAZITÄT	MAX. RCF/RPM	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
7Bioscience Neuenburg www.7bioscience.com Kontakt: Tel. +49 7631 793 79 80 contact@7bioscience.com	TurboFuge (Aluminium-Rotor mit Plastik-Deckel)	24 x 1,5- oder 2-ml-Gefäße	21.400 x g / 15.000 RPM	Schutz gegen Herunterfallen des Deckels Verbesserter Probenschutz und erhöhte Zuverlässigkeit Intelligente Unwucht-Erkennung Motorisierte Doppelverriegelung des Deckels	2.200,-
	TurboFuge (Aluminium-Rotor mit Metall-Deckel)	24 x 1,5- oder 2-ml-Gefäße	21.400 x g / 15.000 RPM	Schutz gegen Herunterfallen des Deckels Intelligente Unwucht-Erkennung Motorisierte Doppelverriegelung des Deckels Aerosol-dichter Rotordeckel aus Metall	2.300,-
	TurboFuge (Aluminium-Rotor mit Plastik-Deckel)	36 x 1,5- oder 2-ml-Gefäße	21.400 x g / 15.000 RPM	Schutz gegen Herunterfallen des Deckels Verbesserter Probenschutz und erhöhte Zuverlässigkeit Intelligente Unwucht-Erkennung Motorisierte Doppelverriegelung des Deckels	2.450,-
	TurboFuge (Aluminium-Rotor mit Metall-Deckel)	36 x 1,5- oder 2-ml-Gefäße	21.400 x g / 15.000 RPM	Schutz gegen Herunterfallen des Deckels Verbesserter Probenschutz und erhöhte Zuverlässigkeit Intelligente Unwucht-Erkennung Motorisierte Doppelverriegelung des Deckels	2.550,-
AHN Biotechnologie Nordhausen www.cappahn.com Kontakt: Tel. +49 3631 652420 info@cappahn.com	AHN myLab MC-01 Mikrozentrifuge	8 x 1,5/2 ml	2.000 x g / 6.000 RPM	Kompakt Wartungsfreier, bürstenloser, geschlossener Gleichstrommotor minimiert Betriebsgeräusche und schützt Proben vor Erwärmung 8-Platz-Rotor für 1,5-ml- und 2-ml-Mikroröhrchen, inkl. Standardadapter für kleinere Röhrchen PCR-Rotor für 2 Streifen à 8 Röhrchen wird mitgeliefert Einfacher Rotorwechsel	Auf Anfrage
	AHN myLab MC-02 Hochgeschwindigkeits-Mikrozentrifuge	12 x 2 ml	15.596 x g / 15.000 RPM	Ideal für Blut-Zentrifugation, klinische Anwendungen wie PRP, Ärzte, Krankenhäuser und pathologische Labore Geschlossener 12-Platz-Rotor für 1,5-ml- und 2-ml-Mikroröhrchen, inkl. Standardadapter für kleinere Röhrchen Zusätzlicher PCR-Rotor für PCR-Streifen kann separat bestellt werden Kleine Stellfläche Robuste Konstruktion und langlebige Materialien	Auf Anfrage
	AHN myLab CLC-01 Klinische Zentrifuge	Ausschwing: 6 x 10 ml Festwinkel: 8 x 15 ml Festwinkel: 16 x 10 ml	2.270 x g / 4.000 RPM 1.950 x g / 4.000 RPM 2.180 x g / 4.000 RPM	Geeignet für die Trennung von Blut, Serum, Plasma, Harnstoff sowie für viele weitere Routineanwendungen Mit drei verschiedenen Rotoren bestellbar: jeder Rotor enthält Adapter für 10-ml-, 9-ml-, 8-ml-, 6-ml-, 4-ml-, 3-ml- und 2-ml-Röhrchen Großes, komfortables Display; Zeiteinstellung Wartungsfreier, bürstenloser DC-Motor Robuste Konstruktion und langlebige Materialien	Auf Anfrage
	AHN myLab CLC-02 Klinische Zentrifuge	Kombirotor mit festem Winkel: 4 x 50 ml und 8 x 15 ml	1.985 x g / 4.500 RPM	Bürstenloser, wartungsfreier Gleichstrommotor Kombirotor mit 8-Schlitz-Design für die zwei gebräuchlichsten Größen von Blutseparations-Zentrifugenröhrchen Automatische Abschaltfunktion bei Unwucht Betriebsgeräusch deutlich unter 60 dB Geschlitztes Rotordesign verhindert Erwärmen der Proben	Auf Anfrage
	CAPPRondo CR-68X Mikrozentrifuge	8 x 1,5/2 ml	2.000 x g / 6.000 RPM	Zusätzlicher PCR-Streifen-Rotor sowie Reduktionsadapter für 0,2-ml- und 0,4-ml-Mikroröhrchen werden mitgeliefert Elektronische Sicherheitsbremse stoppt Rotor beim Öffnen des Deckels Geschlossener, leiser Rotor Einfaches Schließen und Öffnen des Deckels Digitale Anzeige	Auf Anfrage
	CAPPRondo CR-1512 Mini-Zentrifuge	12 x 1,5/2 ml	15.595 x g / 15.000 RPM	Deckelverschluss- und Unwuchterkennung Luftstrom-Design verringert Wärme- und Geräuschentwicklung Adapter für 0,2- und 0,4/0,5-ml-Röhrchen, wahlweise 2 x 8 x 0,2-ml-Streifen-Rotoren Schnelle und bequeme Einstellung LCD-Display zeigt mehrere Parameter gleichzeitig an	Auf Anfrage

Absolut flexibel

Lernen Sie die komplette
Zentrifugenfamilie der nächsten
Generation kennen



Erfahren Sie mehr unter
[thermofisher.com/benchtopcentrifuges](https://www.thermofisher.com/benchtopcentrifuges)

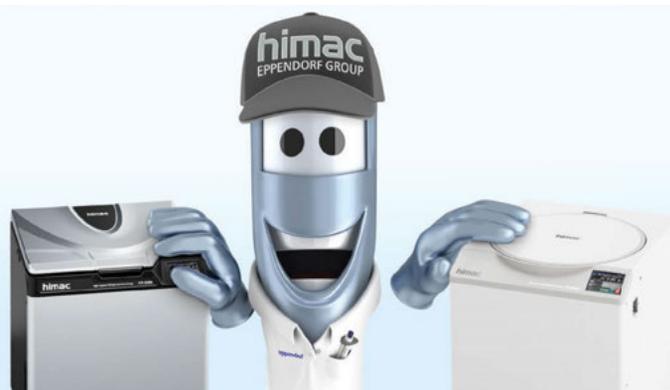
ThermoFisher
SCIENTIFIC

Mini- und Mikrozentrifugen

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. ROTOR- KAPAZITÄT	MAX. RCF/RPM	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
AHN Biotechnologie Kontakt siehe Seite 60	CAPPRondo CRC-432X Univer- salzentrifuge	Ausschwing-, Festwinkel- und Mikrotiterplatten-Ro- tor; Röhrcen bis zu 100 ml	RCF vom Rotortyp abhängig / max. 4.500 RPM	Vielseitige Einsatzmöglichkeiten Benutzerfreundliche Oberfläche Langlebiger, bürstenloser Gleichstrommotor Einstellbare Drehzahl Digitales Display zeigt mehrere Parameter an	Auf Anfrage
	CAPPRondo CRC-658 Klinische Zentrifuge	8 x 15 ml	3.873 x g / 6.500 RPM	Adapter für die meisten Standard-Sammel- röhrcen: 1,5 ml, 5 ml, 7 ml und 10 ml Großes digitales Display, Timer-Einstellung von 0,5 bis 30 Minuten Smart-Air-Flow-Design reduziert Lärm und ermöglicht präzise Dreh- zahleinstellung in Schritten von 100 U/min Langlebiger Gleichstrommotor mit Mikropro- zessor Automatische Unwuchterkennung und Deckelschloss-Sicherung	Auf Anfrage
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Frank Mäschtig Tel. +49 2151 6520830 info@bio-budget.de	Sprout Mini- Zentrifuge	Rotor für 6 x 1,5-ml- und 2,0-ml-Gefäße oder 0,2-ml- und 0,5-ml-Ge- fäße mit Adapter / Strip Rotor für 2 x 8-Well 0,2-ml-Strips oder 16 x 0,2-ml-Gefäße	2.000 x g / 6.000 RPM	Einfache Bedienung über Öffnen/Schließen des Deckels Power Button für sicheren Start und Stopp Glattes haltbares ABS-Gehäuse, leicht zu reinigen Zwei leicht zu wechselnde Snap- Spin-Rotoren für alle Applikationen	224,-
Biosan Riga, Lettland www.biosan.lv Kontakt: Frau Krista Silina Tel. +371 67 426 137 marketing@biosan.lv	FV-2400 Mikro- Spin Minizentri- fuge/-Vortex	Verschiedene Rotoren für Mikroteströhrcen von 0,2 (auch für Mikrotest- streifen) bis 2,0 ml	700 x g / 2.800 RPM 500 x g / 3.500 RPM	Kontinuierlicher und Impulsbetriebsmodus Offene Zentrifuge ohne Deckel Für mikrobiologische, biochemische, klinische und biotechnische Labore	245,-
	FVL-2400N Combi-Spin Mini- zentrifuge/-Vortex	Verschiedene Rotoren für Mikroteströhrcen von 0,2 (auch für Mikroteststrei- fen) bis 2,0 ml	500 x g / 2.800 RPM 700 x g / 3.500 RPM	Schutzmechanismus stoppt die Bewegung des Rotors wenn der Deckel geöffnet wird Gleichzeitiges Mischen und Separieren von Proben mithilfe von Zentrifugen- und Mischmodulen Gesamtabmes- sungen (B x T x H): 190 x 235 x 125 mm	310,-
	CVP-2 Zentri- fuge/Vortex für PCR-Platten	2 x PCR-Platten	175 x g / 1.500 RPM	Spin-Mix-Spin-Technologie 4 Geräte in einem Für 96-Well- und 384-Well-PCR-Platten	1.050,-
	MSC-3000 Zentrifuge/ Vortex-Multispin	Verschiedene Rotoren für Mikroteströhrcen von 0,2 (auch für Mikroteststrei- fen) bis 2,0 ml	800 x g / 3.500 RPM	3 Mischmodi: sanft, mittel, hart SMS-Algorithmus Verschiedene Rotoren für verschiedene Anwendungen	475,-
	MSC-6000 Zentrifuge/ Vortex-Multispin	Verschiedene Rotoren für Mikroteströhrcen von 0,2 (auch für Mikroteststrei- fen) bis 2,0 ml	2.350 x g / 6.000 RPM	Die leistungsstärkste Mikrozentrifuge in unserem Sortiment Vortexintensität: Sanft, mittel, hart Spin-Timer: 1 Sekunde bis 30 Minuten Vortex- zeit: 0 bis 20 Sekunden (Einzelprobe: 1 Sekunde) SMS-Zykluseinstellung: 1 bis 999 Zyklen	500,-
	Microspin 12 High-Speed Minizentrifuge	12 Plätze für 1,5-/2-ml- Röhrcen; A-02-Adapter; 12 Stück für 0,2-ml- Röhrcen; A-05-Adapter; 12 Stück für 0,5-ml-Röh- rcen	50-12.400 x g / 1.000 - 14.500 RPM (Einzelprobe 100 RPM)	Eingebauter Rotor MSR-12 mit Schutzklappe Digitale Zeiteinstellung: 15 Sekunden bis 30 Minuten (Einzelprobe: 15 s bis 1 Min) Beschleu- nigungszeit bis zu 14.500 RPM: 20 Sekunden Gewicht: 3,5 kg Externes Netzteil ermöglicht den Betrieb in Kühlräumen (+ 4°C bis + 40°C)	890,-
Biozym Scientific Hessisch Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	Color Sprout Plus Mini-Zentrifuge	6 x 0,5- bis 2,0-ml-Tubes 16 x 0,2-ml-Tubes 2 x 0,2-ml-8-Well-Strips	2.000 x g / 6.000 RPM	SnapSpin: Rotorwechsel in Sekunden ohne Werkzeug 4 Gehäusefarben (hellgrün, blau, pink, weiß) 2 Rotoren inklusive für 0,2- bis 2,0-ml-Tubes und 8-Well-Strips Einfache Bedienung über Öffnen/Schließen des Deckels Power Button für sicheren Start und Stopp	Ab 122,-
	iFuge BL Mini- Zentrifuge	8 x 0,5- bis 2,0-ml-Tubes 16 x 0,2-ml-Tubes 2 x 0,2-ml-8-Well-Strips	2.000 x g / 6.000 RPM	2 Rotoren inklusive, geeignet auch für Schraub- deckelgefäße Geschwindigkeit regelbar, Softanlauf Wartungsfreier bürstenloser Motor Timer: 1 bis 25 Minuten Digitaldisplay und Unwuchterkennung	Ab 189,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. ROTOR- KAPAZITÄT	MAX. RCF/RPM	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Tel. +49 721 560 60 info@carlroth.de	Rotilabo-Mini-Zentrifuge	6 x 1,5/2,0 ml	2.000 x g / 6.000 RPM	Start und Stopp mittels Schalter Inkl. Adapter für 0,5-ml-Reaktionsgefäße	209,-
	Rotilabo-Mini-Zentrifuge mit Butterfly-Rotor	2 x 8 Reaktionsgefäß-Strips à 200 µl pro Strip	2.000 x g / 6.000 RPM	Start und Stopp mittels Schalter	219,-
	Rotilabo-Mini-Zentrifuge „Uni-fuge“	6 x 1,5/2,0 ml oder 2 x 8 Reaktionsgefäß-Strips à 200 µl pro Strip	2.000 x g / 6.000 RPM	Austauschbares Rotorsystem Start und Stopp mittels Schalter Inklusive Rotor für 1,5- und 2-ml-Reaktionsgefäße, Adapter für 0,5-ml-Reaktionsgefäße und Rotor für 2 Gefäßstreifen à 200 µl pro Strip	219,-
	Rotilabo-Mikroli-terzentrifuge Gusto	12 x 1,5/2,0 ml oder 4 x 8 Reaktionsgefäß-Strips à 200 µl pro Strip	9.800 x g / 12.500 RPM	Austauschbares Rotorsystem Digital-Display für Drehzahl und Laufzeit Wahlweise Anzeige von RPM oder RCF Rotorwechsel ohne Werkzeug	688,-
Corning Amsterdam, Niederlande www.corning.com Kontakt: Tel. +31 20 659 60 51 CSEurope@corning.com	Corning LSE Mini Microcentrifuge	--	2.000 x g / 6.000 RPM	Werkzeugloser Rotorwechsel Elektronische Bremse beschleunigt Probenentnahme Kompaktes robustes Design Zweifache Deckelsicherung erhöht Sicherheit Ergonomisches Handling erleichtert Bedienung	206,96
	Corning LSE High Speed Microcentrifuge	24 x 1,5/2,0 ml	16.300 x g / 13.300 RPM	Inklusive Rotor Präzise, digitale Steuerung Einstellung und Ansicht der Rotorgeschwindigkeit in RPM oder RCF Ruhiger Lauf ohne Probenerwärmung auch bei maximaler Geschwindigkeit	1.353,03

Für Ihren Workflow gemacht

Eppendorf erweitert sein Zentrifugenportfolio

Entdecken Sie unsere neuen Hochgeschwindigkeitszentrifugen: die Standzentrifugen CR22N und CR30NX mit Geschwindigkeiten von bis zu 48.000 x g (CR22N) bzw. 110.000 x g (CR30NX).

Perfekt geeignet, um Sie in jedem Schritt Ihres Downstream-Bioprocessworkflows zu unterstützen.

Erfahren Sie mehr unter:

www.eppendorf.com/your-centrifuge-solution

Eppendorf® and the Eppendorf Brand Design are registered trademarks of Eppendorf AG, Germany. Himac® is a registered trademark of Eppendorf Himac Technologies Co., Ltd., Japan. All rights reserved, including graphics and images. Copyright © 2021 by Eppendorf AG.

Mini- und Mikrozentrifugen

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. ROTOR- KAPAZITÄT	MAX. RCF/RPM	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 2683 4 30 94 info@dunnlab.de	MYFUGE Mini	8 x 1,5/2,0-ml-Röhrchen oder 32 x 0,2-ml PCR-Röhr- chen oder 4 x PCR-Streifen	2.000 x g / 6.000 RPM	Zwei Rotoren im Lieferumfang enthalten Stauraum für zweiten Rotor im Gerät	416,-
	MYFUGE 12	12 x 1,5/2,0-ml-Röhrchen und 32 x 0,2-ml PCR-Röhr- chen oder 4 x PCR-Streifen	2.000 x g / 5.500 RPM	Kombi-Rotor für gleichzeitige Zentrifugation von Mikroröhrchen und PCR-Streifen	549,-
	MYFUGE 5	4 x 5,0-ml-Röhrchen und 4 x 1,5/2,0-ml-Röhrchen	5.000 RPM	Gleichzeitige Zentrifugation von 1,5/2,0-ml- Mikroröhrchen und 5,0-ml-Röhrchen	641,-
	Mini Centrifuge, Strip Spin 12	4 x 12 Positionen PCR- Streifen und 4 x 8 Positio- nen PCR-Streifen und 48 x 0,2-ml-PCR-Röhrchen	2.000xg / 5.500 rpm	Optional erhältlich: Rotor für 8 x 1,5/2,0-ml- Mikroröhrchen sowie 0,5-ml-Röhrchenadapter	Auf Anfrage
	Platefuge (Mikro- platten-Zentrifuge)	2 x PCR-Platten oder 2 x Mikrotiterplatten oder 24 x 0,2-ml-PCR-Streifen	400 x g / 2.100 RPM	Ausschwingrotor für sanftes Zentrifugieren Optional: Rotor für Deep-Well-Platten bis 35 mm, Adapter für PCR-Röhrchen und Streifen mit 12 Positionen	Auf Anfrage
Eppendorf AG Hamburg www.eppendorf.com Kontakt: eppendorf@eppendorf.com	Centrifuge 5702	4 x 100 ml	3.000 x g / 4.400 RPM	Ideal für die Zellkultur Sehr leise Platzsparendes Design Luftgekühlt	1.717,-
	Centrifuge 5702 R	4 x 100 ml	3.000 x g / 4.400 RPM	Gekühlt Sehr leise Platzsparendes Design Programmtasten für einfachen Abruf von Standardprogrammen	4.072,-
	Centrifuge 5702 RH	4 x 100 ml	3.000 x g / 4.400 RPM	Gekühlt und aktiv beheizt für temperatursensi- tive Proben Sehr leise Platzsparendes Design Programmtasten für einfachen Abruf von Standardprogrammen	4.602,-
	Centrifuge 5804	4 x 250 ml / 2 x 5 MTP	20.913 x g / 14.000 RPM	Für mittleren Probendurchsatz Kompakte Stell- fläche Geeignet für Gefäße von 0,2 bis 250 ml sowie Platten Luftgekühlt	3.619,-
	Centrifuge 5804 R	4 x 250 ml / 2 x 5 MTP	20.913 x g / 14.000 RPM	Für mittleren Probendurchsatz Kompakte Stell- fläche Geeignet für Gefäße von 0,2 bis 250 ml sowie Platten Gekühlt	6.431,-
	Centrifuge 5810	4 x 750 ml / 4 x 4 MTP	20.913 x g / 14.000 RPM	Für hohen Probendurchsatz Kompakte Stell- fläche 3 Liter Kapazität Geeignet für Gefäße von 0,2 bis 750 ml sowie Platten Luftgekühlt	4.752,-
	Centrifuge 5810 R	4 x 750 ml / 4 x 4 MTP	20.913 x g / 14.000 RPM	Für hohen Probendurchsatz Kompakte Stell- fläche 3 Liter Kapazität Geeignet für Gefäße von 0,2 bis 750 ml sowie Platten Gekühlt	7.965,-
	Centrifuge 5910 Ri	68 x 15 ml / 36 x 50 ml / 4 x 1.000 ml	22.132 x g / 14.000 RPM	Touch-Interface- mit User-Management und Dokumentationsfunktion 4 Liter Kapazität Innovatives Universalkonzept Für sehr hohen Probendurchsatz Gekühlt	9.394,-
	Centrifuge 5920 R	4 x 1.000 ml / 4 x 7 MTP	21.194 x g / 13.700 RPM	Für sehr hohen Probendurchsatz 4 Liter Kapazi- tät Innovatives Universalkonzept Gekühlt	9.983,-
	MiniSpin	12 x 1,5/2,0 ml	12.100 x g / 13.400 RPM	Sehr kleine Stellfläche Kurze Anlauf- und Abbremszeit Bedienerfreundliches, digitales Display Rotorkessel aus Metall Separate Short-Spin-Taste für schnelles und bequemes Zentrifugieren	963,-
	MiniSpin plus	12 x 1,5/2,0 ml	14.100 x g / 14.500 RPM	Sehr kleine Stellfläche Kurze Anlauf- und Abbremszeit Bedienerfreundliches, digitales Display Rotorkessel aus Metall Separate Short-Spin-Taste für schnelles und bequemes Zentrifugieren	1.251,-
	Centrifuge 5418 R	18 x 1,5/2,0 ml	16.873 x g / 14.000 RPM	Kleine Stellfläche und niedrige Zugriffshöhe Geräuschreduzierung durch OptiBowl-Design – selbst ohne Rotordeckel leise Schnelles, ergono- misches Deckelschließen durch QuickLock-Rotor Ergonomisches Bedienen des Deckels mit einem Finger Temperaturbereich: 0 °C bis +40 °C	4.386,-

