

# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

9/2022



Falsch  
deklarierte  
Zelllinien

## Teure Schlamperei

**NEUROFORSCHUNG**  
Die Kunst des  
Vergessens

**SPECIAL**  
Next-Generation-  
Proteomik

**ONE-MIKROSKOPIE**  
Aufgeblähte  
Superauflösung

# See biology in new ways

Decipher biological complexities  
with single cell and spatial solutions

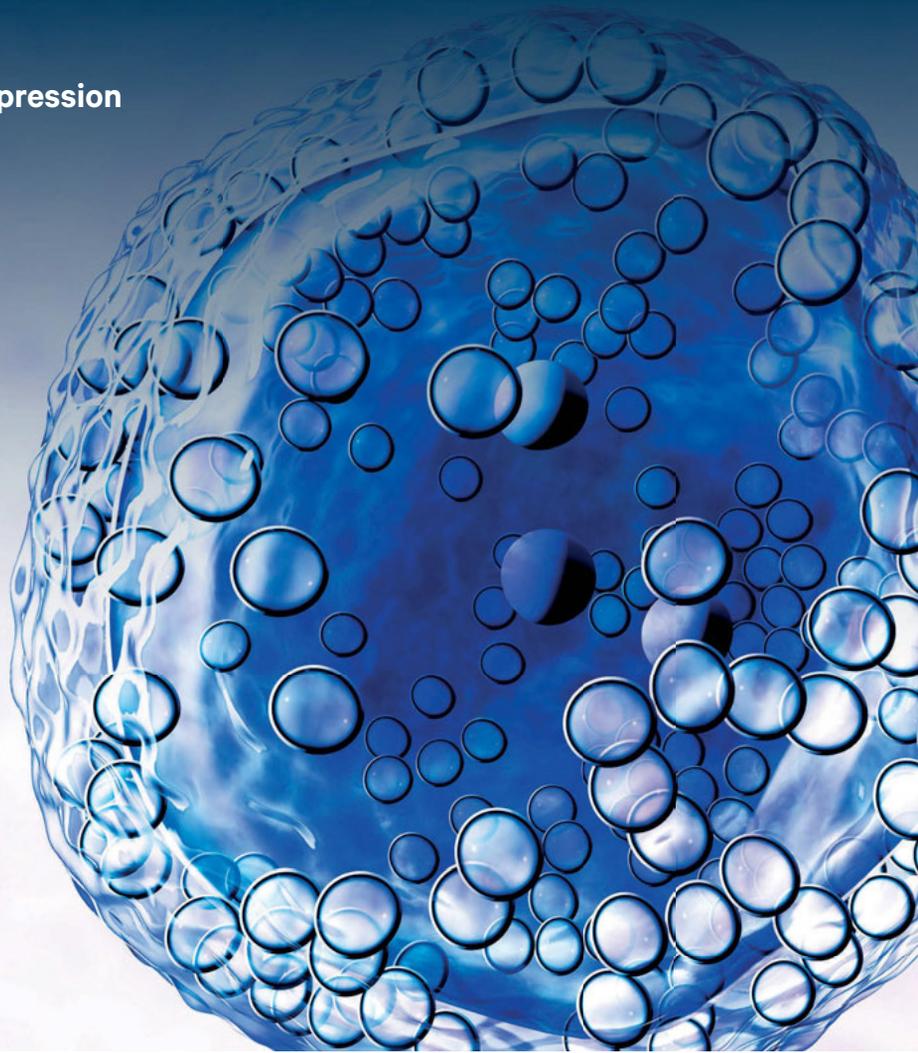
Single Cell Immune Profiling

Single Cell Multiome ATAC + Gene Expression

Single Cell ATAC

Spatial Gene Expression

Single Cell Fixed RNA Profiling



Learn more:  
[10xgenomics.com](https://10xgenomics.com)

**10x**  
GENOMICS

“

”

Foto: jag\_cz@adobe.stock

Liebe Leserinnen und Leser!

„Was haben Sie am 7. Juli dieses Jahres gemacht?“ Der Umweltkommissar schaut Sie mit strengem Blick über seine randlose Brille an. Sein Notizblock liegt bereit, der Bleistift ist gespitzt. Ungeduldig trommelt er mit seinen dünnen, behaarten Fingern einen nervösen Rhythmus auf seinem abgenutzten Schreibtisch. Sonnenlicht fällt durch das kleine vergitterte Fenster. Es blendet Sie. Ein erster Schweißtropfen kitzelt Ihre Stirn, während er langsam Richtung Auge abwärtsrutscht.

Sie können sich bei bestem Willen nicht erinnern. Der Kommissar insistiert, aber es fällt Ihnen einfach nichts ein, zum 7. Juli.

Dann wollen wir Ihnen mal auf die Sprünge helfen. Und dabei hilft uns die Statistik: Sie haben Schokolade gegessen. 90 Tafeln Schokolade isst der Deutsche pro Jahr. Also alle vier Tage eine. Der Schweizer noch mehr. Am 7. Juli war der *Welttag der Schokolade*. Da werden Sie sich also ein Täfelchen gegönnt haben. Wahrscheinlich. Gestehen Sie's einfach dem Umweltkommissar und er wird Ruhe geben. Es gibt nämlich viele Produkte, die noch weitaus umweltschädlicher sind. Sie denken sicher gleich an T-Bone-Steaks in Palmöl gebraten an einem Avocado-Dip. Aber bei Schokolade kommen Sie vielleicht mit ein paar Schlechtes-Gewissen-Punkten aus dieser Nummer raus.

Eine Tafel Schokolade benötigt zu ihrer Herstellung immerhin 1.700 Liter Wasser – das sind einige Badewannen voll. Für die Plantagen wird oft Urwald gerodet, obwohl die Kakaopflanze (*Theobroma cacao*) eigentlich keine direkte Sonne verträgt. Zur Massenproduktion wird das mit dauernder Bewässerung ausgeglichen. Auch verursacht die Herstellung von Kakaorohmasse viel CO<sub>2</sub>. Dürren, Starkregen und Überflutungen – Auswirkungen der Erderwärmung – sorgen immer wieder für Ernteausfälle. Es wird angenommen,

dass 90 Prozent der Anbauflächen der größten Erzeuger bis 2050 nicht mehr für den Anbau geeignet sein werden.

Was also tun, wenn uns die Schokolade knapp und teuer wird? Wird der Tag der Schokolade zu einem Gedenktag an ein ebenso vergangenes wie unvergleichliches Geschmackserlebnis? Nein! Rettung naht. Schokolade aus dem Bioreaktor. Und, wer hat's erfunden? Die Schweizer natürlich. Thilo Hühn und Regina Eibl haben mit ihren Teams an der Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW) in Wädenswil Schokolade im Labor hergestellt. Unter sterilen und dunklen Be-

rechnet. Der erste IBM-„Home“-Computer hat auch 25.000 Mark gekostet. Ein paar Jahre später kostete ein PC nur noch ein Zehntel und inzwischen ein Hundertstel. Es kommt also ganz darauf an, ob ein Unternehmen darin ein Geschäft wittert und in die Großproduktion einsteigt.

Die Vorteile einer solchen *In-vitro*-Lebensmittelproduktion liegen auf der Hand: keine Abholzung, geringerer Wasser- und Landverbrauch, keine Pestizide, kein Überseetransport, keine unmenschlichen Arbeitsbedingungen und keine Kinderarbeit auf den Plantagen.



Foto: mirwan to@adobe.stc

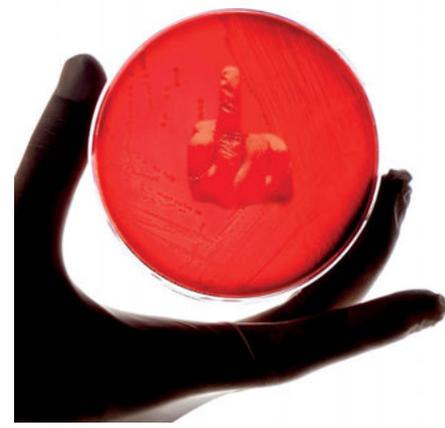
Wasser hilft gegen die Sonne

dingungen haben sie eine Kakaobohne gevierteilt. Die Zellen eines dadurch sich bildenden Kallus konnten sie anschließend in einem einfachen Medium kultivieren, beliebig vermehren und aus ihnen Schokolade gewinnen. Dafür haben sie die entstandene Zellmasse geerntet, gefriergetrocknet, gemahlen und geröstet. Die Schokolade sei vom Mundgefühl mit der traditionellen vergleichbar. Laut Hühn ist sie fruchtig, blumig, schmeckt nach Zitrone und Beeren, und sie sieht aus wie eine normale Milkschokolade. Einer der Nachteile: Die Tafel kostet fast 200 Euro. Das ist billig – verglichen mit dem ersten Burger-Patty aus Laborfleisch. Sie erinnern sich vielleicht. Mehr als 250.000 Euro soll der gekostet haben. Da sind natürlich die Entwicklungskosten noch voll mit einge-

Der große Nachteil: Wenn die landwirtschaftliche Produktion global auf industrielle Prozesse umgestellt wird, werden viele Länder im globalen Süden nichts mehr zu verkaufen haben. Und auf dem Weg dahin wird ein enormer Preisdruck ausgeübt, dessen erstes Opfer wir alle schon erahnen: die Umwelt.

Was werden Sie am 26. November dieses Jahres tun? Begehen Sie doch mit uns den *Internationalen Kauf-nix-Tag*. Und wenn Sie dann eines Tages von Ihrem Gewissen über die randlose Brille hinweg streng angeschaut und gefragt werden, was Sie denn am 26. November so alles zusätzlich konsumiert haben, können Sie offen und ehrlich zugeben: „Nix! Ich habe höchstens mal auf Laborjournal online die Lage gecheckt.“

Und das ist schon ok.



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Netzhaut-Pony“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Open Science – Die Unlust zum Datenteilen
- 12 Frisch gepreist: Future Insight Prize / Körber-Preis für die Europäische Wissenschaft
- 13 Frisch gefördert: BMBF-Zukunftscluster / Antivirale Wirkstoffentwicklung

HINTERGRUND



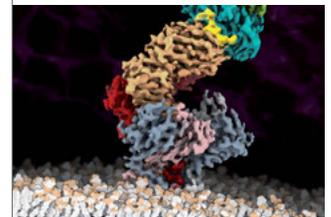
- 14 Im Corona-Gespräch: Reinhold Förster über Schleimhautimmunität und inhalative Impfstoffe
- 20 Chronisches Dilemma: Zellkulturen, die gar nicht die Zellen enthalten, die sie sollen

SERIEN



- 23 Erlebnisse einer TA (49): Aller guten Dinge ...
- 24 Wissenschaftsnarr (155): Pimp your paper!
- 53 Wirkstoff des Monats (27): Tirzepatid
- 72 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (5): Produktmanager – der perfekte Job für Generalisten

JOURNAL-CLUB



- 27 Journal-Club kompakt
- 28 Neurowissenschaft in Leipzig: Die Kunst des Vergessens
- 30 Strukturbiologie in Frankfurt/M.: Überraschender T-Zell-Rezeptor
- 32 Stichwort des Monats: Winterschlaf
- 33 Schöne Biologie: Ganz schön bizarr



Vergessen hat einen schlechten Ruf. Dennoch sind manche Erinnerungen so quälend, dass sie der Besitzer am liebsten aktiv aus seinem Gedächtnis löschen möchten. Ob das funktioniert, untersuchen Leipziger Neurowissenschaftler. **Seite 28**

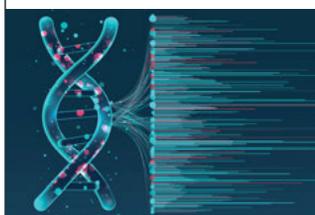


Die Analyse von Proteinen mit Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie ist für Proteomiker beinahe Routine. Die größere Herausforderung ist die Auswertung der Massenspektren. Ohne künstliche Intelligenz können Forscher hier keinen Blumentopf mehr gewinnen. **Ab Seite 38**

# ” Unser Titelthema: Teure Schlamperei

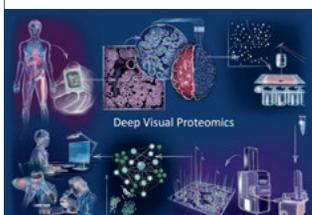
Es ist ein chronisches Dilemma: Zellkulturen, die gar nicht die Zellen enthalten, die sie sollen. Warum das Problem auch nach jahrzehntelanger Aufklärung besteht, lesen Sie ab **Seite 20**.

## STATISTIK



- 34 Publikationsanalyse: Molekulargenetik und Genomik

## SPECIAL



- Next-Generation-Proteomik**
- 38 Proteinen auf den Fersen
- 42 Auswertung von Proteomik-Daten mit künstlicher Intelligenz
- 44 Im Gespräch: Lisa Schweizer und Thierry Nordmann erläutern die räumliche Proteomik
- 49 Firmenporträt Biognosys (Schlieren, Schweiz)

## WIRTSCHAFT



- 52 Wirtschafts-News
- 54 Im Gespräch: Thomas Hanke von Evotec über die BRIDGE-Programme, die Academia und Industrie zusammenführen
- 58 Produktübersicht: Automatische Liquid-Handler und Dispenser
- 68 Neue Produkte

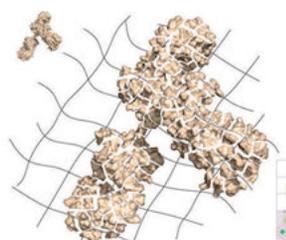
## METHODEN



- 69 Tipps und Tricks: Laufpuffer für Groß und Klein
- 70 Neulich an der Bench: One-Nanometer-Expansionsmikroskopie

## SONSTIGES & SERVICE

- 33 Impressum
- 57 Preisrätsel: Die Vergleichsversteherin
- 74 Kongresse
- 77 Fortbildungen
- 80 Stellenmarkt
- 83 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag



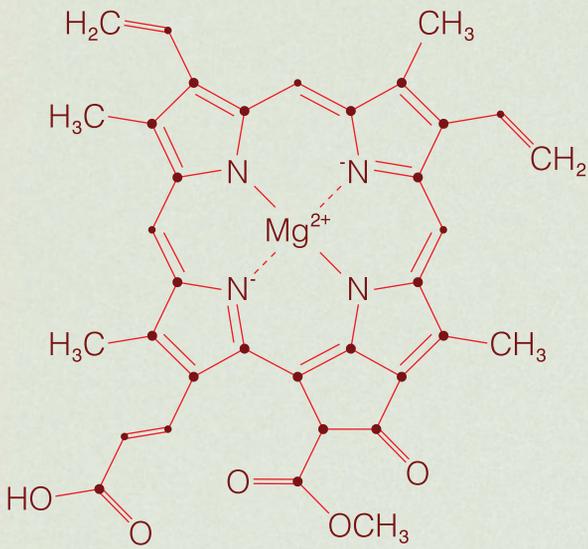
Bei der Expansionsmikroskopie wird die Probe in einem Gel möglichst ohne Verzerrungen gleichmäßig aufgebläht. Kombiniert man die Technik mit der supraauflösenden Mikroskopie, sind selbst mit einem einfachen Konfokalmikroskop Auflösungen von wenigen Nanometern möglich. Seite 70

 [www.facebook.de/laborjournal](http://www.facebook.de/laborjournal)

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

[www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)

# Growing ideas for science



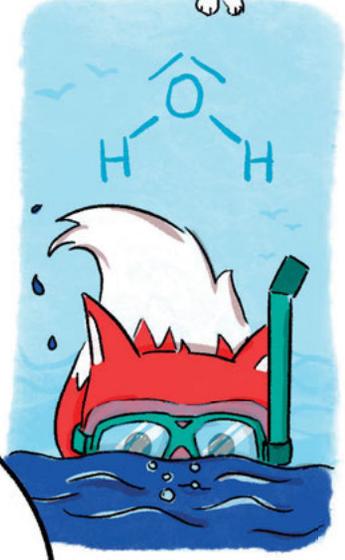
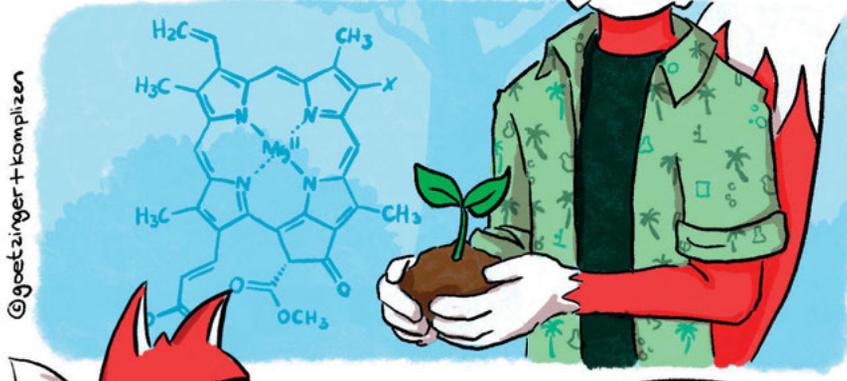
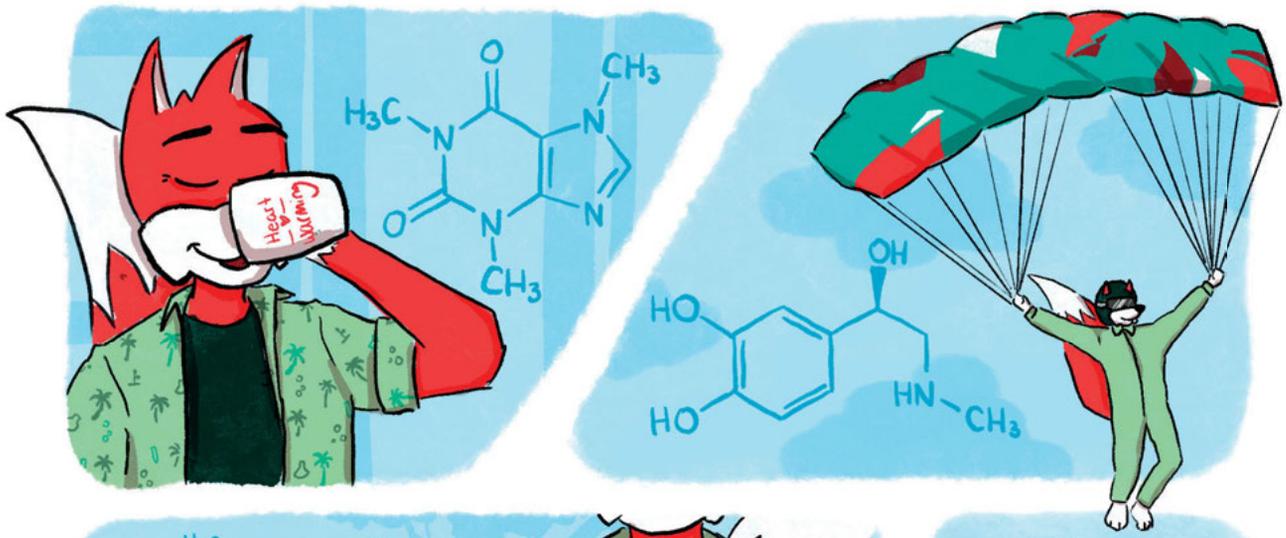
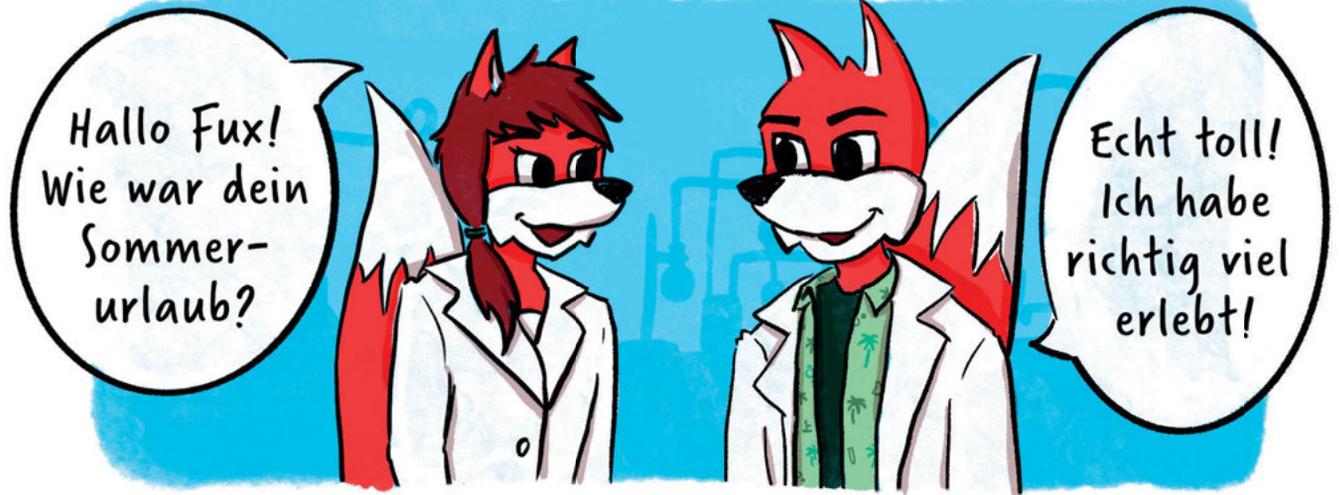
Erfolg ist kein Zufall, sondern die Summe vieler richtiger Entscheidungen. Wir möchten mit unserer professionellen Beratung zur **Entfaltung** Ihrer Ideen beitragen.

— #growwithus

Laborbedarf,  
Life Science und  
Chemikalien.

[www.carlroth.de](http://www.carlroth.de)

**ROTH**<sup>®</sup>  
CARL



Neugierig, was wir noch so auf Lager haben?  
[carlroth.de](http://carlroth.de)

©goetzinger+komplizen

# Netzhaut-Pony

Was hat die Isolation einer Maus-Retina mit jungsteinzeitlichen Höhlenmalereien zu tun? Eigentlich nichts. Außer dass die resultierenden Präparate in Einzelfällen daran erinnern können. Dieses hier aus einem Retinitis-pigmentosa-Mausmodell gehört sicherlich dazu. Gesehen von Anne Freialdenhoven von der Klinik für Augenheilkunde des Uniklinikums Aachen.

## Forscher Ernst

von Rafael Florés





# SENSITIV. FLEXIBEL. ZUVERLÄSSIG.

## CLARIOstar® Plus

Der CLARIOstar® Plus Multi-Mode Microplate Reader vereinfacht Assay-Entwicklung und Validierung durch die Kombination von Monochromator-Flexibilität mit klassenbester 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 CO<sub>2</sub> & O<sub>2</sub> Atmosphäre mit Gasrampen-Funktion
- Made in Germany



[www.bmglabtech.com](http://www.bmglabtech.com)

©2022 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.

  
**BMG LABTECH**  
*The Microplate Reader Company*

## Inkubiert

Laut hört man sie jammern, die Editoren. Immer schwieriger sei es, angesichts der Fluten von Veröffentlichungen überhaupt noch willige Gutachter für den Peer Review zu finden. Bis zu drei Dutzend Fachkollegen müssten sie oftmals fragen, um am Ende die „üblichen zwei“ eingefangen zu haben, die sich ein Manuskript kritisch anschauen wollten.

Die Schuldfrage haben die Editoren dabei natürlich längst geklärt: Die ganze Gutachter-Malaise ist ein Kollateralschaden dessen, dass aufgrund der übertriebenen Bedeutung von Publikationslisten für wissenschaftliche Karrieren viel zu schnell und viel zu oft veröffentlicht werde. Und das dann – nicht zuletzt genau aus diesem Grund – oft in einer Qualität, die das Begutachten eher zur Qual mache.

Volles Verständnis für die Editoren bei diesem Punkt. Doch ist das womöglich nur ein Teil der Wahrheit. Bei einem anderen Aspekt muss man sich vielmehr fragen, ob sie nicht auch selbst ganz ordentlich zu dieser Malaise beitragen. Formulieren wir es als Frage: Warum müssen die Editoren den Mangel noch verschärfen, indem sie deutlich mehr „Peers“ als nötig für zweite und dritte Korrekturrunden aus dem Gutachter-Pool ziehen?

Schlüpfen wir doch mal in die Rolle einer Editorin: Was mache ich, wenn ich ein Manuskript vorliegen habe, das gemäß den Korrekturvorschlägen der Reviews überarbeitet wurde? Nicht unwahrscheinlich, dass ich es zu einer zweiten Begutachtung schicke – immerhin ergaben Umfragen zum Thema, dass dies in neunzig Prozent solcher Fälle passiert. In wenigen Einzelfällen mag das tatsächlich berechtigt sein – insbesondere wenn die Revision wichtige neue Experimente, viele neue Daten oder eine qualitativ unterschiedliche Analyse beinhaltet. Aber wie oft ist das tatsächlich der Fall?

In den allermeisten Fällen sollte ich als Editorin stattdessen in der Lage sein, selbst zu beurteilen, ob die Autoren angemessen auf die Vorschläge aus der ersten Review-Runde reagiert haben. Also sollte ich das neuerliche Urteil auch selbst fällen – statt mich hinter den Urteilen einer potenziellen zweiten Gutachterrunde zu verstecken. Genau dies gehört schließlich zu meinen ureigenen Kernaufgaben als Editorin. Und als Folge stünden wiederum mehr Gutachter für neu eingereichte Manuskripte bereit.

Ralf Neumann

# Fokussiert

## Open Science

### Die Unlust zum Datenteilen

Was treibt den wissenschaftlichen Fortschritt an? Alles Mögliche könnte man hier nennen: Neugier, ein offener Geist, auch harte Arbeit, ... Nehmen wir es hier aber mal ganz pragmatisch: Zumindest in der heutigen modernen Wissenschaft sind es zuerst und vor allem die Daten, die ihn immer weiter voranbringen.

Nicht zuletzt deshalb ist eine der größten Forderungen der Open-Science-Bewegung, die Rohdaten aus Experimenten jederzeit für alle frei verfügbar zu machen. Und nicht zuletzt deshalb fordern inzwischen die meisten Journals von den Autoren, die Rohdaten der im Manuskript beschriebenen Resultate der Forschungsgemeinde stets zur freien Verfügung zu halten. Weshalb inzwischen auch die meisten Paper das starke Statement zielt: „Data available on request.“



Illustr.: R. Enos

Doch wie stark ist das Statement in der Praxis? Ist es mit robuster Substanz gefüllt? Oder bleibt es als notgedrungene Absichtserklärung eher eine leere Luftnummer?

Bereits in *Laborjournal* 3/22 (S. 10) berichteten wir von einer nicht gerade hoffnungsvollen Stichprobe zum Thema. Ein Team hatte bei den Autoren von 53 Veröffentlichungen in der Krebsforschung Rohdaten angefordert – ein Drittel antwortete überhaupt nicht, und nur ein Viertel teilte die Daten vollständig und in brauchbarer Form.

Jetzt legte ein Autoren-Trio um Livia Puljak vom Zentrum für evidenzbasierte Medizin und Gesundheitsversorgung der Katholischen Universität Zagreb in größerem Maßstab nach – mit nochmal deutlich verheerenderem Ergebnis (*J. Clin. Epidemiol.* 150: P33-41). Bei 1.792 Artikeln, die im Januar 2019 in 333 Open-Access-Zeitschriften des Online-Verlags BioMed Central erschienen waren, machten Puljak und ihre beiden Mitsstreiter die Probe aufs Exempel. In allen Artikeln gaben die Autoren per „Data Availability Statement“ an, dass sie be-

reit seien, ihre Daten weiterzugeben. Auf konkrete Anforderung aus Zagreb erhielten die „Bittsteller“ jedoch gerade mal zu 254 Artikeln überhaupt eine Antwort. In 131 Fällen bestand die Antwort allerdings in einer Ablehnung, die jeweiligen Daten zu teilen – und nur in 123 Fällen wurden die angeforderten Daten tatsächlich zur Verfügung gestellt. Demnach sind über 93 Prozent der Autorentams, die sich im Paper zum Teilen ihrer Daten verpflichtet hatten, dieser Pflicht nicht nachgekommen. Woraus Puljak *et al.* schließen: „Selbst wenn Autoren in ihrem Manuskript angeben, dass sie ihre Daten auf Anfrage zur Verfügung stellen, ist die Einhaltungquote genauso gering wie bei Autoren, die gar kein ‚Data Availability Statement‘ vorlegen.“

Ein trauriges Ergebnis. Offenbar sieht die große Mehrheit der Forscher im Datenhorten immer noch irgendwelche mutmaßliche Vorteile für sich selbst und die eigene Karriere – und will diese keinesfalls eintauschen gegen die offensichtlichen Vorteile des Datenteilens für die gesamte Community.

Doch jammern hilft nicht – was kann man tun? Die Verlage dazu anhalten, der Veröffentlichung eines Manuskripts nur zuzustimmen, wenn die zugehörigen Rohdaten gleich mit offengelegt werden? Das dürfte schwierig werden.

Vielleicht könnte eine andere Studie wenigstens etwas Überzeugungsarbeit leisten. Vor drei Jahren nahm sich ein englisch-niederländisches Team über eine halbe Million Artikel vor, die zwischen 1997 und 2018 in 350 Open-Access-Zeitschriften der Verlage Public Library of Science (PLOS) und BioMed Central (BMC) erschienen waren. Etwa ein Drittel davon beinhaltete im Rahmen des „Data Availability Statements“ jeweils einen Link zu einem Repository, in dem die Autoren sämtliche relevante Originaldaten öffentlich zugänglich hinterlegt hatten. Und siehe da, dieses Drittel an Papern wurde nachfolgend im Schnitt um 25 Prozent häufiger zitiert als die anderen zwei Drittel, die keine Daten offengelegt hatten (*PLOS ONE* 15(4): e0230416).

Sicher, man sollte das Konzept von Open Data eigentlich aus vernünftigeren Beweggründen beherzigen, als dass ich dadurch ein paar Zitate mehr auf mein Konto hieve. Allerdings wäre es nicht das erste Mal, dass über nicht ganz saubere Incentives am Ende doch das Richtige gepusht wird.

Ralf Neumann

# Code im Sack



20 €

[laborjournal.de](http://laborjournal.de) ⇨ service ⇨ shop



## Preise kompakt

» Die Mikrobiologin **Christa Schleper** von der Uni Wien erhält den mit 1,5 Millionen Euro dotierten **Wittgenstein-Preis 2022**. Schwerpunkte ihrer Arbeit sind die Identifikation, Physiologie, Ökologie und Evolution von **Archaeen** sowie deren Interaktionen mit Viren. So spürte sie mit ihrem Team in Wiener Bodenproben das **Archaeon Nitrososphaera viennensis** auf und charakterisierte es als wichtigen Stickstoff-Abbauer. Ebenso ist sie Mit-Entdeckerin der **Loki- oder Asgard-Archaeen** in Tiefsee-Vulkanproben nahe Island – eine Prokaryotengruppe, die sich als nächste Verwandte der Zellkern-haltigen Eukaryoten entpuppte.

» **Prisca Liberali** von der Universität Basel und dem Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research erhält die **Goldmedaille der Europäischen Organisation für Molekularbiologie (EMBO)**. Mit ihrer Gruppe verfolgt sie einen systembiologischen Ansatz, um zu verstehen, wie die zelluläre Signalübertragung die **Selbstorganisation** von Zellverbänden und Geweben orchestriert. Dabei dient ihr vor allem die Bildung von Darmorganoiden aus Stammzellen als „Mittel zum Zweck“.

» Der Entwickler der STED-Mikroskopie und Nobelpreisträger **Stefan Hell** vom Göttinger Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Wissenschaften ist in den **Orden „Pour le mérite für Wissenschaft und Künste“** aufgenommen worden.

» Den mit 80.000 Euro dotierten **Ursula M. Händel-Tierschutzpreis 2022** der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) erhalten der Urologe **Michael Karl Melzer** vom Universitätsklinikum Ulm sowie die „Würzburg Initiative 3R (WI3R)“ am Fraunhofer-Translationszentrum für Regenerative Therapien und der dortigen Universität. Melzer konnte zeigen, dass **Pankreaskarzinom-Organoiden** auf **Schweineharnblasen** anwachsen und dort studiert werden können. Bisher war dazu eine Transplantation der Karzinomzellen in Versuchsmäuse nötig gewesen. Die „Würzburg Initiative 3R (WI3R)“ wird für die Entwicklung und Anwendung von sechs **In-vitro-Modellen** der Barriereorgane Haut, Cornea, Darm, Blut-Hirn-Schranke und Lunge sowie für solide Tumoren ausgezeichnet. -RN-

# Frisch gepreist

## Future Insight Prize 2022

### Auf dem Weg zu besserer CO<sub>2</sub>-Bilanz

„Unser Labor forscht an der Schnittstelle zwischen Biologie und Chemie mit besonderem Schwerpunkt auf der Entdeckung, der Funktionsweise und dem Design neuartiger Kohlenstoffdioxid-umwandelnder Enzyme und deren Einsatz für die künstliche Photosynthese.“ So beschreibt **Tobias Erb**, Direktor am Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg, selbst seine Forschung aus Anlass der Verleihung des diesjährigen Future Insight Prize des Darmstädter Wissenschafts- und Technologieunternehmens Merck KGaA.

Schon länger ist er damit auf einem guten Weg. Mit einem retro-synthetischen Ansatz gehen Erb und Co. von real existierenden Enzymen und Stoffwechselnetzen aus, um sie mittels synthetischer Biologie weiter zu optimieren. So nahm er sich etwa mit seinem Team



Tobias Erb

Foto: Merck KGaA

zwei bakterielle Enzyme vor und entwickelte sie via rationalem Design zu synthetischen CO<sub>2</sub>-Fixierern weiter, die diesen Job deutlich effizienter und präziser erledigen als die etwas „schlampige“ RubisCO der Chloroplasten. Ebenso gelangen seiner Gruppe weitere Optimierungen für andere Glieder des Photosynthesewegs – so dass deren Hauptinteresse jetzt der Implementierung von synthetischen Stoffwechselwegen in natürlichen Zellen gilt. Fernziel ist dabei der Aufbau künstlicher Systeme, die eine effizientere lichtbasierte Bindung von CO<sub>2</sub> ermöglichen, als sie in photosynthetischen Organismen realisiert ist – zum Beispiel um sie für eine effizientere Kohlenstoffbindung in der Synthese von Wert- und Kraftstoffen einzusetzen.

Das Preisgeld von einer Million Euro wird Erb dabei sicher nicht bremsen.

## Körper-Preis für Europäische Wissenschaft 2022

### Lebhaft Tropfenbildung

2009 entdeckte **Anthony Hyman** mit seinem Team, dass sich in *Caenorhabditis*-Zellen Proteine in hoher Konzentration ansammeln. Diese „Kondensate“ ähnelten winzigen Tropfen, die durch keinerlei Membran begrenzt werden, bildeten sich sehr dynamisch und wurden meist auch schnell wieder abgebaut. Die stark erhöhte Proteinkonzentration in ihrem Inneren ermöglichte biochemische Reaktionen, die in der Zelle anders nicht möglich gewesen wären.

Für die Entdeckung dieses „völlig neuen Zustands biologischer Materie“ erhält Hyman, Direktor am Dresdener Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, den mit einer Million Euro dotierten Körper-Preis für die Europäische Wissenschaft.

Inzwischen weiß man, dass Kondensate auch in menschlichen Zellen entstehen. Geraten diese etwa unter Stress, fahren sie als sogenannte Stress-Granula die Aktivität der Zelle herunter, um dauerhafte Schäden zu verhin-



Anthony Hyman

Foto: Friedrun Reinhold

dern. Ebenso sammeln sich Neurotransmitter in den Synapsen des Gehirns für die Signalübertragung in Kondensat-Tröpfchen. Und auch im Zellkern ist schätzungsweise ein Drittel der Moleküle in membranlosen Kondensaten organisiert.

Seit der Erstentdeckung 2009 haben Hyman und Co. eine Reihe von Methoden entwickelt, um solche Kondensate beobachten und ihre Funktion besser verstehen zu können. Mit den Mitteln des Kör-

ber-Preises will er diese künftig noch weiter verfeinern. Beispielsweise um herauszufinden, welche Aminosäure-Codes und Proteinstrukturen das biophysikalische Verhalten von Proteinen bei der Kondensat-Bildung beeinflussen. Zudem möchte er klären, welche Rolle solche Kondensate bei neurodegenerativen Erkrankungen spielen – denn offenbar ist hierbei oftmals deren Abbau gestört, sodass sich in den betroffenen Zellen toxische Stoffe lagern.

-RN-

# Frisch gefördert

## BMBF: Clusters4Future

### Regional geclustert

Das Bundesforschungsministerium (BMBF) hat die sieben Gewinner der zweiten Runde seines Clusters4Future-Wettbewerbs bekannt gegeben. Die folgenden drei haben einen biomedizinischen Hintergrund:

» CNATM: Cluster zur Entwicklung neuer Nukleinsäure-basierter Therapien (Metropolregion München);

» curATime: Cluster für Atherothrombose und individualisierte Medizin (Rhein-Main-Pfalz);

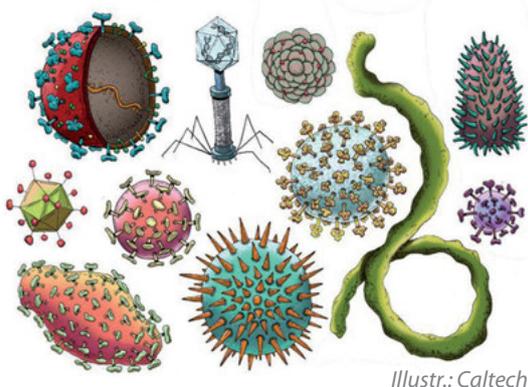
» nanodiag BW: Nanoporentechnologie für die molekulare Diagnostik der Zukunft (Freiburg, Stuttgart, Ulm).

In den Zukunftsclustern kommen akademische und industrielle Forschungseinrichtungen in geografisch konzentrierten Partnerschaftsstrukturen zusammen, um die jeweiligen Themen langfristig entlang einer gemeinsamen Strategie anzugehen. Sie erhalten über neun Jahre eine Förderung von maximal 45 Millionen Euro.

## VolkswagenStiftung

### Viren blockieren

Im Rahmen ihrer Förderinitiative „Innovative Ansätze in der antiviralen Wirkstoffentwicklung“ bewilligt die VolkswagenStiftung zehn Forschungsprojekte, die an Therapeutika gegen Pockenviren, SARS-CoV-2 und weitere humanpathogene Viren arbeiten. Für die ersten drei Jahre spendiert sie dafür insgesamt 6,6 Millionen Euro, danach können die Projekte eine Förderung für zwei weitere Jahre beantragen. Voraussetzung ist eine positive Begutachtung – wie auch, dass ein Unternehmen in das Projekt mit einsteigt. Dafür würden dann eine Million Euro pro Projekt winken.