Produktübersicht

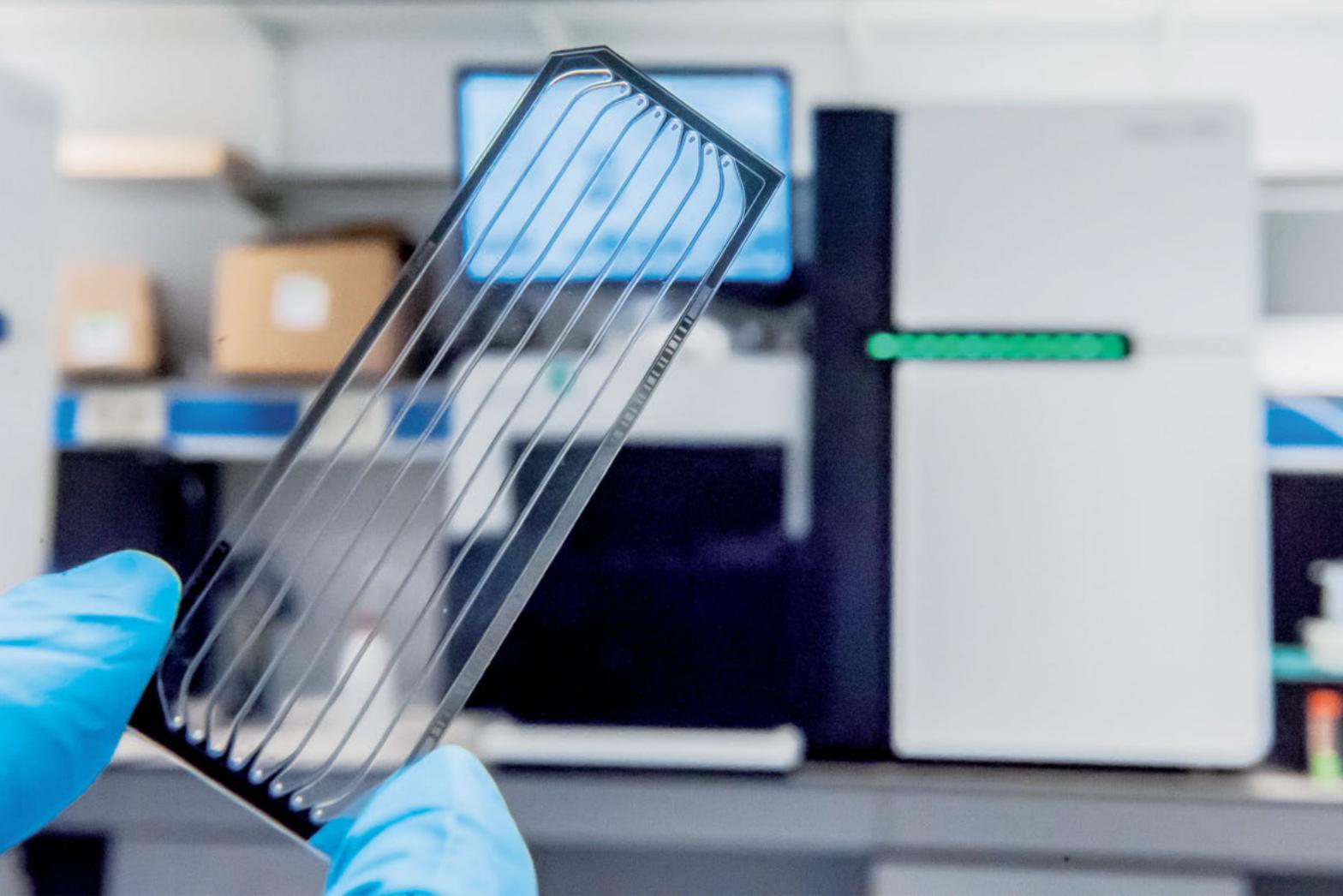
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. ROTOR- KAPAZITÄT	MAX. RCF/RPM	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Eppendorf AG Kontakt siehe Seite 64	Centrifuge 5420	24 x 1,5/2,0 ml	21.300 x g / 15.060 RPM	Besonders kleine Stellfläche Einfach zu reinigende Folientastatur Automatische Deckelöffnung nach Laufende 3 verschiedene Rotoren verfügbar Luftgekühlt	1.561,-
	Centrifuge 5425	10 x 5,0 ml	21.300 x g / 15.060 RPM	Flüsterleise (< 45 dB(A)) 6 verschiedene Rotoroptionen inkl. Ausschwingrotor für PCR-Tubes Einfaches und sicheres Handling durch aerosoldichte QuickLock-Deckel Geräuschreduzierung durch OptiBowl-Design – selbst ohne Rotordeckel leise	1.967,-
	Centrifuge 5425 R	10 x 5,0 ml	21.300 x g / 15.060 RPM	Leise Schnelles Vorkühlen (von 21°C auf 4°C in ~8 min) 6 verschiedene Rotoroptionen inkl. Ausschwingrotor für PCR-Tubes Sicheres Handling durch aerosoldichte QuickLock-Deckel Geräuscharm durch OptiBowl-Design – selbst ohne Rotordeckel leise	4.624,-
	Centrifuge 5427 R	48 x 1,5/2,0 ml	25.000 x g / 16.220 RPM	Besonders leise durch geräuschminimierende Konstruktion Temperaturbereich: -11 °C bis 40 °C FastTemp-Funktion für schnelles Vorkühlen der Zentrifuge, z. B. von ~ 23 °C auf 4 °C in 11 Minuten ECO-shut-off-Funktion verlängert die Kompressorlebensdauer und senkt den Energieverbrauch 8 verschiedene Rotoren inklusive Ausschwingrotor für 1,5-ml-Eppendorf-Tubes	5.313,-
	Centrifuge 5430	48 x 1,5/2,0 ml, 6 x 50 ml, 2 x MTP	30.130 x g / 17.500 RPM	12 verschiedene Rotoren inkl. Festwinkel-Rotor für 15/50-ml-Conical Tubes Ergonomisches Bedienen des Deckels mit einem Finger Menügeführte mehrsprachige Bedienung und großes LC-Display 5 Programmtasten vereinfachen den Zugriff auf Routineprogramme Speichert bis zu 50 benutzerdefinierte Einstellungen	3.105,-
	Centrifuge 5430 R	48 x 1,5/2,0 ml, 6 x 50 ml, 2 x MTP	30.130 x g / 17.500 RPM	12 verschiedene Rotoren inkl. Hochgeschwindigkeitsrotor Ergonomisches Bedienen des Deckels mit einem Finger Menügeführte mehrsprachige Bedienung und großes LC-Display 5 Programmtasten vereinfachen Zugriff auf Routineprogramme Gekühlt, Temperaturbereich: -11°C bis +40°C	6.314,-
Greiner Bio-One Frickenhäuser www.de.gbo.com Kontakt: Tel. +49 7022 9480 info@de.gbo.com	Mini-Zentrifuge	8 x 1,5/2,0 ml-Röhrchen, 4 x PCR-Streifen, 32 x 0,2-ml-PCR-Röhrchen	2.000 x g / 6.000 RPM	Rotor mit einfachem Klick-System Stauraum im Boden der Zentrifuge für Adapter und Wechselrotor Einfaches Starten/Stoppen durch Bedienung des Deckels	300,90
	Platten-Zentrifuge	2 x PCR- oder Mikrotiterplatten	400 x g / 2.100 RPM	50 Prozent kleiner als konventionelle Plattenzentrifugen Spezieller Rotorwinkel ermöglicht Zentrifugation der Platten ohne Abdeckplatte oder -folie Einfaches Starten/Stoppen durch Bedienung des Deckels	724,20
Hettich Tuttlingen www.hettichlab.com Kontakt: VT Innendienst Tel. +49 7461 7050 info@hettichlab.com	Mikro 185	24 x 2,0 ml	200 - 14.000 RPM	IvD-konform nach 98/79/EG	1.212,-
	Mikro 200 / 200R	30 x 2,0 ml	500 - 15.000 RPM	IvD-konform nach 98/79/EG	1.771,- (200) 4.320,- (200R)
	Mikro 220 / 220R	60 x 2,0 ml	500 - 18.000 RPM	IvD-konform nach 98/79/EG	2.697,- (220) 4.884,- (220R)
IKA-Werke Staufen www.ika.de Kontakt: Tel. +49 7633 8310 info@ika.de	IKA G-L	12 x 1,5/2,0 ml	16.500 x g / 800 - 15.700 RPM	Zentrifuge läuft nur, wenn der Metalldeckel fest verschlossen ist Navigation über Folientastatur	Auf Anfrage
	IKA mini-G	8 x 2,0 ml	2.000 x g / 6.000 RPM	Integrierter Schnellstopp Kompakt und leise Rotorwechsel ohne Werkzeug	Auf Anfrage

Mini- und Mikrozentrifugen

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. ROTOR- KAPAZITÄT	MAX. RCF/RPM	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Lab Logistics Group Meckenheim www.llg.de Kontakt: Richard Mecke Tel. +49 2225 921 10 info@llg.de	LLG-uniCFUGE 2	6 x 1,5/2-ml-Tubes 6 x 0,5-ml-Tubes 2 x 8er-PCR-Streifen	2.000 x g / 6.000 RPM	Universal-Rotor für unterschiedliche Röhren Zwei Geschwindigkeiten (4.000 und 6.000 RPM) einstellbar Leistungsstarker Motor Schnellstoppfunktion bei Deckelöffnung 3 Jahre Garantie	219,-
	LLG-uniCFUGE 2/5	4 x 5-ml-Tubes	2.000 x g / 6.000 RPM	Für 5 ml-Tubes Zwei Geschwindigkeiten (4.000 und 6.000 RPM) einstellbar Leistungsstarker Motor Schnellstoppfunktion bei Deckelöffnung 3 Jahre Garantie	219,-
	LLG-uniCFUGE 3 pro	8 x 1,5/2-ml-Tubes 16 x 0,2-ml-Tubes 8 x 0,5-ml-Tubes	2.000 x g / 6.000 RPM	Magnetische Rotorhalterung 2 verschiedene Rotoren im Lieferumfang Geschwindigkeit stufenlos einstellbar Timer: 1 bis 25 Minuten, Dauerbetrieb 3 Jahre Garantie	279,-
	LLG-uniCFUGE 5	12 x 1,5/2-ml-Tubes 12 x 0,2-ml-Tubes 12 x 0,5-ml-Tubes	15.595 x g / 15.000 RPM	Großes 3,9"-LCD-Display Integrierte Unwuchterkennung Betrieb in RPM- oder RCF-Modus 99 frei definierbare Programme 3 Jahre Garantie	679,-
NBS Scientific Weinheim www.nbsscientific.de Kontakt: A. Gund Tel. +49 6201 3987000 info@nbsscientific.de	CACR-68 CappRondo Mikrozentrifuge	--	6.000 RPM	Digitale Anzeige, Timer- und digitale Kalibrierungsfunktion Elektronisches Sicherheitsbremssystem verhindert versehentliches Öffnen des Deckels bei laufendem Rotor Unwuchtabstaltung bei nicht ausbalanciertem Rotor Auch bei Höchstgeschwindigkeit extrem leise Kleine Stellfläche	ca. 250,-
	CACR-1512 CappRondo Minizentrifuge	12 x 1,5/2,0 ml	15.595 x g / 15.000 RPM	Adapter für Tubes und Strips Betrieb auch in Kühlraum oder Abzug Großes beleuchtetes LCD-Multiparameter-Display, digitale Anzeige, Timer- und digitale Kalibrierungsfunktion, bis zu 99 speicherbare Programme Elektronisches Sicherheitsbremssystem sowie Unwuchtabstaltung Extrem leise, auch bei Höchstgeschwindigkeit	ca. 1.300,-
neoLab Migge Heidelberg www.neolab.de Kontakt: Tel. +49 6221 8442 55 info@neolab.de	neoLab Mini Star Zentrifuge	6 x 1,5/2,0 ml; 6 x 0,5 ml; 6 x 0,2 ml; 2 x 8 x 0,2 ml	2.350g / 7.200 RPM	Feste Umdrehungszahl Verschiedene Rotoren und Adapter	169,-
	neoFuge 8-6K Mikrozentrifuge	8 x 1,5/2,0 ml; 8 x 0,5 ml; 8 x 0,2 ml; 2 x 8 x 0,2 ml	2.000 x g / 6.000 RPM	Feste Umdrehungszahl Rotorwechsel ohne Werkzeug Verschiedene Rotoren und Adapter	211,-
	Sunlab Minizentrifuge SU1555	8 x 1,5/2,0 ml; 8 x 0,5 ml; 8 x 0,2 ml; 2 x 8 x 0,2 ml	2.680 x g / 7.000 RPM	Feste Umdrehungszahl Verschiedene Rotoren und Adapter	138,-
	neoLab Zentrifuge mit Vortexer	12 x 1,5/2,0 ml; 12 x 0,5 ml; 12 x 0,2 ml	3.200 x g / 7.000 RPM	Umdrehungszahl 2.000-7.000 RPM Timer, 6 Vortexprogramme Spin-Mix-Spin-Sequenz Kein Rotorwechsel	602,-
Nippon Genetics Europe Düren www.nippongenetics.eu/ geldok Kontakt: Oliver Schwarz Tel. +49 2421 554960 info@nippongenetics.de	FastGene Mini-Zentrifuge	6 x 1,5 ml oder 2,0 ml; 6 x 0,2 ml; 6 x 0,5 ml; 2 x 0,- ml-Achterstreifen 2 x Slides	2.000 x g / 6.000 RPM	Inklusive 3 Rotoren (Einzelgefäße, Achterstreifen, Slides) Inklusive 2 x 6 Adaptern für 0,2-ml- und 0,5-ml-Einzeltubes In vier Farben erhältlich (rot, grün, blau, pink)	180,-
	FastGene High Speed Mini-Zentrifuge	12 x 1,5 oder 2,0 ml; 12 x 0,2 ml; 12 x 0,5 ml; 4 x 0,2 ml-Achterstreifen optional	12.300 x g / 13.500 RPM	Timerfunktion Short-Spin-Button Rotor für 0,2-ml-Achterstreifen separat erhältlich	850,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. ROTOR- KAPAZITÄT	MAX. RCF/RPM	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Sigma Laborzentrifugen Osterode www.sigma-zentrifugen.de Kontakt: Tel. +49 5522 500 70 info@sigma-zentrifugen.de	Sigma 1-14	24 x 1,5-2 ml	16.162 x g / 14.800 RPM	Drehzahl oder Schwerefeld vorwähl- und anzeigbar Motorisches Deckelschloss Großes, leicht ablesbares Display, große Drucktasten Werte beim Lauf veränderbar Robuste Ausführung	1.319,- (inkl. PP-Rotor)
	Sigma 1-14K	24 x 1,5-2 ml	16.602 x g / 15.000 RPM	s.o. Kühlzentrifuge, minimale Temperatur bei maximaler Drehzahl < 4°C, Schnellkühlprogramm Edelstahlkessel Platzsparend gebaut 10 Programme	3.401,- (inkl. Alu-Rotor)
	Sigma 1-16	24-36 x 1,5-2 ml, 12 x 5 ml konisch	20.124 x g / 15.000 RPM	Edelstahlkessel Motorisches 1-Finger-Deckelschloss 2 Brems- und Beschleunigungskurven Leise und dynamisch 10 Programme	2.157,- (inkl. Alu-Rotor 24 x 1,5-2 ml)
	Sigma 1-16K	24-36 x 1,5-2 ml, 12 x 5 ml konisch	20.124 x g / 15.000 RPM	s.o. Kühlzentrifuge, minimale Temperatur bei maximaler Drehzahl < 4°C, Schnellkühlprogramm Alu oder PP Rotoren Günstig und robust	4.537,- (inkl. Alu-Rotor 24 x 1,5-2 ml)
Thermo Fisher Scientific www.thermofisher.com	Sorvall Legend Micro 17	24 x 1,5/2 ml	17.000 x g / 13.300 RPM	Schlankes, leichtes und platzsparendes Design 7 optionale Mikrozentrifugenrotoren Schneller Verschluss des Zentrifugendeckels	Auf Anfrage
	Sorvall Legend Mikro 21R	24 x 1,5/2 ml	21.100 x g / 14.800 RPM	Kühlung von Raumtemperatur auf Solltemperatur in 9 Minuten 7 optionale Rotoren Ergonomisches Öffnen und Schließen des Rotors	Auf Anfrage
	MicroCL 17	24 x 1,5/2 ml	17.000 x g / 13.300 RPM	Sechs Standard-Rotorkonfigurationen wählbar Intuitive Bedienelemente	Auf Anfrage
	Pico 17	24 x 1,5/2 ml	17.000 x g / 13.300 RPM	7 optionale Mikrozentrifugenrotoren Leichte, korrosionsbeständige Polymer-Rotoren	Auf Anfrage
	MicroCL 21R	24 x 1,5/2 ml	21.100 x g / 14.800 RPM	Kühlung in 9 Minuten von Raumtemperatur auf Sollwert Leichte Rotoren aus technischem Polymer Ruhige Laufleistung	Auf Anfrage
	mySPIN 6	6 x 2 ml	2.000 x g (keine Fliehkrafteinstellungen möglich) / 6.000 RPM	Klein und leicht Schnell-Spin-Funktion Werkzeugfreier Rotorwechsel	Auf Anfrage
	Fresco 17	24 x 1,5/2 ml	17.000 x g / 13.300 RPM	Kühlung von Raumtemperatur auf Solltemperatur in 9 Minuten Öffnen und Schließen des Rotors mit einem Click 7 optionale Mikrozentrifugenrotoren	Auf Anfrage
	MicroCL 17R	24 x 1,5/2 ml	17.000 x g / 13.300 RPM	Kühlung in neun Minuten auf Solltemperatur Aerosoldichter Rotordeckel Leise	Auf Anfrage
	Sorvall Legend Micro 17R	24 x 1,5/2 ml	17.000 x g / 13.300 RPM	Kühlung von Raumtemperatur auf Solltemperatur in 9 Minuten 7 optionale Mikrozentrifugenrotoren	Auf Anfrage
	Fresco 21	24 x 1,5/2 ml	21.100 x g / 14.800 RPM	Kühlung von Raumtemperatur auf Solltemperatur in 9 Minuten 7 optionale Mikrozentrifugenrotoren	Auf Anfrage
	Pico 21	24 x 1,5/2 ml	21.100 x g / 14.800 RPM	7 optionale Mikrozentrifugenrotoren Leichte, korrosionsbeständige Polymerrotoren	Auf Anfrage
Witeg Labortechnik Wertheim www.witeg.de Kontakt: Elmar Swiegot Tel. +49 9342 930 10 eswiegot@witeg.de	CF-5	6 x 0,5/1,5/2,0 ml 2 x 0,2-ml-Achterstreifen	1.775 x g / 5.500 RPM	--	88,69
	CF-10	Rotor für max. 12 x 0,2-/0,5-/1,5-/2,0-ml-Röhrchen	12.225 x g / 1.000 - 13.500 RPM	--	254,34



Die Flusszellen für die Illumina-Sequenzierung enthalten Milliarden von Nanowells in denen die Sequenzierreaktionen parallel ablaufen.

Foto: KU Leuven

Methoden-Special: Next und Third Generation Sequencing

Mit vereinten Kräften zur Sequenz

20. August, Redaktionsschluss. Heute schwimmt ein Fetzenfisch über die Titelseite von Science Advances und kündigt von der ersten De-novo-Genomsequenz dieses faszinierenden Tieres. 660 Millionen Basen. Eine moderne Maschine bewältigt das lässig an einem Tag. Ist das zu fassen? Ein Blick in die dynamische Welt der Sequenzierer.

Vor zwanzig Jahren konnte die Welt erstmals die Sequenz eines menschlichen Genoms lesen. Gut, es war noch eine vorläufige, unvollständige und durchaus fehlerhafte Version, aber das schmälerte den Erfolg des Humangenomprojekts (HGP) nicht. Die drei Milliarden Basen kosteten damals um die 300 Millionen US-Dollar. Heute kann man ein besseres Ergebnis für nur 1.000 US-Dollar bekommen – dank der Entwicklung völlig neuer Sequenziermethoden, deren Grundprinzipien ab Seite 76 kurz zusammengefasst werden. Manche Technologien, etwa Illumina (Solexa), kamen vergleichsweise schnell in die Labore, andere wie PacBio und Oxford Nanopore Technologies brauchten länger. Manche hielten sich, wieder andere – beispielsweise die 454-Pyrosequenzierung von Roche – verschwanden von

der Bildfläche. Einige, etwa Agilent, konzentrieren sich auf klinische Diagnostik, andere sind eher im wissenschaftlichen Feld mit dem Whole Genome Sequencing (WGS) unterwegs. Forscher sequenzieren ganze Genome, Metagenome, Exome oder gezielt ausgewählte und angereicherte Genomabschnitte (targeted sequencing). Sie generieren Genome *de novo*, suchen aber auch nach Punkt-Mutationen, Variationen von Genkopien und strukturellen Varianten.

Große Bandbreite

So unterschiedlich die Technologien sind, so verschieden sind auch die Geräte: Die Bandbreite reicht vom Instrument in der Größe eines USB-Sticks bis zur Maschine im

Schrank-Format. Es sind nicht viele Gerätehersteller, dafür umso mehr Lieferanten von Verbrauchsmitteln auf dem kräftig wachsenden Sequenziermarkt unterwegs. Die Marktanalyse-Firma MarketsandMarkets prognostiziert ein Wachstum von 10,3 auf 24 Milliarden US-Dollar in den kommenden fünf Jahren. Dafür seien nicht nur sinkende Kosten verantwortlich. Das Wachstum sei auch getrieben von der zunehmenden Diagnostik individueller Tumore und der COVID-19-Pandemie. Beispielsweise habe Oxford Nanopore Technologies (ONT) im vergangenen Jahr 200 MinION-Geräte nach China für das SARS-CoV-2-Überwachungsprogramm geliefert.

Puh, wie will man diese Vielfalt in einem Artikel abhandeln? Nach Technologie? Nach



NGS Made Easy

Optimieren Sie Ihre NGS-Library Erstellung mit der epMotion® 5075t

Die Erstellung einer qualitativ hochwertigen NGS-Library ist arbeitsaufwendig, benötigt Erfahrung und ein hohes Maß an Genauigkeit und Präzision. Mit der epMotion® 5075t NGS Solution bietet Eppendorf Ihnen eine komplette Automatisierungslösung mit zahlreichen vorprogrammierten „ready-to-run“ Methoden.

- > Qualifizierte Methoden für eine Vielzahl von NGS Kits verfügbar
- > Höchste Pipettiergenauigkeit von 0,2 - 1,000 µL
- > Integriertes Heizmodul und Thermomischer
- > UV- und HEPA Filter zum Schutz Ihrer Proben



www.eppendorf.com/NGS-Made-Easy

Anwendung? Oder exemplarisch an einem Genom?

Der Autorin war die letzte Variante am sympathischsten, und so wählte sie das Gerstengenom. Es besteht im haploiden Satz aus sieben Chromosomen, ist knapp fünf Milliarden Basen lang und steckt voller repetitiver Abschnitte. Diese Eigenschaften machen die Pflanze nicht wirklich zu einem idealen Kandidaten für ein Sequenzierprojekt.

Unerschrockene Forscher ließen sich trotzdem nicht aufhalten. Einer dieser Recken ist Nils Stein, Leiter der Arbeitsgruppe Genomik genetischer Ressourcen am Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) in Gatersleben. „2005 hatten wir ein internationales Konsortium zur Sequenzierung des Genoms initiiert. Wir waren für die Chromosomen 1, 3 und 4 zuständig. Angesichts der Größe des Genoms und der Sequenzierkosten auf Basis damaliger Technologien war eine vollständige Genomsequenzierung vor 15 Jahren nicht finanzierbar.“

Damals war Sequencing by Synthesis (SBS), das die Firma Solexa entwickelt hatte und seit 2007 von Illumina vermarktet wird, die Methode der Wahl. Mit der Technologie entstehen kurze, bis maximal 300 bp lange Fragmente (Short Reads), deren Positionen man anhand überlappender Sequenzen anordnet. Damit konnten die Forscher 1,9 Gigabasen des Gerstengenoms lesen und eine

„Sequenz-angereicherte physikalische Karte von Gerste“, wie es in der Publikation heißt, erstellen (*Nature* 491: 711-6). Stein: „Damit waren wir im Jahr 2012 zwar noch weit von einer vollständigen Genomsequenz entfernt, aber diese Karte war sehr wertvoll für die positionelle Klonierung von Genen.“

Allerdings war und ist es auch heute noch ein Problem der Illumina-Sequenzierung, dass die repetitiven Abschnitte der Gerste länger sind als die Short Reads. Das heißt, man kann damit keine kontinuierlichen Sequenzen über diese Abschnitte hinaus bilden. „Mit der Illumina-HiSeq-Plattform konnten wir 2017 immerhin eine fast vollständige, aber doch lückenhafte *De-novo*-Karte generieren. Das war ein echter Durchbruch, wir hatten endlich ein Pseudomolekül als Referenzgenom“, sagt Stein. Publiziert wurde dieses in *Nature* (544: 427-33).