Illustr.: Caltech

Die Projekte sind im Einzelnen:

» „Changing the game: Next-generation DNAzymes for antiviral therapies“; Leitung: **Manuel Etkorn**, Universität Düsseldorf.

» „Implementation of the PROTAC targeting strategy to generate a mechanistically new type of antiviral drugs“; Leitung: **Manfred Marschall**, Universitätsklinikum Erlangen.

» „Inhibitors of viral macrodomains as new broad-spectrum antiviral drugs“; Leitung: **Sandra Ciesek**, Universität Frankfurt am Main.

» „Synergistically targeting pyrimidine metabolism and RNA integrity for the treatment of respiratory diseases caused by zoonotic influenza A viruses and henipaviruses“; Leitung: **Matthias Döbelstein**, Universität Göttingen.

» „Inhibition of CYP19A1 mediated sex-specific lung inflammation in avian influenza virus infection“; Leitung: **Franziska Richter Assencio**, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover.

» „Optimization of novel Respiratory Syncytial Virus-inhibitors by multi-parametric profiling“; Leitung: **Thomas Pietschmann**, Medizinische Hochschule Hannover.

» „Cas13d based antiviral platform to treat acute Bunyavirus infections“; Leitung: **Gregor Ebert**, Technische Universität München.

» „Antivirals for preemptive therapy of BK polyomavirus infection in transplant recipients and interference with in-host virus evolution“; Leitung: **Sigrun Smola**, Universität des Saarlandes.

» „Sialomimetic Viral Entry Inhibitors – A route towards the first treatments for neglected human and emerging zoonotic viruses“; Leitung: **Alexander Titz**, Universität des Saarlandes.

» „A structure-based approach to combat zoonotic poxviruses“; Leitung: **Utz Fischer**, Universität Würzburg.

## Geld kompakt

» **Sieben Forschungsgruppen, zwei Kolleg-Forschungsgruppen und acht Forschungsgruppen zur künstlichen Intelligenz** – dieses „Paket“ fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) demnächst in einer ersten Förderperiode mit insgesamt knapp 70 Millionen Euro. Im engeren Sinn zu den Life Sciences gehören die folgenden vier Verbände:

» „Multi-trophische Interaktionen in einem Waldbiodiversitätsexperiment in China“; Sprecherin: **Alexandra-Maria Klein**, Universität Freiburg

» „Modulation neuronaler Netzwerke für Lernen und Gedächtnis durch transkranielle Gleichstromstimulation: Systematische Untersuchung über die menschliche Lebensspanne“; Sprecherin: **Agnes Flöel**, Universität Greifswald.

» „Modulation der Olfaktion: Wie rekurrente Schaltkreise zustandsabhängiges Verhalten bestimmen“; Sprecherin: **Veronica Egger**, Universität Regensburg.

» „Integration von Deep Learning und Statistik zum Verständnis strukturierter biomedizinischer Daten“; Sprecherin: **Sonja Greven**, Humboldt-Universität Berlin.

» **Die Eigenschaften und Zustände von Zellen lassen sich heutzutage in einem nie dagewesenen Detailreichtum charakterisieren. Das Problem dabei: Man hat am Ende riesige Datenmengen, die vollkommen unterschiedliche Aspekte der Zelle beschreiben. Die Arbeitsgruppe „Computational Regulatory Genomics“ von Uwe Ohler am Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB) des Berliner Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) versucht, Ordnung in dieses Chaos zu bringen: Schon länger arbeitet sie erfolgreich mit Methoden des maschinellen Lernens an computergestützten Methoden, die Daten automatisch in ein Modell der Zelle zusammenführen und analysieren, ohne dass man diese im Vorfeld entsprechend aufbereiten muss. Im Zebrafisch konnten Ohler und Co. auf diese Weise etwa die Datensätze von Genschaltern kategorisieren – und damit eingrenzen, in welchem Zelltyp welche Schalter aktiv sind. Für weitere Arbeiten bekommt die Gruppe jetzt Geld von der Chan-Zuckerberg-Initiative. Wie viel genau, wurde nicht bekannt gegeben.**

-RN-

IM CORONA-GESPRÄCH: REINHOLD FÖRSTER, HANNOVER

# Wege zur Schleimhautimmunität

*Wir werden mit Corona leben müssen, und es gibt keinen Vollkasko-Schutz gegen SARS-CoV-2. Dennoch sind wir durch die Impfungen ganz gut geschützt, sagt der Immunologe Reinhold Förster. Künftig könnten inhalative Vakzine besonders die Immunität auf den Schleimhäuten verbessern.*



*Laborjournal: Plötzlich ist das Thema „Schleimhautimmunität“ in „aller Munde“ – um an dieser Stelle dieses Wortspiel im doppelten Sinne zu bedienen. Vor der Corona-Pandemie habe ich das nie wahrgenommen. Es schien für die Impfstoffentwickler keine Rolle zu spielen. Und anscheinend haben sich auch nur wenige Forscher dafür interessiert, wodurch man wie lange gegen Erkältungsviren immun wird. Da sind ja bei der Schleimhautimmunität die Immunglobuline A, kurz: IgA, besonders wichtig.*

**Reinhold Förster** » Durch SARS-CoV-2 ist die mukosale Immunität des Respirationstrakts natürlich deutlich mehr in den Fokus gerückt. Aber es gab auch vorher schon viele grundlegende Arbeiten dazu. Worauf man sich tatsächlich weniger fokussiert hatte, war, Vakzine zu entwickeln, die man so verabreicht, dass sie eben eine Schleimhautimmunität direkt im Respirationstrakt induzieren. Die Herausforderung dabei ist, dass man den Impfstoff inhalieren muss. Das macht die Applikation natürlich ungleich aufwendiger als eine intramuskuläre Spritze.

*Müsste nicht eigentlich der Weg über den Respirationstrakt recht simpel sein? Echte Erkältungsviren machen es ja genauso. Also braucht man doch bloß ein Trägervirus, das in die Schleimhautzellen eindringt, um*

*dort entweder das Antigen oder alternativ DNA oder RNA zur Synthese des Antigens freizusetzen. Und die Immunreaktion findet direkt am richtigen Ort statt.*

**Förster** » Ja und nein. Das Nein im Wesentlichen aus zwei Gründen: Zum einen entwickeln Sie gegen den Vektor natürlich ebenfalls eine Immunität. Das kann dazu führen, dass der Vektor seine Zielzellen gar nicht erst infiziert, und somit auch seine genetische Information nicht abgelesen wird. Dann bekommen Sie keine Immunantwort auf das eigent-

---

*»Die Applikation inhalativer Impfstoffe ist ungleich aufwendiger als eine intramuskuläre Spritze.«*

---

liche Antigen. Insbesondere von Adenoviren und Adeno-assoziierten Viren wissen wir, dass viele Menschen hiergegen bereits kreuzreagierende Antikörper haben.

Der zweite Punkt betrifft die Dauer der Applikation. Darüber kann ich aus eigener Erfahrung berichten, weil wir hier momentan für eine klinische Phase-1-Studie einen Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 inhalativ applizieren. Das ist zeitlich aufwendiger. Bei uns dauert das ungefähr eine Viertelstunde. In die-

ser Zeit nimmt der Proband über ein Mundstück den Impfstoff als einen Nebel auf. Das braucht einfach seine Zeit. Bei der Spritze sind Sie mit Desinfektion und Piksen spätestens nach einer Minute mit allem durch.

*Zuletzt hatte ich nur von Studien an Tiermodellen gehört. Doch dass bereits klinische Studien laufen, war mir nicht klar.*

**Förster** » Es gibt noch einige andere Studien zu inhalativen Impfstoffen, die sich bereits in Phase 1 befinden. Wir arbeiten hier auf Basis des modifizierten Vacciniavirus Ankara oder kurz: MVA. Den hat die Gruppe um Gerd Sutter an der Ludwig-Maximilians-Universität München in den vergangenen 30 Jahren etabliert. MVA ist bereits in einer Phase-1-Studie für intramuskuläre Applikation getestet worden, und bei uns läuft nun die inhalative Studie.

*Könnte solch ein inhalativer Corona-Impfstoff mit einer besseren und länger anhaltenden Schleimhautimmunität schon in den nächsten ein bis zwei Jahren verfügbar sein?*

**Förster** » Das wird man sehen. Die COVID-19-Situation hat das ganze Feld natürlich ziemlich beflügelt. Auf der anderen Seite gibt es für die inhalative Applikation keine schnelleren Zulassungswege, weil dort wirklich alles neu ist. Dazu braucht es wieder Toxi-



Foto: Adobe Stock/PixieMe

zitätsstudien und Daten zur Wirksamkeit aus Tieren. Deshalb hat das etwas länger gedauert, bis wir mit der Vorklinik durch waren. Zwischenzeitlich hatten wir Gott sei Dank schon eine breite Impfkampagne, wobei wir jetzt wieder hohe Infektionszahlen haben. Beides macht es uns heute natürlich sehr schwer, Probanden zu finden, die weder geimpft sind noch jemals Kontakt zum Virus hatten. Somit ist die Durchführbarkeit der Studie nicht so ganz einfach.

*Also mussten Sie wahrscheinlich auf Probanden zurückgreifen, die schon in irgendeiner Form Kontakt zu SARS-CoV-2-Antigenen hatten.*

**Förster** » Ja. Ursprünglich wollten wir mit immunologisch naiven Menschen arbeiten, also die weder geimpft noch infiziert waren. Aber das Vorhaben mussten wir dann doch anpassen, um überhaupt noch sinnvoll Probanden rekrutieren zu können. Nun geht es in einer Phase-1-Studie natürlich erstmal um ganz grundlegende Daten: Wie immunogen wirkt die Applikation? Wie viele Antikörper finden wir nachher auf den Schleimhäuten? Und natürlich geht es um die Verträglichkeit, denn es gibt ja noch nicht viele Studien zur inhalativen Applikation.

*Können Sie denn schon einen Ausblick geben anhand der präklinischen Daten?*

**Förster** » Dazu hatten wir vergangenes Jahr Ergebnisse publiziert (*Front. Immunol.* 12: 772240). Wir haben das in Mäusen und Hamstern inhalativ verabreicht. Und die waren komplett geschützt. Wir haben wahnsinnig hohe Antikörper-Titer direkt in den Lungen gehabt. Und das ist ja das Ziel einer inhalativen Applikation: Dass es Plasmazellen gibt, die IgA sezernieren und in den Atemwegen sitzen, damit das Virus neutralisiert wird, bevor es Zellen infizieren kann.

*»Wir können momentan nicht davon ausgehen, mit zwei oder drei Immunisierungen ein Leben lang vor SARS-CoV-2 geschützt zu sein.«*

Aber das setzt natürlich auch voraus, dass sich die Viren nicht so verändert haben, dass sie den Antikörperschutz umgehen können. Und das ist ja momentan gerade mit Omikron der Fall. Wir alle wissen, dass selbst die Infektion mit der einen Omikron-Variante nicht gut vor Infektionen mit der nächsten Omikron-Variante geschützt hat.

*Ihre Gruppe erhob dazu damals immunologische Daten an Menschen, die sich mit*

*dem Wuhan-Stamm infiziert hatten (Front Immunol, 13: 863039). Die Antikörper gingen deutlich hoch, und das hielt über mehrere Monate an. Dann aber gingen sie auch wieder zurück. Das hat sich dann auch in anderen Studien und für andere Varianten bestätigt. Selbst wenn man einen Impfstoff also direkt auf die Schleimhäute gibt und damit den Infektionsweg des echten Virus besser simuliert, kann man wohl auch nur wenige Monate davon profitieren. Vielleicht etwas länger als bei der Gabe in den Muskel, aber trotzdem nur vergleichsweise kurz.*

**Förster** » Die Antikörper werden ganz sicher wieder zurückgehen. Das ist das Prinzip einer Immunantwort, denn energetisch wäre es viel zu aufwendig, für jeden beliebigen Erreger hohe Antikörpertiter zu halten – selbst wenn der Organismus diesen vielleicht jahrzehntlang nicht mehr gesehen hat. Aber Sie haben dann natürlich auch die Gedächtniszellen, die bereits zu IgA gewechselt sind. Nach einer erneuten Exposition – zum Beispiel nach der Infektion mit dem echten Virus – müssen die nicht mehr erst die Klassenwechsel und Affinitätsreifung durchlaufen und ständen viel schneller zur Verfügung. Auch das wird möglicherweise begrenzt sein. Wir können momentan also nicht davon ausgehen, mit zwei oder drei Immunisierungen ein Leben lang vor SARS-CoV-2 geschützt zu sein.



Reinhold Förster leitet das Institut für Immunologie der Medizinischen Hochschule Hannover und sitzt außerdem im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Immunologie.  
Foto: MHH

*Ehrlicherweise: Das hatte 2020 ja auch niemand versprochen, als die ersten Impfstoffe in der Entwicklung waren. Es wurde damals immer betont, dass es wahrscheinlich keine dauerhafte Immunität gibt, aber einen Schutz vor schweren Verläufen. Und diese Hoffnung hat sich ja zum Glück bislang erfüllt. Trotzdem gibt es diese Verunsicherung, dass man nach dreifacher Impfung noch immer erkrankt. Und dass ein sogenannter „milder Verlauf“ eben trotzdem bedeuten kann, viele Tage krank im Bett zu liegen. Hinzu kommt Long-COVID, von dem wir noch gar nicht wissen, wie gut hier die Impfungen schützen. Einige Menschen sind frustriert, wenn sie das Gefühl haben, jetzt trotz der Impfungen wieder genauso vorsichtig sein zu müssen wie zu Beginn der Pandemie.*

**Förster »** Da sprechen Sie wichtige Fragen an. Es gibt aber schon eine Reihe von gesicherten Daten, dass die Impfung uns schützt. Da muss man sich nur mal die Situation in China anschauen, wo es vor kurzem diese massiven Omikron-Ausbrüche gegeben hat, bei denen die Krankenhäuser „vollliefen“ – und dort wurden ja nicht die sehr wirkungsvollen Impfstoffe eingesetzt, die es in Europa gab. Dort waren wieder die älteren Menschen und Risikopatienten betroffen. Das haben wir hier bei uns mit Omikron in dieser Größenordnung nicht mehr. Das alles zeigt uns, dass die Imp-

fung nach wie vor zu einem hohen Prozentsatz vor einem schweren Verlauf schützt. Aber wenn ich sage, dieser Schutz beträgt 95 Prozent, bedeutet das natürlich trotzdem: Von 20 Menschen, die ohne Impfung schwer erkrankt wären, wird einer noch immer schwer erkranken, trotz der Impfung. Es gibt also keinen absoluten Schutz, das ist leider so.

Über Long-COVID wissen wir tatsächlich noch wenig, auch was die Kausalitäten betrifft und zu welchen bleibenden Schäden das führen kann. Aber bisher können wir schon davon ausgehen, dass man mit einer Impfung auch vor Long-COVID besser geschützt ist als ohne Impfung.

*Den Vollkasko-Schutz gibt es also nicht. Aber die Impfung ist nach wie vor dringend zu empfehlen?*

**Förster »** Ja, die Deutsche Gesellschaft für Immunologie sagt deshalb: Dreimal geimpft oder zweimal geimpft und einmal infiziert bietet einen guten Schutz vor schweren Verläufen. Wir haben uns aber auch schwer getan, dem Gesundheitsminister inhaltlich zu folgen, als zeitweise der Eindruck vermittelt wurde, er empfehle allen Menschen eine vierte Impfung. Dafür sind uns die Daten zu dünn.

*Dazu höre ich momentan von eigentlich allen Immunologen, dass sie auf die Empfehlungen der STIKO verweisen, die ja beim Prüfen solcher Daten als sehr sorgfältig gilt.*

**Förster »** Richtig, das sehen wir auch so. Die STIKO ist ja im Robert-Koch-Institut angesiedelt, das wiederum das Bundesminis-

---

*»Für die Empfehlung zu einer vierten Impfung sind uns derzeit die Daten zu dünn.«*

---

terium für Gesundheit als Aufsichtsbehörde hat. Wenn dann das Ministerium etwas anderes empfiehlt als die Kommission, die extra dafür eingerichtet wurde, dann finde ich das schon bemerkenswert. Aber natürlich berücksichtigt die STIKO allein die wissenschaftlichen Aspekte, und der Gesundheitsminister hat darüber hinaus auch die politischen Aspekte zu berücksichtigen.

*Der zweite Booster nach einem halben Jahr erhöht ja auch erstmal die Antikörper, somit würde ich mich mit einer vierten Impfung doch etwas sicherer fühlen. Andererseits: Würde ich mich jetzt erneut boostern, und dann steht in wenigen Wochen der auf Omikron angepasste Impfstoff zur Verfü-*

*gung, dann bringt mir eine weitere Impfung in einem so kurzen Abstand immunologisch wahrscheinlich gar nichts oder nur sehr wenig. Da wäre es wohl besser, jetzt noch etwas vorsichtig im Alltag zu sein und sich stattdessen mit dem Impfstoff-Update zu boostern, oder?*

**Förster »** Genau. Jetzt kann man fragen, warum dieser angepasste Impfstoff nicht längst zugelassen ist. Aber die Behörden tun sich heute natürlich deutlich schwerer mit der Zulassung eines Impfstoffs gegen COVID-19 als noch vor zwei Jahren. Denn damals gab es noch keinen Impfstoff. Jetzt muss jeder neue Impfstoff nicht nur zeigen, dass er vor schweren Verläufen schützt, sondern auch, dass er besser wirkt als die anderen Impfungen und kein höheres Risiko mitbringt. Das ist wahnsinnig schwierig, und deshalb haben wir momentan so eine Hängepartie.

Ich halte die Empfehlung der STIKO für vollkommen richtig: Über 70-Jährige [Anm. d. Red.: STIKO empfiehlt mittlerweile ab 60 Jahren] und Menschen mit besonderen Risiken sollten sich schon jetzt in den Herbst hinein ein viertes Mal impfen lassen. Denn die dritte Impfung ist dann ja bereits fast ein Jahr her, und das ergibt dann absolut Sinn. Sich aber alle drei oder vier Monate impfen zu lassen, ist momentan nach meinem Dafürhalten durch gar nichts gerechtfertigt.

Bei allen anderen Menschen, die dreimal geimpft sind, bin ich relativ entspannt. Hier würde ich zum Abwarten raten. Zumal sich unter den dreifach Geimpften ein erheblicher Anteil jetzt im Sommer infiziert hat. Viele haben das gar nicht mitbekommen.

*Kann man tatsächlich noch davon ausgehen, dass eine Infektion unbemerkt abläuft? Ich weiß von vielen im Bekanntenkreis, die trotz dreifacher Impfung ordentlich Symptome hatten.*

**Förster »** Wir haben jetzt gerade eine Studie fertig hier an der MHH, für die wir uns im Frühjahr Impfdurchbrüche angeschaut haben. Es gab einen erheblichen Anteil derer, die im März glaubten, noch nicht infiziert gewesen zu sein, tatsächlich aber eine Infektion durchgemacht hatten [Anm.: Von einer Impfung lässt sich die Immunantwort nach Infektion unterscheiden, indem man Antikörper nicht nur gegen Spike, sondern auch gegen Nukleokapsid bestimmt]. Die Immunantwort derjenigen, die sich dann infiziert hatten, war sogar breiter aufgestellt, sie hatten deutlich mehr Antikörper.

Auch hier war die Impfung von Vorteil. Die einmalige Infektion mit Omikron ohne Impfung löst nämlich eine viel schwächere Immunantwort aus. Oft konnte man gar keine Antikörper messen. Wir haben das den Sommer über mit der zweiten Omikron-Wel-

le nicht weiterverfolgt, aber ich gehe davon aus, dass viele Menschen mit dem Virus infiziert waren, und dass diejenigen, die dreifach geimpft waren, jetzt auch erstmal viele Antikörper besitzen.

*Wobei man auch von dreifach Geimpften hört, die trotzdem im Sommer gleich zweimal an Corona erkrankt sind.*

**Förster** » Wie gesagt, es geht nicht darum, Infektionen zu verhindern. Das werden wir nicht vermeiden können, damit müssen wir leben. Wir wissen eben, dass die Antikörper gegen BA.1 nicht gut vor BA.2 und BA.5 schützen. Es geht darum, nicht schwer zu erkranken und keine bleibenden Schäden zurückzubehalten.

*Was konkret bedeutet das für den Alltag und die Rückkehr zur Normalität? Einerseits heißt es, wir müssen regelmäßige Infektionen zulassen, um sowohl individuell als auch gesellschaftlich eine Immunität zu generieren und zu erhalten. Zugleich wird davor gewarnt, sich leichtfertig dem Erreger auszusetzen. Auch das kann ich nachvollziehen, denn es ist ja ethisch nicht ver-*

*tretbar, jemandem zu raten, sich gezielt mit einem Krankheitserreger zu infizieren. Dennoch ist die Botschaft insgesamt widersprüchlich!*

**Förster** » Aber beides stimmt natürlich. Die Empfehlung, sich mit einem Virus zu infizieren, das schwer krankmachen kann, ist ethisch nicht vertretbar! Punkt! Auf der anderen Seite erleben wir aber auch, dass wir ohne kontinuierliche Infektion kein norma-

---

*»Es geht nicht darum, Infektionen zu verhindern, sondern nicht schwer zu erkranken und keine bleibenden Schäden zurückzubehalten.«*

---

les Leben zurückbekommen. Die Alternative wäre, wieder in einen Lockdown zu gehen oder wieder überall Maskenpflicht einzuführen und Kontakte massiv zu reduzieren. Doch die Konsequenzen, die das hätte, sind wohl noch viel gravierender.

Aber Menschen, die sich individuell schützen wollen, können das ja weiterhin tun. FFP2-Masken schützen sehr gut vor Infektionen. Und wer sein Risiko für besonders hoch hält, dem steht ja die Möglichkeit einer vierten Impfung offen.

*Also Eigenverantwortung?*

**Förster** » Absolut. Wie soll es anders gehen?

*Auf Twitter verfolgte ich kürzlich eine Diskussion, in der jemand argumentierte, man dürfe das nicht so weiterlaufen lassen. Der R-Wert müsse unter 1 gebracht werden.*

**Förster** » Aber das wird nicht gehen. Klar, nach einer Welle geht der Wert eine Zeit lang unter 1, wenn eine Variante einmal durch ist. Dann sind die meisten Menschen eine Weile geschützt. Aber wie wir eben schon besprochen haben: Der Schutz verliert sich nach ein paar Monaten – spätestens, wenn die nächste Variante da ist. Wir haben die Impfstoffe, wir haben inzwischen Medikamente, die einigermaßen wirken, und der Rest ist Eigenverantwortung. Ich jedenfalls glaube nicht, dass die Gesellschaft unter den jetzigen Bedingungen



## Professionell gekühlt. Präzise und sicher.

Der Schutz hochsensibler Substanzen und hat im Gesundheitswesen oberste Priorität. Unsere professionellen Kühl- und Gefriergeräte und digitale Überwachungslösung SmartMonitoring sind speziell für diese hohen Anforderungen entwickelt. Entdecken Sie maximal sichere Kühllösungen auf [home.liebherr.com/ScientificHealthcare](https://home.liebherr.com/ScientificHealthcare)

# LIEBHERR

Kühlen und Gefrieren



Manche erkranken trotz Dreifach-Impfung mehrmals an COVID-19, andere infizieren sich überhaupt nicht. Die Blutgruppe und ein Gencluster auf dem Chromosom 3 könnten dafür verantwortlich sein. Foto: Pixabay/Alexandra\_Koch

noch einmal einschneidenden Maßnahmen zustimmen wird. Das mag sich natürlich innerhalb kürzester Zeit ändern, falls neue Varianten auftreten, die unsere bisherige Immunantwort komplett unterlaufen und genauso krankmachend sind, wie das zu Beginn der Pandemie der Fall war. Doch momentan kann ich mir nicht vorstellen, dass solche Maßnahmen irgendeine Akzeptanz finden.

*Hat es sich eigentlich bestätigt, dass einige Menschen von Geburt an besser vor COVID-19 geschützt sind als andere? Da wurde ja mal die Sache mit den Blutgruppen diskutiert, und Blutgruppe Null sollte ein um einige Prozent verringertes Risiko für schwere Verläufe bedingen, oder auch dafür, sich überhaupt zu infizieren.*

**Förster** » Ja, dazu gibt es inzwischen ein paar Studien, die bei mehr oder weniger gleichen Ergebnissen landen. Und das ABO-System der Blutgruppen ist ein relevanter Faktor. Wie das aber kausal zusammenhängt, darüber kann man nur spekulieren. Andere Studien zeigen, dass es auf Chromosom 3 ein 50-Kilobasen-Cluster gibt, das wir von den Neandertalern bekommen haben. Das führt dazu, dass man schwerer an COVID-19 erkranken kann. Dazu gab es eine interessante Studie in *Nature* (587(7835): 610-2). Es zeigte sich, dass dieses Cluster unterschiedlich stark in einzelnen Regionen der Welt vertreten ist, besonders stark in Bangladesch, wo 63 Prozent der

Menschen Kopien dieses Clusters tragen. Das muss dort irgendwelche Vorteile gehabt haben, vielleicht hat es vor anderen Infektionen geschützt. Schaut man sich jedoch die Frequenz der Todesfälle zu COVID-19 in England an, dann sieht man: Menschen aus Bangladesch sind zweimal häufiger verstorben als andere Gruppen der Bevölkerung.

*Und was macht dieses Cluster?*

**Förster** » Das ist ja der Punkt: Wir wissen es nicht. Das alles sind ja nur genomische Assoziationen. Dort liegen beispielsweise Gene, die für Chemokin-Rezeptoren codieren, die ja im

*»SARS-CoV-2 triggert das kindliche Immunsystem offenbar gerade so gut, dass sie den Erreger optimal neutralisieren können.«*

Immunsystem sehr wichtig sind. Der nächste große Schritt wäre, den Zusammenhang zur Pathogenese zu finden. Dazu kann man momentan aber nur spekulieren.

Was wir aber unabhängig von diesen genomischen Arbeiten wissen: Die Interferon-Antwort ist ganz wichtig. Es gibt Menschen, die total schnell mit Interferon reagieren, und andere machen langsame und

niedrige Interferon-Antworten. Wir sprechen von High-Respondern und Low-Respondern. Es hat sich inzwischen gezeigt, dass Kinder sehr schnell sehr hohe Mengen von Typ-1-Interferonen im oberen Respirationstrakt produzieren. Das war eine erste Erklärung, warum Kinder weniger an Corona erkranken.

*Das frage ich mich überhaupt sehr oft: Wir Erwachsenen hatten ja schon Zeit, uns eine Immunität zu erarbeiten. Doch Kinder kommen mit einem Erreger das erste Mal in Kontakt und überstehen das meistens trotzdem ganz gut. Dann liegt es also unter anderem am Interferon, dass ihre Virusabwehr über das angeborene Immunsystem früher anschlägt?*

**Förster** » Da muss man vorsichtig sein mit Verallgemeinerungen. Man weiß, dass die Immunantworten von Kindern schneller ablaufen und die Amplituden höher sind. Das ist das, was sie schützt. Doch genau das war auch der Grund, warum an der Spanischen Grippe besonders die jungen Menschen verstorben sind. Hier war also gerade das Überschießen des Immunsystems problematisch. Es ist also eine Frage der Balance und kommt sehr drauf an. SARS-CoV-2 triggert das kindliche Immunsystem also offenbar gerade so gut, dass sie den Erreger optimal neutralisieren können. Bei anderen Erregern kann das aber anders sein.

*Interview: Mario Rembold (8.8.22)*

# Sonderaktion

## Pipetten-Controller SP/SP+ Sehr einfach zu handhaben

Attraktive  
Angebote

Die Rainin SP/SP+ Pipetten-Controller verbinden auf elegante Weise überragende Ergonomie mit moderner Technologie und der branchenweit kürzesten Aufladezeit, damit Sie die anspruchsvollsten Anforderungen im Liquid Handling bewältigen können.

### «Alt-gegen-Neu»-Angebot

- Ein Pipetten-Controller SP für **nur 248,-** statt 384,- EUR.
- Ein Pipetten-Controller SP+ für **nur 299,-** statt 490,- EUR.

### Einführungsangebot

- Drei Pipetten-Controller SP kaufen und einen Pipetten-Controller SP+ **im Wert von 490,- EUR** gratis dazu erhalten.



► [www.mt.com/pipet-controller](http://www.mt.com/pipet-controller)

METTLER TOLEDO

Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, 35396 Gießen,  
Tel.: +49 (0)641-507 444 | E-Mail: MTVerkaufD@mt.com | C-00091769  
Aktion ist bis 31.12.2022 gültig und nicht mit anderen Aktionen und Rabatten kombinierbar.

### Mettler-Toledo GmbH

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



► [www.mt.com/Rainin-Aktion-LJ0922](http://www.mt.com/Rainin-Aktion-LJ0922)

METTLER TOLEDO

# Falsch deklarierte Zelllinien – ein chronisches Dilemma

Vernachlässigt, unbeliebt und trotzdem allgegenwärtig: Zellkulturen, die gar nicht die Zellen enthalten, die sie sollen. Auch nach Jahrzehnten der Aufklärung besteht diese Problematik noch immer. Warum?



Die Experten der American Type Culture Collection schätzen, dass zwei von neun Zellkulturen falsch identifiziert sind.

Illustration: ATCC

Natürlich kontrollieren Sie die Qualität Ihrer Laborwerkzeuge. Sie sequenzieren Plasmide, überprüfen Restriktionsenzyme, validieren neue *E.-coli*-Expressionsstämme, kalibrieren Fluoreszenz-Assays ... Verfahren Sie mit Ihren Zelllinien ebenso rigoros? Schließlich ist es offensichtlich: Magenkrebs an Riechzellen zu untersuchen, ist ebenso unsinnig wie Alzheimer-Medikamente mittels Hautgewebe zu entwickeln. Haben Sie jemals überprüft, ob Ihre käuflich erworbenen oder von Kollegen erhaltenen Zelllinien wirklich halten – und vor allem enthalten –, was die Etiketten auf den Kryoröhrchen versprechen?

Tatsächlich ist ein erheblicher Teil aller kontinuierlichen Zelllinien falsch identifiziert beziehungsweise deklariert oder mit anderen Zellen kreuzkontaminiert. Manchmal ist der Zelltyp, mit dem Forschende zu arbeiten glauben, komplett abwesend. Eine Analyse von 848 Lymphom-Zelllinien, die die Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig zwischen 1990 und 2014 von 290 Laboren aus 23 Ländern erhalten hatte, offenbarte ein ernüchterndes Ergebnis: Stammten die Zellen von Biobanken oder Laboren, die sie erstmals kultiviert hatten, entsprachen früher 15 Prozent, später noch sechs Prozent der Zelllinien nicht dem, was auf der Beschriftung angegeben war. Stammten die Zelllinien von Dritten, fanden sich in 14 bis 18 Prozent aller Proben durchweg andere als die erwarteten Zellen (*Int. J. Cancer*.

140(5): 1209-14). Eine Meta-Analyse von dreizehn Untersuchungen aus den Jahren 1999 bis 2017 fand sogar noch höhere Häufigkeiten: 815 von 3.630 Zellkulturproben (22,5 Prozent) waren mit falschen Zellen kontaminiert (*Adv. Mol. Pathol.* 1(1): 209-228.e36).

Die Konsequenzen dieser Schlamperei betreffen auch Forschende, die gar nicht zellbiologisch arbeiten. KB-Zellen gelten zum Beispiel als benutzerfreundliches Modell für Epidermis-Karzinome, obwohl sie von HeLa-Zellen, also malignem Gewebe des Gebärmutterhalses, abstammen – was seit 1967 erwiesen ist. Neun von zehn Autoren, die KB-Zellen zitieren, wissen das nicht (*Cancer Res*, 77(11): 2784-8). Und WISH-Zellen entstammen nicht dem Fruchtblasen-Epithel, sondern sind ebenfalls HeLa-Zellen. Dennoch wurden sie bei der *In-vitro*-Fertilisation als Nährzellen für menschliche Zygoten verwendet, aus denen sich 111 Kinder entwickelten (*Reprod. Biomed. Online*.16(6): 869-74).

## Folgen für die Wissenschaft

Das Ausmaß derart „kontaminierter“ Literatur schätzten niederländische Wissenschaftler 2017 ab. In der Zitationsdatenbank Web of Science fanden sie 32.755 Artikel, in deren Titel bereits falsche Zelllinien auftauchten und die ihrerseits von 500.000 weiteren Artikeln zitiert wurden (*PLoS One* 12(10): e0186281). Bei acht Millionen Zellbiologie-Artikeln im

Web of Science wären somit ein halbes Prozent der Primärliteratur und sechs Prozent der Sekundärliteratur „kontaminiert“. Wie viele der darin enthaltenen Daten müssen wohl neu interpretiert werden, weil mit ganz anderen als den gedachten Zelllinien experimentiert wurde?

Der mögliche Schaden für die Forschung lässt sich nur erahnen: So dienten allein die 1967 als HeLa entlarvten Zelllinien HEp2 und Intestine 407 in 8.497 beziehungsweise 1.397 Publikationen als Modelle für Larynxkarzinome beziehungsweise gesunde Darmzellen (*SLAS Discov.* 26(10): 1268-79). Mit Labor- und Personalkosten von 100.000 Euro pro Forschungsprojekt gingen diese Artikel mit Forschungsausgaben von einer Milliarde Euro einher. Das Register des Internationalen Komitees zur Authentifizierung von Zelllinien (ICLAC) verzeichnet gegenwärtig 531 falsche und 45 teilweise kontaminierte Zelllinien.

Dank dieser Meta-Analysen sollte das Problem falscher Zelllinienmodelle also weitgehend bekannt sein. Auch *Laborjournal* und *Lab Times* widmeten ihm 2007, 2008, 2010 und 2013 umfangreiche Artikel. Dennoch zeichnet auch die jüngste Analyse noch immer ein kritikwürdiges Bild: Als Editorial Assistant beim *International Journal of Cancer (IJC)* wertete Nicole Y. Souren gemeinsam mit Kollegen zwischen Juli 2018 und Juni 2021 die 747 zum Peer-Review angenommenen Manuskripte aus, deren Forschung auf 4.138 humanen

Zelllinien beruhte. Unter ihnen fand sie 216 falsch identifizierte Zelllinien (EMBO J. 41(14): e11130). Ist diese Bestandsaufnahme repräsentativ für andere Journale? Dann wären noch immer fünf Prozent aller Angaben zu Zellkulturen unzuverlässig. Sind diese Fehler kleine Ungereimtheiten, die im Peer-Review-Gutachten höchstens in der Kategorie „Minor Issues“ auftauchen? In 35 der 747 Manuskripte, also fünf Prozent der Fälle, erachteten die Gutachter die Zellirrtümer für so erheblich, dass sie die Manuskripte abwiesen.

Noch etwas fiel auf: Ein Viertel der 747 Autorengruppen konnte keinerlei Authentifizierungsdokumente für ihre Zelllinien vorlegen, obwohl sie beim *IJC* obligatorisch und klar in den Autorenrichtlinien beschrieben sind. Selbst zum Zeitpunkt der Manuskript-Einreichung hatten sich die Autoren also noch nicht mit dieser Problematik auseinandergesetzt. Das scheint auch unnötig. Denn die Ablehnungsschreiben des *IJC* thematisierten zwar falsche Zellidentitäten, andere Journale veröffentlichten aber drei Viertel dieser Manuskripte – ohne dass die Autoren ihre Zellinformationen ausbeibessert hätten.

Sowohl Forschungstreibende als auch Wissenschaftsverlage nehmen die Konsequenzen falsch identifizierter Zelllinien für die eigene Forschung also weiterhin in Kauf. Jahrzehntelange Aufklärungsarbeit hat sich als unzureichend erwiesen. Unwahrscheinlich, dass der vorliegende *Laborjournal*-Artikel daran etwas ändern wird. Aber vielleicht höhlt der stete Tropfen doch auch diesen Stein.

Der restliche Artikel beantwortet Ihnen deshalb die drei Fragen: Was sind die Ursachen für falsch deklarierte Zelllinien? Wie authentifizieren Sie Zellen? Welchen Beitrag können Wissenschaftsverlage und Forschungsförderer leisten?

## Ursache allen Übels

In den Augen von Hans Drexler, bis 2019 Leiter der Abteilung für menschliche und tierische Zelllinien der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ), entspringen Zellirrtümer der Mentalität von Forschungstreibenden: „Die meisten Forschenden erachten Zellen als Freeware oder Shareware. Sie geben sie sorglos von Labor zu Labor weiter. Dabei ist das illegal, denn jede Zelllinie gehört jemandem – meist Forschungsinstituten oder Zelllinienbanken. Für jede Zelllinie hat jemand am Anfang mal ein Material Transfer Agreement unterzeichnet – und dann gebrochen. Und genau dieses unkontrollierte Weitergeben unter der Hand bringt die ganzen Probleme mit sich. Bezogen Forscher ihre Zelllinien nur aus sicheren Quellen wie Zelllinienbanken, wäre das Problem gelöst.“

Eine weitere Ursache für Zellirrtümer hängt mit dem zusammen, was Zellkulturen wissenschaftlich so wertvoll macht – ihr unbändiges Wachstum. Unter den 576 Einträgen im Register des Internationalen Komitees zur Authentifizierung von Zelllinien sind 25 Prozent HeLa-Zellen ([iclac.org/databases/cross-contaminations/](http://iclac.org/databases/cross-contaminations/)). Auch in Sourens Analyse beim *International Journal of Cancer* handelt es sich in der Hälfte der 216 Fälle um HeLa-Zellen. „Das verwundert angesichts des aggressiven Wachstums der unsterblichen Krebszellen nicht“, sagt Christoph Plass, seit 2019 *IJC*-Editor-in-Chief und Seniorautor der EMBO-Journal-Analyse: „Eine rasch wachsende Zelllinie selektioniert schnell gegen eine langsam wachsende.“ Infolge ihrer geringen Verdopplungszeit kann eine einzige HeLa-Zelle, die als Verunreinigung eingebracht wird, eine Zellkultur je nach Wachstumsbedingungen binnen weniger Passagen überwachsen. „Meist geschieht das unbemerkt und über Labor- und Arbeitsgruppengrenzen hinweg“, ergänzt Plass.

## Einfache Regeln

Dabei lassen sich Kreuzkontaminationen durch einfache Regeln vermeiden. Hexenwerk ist keine davon: Nie arbeitet mehr als eine Person unter der Sicherheitswerkbank. Nie werden mehrere Zellkulturen gleichzeitig passagiert oder die schnell wachsende vor der sich langsam teilenden Zelllinie. Alle Mitarbeitenden verwenden eigene Medien sowie Wachstumsfaktoren für jede Zelllinie, passagieren Zellkulturen regelmäßig bei nicht zu geringen Zelldichten maximal zehn- bis zwanzigmal und bewahren Aliquots der Ausgangskultur in flüssigem Stickstoff für Gütekontrollen auf.