Die Technologieentwickler waren indes auch nicht faul. Auch wenn es vielleicht anfangs unrealistisch oder gar phantastisch erschien, hatten die späteren Gründer von PacBio und ONT völlig neue Methoden gefunden, mit denen man deutlich längere Fragmente, bis zu 200 Kilobasen, sequenzieren konnte. Und just als die Gerstengenomiker ihr Referenzgenom endlich in der Hand hielten, bekamen sie Zugriff auf die entsprechenden Instrumente. Mit PacBios Sequenzierer konnten sie das Problem der repetitiven Sequenzen lösen. Stein: „PacBio war ein

echter Game Changer“, ist Stein begeistert. „Unser Gerät läuft rund um die Uhr und ich bin immer wieder begeistert von der Qualität der Daten. Wir können inzwischen tatsächlich schneller Daten generieren als sie assemblieren. Für ein Gerstengenom brauchen wir insgesamt nur vier Wochen. Was aber auch daran liegt, dass Gerste vollständig homozygot ist. Bei heterozygoten Organismen, bei denen innerhalb eines Genoms mehr oder weniger unterschiedliche Haplotypen vorliegen, ist das natürlich anders.“

Beispielsweise bei Roggen, der ist selbst-inkompatibel – man kann ihn also nicht mit sich selbst befruchten und demzufolge ist er immer überwiegend heterozygot. Unter Führung des IPK wurde auch das Genom dieses Getreides entschlüsselt, allerdings noch ohne PacBio (*Nat. Genetics* 53: 564-73)

Von einem Ende zum anderen

Stein: „Allerdings haben wir trotz PacBio auch von der Gerste immer noch keine Sequenzen von den Zentromeren, Telomeren und Minisatelliten, also immer noch keine echte T2T-Sequenz. Ich denke, das werden wir durch Kombination mit Oxford Nanopore erreichen – damit kommt man nämlich noch weiter als mit PacBio.“

T2T steht für das lückenlose Genom, von Telomer zu Telomer. Erst vor kurzem



Nils Stein vom Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) in Gatersleben fährt gerade die reiche Ernte seiner Forschungsarbeiten zur Sequenzierung komplexer Getreidegenome ein.

Foto: IPK Gatersleben



Ignite.



Your impact.

SureSelect exomes have delivered reproducible results for over ten years. Now, we are introducing the latest member of the family: the Agilent SureSelect Human All Exon V8. When combined with the Magnis NGS Prep System for walkaway library automation and enhanced performance, we can help your research make an impact.

Ignite your impact at https://explore.agilent.com/ignite_your_impact

Scan the quick response code from your mobile device



For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures. PR7000-3044

© Agilent Technologies, Inc. 2021





Kaum zu glauben, aber auf beiden Bildern sind Long-Read-Sequenzierer zu sehen. Das Riesentrumm von PacBio (l.) liest bis zu 20 kb lange DNA-Sequenzen und macht dabei kaum Fehler. Der kleine Nanoporen-Sequenzierer von ONT (r.) schafft noch deutlich längere Reads, produziert aber weitaus mehr Fehler. Dafür kann man ihn fast überallhin mitnehmen – wie hier in die Unterwasserstation NEEMO der NASA.

Fotos: Leibniz-Institut DSMZ (links); NASA

wurde das erste T2T-Genom publiziert, und zwar vom Menschen und mit allen 22 Autosomen plus X-Chromosom. „Es [...] enthält fast 200 Millionen Basenpaare an neuen Sequenzen inklusive 2.226 paraloge Genkopien, wovon 115 für Proteine codieren können“, schreibt das Autorenteam (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2021.05.26.445798). Um das zu erreichen, mussten sie die Sequenzen von Long Reads und Short Reads kombinieren – und obendrein ein Mapping-Werkzeug von Bionano Genomics verwenden. Letzteres ist keine Sequenzierertechnologie im eigentlichen Sinne, sondern eher eine Art hochauflösende FISH-Methode, mit der sich die lineare Anordnung von DNA-Sequenzen darstellen lässt.

Mehrere Techniken gleichzeitig

In der Strategie, mehrere Technologien zu kombinieren, liegt die Zukunft. In den Laboren, die rund um die Uhr sequenzieren, stehen jedenfalls Maschinen von mindestens zwei, oder mehr Herstellern. Auch in denjenigen des Next Generation Sequencing Competence Network. Unter dieser Bezeichnung firmieren von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte Sequenzierzentren in Tübingen, Kiel, Dresden und mehreren Standorten in Westdeutschland. In diesem Jahr will man beispielsweise in Tübingen 3.000 Genome vollständig mit jeweils 40-facher Abde-

ckung sequenzieren, das wären 360.000 Gigabasen. Zu den Genomen von Bakterien, Tieren und Pflanzen, Metagenomen sowie Transkriptomen kommen noch Exome von Patienten mit seltenen Erkrankungen oder therapieresistenten Tumoren hinzu. „Die Krankenkassen zahlen inzwischen diese diagnostischen Untersuchungen, und zwar unabhängig davon, ob wir Exome oder ganze Genome sequenzieren“, berichtet Stephan Ossowski vom Tübinger Zentrum. „Wir benutzen alle drei Technologien erfolgreich und versuchen auch, sie mit den Firmen zu verbessern. Mit jeder haben wir ein Projekt laufen. Jede Technologie hat ihre Stärken und Schwächen, und daher ist es gut, wenn zumindest große Zentren alle drei im Labor haben.“

Ihr Einsatz hängt von der Fragestellung ab. Will man beispielsweise im Transkriptom RNA-Moleküle quantifizieren, setzt man auf Short Reads. Will man auf Spleiß-Varianten testen, sind Long Reads von Vorteil, die das gesamte Transkript am Stück sequenzieren. „Wir können also nicht sagen, dass die eine Technologie besser ist als die andere“, konstatiert Ossowski.

Auch Michael Schloter von der Abteilung für vergleichende Mikrobiomanalysen des Helmholtz-Zentrums in München setzt auf kombinierte Methoden. Schloter nutzt Sequenzierertechnologien, um die Evolution von Bakterien und die Rolle des horizontalen

Gentransfers besser zu verstehen. „Die Long Reads sind genial, man bekommt quasi per Knopfdruck Sequenzen mit einer sehr guten Qualität. Und kleinere Genome von Bakterien oder Viren, aber auch Plasmide bekommt man fast fertig assembliert. Gerade bei Genomen mit sehr vielen repetitiven Sequenzen ist das ein unschätzbare Vorteil, da das Zusammensetzen von Genomen aus Short Reads oftmals fehlerbehaftet ist und damit zum Beispiel CRISPR-Cas-Elemente nur unzureichend analysiert werden können. Um das Potenzial der Long Reads auch nutzen zu können, ist eine geringe Fehlerrate wichtig, da es sich in den meisten Fällen um *De-novo*-Sequenzierungen handelt.“

Schwierige Implementierung

Daher verwendet Metagenomiker Schloter im Moment primär die PacBio-basierten Sequenzierungen in seinem Labor. Schwierig waren die ersten Schritte bei der Implementierung der nötigen Werkzeuge in die bestehende Serverstruktur des Helmholtz-Zentrums. „Da bei den PacBio-basierten Sequenzierungen praktisch jeder Schritt – vom Start des Gerätes bis zur finalen Speicherung der prozessierten Daten – mittels eigener Tools erfolgt, ist es entscheidend, die Schnittstelle zwischen Hauseigener IT und den PacBio-Geräten stabil zu etablieren. Hier gab es Schwierig-

keiten“, berichtet der Münchner Metagenomiker. Im Moment versuchen er und sein Team, die Fehler in langen mit ONT generierten Sequenzen durch komplementäre Illumina-Sequenzierung auszugleichen. „Ein solches Vorgehen hätte den Vorteil, dass wir weitestgehend auf eine komplexe IT verzichten könnten und quasi zunächst überall auf der Welt mittels Oxford Nanopore sequenzieren könnten. Im eigenen Labor könnten wir dann den „Feinschliff“ machen, indem wir Sequenzierfehler mittels zusätzlicher Short-Read-Sequenzen aus den gleichen Proben korrigieren. Gerade bei Mikrobiomanalysen, wo nach wie vor mehr als neunzig Prozent der Mikroorganismen nicht beschrieben sind, wäre das ein unschätzbare Vorteil.“

Sequenzier-Vergleich

Die Gerstensequenzierer machten sich einmal die Mühe, die Technologien von Illumina, PacBio und ONT zu vergleichen. Alle Methoden lieferten befriedigende Resultate mit einer guten Längerverteilung der Contigs (Kontiguität), schreiben Martin Mascher vom IPK

und seine Co-Autoren (*Plant Cell* 33: 1888-06). Die HiFi-Technologie von PacBio (auch CCS genannt), bei der bis zu 20 kb lange Fragmente mehrfach gelesen werden, sei die kosteneffizienteste Strategie und sei den Long-Read-Technologien klar überlegen, bei denen das Fragment nur einmal sequenziert wird (ONT sowie CLR von PacBio).

Ein nützlicher Wert zur Beschreibung der Qualität von Sequenzen ist der N50-Wert. Die N50-Werte waren für CCS mit 24 beziehungsweise 29 Mb etwa doppelt so hoch wie die für die Sequenzen von ONT und die PacBio-CLR-Variante. Für den N50 werden alle Contigs der Länge nach sortiert. Anschließend addiert man die Länge der Contigs, ausgehend vom längsten Contig, bis eine Länge erreicht ist, die 50 Prozent der Gesamtlänge der assemblierten Contigs entspricht. Die Länge des zuletzt hinzuaddierten Contigs ist der N50-Wert. Das heißt bei einem N50 von 24 Mb sind 50 Prozent des Genoms in Contigs größer als 24 Mb assembliert.

N50 ist aber kein Maß für die Vollständigkeit einer Genomsequenz. Die wird eher durch den BUSCO-Wert dargestellt. Der besagt, wie

viel Prozent der Gene in einer schon vorhandenen Sequenz auch in der neuen Sequenz enthalten sind, also wie vollständig der neue Datensatz ist. Auch hier schnitten die HiFi-Reads mit 96,5 Prozent am besten ab, aber ONT und CLR waren nur wenig schlechter, nämlich ein bis drei Prozentpunkte.

Anders drücken sich die Experten vom Genomics & Transcriptomics Labor (GTL) an der Universität Düsseldorf aus: „PacBio-HiFi-Reads haben eine sehr geringe Fehlerrate, ähnlich wie Illumina, nämlich Q30“, sagt Thorsten Wachtmeister. „Unser ONT-Gerät liefert dagegen Q13-Daten“. Der mithilfe einer logarithmischen Funktion der Fehlerwahrscheinlichkeit definierte Q-Wert (Quality Phred Score) beschreibt, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass eine Base falsch identifiziert wurde. Q20 bedeutet, eine von Hundert Basen ist womöglich falsch, die Genauigkeit pro Base Call ist also 99 Prozent. Q30 liefert entsprechend zu 99,9 Prozent korrekte Daten, Q13 bedeutet eine Genauigkeit von 95 Prozent.

Wachtmeisters Kollege Tobias Lautwein: „Vor drei bis vier Jahren, als ich begonnen habe, mit Nanoporen-Geräten zu sequenzieren,

Achieve Reliable Long-Read Sequencing Results

With quality-controlled DNA samples using the Agilent Femto Pulse system.

Long-read sequencing samples can have diverse quality, which can create technical challenges for downstream applications. For this reason, it is necessary to accurately size high-molecular weight (HMW) DNA. The Agilent Femto Pulse system is an ideal solution for performing quality control assessments on your samples during multiple library preparation steps and ensuring optimal results.

See the Femto Pulse in action! **Watch** this 25-minute webinar to learn how Iraad Bronner, PhD, used the Femto Pulse system to evaluate different extraction protocols for HMW DNA.

explore.agilent.com/femtopulse-longread-ngs-sample-qc



For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

© Agilent Technologies, Inc. 2021



Michalel Schloter sequenziert am Helmholtz Zentrum München „Dreck“. Er hofft, im Mikrobiom des Bodens Organismen zu finden, die eine nachhaltigere Landwirtschaft ermöglichen.

Foto: Virginia Tech

lag die Genauigkeit noch bei 90 Prozent. 2014 hatte eine der ersten kommerziell verfügbaren Flow Cells von Oxford Nanopore eine Genauigkeit von unter 80 Prozent. ONT arbeitet weiter daran, die Fehlerrate mittels neuer Chemikalien zu senken, nämlich auf eine Genauigkeit von 99 Prozent. Wir sind sehr gespannt.“

Warum machen die Sequenzierer von ONT eigentlich mehr Fehler? „Das ist ein überwiegend prinzipielles Problem, das mit der Nachbarschaft der Basen zu tun hat“, so Lautwein.

Das von einer Spannungsänderung ausgelöste Signal kommt, anders als in den schicken Werbefilmen gezeigt, nicht nur von jeweils einer singulären Base: Es wird von direkt benachbarten vier bis fünf Basen generiert, die sich in der Nanopore befinden. Sind das verschiedene Basen, ist dies kein Problem, da lässt sich die eigentlich zu messende Base bioinformatisch bestimmen – aber bei längeren Strecken identischer Basen kann das Gerät nicht mehr zwischen den einzelnen Mole-

külen unterscheiden. ONT versucht, dem mit einer Nanopore zu begegnen, bei der neun bis zehn Basen das Signal dominieren. „Dann kann man auch längere Homopolymere noch auslesen“, so Lautwein.

Auch die Qualität der Proben ist von entscheidender Bedeutung. Lautwein berichtet von einem Projekt mit 1.000 Bakteriengenomen, das „richtig knifflig“ war, weil die DNA nicht ausreichend sauber extrahiert gewesen sei. Wachtmeister erzählt, dass er mal Probleme mit einer Transkriptomanalytik von Mykoplasmen hatte, die humane Wirtszellen infiziert hatten. Elena Buena Atienza vom Sequenzierzentrum in Tübingen berichtet, dass sie vor allem mit älteren Proben große Schwierigkeiten gehabt habe, lange Sequenzen zu erhalten – vermutlich, weil die DNA schon dabei war zu degradieren. „Frische humane DNA macht die geringsten Probleme“, sagt die Forscherin.

Was kostet der Spaß?

Werfen wir noch einen Blick auf die Kosten. Ossowski lässt uns in die Preisgestaltung der Firmen blicken. Illumina habe Fixpreise, egal welche Mengen man bestelle. Dagegen orientiere sich der Preis der Flow Cells von ONT an den jährlichen Bestellmengen. Wie viel die Sequenzierung pro Base kostet, hängt auch vom Durchsatz der Maschinen ab. Illumina sei immer noch am günstigsten, die HiFi-Reads (CCS) mit PacBio am teuersten. Letztere kosten etwa viermal so viel wie Illumina. Die Nanoporen-Sequenzierung siedle sich von den Kosten her im Mittelfeld an, etwa gleich viel koste die CLR-Sequenzierung von PacBio. „Der Kunde muss bestimmen, was er sequenzieren will und wie viel Geld er dafür ausgeben kann oder möchte“, so Ossowski.

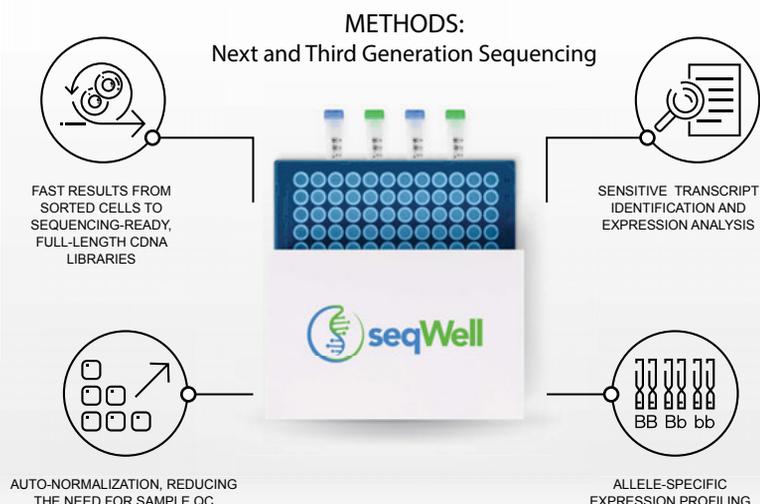
Schließlich fragten wir unsere Gesprächspartner nicht nur nach Technologien und Kos-

Prepare yourself to discover the true power of sample multiplexing in a wide range of applications!

With Scalable true multiplexing, plexWell™ library prep kits enables you to prepare NGS libraries in the hundreds or even thousands of samples. Gain access to the intimate details of your samples and work more efficiently by reducing your hands-on time.

Visit Cytana.com and learn how we bring efficiency to your Next and Third Generation Sequencing workflows.

CYTENA
A BICO COMPANY



ten, sondern auch nach ihren spannendsten aktuellen Sequenzierprojekten.

Ossowski: „Wir sequenzieren natürlich aktuell viel SARS-CoV-2, aber auch Transkriptome von Infizierten, die entweder schwere oder nur sehr leichte Symptome haben, um Faktoren zu identifizieren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen. Eine zweite Arbeit dazu wird bald publiziert werden. Ein weiteres spannendes Projekt ist die Sequenzierung beider humaner Haplotypen, also der Genome von Kindern und ihrer beiden Eltern. Das wird sicher hilfreich sein für die Identifizierung regulatorischer und kausaler Varianten von Genen, die Erkrankungen auslösen.“

Wachtmeister: „Für Kollegen des Leibniz-Instituts für Umweltmedizinische Forschung untersuchten wir Transkriptom-Analysen von *C. elegans*, die verschiedenen Konzentrationen von Nanopartikeln ausgesetzt wurden. Ziel der Forschung ist die Analyse einer umweltinduzierten neuronalen Alterung.“

Lautwein: „Wir haben für Forscher in Bielefeld die Transkriptome von jungen Bussarden sequenziert. Die Jungvögel sind oft von

Parasiten befallen, auch solchen, die dem Malariaerreger ähnlich sind. Wir versuchen nun herauszufinden, wie die Immunsysteme auf Infektionen reagieren.“

Schlöter: „Wir möchten Landwirtschaft nachhaltiger gestalten. Dazu soll das genetische Potenzial des Bodenmikrobioms viel mehr genutzt werden, um Pflanzenwachstum zu unterstützen und damit den Einsatz von Düngern und chemischen Pflanzenschutzmitteln zu reduzieren. So suchen wir zum Beispiel nach Mikroorganismen, die der Sommergerste helfen, Trockenstress besser zu tolerieren. Wichtig ist hierbei einerseits zu verstehen, wie es der Landwirt schafft, auf seinem Acker eine möglichst hohe mikrobielle Diversität zu erhalten, und andererseits, wie die Pflanze ihr Mikrobiom aus der Vielzahl an Bodenmikroorganismen auswählt und rekrutiert. Schaffen wir es, Pflanzenproduktion nachhaltiger zu gestalten, so hat das sicherlich positive Wirkungen auf andere Ökosystem-Dienstleistungen von Böden, die größtenteils ebenso von Mikroorganismen katalysiert werden – wie zum Beispiel Kohlenstoffspeicherung oder Abbau

von Schadstoffen und damit dem Erhalt sauberen Grundwassers.“

Stein: „In Sachen Gerste konzentrieren wir uns auf die Analyse der Diversität. Einerseits das Pan-Genom der Kulturgerste, wofür wir bis Jahresende circa dreißig weitere Genome, zusätzlich zu den zwanzig bereits publizierten, entschlüsselt haben werden. Darüber hinaus beschäftigen wir uns aber auch mit dem Pan-Genom des Genus *Hordeum*. Am IPK sequenzieren wir bereits *Hordeum bulbosum*, eine Wildgerste aus dem Mittelmeerraum, die sich gerade so eben noch mit moderner Gerste kreuzen lässt und damit eine gute Ressource für Resistenzen gegen Pathogene und Trockenheit ist. In weiteren Kooperationen sollen Genomsequenzen aller *Hordeum*-Spezies entschlüsselt werden. Martin Mascher sequenziert zum Beispiel am IPK salztolerante südamerikanische Wildgersten; Maria von Korff an der Uni Düsseldorf/CEPLAS interessiert sich für mehrjährige Wildgersten. Ich bin sicher, dass wir viele wertvolle Informationen für Forschung und Züchtung in diesen Genomen finden werden.“ Karin Hollricher



Find the impossible

Expand the realms of your research with BD Multiomics

The BD Multiomics portfolio represents a complete, end-to-end workflow for the analysis of single-cells. Comprised of multicolour flow cytometry, BD Rhapsody™, BD® AbSeq and SeqGeq™ data analysis, this solution provides unprecedented insights into protein profiling and gene expression in single cells.

Begin your discovery at bd.com/multiomics

BD, the BD Logo, Rhapsody and SeqGeq are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. © 2021 BD. All rights reserved.



• share with a friend •



• share with a friend •



Zusammenfassung aktueller Sequenziertechniken

In aller Kürze: Illumina

Illumina dominiert mit etwa achtzig Prozent den weltweiten Sequenziermarkt, in den USA liegt der Anteil noch etwas höher. Illumina-Sequenzierer lesen 50 bis 300 bp lange Fragmente (Short Reads). Dafür werden die Einzelstrang-Fragmente an beiden Enden mit jeweils unterschiedlichen Adaptoren versehen, die als Sequenzierprimer und zur Fixierung auf dem Chip dienen. Die Fragmente werden auf Flow Cells über Brücken-PCR vervielfältigt, wodurch Cluster mit identischen Fragmenten entstehen. Die Sequenzierung folgt dem Prinzip des Sequencing by Synthesis (SBS) mit fluoreszenzmarkierten Terminator-Nukleotiden. Wird das passende Nukleotid eingebaut, bricht die Synthese ab, die Fluoreszenzsignale werden optisch ausgelesen, die Terminatorgruppe entfernt, und es geht in die zweite Runde.

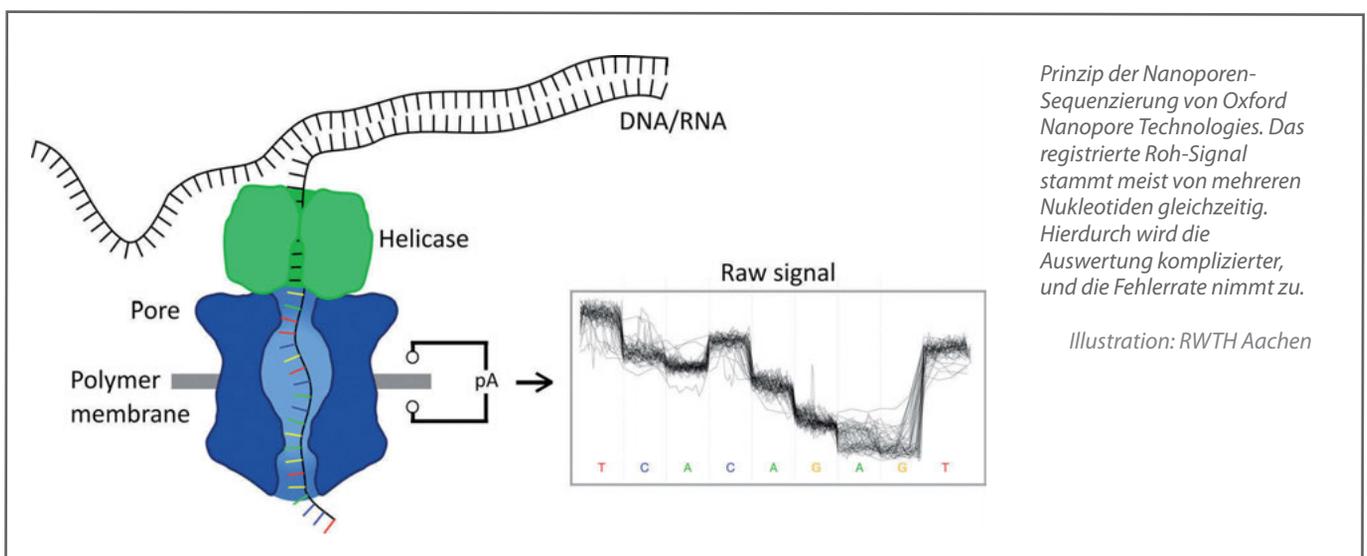
Auf diese Weise können Abermillionen DNA-Cluster pro Flow Cell parallel sequenziert werden. Nacheinander werden beide DNA-Stränge sequenziert, bestenfalls durchgehend. Doch auch wenn ein Stück fehlt, weiß man, dass sie benachbart sein müssen. Diese sogenannte Paired-End-Sequenzierung erleichtert die Auswertung und erhöht die Genauigkeit der Daten. Lücken, die durch lange Strecken repetitiver DNA entstehen können, lassen sich damit aber nicht schließen.

Zu Beginn arbeitete Illumina mit vier Fluorophoren. In der neuen Geräte-Generation reichen jedoch ein oder zwei

Farbstoffe, die statt vier nur zwei Bilder liefern. Bei der 2-Kanal-SBS-Sequenzierung wird zum Beispiel Thymin (T) mit einem grünen und Cytosin (C) mit einem roten Fluorophor markiert. Adenin (A) erhält beide Farbstoffe, Guanin (G) wird nicht markiert. Auf dem Kanal, der rot detektiert, leuchtet also A und C, auf dem grünen Kanal A und T. Leuchtet gar nichts, wurde G eingebaut. Die 1-Kanal-Chemie arbeitet nur mit einem grünen Fluorophor. G wird nicht markiert, T und A fluoreszieren grün (erstes Bild). Das Fluorophor von A lässt sich wieder abspalten, diese Reaktion kann man auf dem zweiten Bild sehen, hier wäre A dann dunkel. C trägt einen Adapter für das Fluorophor. Gibt man den Farbstoff nach dem ersten Bild hinzu, leuchtet C auf.

Im Nahfeld: PacBio

PacBios PCR-freie Technologie zur Sequenzierung sehr langer DNA- oder mRNA-Moleküle basiert auf der sogenannten Single-Molecule-Real-Time (SMRT)-Sequenzierung – einer Variante des SBS-Verfahrens. An einer einzelnen SMRT-Zelle können die Sequenzen von Millionen Molekülen gleichzeitig analysiert werden. Diese Sequenziertechnik wurde von Jonas Korlach und seinen Mitstreitern an der Cornell Uni-





versity Ende der Neunzigerjahre entwickelt (Science 323: 133-8). Seit 2011 wird sie von der US-Firma PacBio vertrieben und weiterentwickelt, die Korlachs Laborkollege und Mitentwickler der SMRT-Technik Stephen Turner 2003 gründete.

Für die SMRT-Sequenzierung wird sehr hochmolekulare DNA auf einen Chip gegeben, auf dem sich Millionen winziger Vertiefungen befinden, in denen jeweils ein einzelnes Molekül DNA-Polymerase untergebracht ist. Jede Polymerase „greift“ sich ein DNA-Molekül und synthetisiert einen neuen Strang. Immer wenn sie ein fluoreszenzmarkiertes Nukleotid an den neuen Strang heftet, entsteht ein Lichtsignal. Die fortlaufende Inkorporation neuer Nukleotide wird in Echtzeit optisch verfolgt, indem die Signale im sogenannten evaneszenten Feld (dem Nahfeld) direkt unterhalb der Probe mit speziellen Wellenleitern detektiert werden. Dieser Modus, mit dem man über 50 kb am Stück sequenzieren kann, wird als Continuous Long Read (CLR) Sequencing bezeichnet.

PacBio offeriert aber auch einen zweiten Modus: Bei diesem werden die DNA-Moleküle zunächst mithilfe von Adaptern zirkularisiert. Jede Polymerase kann das ringförmige Template durchlaufen und an jedem Molekül mehrfach neue Stränge synthetisieren. Diese Technik nennt PacBio Circular Consensus Sequencing (CCS) oder auch HiFi-Reads. Mit ihr lassen sich zwar nur wenige Kilobasen lange Fragmente sequenzieren, man erhält aber genauere Reads als mit der CLR-Methode, denn die Fehler werden durch das mehrfache Lesen derselben Sequenz ausgemerzt. In beiden Modi beschränkt die Lebensdauer der Polymerase die Gesamtlänge der maximalen Sequenz. Übrigens: Illumina wollte PacBio 2018 für etwas mehr als eine Milliarde US-Dollar übernehmen. Den Deal untersagte aber die US-Wettbewerbsbehörde (Federal Trade Commission) Ende 2019, weil Illumina damit einen Mitbewerber eliminieren und sein Monopol auf dem US-Markt weiter ausbauen würde.

Im Kanal: Oxford Nanopore Technologies (ONT)

Die verrückt anmutende Idee, Nukleinsäuren in einem biologischen Kanal (Nanopore) ohne Amplifikation und Neusynthese und – im Falle von RNA – ohne reverse Transkription zu sequenzieren, hatten unabhängig voneinander verschiedene Forscher Ende der Achtziger- beziehungsweise Anfang der Neunzigerjahre. Ausgangsmaterial für die Nanoporen-Sequenzierung sind lange doppelsträngige (ds)DNA-Fragmente, deren Enden zunächst mit einer Helicase verknüpft werden. Die DNA wird danach auf eine nicht-leitende Membran aufgetragen, deren Nanoporen jeweils mit Elektroden an einen Sensor-Chip angeschlossen sind. Liegt an der Membran eine Spannung an, kann der Strom nur durch die Nanoporen fließen. Im elektrischen Feld bewegen sich auch die DNA-Stränge in Richtung Nanoporen, an die sie über die Helicase andocken. Die Helicase entwindet den Doppelstrang und schleust einen Einzelstrang in die Nanopore. Beim Tunneln der Nanopore verändert dieser den Ionenfluss im Kanal auf eine Weise, die spezifisch ist für jedes der vier Nukleotide. Die hierdurch induzierten individuellen Spannungsänderungen werden gemessen und in DNA-Sequenzen umgewandelt.

Die Nanoporen-Sequenzierung ermöglicht extrem lange Reads – ONTs Rekord liegt derzeit bei über 4 Mb. Es sollten allerdings viele Jahre ins Land ziehen, bis das erste Instrument auf den Markt kam – schön nachzulesen in einem Review (Nat. Biotechnol. 34: 518-24). 2015 demonstrierte ONT die Leistungsfähigkeit seines MinION-Sequenzierers mit der De-novo-Sequenzierung eines E.-coli-Genoms: Es war zu 99,5 Prozent korrekt im Vergleich zu publizierten Referenzen. Forscher setzen Mini-Nanoporen-Sequenzierer häufig in Feldstudien ein, etwa bei Ebola-Ausbrüchen in Afrika, oder auch zur Analyse von SARS-CoV-2.



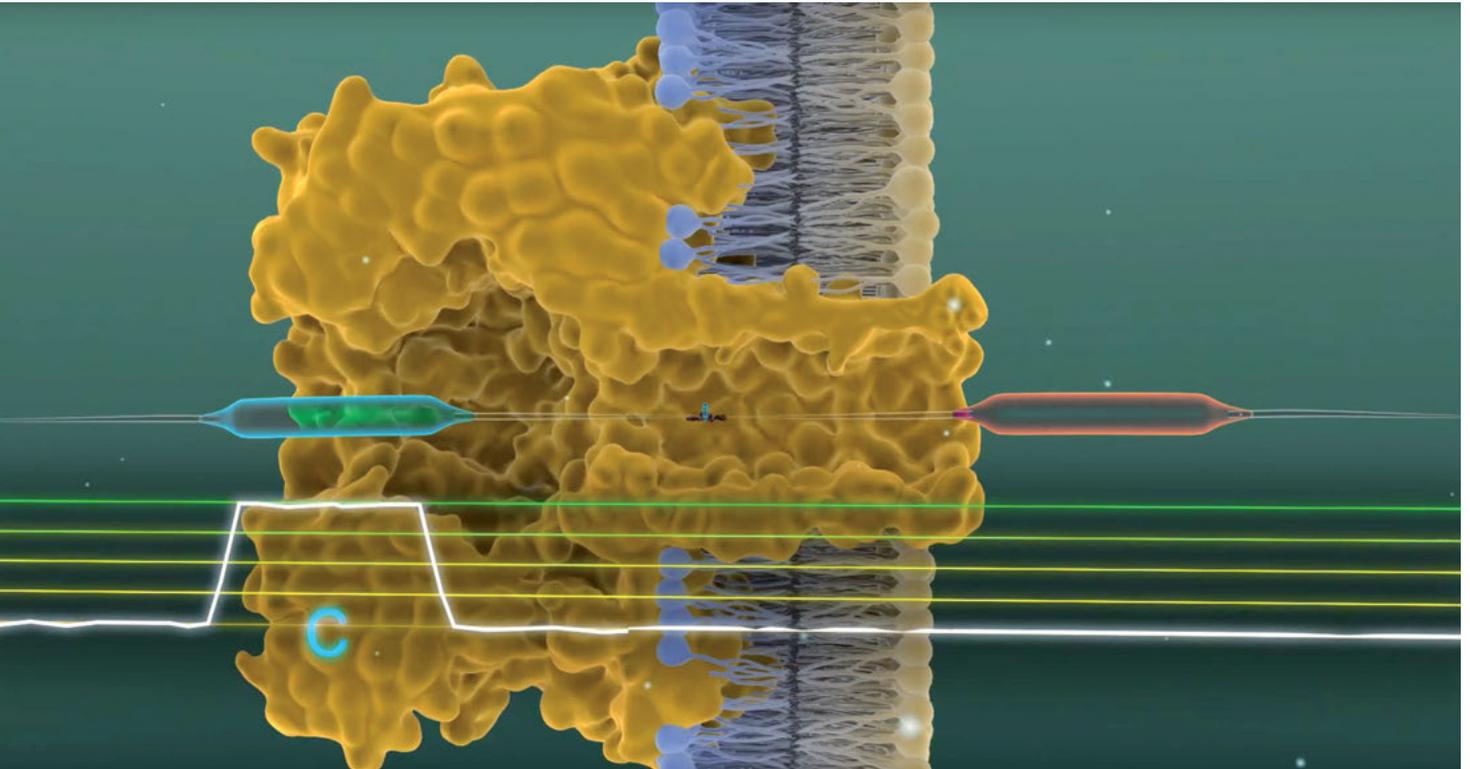
So flexibel wie noch nie...

Kapillarelektrophorese auf Ihrem Labortisch

Das neue, kompakte CE-Gerät mit 4 Kapillaren für Fragment/STR-Analyse und Sanger-Sequenzierung



www.promega.com/spectrum-compact



Mithilfe sogenannter expandable NTPs wird bei Roches Nanoporen-Technologie eine Kopie (Xpandomer) des Originalstrangs hergestellt. Die Nukleotide liegen in dieser viel weiter auseinander als in dem ursprünglichen DNA-Strang. Schlängelt sich das Xpandomer durch die Membran, befindet sich immer nur ein einzelnes Nukleotid in der Nanopore und liefert ein eindeutiges Signal.

Illustration: Stratos Genomics

ONTs Nanoporen-Technologie ist aber noch fehleranfällig, weil Informationen über einzelne Basen verloren gehen können. Daher gehören Deletionen zu den häufigsten Fehlern, die beim Nanoporen-Sequenzieren entstehen. Ein vielleicht noch größeres Problem ist, dass mehrere Nukleotide zu einem Spannungssignal beitragen können. Man kann dies zwar mithilfe klug gestalteter Software herausrechnen – aber nur, wenn keine längeren Sequenzen gleicher Nukleotide vorliegen. Im Mai verkündete ONT, die Sequenzierqualität mit einer verbesserten Chemie steigern zu können. Die Duplex-Sequenzierung soll die Fehlerrate ebenfalls weiter reduzieren. Bei dieser wird der komplementäre Strang direkt nach dem Template-Strang sequenziert.

Neben ONT entwickeln auch andere Firmen, beispielsweise das in San Francisco beheimatete Start-up Quantapore, Nanoporen-Sequenzierer. Und auch der Pharma-Riese Roche will nach dem offensichtlichen Misserfolg mit der 2014 übernommenen Nanoporen-Firma Genia Technologies endlich einen Fuß in das vielversprechende Geschäft mit Nanoporen-Sequenzierern bringen. 2020 erwarb Roche dafür die US-Firma Stratos Genomics, die das sogenannte Sequencing-by-eXpansion (SBX)-Verfahren erfand. Bei diesem wird der Abstand zwischen zwei Basen künstlich verlängert, um zu verhindern, dass mehrere Nukleotide gleichzeitig ein einzelnes Signal liefern. Hierzu wird der originale DNA-Strang mithilfe von vier sogenann-

ten expandable NTPs (X-NTPs) kopiert, die jeweils zu einem der natürlichen Nukleotide passen. Jedes einzelne X-NTP ist mit einem schlauchförmigen Molekül verbunden, das wie ein kleiner Fallschirm an ihm hängt. Binden die X-NTPs an die korrespondierende Nukleinbase des Originalstrangs, werden sie von einer speziellen Polymerase zu einem Xpandomer verknüpft. In diesem ist der Abstand zwischen den einzelnen Nukleotiden durch die schlauchförmig dazwischenhängenden Moleküle viel weiter als in der Original-DNA. Durch die größere physikalische Distanz zwischen zwei Xpandomer-Basen schlüpfen diese einzeln durch die Nanopore und liefern ein genaueres und weniger fehlerhaftes Signal – so ist zumindest der Plan. Anfragen zum gegenwärtigen Stand des SBX-Projekts wurden von Roche bis zum Redaktionsschluss nicht beantwortet.

Im elektrischen Feld: Genapsys

Genapsys ist ein Newcomer im hart umkämpften Sequenziermarkt. Das erste Paper, in dem die Sequenzier-Methode der US-Firma beschrieben wird, ist noch nicht evaluiert (bioRxiv, doi: 10.1101/604553). Die Geräte des 2010 gegründeten Start-ups kann man aber bereits kaufen.

Die Technik basiert auf der Sequenzierung klonaler, an Beads vermehrten DNA-Fragmenten. Das Verfahren ähnelt älteren Technologien, etwa 454 und Ion Torrent. Im Gegensatz zu diesen werden die Kügelchen aber nicht in echten Vertiefungen abgelegt, sondern in „virtuellen“: Sie werden magnetisch „fixiert“, und die Reagenzien werden mittels eines elektrischen Felds dorthin gebracht, wo man sie benötigt.

Wie das genau funktioniert, wird im Preprint nicht erklärt, da müsste man sich vermutlich durch die Patentschriften durchquälen. Auch die Detektion der Nukleinbasen funktioniert elektronisch. Genapsys verwendet hierzu CMOS-Chips mit mehreren Millionen einzelner Sensoren, die jeweils die Reaktion an einem einzelnen Kügelchen als Änderung des elektrischen Widerstandes detektieren, die von der Art des eingebauten Nukleotids abhängt. In dem bioRxiv-Preprint des Genapsys-Gründers Hesaam Esfandyarpou und seinen Kollegen heißt es, die Plattform könne 1,5 Gigabasen pro Lauf generieren und lese Short Reads von maximal 175 bp. Das kleine tragbare Gerät soll knapp 10.000 US-Dollar kosten. Es ist für gezieltes Sequenzieren (einer Region, eines kleineren Abschnitts eines Genoms in Diagnostik und im Labor), zur Untersuchung kleiner Genome (Mikroorganismen) und für die Transkriptomanalyse (Sequenzierung von RNA-Populationen) gedacht. Im Mai erzielte die Firma mit der dritten Finanzierungsrunde siebzig Millionen US-Dollar.

In der optischen Karte: Bionano Genomics

Das Optical Mapping von Bionano Genomics ist eigentlich keine neue Sequenzierertechnologie – es ist eher eine Art Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), also eine mit optischen Mitteln sichtbar gemachte Hybridisierung. Aber die Technik hilft, Fragmente von de novo sequenzierten Genomen anzuordnen und Strukturvarianten zu identifizieren. Insofern unterstützt Optical Mapping die Sequenzierung von Genomen. 2012 beschrieben Forscher der University of California San Diego und von Bionano Genomics das Prinzip der optischen Mapping-Technologie im Hochdurchsatz-Verfahren (Nat. Biotech. 30: 771-6). Bei diesem hybridisiert man hochmolekulare über 150 kb lange DNA-Moleküle mit markierten Oligos, deren komplementäre Sequenzen über das gesamte Genom verteilt sind und sehr häufig vorkommen. Bionano Genomics verwendet ein sechs Basenpaare langes Motiv, das 15-mal pro 100 kb vorhanden ist. Diese DNA-Mixtur gibt man auf Flow Chips, in die winzige Kanäle mit einem Durchmesser von 45 Nanometern eingätzt sind. In jeden Kanal kann sich jeweils nur ein DNA-Molekül der Länge nach einfädeln – die Moleküle können sich nicht zurückfalten, dafür sind die Kanäle zu eng.

Das Fluoreszenz-Muster wird optisch ausgelesen und ähnelt einem Barcode. Anhand dieses Barcodes lassen sich die Positionen neuer DNA-Fragmente identifizieren. Vergleichende Analysen, etwa der DNA von erkrankten Kindern und ihren Eltern oder ein Vergleich mit vorhandenen Genomsequenzen identifizieren größere Strukturvarianten wie Deletionen, Insertionen, Inversionen und Translokationen. Mehrere Proof-of-Principle-Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich mit der Technik molekulare Veränderungen als Ursache für Erkrankungen erkennen lassen. Ein entsprechendes Experiment dauert nach Firmenangabe nicht einmal vier Tage – vorausgesetzt man beherrscht die Technologie. Anscheinend ist die Präparation der DNA nicht trivial. Aber Übung macht bekanntlich ja den Meister. Auf seiner Webseite stellt Bionano Genomics viele Vorträge und auch neueste und wichtige Publikationen zur Verfügung, die die Technologie genauer erläutern und ihre Verwendung erklären.

-KH-



Research & Pharma Solutions

**YOUR SCIENCE.
OUR SEQUENCERS.**

- ✦ NextGen Sequencing Service
- ✦ Exome
- ✦ Transcriptome
- ✦ Genome
- ✦ Ready to Load Sequencing
- ✦ Customized Projects

Power your studies with NGS.
Outstanding service, reliable and
rapid turnaround times.

CeGaT GmbH

Research & Pharma Solutions
Paul-Ehrlich-Str. 23
72076 Tübingen
Germany

+49 7071 56544-333
rps@cegat.com





NEULICH AN DER BENCH (205): DIAGNOSTIK-PLATTFORM LEOPARD

LEOPARD jagt RNA

Die Entdeckung ist bahnbrechend: Das prokaryotische Immunsystem CRISPR-Cas9 reagiert nicht nur auf die im CRISPR-Archiv hinterlegten Virus- und Plasmidsequenzen früherer Infektionen. Was dies für die mikrobielle Biologie bedeutet, ist unklar – dem molekularbiologischen Werkzeugkasten eröffnet sie indes ungeahnte Möglichkeiten.

Die CRISPR-basierte Diagnostik verwendet von den etwa vierzig bekannten Cas-Proteinfamilien meist nur die Endonukleasen Cas12 und Cas13. „Werden diese durch eine Erkennungssequenz aktiviert, zerkleinern sie jegliche anwesende Nukleinsäure unabhängig von deren Basenfolge – einzelstränge DNA im Fall von Cas12, RNA im Fall von Cas13“, erklärt Chase Beisel, Gruppenleiter am Würzburger Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI). „Weil auch unspezifische Reporter-Nukleinsäuren Opfer der Endonukleasen werden und das Detektionssignal amplifizieren, lassen sich winzige Mengen einer Probe nachweisen.“ Die vor zehn Jahren zuerst be-

schriebene CRISPR-Endonuklease Cas9 kann dagegen nur ein einziges Zielmolekül prozessieren – und bindet dieses auch nach dem Zerschneiden der Erkennungssequenz.

Kein Multiplexing

„Auf der anderen Seite lassen sich CRISPR-Cas12/13-Systeme nicht ohne Weiteres multiplexen“, fährt Beisel fort. „Da nicht auf die auslösende Erkennungssequenz rückgeschlossen werden kann, braucht im Diagnostikfall jede Probe ein eigenes Reaktionsgefäß.“ Das ist bei Cas9 anders – da es nur seine spezifische Erkennungssequenz schneidet,

lassen sich mehrere Proben gleichzeitig im selben Diagnostikröhrchen detektieren.

CRISPR-Cas-Systeme finden sich in einem Drittel aller Bakterien und drei Viertel aller Archaeen. Ihre Erkennungssequenzen haben sie allesamt im CRISPR-Lokus hinterlegt – dem Genomabschnitt, der neben den Cas-Genen auch die Überbleibsel viraler Infektionen archiviert. Letztere sind dort in Form von 18 bis 30 Nukleotiden langen, als Spacer bezeichneten DNA-Abschnitten codiert und wechseln sich mit konservierten Wiederholungseinheiten ähnlicher Länge ab. Im Fall einer Re-Infektion werden je ein Spacer plus benachbarter Repeat zu einer CRISPR-assozii-



Cynthia Sharma und Chase Beisel entdeckten, dass die CRISPR-Nuklease Cas9 nicht nur von Guide-RNAs des bakteriellen Immunsystems zu ihren Zielsequenzen geführt wird, sondern auch von zellulären mRNAs – wenn man diese geschickt designt. Aufbauend auf diesem Wissen entwickelten ihre Arbeitsgruppen die CRISPR-Cas9-basierte Diagnostik-Plattform LEOPARD

Fotos: HIRI, Hilde Merkert

ierten RNA (crRNA) prozessiert. Diese crRNA ist es, die die prokaryotische Immunabwehr zum Eindringling führt, indem ihr Spacer fremdes genetisches Material wiedererkennt, während ihr Repeat das eigentliche Schneidewerkzeug Cas9 bindet – wenn auch nicht auf direktem Weg.