Die entscheidende Stellschraube bringt der ehemalige Zelllinienbank-Leiter Drexler auf den Punkt: „Sämtliche Mitarbeiter werden in guter Zellkulturpraxis geschult, und zwar nicht in Online-Kursen oder indem sie irgendwem für eine halbe Stunde über die Schulter schauen, sondern in regelmäßigen Fortbildungsveranstaltungen, in denen sie sich bestimmte Verhaltensmuster aneignen. Schließlich sind es die oft als selbstverständlich erachteten Alltagsfähigkeiten im Labor, wie etwa die Handhabung von Pipetten, die über Zellkontaminationen entscheiden.“ Schulungsmaterial für eigene Präsenzkurse in Zellhygiene bietet die ICLAC-Website kostenlos an ([iclac.org/education/](http://iclac.org/education/)).

„Ebenso wichtig ist es, die Identität von Zellen im Laufe eines Projekts immer wieder zu überprüfen“, sagt *IJC*-Chefredakteur Christoph Plass, der in Heidelberg die Abteilung Epigenomik des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) leitet. Als Vergleichsstandard für

die Zellauthentifizierung am geeignetsten sind Short-Tandem-Repeat (STR)-Profile. STRs befinden sich an spezifischen, hochpolymorphen Genomloci und enthalten bis zu hundertfach wiederholte, nichtcodierende DNA-Schnipsel von zwei bis dreizehn Basenpaaren Länge. Da je nach Locus bis zu 100 unterschiedliche Allele bekannt sind, liefern sie für jedes humane Genom individuelle Fingerabdrücke.

## Rigoreuse Genotyp-Analyse

STR-Profile können zusammen mit der Zelllinie von Biobanken wie der DSMZ, der European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC) oder der American Type Culture Collection (ATCC) erworben werden. Alternativ können sie nach Antibiotika-freiem Wachstum der Zellen auch selbst erstellt werden. Dazu müssen ausgewählte STR-Loci per Multiplex-PCR amplifiziert, elektrophoretisch aufgetrennt und aus ihrer Größe die Anzahl an Sequenzwiederholungen bestimmt werden. Zur Genotypisierung stellen kommerzielle Anbieter wie die ATCC standardisierte STR-Kits zur Verfügung, die 15 bis 30 Loci testen. Oft existiert auch hauseigene Expertise in Form zentraler Serviceeinrichtungen, um uneindeutige




### Pipetten-Kalibrierservice

Akkreditiertes Kalibrierlabor nach  
DIN EN ISO/IEC 17025:2018

  
Deutsche  
Akkreditierungsstelle  
D-K-21339-01-00

-  **Prüfprotokoll**  
Reinigung, Funktionsprüfung und Pipettenkalibrierung mit einem 3 x 5 Punkt Messprotokoll
-  **Kalibrierschein ISO 8655**  
Reinigung, Funktionsprüfung und Pipettenkalibrierung mit einem 3 x 10 Punkt Kalibrierschein (DIN EN ISO 8655)
-  **GLP/GMP-Kalibrierschein**  
Eingangsprüfung mit einem 3 x 10 Punkt Eingangs-kalibrierschein, Reinigung, Funktionsprüfung und Pipettenkalibrierung mit einem 3 x 10 Punkt Ausgangskalibrierschein (DIN EN ISO 8655)
-  **Akkreditierter-Kalibrierschein ISO 17025**  
Reinigung, Funktionsprüfung und Pipettenkalibrierung mit einem 3 x 10 Punkt Kalibrierschein (DIN EN ISO 17025:2018)

Medizintechnik Stromberger GmbH  
Röntgenstraße 5  
D-82152 Martinsried

**Telefon:** 089 8574640  
**Telefax:** 089 8574647

**Internet:** [www.medizintechnik-stromberger.com](http://www.medizintechnik-stromberger.com)  
**E-Mail:** [info@medizintechnik-stromberger.com](mailto:info@medizintechnik-stromberger.com)



Nicht drin, was draufsteht? Das sollten Forschende schon am Projektanfang klären und die verwendeten Zellen gründlich authentifizieren. Foto: Unsplash/CDC

STR-Profile etwa von Hybridzelllinien, genetisch manipulierten Zellen oder Zellmischungen zu interpretieren. Wem eine solche Genotyp-Analyse zu zeitintensiv ist, kann eine Zellprobe zusammen mit 200 Euro auch ans DSMZ in Braunschweig schicken.

Anhand eines Vergleichs mit früheren STR-Profilen, etwa der ursprünglichen Gewebebiopsie oder der Blutgenotypisierung des Spenders, lassen sich dann neben der Zellidentität auch Kontaminationen zuverlässig auffinden. Seit 2019 bietet die Referenzdatenbank Cellosaurus dafür ein Suchinstrument namens CLASTR an. Mit ihm können aktuell 139.592 Zelllinien durchsucht werden – von Menschen über Wale bis hin zu Kopffüßern und Insekten sowie patentierte, von gefährdeten Arten stammende und Weltraum-erprobte Linien ([web.expasy.org/cellosaurus-str-search](http://web.expasy.org/cellosaurus-str-search)).

Auch ohne STR-Profil lässt sich Cellosaurus anhand des Namens einer Zelllinie übrigens auf Ungereimtheiten und Eignung fürs eigene Projekt abklopfen. Ebenso bieten ICLAC, DSMZ und ATCC eigene Suchmasken und Vergleichswerkzeuge an. Ähnlichkeiten zwischen STR-Profilen gewichten sie meist mit dem Tanabe-Algorithmus, der das Verhältnis übereinstimmender und insgesamt an den untersuchten STR-Loci bekannter Allele als Prozentwert ausdrückt (*Int. J. Cancer*. 132(11): 2510-9). Stimmen mehr als 80 Prozent überein, stammen die STR-Profile vom gleichen Spender.

Neben der STR-basierten Genotypisierung können Zelllinien und Gewebe auch anhand ihres Karyotyps oder über Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) authentifiziert werden. Bei Ersterem gibt die Anzahl und Morphologie mit Giemsa-Lösung oder Quinacrin gefärbter Banden von Metaphase-Chromosomen Aufschluss über die Zellidentität. Komplexe chro-

mosomale Abweichungen lassen sich mit einer Multiplex-Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (M-FISH) identifizieren. Auch für die SNP-Genotypisierung stehen mehrere Techniken zur Verfügung: Sanger-Sequenzierungen, hochaufgelöste Schmelzpunktanalysen und Single-Base-Extension (SBE)-Assays von PCR-Amplifikons. Next-Generation-Sequencing erlaubt es sogar, STR- und SNP-Loci gleichzeitig auf DNA- oder RNA-Ebene zu analysieren. Mithilfe einer CRISPR-Cas-9-basierten Fragmentierung genomischer DNA können 2.000 STR-Loci nebst benachbarter SNPs auch ohne PCR-Amplifizierung sequenziert werden (*Nat. Commun.* 8: 14291). Eine öffentliche SNP-Datenbank mit 907 Zelllinien existiert zwar, kann aber noch nicht mit Web-Tools durchsucht werden (*PLoS One* 10(2): e0116218). Die Heidelberger Firma Multiplexion bietet eine SNP-Genotypisierung anhand ihrer internen Datenbank von 932 Zelllinien binnen zehn Arbeitstagen an.

### Nur als Warnzeichen geeignet

Eine Reihe von Zellparametern eignet sich dagegen nicht zur Authentifizierung. Dazu zählen Änderungen in der Zellmorphologie, in Enzymaktivitäten und in den Expressions-Leveln von mRNAs und Oberflächenproteinen. Sie können nur als Warnzeichen dienen. Schließlich beeinflussen auch die Inhaltsstoffe von Nährmedien, eine Infektion mit Mykoplasmen und selbst die Zelldichte sowohl Genexpression als auch metabolische Reaktionen. Anhand ihres Phänotyps lässt sich vielleicht der Gewebeerprung einer Zelllinie validieren und ihr Zelltyp identifizieren. „Doch nur ein DNA-Fingerprinting beweist die Zellidentität und damit die Eignung einer Zelllinie als Modell für eine bestimmte Fragestellung“, hält

Drexler fest und schiebt direkt hinterher: „Eine Genotypisierung darf allerdings nicht erst am Ende des Forschungsprojekts stattfinden, wenn der Promovierende den Teufel tun wird, die Doktorarbeit aufs Spiel zu setzen. Sie muss am Projektanfang erfolgen und wann immer Zellen transfiziert oder mittels einer Antibiotikaresistenz selektiert werden. Ändert sich der Phänotyp der Zellen – vor allem ihr Wachstumsverhalten – ist ebenfalls eine Authentifizierung angebracht.“

Obwohl es heutzutage also so einfach ist wie nie, Zelllinien zu überprüfen, riskieren Forschende noch immer lieber Monate ihrer Arbeitsleistung. Warum? „Weil sie Zellauthentifizierung eher als administrative Bürde und nicht als Hilfestellung in ihrem ureigenen Forscherinteresse begreifen“, meint Drexler. „Bewusstsein für diese Problematik zu wecken“, ist deshalb auch Plass' Hauptanliegen. „Stellt sich ein Projekt im Nachhinein als wertlos heraus, gewinnt schließlich niemand.“

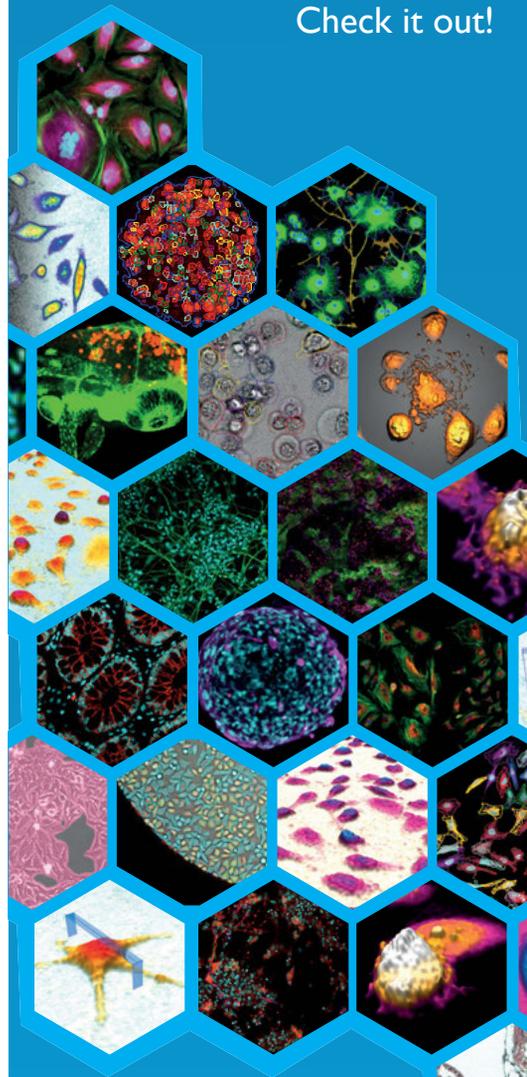
Manche Forschungsförderer haben das erkannt und fordern eine Zellauthentifizierung ein. Beispielsweise erklären die US National Institutes of Health seit Herbst 2015 in ihren Förderrichtlinien: „Basing one's proposed research on previous publications that lacked [...] authentication of cell lines would be considered a weakness of the application.“ Wissenschaftsverlage verhalten sich dagegen zögerlicher. So schlugen Plass' Vorgänger auf dem *IJC*-Chefredakteurs-Posten bereits vor 15 Jahren anderen Zellbiologie- und Krebsjournalen eine gemeinsame Initiative vor, die Authentifizierung von Zelllinien als obligatorische Qualitätskontrolle einzuführen. Auf Interesse stieß der Vorschlag nur selten – vermutlich aufgrund des Mehraufwands. Die meisten Journale sahen die Verantwortung bei den Forschenden und ihren Gutachtern (*PLoS Biol.* 15(4): e2001438). Neben dem *IJC* verlangen heutzutage nur wenige Fachzeitschriften wie *Nature*- sowie BioMed-Central-Journale Authentifizierungsdokumente.

Entsprechend skeptisch bleibt Plass: „Appelle und guter Glaube daran, dass Autoren ihre Zelllinien authentifizieren, reichen in der Erfahrung des *IJC* nicht aus. Nur Einschränkungen kurieren die Wissenschaftsgemeinde von der stillen Gefährdung durch Kreuzkontaminationen.“ Davon ist auch Drexler überzeugt: „In meiner Erfahrung haben weder Autoren noch Journale jemals eine Publikation zurückgezogen – selbst wenn sie zugaben, dass ihre Zelllinien falsch waren. Ein Retraktionszwang wäre ein geeigneter Ansatzpunkt, eine Änderung in der Forschermentalität einzuläuten.“ Begeisterungstürme lösen diese Vorschläge sicher nicht aus.

Henrik Müller

**LOOKING AT CELLS**  
 - we mean it!

Dedicated imaging cytometry solutions for a broad spectrum of applications. Check it out!


**FIND OUT  
 MORE ON**  
[lac.cenibra.de!](http://lac.cenibra.de)
**CENiBRA**  
 life science solutions

 Cenibra GmbH  
 Münsterstraße 2  
 D-49565 Bramsche

 Tel: +49 5461 7089089  
[info@cenibra.de](mailto:info@cenibra.de)  
[www.cenibra.de](http://www.cenibra.de)

**Erlebnisse einer TA**
**Aller guten Dinge ...**

Um die notwendigen Materialien für einen jederzeit reibungslosen Laborablauf zu beschaffen, muss man manchmal ungewöhnliche Wege gehen. Zum Beispiel wenn man medizinisches Klebeband von der Apotheke unserer Uniklinik bestellen möchte. Das geht ausschließlich per Fax.

Leider ist unser Faxgerät kapriziös wie eine echte Diva. Das schickt einen Brief nicht einfach so raus, da könnte ja jeder kommen. Vielmehr drücke ich auf „Senden“ und warte auf seine Entscheidung ...

Vor siebzig Jahren hätte die Zustellung eines entsprechenden Briefes noch mehrere Tage gedauert, andererseits hätte man die Klebebänder gleich hinter dem berittenen Kurier, der das Formular überbracht hat, zwecks Zustellung aufs Pferd binden können.

Das Faxgerät piept. „Verbindung fehlgeschlagen“.

Sollte ich mein Formular vielleicht doch per Brieftaube schicken?

Ich lege es neu ein, tippe nochmals die Faxnummer und drücke wieder auf „Senden“ ...

**Das Faxgerät denkt nach ...**

Bei meinem Vater in der Firma gab es früher ein Rohrpostsystem. Per Druckluft wurden verschraubte Plexiglaskapseln mit Nachrichten quer durchs Gebäude gepustet – und am Ziel landeten sie weich in gepolsterten Eingangskörben. Könnte man so was nicht auch zwischen den verschiedenen Campussen installieren? Das würde sich am Himmel über Frankfurt doch bestimmt gut machen.

Das Faxgerät piept. „Verbindung fehlgeschlagen“. Also noch ein drittes Mal von vorne: Einlegen, eintippen,

senden. Das Faxgerät denkt nach. Ich auch ...

In fünfzig Jahren werde ich sicher durch einen ins Gehirn implantierten Chip mit der Apotheke kommunizieren. Dann brauche ich meine Bestellung nur zu denken – und schon weiß die Apotheke, was ich haben will. Zur Authentifizierung denke ich meinen Benutzernamen vorwärts in Groß- und Kleinbuchstaben mit Zahlen und Sonderzeichen und tanze zugleich mein Passwort rückwärts auf elbisch.

Es piept! „Verbindung okay“. Donnerwetter! Das ging schneller, als wenn ich die Brieftaube samt Bestellformular in eine Plexiglaskapsel gestopft und diese dann persönlich zu Pferde in die Apotheke gebracht hätte.

Später kommt einer unserer Postdocs zu mir und fragt: „Kannst du das Faxgerät bedienen?“

Da ich ja gerade erst erfolgreich war, bejahe ich seine Frage.

Auf dem Weg ins Sekretariat wedelt er mit einem Bündel Blätter. „Ein Antrag auf Fördergelder. Leider muss ich den per Fax schicken. Ich habe es schon dreimal versucht, aber die Verbindung kommt nicht zustande.“

Im Ausgabefach des Faxgerätes liegen sechs Sendebestätigungen. Offenbar ist die Diva nicht nur launisch, sondern flunkert auch gern.

„Hoffentlich schickt mir die Apotheke jetzt nicht die dreifache Menge Klebeband“, überlege ich laut.

Der Postdoc lacht: „Also in meinem Fall hätte ich gegen die dreifache Menge nichts einzuwenden.“

Kaum zur Tür raus erreicht mich plötzlich ein Gedanke aus der Zukunft: „Wenn Ihnen unser Klebeband gefallen hat, interessieren Sie sich vielleicht auch für unser Verbandszeug?“

Maike Ruprecht



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (49)

# Pimp Your Paper!

*Sie wollen aus den Resultaten irrelevanter oder schlecht designter Studien einen Artikel stricken? Kein Problem, unser Narr hat die richtigen Tipps für Sie.*

Täglich ergießt sich ein Tsunami wissenschaftlicher Artikel über uns. Es gibt etwa 30.000 medizinische Journale, keiner weiß das so genau, die jährliche Wachstumsrate liegt bei über fünf Prozent. MEDLINE listet jährlich mehr als 1,7 Millionen Artikel, Tendenz unaufhörlich steigend. Da lesen wir dann Triviales oder gar Obskures, sehr häufig auch Spektakuläres. Befunde, die nach den Worten der Autoren die medizinische Praxis revolutionieren würden.

*»Mit Kenntnis der Ergebnisse lässt sich immer ein sehr überzeugendes Narrativ aufbauen.«*

Sie fragen sich vielleicht, wie auch Sie dazu beitragen können, diesen Strom biomedizinischer Evidenz nicht versiegen zu lassen – und damit gleichzeitig Ihr Curriculum Vitae zu bereichern? Im Folgenden möchte ich Ihnen deshalb einige Tipps aus meiner langjährigen Praxis als Autor, Reviewer und Journal Editor geben. Vieles mag Ihnen selbstverständlich oder gar trivial erscheinen. Ich denke aber, dass meine Handreichungen Ihnen gerade in dieser Zusammenschau helfen können, auch aus noch so fragmentierten, irrelevanten oder schlecht designten Experimenten und Studien einen Artikel zu stricken, der den Peer-Review übersteht und sich danach auch nicht auf der Liste Ihrer Originalarbeiten verstecken muss.

Es beginnt damit, dass Sie auf keinen Fall auf Sprüche wie „Spektakuläre Ergebnisse oder Behauptungen erfordern außergewöhnliche Beweise!“ hereinfallen dürfen. Carl Sagan hat diesen Spruch von Pierre-Simon Laplace plagiiert, der diese Maxime im 18. Jahrhundert fol-

gendermaßen formulierte: „Das Gewicht der Beweise für eine außergewöhnliche Behauptung muss im Verhältnis zu ihrer Seltsamkeit stehen.“ Himmel, das war doch zu einer Zeit, als Gentleman-Scientists forschten, ohne dass sie Anträge schreiben mussten und ohne dass ihr Ansehen oder ihre Karriere von der Anzahl der Publikationen und deren Impact Factor abhängig waren! Diesen Luxus können wir uns heute wahrlich nicht mehr leisten. Lassen Sie also Ihren Spekulationen einfach von vornherein freien Lauf und verengen Sie Ihre Schlussfolgerungen nicht durch einen engstirnigen Blick auf die Qualität der von Ihnen generierten Evidenz. Höchstes Gut ist nach wie vor die Freiheit der Wissenschaft, außerdem ist bekanntlich Kreativität die Haupttriebfeder von Innovation.

Analog gilt das übrigens auch für die Formulierung der Hypothese. Sollte es Ihnen wider Erwarten nicht gelungen sein, diese in der Studie zu belegen, steht Ihnen immerhin offen, diese im Lichte ihrer Ergebnisse kreativ zu modifizieren. Ich rate allerdings davon ab, dies im Manuskript zu erwähnen – es soll schließlich Gutachter geben, die das aus Unkenntnis der aktuellen erkenntnistheoretischen Praxis als unwissenschaftlich kritisieren.

Festzuhalten bleibt jedenfalls, dass sich mit Kenntnis der Ergebnisse immer ein sehr überzeugendes Narrativ aufbauen lässt. Dieses kann man noch erheblich stärken, indem man Befunde, die die sich abzeichnende „Story“ stören, im Artikel nicht erwähnt. Letztlich kommt alles darauf an, aus dem großen Pool der Ihnen zur Verfügung stehenden Ergebnisse die richtigen Befunde für die Studie auszuwählen. Nur durch eine ebenso umsichtige wie selektive Auswahl werden Artikel möglich, die dem Leser eine faszinierend lineare („Next we...“) und schlüssige („We have demonstrated...“) Argumentation bieten, ihn dabei aber nicht mit unwesentlichen Nebenbefunden überfrachten. Unsere Artikel sind ja selbst im von uns gestalteten Narrativ meist schon komplex genug!

Beim Design der Studie werden Sie der statistischen Power, also dem Typ-II-Fehler,

schon länger keine große Aufmerksamkeit gewidmet haben. Das ist grundsätzlich eine weise Entscheidung, denn sie präsentieren ja positive Ergebnisse – wozu soll man sich um falsch-negative sorgen? Außerdem ergeben A-priori-Power-Analysen und Fallzahlschätzungen vermutlich, dass die von Ihnen und Ihren Fachkollegen verwendeten Gruppengrößen viel zu gering sind. Aber zum einen haben wir alle doch schon immer so kleine Gruppen verwendet – und außerdem würden bei den tatsächlich notwendigen Fallzahlen die Ressourcen aus dem Förderantrag nicht reichen, die Genehmigungsbehörde sich beschweren und ein Doktorand viel zu lange brauchen.



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

## Ulrich Dirnagl

*ist experimenteller Neurologe 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.*

Vielleicht haben Sie in diesem Zusammenhang auch schon mal den sogenannten „Sample Size Samba“ tanzen müssen. Falls nein, möchte ich Ihnen diese Technik an dieser Stelle ans Herz legen. Dazu geben Sie einfach eine unrealistisch hohe Effektstärke in das Statistikprogramm ein – beispielsweise 1,5 Standardabweichungen –, dann errechnet sich daraus schon bei den gewohnt niedrigen Fallzahlen ein ausreichendes Niveau für die Fehler des Typs I (5 Prozent) sowie des Typs II (20 Prozent – das heißt 80 Prozent Power). Spielen Sie in der Software mit den Effektgrößen, bis es passt. Dass Sie eine A-priori-Power-Analyse und Fallzahlabstimmung gemacht haben, macht sich auf jeden Fall gut im Artikel. Und die Behörde ist auch glücklich.

Bei der statistischen Analyse halten Sie sich am besten in gewohnter Weise an den seit nunmehr über hundert Jahren bewährten p-Wert und die magische Fünf-Prozent-Signifikanzschwelle – Ronald Fisher sei Dank! Auch hier gilt: Alle machen das schon lange so, dann kann das doch nicht falsch sein! Lassen Sie sich auch nicht durch Unkenrufe sogenannter „Experten“ irritieren, dass ein so wenig stringentes Signifikanzniveau kombiniert mit niedriger Power zu einem sehr hohen Anteil

falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse führen muss. Und dass zudem tatsächlich existierende Effekte größtmäßig stark überschätzt werden.

---

*»Nutzen Sie die grenzenlosen Möglichkeiten, die moderne Statistikpakete bieten.«*

---

In den meisten Fällen folgt dann von diesen Besserwissern gleich noch der Hinweis, man solle sich doch bitte auf biologische Effekte und deren Ausmaß, und nicht auf die statistische Signifikanz fokussieren. Solche Kommentare müssen als realitätsfern zurückgewiesen werden. Wenn man sie ernst nehmen würde, könnte man viele der Effekte, die man doch gerade publizieren will, nicht mehr belegen und müsste die gesamte Diskussion umschreiben. Auch die spektakulären Schlussfolgerungen, die für die Akzeptanz durch das Journal ach so wichtig sind, ließen sich dann nicht mehr halten. Das ganze Manuskript wäre gefährdet!

Noch ein Wort zur Wahl der Teststatistik. Nutzen Sie die grenzenlosen Möglichkeiten,

die moderne Statistikpakete bieten. Oft führt erst die Durchführung einer Reihe verschiedener Testverfahren zur gewünschten Signifikanz. Auch bei den Post-hoc-Tests sollten Sie nicht zu schnell aufgeben, es findet sich fast immer ein weniger konservativer Kontrast, der eine Signifikanz an der richtigen Stelle ergibt.

Ganz klar muss ich in diesem Zusammenhang allerdings davor warnen, für multiple Vergleiche zu korrigieren. Wir ziehen in einer Studie ja häufig in Form von statistischen Tests viele verschiedene Schlüsse von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit, so dass dies schon aus praktischen Gründen gar nicht mehr möglich ist. Da kommen schnell mal mehr Vergleiche zusammen als unabhängige experimentelle Einheiten vorhanden waren. Aber noch viel wichtiger: Das Adjustieren der p-Werte zerstört allzu häufig die mühsam erarbeitete statistische Signifikanz – das geht also gar nicht!

Das bringt mich zur graphischen Darstellung der Resultate. Hier haben sich Säulendiagramme mit Standardfehler des Mittelwertes (SEM) unglaublich bewährt. Diese Darstellungsform zeichnet sich durch die große Klarheit aus, mit welcher sich die Effekte des oben erwähnten statistischen Vorgehens noch wei-



## FELIX WANKEL TIERSCHUTZ-FORSCHUNGSPREIS 2023

### Ausschreibung für den FELIX WANKEL TIERSCHUTZ-FORSCHUNGSPREIS 2023

Der Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis wird durch die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Regel alle zwei Jahre für hervorragende, experimentelle und innovative wissenschaftliche Arbeiten verliehen, deren Ziel bzw. Ergebnis es ist, Tierversuche zu ersetzen oder einzuschränken, den Tierschutz generell zu fördern, die Gesundheit und tiergerechte Unterbringung von Versuchs-, Heim- und Nutztieren zu gewährleisten oder die Grundlagenforschung zur Verbesserung des Tierschutzes zu unterstützen.

#### Der Preis ist mit maximal 30 000 EURO dotiert.

Eine Aufteilung des Preises auf mehrere Preisträger ist möglich. Die Verwendung des Preisgeldes ist nicht mit Auflagen verbunden. Vorschlagsberechtigt sind Wissenschaftler sowie Mitglieder zum Beispiel von wissenschaftlichen Institutionen, von Fachgesellschaften und von Behörden sowie von Wissenschaftsredaktionen. Vorgeschlagen werden können Personen und Gruppen, die in der Forschung im In- oder Ausland tätig sind. Die Arbeiten sollen neueren Ursprungs sein und eigene Forschungsergebnisse enthalten. Sie müssen im Druck vorliegen. Bereits anderweitig mit einem Tierschutzpreis ausgezeichnete Arbeiten werden in der Regel nicht berücksichtigt. Eine Eigenwerbung ist ausgeschlossen.

Mit dem Vorschlag müssen die Arbeiten in dreifacher Ausfertigung eingereicht werden. Zusätzlich sind in elektronischer Form (PDF-Datei) auf CD-ROM Lebenslauf, Schriftenverzeichnis und eine maximal zweiseitige Kurzfassung in deutscher und/oder englischer Sprache vorzulegen, die den Stand des Wissens, den Forschungsansatz und die Ergebnisse darstellt. Ein Exemplar der vorgelegten Arbeiten bleibt bei den Akten des Kuratoriums.

Die Vorschläge mit den Arbeiten müssen bis 30. Oktober 2022 bei der Geschäftsstelle für den Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vorliegen. Über die Zuerkennung des Preises entscheidet das Kuratorium des Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreises; sie erfolgt unter Ausschluss des Rechtsweges.

Informationen zum Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis auch im Internet über <http://www.felix-wankel-forschungspreis.de>

Weitere Auskünfte erteilt die Geschäftsstelle für den Felix Wankel Tierschutz-Forschungspreis am Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung, Veterinärwissenschaftliches Department der Tierärztlichen Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, Veterinärstr. 13/R, 80539 München; Tel. + 49 89 2180 78300, Fax +49 89 2180 78333 Email: [felix.wankel@tierhyg.vetmed.uni-muenchen.de](mailto:felix.wankel@tierhyg.vetmed.uni-muenchen.de)

ter schärfen lassen. So ist es zum Beispiel möglich, störende bimodale Verteilungen – und damit das Fehlen einer Normalverteilung – graphisch komplett zum Verschwinden zu bringen. Auch die häufig unangenehm hohe Varianz der Resultate wird durch die SEMs visuell auf ein erträgliches Minimum reduziert. Mit ein bisschen Geschick lassen sich die Statistikprogramme auch dazu bewegen, ordinale Werte auf diese Weise darzustellen – dadurch fällt es auch nicht mehr so auf, dass wir darauf parametrische Tests angewendet haben. Durch Sternchen (\*), die über den Balken schweben und von statistischer Signifikanz künden, findet das Auge sofort Halt an den wesentlichen Befunden.

Es ist sicher richtig, dass Box-, Violin-, Dot-Plots et cetera wesentlich mehr Information vermitteln würden, aber gleichzeitig verwässern Sie damit auch die eindeutigen Aussagen, die nicht nur die Leser, sondern insbesondere auch die Reviewer so sehr schätzen. Ich rate daher dringend von diesen Darstellungsformen ab, sie machen im Übrigen auch mehr Arbeit.

Unangenehmerweise fragen Journale immer häufiger, welche Anstrengungen man zur Vermeidung von Verzerrungen (Bias) unternommen hat – also zum Beispiel Verblindung, Randomisierung, Vordefinition von Ein- und Ausschlusskriterien. Lassen Sie sich hiervon nicht einschüchtern. Verzerrungen sind ein notwendiges und noch dazu schwer zu bekämpfendes Übel. Keine Angst, die entsprechenden Check-Listen für die Einreichung des Manuskripts beim Journal lassen sich meist schnell durchklicken – genauso schnell sind die Häkchen an den gewünschten Stellen gesetzt. Sehr praktisch ist es, wenn das Journal es erlaubt, das Ganze mit einfachen Sätzen im Methodenteil zu erledigen – dann können Sie beispielsweise einfach schreiben: „This study was conducted in compliance with the ‚X‘-guidelines.“ „X“ können Sie dann ersetzen durch ARRIVE, CONSORT et cetera – je nach Journal und Studie.

---

### »Das Dogma „Korrelation ist nicht Kausalität“ hat hier viel Verwirrung gestiftet.«

---

Sollte das Journal eine Open-Data-Policy haben und auf der freien Zurverfügungstellung der für die Publikation verwendeten Originaldaten bestehen, versuchen Sie es am besten zunächst mit der Floskel: „Data available upon reasonable request“. Damit sind Sie sicher davor geschützt, diese wertvolle Ressource, die ja von Ihnen und Ihren Mitarbeitern in

harter Arbeit erzeugt wurde, mit potenziellen Konkurrenten teilen zu müssen. Ihre Daten können Sie dann ungestört selbst für weitere eigene Publikationen recyceln. Schließlich soll es findigen Kollegen schon gelungen sein, aus einem einzigen Datensatz zwanzig und mehr Publikationen zu schöpfen – das entspricht immerhin zwei Habilitationsäquivalenten!

Durch die kategorische Verweigerung von Open Data beugen Sie übrigens auch ganz allgemein einem wissenschaftlichen Parasitentum vor. Dieses macht sich derzeit, angefeuert von Open-Science-Aktivisten, immer mehr breit. Sollte Ihr Fördergeber Sie dennoch durch Auflagen zur Datenteilung verpflichten wollen, können Sie dies getrost ignorieren. Es ist bisher kein Fall bekannt geworden, bei dem die Nichterfüllung Konsequenzen nach sich gezogen hätte. Irgendeine Ausrede, warum es Ihnen nicht möglich war, die Daten zu teilen, wird Ihnen schon einfallen.

Viele Journale bestehen überdies noch auf der Nennung möglicher Interessenkonflikte. Auch hier sollten Sie der Einfachheit halber gleich mit „None“ antworten. Auch wenn es nicht stimmen sollte, brauchen Sie keine Konsequenzen befürchten. Wer, wenn nicht Sie selbst, sollte am besten wissen, womit Sie einen Konflikt haben könnten?

Häufig heben sich Interessenkonflikte ja auch gegenseitig auf, insbesondere wenn man Fördermittel und Honorare von den verschiedensten Firmen erhält. Als Wissenschaftler sind Sie aber auch ganz grundsätzlich vor solchen Konflikten geschützt, da Sie doch nur der wissenschaftlichen Wahrheit verpflichtet sind. Auch sind Ihre Ergebnisse objektiv und mit aufwendigen Methoden quantifiziert – und von daher durch kollidierende Sekundärinteressen gar nicht beeinflussbar. Einem FACS-Gerät oder einem Mikroskop ist es doch egal, von wem Sie materielle oder finanzielle Mittel erhalten.

Sogar Patente und deren Anmeldungen werden heutzutage als Interessenkonflikte aufgefasst! Das ist natürlich unlogisch, die Unis geben sich doch große Mühe, uns auf wertsichernde Maßnahmen zu verpflichten. Wir sind ja nur die Erfinder, Eigner der Patente sind in der Regel unsere Arbeitgeber – wenn dann müssten doch die Unis einen Konflikt haben. Und überhaupt: Wenn wir wegen des Geldes dabei wären, hätten wir sowieso einen anderen Beruf als Wissenschaftler ergriffen.

Ein Wort noch zum Verhältnis von Kausalität und Korrelation. Das Dogma „Korrelation ist nicht Kausalität“ hat hier viel Verwirrung gestiftet und Regressionsanalysen unnötig stigmatisiert. Insbesondere wenn Sie für zwei Messparameter viele Datenpunkte haben, sollten Sie nicht darauf verzichten, ei-

nen Korrelationskoeffizienten zu bestimmen. Bei Bedarf können Sie abhängige und unabhängige Variable auch vertauschen und so eine sinnvolle Interpretation und Einordnung in Ihre Hypothese ermöglichen. Günstigerweise ist der Korrelationskoeffizient trotz eines niedrigen Wertes oft statistisch signifikant. Durch Fokus auf diese Signifikanz – statt dem in der Regel wenig beeindruckenden niedrigen Wert aus dem Quadrat des Regressionskoeffizienten (Determinationskoeffizient) – erhalten wir dann zusätzliche wertvolle Argumente für unser mechanistisches Narrativ. Das Einzeichnen der Regressionsgeraden in der graphischen Darstellung unterstützt die Konstruktion von Kausalzusammenhängen zusätzlich in visuell suggestiver Weise.

---

### »Auf Limitationen herumzureiten, bringt außer einer Verwässerung Ihrer Studie gar nichts.«

---

Zu guter Letzt noch ein Hinweis bezüglich des Abschnittes „Limitationen der Studie“ – eine Unsitte, die sich aus der angelsächsischen Literatur immer weiter verbreitet und mittlerweile von vielen Journalen erwartet wird. Natürlich hat alles, was wir tun, Limitationen – so auch unsere Forschung. Auf diesen negativen Aspekten herumzureiten, bringt außer einer Verwässerung der Schlüsselaussagen Ihrer Studie gar nichts. Sollten Sie dennoch genötigt werden, sich zu diesem Thema zu äußern, empfehle ich, einfach zwei oder drei triviale Limitationen zu listen. Allerdings sollten Sie diese so auswählen, dass Sie sie in einem direkt anschließenden Satz einfach entkräften können.

Ich vermute, dass ich Ihnen mit dieser Auflistung nichts wirklich Neues bieten konnte, sind wir doch alle als Autoren und Reviewer in dieser über viele Jahrzehnte bewährten Publikationspraxis geschult. Ich hoffe aber, dass es mir gelungen ist, Ihnen mit diesen nicht ganz ernst gemeinten Handreichungen einen Schrecken einzujagen – und eine Reflexion über diese Praxis auszulösen. In der Tat bewegt sich hier derzeit einiges. Viele Fördergeber, Journale und Open-Science-Aktivisten versuchen inzwischen, die methodische Qualität von Publikationen zu erhöhen, deren Inhalte nachvollziehbarer sowie Daten und Code frei verfügbar zu machen. Ebenso machen sie sich mittlerweile stark dafür, dass Ergebnisse veröffentlicht werden, die auf soliden Experimenten beruhen, jedoch die Ausgangshypothese nicht bestätigen können – sogenannte Null-Resultate also.

Unterstützen wir sie dabei!

Wien / Freiburg

## Selbst gemachte PILS-Kontrolle

Gar nicht mal selten suchen Forscher eigentlich *dieses* – und finden *jenes*. Grob nach diesem Muster entschlüsselte jetzt ein Team von Wiener und Freiburger Pflanzenforscherinnen und -forschern einen Mechanismus für die homöostatische Steuerung des Wachstumshormons Auxin (*Development* 149 (13): dev200929)

Zusammen mit Erstautorin **Elena Feraru** von der Universität für Bodenkultur in Wien hatte **Jürgen Kleine-Vehn** vom Institut für Biologie II der Universität Freiburg bereits gezeigt, dass ein Auxin-Transporter namens PIN-LIKES-6 (PILS6) die Auxin-Wirkung temperaturabhängig nach folgendem Muster moduliert: Bei Hitze nimmt PILS6 in der Zelle ab, woraufhin es weniger Auxin in das endoplasmatische Retikulum (ER) wegspeichert. Stattdessen gelangt mehr Auxin in den Kern, um die Expression von Genen für das Wurzelwachstum anzuregen. Als Folge bildet die Pflanze längere Wurzeln, um gegebenenfalls Wasser in tieferen Regionen erreichen zu können.

Also suchten Feraru *et al.* anschließend in *Arabidopsis*-Mutanten nach Genen, die PILS6 bei höheren Temperaturen herunterregulieren. Mutanten mit verändertem GASP1-Protein brachten sie am Ende jedoch auf eine andere Spur. In den Mutanten korrelierte zwar jeweils die Menge an GASP1 mit den Mengen von PILS5 und 6 in den Zellen, allerdings fanden Kleine-Vehn und seine Mitstreiter keine direkte Interaktion zwischen Ersterem und Letzteren. Vielmehr stellten sie fest, dass GASP1 als mutmaßlich ubiquitinierendes Enzym der RING/U-box-Superfamilie das Auxin-Signal auf bislang ungeklärte Weise unabhängig beeinflusst – und dass sich erst dies in einem zweiten Schritt auf die PILS-Menge auswirkt.