Denn für die Prozessierung der Cas9-assoziierten crRNA ist im Gegensatz zu den Cas12- und Cas13-Systemen eine weitere RNA notwendig – die trans-activating RNA (tracrRNA). Sie verfügt ebenfalls über Wiederholungseinheiten, die ihrerseits komplementär zu Repeats der crRNA sind. Erst wenn Cas9 eine Haarnadelstruktur der tracrRNA bindet, wird der Ribonukleoproteinkomplex aus Cas9 und crRNA-Repeat/tracrRNA-Anti-Repeat-Duplex durch die Ribonuklease RNase III in seine reife Form gestutzt. Letztendlich entscheidet dann der Spacer des crRNA-tracrRNA-Doppelstrangs, welche Nukleinsäuresequenz eines Eindringlings geschnitten wird.

Alle bekannten crRNA und tracrRNA entstammen dem CRISPR-Archiv. Doch können auch andere RNAs Cas9 zu ihren Zielen leiten?

Das war eine der Fragen, die Chase Beisel von der North Carolina State University 2018 an die Universität Würzburg mitbrachte. In dessen hebt der W3-Professor hervor: „Unser Projekt entstammt dem Labor meiner langjährigen Kooperationspartnerin Cynthia Sharma [ebenfalls an der Uni Würzburg]. Seit vielen Jahren studiert ihre Gruppe RNA-Regulatoren verschiedener Krankheitserreger von Lebensmitteln wie zum Beispiel *Campylobacter jejuni*. 2018 hatten wir mittels RNA-Immunopräzipitation und -Sequenzierung (RIP-seq) erkannt, dass *C. jejuni* Cas9 nicht nur doppelsträngige DNA stilllegt, sondern auch einzelsträngige RNA schneidet.“

Welche endogenen RNAs mochte es wohl prozessieren?

Interessantes Sequenzmotiv

Auf der Suche nach einer Antwort spürten die Arbeitsgruppen von Beisel und Sharma in den letzten drei Jahren 205 weitere RNAs auf, die an *C. jejuni* Cas9 binden und nicht den crRNA- und tracrRNA-Loki des CRISPR-Archivs von *C. jejuni* entstammen.

Dann kam die Überraschung. Unter den sequenzierten RNAs fanden sich zwei Sequenzmotive: ein 13-Nukleotid-Abschnitt mit Komplementarität zur crRNA und ein 21-Nukleotid-Abschnitt mit Komplementarität zum tracrRNA-Anti-Repeat. Das erste Motiv verblüfft nicht. Schließlich ist es der Job von crRNAs, potenziell gefährliche Nukleinsäuren aufzuspüren. Über das zweite Sequenzmotiv hybridisierte die tracrRNA allerdings nicht mit konservierten crRNAs, sondern mit wirtseige-

nen mRNAs. Cas9 bindet also tatsächlich auch RNA-Sequenzen, die nicht im CRISPR-Archiv hinterlegt sind.

„Unsere Folgefrage auf diese Entdeckung war so einfach wie weitreichend“, freut sich Beisel noch immer: „Wenn Cas9 mRNA als crRNA akzeptiert, schneidet es auch dessen DNA-Sequenz?“

Nicht-kanonische Leit-RNA

In einem ersten Schritt identifizierten die Infektionsgenetiker acht mRNA-Fragmente, die besonders gut mit den tracrRNA-Anti-Repeats hybridisierten. In einem *In-vitro*-Transaktionssystem untersuchten sie dann, ob diese mRNA als nicht-kanonische crRNA (ncrRNA) *C. jejuni* Cas9 veranlassen, GFP-Reportergene zu zerschneiden. Drei der acht mRNAs verringerten die GFP-Fluoreszenz tatsächlich um mehr als das Zweifache. Zwar reduzierten Original-crRNAs die GFP-Fluoreszenz um das Fünffache. Aber wenn die Würzburger die ncrRNA mutierten, die Sequenz des tracrRNA-Anti-Repeats durcheinanderbrachten oder anstelle von Cas9 die Cas12-Endonuklease hinzugaben, änderte sich das Fluoreszenzsignal nicht.

Warum die anderen fünf mRNAs Cas9 nicht als ncrRNA dienen, weiß Beisel nicht. Dennoch ist er zuversichtlich: „Auch das Design von Guide-RNA für Cas12 und Cas13 ist selbst mit maschinellen Lernalgorithmen noch eine Herausforderung. Wichtig ist, dass wir den Fuß in der Tür haben. Von Tag zu Tag verstehen wir besser, welche zellulären RNAs die tracrRNA als ncrRNA akzeptiert.“

Das brachte die Würzburger Arbeitsgruppen auf eine weitere Idee, erinnert sich Beisel: „Die tracrRNA dient Cas9 als eine Art Adapter. Wenn sie es ist, die entscheidet, welche Ziel-DNA die Endonuklease per crRNA erkennt, könnte sich eine umprogrammierte tracrRNA einer beliebigen zellulären RNA als ncrRNA bedienen?“

Falls ja, wäre die CRISPR-Cas9-Maschinerie auf jegliche DNA-Zielsequenz ansetzbar.

Sicher ließe sich der tracrRNA-Anti-Repeat mutieren, um eine beliebige mRNA als ncrRNA gefügig zu machen. Doch würde *C. jejuni* Cas9 eine umprogrammierte tracrRNA akzeptieren, ohne seine enzymatische Funktion zu verlieren? Die Würzburger waren sich unsicher. Ihre einzigen Literaturhinweise stammten von einer orthologen Cas9 des Scharlachbakteriums *Streptococcus pyogenes*: Bleibt die Haarnadelstruktur in dessen Cas9-Guide-RNA erhalten, können Basen ausgewechselt werden.

Also achteten Beisels und Sharmas Arbeitsgruppen darauf, dass umprogrammierte tracrRNAs – sie bezeichnen sie als Rptr („Raptor“) – stets perfekte Doppelsträn-

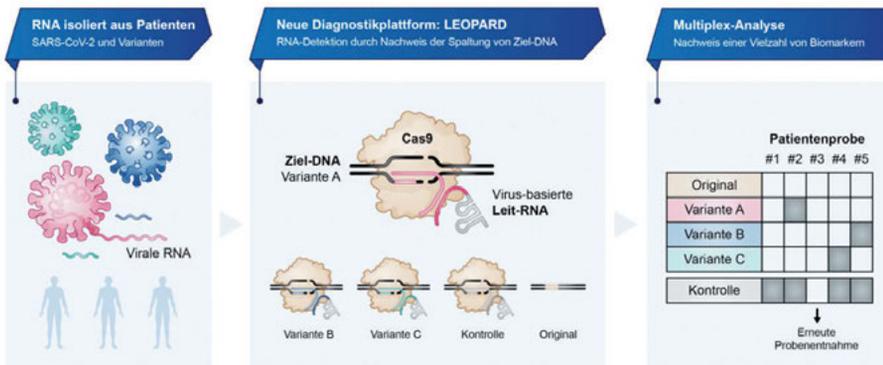
Wir haben was Du brauchst!



Mikrobiologie
Laborequipment
Zellbiologie
Biochemikalien
Laborchemikalien
Spezialchemikalien



www.neofroxx.com



Schema der SARS-CoV-2-Detektion mit der Diagnostik-Plattform LEOPARD

Illustration: HIRI, Sandy Westermann

ge mit mRNAs als ncrRNAs bildeten. Et voilà: Vier ihrer fünf Raptoren reduzierten die GFP-Fluoreszenz von Reportergenen stärker als crRNA-tracrRNA-Kontrollen. Mutierten sie die ncrRNA-Spacer, brachten die Rptr-Anti-Repeats durcheinander oder ersetzten Cas9 durch Cas12 waren die Fluoreszenzsignale dagegen nicht vermindert.

Funktionieren Raptoren neben *C. jejuni* Cas9 auch mit Endonukleasen anderer Bakterien? Auch die Antwort auf diese Frage ist ja. Mit *Streptococcus pyogenes* Cas9 und *Streptococcus thermophilus* Cas9 verringerten sogar alle zehn designten Rptr die GFP-Fluoreszenz von Reportergenen ebenso gut wie crRNA-tracrRNA-Kontrollen.

Beisel fasst zusammen: „Unsere Beobachtungen scheinen für ein breites Spektrum an tracrRNA und CRISPR-Cas9-Systemen gültig zu sein. Bleibt die Sekundärstruktur des mRNA-Rptr-Doppelstrangs erhalten und wird die Vorliebe von RNase III für AT-reiche Doppelstränge beachtet, lässt sich die DNA-Zielsequenz nahezu beliebig wählen.“

Beisel kam im Jahr 2011 als Assistent Professor im Department of Chemical and Biomolecular Engineering an der North Carolina State University erstmals mit RNA-basierten Immunsystemen von Prokaryoten in Berührung. Seitdem interessiert ihn vor allem ihr Einsatz zur Diagnose und Behandlung von Infektionserkrankungen. Es lag also auf der Hand, was Anfang 2020 zu tun war.

In zwei Monaten fertig

Binnen Monaten entwickelten die Arbeitsgruppen der Würzburger einen CRISPR-Cas9-Rptr-basierten Diagnostik-Test, der mehrere Biomarker inklusive Kontrollen im gleichen Teströhrchen unterscheiden kann. Getreu ihres Raubtier-Mottos taufte sie ihre Diagnostikplattform auf LEOPARD – Leveraging Engineered tracrRNAs and On-target DNAs for Parallel RNA Detection.

In den veröffentlichten Proof-of-principle-Experimenten unterscheidet die Plattform von Beisel und Co. zwischen RT-PCR-amplifizierten RNA-Fragmenten von neun Corona-

sowie Influenzavarianten – wohl gemerkt in einem einzigen Reaktionsgefäß (*Science*, doi: 10.1126/science.abe7106). Ihr Protokoll differenziert selbst zwischen Punktmutationen innerhalb eines Virus, wie sie für die D614G-Mutation im SARS-CoV-2-Spike-Protein demonstrierten.

Zusammenfassend erklärt Beisel: „LEOPARD lässt sich auf jede Virusvariante adaptieren. Der Trick besteht darin, die Sequenz des Anti-Repeats eines Rptr so zu justieren, dass sich die Basenunterschiede seiner Ziel-RNA widerspiegeln. Ich sehe keinen prinzipiellen Grund, nicht auch viele andere Krankheiten und Pathogene so zu diagnostizieren. Gleichzeitig kann LEOPARD anhand humaner RNA evaluieren, ob eine Probe korrekt genommen wurde. Gerade in Zeiten globaler Epidemien erleichtern solche Kontext-Informationen epidemiologische Entscheidungen.“

Noch beschränkte Probenzahl

Noch vertraut LEOPARD auf eine elektrophoretische Auftrennung geschnittener Zielsequenzen – entweder per konventionellem Agarosegel oder mikrofluidisch in einem Bioanalyzer. Mehr als ein Dutzend DNA-Proben lassen sich aus praktischen Gründen also noch nicht im selben Reaktionsgefäß auswerten. Dafür detektiert das gegenwärtige Protokoll attomolare RNA-Konzentrationen – das entspricht einzelnen SARS-CoV-2-Genomen. Und der LEOPARD jagt selbst in Gegenwart von einhundertmal mehr Fremd-RNA noch beutespezifisch.

Dass sich mit einer derartigen Sensitivität Patientenproben analysieren lassen, ist natürlich auch Beisel und Sharma bewusst. Deshalb nutzten sie die Möglichkeiten des Medizincampus der Universität Würzburg und evaluierten in einer ersten Studie neun RT-qPCR-klasifizierte, SARS-CoV-2-positive und -negative Nasenabstriche. LEOPARD fand Wildtyp- und D614G-SARS-CoV-2-RNA ausschließlich in positiven Proben, die mRNA von RNase P als Abstrichkontrolle in allen Proben, *C. jejuni*-mRNA in keiner. Bisher arbeitet die Diagnostik-Plattform also ohne falsch positive und falsch ne-

gative Treffer. Natürlich ist die statistische Aussagekraft von neun Proben eingeschränkt.

Hochskalierte Protokolle

Wie viele DNA-Proben LEOPARD gleichzeitig überprüfen kann, lässt Beisel offen: „Unsere gegenwärtigen Anstrengungen sind darauf ausgerichtet, alle Protokolle hochzuskalieren. Gelelektrophorese oder Bioanalyzer sind in einer klinischen Umgebung natürlich unpraktisch. Mit Mikroarrays oder Next Generation Sequencing ließen sich dagegen Hunderttausende DNA-Sequenzen simultan überprüfen. Auch sind Lateral-Flow-Assays denkbar, wie sie ja von CRISPR-Schnelltests bereits bekannt sind. So oder so stellt eine parallele Diagnose Hunderte DNA-Sequenzen einen enormen Fortschritt in der Diagnostik dar.“

Trotz dieser vielversprechenden Aussichten hält die Zukunft Herausforderungen für Beisel bereit: „LEOPARD muss schneller werden“, erklärt er. „Unser aktuelles Protokoll benötigt einen halben Tag. Doch erst wenn zwischen Probenentnahme und Ergebnis nur Minuten verstreichen, wäre das revolutionär. Einerseits müssen wir dafür eine extraktionsfreie Methode entwickeln, um Proben für LEOPARD vorzubereiten. Für einen portablen Test müssen wir außerdem unsere Multiplex-Detektion mit Amplifikationsmethoden wie Recombinase Polymerase Amplifikation (RPA) oder Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) kombinieren. Oder wir amplifizieren unser Detektionssignal über tracrRNA-abhängige Cas12-Nukleasen. Mal sehen, was am besten funktioniert.“

Um danach einen kommerziellen Diagnostiktest zu etablieren, ist eine universitäre Ausgründung für Beisel die zukunftsreichste Möglichkeit. Ihr Spin-off-Potenzial bestätigte bereits das Bayerische Staatsministerium mit einem Medical Valley Award. Und auch die BMBF-Fördermaßnahme GO-Bio Initial unterstützt sie darin, CRISPR-Cas9 ans Patientenbett zu bringen. Viel Erfolg!

Henrik Müller

ZU DEM ARTIKEL „ICH KENNE DA EINEN TRICK... DER SUPERBUFFER“

(LJ 5/2021, S. 64)



Wer große Meister kopiert, erweist ihnen Ehre (Kong Fuzi)

In Laborjournal 5/21 schilderten Tanja Karl und Gertie Janneke Oostingh von der FH Salzburg ihre positiven Elektrophorese-Erfahrungen mit dem sogenannten SuperBuffer. Was die beiden nicht wussten: Der SuperBuffer ist ein Plagiat. Der regelmäßige Laborjournal-Leser Axel Pagenstecher stellt die Sache in dem nachfolgenden Artikel richtig. In einem weiteren Leserbrief erklärt Christoph Heller die Grundlagen der DNA-Elektrophorese.

Stellen Sie sich vor, es ist (je nach Ihrer Veranlagung) Spätnachmittag, Abend oder Nacht. Der Restriktionsverdau oder die PCR ist gelaufen, jetzt nur noch ein analytischer Lauf im Agarosegel und dann geht's nach Ansetzen einer Downstream-Über-Nacht-Applikation in den Feierabend. Dumm nur, dass zwischen Ihnen und der Freizeit noch der Gel-Lauf steht, der – je nach Größe der zu trennenden Fragmente – auch mal eine Stunde dauern kann. Doch Rettung naht! Ist es eine Zeitmaschine? Ist es eine Anomalie der Minkowski-Metrik? Nein, es ist der SuperBuffer (SB).

Falls Ihnen als treue Leser der Tipps und Tricks des *Laborjournals* der SuperBuffer bekannt vorkommt, liegen Sie richtig: Über den SuperBuffer haben Sie bereits in der *Laborjournal*-Ausgabe 5/2021 auf Seite 64 lesen können. Die Salzburger Autoren beschrieben dort einen Natrium-Borat-Puffer, der eine Reihe von Vorteilen hat – unter anderem ermöglicht er eine schnelle Auftrennung in zehn bis zwanzig Minuten bei guter Bandenschärfe. Zitiert wurde die Methode einer chinesischen Gruppe (Zhang *et al.*), die 2014 publiziert wurde (*Gene* 487: 72-74). Bei der Lektüre dieses Tipps- und Tricks-Artikels ging es mir genau wie Ihnen beim Lesen obiger Einleitung: Das kenn ich doch!

In guter konfuzianischer Tradition (siehe Überschrift) hatten die chinesischen Autoren die bereits 2004 in *Biotechniques* erschienene Arbeit von Jonathan Brody und Scott Kern von der Johns Hopkins University School of Medicine nachgekocht (*BioTechniques* 36: 214-16) – mit einer etwas verfremdeten Darstellungsweise der Mengen für die Pufferherstellung und einer Punkt für Punkt nachvollzogenen Darstellung der Ergebnisse mit diesem Puffer.

Das Sahnehäubchen zum Schluss ist der aufgepeppte Name des Puffers – so wird aus einem *boring* Sodium-Boric-Acid (SB)-Puffer



Wenn man frei nach Konfuzius, große DNA-Elektrophorese-Meister kopiert, um ihnen Ehre zu erweisen, sollte man sie in seinem eigenen Paper auch zitieren.

Foto: Pixabay

bei Brody und Kern der *marvelous* SuperBuffer (SB)-Puffer bei Zhang *et al.* In der Zusammenschau sind die Parallelen unübersehbar. Das Zhang-Paper ist also ein Beispiel schlechter wissenschaftlicher Tradition, beziehungsweise ein Plagiat ohne Angabe der originalen Publikation. Das ist unschön, verdienen Brody und Kern es doch, für ihre Arbeit geehrt, sprich zitiert zu werden.

Wir verwenden den Puffer der beiden seit 2004 für die meisten Agarose-Anwendungen. Wie oben betont und von Tanja Karl und Gertie Janneke Oostingh in LJ 5/21 dargestellt, können mit diesem System vor allem kleinere Fragmente bis zu 1.000 bp extrem schnell mit guter Auflösung aufgetrennt werden, weil die Erwärmung des SB-Gels deutlich geringer ist als in Tris-basierten Gelen (Brody und Kern haben das gemessen). Karl und Oostingh heben in ihrem Artikel nicht auf den Zusammenhang von Laufgeschwindigkeit und Temperatur ab, da sie TAE- und SB-Gele bei gleicher

Spannung laufen ließen und beide Gele am Ende unter 30 °C aufwiesen.

SB-Gele können allerdings bei deutlich höheren Spannungen, zum Beispiel 20 bis 25 V/cm, gefahren werden – und laufen dadurch deutlich schneller als Tris-basierte Gele, die bei derart hohen Spannungen im Zweifel schmelzen (Brody und Kern). Zudem kann der Puffer mehrfach verwendet werden, ohne merkliche Verschlechterung der Gel-Läufe. Brody und Kern zeigen in ihrer Publikation (Abb. 2), dass der Strom in SB-Gelen erst nach über drei Stunden merklich abnimmt, was auf eine Erschöpfung der Elektrolyte schließen lässt. In dieser Zeit kann man locker fünf und mehr Läufe á 20 Minuten unterbringen und hat noch Reserve.

Bei Fragmenten mit deutlich über 1 kbp, wie etwa linearisierten Plasmiden, fällt im SB-Puffersystem auf, dass Auflösung, Bandenschärfe und merkwürdigerweise auch die Übereinstimmung mit DNA-Leitern schlech-

ter sind als in TAE-Gelen. Für solche Auftrennungen verwenden wir bei speziellen Fragestellungen auch TAE-Gele.

Brody und Kern geben in ihrem Artikel eine Erklärungsmöglichkeit, wie TAE/TBE mit Tris als Kation schnelle Gel-Läufe verhindern: Während des Gel-Laufes mit Tris und EDTA kommt es zu einem raschen Anstieg des Stroms im Puffer, der wiederum eine Erhöhung der Temperatur im Gel bedingt (die zugeführte Leistung P ist das Produkt aus Spannung und Strom). Die Temperaturerhöhung ist unerwünscht, da sie zur Diffusion der Banden, Denaturierung und im Extremfall zum Schmelzen des Gels führen kann. Sie muss also durch Begrenzung der Spannung auf 5 bis 10 V/cm verhindert werden. Natrium als Kation mit Borat als Anion zeigt diesen Effekt in deutlich geringerem Umfang (Brody und Kern, Abb. 2), sodass mit dem SB-Puffer weit höhere Spannungen bei geringerem Temperaturanstieg und damit höhere Laufgeschwindigkeiten möglich sind.

Last but not least und für die Pfennigfuchser unter Ihnen relevant: Der SB-Puffer ermöglicht nicht nur eine Zeitersparnis – er ist auch deutlich billiger als TAE oder erst recht TBE. Die Kosten sinken weiter, wenn man den SB-Puffer mehrfach benutzt.

Und für die homozygoten Schotten oder Schwaben gibt es einen Trick, den ich vor zwanzig Jahren von einem indischen Postdoc gelernt habe: Auch die (analytischen!) Gele können mehrfach benutzt werden: Einfach nach Gebrauch zurück in den Erlenmeyer-Kolben, in der Mikrowelle wieder verflüssigen und danach neu gießen. Im Gel enthaltene DNA ist dann homogen verteilt und praktisch nicht mehr sichtbar. Der genaue Prozentsatz der Agarose ist hier durch Verdampfung etwas verändert, das macht nach unserer Erfahrung aber für Restriktionsanalysen oder Ähnliches nichts aus. Wiederverwendete Gele dürfen jedoch auf keinen Fall für präparative Anwendungen verwendet werden – Sie bekommen es sonst mit unkontrollierbaren Kontaminationen in Ihrem Bandenausschnitt zu tun.

Axel Pagenstecher

Axel Pagenstecher ist Direktor der Abteilung Neuropathologie am Universitätsklinikum Marburg

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt.

Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de (Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

ZU DEM ARTIKEL „ICH KENNE DA EINEN TRICK... DER SUPERBUFFER“
(LJ 5/2021, S. 64)

Altbekannte Grundlagen

Liebe Laborjournal-Redaktion,

bezugnehmend auf den in *Laborjournal* 5/2021 auf Seite 64 erschienenen Tipps-und-Tricks-Artikel einer Salzburger Gruppe zu einem angeblichen SuperBuffer möchte ich auf eine etwas tiefer liegende Problematik bei der Elektrophorese aufmerksam machen, die in dem Artikel nicht beachtet wird.

Die Grundlagen der DNA-Elektrophorese wurden bereits in den Neunzigerjahren ausführlich diskutiert und beschrieben. Der Tipps-und-Tricks-Artikel sowie das dazugehörige Paper (*Gene* 487(1): 72-4) zeigen mir jedoch, dass dieses Know-how entweder nicht in den molekularbiologischen Laboren ankam oder das Wissen verloren gegangen ist.

Bitte erlauben Sie mir, dazu ein wenig auszuholen.