Das deutsch-österreichische Team formuliert daher als Arbeitshypothese, dass das Auxin-Signal selbst über einen Rückkopplungsmechanismus die PILS-Konzentration steuert – sodass über den dadurch angepassten ER-Transport der jeweils „richtige“ Auxin-Spiegel in der Zelle eingestellt wird. *-RN-*

## Corona-Club

» *Wie verursacht SARS-CoV-2 die teilweise fatalen Lungenschäden? Um dies besser zu verstehen, schaute sich eine Berliner Gruppe unter Leitung von **Andreas Hocke** aus der Infektiologie und Pneumologie der **Charité-Universitätsmedizin** die Lungenbläschen in Organotiden sowie in infizierten Explantaten genauer an. Überraschenderweise waren die Epithelzellen, die die Lungenbläschen (Alveolen) auskleiden, nur gering mit SARS-CoV-2 infiziert. Im Gegensatz dazu waren alveoläre Makrophagen, die als Fresszellen für die Reinigung der Lunge sorgen, stark SARS-CoV-2-positiv. Analog trugen die Makrophagen auf ihrer Oberfläche auch deutlich mehr ACE2-Rezeptoren, die SARS-CoV-2 bekanntlich als Eintrittstor in die Zellen „missbraucht“. Als Folge geben die Makrophagen unkontrolliert Immunbotenstoffe ab und stoßen damit zum Teil starke Entzündungskaskaden an. Die schweren Lungenschäden bei COVID-19 sind demnach offensichtlich eine Folge dieser Immunaktivierung – und werden weniger durch direkte virale Schädigung der Lungenbläschen verursacht. (Eur. Respir. J.: 2102725)*

» *Mittlerweile ist klar: Nach einer COVID-19-Impfung sinkt der induzierte Antikörper-Titer innerhalb von Monaten wieder ab. Doch was ist mit dem angeborenen, zellvermittelten Immunsystem, das erstmal unspezifisch auf die Viren reagiert? Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe von **Jan Rybniker** vom Forschungslabor Infektiologie der **Uniklinik Köln** zeigen, dass die mRNA-Impfung gegen SARS-CoV-2 bestimmte Makrophagen scharf macht und zudem die Milztyrosinkinase (SYK) durch Phosphorylierung aktiviert. Bei erneutem Kontakt der Makrophagen mit dem Spike-Protein aktivieren diese über SYK das NLRP3-Inflammasom, das zahlreiche entzündungsfördernde Prozesse in den Abwehrzellen anschiebt. Die Makrophagen selbst schütten dann Interferon- $\beta$  aus und gehen in den pyroptotischen Zelltod. Der gesamte Prozess führt letztlich zur Aktivierung von spezifischen Effektor-Gedächtnis-T-Zellen. Durch wiederholte Antigenexposition – etwa durch Boostern – wird das initiale Makrophagen-Priming verstärkt. (EMBO Mol. Med.: e15888) *-RN-**

Köln / Mainz / Münster

## Fettige Fresskontrolle

Mehrere Millionen Menschen tragen einen Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) im *Plasticity-related Gene-1 (PRG-1)* – mit unangenehmen Folgen: In der Regel leiden sie unter Adipositas und entwickeln mehrheitlich

Foto: Flinders University



Typ-2-Diabetes. Ein Team aus den Universitäten Köln, Mainz und Münster sowie Yale/USA um die korrespondierenden Autoren **Johannes Vogt**, **Robert Nitsch** und **Tamas Horvath** hat jetzt den zugrunde liegenden Signalweg entschlüsselt (*Nat. Metab.* 4: 683-92).

Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass Mäuse, die das mutierte Humangen exprimierten, erhöhte Level an Lysophosphat Säuren (LPA) im Blut haben. Doch wie genau greift das in die Kontrolle des Essverhaltens ein? Am Ende einer Reihe weiterer Mäuse-Versuche bot sich Erstautor **Heiko Endle** vom Ins-

titut für Anatomie II der Universität Köln samt Kollegen folgendes Bild:

Sogenannte Agouti-verwandte-Peptid-Neurone im Hypothalamus steuern insbesondere die Menge des Fettmoleküls Lysophosphatidylcholin (LPC) im Blut; dieses wird aktiv ins Gehirn transportiert und dort von dem Enzym Autotaxin in das Synapsen-aktive LPA umgewandelt; LPA wiederum stimuliert ein spezifisches Netzwerk glutamaterger Hirnrinden-Neuronen, die den Mäusen daraufhin den Startschuss zu erhöhter Nahrungsaufnahme geben.

Tatsächlich stiegen in den Modell-Mäusen nach einer Fastenperiode die Spiegel von LPC im Blut sowie von stimulierendem LPA im Gehirn deutlich an – woraufhin sie verstärkt nach Nahrung suchten. Durch Hemmung von Autotaxin konnten die Autoren das Verhalten wieder normalisieren. Ebenso verloren adipöse Mäuse nach Dauergabe der Autotaxin-Hemmer nachhaltig an Gewicht.

Und welche Rolle spielt das *PRG-1*-Gen dabei? Dessen Produkt steuert die Mobilisierung der LPA-Fette an den Synapsen und kontrolliert so die glutamaterge Erregung der „Fress-Neuronen“. Eine Kontrolle, die bei Ausfall von *PRG-1* natürlich verloren geht. *-RN-*

# Die Kunst des Vergessens

**LEIPZIG:** Manche Erinnerungen können ganz schön quälend sein. Belastende oder sogar traumatische Ereignisse zu vergessen, klingt daher nach einer hilfreichen Lösung, die Therapeuten schon seit langem diskutieren. Aber können wir Erinnerungen wirklich aktiv verschwinden lassen?

Vergessen hat einen schlechten Ruf. Besonders wenn unser Gehirn ungewollt Informationen rausschmeißt, die wir eigentlich gerne behalten hätten. Da durchsucht die gestresste Geschäftsfrau hektisch ihre Wohnung nach dem Haustürschlüssel, den sie gerade noch in der Hand hatte, dem Studenten fallen in der mündlichen Zellbio-Prüfung partout nicht alle Komplexe der Atmungskette ein oder die demenzkranke Mutter erinnert sich nicht mehr an das Gesicht, geschweige denn den Namen des eigenen Sohnes. Gleichzeitig tragen manche Menschen Erinnerungen mit sich herum, die so belastend oder quälend sind, dass sie diese am liebsten löschen möchten.

Bereits Sigmund Freud vermutete, dass wir unerwünschte Erinnerungen vergessen können, indem wir sie nicht wissentlich ins Unbewusstsein schieben – ein Prozess, den er Verdrängung nannte. Wissenschaftlich ist diese Theorie umstritten und unterscheidet

sich maßgeblich von den Prozessen, die die Forschungsgruppe von Roland Benoit vom Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig untersucht. „Wir stellen uns die Frage: Können Erinnerungen verblasen beziehungsweise zerstört werden, indem wir sie aktiv unterdrücken, und was spielt sich dabei auf neuronaler Ebene ab?“, fasst Benois Doktorandin Ann-Kristin Meyer zusammen. Gemeinsam haben sie kürzlich eine Studie in *eLife* veröffentlicht, in der sie der Gedankenunterdrückung weiter nachgegangen sind (11: e71309).

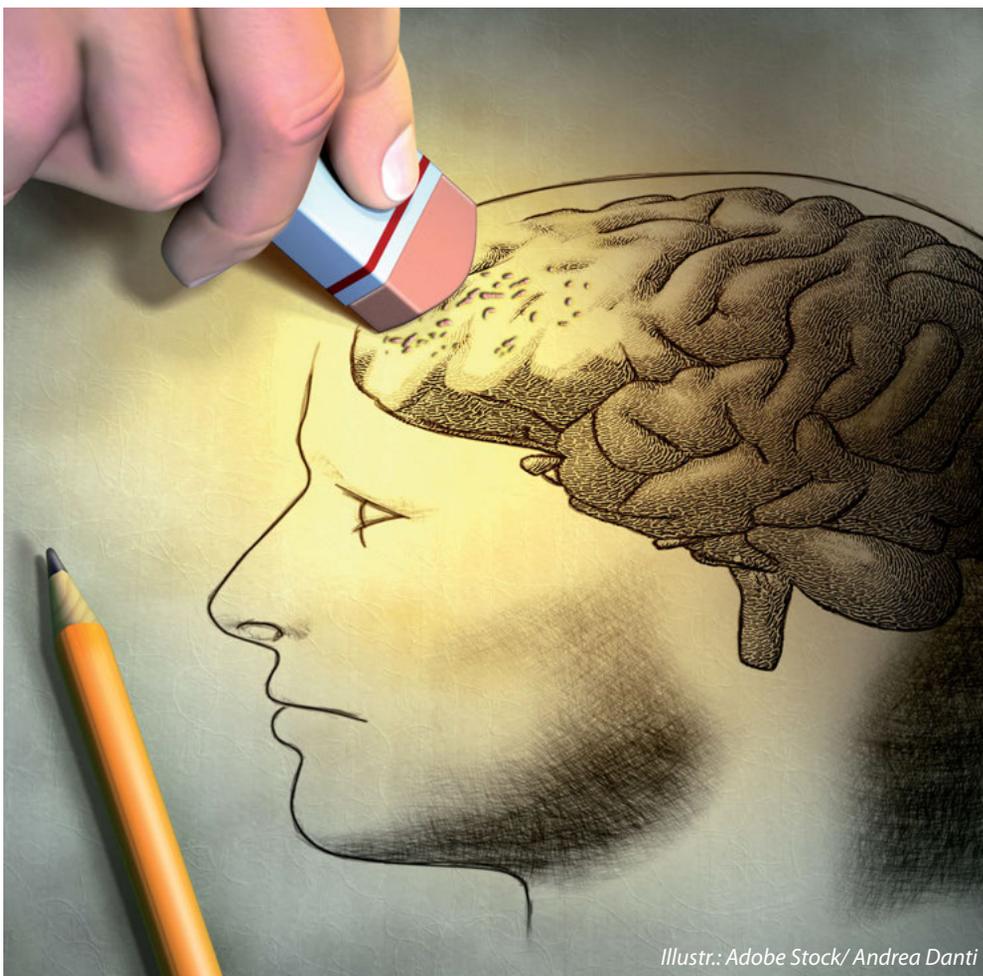
## Die Spur im Gehirn

Kognitionsforschende und Neurowissenschaftler haben das Thema schon seit einigen Jahren auf dem Schirm. Und diverse Studien mit Verhaltensexperimenten am Menschen und Versuchen mit Magnetresonanztomo-

graphen zeigen: Wenn Probanden aufkommende Erinnerungen aktiv blockieren, können diese tatsächlich verblasen. Im Gehirn läuft dabei Folgendes ab, wie Meyer erklärt und dafür etwas ausholt: „Erinnerungen sind sehr komplex und können aus unterschiedlichen Sinneseindrücken bestehen – aus Bildern, Geräuschen, Empfindungen und so weiter. Diese Eindrücke sind in unterschiedlichen Regionen im Gehirn gespeichert. Bei einer Erinnerung spielt deshalb eine Vielzahl unterschiedlicher Neuronen beziehungsweise Neuronenpopulationen in verschiedenen Hirnregionen eine Rolle. Jede Erinnerung hat quasi ihr eigenes spezifisches neuronales Aktivitätsmuster, eine Art Erinnerungsspur. Ein grober Schnappschuss dieser Muster ist im Hippocampus gespeichert, er kann die für eine Erinnerung notwendigen Neuronen aktivieren.“

In den Versuchen von Meyer und Benoit nimmt aber noch eine weitere Hirnregion einen wichtigen Part ein: der dorsolaterale präfrontale Cortex. Er ist quasi das Kontrollzentrum unseres Gehirns und hilft dabei, Aktivitäten bewusst zu starten oder abubrechen. Möchten wir also eine aufkommende Erinnerung stoppen, so passiert das über den dorsolateralen präfrontalen Cortex. Dieser verhindert, dass der Hippocampus die neuronale Erinnerungsspur abspielt.

Um zu untersuchen, was bei der Gedankenunterdrückung mit den Erinnerungsspuren passiert, maßen die Kognitionsforschenden im Magnetresonanztomographen (MRT) die Aktivitätsmuster von Erinnerungen bei Probanden vor und nach dem Unterdrücken. Dafür wählten sie einen mehrstufigen Versuchsansatz. Zuerst mussten die insgesamt 33 Probanden sich mehrere Bildpaare einprägen. Die Fotos zeigten immer je eine traumatische Szene sowie einen alltäglichen, harmlosen Gegenstand, der zufälligerweise auch in der Szene auftauchte. „Häufig werden Erinnerungen durch einen externen Stimulus getriggert – zum Beispiel ein Geräusch, ein Geruch oder eben auch ein visueller Reiz“, erklärt Meyer und ergänzt: „In



Illustr.: Adobe Stock/ Andrea Danti

der Vergangenheit haben vergleichbare Studien häufig mit neutralen Wörtern gearbeitet. Die Probanden mussten beispielsweise das Bild eines Clowns mit dem eines Eisbären gedanklich verknüpfen und dann nach Konfrontation mit dem Clown-Bild die Erinnerung an den Eisbären aktiv unterdrücken. Das wollten wir anders machen.“ Meyer und Benoit wählten deshalb Fotos, bei denen Menschen möglicherweise eine stärkere Motivation verspüren, diese wieder zu vergessen. Darunter Aufnahmen eines Autounfalls, einer Flutkatastrophe oder eines toten Hundes.

Nachdem die Probanden die negativen Szenen mit neutralen Gegenständen gedanklich verknüpft hatten – zum Beispiel die Flutkatastrophe mit einem Gummistiefel –, ging es in der zweiten Phase ab in den Magnetresonanztomographen. Meyer: „Darin konfrontierten wir die Probanden lediglich mit den Fotos der neutralen Gegenstände und baten sie, sich nun die entsprechende traumatische Situation so bildlich und lebendig wie möglich wieder ins Gedächtnis zu rufen.“ Die MRT-Aufnahmen zeigten schließlich, welche Gehirnregionen bei welchen Erinnerungen aktiv waren. „So konnten wir das Aktivitätsmuster visualisieren und hatten quasi eine Art Schablone der jeweiligen Erinnerung.“

Anschließend folgte die Kernaufgabe der Versuchsreihe, bei der die Leipziger Forschenden den Probanden erneut Fotos der neutralen Gegenstände zeigten. Nun sollten sie entweder die Erinnerungen abrufen („Think-Bedingung“) oder sich nur auf die neutralen Gegenstände konzentrieren („No-Think-Bedingung“). Sollten die zuvor eingepprägten negativen Szenen bei der „No-Think-Bedingung“ vor dem inneren Auge der Teilnehmenden wieder aufflammen, waren diese angehalten, die Erinnerungen so gut es geht aus dem Bewusstsein wegzuschieben beziehungsweise zu unterdrücken. „Dank der zwei unterschiedlichen Bedingungen konnten wir den Abruf und das Unterdrücken im Gehirn miteinander vergleichen“, fasst Meyer zusammen. „Manche Gegenstände zeigten wir übrigens gar nicht, um damit eine Baseline-Bedingung zu schaffen, die uns verriet, inwieweit aktives und nicht bloß passives Vergessen im Spiel war.“ Meyer gibt noch einen weiteren Einblick: „Vielen Versuchspersonen gelingt das aktive Unterdrücken am Anfang nicht so gut. Deshalb wiederholen wir die Aufgabe mit den verschiedenen neutralen Fotos, sodass die Teilnehmenden das Unterdrücken üben können. Die meisten werden mit der Zeit besser darin, der Prozess scheint also tatsächlich lernbar zu sein.“

In der finalen Aufgabe zeigten Meyer und Benoit erneut die Gegenstände und baten die Probanden, sich an die schlimmen Szenen zu erinnern. Das Ergebnis: „Die neuen MRT-Auf-



Ann-Kristin Meyer (li.) und Roland Benoit erforschen, wie sich Erinnerungsspuren im Gehirn beeinflussen lassen.



Fotos (2): MPI CBS

nahmen unterschieden sich deutlich von den zuvor erstellten Schablonen“, so Meyer. „Die Erinnerungsspur beziehungsweise das neuronale Aktivierungsmuster wird nicht mehr so stark reaktiviert im Vergleich zu Erinnerungen, die nicht unterdrückt wurden.“ Auch die Einschätzung der Probanden untermauerte die Beobachtung: „Die Teilnehmenden, bei denen das Aktivierungsmuster laut MRT verblasst war, hatten auch angegeben, sich die Szene nicht mehr so lebhaft vorstellen zu können.“

## Unfähig, zu vergessen

Meyer ist ein Punkt jedoch ganz wichtig: „Mit unseren Ergebnissen wollen wir nicht suggerieren, es sei ein Allheilmittel, negative Erinnerungen einfach zu vergessen oder zu verdrängen.“ Denn wie sich die Gedankenunterdrückung auf die psychische Gesundheit auswirkt, ist noch kaum untersucht. „Bislang zeigen unsere und andere Grundlagen-Studien lediglich, dass wir unsere Erinnerungen aktiv beeinflussen können – aber auch nicht immer.“ Die Leipziger Doktorandin spielt dabei auf Studien an, die die Gedankenunterdrückung im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen wie Depressionen oder Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) untersuchten. In einer Meta-Analyse verglich die Forschungsgruppe um Benoit Daten aus 25 Einzelstudien miteinander, auch Meyer hat an der Publikation im *Journal of Experimental Psychology: General* mitgeschrieben (150(5): 828-50). Ängstliche oder depressive Menschen konnten demnach unerwünschte Erinnerungen weniger gut unterdrücken als gesunde Kontrollgruppen. Meyer: „Es bleibt allerdings noch völlig unklar, ob diese Unfähigkeit der Gedankenunterdrückung eine Depression oder PTBS in ihrer Entstehung begünstigt oder vielmehr ein Symptom psychischer Erkrankungen ist.“

Meyer spricht in dem Zusammenhang eine weitere interessante Studie an, die 2020 in

*Science* erschienen ist (367: 6479). Ein Team von französischen Neurowissenschaftlern hatte über einhundert Personen rekrutiert, die die Terroranschläge 2015 in Paris überlebt hatten. Am 13. November 2015 hatten Attentäter in der französischen Hauptstadt in Bars, Restaurants und dem Konzertsaal Bataclan das Feuer auf Besucher eröffnet. Über die Hälfte der für die Studie eingeladenen Versuchspersonen hatte im Anschluss an die Terrorattacke eine PTBS entwickelt. Die Forschenden fragten sich, wie die Menschen mit den Erinnerungen an die traumatischen Szenen umgehen und warum manche von ihnen von den Bildern aus der Nacht vom 13. November verfolgt wurden, andere wiederum nicht. Es zeigte sich: Menschen mit einer PTBS konnten Erinnerungen im Allgemeinen schlechter unterdrücken als Menschen, die keine PTBS entwickelt hatten.

Für Meyer und Benoit bleibt eine Frage besonders spannend: Welche unbewussten nicht-steuerbaren Reaktionen hinterlassen Erinnerungen im Körper, obwohl die bewusste Erinnerungsspur verblasst ist. „Angenommen man sieht einen Gummistiefel, erinnert sich aber nicht mehr ganz so genau an die erlebte Flut, so kann es dennoch sein, dass man vielleicht Herzrasen oder schwitzende Hände bekommt. Solche emotionalen Reaktionen könnten bleiben, obwohl man sich nicht bewusst an die Szene erinnert. Wir fragen uns, ob wir durch die Gedankenunterdrückung auch diese emotionale Komponente verändern können“, gibt Meyer einen Ausblick.

Die Leipziger Kognitionsforscherin wird sich an dem Projekt zwar auch beteiligen, konzentriert sich aber derzeit vor allem auf die Einreichung und Verteidigung ihrer Doktorarbeit. Wohin es sie anschließend zieht, kann Meyer noch nicht sagen. Für Benoit steht indessen fest, dass ihn die Forschungsfragen rund um die Gedankenunterdrückung noch viele Jahre begleiten werden.

Juliet Merz

# Rezeptor mit Überraschungspotenzial

FRANKFURT AM MAIN: Der T-Zell-Rezeptor wird intensiv erforscht. Dennoch ist bisher völlig unklar, wie durch Antigenbindung die Signaltransduktion ausgelöst wird. Eine Konformationsänderung des Oberflächenrezeptors spielt dabei wohl keine Rolle, wie Frankfurter Biochemiker und Strukturbiologen zeigen konnten.

Cytotoxische T-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil des adaptiven Immunsystems: Anhand von Antigenen können sie infizierte oder entartete Körperzellen erkennen und daraufhin gezielt eliminieren – ein Grund, warum sie zunehmend als maßgeschneidertes Werkzeug in der Immuntherapie eingesetzt werden. Wie alle T-Lymphozyten tragen cytotoxische T-Zellen auf ihrer Oberfläche einen hochvariablen Rezeptor für die Antigenerkennung: den T-Zell-Rezeptor. Dieser erkennt kleine Peptide, die infizierte oder entartete Körperzellen – gebunden an Moleküle des Klasse-1-Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC I) – auf ihrer Oberfläche präsentieren. Nach der Antigenbindung lagert sich der Co-Rezeptor CD8 an,

der eine gebundene Kinase mit sich führt. Letztere phosphoryliert im cytosolischen Teil des T-Zell-Rezeptors Tyrosine, wodurch eine Signaltransduktionskaskade in Gang gesetzt wird.

„Die Vorgänge am T-Zell-Rezeptor bauen Schritt für Schritt aufeinander auf“, erklärt Robert Tampé vom Institut für Biochemie der Goethe-Universität Frankfurt, der auf die Strukturanalyse von Membranprotein-Komplexen des adaptiven Immunsystems wie dem T-Zell-Rezeptor spezialisiert ist. „Wenn ein Schritt nicht passt, fällt der ganze Komplex wieder in sich zusammen.“ Während man also schon eine Menge darüber weiß, was im Einzelnen am T-Zell-Rezeptor passiert, ist noch immer unklar, was direkt nach der Antigenbindung geschieht beziehungsweise wie diese die anschließende Phosphorylierung ermöglicht.

Häufig verändern Oberflächenrezeptoren nach der Bindung ihres Liganden ihre Struktur. Setzt sich diese Konformationsänderung über die Zellmembran bis ins Zellinnere fort, kann sie beispielsweise eine Kinase-Domäne aktivieren, die den Rezeptor autophosphoryliert. Möglich ist auch, dass sich zwei Rezeptormoleküle zu einem Dimer zusammenlagern. Dass diese Vorgänge bei einem medizinisch so hochrelevanten Rezeptor wie dem T-Zell-Rezeptor noch nicht aufgeklärt sind, war Grund genug für Tampé und seine Teammitglieder Lukas Sušac und Christoph Thomas, sich dessen Struktur genau anzusehen. Ziel war es, die Struktur des Rezeptors mit gebundenem Antigen abzubilden, um diese mit einer bereits bekannten Struktur ohne Bindung vergleichen zu können. Unterschiede zwischen den Strukturen sollten dann Aufschluss über den Aktivierungsmechanismus geben.

Für die Strukturaufklärung fiel die Wahl der Biochemiker auf die Cryo-Elektronenmikro-

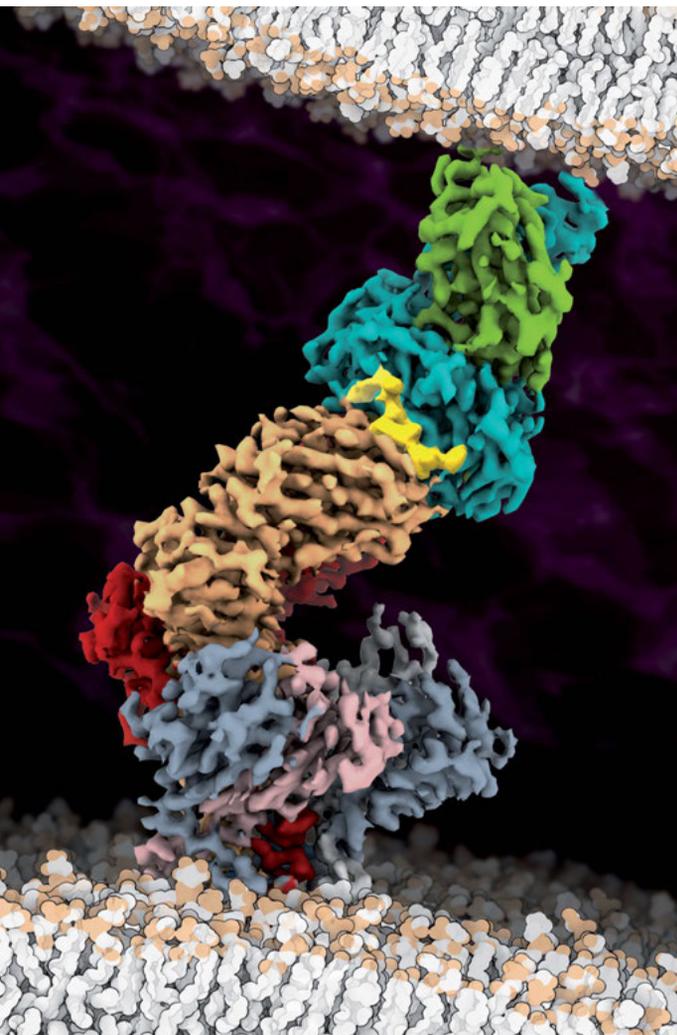
skopie. Ihr Vorteil ist, dass sich damit im Unterschied zur Röntgenkristallographie einzelne instabile Multimembranprotein-Komplexe untersuchen lassen, die nur in geringen Mengen in Zellen vorhanden sind.

Für die Elektronenmikroskopie musste allerdings der Rezeptorkomplex aus der Zellmembran herausgelöst werden, ohne dass er zerfällt – eine enorme Herausforderung, da der Komplex elf Proteine umfasst: Den eigentlichen T-Zell-Rezeptor bildet die Antigen-domäne aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit, die beide wie Antikörper zur Immunglobulin-Superfamilie gehören und extrem variable Abschnitte für die Antigenerkennung besitzen. „Beim Menschen existieren etwa  $10^{12}$  verschiedene T-Zell-Rezeptoren, die sich in ihren variablen Regionen unterscheiden“, erklärt Tampé. „Nach einer klonalen Qualitätskontrolle im Thymus bleiben zwar nur diejenigen übrig, die einerseits die körpereigenen MHC-Moleküle erkennen (positive Selektion), sich aber andererseits nicht gegen Selbstantigene richten und somit die Gefahr einer Autoimmunreaktion verhindern (negative Selektion). Aber auch wenn das nur ein Bruchteil ist, bleibt noch eine ungeheure Vielfalt von  $10^8$ - $10^9$  Rezeptorvarianten übrig.“

## Multiproteinkomplex am Haken

Für die Verankerung des T-Zell-Rezeptors in der Membran sorgen sechs zu drei Dimeren zusammengelagerte CD3-Adapterproteine. Diese tragen auf ihrer cytosolischen Seite sogenannte Immunorezeptor-Tyrosin-Aktivierungsmotive (ITAMs), also Sequenzabschnitte, innerhalb derer die Phosphorylierung stattfindet. Zu diesen acht Proteinen des T-Zell-Rezeptorkomplexes kamen noch drei weitere hinzu: Das Antigen und die beiden MHC-I-Untereinheiten. „Das sanfte Herauslösen von Multiproteinkomplexen aus einer Lipidmembran mithilfe von milden Detergenzien ist unsere Expertise“, sagt Tampé und fügt hinzu: „Bislang hätte aber niemand gedacht, dass es überhaupt möglich ist, so große und labile Komplexe stabil aus einer Membran zu lösen.“

Für die Produktion des Rezeptors in Zellkultur holten sich die Frankfurter Hilfe aus Oxford. „Simon Davis ist auf die Biologie des T-Zell-Rezeptors spezialisiert“, so der Biochemiker. „Sein Team hat ein lentivirales System verwendet, um ausgehend von drei DNA-Kon-



Cryo-EM-Struktur des vollständig zusammengesetzten T-Zell-Rezeptor (TCR)-Komplexes mit einem tumorassoziierten Peptid/MHC-Liganden. Illustr.: AG Tampé

strukturen die acht Proteine des T-Zell-Rezeptorkomplexes in Säugerzellen zu produzieren.“ Für den Transport an die Zelloberfläche lagerten sich die acht Komponenten des Rezeptorkomplexes dann von selbst zusammen. Anschließend kam der Antigen-MHC-I-Komplex hinzu. Der ganze Komplex konnte nun sanft aus der Zellmembran herausgelöst werden. Um dabei nur die funktionsfähigen Rezeptorkomplexe zu erhalten, setzten die Strukturbiologen auf einen Trick, wie Tampé erklärt: „Für unsere Studien haben wir einen T-Zell-Rezeptor verwendet, der in der Immuntherapie von Melanomen eingesetzt wird. Dieser ist gentechnisch für eine besonders starke Antigenbindung optimiert worden. Durch die hohe Affinität konnte das Antigen sozusagen als Köder für die funktionalen Rezeptorkomplexe dienen.“ Die MHC-I-Moleküle waren ebenfalls gentechnisch verändert, sodass sie nicht mehr in die Membran inserieren konnten. Stattdessen besaßen sie einen Affinitäts-Tag, über den sie – und damit die Rezeptorkomplexe – aus der Lösung gefischt werden konnten.

## Phosphatasen unerwünscht!

Die Cryo-Elektronenmikroskopie lieferte wie erhofft erstmals ein Bild des Antigen-gebundenen T-Zell-Rezeptorkomplexes in nahezu atomarer Auflösung. Und dazu gleich auch eine große Überraschung: Die Strukturen des Antigen-gebundenen und des nicht-gebundenen Komplexes waren faktisch gleich (*Cell*, doi: 10.1016/j.cell.2022.07.010). „Eine große Konformationsänderung, wie sie andere Oberflächenrezeptoren nach der Ligandenbindung zeigen, können wir deshalb ausschließen“, schlussfolgert Tampé.

Stattdessen rückt nun ein anderer, weniger gut verstandener Aktivierungsmechanismus in den Vordergrund: die Kondensation. Durch die Anlagerung von Co-Rezeptoren und anderen Oberflächenproteinen könnten Cluster entstehen, die große Proteine wie Phosphatasen räumlich ausschließen. Dabei handelt es sich um die Gegenspieler der Kinasen, die die CD3-Adapterproteine wieder dephosphorylieren und damit die Signaltransduktionskaskade im Keim ersticken könnten. Ohne die Phosphatasen bleibt die Kaskade dagegen in Gang, bis am Ende die T-Zelle als „Zellkiller“ aktiv wird. „Die Kondensationstheorie wird schon länger diskutiert“, sagt Tampé. „Durch unsere Daten wird sie nun sehr wahrscheinlich.“ Ein Beweis dafür habe man aber noch nicht. „Im cytosolischen Teil des T-Zell-Rezeptors liegen viele unstrukturierte Regionen, die die Strukturaufklärung schwer machen“, bedauert der Strukturbiologe. Den Einwand, dass die unnatürlich hohe Affinität des Rezeptors zum Antigen eine Konformationsänderung ver-

hindert haben könnte, konnten die Forscher immerhin gleich entkräften. Ihrem Kooperationspartner Gerhard Hummer vom benachbarten Max-Planck-Institut für Biophysik gelang es, die einzelnen Optimierungsschritte am Computer rückgängig zu machen und in Simulationen zu zeigen, dass dies die Struktur nicht beeinflusst.

## Die Struktur ist erst der Anfang

Auch über dieses unerwartete Ergebnis hinaus lieferte die Cryo-Elektronenmikroskopie wertvolle Erkenntnisse, etwa darüber wie der T-Zell-Rezeptor sein Antigen bindet. So konnten die Forscher bestätigen, dass aus biochemischen Analysen bereits bekannte Disulfidbrücken in den CD3-Untereinheiten den Komplex stabilisieren. Ganz neu war die Beobachtung, dass Sterol-Lipide in die Lücken zwischen die Dimeren eingelagert sind. Sie weisen dort wohl einerseits ebenfalls einen stabilisierenden Effekt auf, sind aber andererseits wahrscheinlich auch an der Zusammenlagerung der Untereinheiten beteiligt.

„Auffällig an der Struktur ist außerdem ein Kippwinkel von circa sechzig Grad zur Membran, den niemand so vorhergesagt hatte“, bemerkt Tampé und spekuliert: „Das könnte der Grund sein, warum der T-Zell-Rezeptor effizient zehntausende MHC-Moleküle durchmustern kann, um zwei bis zehn Antigenkomplexe auf der Zielzelle zu erkennen. Für mich eine der faszinierenden ungelösten Fragen.“

Die Struktur soll für die Frankfurter erst der Beginn der Forschung am T-Zell-Rezeptor sein: „Es ist der Traum eines jeden Forschers auf diesem Gebiet, maßgeschneiderte T-Zell-Rezeptoren herzustellen, die Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen und Krebserkrankungen behandeln können. Mit unserer Struktur haben wir jetzt eine Blaupause, die wichtige Impulse liefert, um die große Unbekannte – das Signalnetzwerk – aufzuklären und den T-Zell-Rezeptor therapeutisch nutzbar zu machen“, ist Tampé überzeugt.

Und dann gäbe es ja noch einen etwas anders aufgebauten T-Zell-Rezeptor-Typ und

andere zelluläre Maschinerien des adaptiven Immunsystems, die sich mit den nun etablierten Methoden ebenfalls untersuchen ließen. Da ist es praktisch, dass am 1. Juli 2022 der Sonderforschungsbereich 1507 „Membrane Protein Assemblies, Machineries, and Supercomplexes“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft an den Start gegangen ist und Erstautor Sušac in diesem Forschungsverbund die Cryo-Elektronenmikroskopie-Infrastruktur-Plattform koordiniert. Um die Begeisterung für sein Forschungsgebiet zu verbildlichen, zitiert der Biochemiker den tschechischen Schriftsteller Franz Kafka: „Wenn man durch eine Tür geht und in einen Raum kommt, sieht man immer gleich die nächsten Türen, die nächste faszinierende Welt.“ Tampé ergänzt: „Unsere Struktur ist so ein Türöffner für viele neue Fragen in der Immunologie und Biomedizin, selbst mehr als ein Jahrhundert nach dem Nobelpreis 1908 an Paul Ehrlich und Ilja Metschnikow für ihre bahnbrechenden Arbeiten zum Immunsystem.“

Larissa Tetsch



Was nach Antigenbindung am T-Zell-Rezeptor passiert, ist noch kaum erforscht. Das wollen Lukas Sušac (li.) und Robert Tampé ändern.  
Foto: Katrin Schanner



## Stichwort des Monats

# Winterschlaf

Der Herbst steht vor der Tür – und mit ihm fallen die Temperaturen und die Tage werden immer kürzer. Frei lebende Tiere wählen nun ihre ganz eigenen Strategien, um heil durch die frostigen, nahrungskargen Wintermonate zu kommen. Manche Vogelarten fliegen in wärmere Gefilde, andere Spezies legen sich ein dickes Fell zu und wieder andere verschlafen die kalte Jahreszeit lieber in ihrer mummeligen Erdhöhle.

Aber Schlafen ist nicht gleich Schlafen. Man unterscheidet zwischen Winterschlaf, Winterruhe und Winterstarre. Bei Ersterem, der Hibernation, erstarren die Tiere langfristig (Torpor), ihre Stoffwechselrate fällt stark ab und ihr Puls sowie ihre Atmung verlangsamen sich. Gleichzeitig senken Winterschläfer – zum Beispiel Fledermäuse, Hamster und Murmeltiere – ihre Körpertemperatur drastisch herab. Manche Säuger kühlen dabei auf ein bis zwei Grad Celsius herunter (zum Beispiel Igel aus der Familie der Erinaceidae), die Körpertemperatur anderer Arten sinkt sogar auf knapp unter null Grad Celsius, ohne dass die Tiere dabei gefrieren (zum Beispiel das Arktische Ziesel, *Urocyon parryi*). Die eingesparte Energie ist beträchtlich, sodass einige Kleinsäuger bis zu neun Monate Winterschlaf halten können.

### Dem Kältetod entrinnen

Die Winterruhe hingegen ist eine wesentlich mildere Überwinterungsform. Sie gleicht eher dem normalen Schlafen, die Tiere können jederzeit aufwachen und die Körpertemperatur sinkt nicht wesentlich. Dachs, Eichhörnchen und Waschbären überwintern auf diese Weise.

Die Winter- oder auch Kältestarre praktizieren dagegen wechselwarme Vertreter wie Reptilien oder Amphibien, aber auch Insekten und Schnecken. Diese Überwinterungsstrategie wird nicht chronobiologisch eingeleitet, sondern ergibt sich schlicht mit der Umgebungstemperatur. Sinkt diese zu stark, können die Tiere jedoch dem Kältetod erliegen. Wo sich die Temperaturgrenze befindet, ist von Art zu Art sehr unterschiedlich. Einer der Spitzenreiter für Kältetoleranz ist der in Nordamerika vorkommende Waldfrosch (*Rana sylvatica*).

Er überlebt Temperaturen im zweistelligen Minusbereich. Sein Trick: Ein körpereigenes Frostschutzmittel aus Harnstoff und Glucose schützt vor tödlichen Eiskristallen.

Zurück zum Winterschlaf. Um die Physiologie dahinter zu untersuchen, greifen Biologinnen und Biologen primär auf eine spezielle Tiergruppe als Modellorganismus zurück: die Erdhörnchen (Marmotini). Ein bereits ausgiebig studierter Vertreter ist das Belding-Ziesel (*Urocyon beldingi*), das man nur im Frühjahr und Sommer durch das kalifornische Hochgebirge wuseln sieht. Im September zieht es sich in seinen unterirdischen Bau zurück und überwintert dort acht Monate. Während dieser Zeit sinkt seine ursprüngliche Körpertemperatur von 37 Grad Celsius auf nur wenige Grad Celsius über der Temperatur im Bau – und die kann schon nahe dem Gefrierpunkt liegen.

### Flut an Bakterien

Besonders spannend dabei: Alle ein bis zwei Wochen wacht das Belding-Ziesel – aber auch andere Ziesel-Arten wie das Europäische Ziesel (*Spermophilus citellus*) – für ein paar Stunden auf und heizt sich auf seine ursprüngliche Körpertemperatur hoch. Aber warum? Eine weit verbreitete Vermutung: So halten die Erdhörnchen alle Funktionen aufrecht, die für eine hohe Körpertemperatur notwendig sind.

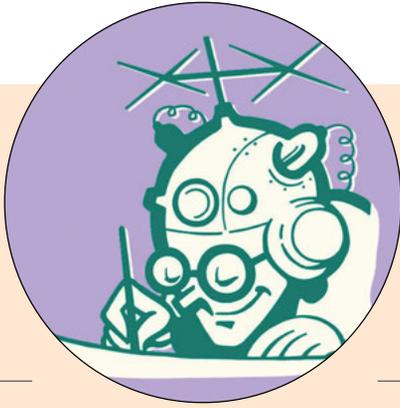
Eine andere Theorie stellten vor einigen Jahren Forschende der Pennsylvania State University auf (*Funct. Ecol.* 20: 471-7). Sie erstellten ein einfaches mathematisches Modell, mit dem sie das Bakterienwachstum während des Winterschlafs errechneten. Die Autoren konzentrierten sich dabei auf Infektionen mit Bakterien, die auch bei geringen Temperaturen gut wachsen – wie zum Beispiel Salmonellen oder Pseudomonaden. Ihre Rechenergebnisse verglichen sie mit den Aufwachmustern von Europäischen Zieseln und kamen zum Ergebnis, dass die bakteriellen Infekte das Aufwachmuster beeinflussen. Den Grund dahinter erklären sich die Autoren wie folgt: Während der langfristigen Starre (Torpor) ist auch das Immunsystem der Tiere heruntergefahren, wo-

durch die Hörnchen Gefahr laufen, von den Bakterien regelrecht überschwemmt zu werden. Die Forschenden vermuten deshalb, dass das Europäische Ziesel regelmäßig aufwachen muss, um das Immunsystem kurz zu reaktivieren und damit die sich munter vermehrenden Bakterien in Schach zu halten.

### Helfer im Inneren

Ein weiteres kniffliges Problem beim Winterschlaf: Wenn Muskeln über lange Zeit nicht benutzt werden, baut sie der Körper ab. Dabei entsteht Ammoniak, das in Harnstoff umgewandelt wird und in hohen Konzentrationen für Neuronen toxisch ist. Deshalb scheidet ihn der Säugetier-Körper mit dem Urin aus – und verliert dabei ständig Stickstoff, den er eigentlich für die Proteinsynthese dringend braucht. Normalerweise kann der Körper den wichtigen Baustoff über die Nahrung immer wieder nachliefern, da Winterschläfer allerdings monatelang fasten, sollten sie ziemlich schnell in Stickstoff-Bedrängnis geraten. Dazu kommt, dass Winterschläfer trotz längerer Inaktivität im Winter kaum Muskelmasse verlieren. Das liegt daran, dass zumindest Erdhörnchen spät im Winterschlaf die Syntheserate von Muskelprotein auf das Niveau der aktiven Saison erhöhen. Aber wie schaffen sie das ohne externe Stickstoffzufuhr?

Matthew Regan von der University of Wisconsin-Madison und Kollegen haben den Trick entschlüsselt: Dreizehnstreifen-Hörnchen (*Ictidomys tridecemlineatus*) recyceln den Stickstoff mithilfe von Darmbakterien (*Science* 375(6579): 460-3). Der eigentlich auszuscheidende Harnstoff gelangt vom Blut in den Darm und wird dort von ureolytischen Darmbakterien in Kohlenstoffdioxid und Ammoniak hydrolysiert. Letzteres wird dann entweder vor Ort von den Mikroben in Aminosäuren weiterverarbeitet oder passiert die Darmwand und gelangt in die Leber. Dort entstehen daraus entweder Aminosäuren, ganze Proteine oder Harnstoff – je nachdem, was das Hörnchen gerade benötigt, um im Frühling fit und kräftig seinen Bau wieder verlassen zu können. *Juliet Merz*



## Schöne Biologie Ganz schön bizarrr

Ein gerne bemühter Allgemeinplatz in der Wissenschaft lautet: Jedes Ergebnis öffnet die Tür zu neuen Fragen. Doch nicht hinter jeder Frage, die sich durch brandaktuelle Ergebnisse den beteiligten Forschern unweigerlich aufdrängt, steckt echte Substanz. Zumal darunter hin und wieder auch Fragen sind, die einem zunächst ziemlich bizarr vorkommen müssen.

Nur zu gut kann man sich etwa vorstellen, wie ein internationales Biologenteam – unter ihnen Sven Künzel vom Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön sowie Miguel Vences von der Technischen Universität Braunschweig – kürzlich kollektiv die Augen aufriß, als gewisse Ergebnisse frisch auf ihrem Tisch lagen. Die Beteiligten hatten die Verbreitung eines häufigen Säuger-Retrotransposons namens Bovine-B (Bov-B) unter Madagaskars Fröschen geprüft – und tatsächlich fanden sie Bov-B-Sequenzen zuhauf im Erbgut nahezu aller eingesammelten Froscharten. Bov-B war zuerst in Rindern aufgepörrt worden, wo deren vervielfältigte Kopien teilweise mehr als 18 Prozent der gesamten Genomsequenz ausmachen. In manchen Exemplaren der Madagaskar-Frösche nahmen sie immerhin 0,5 Prozent des Genoms in Anspruch.

1998 hatten zwei slowenische Forscher den überraschenden Befund publiziert, dass die Vorfahren der Rinder sich die Bov-B-Retrotransposonen vor Jahrmillionen offenbar via horizontalem Gentransfer aus Schlangen eingefangen hatten (*PNAS* 95(18): 10704-09). Damit waren Schlangen natürlich auch als Bov-B-Lieferanten für die Madagaskar-Frösche unter Verdacht. Und nach vergleichender Analyse etlicher Reptilien- und Amphibienarten stand schließlich fest: Die Bov-B-Sequenzen der madegassischen Frösche sind am engsten mit denen von madegassischen Schlangen verwandt (*Mol. Biol. Evol.* 39(4): msac052). Und mehr noch: Die Frosch-Ahnen erwarben die Bov-B-Elemente tatsächlich durch horizontalen Gentransfer aus den Vorfahren der Schlangen – und zwar in mehreren Sprüngen während des Zeitraums von vor 85 bis vor 1,3 Millionen Jahren.

Jetzt braucht man nur noch auf das Verhalten beziehungsweise das Verhältnis der beiden Tiergattungen schauen, um endlich bei der – oben versprochenen – bizarren Frage anzukommen: Wie können getötete und anschließend verdaute Beutetiere, also Frösche, überhaupt Sequenzen aus dem Erbgut ihrer Räuber, also von Schlangen, in ihr eigenes Genom aufnehmen und dort stabil etablieren? Wie gesagt, man kann das unmittelbare Erstaunen der Autoren, als diese Frage sie plötzlich aus ihren Ergebnissen ansprang, fast noch nachempfinden: Gleich im zweiten Satz ihres Abstracts schreiben sie selbst von einer „bizarren Transferrichtung“ für die Retrotransposonen.

Dabei liefern sie die Lösung noch im selben Artikel. Denn zusätzlich spürten die Forscher noch eine Vielzahl von Bov-B-Sequenzen bei 42 Parasitenarten auf, die Frösche und teilweise auch Schlangen befallen – darunter etwa der Nematode *Cosmocerca simile* oder Laufmilben aus der Familie der Trombiculidae. Ein starker Hinweis also, dass Parasiten die tatsächlichen Übertragungsvektoren für den Bov-B-Transfer sein könnten.

Ganz gemäß des obigen Einstiegssatzes öffnet sich damit aber gleich wieder die Tür zu neuen, weniger bizarren Fragen: Hat irgendeiner dieser Parasiten eigene Bov-B-Sequenzen, die dessen Vorfahren vor Urzeiten aus ihren Schlangen-Wirten in die eigene DNA eingebaut hatten, direkt in das Genom der Frosch-Wirte transferiert? Oder hat womöglich ein wenig wählerischer Schmarotzer beim Wechsel von einem Wirt in den nächsten die Bov-B-Sequenzen mit seiner „Mahlzeit“ mitgeschleppt – und so den Bov-B-Sprung von Schlange zum Frosch ermöglicht? Wobei Letzteres gar darauf hinweisen könnte, dass wenig spezifische Parasiten generell als starke Vektoren für horizontalen Gentransfer zwischen ihren Wirten fungieren könnten.

Gute Fragen, sicher. Auch wenn sie lange nicht so bizarr klingen wie die letztlich substanzlose Frage nach dem Transposon-Transfer vom Räuber zur toten Beute.

Ralf Neumann

## IMPRESSUM

### Laborjournal 29. Jahrgang\* | Heft 9/2022

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:

serap@adobestock,  
Montage: Kai Herfort

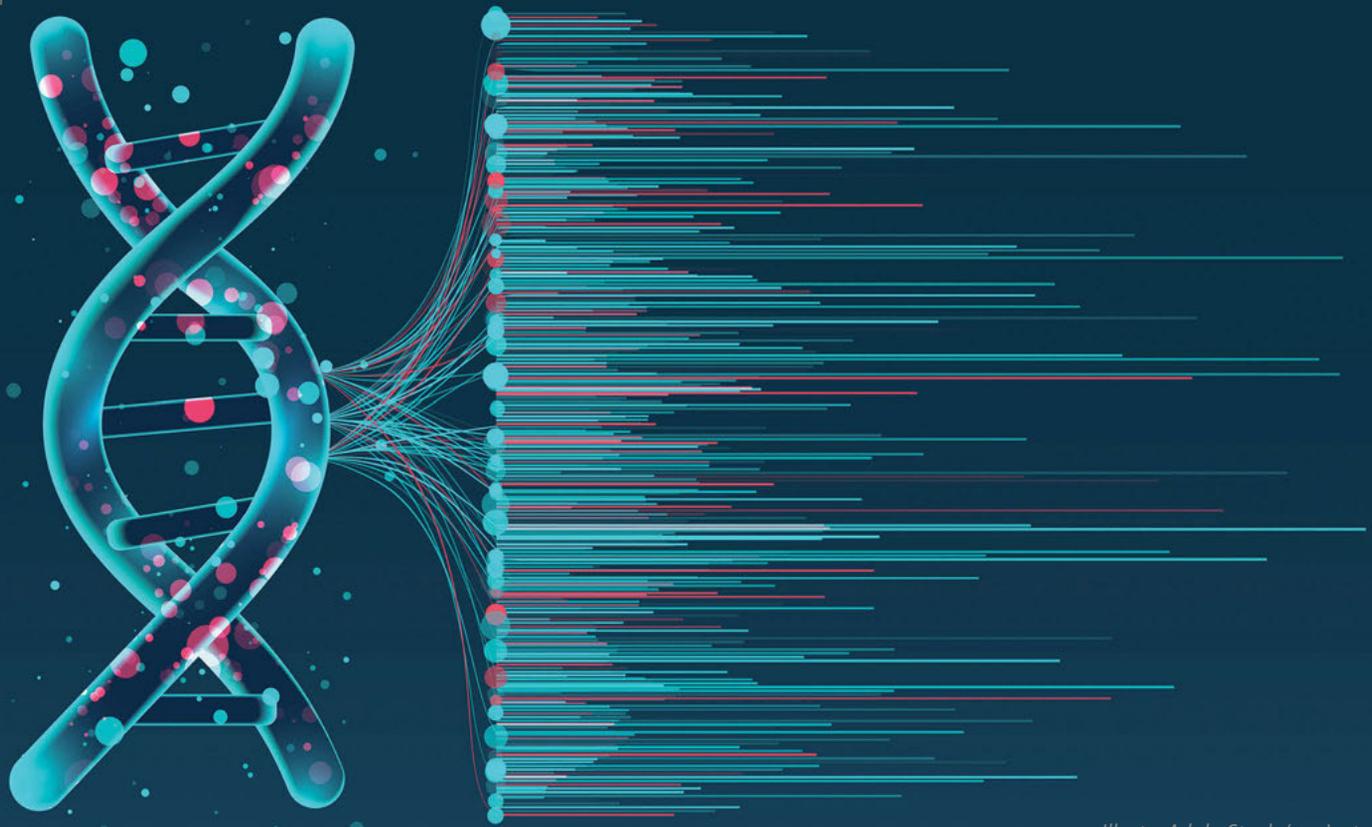
#### Ständige MitarbeiterInnen:

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

#### Bankverbindung:

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

\* Erratum: Leider haben wir im Impressum der Ausgabe 4/2020 versehentlich den falschen Jahrgang angegeben – ebenso in den folgenden Ausgaben bis inklusive 7-8/2022. Ab dieser Ausgabe (9/2022) sind die Jahrgangszahlen wieder korrekt.



Illustr.: AdobeStock / majcot

## Publikationsanalyse 2011 – 2020: Molekulargenetik und Genomik

# Sequenz-Nerds gefragt

*Mit Software-Tools für Sequenzanalysen kann man in der Community der Molekularbiologen glänzen und ordentlich Zitierzahlen sammeln. Die Hälfte der meistzitierten Artikel stellt solche Anwendungen vor.*

Wie kommt man von der genetischen Information im DNA-Molekül zum Organismus? Was die vielen kleineren Moleküle dabei tun und wo die Energie für all diese Prozesse herkommt, schauen sich die Physiologen an. Und irgendwann gelangt man zur Zellbiologie und all jenen Wissenschaften, die sich bestimmten Organen und Organsystemen widmen. Doch die Regulation und Mechanismen der Genexpression – der Weg von der DNA-Struktur über RNA-Moleküle bis hin zur Translation – sind Sache der Molekulargenetiker. Ebenso wie natürlich die molekularen Mechanismen der Vererbung – also der Vervielfältigung und Weitergabe der Sequenzinformation.

Bei Ersterem überschneidet sich die Zuständigkeit durchaus mit den Proteinforschern, die indes in einem eigenen Publikationsvergleich berücksichtigt sind. Aber Transkriptomik und Proteomik lassen sich nicht immer messerscharf trennen. Zum Beispiel manipulieren Molekularbiologen mitunter gezielt die genetische Information und lassen sich dann über Reportergene und Fluoreszenz-Label auf Proteinebene „berichten“, welche Auswirkungen eine Veränderung hat. Hier aber gelangen wir schnell in Disziplinen, die wieder in

eigenen Publikationsvergleichen berücksichtigt sind. Zum Beispiel die Entwicklungsbiologie, bei der zwar molekularbiologische Werkzeuge zum Einsatz kommen, aber Fragen im Mittelpunkt stehen, die weit über die Genomik hinausgehen.

### Sonderfall Humangenetik

Damit sind schon mal grob die Grenzen der aktuellen Publikationsanalyse abgesteckt. Doch auch den Begriff „Genomik“ sollten wir noch ein wenig enger fassen. Fast keines unserer Rankings kommt mehr ohne Paper mit diesem Schlagwort aus – entweder tauchen diese explizit in den Artikel-Tabellen auf, oder sie verhelfen den jeweiligen „Köpfen“ zu ihren Zitierzahlen. All jene Arbeiten zu Kandidaten-Genen und Risiko-Loci für bestimmte Erkrankungen haben wir hier jedoch nicht einbezogen, eben weil diese in den jeweils dafür einschlägigen „Genres“ diskutiert sind. Auch Forscher, die hauptsächlich nach solchen Gen-Assoziationen suchen und die Genomik mit dem Fokus auf bestimmte Krankheitsbilder oder Organsysteme betrachten, sind nicht Thema dieses Rankings. Für jene unter ihnen, die dabei

dennoch einen Fokus auf die Genomik legen, haben wir schließlich einen eigenen Publikationsvergleich zur Humangenetik.

Keine Regel ohne Ausnahmen: Eine der wenigen Überlappungen repräsentiert Jan Korbel am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg. Ihn hatten wir zuletzt als Humangenetiker ermittelt, allerdings schaut er auch funktionell auf das Genom und sucht nach strukturellen Abweichungen im Erbgut. Dabei setzt sein Team unter anderem auch Einzelzell-Sequenziermethoden ein. Zwar blickt er dabei auf Krankheitsmechanismen, möchte diese aber auf DNA- und Transkriptomebene verstehen und nicht allein Korrelationen beschreiben, wie es sonst in vielen der Genom-Konsortien der Fall ist. Außerdem hat Korbel zum achthäufigst zitierten Originalartikel beigetragen – einer Übersicht über Variationen in mehr als tausend menschlichen Genomen. In der Liste der meistzitierten „Köpfe“ belegt Korbel den achten Platz.

Darüber hinaus stellten uns jene Proteinforscher vor eine Herausforderung, die ebenfalls an „Omics“-Projekten mitwirken. Es ist naheliegend, dass auch hier molekularbiologische Tools zum Handwerk gehören, wenn es

## Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

um die Aminosäure-Sequenzen geht. Werden DNA-Daten aber nur analysiert, um auf die Funktionen von Proteindomänen zu schließen, dann sehen wir darin zunächst einmal das Protein im Mittelpunkt. Das STRING-Konsortium etwa sammelt Daten zu Proteinnetzwerken und Proteininteraktionen, und Publikationen dieser Community sind bereits in den Tabellen zur Proteinforschung gelistet. Sie bleiben in diesem Vergleich daher außen vor.

Andererseits gibt es aber Wissenschaftler wie Christian von Mering, Universität Zürich, der an STRING-Tools mitgewirkt hat und Proteinnetzwerke unter die Lupe nimmt. Darüber hinaus betreibt seine Gruppe aber auch Metagenomik, ebenso wie von Mering an diversen Analysemethoden zu Sequenzdaten mitgewirkt hat. Damit gehört er zu jenen Proteinforschern, die ihre Fühler auch deutlich in das Geschehen „vor der Translation“ ausstrecken. Folglich steht er auf Platz 5 der meistzitierten „Köpfe“.

### Versammelte Omics-Experten

Während die Genomik am Menschen noch mal speziell in einem eigenen Ranking ausgelagert ist, kommen die Pflanzenforscher sonst kaum auf ihre Kosten. Obwohl es etliche unter ihnen gibt, die Sequenzdaten sammeln, ordnen, analysieren und auswerten. *Arabidopsis*-Genome oder Trockenheitsresistenzen von Reis und Tomate sind einige Beispiele, auch wenn keiner dieser Artikel es in die Tabelle der meistzitierten geschafft hat. Und dennoch sind die drei Autoren des am zweithäufigsten zitierten Artikels allesamt Pflanzenforscher: Björn Usadel (7.) und Anthony Bolger (11.), beide tätig am Forschungszentrum Jülich, sowie Marc Lohse (10.) von der Firma targonix aus Potsdam haben ein Software-Tool entwickelt, um die recht kurzen Fragmente aus Next-Generation-Sequenzierungen für die weitere Auswertung vorbereiten zu können. Trimmomatic heißt die Software, und natürlich ist man damit nicht auf Pflanzensequenzen beschränkt.

Überhaupt bildet die Bioinformatik hier eine ganz große Schnittmenge, in der sich die Omics-Experten versammeln. Wobei die Vokabel „Bioinformatik“ inzwischen als etwas verstaubt gilt, öfter liest man stattdessen von der „Computational Biology“. Dabei geht es heute um weit mehr, als Sequenzen zusammenzupuzzeln; vielmehr rekonstruieren beispielsweise einige Tools für die Transkriptomik räumliche und zeitliche Expressionsprofile (siehe dazu unser Special „Bioinformatik“ in LJ 4/2022). Wer an einem derart gefragten Software-Werkzeug mitgebastelt hat, kann mit einer einzigen Publikation ordentlich Zitierraten einheimsen. Das macht es schwer, jemanden wie Alexander Roth (22.) von der

Uni Zürich mit Forschern zu vergleichen, die im Analysezeitraum dutzende Publikationen verfasst haben. Roth reichten nämlich gerade mal neun Veröffentlichungen für seine über 16.000 Zitierungen aus.

### Ein Paper, viele Zitierungen

Ebenso verdankt Charity Law (25.) beinahe 13.000 ihrer knapp 16.000 Zitierungen einer einzigen Beteiligung als Ko-Autorin. Gemeint ist der am dritthäufigsten zitierte Artikel dieses Rankings: Das darin vorgestellte Tool heißt limma und dient der Auswertung von RNA-Daten für differenzielle Expressionsanalysen. Law lebt und arbeitet in Australien, war aber zum Erscheinen besagter Publikation am Institut für Molekulare Lebenswissenschaften der Universität Zürich tätig. Sie ist eine von immerhin fünf Frauen unter den dreißig meistzitierten „Köpfen“. Das mag weit von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis entfernt sein, doch gab es schon viele Rankings mit schlechterer Frauenquote. Das Klischee, nur Männer kämen als Programmier-Nerds in Frage, bestätigt sich in der Molekulargenetik also zum Glück nicht.

Wer sich die meistzitierten Artikel anschaut, vermisst möglicherweise jene Tools, mit denen man aus Sequenzdaten Stammbäume erstellt oder aber ribosomale RNA analysiert. Letzteres ist in der Ökologie gefragt, um prokaryotische Gemeinschaften zu untersuchen, Phylogenie und Taxonomie wiederum sind das tägliche Brot der Evolutionsbiologen. Speziell für die Molekularbiologie oder zum Verständnis des Genoms werden diese Anwendungen aber nicht entwickelt und genutzt, sodass entsprechende Publikationen hier ebenfalls ausgeklammert sind.

### Grenzgänger

Kommen wir noch zu zwei Grenzfällen, nämlich dem ersten und dem letzten Platz in der Liste. Beginnen wir mit der Pole Position: Peer Bork erlangte seine mehr als 70.000 Zitierungen über eine riesige Bandbreite von Themen: Protein-Protein-Interaktionen, Mikrobiologie, das Darmmikrobiom – aber eben auch Forschungsarbeiten rund um die Molekularbiologie. Sein Team am EMBL (und zuvor am Max-Delbrück-Centrum in Berlin) ist also eine Truppe von Allroundern.

Nun ans andere Ende der Tabelle: Auf Platz 30 der „Köpfe“ steht noch mal ein Pflanzenforscher: Detlef Weigel vom MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen. Wie die Institutsbezeichnung nahelegt, reiht er sich zugleich auch in die Community der Entwicklungsbiologen ein. Und für die ist die Molekularbiologie ja nur Mittel zum Zweck und eben kein Selbstzweck wie bei oben genannten Software-Bastlern. Allerdings publiziert Weigel auch zu Genomen und Abweichungen der Genomgrößen in *Arabidopsis* und anderen Pflanzen. Auch micro-RNAs analysiert er, selbst wenn ihn dabei auch physiologische Aspekte wie die Auswirkungen auf die Flavonoid-Synthese interessieren. Nur gibt es für die Pflanzenforscher eben nicht jene Ausweichdisziplinen, wie sie in der Humanmedizin vorkommen. Unsere Vergleiche zur Physiologie, Endokrinologie oder Humangenetik sind ja allesamt medizinisch oder zumindest zoologisch geprägt, sodass wir Pflanzenexperten nicht auf jene Genres vertrauen können.

### Und CRISPR?

Bei Weigel jedenfalls finden wir unter den 157 Artikeln dann doch eine solch einschlägige Menge an Genomik-Bezug – konkret fallen laut Web of Science 50 seiner Publikationen unter diese Kategorie –, dass wir entschieden, ihn auch diesmal wieder in die Liste aufzunehmen.

Um noch einmal auf die Werkzeuge der Molekularbiologen zu sprechen zu kommen: Auch CRISPR & Co. tauchen auf, nämlich im Artikel auf Platz 6 und in zwei der drei Reviews. Für die CRISPR-Mitentdeckerin und Nobelpreisträgerin Emmanuelle Charpentier vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin reichte es diesmal mit „nur“ 11.793 Zitierungen in 27 Artikeln allerdings nicht für einen Platz unter den meistzitierten „Köpfen“, dafür aber schaffte es ihr Kollege Martin Jinek aus Zürich auf Platz 29.

Regional gewinnt Heidelberg das Rennen, vor allem dank des EMBL. Zehn „Köpfe“ waren dort im Analysezeitraum tätig, gefolgt von Berlin mit acht Forschern, die dort mindestens zeitweise ein Zuhause hatten; gleich darauf kommt Zürich mit fünf Erwähnungen als Autorenadresse. Und auch Österreich ist immerhin dreimal durch Wien repräsentiert.

Mario Rembold

Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via [www.laborjournal.de/ranking](http://www.laborjournal.de/ranking)

# Molekulargenetik und Genomik

## Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

- |   |        |
|---|--------|
| 1. <b>Love, MI; Huber, W; Anders, S</b><br>Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2.<br><i>GENOME BIOL</i> 15(12): 550 (2014)  | 26.319 |
| 2. <b>Bolger, AM; Lohse, M; Usadel, B</b><br>Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data.<br><i>BIOINFORMATICS</i> 30(15): 2114-20 (1 AUG 2014)  | 24.169 |
| 3. <b>Ritchie, ME; Phipson, B; Wu, D; Hu, YF; Law, CW; Shi, W; Smyth, GK</b><br>limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies.<br><i>NUCLEIC ACIDS RES</i> 43(7): e47 (20 APR 2015) | 12.966 |
| 4. <b>Anders, S; Pyl, PT; Huber, W</b><br>HTSeq-a Python framework to work with high-throughput sequencing data.<br><i>BIOINFORMATICS</i> 31(2): 166-9 (15 JAN 2015)  | 9.936  |
| 5. <b>The ENCODE Project Consortium [601 Autoren, u.a. aus D und CH]</b><br>An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome.<br><i>NATURE</i> 489(7414): 57-74 (6 SEP 2012)                                    | 9.852  |
| 6. <b>Jinek, M; Chylinski, K; Fonfara, I; Hauer, M; Doudna, JA; Charpentier, E</b><br>A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity.<br><i>SCIENCE</i> 337(6096): 816-21 (17 AUG 2012)       | 7.950  |
| 7. <b>Genomes Project Consortium [766 Autoren, u.a. aus D und CH]</b><br>A global reference for human genetic variation.<br><i>NATURE</i> 526(7571): 68-74 (1 OCT 2015)   | 5.552  |
| 8. <b>The 1000 Genomes Project Consortium [702 Autoren, u.a. aus D und CH]</b><br>An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes.<br><i>NATURE</i> 491(7422): 56-65 (1 NOV 2012)                             | 5.433  |
| 9. <b>Untergasser, A;...; Rozen, SG</b><br>Primer3-new capabilities and interfaces.<br><i>NUCLEIC ACIDS RES</i> 40(15): e115 (AUG 2012)   | 5.284  |
| 10. <b>Memczak, S;...; [+ 15 Ko-Autoren, alle aus D, darunter Rajewsky, N]</b><br>Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency.<br><i>NATURE</i> 495(7441): 333-8 (21 MAR 2013)                     | 4.594  |



Peer Bork, Heidelberg (li., 1.),  
Wolfgang Huber, Heidelberg (re., 2.)



Christian von Mering, Zürich (li., 5.),  
Björn Usadel, Jülich / Düsseldorf (re., 7.)



Andrea Tanzer, Wien (li., 13.),  
Peter F. Stadler, Leipzig (re., 14.)

## Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

- |   |       |
|---|-------|
| 1. <b>Doudna, JA; Charpentier, E</b><br>The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9.<br><i>SCIENCE</i> 346(6213): 1258096 (28 NOV 2014)                               | 3.206 |
| 2. <b>Huntzinger, E; Izaurralde, E</b><br>Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay.<br><i>NAT REV GENET</i> 12(2): 99-110 (FEB 2011) | 1.607 |
| 3. <b>Makarova, KS;...; Charpentier, E;...; Koonin, EV</b><br>Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems.<br><i>NAT REV MICROBIOL</i> 9(6): 467-77 (JUN 2011)         | 1.450 |



Ivica Letunic, Heidelberg (li., 23.),  
Fabian Theis, München (re., 24.)

# Publikationsanalyse 2011 – 2020

Von Mario Rembold



**Simon Anders**, Heidelberg (li., 3.),

**Michael I. Love**, ehemals Berlin (re., 4.)



**Marc Lohse**, Potsdam (li., 10.),

**Roland Eils**, Berlin (re., 12.)



**Adrian Stütz**, Wien (li., 19.),

**Marie-Laure Yaspo**, Berlin (re., 21.)



**Charity Law**, zeitweise Zürich (li., 25.),

**Martin Jinek**, Zürich (re., 29.)



## Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. <b>Peer Bork</b> , EMBL Heidelberg (zuvor auch Max-Delbrück-Centrum Berlin)	<b>71.898</b>	<b>188</b>
2. <b>Wolfgang Huber</b> , EMBL Heidelberg	<b>53.605</b>	<b>96</b>
3. <b>Simon Anders</b> , ZMBH Univ. Heidelberg (zuvor Univ. Helsinki & EMBL Heidelberg)	<b>41.590</b>	<b>35</b>
4. <b>Michael I. Love</b> , Univ. North Carolina (bis 2013 FU & MPI f. Mol. Biol. Berlin)	33.325	46
5. <b>Christian von Mering</b> , Inst. f. Mol. Lebenswiss. Univ. Zürich	30.650	72
6. <b>Peter Lichter</b> , Mol. Genetik DKFZ Heidelberg	29.053	163
7. <b>Björn Usadel</b> , Forschungszentr. Jülich & Univ. Düsseldorf	29.017	89
8. <b>Jan O. Korbel</b> , Genombiol. EMBL Heidelberg	28.926	112
9. <b>Damian Szklarczyk</b> , Inst. f. Mol. Life Sci. Univ. Zürich	28.282	31
10. <b>Marc Lohse</b> , targonomix Potsdam (zuvor MPI f. Mol. Pflanzenphysiol.)	27.239	17
11. <b>Anthony M. Bolger</b> , Inst. f. Bio- & Geowiss. (IBG) Forschungszentr. Jülich	25.960	17
12. <b>Roland Eils</b> , Berlin Inst. of Health (BIH) Charité (zuvor DKFZ Heidelberg)	23.907	194
13. <b>Andrea Tanzer</b> , Inst. f. Theoret. Chem. Univ. Wien	22.306	23
14. <b>Peter F. Stadler</b> , Bioinformatik Univ. Leipzig	21.570	260
15. <b>Hans Lehrach</b> , emeritiert; MPI f. Mol. Gen. Berlin	20.995	111
16. <b>Tobias Rausch</b> , Zentr. f. humane Bioinformatik & EMBL Heidelberg	20.851	52
17. <b>Michael Kuhn</b> , EMBL Heidelberg (zuvor TU Dresden)	20.405	21
18. <b>Nikolaus Rajewsky</b> , MDC f. Mol. Med. Berlin	20.005	79
19. <b>Adrian M. Stütz</b> , ViennaLab Wien (bis 2017 EMBL Heidelberg)	18.897	39
20. <b>Tatiana A. Borodina</b> , MDC f. Mol. Med. Berlin (zuvor ALACRIS Theranostics GmbH)	17.535	16
21. <b>Marie-Laure Yaspo</b> , MPI f. Mol. Gen. Berlin	17.203	47
22. <b>Alexander Roth</b> , Inst. f. Mol. Biol. Univ. Zürich	16.462	9
23. <b>Ivica Letunic</b> , biobyte solutions GmbH Heidelberg	16.460	25
24. <b>Fabian J. Theis</b> , Inst. f. Computational Biol. Helmholtz-Zentr. & TU München	16.286	223
25. <b>Charity W. Law</b> , zeitweise Inst. f. Mol. Lebenswiss. Zürich (jetzt Australien)	15.840	11
26. <b>Bernd Timmermann</b> , Sequencing Core Facility MPI f. Mol. Gen. Berlin	15.618	85
27. <b>Klaus F. X. Mayer</b> , Pflanzengenome & Systembiol. (PGSB) Helmholtz Zentr. München	15.408	107
28. <b>Christoph Bock</b> , CeMM Forschungszentrum f. Mol. Medizin & Med. Univ. Wien	14.267	135
29. <b>Martin Jinek</b> , Biochem. Inst. Univ. Zürich	13.980	43
30. <b>Detlef Weigel</b> , MPI f. Entwicklungsbiol. Tübingen	13.469	157

## So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2011 bis 2020 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 2. August 2022.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2011 und 2020 bevorzugt in Fachblättern zur Molekularen Genetik oder Genomik – 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

# Next-Generation-Proteomik



## Proteinen auf den Fersen

*Ohne Massenspektrometrie kann man sich die Proteomik kaum vorstellen – fast alles dreht sich hier um die Analyse von Peptid-Massenspektren und die Frage, welche Proteine sich hinter diesen verbergen. Die größten Herausforderungen sind dabei die Sensitivität der Methoden sowie die absolute Quantifizierung.*

Nukleinsäuren kann man im Reagenzglas vermehren, bis sie ein ausreichend starkes Signal generieren – zum Beispiel durch Fluoreszenz. Zudem sind sie vergleichsweise einfach sequenzierbar, wobei man für moderne Hochdurchsatzverfahren Barcode-Sequenzen anhängen kann, um Myriaden von Proben parallel zu verarbeiten. Der zentrale Trick dahinter sind die komplementären Basen.

Für Proteine gibt es diesen Kopiermechanismus nicht. Auch ein „reverses Translatieren“ zurück zu einer Nukleinsäure ist nicht möglich. Wer an Proteinen forscht, muss mit dem Vorliebnehmen, was in der Probe vorhanden ist. Der Nachweis von Proteinen mit spezifisch bindenden Antikörpern ist ein nützliches Tool. Mit ihm schränkt man sich jedoch

auf eine Auswahl bereits bekannter Proteine ein. Die Idee der Omiken ist aber gerade der unvoreingenommene Blick in einen Organismus, ein Organ, ein Gewebe oder in die einzelne Zelle. Und dabei will man möglichst jedes einzelne Molekül erfassen: bei der Genomik jede DNA-Sequenz, in der Transkriptomik alle RNAs (dabei geht es längst nicht mehr allein um die mRNA) und bei der Proteomik jedes Protein – und immer mit möglichst hohem Durchsatz.

### Spiel mit Masse und Ladung

Das Arbeitspferd der Proteomiker ist der Massenspektrometer. In diesem wird das Probenmaterial ionisiert, sodass die Molekü-

le meist positiv geladen sind. Die Ionen fliegen danach durch ein Magnetfeld, das sie ablenkt oder ihre Flugzeit beeinflusst. Bei gleicher Ladung hängt die Ablenkung allein von der Masse ab und das Material landet auf dem Detektor auf unterschiedlichen Positionen. Für jede gemessene Masse entsteht in der Auswertung ein Peak, dessen Höhe mit der Menge korreliert. Gerade bei größeren und komplex gebauten Molekülen kann man sich aber nicht sicher sein, dass alle Ionen tatsächlich die identische Ladung tragen. Peaks verschiedener Massen können sich also auch überlagern, wenn ihre Ladungen unterschiedlich sind – das Spektrum zeigt also nicht zwangsläufig die einzelnen Massen an, sondern repräsentiert das Verhältnis zwischen Masse

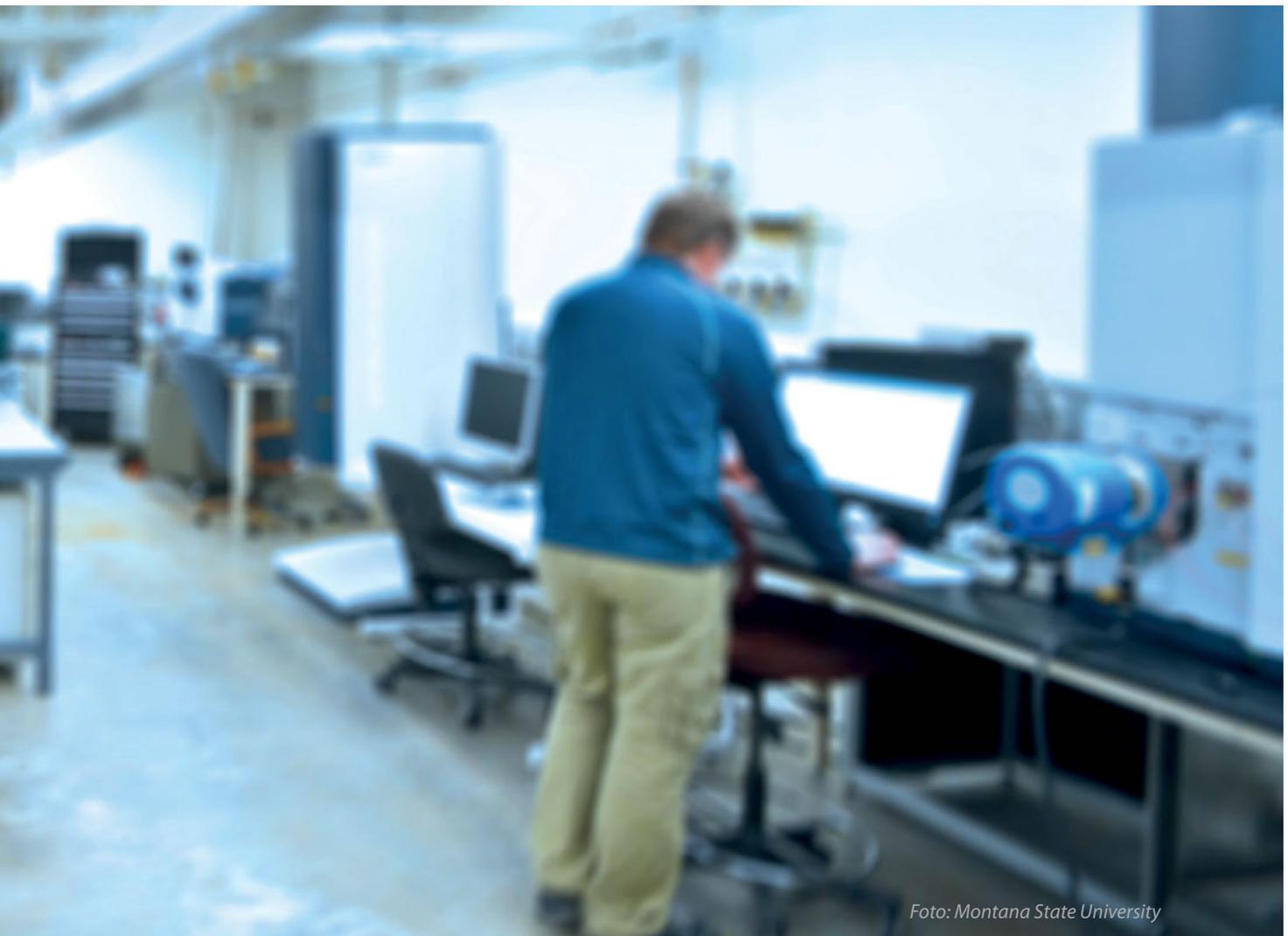


Foto: Montana State University

und Ladung ( $m/z$ ). Über diesen Quotienten kann man auf die Summenformel schließen. Für kleinere Moleküle gelingt das ganz gut, auch wenn es für Isomere ein paar weitere Tricks braucht. Komplette Proteine hingegen lassen sich nicht einfach zu einem ionisierten Gas verdampfen, das im Massenspektrometer analysiert werden kann. Zu den ersten Schritten der meisten proteomischen Analysen gehört daher ein Verdau, in der Regel mit Trypsin. Bei diesem entstehen Fragmente mit einem positiv ionisierbaren Ende. Proteine werden so zu kleinen Peptiden, die sich leichter messen lassen. Vor der Massenspektrometrie werden sie chromatografisch getrennt, zum Beispiel in einer High-Performance-Flüssigchromatografie (HPLC).

Je nach Fragestellung und Probenmaterial kann man vor der Chromatografie gezielt bestimmte Proteine anreichern oder andere Substanzen entfernen. Die Probenvorbereitung verringert bei jeder massenspektrometrischen Messung die Anzahl möglicher Moleküle mit ähnlichen Massen in der Probe und verbessert hierdurch die Aussagekraft der Ergebnisse. Bei der Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS oder auch  $MS^2$ ) mit zwei hintereinander geschalteten massenspektrometri-

schen Messungen spaltet man die Fragmente nach der ersten Messung durch Kollision mit Gasmolekülen erneut in kleinere Stücke und misst sie anschließend ein zweites Mal. Auf diese Weise kann man zwischen verschiedenen Peptiden mit identischen Massen differenzieren.