Elektrophorese und Chromatographie sind nach wie vor die wichtigsten Trennmethode für Makromoleküle, auch wenn sie von der Massenspektrometrie Konkurrenz bekommen haben. Beide Techniken können präparativ eingesetzt werden, was insbesondere bei der Chromatographie häufig der Fall ist. Ihre Hauptanwendung ist jedoch die Analytik. Selbstverständlich möchte man auch in der Lage sein, die „Güte“ einer analytischen Methode zu beschreiben. Für die Chromatographie wurde dafür die Zahl der theoretischen Böden (Platten) als Größe eingeführt, die ursprünglich aus der fraktionierten Destillation stammt.

Für die Elektrophorese ist dieser Parameter weniger sinnvoll, weshalb hier bevorzugt auf die Auflösung (Resolution) zurückgegriffen wird. Diese ist definiert als der Abstand zweier Banden, oder Peaks, geteilt durch die mittlere Bandenbreite (Peakbreite). Bei einem Flachgel sind Abstand und Breite ein Längenmaß, bei der Kapillarelektrophorese (oder bei der Chromatographie) ein Zeitmaß. Insgesamt ist die Auflösung jedoch dimensionslos. Im Fall von DNA ist es zusätzlich sinnvoll, diesen Wert auf die Länge des betrachteten Moleküls zu beziehen – also Basenpaare (bp) oder b). Wer es eilig hat, kann das Ganze noch durch die Laufzeit dividieren, dann erhält man die Trennleistung eines Systems.

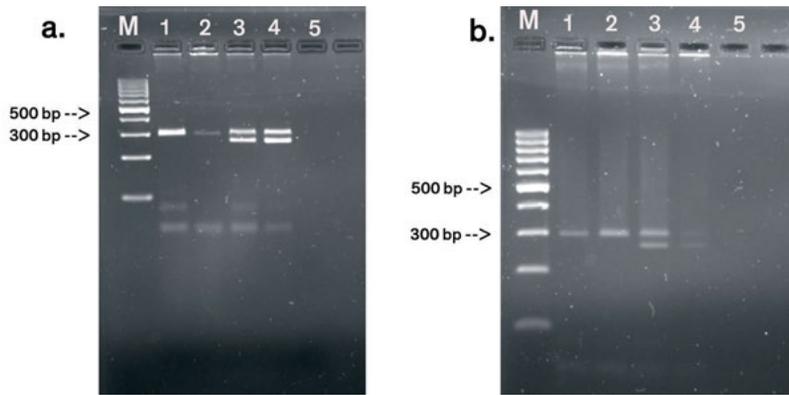
Der Peakabstand wird vom Verhalten des Makromoleküls im Gel bestimmt, das recht komplex sein kann. Auch dies wurde in den Jahren von circa 1985 bis 1990 intensiv erörtert. Es lohnt sich jedoch, den Peakabstand durch die Wahl des geeigneten Trennmediums (Gel, Polymerlösung) und die Wahl des DNA-„Zustandes“ (Einzelstrang oder Doppelstrang) zu optimieren.

Die Bandenbreite (Peakbreite) wird ebenfalls von mehreren Parametern beeinflusst, die wichtigsten sind Diffusion und Konvektion (durch die Erwärmung). Hierbei kommt es zu einem Zielkonflikt: Erhöht man die elektrische Feldstärke, wird die Laufzeit zwar kürzer und die Diffusion zeitlich begrenzt, gleichzeitig erhöht sich jedoch die Stromstärke, wodurch sich das Gel stärker erwärmt, was wiederum zu einer höheren Konvektion führt. Dies gilt es also zu optimieren.

Der beste Weg dazu ist, den Querschnitt des Trennmediums (Gel, Kapillare) so gering wie möglich zu halten sowie die Leitfähigkeit des Puffers zu reduzieren. Hier ist die Kapillarelektrophorese klar im Vorteil. Mit geringen Durchmessern, zum Beispiel 50 Mikrometern, und einer guten Wärmeabfuhr lässt sich der Effekt der Konvektion fast völlig unterdrücken.

Wenn der Biochemiker den Begriff „Puffer mit geringer Leitfähigkeit“ hört, denkt er sofort an zwitterionische Puffer beziehungsweise an „Goods“-Puffer. Und tatsächlich wird in der DNA-Kapillarelektrophorese zum Beispiel der TAPS-Puffer seit etwa 25 Jahren erfolgreich eingesetzt. Zusätzlich verzichtet man auf $\text{Na}_2\text{-EDTA}$, wodurch sich die Leitfähigkeit des Puffers deutlich verringert. Auf diese Weise wird die Peakbreite fast ausschließlich von der Diffusion vorgegeben – damit war die Frage nach der maximalen Auflösung gelöst.

Diese Grundlagen wurden wie gesagt in den Neunzigerjahren erarbeitet. Anlass dafür waren vor allem die großen Sequenzierprojekte, etwa das Humangenomprojekt. Der Flaschenhals bei der klassischen Sequenzierung nach Sanger ist nämlich die elektrophoretische Trennung, was vielleicht nur den wenigsten bewusst ist. Es war deshalb sehr wichtig, diese Methode besser zu verstehen und zu optimieren. Mit dem Aufkommen von Next-Generation-Sequencing-Methoden hat sich dies natürlich weitgehend erledigt. Es



Vergleich der zweiprozentigen DNA-Agarose-Gele: (a) SuperBuffer und (b) TAE-Puffer. In die Probenflasche am linken Rand des Gels füllten die Salzburger den Marker (M), in die Taschen 1 bis 4 die PCR-Produkte. Bahn 5 diente als Negativkontrolle.

Foto: Tanja Karl

war schlussendlich der bessere Weg, neue Sequenzier-Methoden zu entwickeln, bei denen der elektrophoretische Trennschritt komplett wegfällt.

Die oben beschriebenen Prinzipien gelten natürlich genauso für die Flachbett-Elektrophorese (Agarose, Polyacrylamid). Vermutlich aus Kostengründen werden hier jedoch kaum zwitterionische Puffer eingesetzt. Man behilft sich mit klassischen Puffern (Tris-Borsäure oder Tris-Acetat), die so verdünnt eingesetzt werden, dass ihre Leitfähigkeit möglichst gering ist, sie aber gleichzeitig noch genügend Pufferkapazität aufweisen.

Ich habe mir einmal die Mühe gemacht, die Elektrophorese-Ergebnisse der Salzburger Gruppe genauer zu analysieren. Als Beispiel betrachte ich die Banden des Bandenpaares bei 300 bp und circa 400 bp (Bahn M), die etwa dieselbe Bandenbreite aufweisen. Das Nachmessen auf den Fotos mit einem Messschieber ist natürlich etwas „primitiv“, aber in Ermangelung eines Scans genau genug. Nach der Trennung mit dem SuperBuffer (Foto a) sind die beiden Fragmente 2,3 Millimeter voneinander entfernt, nach der Trennung mit TAE-Puffer (Foto b) jedoch 3,6 Millimeter, also 1,5-mal so weit. Die mittlere Bandenbreite beträgt im SuperBuffer 0,5 Millimeter, im TAE-Puffer 0,8 Millimeter, Letztere ist also 1,6-mal breiter. Die Auflösung ist somit dieselbe.

Der SuperBuffer ist also nur scheinbar besser.

Die Aussage: „Vor allem für das Publizieren von Ergebnissen sind aussagekräftige Bilder nötig, die scharfe, klar definierte Banden von DNA-Fragmenten zeigen“, ist Humbug. Das Gel soll dazu dienen, die Länge eines DNA-Fragments zu bestimmen oder zu überprüfen – und nicht dazu, einen Gutachter zu beeindrucken.

Ähnliches gilt auch für die Publikationen von Brody und Kern (*Biotechniques* 36(2): 214-6) sowie Zhang *et al.* (*Gene* 487(1): 72-4), die angeblich einen verbesserten auf Natriumbor- basierenden Elektrophoresepuffer vorstel-

len. In keinem der beiden Paper wurde die Auflösung ermittelt oder wenigstens die Leitfähigkeit des Puffers gemessen. Die vermutete Verbesserung wurde nicht quantitativ erfasst und die entscheidende Literatur nicht herangezogen.

Für mich ist es unverstündlich und erschreckend, dass die längst erarbeiteten Grundlagen einer so wichtigen Methode wie der Elektrophorese so wenig bekannt sind.

In der angefügten Literatur finden Sie einige grundlegenden Arbeiten zu diesem Thema. Darüber hinaus empfehle ich das im vergangenen Jahr im Wiley-Verlag erschienene Buch von Tarso B. Ledur Kist, „Open and Toroidal Electrophoresis“, das eine sehr gute Zusammenfassung der Grundlagen praktisch sämtlicher elektrophoretischer Trennmethoden enthält.

Christoph Heller

Christoph Heller entwickelte mit seiner ehemaligen Gruppe am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin verschiedene Techniken für die Kapillarelektrophorese von DNA. Er veröffentlichte zu diesem Thema zahlreiche Artikel sowie Beiträge für Lehrbücher.

Referenzen

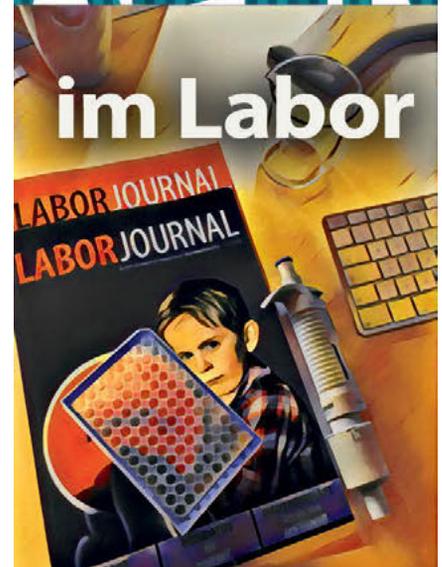
Separation of double-stranded and single-stranded DNA in polymer solutions:II. Separation, peak width and resolution (Christoph Heller, Electrophoresis 20, 1978-86)

Influence of electric field strength and capillary dimensions on the separation of DNA (Christoph Heller, Electrophoresis 21, 593-602)

Principles of DNA separation with capillary electrophoresis (Christoph Heller, Electrophoresis. 22(4): 629-43)



ABER



**Kostenlos in Uni, MPI,
Helmholtz bestellen:
laborjournal.de**

Wo gibt's Geld? (18)

Funkelnde Ideen



Der Österreichische Wissenschaftsfonds und der Schweizer Nationalfonds möchten unkonventionelle Forschungsprojekte fördern und haben deshalb das 1.000-Ideen- beziehungsweise das Spark-Programm ins Rennen geschickt.

„Heureka – Ich habe gefunden“

Mit diesem Ausruf soll Archimedes vor mehr als zweitausend Jahren unbekleidet durch die Straßen von Syrakus gelaufen sein, nachdem er in der Badewanne das Archimedische Prinzip entdeckt hatte. Auch heutzutage nutzen viele Forscher pandemiebedingt die heimische Umgebung, um liegengeliebene Publikationen oder neue Projektideen auf den Weg zu bringen. Das geeignete Förderprogramm zur Umsetzung der Ideen zu finden, ist nicht immer einfach. Gerade hat die Volkswagen-Stiftung ihr langjähriges Programm „Experiment! – Auf der Suche nach gewagten Forschungsideen“ eingestellt. In anderen Ländern hingegen werden ähnliche Formate erst erprobt. *Laborjournal* stellt das 1.000-Ideen-Programm des Österreichischen Wissenschaftsfonds und das Programm Spark des Schweizer Nationalfonds im Detail vor.

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) ist die zentrale Förderorganisation Österreichs für die Grundlagenforschung. Jährlich unterstützt der FWF rund 700 neue Projekte mit einem Volumen von rund 250 Millionen Euro. Knapp die Hälfte davon geht in Einzelprojekte, also solche mit einem einzelnen verantwortlichen Wissenschaftler. Die andere Hälfte ist verschiedenen Maßnahmen vorbehalten – wie Verbundforschung, Internationalisierung, Nachwuchs- und Frauenförderung oder für Auszeichnungen wie den mit 1,5 Millionen Euro dotierten Wittgenstein-Preis. Immerhin 2.000 Promovierende und 1.500 Postdocs werden pro Jahr über FWF-Mittel finanziert.

Gerade erst wurde das ESPRIT-Programm eingeführt, das die bisherigen Lise-Meitner-Postdoc- und Hertha-Firnberg-Wissenschaftlerinnen-Programme zusammenführt. Mit einer auf drei Jahre verlängerten Laufzeit, mit einem Gehalt für die Projektleitung sowie maximal 25.000 Euro projektspezifischer Kosten und ganzjähriger Einreichung sollen Wissenschaftstalente bis zu fünf Jahre nach Pro-

motion gefördert werden. Leider wird hier die im Vergleich zur Summe der bisherigen Programme 30-prozentige Budgetsteigerung bereits durch die Neuerungen aufgeessen, so dass zukünftig insgesamt weniger Forschende profitieren werden. Auch sonst ist die finanzielle Lage beim FWF nicht so rosig. Aufgrund von Mittelknappheit sind bereits einige Maßnahmen auf Eis gelegt, darunter auch die direkte Unterstützung von Promovierenden. Eine zukünftige signifikante Steigerung des Gesamtetats ist aktuell auch nicht in Sicht.

Frischer Wind im Land der 1.000 Ideen

Frischen Wind verspricht man sich beim FWF von der soeben gestarteten Exzellenzinitiative „*excellent=austria*“. Sie wird durch Sondermittel der Bundesregierung und einen mit vierzig Prozent doch recht happigen Eigenanteil der geförderten Forschungseinrichtungen finanziert. So sollen sogenannte Clusters of Excellence mit jeweils bis zu siebzig Millionen Euro über zehn Jahre gefördert werden. Weitere zentrale Säulen von *excellent=austria* sind Programme zur Unterstützung von Forschungsfeldern mit besonders hohem Zukunftspotenzial und zur Gewinnung von Spitzenforschern aus dem Ausland (Austria Chairs of Excellence).

Mit der etwas gewagten Aussage „Wer eine Vision hat, geht nicht zum Arzt, sondern zum FWF“, verkündete der Wissenschaftsfonds vor zwei Jahren den Start des 1.000-Ideen-Programms. Im Fokus stehen hier laut FWF unkonventionelle, kühne und visionäre Forschungs-ideen außerhalb des gängigen Wissenschaftsverständnisses. Das neue Pilotprogramm soll eine bestehende Förderlücke bei der Hochrisikoforschung des FWF schließen. Vorgesehen sind zunächst drei Ausschreibungen bis 2021 mit nachfolgender Evaluierung des Programms. Mit dem Fördervolumen von jeweils rund drei Millionen Euro können pro Runde zwischen 20 und 25 Ideen gefördert werden.

Zielgruppe des 1.000-Ideen-Programms sind promovierte Forscherinnen und Forscher, unabhängig vom Karrierestatus. Antragsberechtigt sind somit alle – vom frisch promovierten Nachwuchs bis hin zum Nobelpreisträger. Das Projekt muss an einer österreichischen Forschungseinrichtung durchgeführt werden, die den englischsprachigen Antrag auch formal stellt. Weitere Voraussetzung sind internationale wissenschaftliche Publikationen, die im Web of Science, in Scopus oder der Directory of Open Access Journals gelistet sein sollten.

Der Antragsteller muss außerdem zumindest zu fünfzig Prozent an der beantragenden Forschungsstätte für die gesamte Projektdauer angestellt sein. Mit einem Antragsumfang von maximal sieben Seiten verzichtet das FWF auf die in anderen Programmen üblich gewordenen Seitenumfänge im zwei- bis dreistelligen Bereich. Gefordert sind eine allgemeinverständliche Zusammenfassung, eine Projektbeschreibung mit Stand der Technik, Angaben zur Projektumsetzung sowie eine Eigeneinschätzung des Risikos und des möglichen „Impacts“ der Idee.

Alle weiteren Dokumente gehen nur der Geschäftsstelle des FWF, nicht aber den Gutachtern zu, darunter Finanzplan, Lebenslauf mit Darstellung der bisherigen Forschungsleistungen, Erklärung zur Publikationsleistung und Promotionsnachweis.

Ob es das Ziel des FWF war, pro Ausschreibung oder in den ersten drei Runden zusammen 1.000 Anträge mit revolutionären Ideen zu erhalten, ist nicht bekannt: In der ersten Runde gingen 400, in der zweiten Runde 270 Anträge ein, von denen sich 24 beziehungsweise 22 durchsetzen konnten, also durchschnittlich sieben Prozent. Auch wenn sich der Antragsaufwand in Grenzen gehalten hat, ist die geringe Förderquote für viele Antragsteller sicherlich eine Enttäuschung und motiviert nur wenig, sich an weiteren Ausschreibungen zu beteiligen. Erfolgreiche Anträge werden mit maximal 150.000 Euro be-

lohnt, die relativ flexibel, also auch für eine bis zu 50-prozentige Teilfinanzierung der eigenen Stelle über eine Projektlaufzeit von bis zu zwei Jahren verwendbar sind.

Wesentliche Begutachungskriterien der 1.000-Ideen-Anträge sind Originalität, Umsetzbarkeit und transformatives Potenzial. Die mehrstufige Begutachtung dauert circa fünf Monate. Auf jeder Stufe erfolgt eine Reihung, und nur die bestgereihten Anträge werden auf der nächsten Stufe erneut bewertet, bis sich auf der letzten Stufe die Anträge nach objektiven Kriterien nicht mehr weiter differenzieren lassen – also Äpfel mit Birnen verglichen werden. Die Evaluierung erfolgt im Doppelblind-Verfahren: Die Identität der Antragsteller ist den Gutachtern nicht bekannt und umgekehrt. Dies wird durch anonymisierte Anträge umgesetzt, die keine direkten Rückschlüsse auf Antragsteller, dessen Karrierestufe, beteiligte Forschungseinrichtungen oder Kooperationspartner zulassen. Ebenso erfolgen Ablehnungen mit kurzen standardisierten Formulierungen ohne individuelles Feedback.

Nach Eingang der Anträge beim FWF erfolgt zunächst ein formaler Check durch die Geschäftsstelle. Bei der ersten inhaltlichen Prüfung durch das wissenschaftliche FWF-Kuratorium wird ein Teil der Anträge bereits ausgesiebt. Im nächsten Schritt werden die Anträge durch zwei Mitglieder der internationalen 1.000-Ideen-Jury, einem zwanzigköpfigen Gremium unter Leitung von James Kirchner von der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich auf Herz und Nieren geprüft. In der

finalen Gutachtersitzung erhält ein Teil der Anträge nach intensiver Diskussion das Prädikat „förderungswürdig“. Aus diesen wählt die Jury dann maximal zwölf Anträge zur Förderung aus.

Wie bei der VolkswagenStiftung hat jedes Jurymitglied zusätzlich eine Wildcard, durch die ein Antrag auch gegen den Willen anderer Jurymitglieder gefördert werden kann. Danach werden aus den „förderungswürdigen“ Anträgen weitere zwölf Anträge per Los zur Förderung ausgewählt. Das ganze Prozedere ist im richtigen Leben noch etwas komplizierter als zuvor beschrieben. Laut Aussage der Programmmanagerin Tina Olteanu beim FWF geht es aber auch nicht einfacher, ohne dass es zu Qualitätseinbußen führt.

Stichtag: November 2021

Der zunächst letzte Einreichungstermin im 1.000-Ideen-Programm ist im November 2021 geplant. Änderungen sind laut FWF für die dritte Ausschreibung nicht vorgesehen. Auch die standardisierte Ablehnung an erfolglose Antragsteller wird beibehalten, um das Verfahren nicht zu sprengen, soll aber bei einer Fortführung des Programms erneut diskutiert werden. Was danach kommt, hängt sicherlich neben den Ergebnissen der Evaluierung auch von der Entwicklung des FWF-Budgets ab. Ob sich der doch hohe Begutachtungsaufwand, der signifikante Ressourcen der Geschäftsstelle, des FWF-Kuratoriums und der internationalen Jury bindet, für etwas mehr als zwanzig geförderte Anträge pro Ausschreibung tat-

sächlich lohnt, muss sich auch an den Ergebnissen aus den geförderten Projekten messen lassen. Aber warum sollten nur neue Ideen die Chance zur Umsetzung und nicht auch neue Förderprogramme die Möglichkeit erhalten, sich über die Jahre weiterzuentwickeln?

Nicht nur beim FWF, sondern auch beim Schweizer Nationalfonds (SNF) kommt das Los zum Einsatz. Der SNF ist wohl weltweit auch die erste Förderorganisation, bei der das Losverfahren prinzipiell in allen Förderlinien zum Einsatz kommen kann. Nachdem das Losverfahren zunächst zwischen 2018 und 2020 in der Maßnahme „Postdoc.Mobility“ getestet worden war, wurde Ende 2020 im Organisationsreglement der Passus eingeführt, dass „im Fall von nicht ausreichend vorhandenen Förderungsmitteln sachlich nicht weiter differenzierbare Gesuche durch Losziehung ausgewählt werden“ können. Dabei geht es nicht darum, Losverfahren obligatorisch in jedem Förderprogramm einzusetzen oder eine vorab festgelegte Quote von Anträgen per Los auszuwählen. Vielmehr soll das Los nur dann in Begutachtungsverfahren zum Einsatz kommen, wenn es „eng wird“, es also eine „Restmenge“ an qualitativ vergleichbaren Anträgen gibt, die sich nicht weiter objektiv unterscheiden lassen.

Und auch aus rechtlicher Sicht spricht nichts gegen das Los. Das schweizerische Bundesgericht äußerte sich bereits vor zehn Jahren zu den Anforderungen an Zufallsentscheide: Losverfahren, physisch wie elektronisch, sind dann zulässig, wenn alle Kandidaten gleiche Chancen haben und die Verfahren transparent und vertrauenswürdig sind. Beim SNF wird die Verlosung in Anwesenheit der Teilnehmer einer Evaluationsrunde gefilmt, das Ergebnis entsprechend dokumentiert und den Antragstellern mitgeteilt, dass sie aufgrund eines Losentscheids erfolgreich oder erfolglos waren.

Unter dem Motto „Nur die Idee zählt“ machte der SNF Mitte 2019 auf sein neues Ideenprogramm Spark aufmerksam. Die Eckpunkte von Spark sind dabei durchaus mit denen des 1.000-Ideen-Programms vergleichbar. So soll Spark die Entwicklung und Umsetzung neuer und unkonventioneller wissenschaftlicher Ansätze, Methoden, Theorien, Standards und Ideen ermöglichen. Vorarbeiten mit bereits erzielten Daten sind nicht erforderlich. Risikobehaftete Projekte sind erwünscht, aber nicht zwingend Voraussetzung für eine Förderung. Findet sich kein geeignetes Programm im Förderdschungel, so ist man laut SNF bei Spark gut aufgehoben.