Um die Massenspektren einzelner Peptide den korrekten Proteinen zuordnen zu können, verwendet man Analysetools, die auf bereits bekannte Fingerprints von Proteinen zurückgreifen oder mehr oder weniger eigenständig Voraussagen treffen (siehe hierzu auch den Artikel zur Datenanalyse in der Proteomik auf Seite 42). Die Tools erkennen häufig nicht nur die reine Aminosäuresequenz, sondern auch posttranslationale Modifikationen.

### Jedes Molekül zählt

Um auch seltene Proteine oder Proteinisomere detektieren zu können, sollte möglichst wenig Protein der Ausgangsprobe verloren gehen – gerade wenn man nur wenige Zellen untersucht, zählt jedes Molekül. Filtrieren, Zentrifugieren und Verdauen in Tubes von Hand führt jedoch zu mehr oder weniger großen Verlusten. 2018 stellten Forscher vom

US-amerikanischen Pacific Northwest National Laboratory in Richland den NanoPOTS-Chip vor, mit dem sich auch Nanoliter-Volumina in einzelnen Tropfen verarbeiten lassen. Das Akronym steht für Nanodroplet Processing in One Pot for Trace Samples (*Nat. Commun.* 9: 882). Auf dem Chip befinden sich Nanowells, die für Volumina von weniger als 200 Nanoliter geeignet sind. In jedem Well ist eine hydrophil beschichtete Erhebung, auf der sich die Proteine konzentrieren, während die umgebende Oberfläche hydrophobe Eigenschaften aufweist. Der Chip lässt sich direkt bei der Probennahme in den Workflow einbinden, bis hin zur chromatografischen Auftrennung. Zwischen 10 und 140 Säugerzellen reichten der Gruppe aus, um mit dem Chip 1.500 bis 3.000 Proteine per Massenspektrometrie nachzuweisen.

Eine weitere Herausforderung in der Proteomik ist das Quantifizieren von Proteinen. Selbst kurze Peptidketten können vergleichsweise komplex sein und werden je nach posttranslationalen Modifikationen auch unterschiedlich ionisiert. „Die Konzentration eines Proteins ist nicht mit der eines anderen vergleichbar“, erklärt Andrej Shevchenko hierzu. Shevchenko leitet eine Arbeitsgruppe am

Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden. Sein Team untersucht mit der Massenspektrometrie nicht nur Proteine, sondern interessiert sich vor allem für das Lipidom. Das Quantifizieren von Lipiden sei verglichen mit Proteinen einfacher, denn im Massenspektrometer wird nicht die lange Fettsäurekette ionisiert, sondern nur die sogenannte Head Group, also der hydrophile Kopf des Lipids. „Fettsäuren können unterschiedlich sein, aber die Ionisierung hängt von der Head Group ab“, so Shevchenko. Demnach muss man lediglich die Eigenschaften dieser Kopfgruppen kennen und kann dann anhand der Spektren auf die Länge der Fettsäureketten schließen. „Ich komme also mit wenigen Standards für jede Lipidklasse aus“, resümiert Shevchenko.

Anders bei Proteinen. „Jedes Peptid ist einzigartig, die Ionisierungen sind unterschiedlich und sie fliegen unterschiedlich durch das Massenspektrometer“, benennt er die Eigenheiten dieser Biomoleküle. „Für jedes Protein, das ich quantifiziere, muss ich mehrere Peptide von jedem einzelnen Protein in einem Standard darstellen“, fährt Shevchenko fort. „Will ich eine absolute Quantifizierung von 1.000 Proteinen, dann muss ich 3.000 bis 5.000 Peptide als Standard darstellen. Das ist eine große Herausforderung.“

Für die meisten Fragestellungen der Proteomik greifen Forscher daher auf relative Quantifizierungen zurück und untersuchen dazu unterschiedliche Stadien einer Zelle, oder verschiedene Zelltypen beziehungsweise Gewebe. Hierdurch können sie sehen, ob sich die Profile unterscheiden und können ausgewählte Proteine direkt gegeneinander vergleichen. Allerdings sind keine Rückschlüsse auf molare Mengen und Stöchiometrien zwischen verschiedenen Proteinen möglich.

Um den Aufbau von Proteinkomplexen zu verstehen, ist aber genau diese Information relevant. Shevchenko nennt noch ein weiteres Argument für die absolute Quantifizierung von Proteinen: „Wenn wir die Proteomik klinisch anwenden wollen, brauchen wir absolute Referenzwerte, um die Analysen zwischen den verschiedenen Laboren vergleichbar zu machen.“ Nur dann könne die Proteomik auch einen Platz in der Diagnostik und für Therapie-Entscheidungen einnehmen. „Wenn Ihr Arzt in Ihrem Blut Cholesteroll bestimmt hat, dann nennt er Ihnen auch keine relativen Werte“, argumentiert Shevchenko.

## Schwierige Quantifizierung

Für die exakte quantitative Bestimmung kommt man bislang nicht um einen größeren Aufwand herum. Denn für jedes einzelne Protein muss eine Referenz hinterlegt sein. Shevchenkos Team arbeitet mit künstlichen

chimären Proteinen, die aus Peptiden verschiedener ausgewählter Proteine zusammengesetzt sind und im Experiment als Referenz mitlaufen. 2017 stellte seine Gruppe das Protokoll MS Western vor, bei dem Proteine aus Proben per SDS-PAGE in einem Gel aufgetrennt werden – allerdings als Vorbereitung für die Massenspektrometrie und ohne dabei Antikörper einzusetzen (*Mol. Cell. Proteomics* 17(2): 384-96). Die mit stabilen Isotopen markierten chimären Proteine sind zwischen 35 und 264 Kilodalton groß und decken 300 Peptide von 58 ausgewählten Proteinen ab. „Die Eigenschaften der Peptide des künstlichen Proteins sind repräsentativ für fast jedes Protein mit diesem Peptid“, erklärt der dresdner Forscher.

2020 hatten Shevchenko und Kollegen MS Western eingesetzt, um Proteine im *Drosophila*-Auge absolut zu quantifizieren (*Proteomics* 20(23): e1900049). Mit einem einzigen chimären 264-Kilodalton-Proteinstandard bildeten sie 197 Peptide aus 43 Proteinen ab. Dabei verglichen sie Proteinmengen im Auge verschiedener Fliegen-Mutanten und berichteten über eine Sensitivität in der Größenordnung von weniger als einem Femtomol.

## Proteomik-Lineal

Matthias Manns Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried (siehe auch das Interview zur räumlichen Proteomik auf Seite 44) entwickelte ein Verfahren, das erlaubt, die absolute Proteinmenge anhand des Verhältnisses einer massenspektrometrischen Signatur des einzelnen Proteins zur gesamten Proteinmenge abzuschätzen. Um daraus auf die Kopienzahl pro Zelle zu schließen, analysierten seine Mitarbeiter das Histon-Signal im Spektrum, das proportional zur DNA-Menge im Ausgangsmaterial ist. Für menschliche Zellen ist die DNA-Menge pro Zellkern bekannt und in der Regel auch konstant. Diesen sogenannten Proteomic Ruler hatte die Gruppe bereits 2014 vorgestellt (*Mol. Cell. Proteomics* 13(12): 3497-506).

Bislang taucht die absolute Proteinquantifizierung nur in wenigen Proteomik-Artikeln auf. „Ich vermute aber, dass sie in zehn Jahren Standard sein wird und dann werden über 90 Prozent der Artikel mit absoluter Proteinquantifikation einhergehen“, ist sich Shevchenko sicher. „Dann können wir in verschiedenen Projekten zwischen kranken und gesunden Menschen vergleichen. Ich denke, wir werden dann in der Lage sein, vielleicht 1.000 Proteine im Blut zu analysieren und haben dafür dann auch 1.000 Referenzwerte.“

Man mag sich fragen, warum man Proteine so genau untersucht, wenn doch auch die Transkriptomik einen guten Hinweis darauf liefert, welche Gene abgelesen und letztlich zu Proteinen translatiert werden. Tatsächlich

ergänzen sich im Idealfall all diese Omiken. Klar ist aber auch: mRNAs haben verschiedene Halbwertszeiten und auch deren Translation kann je nach zellulärem Kontext unterschiedlich reguliert sein. Hinzu kommen posttranslationale Modifikationen, etwa Phosphorylierungen. Diese nachträglichen Anpassungen sind selbst im Massenspektrometer nicht immer leicht aufzuspüren, weil sie oft nur einen Bruchteil an der Gesamtmenge des jeweiligen Proteins ausmachen – für das Verständnis der Regulation, etwa von Signalkaskaden, sind sie aber äußerst wichtig.

## Nachweis mit Nanoporen

In ihrem Review aus dem Jahr 2020 schätzten Winston und Gregory Timp, dass zu jedem der 20.000 bekannten proteincodierenden Gene des Menschen im Schnitt rund 100 Isoformen existieren, wenn man Alternatives Splicing, Polymorphismen einzelner Aminosäuren sowie posttranslationale Modifikationen einbezieht (*Sci. Adv.* 6(2): eaax8978). Um auch kleinste Proteinmengen zu entdecken und ähnliche Fingerprints im Spektrum unterscheiden zu können, sind deshalb möglichst sensitive Methoden unabdingbar. Ideal wäre es, wenn man einzelne Protein-Moleküle analysieren könnte.

Spannend sind hier Entwicklungen rund um Nanoporen-Technologien, zu denen die beiden Autoren im oben genannten Review ebenfalls einen Ausblick geben. Für die DNA- und RNA-Sequenzierung mit Nanoporen existieren bereits kommerzielle Plattformen. Das Prinzip: In einer Membran ist ein Kanalprotein integriert, durch das die einzelnen DNA-Moleküle von einer Seite der Membran auf die andere gelangen. Während der Passage verändert sich der Durchfluss geladener Teilchen durch den Kanal, wodurch sich die Spannung zwischen den beiden Seiten der Membran kurz verändert. Die Spannungsänderungen sind charakteristisch für jede Base, die durch die Pore gleitet, und werden in eine Nukleinsäuresequenz übertragen.

Um ein Protein mit Nanoporen zu sequenzieren, müsste man es entfalten und Aminosäure für Aminosäure durch die Pore lotsen. Man kann aber auch Rückschlüsse auf Modifikationen oder Aminosäure-Variationen ziehen, indem man komplette, gefaltete Proteine durch eine Nanopore zwingt. Dabei zeigt der Spannungsverlauf fünf charakteristische Signaturen für Form, Volumen, Ladung, Diffusionskoeffizient und Dipol-Moment. Die Technik trägt daher den Namen 5D-Fingerprinting.

Auch jenseits der Massenspektrometrie warten also neue Methoden darauf, ihren Platz in der Proteomik zu finden.

Mario Rembold

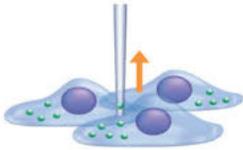
# SINGLE CELLOME™ SS2000 RESEARCH EQUIPMENT GRANT PROGRAM



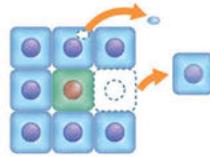
## Would your research project benefit from single-cell or subcellular sampling?

This is an opportunity for researchers to receive free use of a Single Cellome™ System SS2000 for several months. The loan period depends on your research project. SS2000 is our solution for single-cell and subcellular sampling based on high-content analysis.

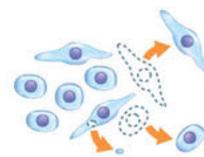
1/ Direct sampling of intracellular components such as organelles and parts of cytoplasm



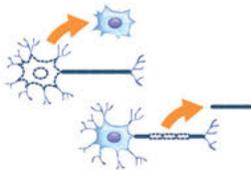
2/ Sampling cells next to a target cell



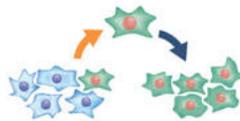
3/ Sampling cells with different morphologies



4/ Sampling of specific cell regions



5/ Single-cell cloning from cells expressing unique behavior



6/ Collecting of multiple samples into the same well



**Who should apply:** Graduates, Researchers or Scientists in Europe (including industry)

**Examples of SS2000 research topics, but not limited to:**

- Single-Cell Omics
- Spatial Biology
- Cell Biology
- Tumor Biology
- Single-Cell Mass Spectrometry

Please send a project description and your resume in pdf format to:

[lifeinnovation@de.yokogawa.com](mailto:lifeinnovation@de.yokogawa.com)

Application deadline: **31 October 2022**

## AUSWERTUNG VON PROTEOMIK-DATEN MIT KÜNSTLICHER INTELLIGENZ

# Verborgene Muster in Peptidfragmenten

Die Analyse von Proteinproben mit Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie ist den Proteomikern inzwischen in Fleisch und Blut übergegangen. Viel größeres Kopfzerbrechen bereitet ihnen die Auswertung der Massenspektren. Ohne Bioinformatik und künstliche Intelligenz stünden sie hier auf verlorenem Posten.

Das Genom der Maus haben Forscher schon 2002 entschlüsselt. Zwei Jahre danach kamen systematische Transkriptomanalysen von Geweben dazu. Allesamt heiße Daten, nicht nur für Tierforschung, sondern auch für Medizin und Pharmakologie. Doch ein Gen oder eine mRNA muss für eine Zelle noch nicht viel bedeuten. Genom- und Transkriptomdaten wären ungleich wertvoller, könnte man sie mit Proteomdaten komplementieren: gewebspezifisch, quantitativ, und möglichst ergänzt mit Daten zu posttranslationalen Modifikationen.

Dass das tatsächlich geht, zeigen die Daten eines süddeutschen Forscherkonsortiums unter Leitung von Bernhard Küster von der Technischen Universität München, der sich auf Proteomik und Bioanalytik spezialisiert hat. Dank Massenspektrometrie (MS), Bioinformatik, künstlicher und menschlicher Intelligenz liegt das Maus-Proteom mitsamt den Proteomen von 41 gesunden Maus-Geweben sowie 66 murinen Krebszelllinien inzwischen auf dem Tisch beziehungsweise in öffentlich zugänglichen Datenbanken.

Für 17.000 der knapp 22.500 Protein-codierenden Gene der Maus herrscht durch die Arbeit der Gruppe Gewissheit darüber, dass sie tatsächlich exprimiert werden. Die Proteine der Maus enthalten zigtausende Phosphorylierungs-Stellen. Die von dem Team untersuchten 66 Pankreas-Krebszelllinien der Maus sprechen auf die Behandlung mit 400 getesteten Medikamenten unterschiedlich hinsichtlich Phänotyp und Proteom an. Hieraus kristallisieren sich mögliche Biomarker für Resistenzen oder die Wirksamkeit von Krebsmedikamenten heraus (*Nat. Methods* 19: 803-11).

Dass Küsters Team das humane Proteom bereits 2014 kartiert hat, ermöglicht detaillierte Vergleiche beider Organismen (*Nature* 509: 582-7). 2020 kam das MS-basierte Proteom von *Arabidopsis thaliana* hinzu (*Nature* 579: 409-14). Parallele Analysen von Gewebeproben hinsichtlich ihrer Transkriptome (RNA-seq) und Proteome erleichtern die Suche nach Gemeinsamkeiten – treten die gleichen Phänomene in Maus, Mensch und *Arabidopsis* auf, sind sie womöglich universell gültig.

Bei der MS-basierten Proteomik werden Proteinproben so vollständig wie möglich in Massenspektren erfasst, die danach mit komplexen Algorithmen nach Gesetzmäßigkeiten



Das Ausknobeln von Algorithmen für die Auswertung von Massenspektren scheint tatsächlich Spaß zu machen. Die Bioinformatiker Mathias Wilhelm (l.), Tobias Schmidt (m.) und Siegfried Gessulat von der Technischen Universität München entwickelten zusammen mit Bernhard Küsters Gruppe das Proteomik-Tool Prosit.

Foto: A.Eckert/TUM

durchsucht werden. Dass Proteine meist robuster sind als RNA und in höheren Molekülnzahlen vorkommen als die entsprechenden Transkripte, erleichtert die Analyse. Andererseits lassen sich Proteine, anders als Nukleinsäuren, nicht amplifizieren. Was während der Aufarbeitung verloren geht, denaturiert oder im Hintergrund dominanterer Signale unsichtbar bleibt, wird im Endergebnis fehlen. Dennoch sind zumindest für größere Zellen wie HeLa-Zellen bereits Einzelzell-Proteomanalysen von etwa 2.000 Proteinen möglich (siehe hierzu auch das Interview mit Ruedi Aebersold in *LJ* 7-8/2022). Proteinvorkommen einfach aus quantitativen RNAseq-Analysen abzuleiten, geht leider nicht, denn Transkripte werden unterschiedlich effizient translatiert. Außerdem variieren sowohl Transkripte als auch Proteine in ihrer Stabilität.

## Fragmentierte Peptid-Ionen

Die Massenspektrometrie-basierte Proteomik beginnt mit dem Probenaufschluss und dem kontrollierten Proteinverdau. Die in der Probenflüssigkeit enthaltenen Peptide werden in einer High-Performance-Flüssigchromatographie (HPLC) getrennt und danach per Elektrospray-Ionisation in winzige geladene Tröpfchen überführt, die sofort ver-

dampfen. Die gasförmigen Peptid-Ionen treten in ein Massenspektrometer ein, in dem sie meist nochmals fragmentiert und anhand ihres Masse-zu-Ladungsverhältnisses ( $m/z$ ) separiert werden, bevor sie auf einen Detektor treffen, der schließlich ein Massenspektrum aufzeichnet. Massenspektren von nichtfragmentierten Peptid-Ionen bezeichnet man als  $MS^1$ -Spektren, diejenigen von fragmentierten Peptid-Ionen als  $MS^2$ - oder  $MS/MS$ -Spektren. Wer genauer wissen will, wie dies im Detail funktioniert, findet in einem lesenswerten „Beginners-Guide-Artikel“ von Ankit Sinja und Matthias Mann vom Max-Planck-Institut für Biochemie alle weiteren Informationen (*Biochem.* 42: 64-9).

Dieser praktische Teil der Proteomik ist inzwischen aber mehr oder weniger Routine – die wesentlich größere Herausforderung ist die anschließende Analyse der  $MS$ -Spektren. Um zu entschlüsseln, welche Peptide beziehungsweise Proteine sich hinter den  $MS$ -Daten verbergen, nutzen Proteomiker meist Vergleichsspektren. Wie viele Informationen sie aus einem Probenspektrum herauslesen können, hängt sehr stark davon ab, welche Vergleichsdaten ihnen zur Verfügung stehen und wie vollständig diese sind. Die umfangreichste Datenbank mit Millionen von identifizierten  $MS^2$ -Spektren sowie bioinformatischen

Analysewerkzeugen findet sich auf der Plattform PRIDE (*Nucleic Acids Res.* 47: D442-d450).

Proteomiker müssen hierzu aber nicht immer auf reale Vergleichsdaten zurückgreifen, sie können auch plausible *In-silico*-Vorhersagen zu Rate ziehen. Peptidketten brechen am ehesten an den energieärmsten Bindungen. Das sind gewöhnlich Amidbindungen, sodass ein ganzer Strauß kurzkettiger Peptidfragmente entsteht. Da die Festigkeit der einzelnen Amidbindungen variiert und berechenbar ist, lässt sich ein wahrscheinlichstes Zerfallsmuster und somit auch ein MS<sup>2</sup>-Spektrum konstruieren. Bei den Vorhersagen wird auch das Umfeld miterfasst, da entferntere Proteinregionen die Stabilität beeinflussen können. Datenbanken aus Vergleichsspektren benötigen also als Bausubstanz „nur“ Proteinsequenz-Datensätze, und die wiederum sind aus Genom- oder Transkriptomdaten ableitbar. Die MS<sup>2</sup>-Spektren einer Probe werden mit den Vergleichsspektren abgeglichen. Aber nicht jeder „Match“ muss echt sein. Um die Fehlerquote irrtümlicher Zuordnungen einschätzen zu können, kann man den Abgleich parallel mit einer „Nonsense-Datenbank“ durchführen, in der die Aminosäuresequenzen in umgekehrter Reihenfolge aufgeführt sind (*Mol. Cell. Proteomic* 8: 2405-17).

## Vorhergesagte MS<sup>2</sup>-Spektren

Je stärker die experimentellen Spektren den vorhergesagten ähneln, desto wahrscheinlicher und glaubwürdiger ist eine Übereinstimmung. Ähnlichkeit kann hier auch ganz konkret die Anzahl an gemeinsamen Peaks bedeuten (*Cell Syst.* 12: 759-70). Als Vergleichsdatenbank kann zum Beispiel das Tool Prosit des ProteomeTools-Projekts dienen, das der Bioinformatiker Mathias Wilhelm von der Technischen Universität München zusammen mit Küster entwickelte ([proteometools.org](http://proteometools.org)). Prosit enthält vorhergesagte MS<sup>2</sup>-Spektren von Organismen, deren Proteine mit verschiedenen Proteasen fragmentiert wurden (*Nat. Methods* 16: 509-18; [proteomicsdb.org/prosit](http://proteomicsdb.org/prosit)).

Experimentelle MS-Spektren sind nie hundertprozentig identisch und auch das absolute Matching mit vorhergesagten Referenzspektren ist nur eine Illusion. Dafür spielen zu viele Variablen in die Vorhersage hinein. So können neben posttranslationalen Modifikationen auch Gerätespezifika das Fragmentierverhalten beeinflussen. Das Tool pdeep3 ([bio.tools/pdeep3](http://bio.tools/pdeep3)) berücksichtigt verschiedene Massenspektrometer-Modelle und Kollisionsenergien (*Anal. Chem.* 93: 14: 5815-22). Die Entwickler von pDeep3 waren schon an der Urversion pDeep beteiligt, die erstmalig erlaubte, MS<sup>2</sup>-Fragmentspektren nur anhand der Proteinsequenzen vorherzusagen (*Anal. Chem.*

89: 12690-97). Leider stecken in Spektrenbeziehungsweise Fragmentiermuster-Vorhersagen – anders als in tatsächlich aufgezeichneten Referenzspektren – keine quantitativen Informationen.

Eine Proteomik-Studie generiert mehrere Gigabyte Daten, die nur mit Unterstützung durch künstliche Intelligenz (KI) ausgewertet werden können. Während Forscher einzelne Hypothesen aufstellen und überprüfen, nimmt sich die KI Berge von Datensätzen vor und leitet daraus Gesetzmäßigkeiten ab. Dazu benötigt sie Training-Sets, die möglichst umfangreich sein sollten. Aus ihnen kann die KI relevante Parameter eigenständig definieren und vermessen. Dank dem sogenannten Transfer Learning muss man aber nicht für jedes neue Projekt zurück auf die Startposition, vielmehr können bereits trainierte Modelle weiterverwendet werden.

Matthias Mann, der die Forschungsabteilung Proteomics und Signaltransduktion am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried leitet, verdeutlicht das Transfer Learning am Beispiel von posttranslationalen Modifikationen: „Wir können mit nur ein paar hundert Beispielspektren von Peptiden mit bekannter posttranslationaler Modifikation die Fragmentierungsspektren weiterer modifizierter Peptide vorhersagen. Wir können auch die Voraussagen auf das spezielle LC-MS-System, das man im Labor hat, „personalisieren“. Auch dazu braucht man nur ein paar hundert Spektren.“

Bedeutet das also, dass sich anhand weniger hundert Beispielspektren eines neuen LC-MS-Systems Vorhersagen, die für ein bisheriges LC-MS-System gemacht wurden, übernehmen lassen? Das würde Ergebnisse verschiedener Studien vergleichbarer machen, und auch ein etwaiger Gerätewechsel würde sich nicht so stark auswirken. „Ja“, bestätigt Mann. „Wir können in der Tat die Ergebnisse von einem Massenspektrometer auf ein anderes übertragen. Allerdings nur die Retentionszeit sowie das Fragmentierungsmuster und nicht notwendigerweise die Quantifizierung, das haben wir noch nicht angeschaut.“

Die Strategie des Transfer Learning half auch Bernhard Renards Gruppe am Hasso-Plattner-Institut der Universität Potsdam weiter. Ausgehend von Phosphoproteom-Datenanalysen aus über 19 Millionen MS<sup>2</sup>-Spektren konnte sie Peptid-Quervernetzungen identifizieren (*Nat. Mach. Intell.* 4: 378-88).

Wenn Ergebnisse mittels Transfer Learning von einem Projekt ins nächste übernommen werden, besteht da nicht die Gefahr, dass sich ein Fehler einschleicht, den man nie wieder los wird? Ungenauigkeiten, irrtümliche Zusammenhänge und maskierte tatsächliche Zusammenhänge wären die Folge. Was Matthias Mann dazu sagt, klingt beruhigend:

„Man muss natürlich aufpassen, dass man die Daten nicht überinterpretiert. Technisch gesehen ist das Problem, dass man zu viele Spektren zulässt, also eine zu große False Discovery Rate hat, aber generell ist das Transfer Learning sehr robust.“

## Modulares Programm

Einen einfachen Zugang zu künstlicher Intelligenz und Transfer Learning bei der Vorhersage von Peptid-Eigenschaften liefert das Tool AlphaPeptDeep, das Manns Team aktuell auf [bioRxiv](https://arxiv.org/abs/10.1101/2022.07.14.499992) zur Diskussion stellt (doi: 10.1101/2022.07.14.499992). Neben den gängigen Eigenschaften, die in der MS-basierten Proteomik von Interesse sind, etwa Fragmentintensitäten, kann es prinzipiell jede beliebige von der Aminosäuresequenz abhängige Eigenschaft eines Peptids vorhersagen. Das Programm ist modular aufgebaut und lässt sich erweitern. „Es enthält einen ‚Model Shop‘ mit dem man mit ein paar Zeilen Code sein eigenes Modell herstellen kann“, erklärt Mann.

Für die Erkennung und Behandlung von Krankheiten eröffnet die mit künstlicher Intelligenz gepaarte Proteomik ganz neue Perspektiven. Biomarker sind in den meisten Fällen Proteine, auch Arzneiwirkstoffe sind vor allem gegen Proteine gerichtet. In Biopsie-, Blut- oder anderen Proben eines Patienten erkannte Proteinkonstellationen, die charakteristisch für eine Krankheit oder deren Entstehung sind, liefern wichtige Hinweise für die Behandlung und können diese beschleunigen. Spricht eine bestimmte Therapie bei einer Gruppe von Patienten nicht an, kann die künstliche Intelligenz die Proteomdaten dieser Patienten mit den Daten einer erfolgreich behandelten Gruppe vergleichen. Der KI bleiben auch subtile Muster nicht verborgen. „Drei Peptide in einem bestimmten Konzentrationsverhältnis zueinander, gepaart mit übermäßigen Phosphorylierungen an einem vierten Protein“, könnte etwa eine Gesetzmäßigkeit lauten, auf die zum Beispiel Deep-Learning-Verfahren beim Vergleich der zwei Gruppen stoßen. In den Proteomdaten des nächsten Patienten kann man gezielt nach dieser Konstellation beziehungsweise diesem Biomarker-Panel suchen.

Ziel ist es letztendlich, die mit KI analysierten Proteomdaten eines Patienten mit anderen Daten zu ergänzen, die etwa aus der RNA-Sequenzierung oder der Bildanalyse von Zellen oder Geweben stammen. Hierdurch wäre nicht nur eine weit umfassendere Analyse des jeweiligen Krankheitsbildes möglich als mit den einzelnen Verfahren, sondern auch eine besser auf den einzelnen Patienten ausgerichtete Therapie.

Andrea Pitzschke



Thierry Nordmann und Lisa Schweizer

Foto: Susanne Vondenbusch-Teetz, MPI für Biochemie

IM GESPRÄCH MIT LISA SCHWEIZER UND THIERRY NORDMANN

## Räumliche Proteomik: Mikroskopie trifft auf Massenspektrometrie

*Die Massenspektrometrie ist mittlerweile sensitiv genug, um Proteine einzelner Zellen zu erfassen. Mithilfe geeigneter Bildanalyse-Software lässt sich auch die räumliche Information speichern und später rekonstruieren.*

Spezialisierte Zelltypen haben eigene proteomische Profile. Doch auch die zelluläre Nachbarschaft ist relevant, denn Signale im Gewebe werden zwischen den Zellen ausgetauscht. Die räumliche Information geht aber verloren, wenn man Zellen vor der Analyse in Suspension bringt. In der räumlichen Proteomik bezieht man diesen räumlichen Kontext mit ein.

Am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried entwickelt die Abteilung Proteomik und Signaltransduktion von Matthias Mann Methoden für den Proteinnachweis und setzt vor allem auf die Massenspektrometrie. Im Frühjahr stellte das Team zusammen mit internationalen Kollaborationspartnern eine neue Methode vor: Deep Visual Proteomics. Für diese setzt es auch die Bildbearbeitungssoftware BIAS ein (*Nat. Biotechnol.* 40: 1231-40).

Eine der Autorinnen ist Manns PhD Studentin Lisa Schweizer. Auch ihr Kollege Thierry Nordmann, ebenfalls aus der Mann-Gruppe, nutzt die räumliche Proteomik. Als Wissenschaftler und Facharzt für Dermatologie hofft er mit der Technik, seltene und insbesondere letale Hauterkrankungen künftig besser zu verstehen.

Schweizer und Nordmann haben mit uns über den aktuellen Stand der räumlichen Proteomik und die Ergebnisse im aktuellen Paper gesprochen.

**Laborjournal:** *Um Proteine in einem fixierten Gewebe räumlich nachzuweisen, ist es doch am einfachsten, Antikörper zu verwenden. Dann sieht man direkt im Mikroskop, wo welches Protein sitzt. Andererseits kann man maximal 40 bis 50 Antikörper*

*gleichzeitig verwenden. In diesem Punkt liegt dann wieder der Vorteil der Massenspektrometrie, denn auf diesem Weg lassen sich prinzipiell alle Proteine aufspüren. Trotzdem scheint mir zunächst die Methode mit leuchtenden Antikörpern eleganter, wenn ich wissen möchte, wo ein bestimmtes Protein vorkommt.*

**Lisa Schweizer** » Das Schöne an der Massenspektrometrie ist, dass die Methode unabhängig von einer zuvor aufgestellten Hypothese sein kann. Wir können mittels Massenspektrometrie das Proteom anschauen, ohne vorher zu wissen, was wir suchen; wir müssen uns nicht auf ein vorher ausgewähltes Subset von Targets und Antikörpern beschränken. Mit Deep Visual Proteomics können wir diesen Teil aber dennoch integrieren

und noch viel weiter darüber hinausgehen. Wir können beispielsweise mit Antikörpern Gewebe färben, wir können aber auch anhand von Merkmalen wie der Zellmorphologie Zellen auswählen, die danach extrahiert werden. Und darin lässt sich dann das vollständige Proteom analysieren

*Aber kann man im Massenspektrometer wirklich vollkommen neue Proteine entdecken? Ein Protein ist ja sehr viel komplexer als ein kleines Molekül – und selbst da kann es eine Herausforderung sein, Isomere mit gleicher Summenformel zu charakterisieren. Um ein Protein seinem „Fingerabdruck“ zuzuordnen, braucht man Referenzdaten. Jemand muss also bereits eine passende Signatur in einer Datenbank hinterlegt haben, das Protein war also schon bekannt.*

**Schweizer** » Es gibt für Proteine FASTA-Files, also Referenzbibliotheken, die wir nutzen, nachdem wir in unserem Massenspektrometer die Proteine zerlegt haben – zunächst in Peptide, dann in Fragmente. Das können wir dann wie ein Puzzle wieder zusammensetzen. Das Schöne ist, dass beim Menschen das komplette Proteom identifiziert und ver-

fügar ist, also alle Proteine, zum Teil auch mit Isoformen. Was wir nicht so leicht finden können, sind zum Beispiel Splicing-Varianten. Aber auch dazu kann man natürlich optional eine angepasste Datenbank in die Auswertung einbeziehen. Das heißt, die einzige Grenze ist das bereits bekannte Proteom.

*»Besonders wichtig war sicher die technologische Entwicklung an den massenspektrometrischen Geräten selbst.«*

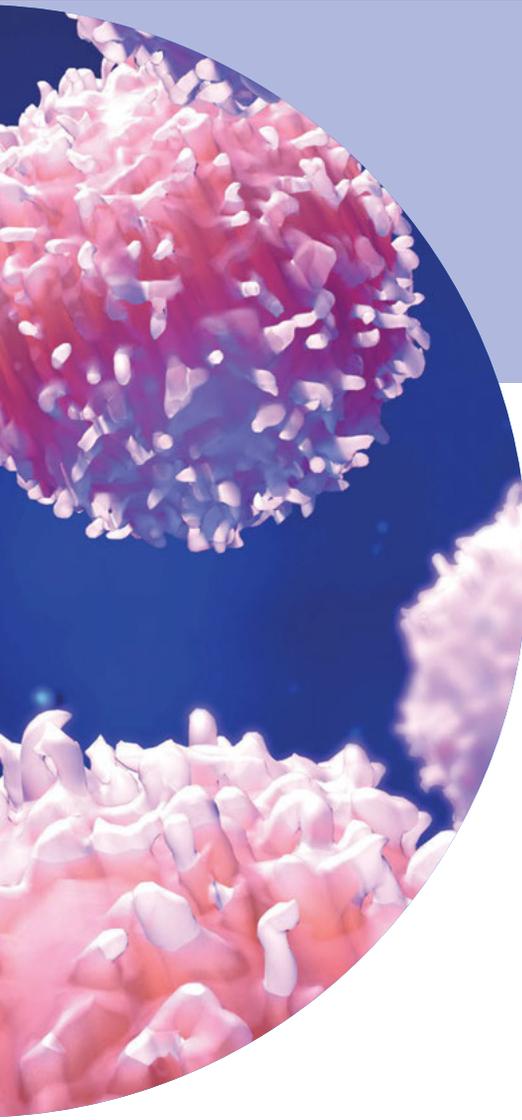
*Vor wenigen Jahren war es noch eine große Herausforderung, Proteome in winzigen Probenmengen zu analysieren. Denn im Gegensatz zu Nukleinsäuren in der Transkriptomik kann man geringe Mengen von Proteinen nicht bis zu einer leicht nachweisbaren Menge amplifizieren. Ein Massenspektrometer muss also mit dem auskommen, was in der Originalprobe vorhanden ist. Inzwischen hat sich die Sensitivität so weit verbessert, dass man Proteomanalysen in einzelnen Zellen durchführen*

*kann. Wodurch wurde dieser Fortschritt der vergangenen Jahre möglich?*

**Schweizer** » Besonders wichtig war sicher die technologische Entwicklung an den massenspektrometrischen Geräten selbst. Dazu hat unser Labor Hand in Hand mit der Industrie zusammengearbeitet, um die Sensitivität zu erhöhen. Es gab also ein Update in der Hardware. Wichtig ist aber auch, was vor der Massenspektroskopie passiert. Da wurde die Flüssigkeitschromatografie optimiert; es gibt moderne Verfahren, um Moleküle schon vorher aufzutrennen und damit die Komplexität der Proben im Massenspektrometer herabzusetzen. Als dritten Punkt dieser Triade haben sich auch die bioinformatischen Methoden verbessert. Das Rückmappen der Fragmente gestalten wir heute viel effizienter, wir sind besser darin, die Komplexität der Spektren zu interpretieren.

*Die Verbesserung der Sensitivität war eine wichtige Voraussetzung für die räumliche Proteomik, so wie Sie sie heute verstehen, oder?*

**Thierry Nordmann** » Absolut. Wenn man bedenkt, dass wir für die Forschung auch Gewebeschnitte von Patienten analysieren



# Decipher your T-Cells

## With BD Rhapsody™ Single-Cell Analysis System



**Profile cell surface markers without panel optimization...**

- BD® AbSeq antibodies
- BD® AbSeq Immune Discovery Panel



**...study the expression level of thousands of mRNAs...**

- BD Rhapsody™ WTA Kit
- BD Rhapsody™ Targeted Kit



**...unravel the TCR repertoire, covering α-, β-, γ- and δ-chains.**

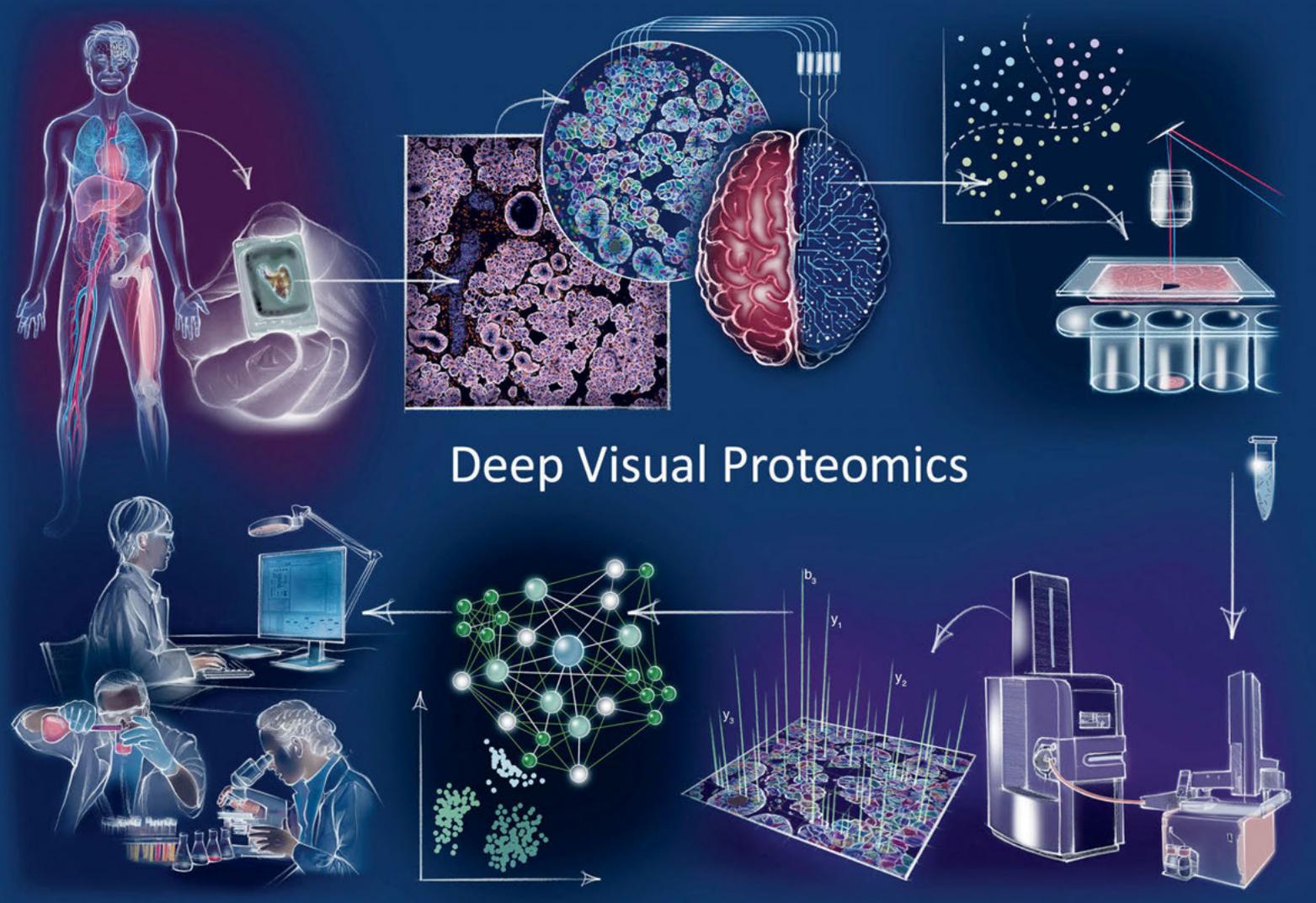
- BD Rhapsody™ VDJ-protocols



**More information**

[bd.com/biosciences](https://bd.com/biosciences)





## Deep Visual Proteomics

möchten, die aus Biodatenbanken kommen und vielleicht schon zehn Jahre fixiert sind, haben wir natürlich keine Idealbedingungen mehr. Darin liegt dann die Herausforderung: Die Methode muss nicht nur mit HeLa-Zellen ohne räumliche Auflösung funktionieren, sondern auch mit echten Patientenproben und wir müssen diese Daten in eine räumliche Karte integrieren können. Dabei spielt die Sensitivität natürlich eine entscheidende Rolle.

*Ich finde die molekulargenetischen Methoden elegant, bei denen man jedem Transkript im Probenmaterial einen eindeutigen Barcode „anheftet“. Darin kann auch eine räumliche Information stecken, wenn man zum Beispiel einen Gewebeschnitt auf eine Oberfläche klebt, auf der räumlich verteilt Primer mit verschiedenen Barcodes angebracht sind. Bei dieser Art räumlicher Transkriptomik muss man sich später keine Gedanken mehr machen um einzelne Proben. Alles kann in einem Tube weiterverarbeitet und sequenziert werden; der Barcode ist immer mit dabei. In der Proteomik geht das nicht. Stattdessen löst man Material aus der Probe heraus und muss diese Position dann für die spätere Auswertung speichern. Proben verschiedener Orte und Populationen dürfen nicht vertauscht oder gar gemischt werden. Für Ihre Methode der*

*Deep Visual Proteomics verwenden Sie einen Laser, um Stücke herauszulösen. Wie exakt und präzise kann man mit dem Laser denn zielen und schneiden? Letztlich ist diese Auflösung während der Probenahme ein wesentlicher Flaschenhals, denn man möchte ja nur Zellen einer bestimmten Population ausschneiden. Vielleicht können Sie die Methode anschaulich beschreiben.*

**Nordmann** » Im ersten Schritt haben wir das Gewebe. Derzeit arbeiten wir primär mit in Formalin fixiertem Gewebe, das in Paraffin eingebettet ist. Genauso, wie das auch in der klassischen Pathologie üblich ist, fertigen wir daraus 2,5 bis 3 Mikrometer dicke Schnitte an und legen sie auf Objektträger. Die können wir auch färben, zum Beispiel mit Hämatoxylin-Eosin oder, wie Sie es vorher erwähnt haben, auch mit verschiedenen Antikörpern, wenn wir bereits eine spezifische Zellpopulation im Sinn haben, die uns besonders interessiert.

Anschließend scannen wir diesen Schnitt auf einem ganz normalen Mikroskop. Jetzt haben wir die visuellen Daten dieses Schnittes. Die können wir als Matrix benutzen, um die Zellen, die uns interessieren, später herauszufiltern. Dafür haben wir die Software BIAS (Biology Image Analysis Software) entwickelt. Dieses Tool ermöglicht eine zielgenaue Segmentierung der Zellen nach Para-

metern, die man selbst bestimmen kann. Also zum Beispiel nach Zellgröße, Morphologie oder nach der Signalintensität eines Fluoreszenzfarbstoffs. Man kann die Software auch eigenständig eine Machine-Learning-Klassifikation benutzen lassen, um das Bild zu segmentieren. Daraufhin wird eine digitale Kontur erstellt für jede Zelle oder Struktur, die man möchte. Die wird, je nach Algorithmus, in verschiedene Klassen unterteilt und als XML-File ausgelesen. In solch einer Datei liegt dann die digitale Kontur des gesamten Slides in Einzelzellen vor.

**Schweizer** » Diese Schablone können wir dann elektronisch auf unser Laser-Capture-Microdissection-Mikroskop übertragen. Wir haben also einmal das physische Gewebe unter dem Mikroskop, aber computerbasiert projiziert das Mikroskop diese digitale Schablone auf den Schnitt. Um nun auf die Frage der Präzision zurückzukommen: Der Laser kann sowohl zelluläre als auch subzelluläre Strukturen ausschneiden – zum Beispiel die Zellkerne bei größeren Zellen wie Epithelzellen. Die meisten Zelltypen können wir auf Einzelzellebene ausschneiden.

*Mit „Bildsegmentierung“ ist gemeint, in einer Bilddatei Regionen zu erkennen und voneinander abzugrenzen. Solche „Segmente“ können dann einzelne Zellen sein, aber die Grenzen lassen sich auch nach an-*

deren Kriterien festlegen – vielleicht größere Zonen im Gewebe, in denen ein bestimmter Fluoreszenzmarker anschlägt und die Grafik einen anderen Farbwert hat. Oder eine subzelluläre Struktur wie der Zellkern.

**Schweizer** » Genau. An diesem Punkt bedienen wir uns dann der normalen Immunhistochemie und Immunofluoreszenz, zum Beispiel, um Zellmembranen oder Kerne zu färben und als Strukturen zu erkennen. Klassischerweise interessiert uns da die Zellmembran. Und optimalerweise auch noch die Lage des Kerns. So können wir dann Umrandungen von Zellen unterscheiden von Umrandungen, die nur einen leeren Raum einschließen. Und über geeignete Marker können wir auch Zelltypen auseinanderhalten, in denen etwas hoch- oder herunterreguliert ist.

*Und wie kommt das ausgewählte Stück vom Objektträger in das Gefäß, das dann weiter für die Massenspektrometrie aufbereitet wird? Der Laser löst ja ein Stück heraus. Liegt der Objektträger mit der Probe dann umgekehrt in der Apparatur?*

**Schweizer** » Richtig, die Probe liegt sozusagen verkehrt herum auf dem Mikroskop. Im Fokus-Punkt schneidet der Laser dann durch das Gewebe hindurch. Dabei fährt er wie ein Stift um diese Zellen herum und schneidet die Kontur nach, die der Computer vorgegeben hat. Zunächst ist das also bloß ein Schnitt. Dann gibt es einen zentralen Puls, der diese Shape herauslöst. Sie wird senkrecht darunter in einem Kollektor aufgesammelt. Wir sammeln das Material in 384-Well-Platten, sodass wir auf einer Platte also 384 Proben gleichzeitig prozessieren können.

*Mit der Software BIAS haben Sie das Rad aber nicht neu erfunden, denn es gibt diverse Tools für die Analyse und Segmentierung biologischer Bilddaten. Im Paper schreiben Sie von einem „Benchmarking“, das Sie mit BIAS durchgeführt haben gegenüber zwei weiteren Tools zur Bildsegmentierung: unet4nuclei und Cellpose. Was genau ist das Besondere an BIAS?*

**Schweizer** » Die Bildanalyse ist natürlich ein sehr weites Feld und keine Erfindung speziell für Proteomics. Was BIAS so besonders macht, ist die Arbeitsoberfläche, die von Anfang bis zum Ende darauf ausgelegt ist, das experimentelle Design von Deep Visual Proteomics zu verfolgen. Wir können aus verschiedenen Mikroskopen unsere Dateien laden und sehr leicht und zugänglich diese Analyse durchführen. Im grafischen Benutzer-Interface braucht man auch keine Programmierkenntnisse. Man kann diesen Workflow sehr einfach durcharbeiten bis hin

zum Export der Information über jene Zellen, die man gerne ausschneiden will. Dabei sind auch verschiedene Mikroskop-Modelle berücksichtigt, inklusive den unterschiedlichen Arten, wie sie Proben sammeln. Also ob der Laser einmal spiralförmig um die Shapes herumgeht oder ob er den kürzesten Weg nimmt.

*Ist die Software bereits für jeden verfügbar oder war das Paper zunächst nur ein Proof of Concept?*

**Nordmann** » Die kann jeder benutzen es gibt dafür eine Lizenz zu kaufen. BIAS ist also vergleichbar mit anderen gängigen Segmentierungsmethoden, die bereits existieren und die wir auch mit in die Benchmark eingeschlossen haben. BIAS ist sehr einfach zu bedienen und funktioniert hervorragend. Das Tool ist auf diese Pipeline zugeschnitten, doch es kann noch viel mehr.

*Was zum Beispiel?*

**Nordmann** » Zum Beispiel könnten Sie ein Assay designen, um verschiedene Zellen zu quantifizieren. Da könnte eine Frage sein: Wie ist der prozentuale Anteil dieser Zellen im Vergleich zur Gesamtpopulation? Sie können diese Zellen dann entsprechend segmentieren und die Statistik in BIAS ausführen.

*BIAS ist also gar nicht allein auf Proteomik limitiert?*

**Schweizer** » Richtig. Theoretisch können Sie die Software für alle möglichen Anwendungen nutzen, denn es ist ein sehr modulares System. Aber wir haben BIAS als Interface zwischen einer hochauflösenden Bildgebung und hochsensitiver Massenspektrometrie und dem sehr präzisen Laser-Capture-Microdissection-Mikroskop optimiert.

*In BIAS kommt für die Mustererkennung auch maschinelles Lernen zum Einsatz. Muss der Nutzer das Programm erst noch selbst trainieren oder gibt es bereits Bibliotheken, die man für bestimmte Strukturen verwenden kann?*

**Schweizer** » Bis zu einem gewissen Grad kann man das Training sehr leicht zugänglich in der Software durchführen. Es gibt aber schon eine Standardbibliothek für verschiedene Zelltypen, die konstant ausgeweitet wird. Dazu kommen also regelmäßige Updates. Man kann aber innerhalb einer Probe auch selbst das Machine Learning verwenden, um die Präzision für Zellerkennung und Klassifizierung zu erhöhen. Denn jede Probe ist ja unterschiedlich.

*Für das aktuelle Paper zur Deep-Visual-Proteomik haben Sie Eileitergewebe un-*

## Erstklassige Reagenzien für die Massenspektrometrie

### Proteomik & Peptide-Mapping

- Trypsin Platinum etc.
- Trypsin/Lys-C Mix
- Alternative Proteasen: Lys-C, Asp-N
- ProAlanase
- Surfactants

und vieles mehr...

### Antikörper-Strukturanalyse

- IdeS & IdeZ – IgG-degradierende Proteasen
- AccuMap™ für Verdau im sauren pH-Bereich
- IsoQuant® – Isoaspartat-Detektion



Guide  
herunterladen

[www.promega.com/massspec-brochure](http://www.promega.com/massspec-brochure)

*tersucht, um zu zeigen, dass die Methoden funktionieren. Warum ausgerechnet dieses Gewebe?*

**Schweizer** » Das ist tatsächlich ein Experiment, das ich selbst mit den Erstautoren der Publikation zusammen in Kopenhagen durchgeführt habe. Die Wahl fiel auf dieses Gewebe, weil man daran die Unterscheidung zwischen zwei verschiedenen Zelltypen exemplarisch sehr schön sieht. Dort gibt es einmal Zellen mit Zilien und die sekretorischen Zellen ohne Zilien auf der Oberfläche. Anhand verschiedener Marker kann man diese sehr klar voneinander differenzieren. Wir haben in der Publikation FOXJ1 genutzt, da die Zellen mit Zilien FOXJ1-positiv sind, die sekretorischen Zellen hingegen nicht. Man kann die Bilder außerdem morphologisch auswerten, da man das Zilium in dieser Färbung sehr gut sieht.

Mit dieser Strategie konnten wir nach der Massenspektrometrie sehen, dass der Marker FOXJ1 nur in der Zellpopulation mit Zilien nachweisbar ist. In allen anderen Zellpopulationen tauchte er nicht auf. Und das, obwohl diese Zellen im Eileiter direkt nebeneinanderliegen. Somit konnten wir hier zeigen, dass der Laser diese Zellen sehr genau extrahieren kann und die Software präzise zwischen beiden Zelltypen unterscheidet.

*»Wir sehen also nicht nur die hoch abundanten Proteine, sondern auch die, die in sehr geringer Anzahl vorkommen.«*

*Und es waren um die 5.000 unterschiedliche Proteine, die sie pro gemessener Zellpopulation massenspektrometrisch nachweisen konnten.*

**Schweizer** » Ja. Die Anzahl der Proteine ist natürlich gewebespezifisch. Schön war, dass unser Marker ein Transkriptionsfaktor ist, und die sind ja klassischerweise eher niedrig abundant in der Zelle. Wir sehen also nicht nur die hoch abundanten Proteine, sondern auch die, die in sehr geringer Anzahl vorkommen.

*Können Sie auch die Proteinmengen bestimmen?*

**Schweizer** » Man kann die Proteinprofile miteinander vergleichen. Wichtig ist, dass die Proben dann in einer Platte gemeinsam prozessiert werden, um Abweichungen zu vermeiden. Die Leistung unseres Massenspektrometers ist sehr robust und reproduzierbar. So kann man die Fingerprints verschiedener Zelltypen miteinander vergleichen. In unserem Experiment haben wir

nicht nur bereits bekannte Marker für Zellen mit und ohne Zilien gefunden, sondern wir konnten auch neue potenzielle Marker identifizieren, die mit den bekannten Markerproteinen korrelieren und ebenso nur in einem der beiden Zelltypen vorhanden sind. Und wir können feststellen, ob gemeinsam vorkommende Proteine in einer Zellpopulation höher oder niedriger abundant sind.

*»Eine Herausforderung wäre, über Deep Visual Proteomics Krankheitsmechanismen besser zu verstehen.«*

*Lassen sich so auch absolute molare Mengen der Proteine ermitteln? Oder sind das immer relative Vergleiche?*

**Schweizer** » In der Massenspektrometrie arbeiten wir eher mit relativen Vergleichen. Es gibt Methoden, mit denen man absolute Werte bestimmen kann. Zum Beispiel gibt es den sogenannten Proteomic Ruler, um Proteinmengen recht genau zu bestimmen. Oft geht es uns aber tatsächlich um die differenzielle Regulation. Das heißt, wir vergleichen eine Probe mit einem Kontrollgewebe oder wir vergleichen zwischen verschiedenen Zellpopulationen.

*Welche Herausforderungen sehen Sie für die Zukunft, wenn es speziell um räumliche visuelle Proteomik geht?*

**Nordmann** » Mein größtes Ziel als Kliniker ist, dass man diese Methode für klinisch relevante Fragestellungen einsetzt und Patienten direkt von ihr profitieren. Primär verwenden würde ich sie entsprechend, um Krankheiten zu erforschen, die selten sind und für die keine etablierten Therapiestrategien existieren. Da wäre eine Herausforderung, über Deep Visual Proteomics Krankheitsmechanismen besser zu verstehen und daraus neue Therapieformen abzuleiten.

**Schweizer** » Da kann ich nur zustimmen: Es gibt viele Herausforderungen, aber auch Hoffnungen. Wir wollen dieses Feld revolutionieren und diese Revolution auch umsetzen – also die Kollegen davon überzeugen, dass die Extraktion einzelner Zelltypen aus dem Gewebe einen enormen Vorteil für die proteomische Analyse hat.

Zum Beispiel um Krebsmetastasen zu verstehen, die aus einem anderen Gewebe in ein Zielgewebe gewandert sind. Die können wir jetzt aus dem Hintergrund dieses Zielgewebes extrahieren, anstatt nur einen Mittelwert der proteomischen Signaturen zu bestimmen. Auch die Heterogenität in einem

Tumor können wir nur über die Einzelzell-Proteomik erfassen, denn im Bulk-Ansatz geht diese Information verloren.

*Läuft dazu ein konkretes Projekt bei Ihnen?*

**Nordmann** » Derzeit ist noch nichts veröffentlicht, aber ich schaue mir entzündliche Hauterkrankungen auf Proteinebene an und will diese zusammen mit der räumlichen Komponente verstehen. Seit meinem Studium interessiert mich dabei die immunologische Seite. Deswegen analysiere ich eine Vielzahl inflammatorischer Dermatosen, um zu verstehen, welche Immunzellen in welcher Relation zu den Keratinozyten stehen. Welche Moleküle sezernieren sie? Was ist ihr Profil? Wie richten sie Schäden an im Vergleich zu gesunder Haut? All das mit dem Ziel, Therapiestrategien zu entwickeln.

*Nun könnte man doch genau solche Zelltypen wie Leukozyten ziemlich leicht über ein FACS von den Keratinozyten separieren und sammeln. Denn auch bei Ihrer Methode geht es Ihnen ja nicht um die einzelne Zelle, sondern letztlich um Zellpopulationen. Wäre der Weg über eine Zellsortierung in diesen Fällen nicht viel einfacher? Oder ist die räumliche Information hier wirklich so wichtig?*

**Nordmann** » Mit unserer Methode haben wir zunächst einmal den Vorteil, dass wir auch in Biobanken und Archiven Proben suchen können. Das ist enorm wertvoll gerade für die Erforschung seltener Erkrankungen, denn mit einer durchflusszytometrischen Analyse könnten wir hauptsächlich prospektive Studien machen und bräuchten erstmal Jahre, um ausreichend Material dieser seltenen Zellen zu bekommen.

*»Die Biologie definiert sich aber auch über die Räumlichkeit.«*

*Weil man das archivierte formalinfixierte Gewebe nicht für einen Zellsortierer aufbereiten kann?*

**Nordmann** » Genau. Und ich spreche wirklich von Proben, die zwanzig Jahre oder älter sein können. Der zweite große Vorteil: In einer durchflusszytometrischen Analyse bringen Sie die Zellen in Suspension und verlieren jede räumliche Information. Die Biologie definiert sich aber auch über die Räumlichkeit. Zellen verhalten sich anders, wenn sie in einem anderen Milieu sind. Und genau diese Feinheiten können wir mit der räumlichen Proteomik untersuchen.

*Interview: Mario Rembold*

## FIRMENPORTRÄT BIOGNOSYS, SCHLIEREN (SCHWEIZ)

# Klasse und Masse

*Der Schweizer Auftragsforscher Biognosys analysiert und quantifiziert komplexe Proteome mittels Massenspektrometrie. Der Clou: Lernende Auswertelgorithmen ordnen die Ergebnisse direkt ein, geben Auskunft über Proteinstrukturen, posttranslationale Modifizierungen oder Liganden-Interaktionen. Das schreit nach Anwendungen von der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung bis zu klinischen Studien. Biognosys ist gleichzeitig weiterhin nah an der Grundlagenforschung und möchte vor allem eines: noch besser werden.*

„Precise Science. True Discovery.“ Das verspricht Biognosys auf seiner Website. Das Unternehmen nutzt massenspektrometrische Analysemethoden, um Proteomen ihre Geheimnisse zu entlocken. Proteomik-Expertise findet sich in der Firmengründer-Riege reichlich. Vor allem einer ist in der Community wohlbekannt: Ruedi Aebersold, nach zahlreichen Stationen ab 2004 Professor an der ETH Zürich. Ein Jahr später baute er das Institut für Molekulare Systembiologie (IMSB) mit auf und leitete es bis zu seiner Emeritierung im Jahr 2020. Aebersold gilt als Proteomik-Pionier, sein Team kartierte unter anderem das menschliche Proteom (im diesjährigen *Laborjournal*-Essay-Heft 7-8/2022 spricht Ruedi Aebersold auf den Seiten 68 bis 71 über die Möglichkeiten und Grenzen der Proteomik).

## Zufallstreffer

Im Jahr 2004 stieß ein Doktorand zu Aebersolds Arbeitsgruppe, eher zufällig, wie er heute berichtet. Er benötigte für seine Doktorarbeit noch einige Leistungspunkte, die er über einen mehrwöchigen Kurs in einer fachfremden Abteilung erbringen musste. Denn eigentlich beschäftigte sich dieser junge Wissenschaftler mit der molekularen Verhaltensbiologie von Zebrafischen. Im Labor von Aebersold stieß er auf die Proteomik – und blieb.

Der Doktorand war Oliver Rinner. Er hatte Biochemie und Psychologie an der Uni Tübingen studiert und wechselte für seine Doktorarbeit an die ETH Zürich.

Nach seiner Promotion heuerte er bei Aebersold an. Gemeinsam arbeiteten sie weiter daran, die Massenspektrometrie für die Proteomik anwendbar zu machen. Ursprünglich eignete sich diese Methode nämlich nur zur Analyse kleiner, weniger komplexer Moleküle. Erst Weiterentwicklungen besonders in den 1970er- und 1980er-Jahren erlaubten es, auch Makromoleküle anhand ihres Masse-zu-Ladung-Verhältnisses zu charakterisieren. Damit war der Zugang zur Proteomik geschaffen.

Das nächste Ziel war, nicht nur festzustellen, welche Proteine in einem Zellverband herumschwimmen, sondern wie viele von jedem. Erst so lassen sich biologische Systeme in ihrer Gesamtheit beschreiben und verstehen.

Dabei hilft die sogenannte Shotgun-Proteomik mit einer Data-Dependent Acquisition (DDA). Komplexe Proteingemische, etwa aus Zelllysaten, werden mithilfe von Proteasen zu Peptiden verdaut, nach einer Flüssigkeitschromatografie in einem elektrischen Feld ionisiert und im Massenspektrometer nach Masse und Ladung aufgetrennt. Auf Vorläuferionen aufbauend stellt das Massenspektrometer die Aminosäuresequenz dar, was wiederum Rückschlüsse auf die Herkunftproteine erlaubt. Eine Einschränkung gibt es aber: Besonders intensive Signale werden bevorzugt prozessiert, schwache Signale gehen unter. Da die Auswahl der Vorläuferionen außerdem zufällig erfolgt, ist eine DDA-basierte Messung nur bedingt reproduzierbar.



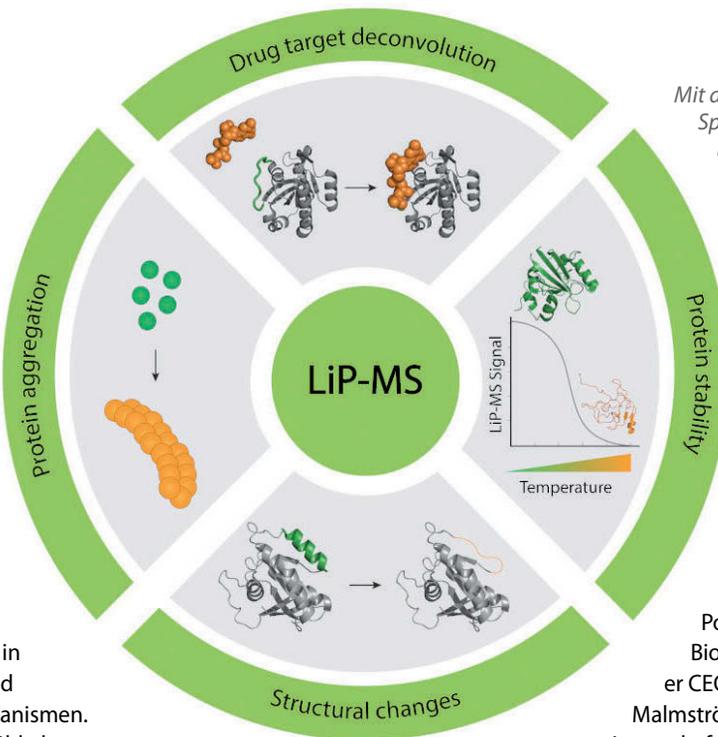
Oliver Rinner

Foto: Biognosys

Damit wollten Rinner, Aebersold und Kollegen sich nicht zufrieden geben. Sie entwickelten mit SWATH DIA, von Biognosys auch Hyper Reaction Monitoring (HRM) genannt, eine Methode auf Basis von Data-Independent Acquisition (DIA). Das Prozedere der Probenvorbereitung und -messung ist ähnlich. Statt nun aber hier und da Vorläuferionen auszuwählen und zu sequenzieren, werden im DIA-Modus alle gemessenen Signale parallel erfasst und ausgewertet. Das geschieht durch den Abgleich mit einer Bibliothek an Referenzspektren, die charakteristische Fragmentierungsmuster der Peptide enthält.

## Gamechanger für die Proteomik

Damit ist es möglich, komplette Proteome mit bis zu 13.000 Proteinen präzise und reproduzierbar zu quantifizieren. Da wirklich alle Signale registriert werden, fallen auch niedrig konzentrierte Peptide nicht unter den Tisch. Mehr noch: Wenn ein Peptid oder Protein, das eigentlich in dem Gemisch vorliegen sollte, durch Abwesenheit glänzt, kann HRM auch das zeigen. Damit ist die



Mit der Limited Proteolysis Mass Spectrometry (LiP-MS), die Biognosys zusammen mit Paola Picottis Gruppe an der ETH Zürich entwickelte, können strukturelle Proteinveränderungen in tausenden Proben gleichzeitig untersucht werden. Illustr.: Aleš Holfeld

Methode geeignet, regulatorische Prozesse in Zellen darzustellen – und somit biologische Mechanismen.

„Wir hatten das Gefühl, dass diese Entwicklung ein Gamechanger ist – in der Proteinchemie, in der Proteomik, aber auch für die Diagnostik und Routineanalytik“, erinnert sich Rinner. Beste Voraussetzungen also für eine Kommerzialisierung. Gedacht, getan. Gemeinsam mit Aegersold und zwei weiteren ETH-Kollegen – Johan Malmström (mittlerweile Professor an der schwedischen Universität Lund) sowie Philipp Antoni (seit knapp acht Jahren als Mitgründer bei notime, einer Tochterfirma der schweizerischen

Post) – gründete Rinner im Jahr 2008 Biognosys als Spin-off des IMSB. Seit 2011 ist er CEO des Unternehmens. Aegersold und Malmström sind weiterhin Mitglieder des wissenschaftlichen Firmenbeirats.

Reine Quantifizierungen reichten den Entwicklern aber nicht. Biognosys liefert mittlerweile zum Beispiel Proteom-basierte Netzwerkanalysen, kann also feststellen, ob und welche Signalwege in einem biologischen System aktiviert sind. „Wir liefern viele Zusatzinformationen, die für den Kunden sehr wertvoll sind“, sagt Lukas Reiter, seit 2015 als CTO verantwortlich für Forschung und Entwicklung bei Biognosys. Reiter hat Biochemie und Molekularbiologie an der ETH Zürich studiert und anschließend in Bioinformatik und Proteomik in der Gruppe von Ruedi Aegersold und Michael Hengartner promoviert, bevor er 2010 zu Biognosys stieß.

An diese Zusatzinformationen zu gelangen, war anfangs nicht leicht. Der Clou bei DIA-basierten Methoden ist, dass das Massenspektrometer erst einmal pauschal alle Peptidsequenzen auswertet. Gespeichert in Einsen und Nullen gehen Informationen so nicht verloren. Der Experimentator kann dadurch auch im Nachhinein nach Peptiden, Konformationsänderungen oder Protein-Wechselwirkungen suchen, von denen er zu Beginn der Messung noch nichts ahnte – ohne das gesamte Experiment wiederholen zu müssen.

### Schnelle Datenanalyse

Allerdings produzieren DIA-basierte Methoden riesige komplexe Datenmengen, die analysiert werden wollen. Deshalb war nicht allein die Weiterentwicklung der Messmethoden wichtig, um die Massenspektrometrie in der Proteomik zu etablieren, sondern die Kombination mit entsprechender Rechnerkapazität und leistungsfähigen Algorithmen. Biognosys entwickelte diverse Software-Pakete, etwa Spectronaut und den Suchalgorithmus Pulsar. Mit deren Hilfe wird aus Tonnen von Rohdatenbrei ein schmackhaftes Menü nach Wahl – schnell und nutzerfreundlich. „Wir nutzen schon seit einigen Jahren Deep Learning, also künstliche neuronale Netzwerke, um die Daten noch schneller und besser zu prozessieren“, ergänzt Reiter. Spectronaut lernt also mit jeder Auswertung dazu.

Dieses massenspektrometrische Gesamtpaket kommt bei den Kunden des Auftragsforschungsunternehmens gut an. Die sitzen in Biotech- und Pharma-Unternehmen weltweit. „Unsere Technologie



Lukas Reiter

Foto: Biognosys

kann an verschiedenen Punkten in der Entwicklungslinie neuer Medikamente behilflich sein, von der Discovery bis in die klinischen Studien“, sagt Reiter und nennt als Beispiel Versuche, bei denen geschaut wird, wie genau ein Wirkstoff funktioniert und mit welchen Proteintargets er interagiert. „Die Massenspektrometrie liefert ein umfassendes Bild aller beteiligten Proteine und sogar, wie diese sich verhalten, wenn ein Wirkstoff anwesend ist.“

Möglich wird dies mit einer LiP-MS genannten Methode. LiP steht für Limited Proteolysis, also eingeschränkter Verdau mittels Protease. Der Ansatz beleuchtet strukturelle Proteinveränderungen, wie sie etwa in Signal-Kaskaden auftreten. Grund dafür können etwa die Bindung eines Liganden – in Form eines neuen Wirkstoffs – sein, aber auch posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierungen oder induzierte Protein-Protein-Wechselwirkungen.

## Ligand stoppt Protease

Praktisch läuft ein solcher Versuch so ab: Zwei identische Chargen einer Zelllinie werden entweder stimuliert – also etwa einem Liganden ausgesetzt – oder nicht. Beide Ansätze behandeln die Experimentatoren anschließend mit einer unspezifischen Protease, die die Proteinsuppe in handliche Häppchen zerlegt. Ein assoziierter Ligand hindert die Protease daran, an einer bestimmten Stelle des Targetproteins zu binden, zum Beispiel weil das Protein nach der Bindung seine Konformation ändert oder weil es schlichtweg sterisch nicht passt. Anschließend wandern beide Ansätze zur Messung ins Massenspektrometer. Die Spektren enthüllen Unterschiede zwischen den Ansätzen und damit mögliche Targets des Liganden. Entwickelt hat Biognosys LiP-MS gemeinsam mit Paola Picotti, Professorin an der ETH Zürich und Nachfolgerin von Ruedi Aebersold am Institut für Molekulare Systembiologie.

Ein weiteres Betätigungsfeld in der Pharmaindustrie ist die Suche nach Biomarkern, sowohl prädiktiven als auch diagnostischen. Oder aber Biomarkern, mit deren Hilfe Wirkstoffentwickler in späten Phasen der Medikamentenentwicklung überprüfen, wie die optimale Wirkstoffdosis für die Behandlung eines Patienten aussehen könnte. Seit März 2022 kooperiert Biognosys mit dem US-amerikanischen Biopharmaka-Unternehmen Kymera Therapeutics, das Wirkstoffe für den gezielten Proteinabbau entwickelt. Einige Kandidaten testet Kymera bereits in klinischen Studien, und hier kommt Biognosys mit ihrer Technologie ins Spiel. Auf den Kunden zugeschnittene Analyse-Panels erlauben es über diverse Proteomik-Biomarker, den Proteinabbau zu überwachen und zu quantifizieren. „Wir schauen uns also nicht Tausende Proteine in einem Gemisch an, sondern einige Dutzend definierte Peptidkandidaten“, erläutert Rinner das Vorgehen. Das liefere zwar weniger Daten, sei aber fokussierter und dadurch deutlich genauer. Optimale Bedingungen also für Prozesse mit hohem Durchsatz und klarer Aufgabenstellung, wie sie in klinischen Studien vorliegen: „Dass proteomische Assays mithilfe der Massenspektrometrie in klinischen Trials genutzt werden, ist tatsächlich relativ neu.“

## Im Herzen Forscher

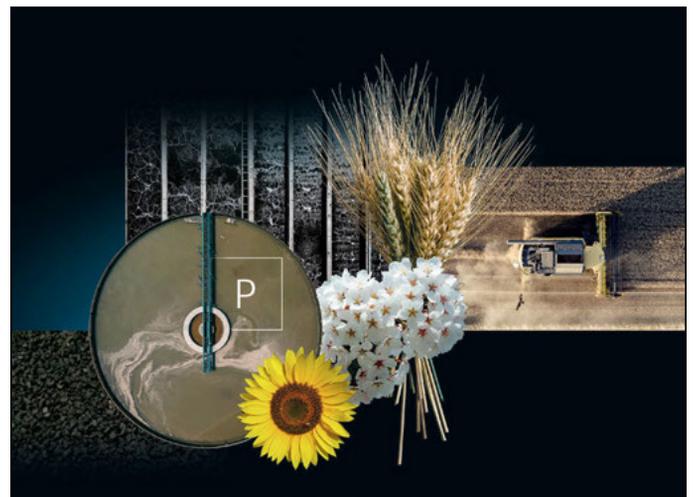
Bei allem kommerziellen Interesse – im Herzen sind Rinner und Reiter noch immer Forscher. Das Schlieremer Unternehmen kollaboriert deshalb auch mit akademischen Einrichtungen und taucht auf zahlreichen Fachpublikationen auf. Das ist für Rinner wichtig: „Wir wollen demonstrieren, was unsere Technologie kann.“ Dafür seien die Veröffentlichungen besonders am Anfang wichtig gewesen, als viele Menschen dachten, die Massenspektrometrie

könne nicht quantitativ sein. Biognosys zeigte jedoch genau das Gegenteil. „Das war entscheidend dafür, in die Position zu kommen, in der wir heute sind. Nämlich zu beweisen, dass unsere Technologie robust und reproduzierbar ist.“

Dafür kooperieren sie auch mit Herstellern von Massenspektrometern, was laut Rinner für beide Seiten Vorteile hat: „Die Hersteller können zeigen, was ihre Instrumente zu leisten imstande sind, wenn man die besten Methoden nutzt.“ Biognosys bringe das Wissen und die Erfahrung zu ebendiesen Methoden mit. „Und wir profitieren von der Nähe zu den Herstellern, indem wir neue Technologien implementieren, testen und so immer weiter entwickeln können.“

Heute präsentiert sich Biognosys als Unternehmen für Proteomik der „nächsten Generation“, wirbt mit „modernen Hochdurchsatz-Massenspektrometrietechniken“. Achtzig Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beschäftigen die Schweizer mittlerweile. Nach zahlreichen erfolgreichen Finanzierungsrunden – zuletzt 2019 – steht die Firma auf eigenen Beinen, finanziert sich über Umsätze als Auftragsforscher und Verkäufe von Software und Reagenzien. Für größere Projekte würde Biognosys-Geschäftsführer Rinner aber auch wieder Kapital einwerben. Denn er ist sich sicher: „Das Feld der Massenspektrometrie wächst weiterhin schnell. Es gibt Bedarf an Weiterentwicklungen und neuen Technologien auch in Zukunft.“ Und Biognosys lässt keinen Zweifel daran, dass es Teil dieser Zukunft sein will.

Sigrid März



phosphorus analytics | made easy.

### ICP-OES-gestützte Phosphorbestimmung

Klärschlamm enthält hohe Anteile an Phosphor und anderen Nährstoffen. Das macht seine Aufbereitung interessant für die Rohstoffrückgewinnung und Düngemittelerzeugung. Mit den Lösungen von Analytik Jena für die ICP-OES-Analyse bestimmen Sie die Anteile von Phosphor und anderen Elementen zuverlässig.

[www.analytik-jena.de/analytics-made-easy](http://www.analytik-jena.de/analytics-made-easy)



**analytikjena**  
An Endress+Hauser Company

# N

## LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten  
Meinungen  
Lustige Zeichnungen  
E-Paper  
Stellenanzeigen

Sogar  
Clark Kennt  
den  
Laborjournal-  
Newsletter

Der ist gar  
nicht so  
bad, man!



laborjournal.de

### CureVac, Tübingen vs. BioNTech, Mainz

## mRNA-Zoff

CureVac verklagt BioNTech. Das kam nun doch überraschend.

CureVac behauptet, dass BioNTechs Verkaufsschlager Comirnaty (der mRNA-COVID-19-Impfstoff) auf vier Patenten über mRNA-Technologien von CureVac basiere. Konkret geht es um technische Details der Entwicklung, etwa welche Sequenzmodifikationen mRNA-Moleküle stabiler machen. BioNTech weist die Vorwürfe der Patentrechtsverletzung zurück.

Die Tübinger hingegen fordern eine „angemessene“ Entschädigung, was immer das auch heißt. Es dürfte allerdings um Millionen bis Milliarden gehen. Denn BioNTech verdient sich aktuell mit dem Verkauf der Impfstoffe eine goldene Nase. Allein im ersten Quartal 2022 meldeten die Mainzer eine Gewinnverdreifachung im Vergleich zum Quartal des Vorjahres – auf (netto) 3,7 Milliarden Euro. Und da die Pandemie sich offenbar noch ein Weilchen hin-

zieht, wird der Bedarf an Impfstoffen anhalten. BioNTechs neue Impfstoff-Version gegen die SARS-CoV-2-Omikron-Variante soll im Oktober 2022 startklar sein.

Gleichzeitig war CureVacs Impfstoff-Kandidat Mitte 2021 in klinischen Studien gescheitert. CVnCoV konnte mit der Konkurrenz von BioNTech, Moderna und Co. nicht mithalten. Das Jahr endete dann auch mit einem operativen Verlust von 412 Millionen Euro. Dementsprechend verschnupft war vermutlich auch die Stimmung in Süddeutschland, vor allem mit Blick auf BioNTechs Nettogewinn im selben Jahr von 10,3 Milliarden Euro.

Klamm ist CureVac aber dennoch nicht. Erst Anfang Juni kaufte das börsennotierte Unternehmen für 32 Millionen Euro das niederländische Onkologie-Start-up Frame Cancer Therapeutics und signalisiert damit, sich wieder mehr der Krebsforschung widmen zu wollen.

Sigrid März

### CORAT Therapeutics, Braunschweig

## Beschleunigung

CORAT Therapeutics erhält 37,8 Millionen Euro vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Mit diesem Geld soll das Braunschweiger Biotech-Start-up klinische Zulassungsstudien für ihr COVID-19-Therapeutikum COR-101 ausweiten und dadurch beschleunigen.

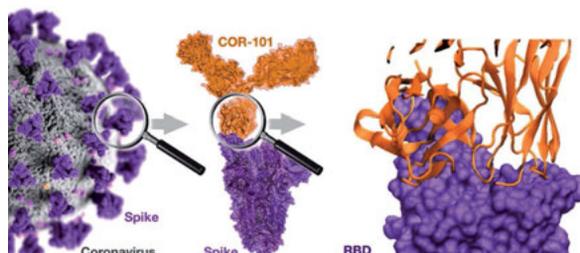
Der humanisierte Antikörper COR-101 blockiert mit hoher Affinität die Bindungsstellen am Spike-Protein von SARS-CoV-2, die es benötigt, um an menschlichen Zellen anzudocken. Dadurch reduziert der Antikörper die Viruslast im Erkrankten. Der Vorteil: Er kann – im Gegensatz zu vielen anderen Therapeutika und logischerweise den Impfstoffen – im späteren Erkrankungsverlauf und sogar bei schweren Verläufen eingesetzt werden und damit die Sterblichkeit hospitalisierter Patienten reduzieren.

Seit Anfang 2021 testet CORAT COR-101 an COVID-19-Patienten. Im Oktober meldeten die Braunschweiger, dass sich die zulassungsrelevanten Studien verzögerten, weil sie an den Studienstandorten in Braunschweig, Leipzig und Tübingen nicht ausreichend Patienten mit schweren Symptomen fanden. Jetzt sollen an bis zu 50 Standorten in sechs Ländern Probanden für die Studien rekrutiert werden. CORAT rechnet momentan mit einer Zulassung des Antikörpers im nächsten Jahr.

Seit Herbst 2021 ist CORAT Teil einer Gruppe von Biotech-Firmen, die von den Bundesministerien für Gesundheit (BMG) sowie Bildung und Forschung (BMBF) insgesamt 150 Millionen Euro für die Entwicklung von COVID-19-Therapeutika erhält. Dieses Geld ist Bestandteil der mit bis zu 300 Millionen Euro ge-

förderten COVID-19-Therapieoffensive. Damit sollen Off-Label-Use-Anwendungen von bekannten Medikamenten geprüft, Phase-2b/3-Studien finanziell beschleunigt und Wirkstoffe gegen späte Erkrankungsstadien entwickelt werden, die häufig mit schweren immunbedingten Symptomen einhergehen. Sigrid März

### Blocking of SARS-CoV-2 cell attachment by COR-101



CORATS COR-101-Antikörper blockiert die Bindungsstelle des SARS-CoV-2-Spike-Proteins.

Illustr.: CORAT

betaSENSE, Bochum/Münster

## Alter Falter

Das Bochumer Start-up betaSENSE mit Sitz in Münster werbelt an Alzheimer-Biomarkern. Ihre Infrarot-Spektroskopie-basierte Technologie erkennt fehlgefaltete Proteine im Blutplasma.

Symptome der Demenzerkrankung Morbus Alzheimer sind Gedächtnisverlust und Orientierungslosigkeit, denn im fortgeschrittenen Stadium sterben immer mehr Nervenzellen ab. Die Ursache für den Zelltod ist noch immer nicht abschließend geklärt. Bekannt ist, dass im Verlauf der Erkrankung fehlgefaltete beta-Amyloid-Peptide aggregieren und die bekannten Plaques bilden. Bislang fallen diese biochemischen Charakteristika aber erst recht spät im Krankheitsverlauf auf, nämlich wenn erste Symptome bereits auftreten. Eine Behandlung, die die Erkrankung jedoch auch nur verlangsamen kann, kommt dann meist zu spät.

Fehlgefaltete beta-Amyloid-Peptide sind bereits 10 bis 15 Jahre vor dem Auftreten erster Symptome nachweisbar. Bisher sind die Methoden für die Detektierung dieser Strukturveränderungen jedoch invasiv, gehen etwa mit der Entnahme von Nervenwasser einher.

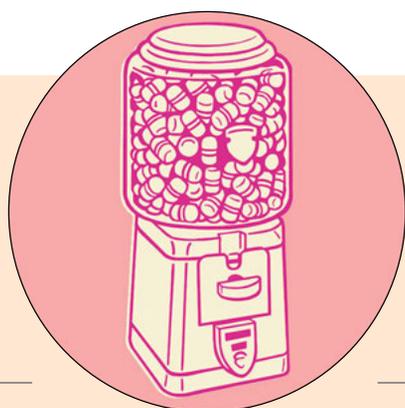
Forscher um Klaus Gerwert vom Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI) der Ruhr-Universität Bochum hingegen nutzen eine Infrarot-Spektroskopie-basierte Methode, mit der sie diese Veränderungen der Sekundärstrukturen an Peptiden und Proteinen im Blutplasma messen können. Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Hermann Brenner vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) haben sie den Immuno-Infrarot-Sensor (iRS) entwickelt.

Für eine Messung wird Blut über eine mit spezifischen Antikörpern gegen beta-Amyloid-Peptide markierten Kristalloberfläche

geleitet. Ob nun korrekt oder fehlgefaltet, die Peptide haften an den Antikörpern und können nun mittels IR-Spektroskopie detektiert werden. Dabei dringt Infrarot-Licht in die Probe ein und bringt die Peptide zum schwingen. Fehlgefaltete Peptide schwingen anders als „gesunde“, und eben diesen Unterschied misst das Forschungsteam. Viel fehlgefaltetes Peptid bedeutet: hohes Erkrankungsrisiko.

Ziel ist es, einen Apparat für die Routinediagnostik zu entwickeln, mit dem ältere Menschen regelmäßig ihr Risiko für eine Alzheimer-Demenz feststellen lassen können. Finden sich vermehrt fehlgefaltete Biomarker im Blut, kann direkt und damit sehr früh im Krankheitsverlauf mit einer Behandlung begonnen werden. Dafür haben die Forscher bereits im Jahr 2020 das Start-up betaSENSE gegründet. Ein Prototyp des Geräts soll 2023 fertig sein.

Sigrid März



## Wirkstoff des Monats

# Tirzepatid

Es gibt einen neuen Wirkstoff zur Behandlung von Typ-2-Diabetes, der gleichzeitig den überflüssigen Pfunden wirksam zu Leibe rückt. Sein Name: Tirzepatid. Allerdings ist er bisher nur zur Behandlung von Diabetes und nur in den USA zugelassen. Eine EU-Zulassung wird noch in diesem Jahr erwartet.

Tirzepatid ist ein Analogon des glukoseabhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP), das die Insulinausschüttung nach dem Essen aktiviert und somit die Blutzuckerwerte normalisiert. Dass es auch gewichtsreduzierend wirkt, war ein überraschender Befund einer Studie (Lancet 392: 2180-93). Man stellte fest, dass abhängig von der Dosis die Probanden im Vergleich zur Placebo-Gruppe bis zu 22 Prozent ihres Gewichts verloren. Gut möglich also, dass das Antidiabetikum demnächst in den USA auch für die Indikation Adipositas eine Zulassung bekommt. Denn dort gelten ein Drittel der Erwachsenen und ein Fünftel der Heranwachsenden als fettleibig.

Die Suche nach einer Pille gegen Übergewicht und Typ-2-Diabetes hat eine sehr lange Geschichte. Beides tritt oft gemeinsam auf. Doch wenn es ums Essen geht, lässt sich der menschliche Körper nicht so leicht an der Nase herumführen. In vielen Studien testete man vergeblich Appetit steuernde Hormone, beispielsweise das „Hungerhormon“ Ghrelin und seinen Gegenspieler Leptin.

Erst mit der Entwicklung von GLP-1-Agonisten gelangte man auf die Erfolgsspur. GLP steht für Glucagon-like Peptide. Wie auch GIP zählt das kleine Molekül zu den Inkretinen. Dies sind Hormone, die im Magen-Darm-Trakt gebildet werden und die Abgabe von Insulin fördern. Die GLP-1-Agonisten aktivieren zusätzlich zum körpereigenen Molekül den zugehörigen Rezeptor, der die Signalkette zur Aktivierung der Insulinsekretion startet. Ein solches Therapeutikum mit dem Namen Semaglutid reduzierte in Studien das Gewicht der Probanden um bis zu 15 Prozent, auch bei adipösen Nichtdiabetikern. Seit zwei Jahren ist der Wirkstoff zur Behandlung von Diabetes auf dem Markt, seit diesem Jahr ist er auch bei Fettleibigkeit anwendbar.

Noch effektiver als Semaglutid hinsichtlich der Gewichtsreduktion zeigte sich Tirzepatid von Eli Lilly. Die Wirksamkeit liegt wohl in seiner dualen Funktion. Denn Tirzepatid aktiviert die Rezeptoren von GLP-1 und auch von GIP. Daher wird es auch als „Twincretin“ bezeichnet. Ob Tirzepatid oder Semaglutid auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen senken können, die häufig bei Diabetes und Adipositas auftreten, wird aktuell untersucht.

Karin Hollricher

# „Man muss viele Frösche küssen“

Der Hamburger Wirkstoffentwickler Evotec denkt mit seinen BRIDGE-Programmen akademisch-industrielle Kooperation neu. Laut Evotec findet so zusammen, was zusammen gehört – und das möglichst frühzeitig im Entwicklungsprozess. Laborjournal sprach mit Thomas Hanke, der bei Evotec BRIDGE nicht nur betreut, sondern auch maßgeblich mit entwickelt hat. Über Wertschöpfungsketten, exzellentes Substrat und die Suche nach dem Prinzen.

**Laborjournal:** Herr Hanke, Ihre aktuelle Position bei Evotec nennt sich Head of Academic Partnerships – was genau macht man da?

**Thomas Hanke** » Ich bin bei Evotec dafür verantwortlich, strategische Partnerschaften mit Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen einzugehen mit dem Ziel, die Translation aus der Grundlagenforschung in die Wirkstoffentwicklung zu beschleunigen und zu professionalisieren. Wir arbeiten mit Forschenden zusammen, die Produkte entwickeln wollen. Es ist – aus meiner Sicht – heutzutage essenziell, dass akademische Forschung und Biotech-Industrie eng und vor allem früh kooperieren. Nur so schaffen wir es, die richtigen Experimente für eine erfolgreiche Produktentwicklung zum richtigen Zeitpunkt, also möglichst frühzeitig, durchzuführen. Angesichts des steigenden Aufwands bei der Medikamentenentwicklung rückt Kosteneffizienz immer stärker in den Mittelpunkt, um letztlich neue Produkte kostengünstig auf den Markt zu bringen.

**Teil Ihres Arbeitsprofils sind die BRIDGE-Programme, wobei das Akronym sicherlich nicht zufällig das englische Wort für Brücke bildet [Anm. d. Red.: BRIDGE steht für Biomedical Research, Innovation & Development Generation Efficiency]. Auf der Evotec-Website heißt es, BRIDGE sei ein „neuartiges Inkubations-Projekt zur Beschleunigung von Forschung und früher Entwicklung“. Die Programme schlagen Brücken zwischen akademischer Forschung und Evotec als präklinischem Wirkstoffentwickler. Warum ist das notwendig?**

**Hanke** » Diese Zusammenarbeit zwischen Academia und Biotech-Industrie, die ich eben beschrieben habe, findet in den seltensten Fällen in einem passend strukturierten Rahmen statt. Bei Evotec haben wir eine Fachkompetenz, die sich über alle relevanten therapeutischen Formate und verschiedenste Therapie-Felder erstreckt. Wir arbeiten mit allen großen Biotech- und Pharmafirmen zusammen,

um deren Wirkstoffentwicklung in der Präklinik experimentell umzusetzen. Dieses Wissen und diese Plattformen machen wir für die akademischen Partner verfügbar. So stoßen wir eine Produktentwicklung in der Frühphase an. Das ist das Ziel von BRIDGE.



Foto: Evotec

**Wenn wir uns die von Evotec zur Verfügung gestellten Fördersummen für die BRIDGE-Projekte anschauen, dann sind diese mit Summen von zehn bis zwanzig Millionen US-Dollar eher gering – bezogen auf die bekannten Finanzbedarfe von Biotech und Pharma-Unternehmen. Besonders in den späten klinischen Phasen sind dort eher hohe dreistellige Millionenbeträge nötig, um die Entwicklung neuer Therapeutika voranzutreiben. Sehen Sie BRIDGE eher als eine Art Accelerator, einen Frühphasenförderer?**

**Hanke** » Accelerator ist – denke ich – der richtige Ausdruck, genauer vielleicht: Pre Seed Accelerator. Aktuell sind 75 Projekte weltweit in den BRIDGEs vereint, davon sind sechzig Prozent in der Phase der Hit-Identifizierung. Wenn zum Beispiel eine Forscherin sagt: „Mein

Protein X ist ein spannendes Target für rheumatoide Arthritis“, dann schauen wir, ob wir zu diesem Zielmolekül überhaupt ein *Small Molecule* oder einen therapeutischen Antikörper entwickeln können und wie selektiv dieser potenzielle Wirkstoff an das Zielmolekül binden würde. Damit sind wir also sehr früh in der von Ihnen angesprochenen Wertschöpfungskette. Das Ziel ist aber natürlich, die Erfolgchancen eines Moleküls in den späten Phasen der klinischen Entwicklung massiv zu erhöhen. Wir wollen den gesamten Prozess von Anfang an richtig aufsetzen.

**Und das gehen Sie wie an?**

**Hanke** » Ausgangspunkt ist immer die Exzellenz des wissenschaftlichen Substrats, so nenne ich es jetzt mal. Wir arbeiten mit solchen Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen zusammen, die einen qualitativ hohen Forschungs-Output zeigen. Es hat sich gezeigt, dass dies oft auch nur mittels Forschungsverbänden aus mehreren Universitäten und Einrichtungen zu erzielen ist. Der Vorteil hierbei ist, dass die Anzahl geeigneter Projekte einfach deutlich höher wird. Dann bilden wir Teams aus Forschenden der Einrichtung sowie Expertinnen und Experten von Evotec und schauen uns gemeinsam potenzielle Projekte an. Die Nähe – auch räumlich – zu den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und der Dialog sind für uns sehr wichtig. Denn so merken wir schnell, wo neben wissenschaftlicher Exzellenz auch ein gewisser entrepreneurialer Anspruch bei den Forschenden vorhanden ist.

Der wiederum ist essenziell, wenn später der Zeitpunkt kommt, ernsthaft über eine Firmenausgründung nachzudenken. Zur Validierung der Projekte stellen wir unsere Technologie-Plattformen, unsere Robotics- und High-Throughput-Systeme und die Erfahrung unserer 4.300 Beschäftigten in der Wirkstoffentwicklung zur Verfügung. Zuletzt entscheiden wir erneut gemeinsam: Sind Projekte dabei, die für eine Weiterentwicklung geeignet sind? Mehr als die Hälfte der Ide-

en sind nämlich gar nicht entwickelbar, etwa weil ein Zielmolekül nicht „druggable“ ist, wie wir sagen, oder weil es andere Hürden gibt. Zum Beispiel, wenn klar ist, dass ein Molekül in den klinischen Phasen nicht ausreichend sicher oder wirksam sein würde.

*Damit ist BRIDGE ein Werkzeug, das zu einem frühen Zeitpunkt wenig aussichtsreiche Kandidaten aussortiert. Ist das nicht aber generell im Interesse von pharmazeutischen Unternehmen? Was unterscheidet das Konzept BRIDGE von anderen Kooperations-Konzepten?*

**Hanke** » Wir gehen die Projekte in einer Breite an, die es in vielen anderen Kooperationen nicht gibt. Wenn beispielsweise eine Pharmafirma mit einer Universität zusammenarbeitet, dann ist das meist in einem beschränkten Rahmen, und zwar in dem therapeutischen Feld, das die Pharmafirma aktuell interessiert. Sie fördert dann wenige Projekte und fokussiert sich auf solche, die strategisch passen. Wir hingegen halten uns ein breites Spektrum an Projekten offen, weil wir davon ausgehen, dass in frühen Entwicklungsphasen oft schwer vorhersehbar ist, welche Ideen zu Produkten werden und welche nicht. Und deshalb muss man – ich formuliere es mal salopp – viele Frösche küssen, um den Prinzen zu finden.

*»Ein qualitativ hoher Forschungs-Output ist oft nur mittels Forschungsverbänden zu erzielen.«*

*Ein solcher Prinz ist bei BRIDGE nicht nur ein neuer Wirkstoff, sondern – wenn möglich – eine neue Firma.*

**Hanke** » Ja, auch das unterscheidet uns von anderen Ansätzen: Neben der systematischen, experimentellen Validierung der Projekte geht es von Anfang an darum, neue Biotech-Firmen auszugründen. Diese Komponente ist in der Regel bei klassischen Kooperationen nicht gegeben. Nehmen wir unser erstes BRIDGE-Programm, LAB282, mit dem wir 2016 in Oxford gestartet sind. Unser Ziel war die Förderung von dreißig bis vierzig Projekten, und zwar parallel, um daraus ein Dutzend erfolgreicher Kandidaten zu generieren. Insgesamt haben wir 38 verschiedene Projekte identifiziert und gefördert. Von denen sind etwa zehn bis zwölf jetzt so weit, dass ihre Intellectual Properties in eine Firma überführt werden könnten. Die ersten fünf erfolgreichen Projekte haben wir just in einer Onkologie-fokus-

sierten Firma namens Dark Blue Therapeutics ausgegründet. Wir werden in einigen Jahren sehen können, ob wir mit unseren Ideen und Maßnahmen tatsächlich Firmenausgründungen und Wirkstoffentwicklungen so beschleunigen können, wie wir uns das vorgenommen haben.

*Wir haben in Deutschland im Großen und Ganzen zwei Förderarme für Biotech- oder Medtech-Start-ups. Einmal die frühen Förderungen, die den eigentlichen Transfer vom Labor in ein junges Unternehmen im Auge haben. Das sind oft staatliche Instrumente wie beispielsweise EXIST oder GO-Bio. Und später gibt es die Förderung durch – optimalerweise – Kapitalgeber. Reichen diese Förderinstrumente nicht oder nicht mehr?*

**Hanke** » Es ist schon länger bekannt, dass mehr als achtzig Prozent der publizierten Wirksamkeitsstudien akademischer Forschung – auch der in zum Teil hochkarätigen wissenschaftlichen Journalen veröffentlichten – von der Pharma-Industrie nicht reproduziert werden können. Die Ursache sind oftmals rein technische Probleme. Bei GO-Bio- oder EXIST-Programmen findet jedoch nur in den seltensten Fällen eine Validierung der akademischen Ergebnisse auf einer industriellen Plattform statt. In aller Regel werden Experimente gefördert, bei denen akademische Forschende ihre Experimente mit den gleichen Ansätzen, gleichen technischen Fähigkeiten und Methoden umsetzen. Das birgt aus meiner Sicht die Gefahr, dass als Folge die gleichen technischen Einschränkungen auch in dieser wichtigen frühen Entwicklungsphase greifen, in der die Weichen für ein erfolgreiches Produkt gestellt werden.

Wenn eine Pharmafirma die Idee übernimmt, müssen diese Einschränkungen korrigiert werden, zu einem Zeitpunkt, an dem bereits relativ viel Geld und Zeit in die Entwicklung gesteckt wurden. Wie kann man das vermeiden? Etwa indem wir als Industriepartner morgens unsere Evotec-Technologien für die Pharma-Industrie nutzen und nachmittags mit exakt dem gleichen Qualitätsanspruch Experimente beispielsweise gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg durchführen. Wir arbeiten dabei sehr eng mit den akademischen Forschenden und unseren Projektleiterinnen und Projektleitern zusammen, sodass das akademische Konzept, das Verständnis der Biologie eines neuen Zielmoleküls, bewahrt bleibt. Aber der Übergang des Projekts auf industrielle Technologie-Plattformen mit höchsten Qualitätsanforderungen der pharmazeutischen Industrie findet auf diese Weise viel früher statt.

*Die Vorteile Ihrer akademischen Kooperationspartner sind offensichtlich: Sie können Ihre Ressourcen, ihr Wissen anzapfen. Und sie erhalten finanzielle Förderung. Inwiefern profitiert denn Evotec von den BRIDGE-Programmen?*

**Hanke** » Ein Ziel auf wirtschaftlicher Ebene ist die Ausgründung der Projekte. Wir als Evotec sind dann an der kommerziellen Verwertung in der einen oder anderen Form beteiligt, zum Beispiel über Firmenanteile oder Lizenzen. Das legen wir transparent in den BRIDGE-Kooperationsverträgen fest. Alle Beteiligten können im Vorfeld entscheiden, ob das der richtige Weg für sie ist oder nicht.

*Das Konzept von BRIDGE ist in Deutschland in dieser Form einzigartig. Was hat Evotec motiviert, diese Programme aufzubauen?*

**Hanke** » Ich war lange in der akademischen Forschung tätig, habe selbst erlebt, wie man eine Firma ausgründet und dass eine Ausgründung sehr erfolgreich und auch weniger erfolgreich verlaufen kann. Immer wieder fragte ich mich: „Wie kann man das Ganze verbessern, die Produktentwicklung effizienter gestalten?“ Bei Evotec saß ich irgendwann mit unserem Vorstandsvorsitzenden zusammen und uns wurde klar: „Wir haben ja alles hier, die ganzen Werkzeuge und das Wissen.“ Der zündende Funke, der Nukleus von BRIDGE, kam dann im Jahr 2016 aus Oxford. Bei einem Besuch unserer UK-Niederlassung unterhielt ich mich mit Forschenden der Universität Oxford, die sagten: „Wir benötigen eine neue Toolbox, um mehr Ausgründungen zu generieren. Wir möchten dafür gern mit präklinischen Firmen zusammenarbeiten, wäre das nicht etwas für Evotec?“ Im November 2016 unterzeichneten wir den ersten Rahmenvertrag, nur drei Monate später begannen die ersten Experimente. Das war die Geburt von LAB282 und BRIDGEs.

*Sie sprachen gerade Ihre Gründungserfahrungen an. 2002 haben Sie gemeinsam mit*



Illu.: Pixabay/Yse80

Thomas Hünig TeGenero gegründet und als CSO begleitet. Lead Candidate war damals TGN1412, der in der klinischen Studienphase 1 bei Probanden zu schweren Nebenwirkungen führte. Das bedeutete das Ende von TGN1412 und TeGenero. Inwiefern haben diese Erfahrungen Sie beeinflusst, eventuell auch motiviert, den frühen Entwicklungsprozess neuer Wirkstoffe nicht nur effizienter, sondern auch sicherer zu gestalten?

**Hanke** » Ich denke, den Wunsch nach einer sicheren Medikamentenentwicklung teilen alle meine Kolleginnen und Kollegen. Das ist kein Alleinstellungsmerkmal von mir. Aber natürlich ist so ein Ereignis ein Antrieb. Ich habe später gesehen, welche „Checks and Balances“ bei einer Specialty-Pharmafirma wie Novo Nordisk greifen. Mir wurde klar: Diese Qualitätsansprüche, die müssen möglichst früh in der Entwicklungsphase einsetzen. Man muss sich fragen: Was könnte bei einem präklinischen Ansatz schiefgehen? Aber – wie gesagt – das ist ein genereller Ansatz und Anspruch.

*Deutschland wird im internationalen Vergleich immer wieder gescholten, vor al-*

*lem, was den Gründergeist angeht. Mit beLAB2122 hat Evotec 2021 erstmals auch in Deutschland ein BRIDGE-Programm gestartet, gemeinsam mit dem US-amerikanischen biopharmazeutischen Unternehmen Bristol Myers Squibb. Neben der Frankfurter Goethe-Universität sowie den Unis Tübin-*

*»Wir sehen eine Art Generationswechsel unter den Forschenden. Viele Projektförderungen gehen an die junge Forschungsgeneration.«*

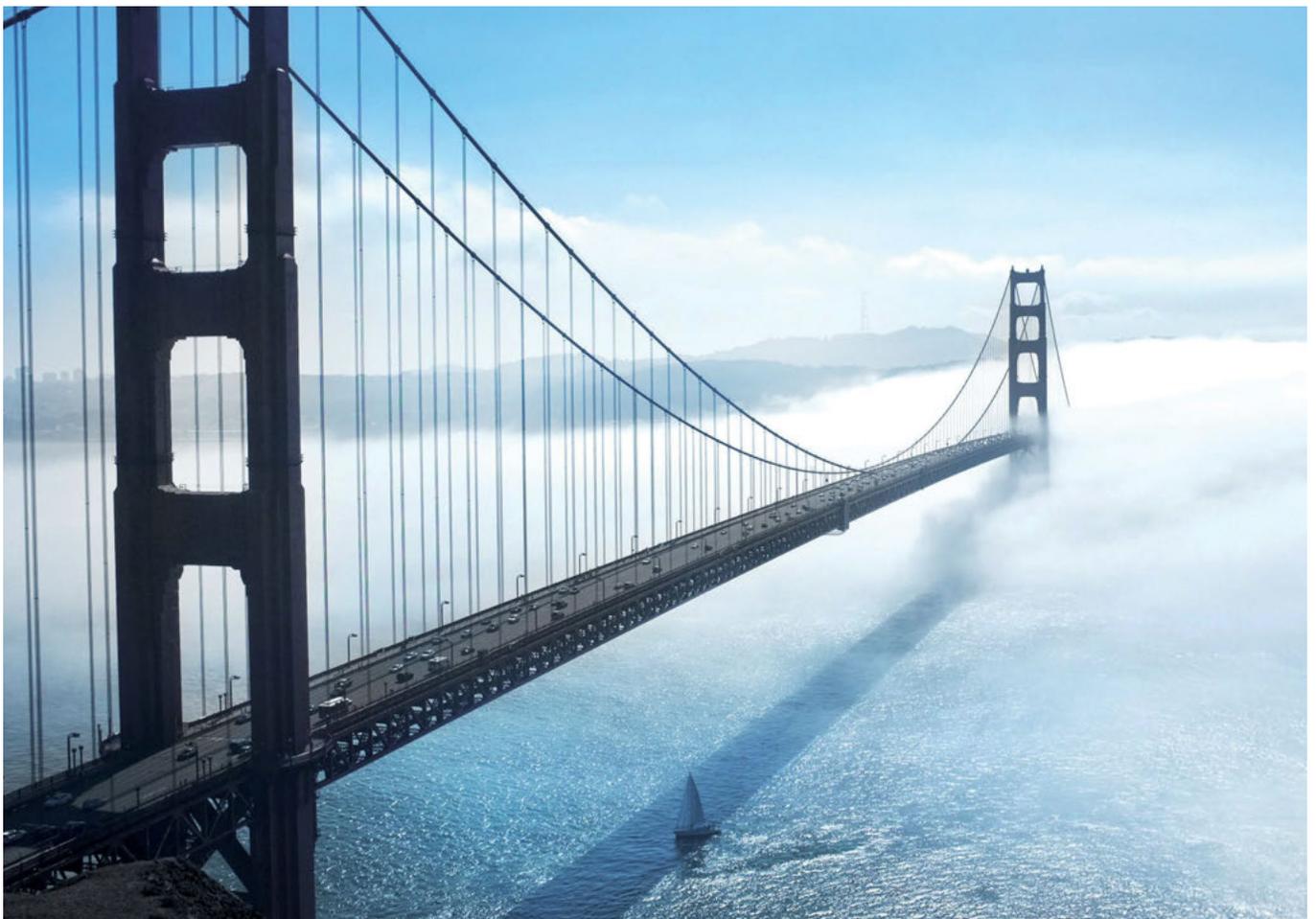
*gen und Heidelberg vereint dieser Verbund das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg sowie das EMBL, das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie. Ist das ein Signal, dass auch Deutschland durchaus auf dem internationalen Pharma- und Biotech-Markt mitspielen kann?*

**Hanke** » Die deutsche Grundlagenforschung ist exzellent. Der Knackpunkt ist, wie

Sie gerade gesagt haben, der Gründergeist. In der Tat – denke ich – ist es in den USA deutlich mehr akzeptiert, als Forschende auszugründen, wenn die Daten passen. Aber generell haben wir auch in Deutschland alle Voraussetzungen. Wichtig ist, dass neben den akademischen Einrichtungen ein Ökosystem entsteht, das eine gewisse Ausgründungsfreudigkeit fördert. Das sind teilweise ganz konkrete Dinge wie: Gibt es ausreichend Labore für neue Firmen? Aber eben die sind wichtig für eine spätere Standortauswahl junger Unternehmen.

Der zweite Aspekt ist: Wir sehen eine Art Generationswechsel unter den Forschenden. Auch in Deutschland setzt sich immer mehr die Idee durch, dass eine Biotech-Ausgründung durchaus ihren Charme hat. Viele der Projektförderungen, die Evotec betreibt, gehen an die junge Forschungsgeneration. Es gibt also durchaus Hoffnung, dass wir auch in Zukunft als Biotech-Standort international eine wesentliche Rolle spielen werden.

*Interview: Sigrid März*



*Das Akronym der BRIDGE-Programme steht sicher nicht zufällig für das englische Wort für Brücke. Evotec versucht die Zusammenarbeit zwischen Academia und Biotech-Industrie auszubauen, um Produktentwicklungen in der Frühphase anzustoßen. Foto: Unsplash/Modestas Urbonas*



*Kennen Sie sie?*

## Die Vergleichversteherin

*Sequenzvergleiche sind heute selbstverständliche Routine. Unsere Gesuchte erkannte als eine der Ersten deren Wert.*

Seit vier Jahren hatte unsere Gesuchte bereits ihren PhD, als sie im Alter von 27 Jahren mit ihrem Ehemann in die US-amerikanische Hauptstadt zog. Dort bekam das Paar zwei Töchter, weswegen die junge Mutter sich für die nächsten sechs Jahre erstmal wieder aus der Forschung zurückzog.

War sie als studierte Mathematikerin in der Zeit ihrer Promotion sowie des ersten Postdocs in Quanten- und Elektrochemie unterwegs, so kehrte sie nach ihrer „Babypause“ Ende der 1950er-Jahre mit einem weiteren Postdoc-Stipendium an der University of Maryland in die Forschung zurück. In der Gruppe eines damaligen Spektroskopie-Pioniers ging es dabei um die Analyse chemischer Bindungen.

Danach hätte es das allerdings schon gut gewesen sein können mit ihrer wissenschaftlichen Karriere. Denn als sie ihren ersten Förderantrag auf ein eigenes biophysikalisches Projekt stellte, erteilte ihr der Fördergeber eine herbe Abfuhr. Den Gutachtern war offenbar ausgerechnet die „Babypause“ der Antragstellerin sauer aufgestoßen. Denn als schlichten Grund für die Ablehnung musste diese lesen, dass sie ja „seit einiger Zeit keinen wirklich engen Kontakt mehr zu diesem komplizierten und sich rasch entwickelnden Gebiet“ gehabt habe.

Doch die derart Verprellte hatte das Glück, das die Tüchtigen sich bisweilen einfach verdienen. An einer Universität unweit ihres Arbeitsplatzes war ein Professor für Physiologie, Biophysik und Radiologie schon längst auf sie aufmerksam geworden. Als dieser dann 1960 mit Unterstützung der National Academy of Sciences und des National Research Council eine gemeinnützige Organisation für biomedizinische Forschung gründete, stellte er sie kurzerhand ein – und versorgte sie überdies mit einer Professur für Physiologie und Biophysik an seiner Universität.

Doch warum rekrutierte ihr Gönner ausge-rechnet unsere Gesuchte? Dessen Vision war damals, die gerade aufkommende Computertechnik für die biomedizinische Forschung zu nutzen – und ganz offensichtlich sah er in unserer Gesuchten darin eine Geistesverwandte.

Was wiederum nicht schwer war. Schließlich hatte sie bereits während ihrer Doktorarbeit den Zugang zu einem von IBM betriebenen „Computing Lab“ genutzt, um eine Methode zur automatischen Berechnung der Resonanzenergien von polyzyklischen organischen Molekülen mithilfe von Lochkarten-Maschinen zu entwickeln. Und auch aktuell hatte sie gerade begonnen, in einer Kooperation mit ihrem Spektroskopie-Chef sowie einem Astrophysiker, der später viel Aufsehen mit populärwissenschaftlichen Schriften erregen sollte, Computer-Programme zu schreiben, mit denen man die Gleichgewichts-Konzentrationen von Gasen in den Atmosphären der verschiedenen Planeten kalkulieren konnte. Resultat waren unter anderem Veröffentlichungen in *Nature* und *Science*.



Geschuldet war dieses „Nebenprojekt“ ihrem großen Interesse an Fragen zum Ursprung des Lebens. Vor diesem Hintergrund stürzte sie sich auch auf ihr neues Projekt: Proteine. Wiederum hatte sie das Glück, mit einem der leistungsstärksten Computer ihrer Zeit arbeiten zu können – und nutzte ihn, um in echter Pionierarbeit Programme zur Bestimmung von Proteinsequenzen und deren Vergleich zu schreiben. Wobei sie zwischendrin zur „schlankeren“ Handhabung in den Programmen schnell mal den Ein-Buchstaben-Code für die Aminosäuren einführte.

In Rahmen dieser Arbeiten erkannte sie schließlich auch die Möglichkeit, durch Sequenzvergleiche die evolutionären Zusammenhänge von Organismen abzuleiten. Kurzerhand sammelte sie daher alle damals bekannten Proteinsequenzen und stellte sie Mitte der Sechzigerjahre in einem Protein-Atlas zusammen – die erste Sequenz-Datenbank überhaupt, wenn auch damals noch in Buchform. Erst später gab es die stets erweiterten

Auflagen auf Magnetband, bevor sie zunächst per Telefon und dann schließlich online abrufbar wurden.

Aber dies war längst noch nicht alles, was die Computer-gestützten Analysen unserer Gesuchten nach und nach über Proteine offenbarten. So erkannte sie etwa die hierarchische Organisation von verwandten Sequenzen – und führte als Resultat das Konzept der Protein-Superfamilie ein. Ebenso enthüllten ihr die Sequenzvergleiche das evolutionäre Prinzip der konservierten Regionen. Und weiterhin fielen ihr interne Duplikationen in einigen Proteinen auf – woraus sie nachfolgend die Hypothese entwickelte, dass funktionelle Proteine einst aus aufeinanderfolgenden Tandem-Duplikationen von kurzen abiotischen Peptiden entstanden sein könnten.

Gegen Ende ihrer Karriere landete sie dann nochmal einen besonderen Clou: Aus Protein-sowie mittlerweile auch DNA-Sequenzen leitete sie einen umfassenden phylogenetischen Baum ab, der die frühe Evolutionsgeschichte abbildete und entscheidend dabei half, den symbiotischen Ursprung der Eukaryoten fest-zuklopfen.

Kein Wunder, sehen heute angesichts all dessen viele unsere Gesuchte als Begründerin der Bioinformatik an. Sie starb mit nur 57 Jahren an einem Herzinfarkt.

Wie heißt sie?

-RN-

### Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: [redaktion@laborjournal.de](mailto:redaktion@laborjournal.de)  
Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.  
In LJ 5/2022 suchten wir **Daisy Roulland-Dussoix**. Gewonnen haben **Andrea Wetzel** (Magdeburg) und **Christian Bogdan** (Erlangen).

### Auflösung aus LJ 6/2022:

Der „Schnellalarmierer“ ist **Carlo Urbani**, der 2003 bei einem Patienten in Hanoi das vom Coronavirus-1 verursachte Schwere Akute Respiratorische Syndrom (SARS) als neuartige Krankheit erkannte.


**PRODUKTÜBERSICHT: AUTOMATISCHE LIQUID-HANDLER UND DISPENSER**

## Kreative Eigenbauten

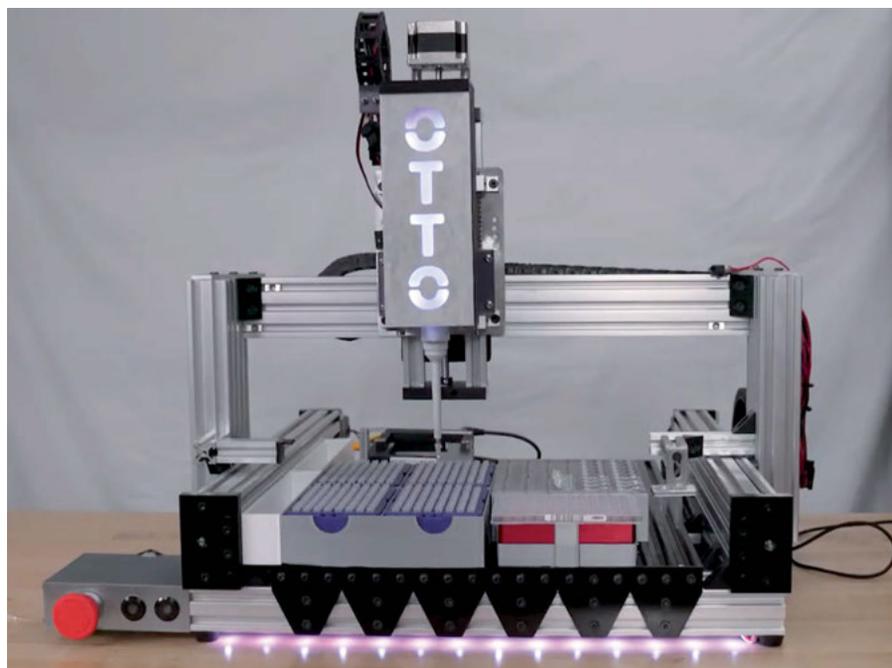
*Inzwischen können sich auch nicht ganz so gut betuchte Arbeitsgruppen einfache Pipettier-Roboter leisten. Noch mehr Geld lässt sich sparen, wenn man die Geräte selbst herstellt.*

Stundenlanges Pipettieren von Hand macht selbst mit leichtgängigen und ergonomischen Pipetten keinen Spaß. Ein eigener Pipettier-Roboter, der zumindest den größten Teil der allerödesten Pipettier-Routinen abnimmt, dürfte bei den meisten akademischen Arbeitsgruppen deshalb ganz oben auf ihrer Wunschliste stehen. Und wenn sie nicht gerade so arm wie Kirchenmäuse sind, können sie sich diesen Wunsch auch erfüllen.

Schon ab etwa 5.000 Euro erhält man inzwischen kleine, auf das Nötigste abgespeckte Pipettier-Automaten, die meist nur mit einem oder zwei Pipettierköpfen sowie wenigen Deck-Plätzen für die Aufnahme von Spitzenboxen oder anderen Zubehör-Modulen ausgestattet sind. Natürlich kann man von diesen einfach strukturierten Instrumenten, die auch in der kleinsten Lücke auf der Bench Platz finden, nicht den Durchsatz oder die Präzision vollausgestatteter Workstations erwarten, die für den Betrieb in Pharma- oder Diagnostiklaboren konzipiert sind. Für die typischen Pipettier-Aufgaben in vielen biowissenschaftlichen Laboren reichen ihr gemächlicheres Tempo und die etwas geringere Genauigkeit aber meist völlig aus.

### Freie Hard- und Software

Einige Einstiegsmodelle bieten neben dem moderaten Preis noch einen weiteren