Geplant waren zwei Ausschreibungen 2019 und 2020 mit Evaluierung

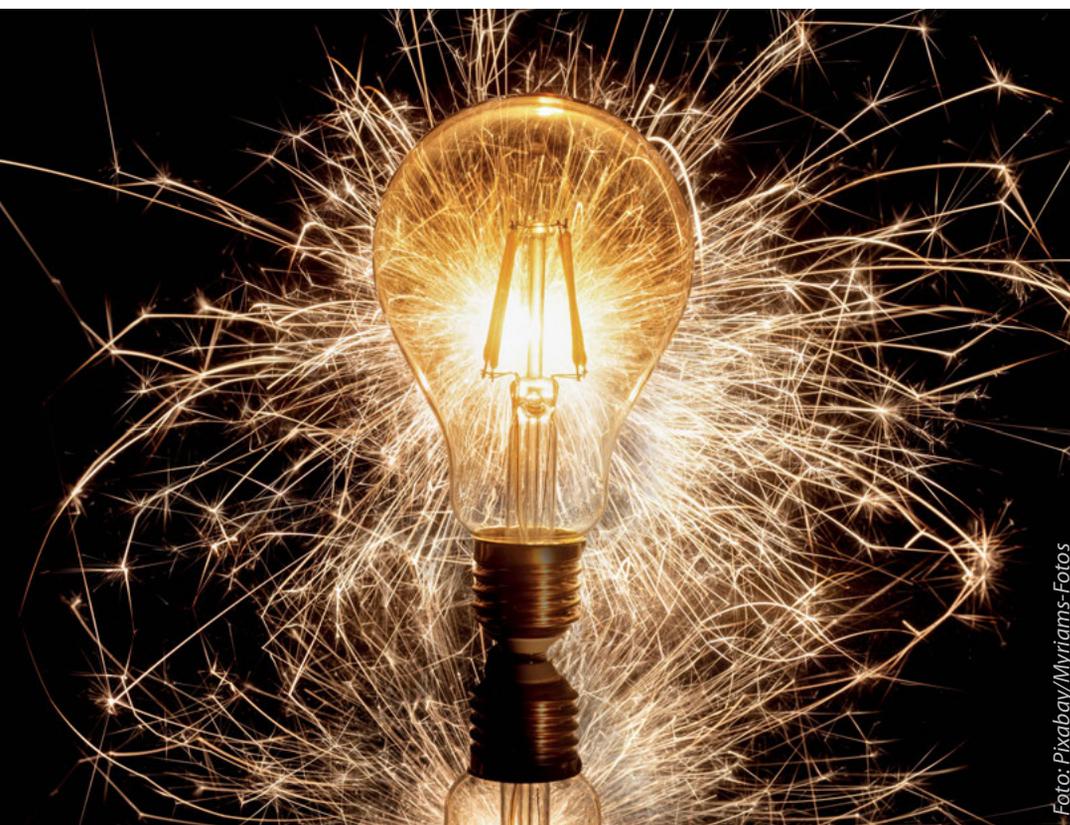


Foto: Pixabay/Myritams-Fotos

des Programms 2021. Im Vergleich zu den 1.000 Ideen sah der SNF von Anfang an mit zehn Millionen Schweizer Franken (9,3 Millionen Euro) eine höhere Fördersumme pro Ausschreibung vor und zeigte sich auch flexibler, als in der ersten Runde mit 757 Gesuchen eine unerwartet hohe Antragszahl einging. Erfreut über die große Anzahl qualitativ hochwertiger Anträge erhöhte der SNF kurzerhand das Fördervolumen auf 27 Millionen Schweizer Franken. Damit konnte ein ungewöhnlich hoher Prozentsatz von Anträgen auch gefördert werden: 284 Gesuchen, entsprechend 38 Prozent aller Anträge, wurde eine Förderzusage erteilt.

Anonymisierung fehlgeschlagen

Bei der zweiten Spark-Ausschreibung 2020 war das Interesse mit knapp 900 Gesuchen sogar noch höher. Die hohe Förderquote der ersten Runde hatte wohl einige Goldgräber angezogen. Leider stellte sich im Rahmen der formalen Prüfung heraus, dass rund dreißig Prozent der eingereichten Projektbeschreibungen unzureichend anonymisiert waren. So war aus den sogenannten Metadaten der elektronisch eingereichten Anträge (einsehbar unter Dokumenteigenschaften) der Name des Verfassers des Dokuments sichtbar. Der SNF überarbeitete daraufhin seine Richtlinien zur Anonymisierung und gab betroffenen Antragstellern eine zweite Einreichungschance im selben Jahr.

Insgesamt wurden im vergangenen Jahr 101 Gesuche mit neun Millionen Schweizer Franken gefördert. Mit rund elf Prozent waren die Erfolgchancen im Vergleich zur ersten Ausschreibung deutlich geringer, und auch die Gesamtfördersumme blieb unter den ursprünglich in Aussicht gestellten zehn Millionen Schweizer Franken.

Im Vergleich zu den 1.000 Ideen gibt es bei Spark weniger Geld über eine kürzere Laufzeit. Erfolgreiche Gesuchsteller erhalten Fördermittel, in der Schweiz Beträge genannt, von bis zu 100.000 Schweizer Franken (93.150 Euro) über eine Projektlaufzeit von bis zu zwölf Monaten. Mit wissenschaftlicher Begründung kann diese jedoch auch auf bis zu 24 Monate wie beim FWF verlängert werden. Genehmigte Projekte müssen spätestens vier Monate nach Förderbescheid starten. Spark steht Forscherinnen und Forschern mit Doktorhut offen, allerdings berechtigt auch eine dreijährige hauptberufliche Forschungstätigkeit nach abgeschlossenem Studium zur Teilnahme. Doktoranden sind nicht antragsberechtigt und können auch nicht in Spark-Projekten angestellt werden. Umgesetzt werden muss das Spark-Projekt an einer Schweizer Einrichtung mit entsprechender Infrastruktur. Wird mit dem Betrag die eigene Stelle finanziert oder teilfinanziert, so muss die Einrichtung die Anstellungssituation der Antragstellerin bescheinigen. Pro Gesuch darf es nur einen Gesuchsteller geben, der gleichzeitig „Spiritus rector“ und weisungsungebunden ist. So soll verhindert werden, dass wissenschaftliche Mitarbeiter vorgeschoben werden, um professorale Ideen auszukochen. Erfreulich ist die Zuteilung eines Globalbudgets, das ermöglicht, im laufenden Projekt die Fördermittel flexibel zu handhaben.

Auch bei Spark müssen wenige Seiten ausreichen, um die Gutachter von der Projektidee zu faszinieren: fünf Seiten Projektbeschreibung plus eine Seite Zusammenfassung plus Referenzen. Zusätzlich noch die Formalien mit Finanzplan, Erklärung zur Projektumsetzbarkeit unter Berücksichtigung der Qualifikation des Gesuchstellers und der verfügbaren

Infrastruktur sowie gegebenenfalls eine Bestätigung der aufnehmenden Gastinstitution, falls für das Projekt die Einrichtung gewechselt wird. Wichtig auch die Selbstdeklaration, dass der Autor des Gesuchs und der Gesuchsteller ein und dieselbe Person ist.

Die Evaluierung der Anträge ist im Vergleich zum FWF deutlich schlanker und nach circa drei Monaten abgeschlossen. Auch hier erfolgt die Begutachtung in einem Doppelblind-Verfahren durch zwei Gutachter aus einem international besetzten Gutachterpool. Auf Basis der schriftlichen Gutachten erfolgt ohne weitere Gutachtersitzungen eine Einteilung der Anträge in vier Förderprioritäten. Bei gleicher Gesamtpunktzahl sind dann die Wertungen in den Kategorien „Originalität und Neuartigkeit der Idee“ sowie „Unkonventionalität des Forschungsvorhabens“ ausschlaggebend, während Punkte aus den Kategorien „Wissenschaftliche Projektqualität“ und „Potenzial für bedeutsame Wirkungen“ nicht nochmals extra berücksichtigt werden.

Spark-Evaluierung folgt

Aktuell gibt es keine weitere Spark-Ausschreibung, da das Programm nach zwei Ausschreibungen evaluiert werden soll. Laut Sylvia Jeney, der Leiterin des Bereichs interdisziplinäre Forschungsförderung beim SNF, soll die Evaluierung von Spark im Frühsommer 2022 abgeschlossen werden. Die Evaluierung wird extern durchgeführt, erste Ergebnisse gibt es noch nicht. Dabei steht die Evaluierung der Wirkung der Projekte nicht im Fokus, da viele Projekte erst kürzlich abgeschlossen worden sind beziehungsweise noch laufen. Einige Daten zu Projekten und Antragstellern wurden jedoch schon erhoben und präsentiert. So verteilen sich die Gesuche der ersten Runde relativ gleichmäßig auf Biologie/Medizin (40 Prozent), Geistes-/Sozialwissenschaften (28 Prozent) sowie Mathematik/Natur- und Ingenieurwissenschaften (32 Prozent). Die Mehrheit der Gesuchsteller war unter vierzig Jahre alt, und 85 Prozent hatten noch keine Professur inne. Knapp 75 Prozent der Gesuchsteller hatte zum ersten Mal beim SNF Finanzmittel beantragt.

Ein ähnliches Bild auch bei der zweiten Ausschreibung: Der Frauenanteil betrug hier 39 Prozent und rund 58 Prozent der Gesuchsteller waren unter vierzig Jahre alt. Rund 88 Prozent hatten noch keinen Professorentitel und circa 70 Prozent noch nie Geld vom SNF erhalten.

Insgesamt scheint das Förderprogramm Spark seine Ziele zu erfüllen: Der wissenschaftliche Nachwuchs wird ermutigt, eigenständig Projektideen zu formulieren und niedrigschwellig in die Fördermittelbeantragung einzusteigen.

Ralf Schreck

Die deutsche Immunologin Kerstin Bellaire-Siegmund untersuchte in ihrem 1.000-Ideen-Projekt Geschlechtsunterschiede bei Tumorerkrankungen an der Medizinischen Universität Innsbruck:

„Das 1000-Ideen-Programm bietet eine einzigartige Chance, Fördergelder für Projekte einzuwerben, die auf einer innovativen Idee anstatt auf erhobenen Daten basieren. Dadurch haben wir die Möglichkeit bekommen, unser Projekt ‚Sox matters!‘ anzugehen, das für andere Förderungen noch nicht weit genug fortgeschritten war. Toll fand ich, dass durch die anonymisierte Begutachtung der Fokus wirklich auf der Qualität des Projektes und nicht dem bisherigen CV des Antragstellers lag.“

Der Österreicher Markus Muttenthaler ist Professor am Institut für Biologische Chemie der Universität Wien sowie Fellow am Institute of Molecular Biology der University of Queensland. Im Rahmen des 1.000-Ideen-Programms suchte er nach Tiergiften, mit deren Hilfe Wirkstoffe die Blut-Hirn-Schranke überwinden:

„Ich finde die FWF-1.000-Ideen-Initiative sehr gut, da sie spezifisch innovative High-Risk-High-Gain-Projekte fördert. Das Funding reicht aus, um Proof-of-Concept-Daten zu generieren, die wiederum wichtig sind für größere Anträge wie European-Research-Council-Grants, wo Innovation, aber auch Machbarkeit wichtig sind. Somit werden neue und wichtige Forschungsrichtungen erschlossen und die Wettbewerbsfähigkeit Österreichs verbessert.“

Ralf Schreck

Kongresse, Tagungen, Symposia

2021

20.9.–21.9. Stuttgart/Online
Deutsche Biotechnologietage 2021 |
Info: www.biotechnologietage.de

20.9.–22.9. Braunschweig
Jahrestagung der Gesellschaft für Genetik | Info: www.gfgenetik.de/tagungen

21.9.–23.9. Online
115. Jahrestagung der Anatomischen Gesellschaft |
Info: www.115th-innsbruck.com

22.9.–24.9. Online
54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) |
Info: www.dgti-kongress.de

22.9.–24.9. Online
3rd New and Emerging Technologies Conference – Biotech Meets Medicine |
Info: <https://glyconet21.b2match.io>

22.9.–24.9. Tübingen/Online
Genetic Epilepsies and Other Neuronal Ion Channel Disorders: Mechanisms and Therapeutic Perspectives – International Meeting | Info: <https://hih-tuebingen.de/de/aktuelles/termine/hih-veranstaltungskalender>

23.9.–24.9. Online
Jahrestagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) |
Info: www.g-f-v.org/node/1498

23.9.–25.9. Kaiserslautern
Synaptic plasticity in Health and Disease – Meeting of the GBM Study Group Molecular Neurobiology |
Info: <https://sg-neurobiologie.gbm-online.de/meeting-of-the-gbm-study-group-molecular-neurobiology.html>

23.9.–27.9. Seeon
11th International Kloster Seeon Meeting on Angiogenesis and 5th Young Investigators Meeting |
Info: www.vwfb.de

24.9.–25.9. Augsburg
20. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL) | Info: www.aal-tagung.de

24.9.–25.9. Halle
Biodiversität und Zukunft der Vielfalt: Jahresversammlung der Leopoldina | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2780

26.9.–28.9. Köln/Online
CMMC Symposium – 25 Years of Progress in Molecular Medicine: From Basic Research to Clinical Application | Info: www.cmmc-uni-koeln.de/events/cmmc-symposium-2021

27.9.–29.9. Online/Münster
Life In Between – The Cell Biology of Interfaces. International Meeting 2021 of the German Society for Cell Biology (DGZ) |
Info: <https://dgz.orgalutien.de>

27.9.–29.9. Online
55. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. |
Info: www.dmykg-kongress.de

27.9.–1.10. Online
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zytometrie (DiGifZ 2021) |
Info: <https://digifz2021.de>

27.9.–1.10. Leipzig/Online
Jahrestagung 2021 der Deutschen Gesellschaft für Limnologie: Wenn Extreme zur Normalität werden – Gewässer im Klimawandel |
Info: www.dgl-ev.de

28.9.–30.9. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Organoids – Advances and Applications | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconectingscience.org/news/conferences>

28.9.–1.10. München
Medical Biodefense Conference 2021 (MBDC2021) | Info: <https://conference.instmikrobiow.de>

29.9.–1.10. Online
7th International Symposium on Resilience Research | Info: <https://lir-mainz.de/events/symposium-7th>

30.9.–2.10. Frankfurt/M.
100th Annual Meeting of the German Physiological Society: Remember the Past – Imagine the Future |
Info: www.dpg2021.de

1.10.–2.10. Oldenburg
Jahresversammlung 2021 der Deutschen Ornithologen-Gesellschaft (DO-G) | Info: www.do-g.de/veranstaltungen/?L=64

1.10.–7.10. Blaubeuren
100 Jahre Deutsche Gesellschaft für Mykologie – Internationale Jubiläumstagung | Info: www.dgfm-ev.de/2021-blaubeuren

2.10. Online
Neuro 21 – Neue Erkenntnisse zu Parkinson und zur Multiplen Sklerose |
Info: <https://neuro-bremen.de>

4.10.–6.10. Online
Forum Wissenschaftskommunikation 2021: Auf den Punkt gebracht – Wissenschaftskommunikation und Sprache | Info: www.wissenschaft-im-dialog.de/forum-wissenschaftskommunikation/call-for-proposals

5.10.–8.10. Online
EMBO | EMBL Symposium: Seeing is Believing – Imaging the Molecular Processes of Life | Info: www.embl.de/training/events/2021/EES21-10

6.10.–7.10. Online
Modern Biotechnology in a Changing World: Health, Environment and Regulation – Symposium of the Federal Office for Consumer Protection and Food Safety (BVL) | Info: www.bvl.bund.de/Symposium2021

7.10.–8.10. Halle (Saale)
Symposium Exploratory Photochemistry: Light Creates Structure | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen

7.10.–8.10. Online
International Symposium in the Field of Life Sciences – Organized by the PhD Students of the GLS Würzburg | Info: www.graduateschools.uni-wuerzburg.de/student-symposium/symposium-2021

International Symposium
Dynamic Organization of Cellular Protein Machineries





March 9-11, 2022

Lecture Hall Otto-Krayer-Haus
Albertstr. 25, 79104 Freiburg

Keynote Speaker:
Roland LILL (Marburg)

Confirmed Speakers:
Nenad BAN (Zürich)
Peter BECKER (Munich)
Melanie BLOKESCH (Lausanne)
Ulrich BRANDT (Nijmegen/Cologne)
Ariane BRIEGEL (Leiden)
Bernd BUKAU (Heidelberg)
Sabrina BÜTTNER (Stockholm)

Elke DEUERLING (Konstanz)
Ivan ĐIKIĆ (Frankfurt)
David HASELBACH (Vienna/Freiburg)
Ramanujan HEGDE (Cambridge)
Ulrike KUTAY (Zürich)
Thomas MEIER (London)
Martin OTT (Stockholm)
Mike RYAN (Melbourne)
Irmgard SINNING (Heidelberg)
Anne SPANG (Basel)
Christian UNGERMANN (Osnabrück)
Einat ZALCKVAR (Rehovot)

Scientific Organizing Committee:
Asifa Akhtar, Sonja-Verena Albers, Oliver Einsle,
Chris Meisinger, Sabine Rospert, Nora Vögtle

Info and registration at www.sfb1381.uni-freiburg.de/symposium



Deutsche Forschungsgemeinschaft



8.10.–10.10. Karlsruhe
Nationales Science-on-Stage-Festival |
 Info: www.science-on-stage.de/festival2021

11.10.–12.10. Wien (AT)
D-A-CH Algen Summit: Algenbiotechnologie in Deutschland, Österreich und der Schweiz |
 Info: https://algendach.net/events/dach_algen_summit

13.10.–15.10. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Microbiome Interactions in Health and Disease |
 Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/news/conferences>

13.10.–15.10. Online
EMBO | EMBL Symposium: The Non-Coding Genome |
 Info: www.embl.de/training/events/2021/EES21-11

13.10.–15.10. Online
Zoonoses 2021 – International Symposium on Zoonoses Research |
 Info: www.zoonosen.net/zoonoses-2021-international-symposium-zoonoses-research

18.10.–20.10. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Plant Genomes in a Changing Environment |
 Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org/our-events/plant-genomes-2021>

19.10.–21.10. Basel (CH)
Ilmac 2021 – Industriemesse für Forschung und Entwicklung, Umwelt- und Verfahrenstechnik in Pharma, Chemie und Biotechnologie | Info: www.ilmac.ch

20.10.–22.10. Online
EMBL Conference: Bringing Molecular Structure to Life – 50 Years of the Protein Data Bank (PDB) |
 Info: www.embl.de/training/events

21.10.–22.10. Graz/Online
8th Theodor Escherich Symposium and 4th AMICI (Austrian Microbiome Initiative) Symposium – Joint Meeting on Medical Microbiome Research |
 Info: www.microbiome.at

21.10.–24.10. Bonn
RNA Biochemistry Meeting 2021 and Workshop RNA Tertiary Structure | Info: www.rna-biochemistry.de/wp

27.10.–28.10. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: World Congress on Genetic Counselling |
 Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/news/conferences>

28.10.–30.10. Online
29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) |
 Info: www.dgsm-kongress.de

1.11.–3.11. Online
2nd Targeting Therapy of Alzheimer's and Related Neurodegenerative Diseases Virtual Conference |
 Info: <https://online.fusion-conferences.com/all-conferences/3>

2.11.–4.11. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Human Evolution – From Fossils to Ancient and Modern Genomes |
 Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org/our-events/humanevolution2021>

3.11.–6.11. Online
94. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) |
 Info: www.dgnkongress.org

4.11. Frankfurt/M.
Dechema-Kolloquium: Clean Meat – Realistisch oder ein Traum? |
 Info: https://dechema.de/Kolloquium_Lebensmittel_2021.html

Workshops

2021

20.9.–23.9. Konstanz
EMBO Workshop: The Cell Cycle – One Engine, Many Cycles | Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-21>

20.9.–23.9. Online
EMBO Workshop: DNA Topology in Genomic Transactions |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/21-dna-topology>

21.9.–24.9. Martinsried/Online
EMBO Workshop: The Inflammasomes – The Next Frontier |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/20-inflammasomes>

22.9.–23.9. Online
Biology of Bacteria Producing Natural Products – International VAAM-Workshop 2021 | Info: www.dsmz.de/events/vaam-workshop-2021

22.9.–24.9. Online
5th Innovative Approaches for the Identification of Antiviral Agents Summer School (IAAASS) |
 Info: <https://people.unica.it/iaaass>

24.9. Online
Startup Academy: Tax Law for Startups | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen/termin/startup-academy-tax-law-for-startups

26.9.–29.9. Online
EMBO Workshop: The Mobile Genome – Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements |
 Info: www.embl.de/training/events

29.9. Online
International Cellular Biophysics Workshop | Info: www.dgfb.org/de/aktuelles/termine

29.9.–1.10. Berlin
26th International Workshop on Single Molecule Spectroscopy and Super-Resolution Microscopy |
 Info: www.picoquant.com/events/detail/single-molecule-workshop

29.9.–1.10. Mainz/Online
Gutenberg Workshop in the Life Sciences: Aging in Social Insects |
 Info: <https://gutenberg-workshops.uni-mainz.de/aging-in-social-insects-nov-20>

4.10.–7.10. Online
EMBO Workshop: Axons 2021 – Structure and Function | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-axons>

4.10.–8.10. Berlin
5th EcSeq Berlin Summer School 2021: Introduction to NGS & RNA-Seq Data Analysis, DNA Variant Calling | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

7.10. Online
Grundlagen der Fallzahlplanung – Workshop des Biotechverbands Berlin-Brandenburg (BBB) |
 Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen/termin/bbb-workshop-grundlagen-der-fallzahlplanung

10.10.–15.10. Merseburg
12. Herbstschule der Deutschen Gesellschaft für Immunologie |
 Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/autumn-school>

13.10.–14.10. Online
Virtual Summer School in Translational Cancer Research | Info: <https://summerschool.cancercoreurope.eu>

13.10.–15.10. Mainz/Online
Gutenberg Workshop: The Rise and Fall of Mutualisms – Ecological and Evolutionary Dynamics of Host-Microbe Symbioses | Info: <https://gutenberg-workshops.uni-mainz.de/rise-and-fall-of-mutualisms-oct-2021/>

18.10.–21.10. Online
EMBO Workshop: Advances and Challenges in Biomolecular Simulations | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-biomolecular-simulations>

20.10.–22.10. Schöntal
Liquid Organelles – 19th Workshop of the Study Group „Cell Biology of Viral Infections“ |
 Info: <https://cellviro.g-f-v.org>

21.10.–24.10. Online
EMBO Workshop: Target of Rapamycin (TOR) Signaling in Photosynthetic Organisms | Info: <https://meetings.embo.org/event/21-tor>

28.10.–29.10. Online
EMBO Workshop: Microglia 2021 |
 Info: www.embl.de/training/events/2021/GLI21-01

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

22.9.–23.9. Online
Lab-Academy-Kurs: ELISA – Assay-development und Validierung |
 Info: www.lab-academy.de

6.10. Frankfurt/M.
GDCh-Kurs: Metabolomics – Proteomics und Genomics | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

BIOTECHNOLOGIE

14.10. Esslingen
Springer Campus: Industrielle Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/

4.11. Esslingen
Springer Campus: Grundlagen der industriellen Zellkulturtechnik (2 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse

BIOTECHNOLOGIE

12.11. Essen/Online
Springer Campus: Biotechnologie für Einsteiger |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/biotechnologie

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

4.10.–8.10. Leipzig
Aufbaustudium Analytik und Spektroskopie (4 Semester; 1. von 8 einwöchigen Kursen bis Juli 2023) |
 Info: <https://analytik.chemie.uni-leipzig.de/aufbau-studium>

19.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC – Troubleshooting und Methodenentwicklung |
 Info: www.lifescience-akademie.de/seminardetails

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

19.10.–20.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC Troubleshooting, Methodenoptimierung & LC-MS-Kopplungstechniken | Info: www.lifescience-akademie.de/seminardetails

19.10.–21.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: LC-MS-Intensivkurs |
 Info: www.lifescience-akademie.de/seminardetails

20.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: LC-MS-Kopplungstechniken |
 Info: www.lifescience-akademie.de/seminardetails

20.10.–21.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Aufbauseminar: Massenspektrometrie |
 Info: www.lifescience-akademie.de/seminardetailskombi

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

21.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Online-Seminar: Interpretation von Massenspektren | Info: www.lifescience-akademie.de/seminardetails

8.11. Augsburg
Springer Campus: Design of Experiment (DoE) zur Optimierung von HPLC und LC-MS (Teil 1) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/chemie/

11.11.–12.11. Leipzig
GDCh-Kurs: Theorie und Praxis der UHPLC | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

15.11. Augsburg
Springer Campus: Design of Experiment (DoE) zur Optimierung von HPLC und LC-MS (Teil 2) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/chemie

Life Science Webinar :

BWL für den Einstieg in die Pharma- & Biotechbranche



Was macht die **BWL** überhaupt?



Marketing & Sales



Welche Jobs gibt es entlang der Wertschöpfungskette von Pharma und Biotech?



Distributoren- & Channelmanagement



Klinische Studien



Vertriebssteuerung & Vertriebscontrolling



Marketing & Produktmanagement



Rechnungswesen & Bilanz

- 12 Einheiten über 12 Wochen à 120 Minuten für 240€
- Inklusive Karriereberatung und CV-Optimierung
- Nächster Start 21. September 2021 19-21 Uhr
- immer dienstags zur selben Zeit

- Die **Teilnehmerzahl** ist auf **35** begrenzt, da das Webinar trotz Remote-Situation interaktiv gestaltet wird und viel Raum für gemeinsame Diskussion sein soll.
- Vor Beginn gibt es ein **kostenloses individuelles Kennenlerngespräch**, um gemeinsam zu evaluieren, ob das Seminar für den Interessenten den passenden Mehrwert bietet.
- Am Ende gibt es ein **einstündiges individuelles kostenloses Einzelgespräch zur Karriereberatung und CV-Optimierung**
- Bei Bestehen des Leistungsnachweises mit mindestens 51% richtigen Antworten erhält man ein **Zertifikat**. Ansonsten erhält man eine **Teilnahmebestätigung**.
- Pro Einheit 20 Euro Gebühr pro Teilnehmer*In, sprich **240 Euro für den gesamten Kurs**. 120 Euro zahlbar bei Kursstart und 120 Euro zahlbar nach 6 Einheiten.
- Ein weiterer Vorteil: Wir stehen mit vielen Kunden in Kontakt und bekommen täglich neue **Jobangebote** rein. Während der 12 Wochen lernen wir uns gut kennen und können Euch bei der Jobsuche unterstützen und Euch vielleicht sogar an einen unserer Kunden vermitteln.



Morna

Promovierte Biologin & Geschäftsführerin von HOX

morna.gruber@hox.de



Michael

Promovierter Biologe & Project Manager Customized Solutions von HOX

Michael.merli@hox.de



Marta

Promovierte Biologin & Project Manager Customized Solutions von HOX

Marta.lee@hox.de

IMMUNOLOGIE

20.9.–21.9. Online
Lab-Academy-Kurs: Tumorimmunologie |
 Info: www.lab-academy.de

20.11. Lübeck
DVTA-Seminar: Moderner Einsatz der Immunhistochemie (Aufbaukurs) | Info: <https://dvta.de/moderner-einsatz-der-immunhistochemie-aufbaukurs-5>

IN SILICO

21.9.–22.9. Frankfurt/M.
Dechema-Weiterbildung: Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik |
 Info: <https://dechema-df.de/MultivariateDatenanalyse.html>

27.9.–1.10. Online
EMBL Course: Bioinformatics for Immunologists | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/bioinformatics-immunologists2021

27.9.–1.10. Online
EMBL Course: Mathematics of Life |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events/mathematics-life-virtual

4.10.–8.10. Online
EMBO Practical Course: Research to Service – Planning and Running a Bioinformatics Core Facility |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/20-bioinformatics-core>

27.10.–29.10. Berlin
Digitale Life Sciences: Workshop zu den Grundlagen der Bioinformatik und zum Labor 4.0 – Akademie Gläsernes Labor | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/Seminar-Digitale-Life-Sciences

8.11.–12.11. Online
EMBL Course: Metagenomics Bioinformatics | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/metagenomics-bioinformatics-virtual-2021

KARRIERE

22.9. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

KARRIERE

5.10. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungspraxis aktuell | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

13.10. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

15.10. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

19.10. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

3.11. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

5.11. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Karriereziele und Verhandlungserfolge | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

8.11. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Karriereziele und Verhandlungserfolge | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

12.11. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

15.11. Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft (Teil 1) |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

19.11. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen |
 Info: www.dhvseminare.de

22.11. Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft (Teil 2) | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

LABOR-MANAGEMENT

21.9.–23.9. Berlin
Klinkner-Basisseminar: Laborleitung als Führungsaufgabe |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

28.9.–30.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2021-online>

28.9.–30.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-slf-all-2021-online>

5.10.–8.10. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-offline>

12.10.–14.10. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>

18.10.–19.10. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

20.10.–21.10. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-research>

22.10. Online
EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/design>

25.10.–29.10. Freising
Klinkner-Blocklehrgang: Projektmanager/in in Labor und Wissenschaft |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

26.10.–28.10. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-offline>

LABOR-MANAGEMENT

8.11.–10.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

16.11.–19.11. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

19.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/sci-integrity>

MIKROSKOPIE

20.9.–22.9. Online
EMBO Practical Course: Super-Resolution in Light Microscopy |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/20-superresolution-microscopy>

MOLEKULARBIOLOGIE

24.9.–25.9. Gießen
DVTA-Seminar: In-situ-Hybridisierung | Info: <https://dvta.de/situ-hybridisierung-5>

24.9.–25.9. Hannover
DVTA-Seminar: Grundlagen der Molekularbiologie | Info: <https://dvta.de/grundlagen-der-molekularbiologie-5>

27.9. Berlin
CRISPR/Cas: Grundlagen und praktische Anwendung – Akademie Gläsernes Labor | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_crisprcas

27.9.–4.10. Online
EMBL Course: Genome Engineering – CRISPR/Cas from Cells to Mice | Info: www.embl.de/training/events/2021

4.10. Berlin
Epigenetik und die große Frage: Beeinflusst die Umwelt unser Erbgut? – Akademie Gläsernes Labor |
 Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_epigenetik

8.10.–15.10. Online
EMBL Course: Liquid Biopsies |
 Info: www.embl.de/training/events

MOLEKULARBIOLOGIE

10.10.–15.10. Online
EMBL-EBI Course: From Specimens to Genomes | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/from-specimens-genomes

11.10.–15.10. Online
EMBL Course: Structural Bioinformatics | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/structural-bioinformatics2021

25.10.–29.10. Online
EMBO Practical Course: Biomolecular Interaction Analysis – From Molecules to Cells | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-biomol-interactions>

25.10.–3.11. Online
EMBO Practical Course: Solution Scattering from Biological Macromolecules | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-solution-scattering>

1.11.–5.11. Berlin
DIW-MTA-Weiterbildung: Molekulare Genetik und Methoden der Molekularbiologie | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

7.11.–14.11. Hamburg
EMBO Practical Course: Practical Integrative Structural Biology | Info: <https://coming-soon.embo.org/pc21-27>

8.11.–19.11. Berlin
Fachkraft für Molekularbiologie (TÜV) – Akademie Gläsernes Labor | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_molekularbiologie

NEUROBIOLOGIE

20.9.–24.9. Magdeburg
NWG-Methodenkurs: Imaging Techniques in Neuroscience | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2021

PCR

7.10.–8.10. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

20.10.–21.10. Online
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Real-time (q)PCR – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

3.11. Mannheim
Klinkner-Fortbildung: Quantitative PCR (qPCR) – Grundlagen, Durchführung, Interpretation und Troubleshooting | Info: www.klinkner.de/fortbildung

6.11.–7.11. Bielefeld
DVTA-Seminar: Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in der medizinischen Diagnostik | Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

15.11.–19.11. München
Lab-Academy-Kurs: Fachkraft PCR-Analytik – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

27.9. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Assays in der Zellkultur I – Grundlagen und Optimierung | Info: www.lab-academy.de

28.9. Online
Lab-Academy-Online-Kurs: Assays in der Zellkultur II – Optimierung und Validierung | Info: www.lab-academy.de

7.11.–12.11. Heidelberg
EMBL Course: The Fundamentals of High-End Cell Sorting | Info: www.embl.de/training/events/2021/CES21-01

SONSTIGE

21.9.–7.12. Online
Hox-Life-Science-Webinar: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechbranche (12 Wochen, je 2 h, immer dienstags) | Info: https://www.hox.de/fuer_bewerber#Fortbildung

24.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Weiterbildungstag Labor 4.0 für Technische Angestellte und Laborant*innen | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_weiterbildungstag

24.9. Online
Startup Academy: Tax Law for Startups | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen/termin/startup-academy-tax-law-for-startups

25.10.–27.10. Mönchengladbach
DIW-MTA-Weiterbildung: Infektionshygiene und Hygienemanagement | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

SONSTIGES

5.11.–7.11. Dortmund
DIW-MTA-Weiterbildung: Hygienemanagement – Grundlagen | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

10.11.–11.11. Frankfurt/M.
Experimentalkurs: Elektrochemie für Naturwissenschaftler, Ingenieure und Techniker | Info: <https://dechema-df.de/Elektrochemie2021.html>

18.11. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Methodenvalidierung | Info: www.lifescience-akademie.de/seminardetails.mox?SN=49&ID=389

RANDGEBIETE

6.11. Tübingen
DIFÄM-Seminar: Malaria-Diagnostik | Info: www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Ankündigungen in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Terminhinweise oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL, LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg,
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

VON DER
IDEE
 ZUM
PRODUKT

**BERUFSBEGLEITENDE WEITERBILDUNG
 „TRANSLATIONALE FORSCHUNG UND MEDIZIN“**

für Fachkräfte in Medizin, Wissenschaft, Industrie & Behörden
 Umfang ca. 250 Stunden • Laufzeit 24 Monate

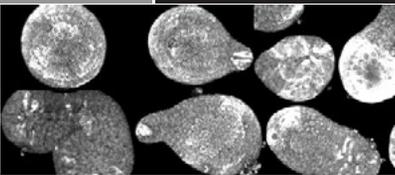
ONLINE INFORMIEREN & BEWERBEN!

TRAIN Academy

Stellenanzeigen



FMI
Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research

INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM

In Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on neurobiology, epigenetics and quantitative biology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

Application information: www.fmi.ch/phd

Application deadline: November 21, 2021

Next deadline: May, 2022

www.fmi.ch

> Neurobiology
 > Epigenetics
 > Quantitative Biology

Affiliated Institute of the University of Basel Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research



UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Das Institut für Neuroanatomie sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt:

Technische* Assistent*in (w/m/d)

in der Elektronenmikroskopie

zunächst befristet auf 2 Jahre, Teilzeit (19,25 Std./Woche) | Entgelt nach TV-L

für die Erforschung von neuronalen Schaltkreisen mit Hilfe der Elektronenmikroskopie.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte bis zum **30.09.2021** an:

Universitätsmedizin Göttingen
Institut für Neuroanatomie
Prof. Dr. Jochen Staiger
Institutsdirektor
Kreuzberggring 36, 37075 Göttingen
 Tel.: 0551/39-7051
 Fax: 0551/39-14016
 E-Mail: jochen.staiger@med.uni-goettingen.de
 Web: www.neuroanatomie.uni-goettingen.de/

Ausführliche Infos:
<http://jobs.med.uni-goettingen.de/4091>

Bitte senden Sie Ihre Bewerbungsunterlagen per E-Mail im PDF-Format in einer Datei bzw. per Post in Kopie und nicht in Mappen, es erfolgt keine Rücksendung!




Stellenmarkt-Newsletter

» Alle zwei Wochen – alle neuen Jobs auf LJ-online. Direkt klickbar.

» Anmelden*:
www.laborjournal.de/stellen

*Sie können den Newsletter jederzeit problemlos wieder abbestellen.

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem **Online-Stellenmarkt**

Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.

Noch Fragen?
 Tel. +49-761-2925885 oder E-Mail: stellen@laborjournal.de

Printbonus: Wenn Sie eine Printanzeige aufgeben, ist die Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt inklusive!





LABOR JOURNAL newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,
hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 05.08.2021 eingegeben:



Technischer Assistent (w/m/d) in der Elektronenmikroskopie
 Aufgaben: histochemische und immunhistochemische Färbungen / Probeneinbettung in verschiedene Medien, Ultramikrotomie (inklusive Serienschritte) / professionelle Bedienung eines Transmissionselektronenmikroskops. – Ihr Profil: Abgeschlossene Ausbildung zur/zum technischen Assistent*in (w/m/d) und einschlägige Berufserfahrung / Erfahrungen mit „postembedding-Immunogold-Färbungen“ sind von Vorteil... *mehr*
 Universitätsmedizin Göttingen
 Göttingen 25.08.2021



Labormitarbeiter Umwelanalytik mit Funktion Prüflieferer gemäß ISO 17025 (w/m/d)
 Aufgaben: Koordination der eigenen Laborarbeiten und die der anderen Laborfachkräfte Umwelanalytik zur Gewährleistung eines effizienten Arbeitsablaufes / Analytische Durchführung der in Auftrag gegebenen Laboranfragen und direkten Kundenanfragen / Ermittlung ökologischer Kennzahlen und Untersuchungen über die biologische Abbaubarkeit von Textilhilfsmitteln / Durchführung von Abwasseranalysen im Rahmen der Eigenkontrolle / Überwachung der Prüfmittel und Erstellung von... *mehr*
 CHT Germany GmbH
 Tübingen 17.08.2021



Wissenschaftlicher Mitarbeiter / Postdoc (w/m/d)
 Aufgaben: Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der Medizinischen Biochemie mit dem Schwerpunkt Diabetesforschung / Weiterentwicklung des molekular- und zellbiologischen Methodenspektrums / Anwendung hochauflösender Mikroskopietechniken / Mitarbeit in der vorklinischen Lehre im Fach Medizinische Biochemie / Betreuung von Praktika, Seminaren und Promotionen / Einwerbung von Drittmitteln und wissenschaftliche Publikationstätigkeit... *mehr*
 Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Universitätsmedizin
 Rostock 17.08.2021



2 PhD Students (Doktoranden) in CAR T cell Engineering for Cancer Immunotherapy (w/f/d)

Labor Berlin

Kompetenz von Charité und Vivantes

Labor Berlin wurde zum 1. Januar 2011 als Tochterunternehmen der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH gegründet und führt, als größtes Krankenhauslabor Europas, mit mehr als 600 qualifizierten und engagierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern insgesamt mehr als 40 Millionen Laboranalysen pro Jahr durch. Durch die Einheit mit den wissenschaftlichen Instituten der Charité bietet Labor Berlin völlig neue Möglichkeiten für die Versorgung von Patientinnen und Patienten und steht für diagnostische Spitzenmedizin!

Der Umgang mit Risiken aus labordiagnostischer und unternehmerischer Perspektive sowie der Bereich Qualitätsmanagement nehmen insbesondere aufgrund der Bedeutung von Labor Berlin als Teil der kritischen Infrastruktur eine wichtige Rolle ein.

Als wesentlicher Bestandteil der Corporate Governance von Labor Berlin stellt das Risikomanagementsystem sicher, dass bestehende Risiken identifiziert, analysiert, bewertet und mit den zuständigen Entscheidungsträgern abgestimmt werden. Das zentrale Qualitätsmanagement berät bei entsprechenden Fragestellungen und unterstützt und begleitet die Umsetzung und Sicherstellung der Qualitätsmanagement-Anforderungen im Unternehmen.

Insbesondere die „In-vitro-Diagnostic Regulation“ (IVDR) stellt zusätzliche Anforderungen an das Risiko- und Qualitätsmanagement moderner Labore. Innerhalb des Strategieteam IVDR haben wir aktuell bei Labor Berlin zwei spannende Positionen zu besetzen, für die wir erfahrene und engagierte neue Kolleginnen und Kollegen suchen:

Risikomanager (m/w/d)

Kennziffer: LAB-13405

Qualitätsbeauftragter / Qualitätsmanager Labor (m/w/d)

Kennziffer: LAB-13284

Darüber hinaus bieten wir auch vielfältige und interessante Aufgaben und Einstiegsmöglichkeiten für MTLAs in unseren 9 Fachbereichen – unter anderem in unserem Fachbereich Laboratoriumsmedizin:

Medizinisch-technische Laboratoriumsassistenten (m/w/d)

Kennziffer: LAB-4802

Wenn Sie mehr über diese Positionen erfahren und sich für eine dieser oder für weitere Aufgaben bei Europas größtem Krankenhauslabor bewerben möchten, dann freuen wir uns auf Ihre Bewerbung über www.laborberlin.com/karriere.

Labor Berlin bietet Ihnen eine abwechslungsreiche und herausfordernde Tätigkeit in einem dynamischen und spannenden Arbeitsumfeld mit einer attraktiven Vergütung und zahlreichen Mitarbeiterbenefits. **Wir würden uns freuen, Sie bald als neue Kollegin oder neuen Kollegen bei Labor Berlin begrüßen zu dürfen!**

PREISE FÜR STELLENANZEIGEN

» Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.150,-	€ 2.890,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.150,-	€ 1.630,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 910,-	€ 1.330,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 650,-	€ 970,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 440,-	€ 640,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 6,80	€ 9,90
185 mm breit	€ 13,60	€ 18,80

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfragen erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de

» Online

Online Classic (PDF-, HTML-Format):	€ 430,-/Monat
Online Premium (PDF-, HTML-Format):	€ 600,-/Monat



Das Translational Animal Research Center (TARC) sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt und zunächst befristet als Elternzeitvertretung:

Tierpfleger IHK (m/w/d)

Wir bieten Ihnen:

- Hervorragende Entwicklungs-, Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten
- Vergütung gemäß Haustarifvertrag bei Vorliegen der Eignungsvoraussetzung bis max. EG 6 sowie zusätzliche Altersvorsorge und Sozialleistungen
- Zahlreiche Mitarbeiter-Angebote wie z.B. Jobticket,
- Fahrradleasing und Teilnahme an Vorteilsprogrammen
- Kinderbetreuungsmöglichkeit
- Sehr gute Verkehrsanbindung

Ihre Aufgaben:

- Versorgung und Betreuung von Labormägern
- Gewährleistung der Grundversorgung der Tiere
- Durchführung von Manipulationen an Tieren
- Gewährleistung der Funktionalität der Tierhaltung
- Zucht von Tieren
- Dokumentation im Mausverwaltungsprogramm PyRat

Ihr Profil:

- Abgeschlossene Ausbildung als Tierpfleger*in oder Tierpfleger*in IHK (m/w/d) im Bereich Forschung und Klinik oder ähnlicher Abschluss (z.B. Tierarzthelfer*in (m/w/d))
- Möglichst Berufserfahrung in der Versuchstierhaltung sowie im Umgang mit genetisch veränderten Nagern
- Ausgeprägtes Verantwortungsbewusstsein, Zuverlässigkeit, Eigeninitiative und Teamfähigkeit
- Kenntnisse in der EDV (MS Word, MS Excel und Internet)
- Kenntnisse im Mausverwaltungsprogramm PyRat sind wünschenswert
- Englischkenntnisse in Word und Schrift sind wünschenswert

Kontakt:

UNIVERSITÄTSMEDIZIN

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Translational Animal Research Center (TARC)

Ihr Ansprechpartner bei fachlichen Fragen ist Herr Dr. med. vet. Baumgart, Tel. 06131 39-21332. **Referenzcode: 50117160**

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann senden Sie uns bitte Ihre aussagekräftige Bewerbung an karriere@unimedizin-mainz.de oder bewerben Sie sich über das Bewerberportal auf unserer Homepage. **www.unimedizin-mainz.de**

Bei entsprechender Eignung werden schwerbehinderte Bewerber*innen (m/w/d) bevorzugt berücksichtigt.

Achtung: Neuer Erscheinungsplan und neue Anzeigenschlusstermine im Serviceteil

	Anzeigenschluss
Ausgabe 10-2021 (erscheint am 12.10.2021)	28.09.2021
Ausgabe 11-2021 (erscheint am 10.11.2021)	26.10.2021
Ausgabe 12-2021 (erscheint am 10.12.2021)	26.11.2021

Im Serviceteil gilt ein späterer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's knapp ist: Rufen Sie einfach an (0761-2925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



Ch
romat
ogra
phie

Selektivität

Richtig trennen geht nur mit **ROTH.**

Trennen ist so einfach, wenn man sich auf die Produkte voll und ganz verlassen kann. Wir versorgen Sie mit allem, was Sie für die **Chromatographie** brauchen – innerhalb von 24 Stunden.

Jetzt bestellen:
carloth.de

Ihr Partner für die
Chromatographie.

ROTH[®]
CARL

The *heart* of the matter

NEBNext® Ultra™ II DNA & RNA Library Prep

Die NEBNext Ultra II Kits für die Illumina Plattformen sind das Herzstück Ihrer NGS Library Preparation: mit den speziell formulierten Mastermixen und vereinfachten Arbeitsabläufen erstellen Sie selbst aus geringstem Input-Material und in kürzester „Hands-on“ Zeit exzellente und komplexe Libraries. Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei der Kern – **leicht skalierbar und bereits für diverse Roboter-Plattformen automatisiert.**

Diesen zentralen Workflow finden Sie auch in weiteren NEBNext Lösungen wieder: z.B. im Fragmentation System, in RNA-seq, Single Cell/Low Input RNA-seq oder in den NEBNext EM-seq Kits für Bisulfite-freie Epigenetikanalysen. Oder Sie kombinieren ihn einfach mit den entsprechenden NEBNext Modulen.

Besser und einfacher kann Library Prep nicht sein!

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:
www.neb-online.de/ultra2

NEBNext® Ultra™ II DNA Library Prep Kit for Illumina®:
Ein zentraler Workflow für eine Vielzahl an Applikationen.

ULTRA II DNA WORKFLOW:



Kompletter Workflow



- < 15 Minuten „Hands on“ Zeit
- nur 2:30 bis 3:00 Stunden gesamt
- bereits auf vielen Plattformen automatisiert

- wird eingesetzt für Whole Genome, Standard & Low Input, Exome Capture, ChIP-seq, NicE-Seq, Cut & Run-Seq, FFPE-Material, cfDNA ...

EBENFALLS DAS HERZSTÜCK IN:

Enzymatic Methyl-Seq ohne Bisulfite-Conversion

Directional & non-directional RNA-Seq

Enzymatic DNA Fragmentation System

Single Cell/Low Input RNA Library Prep

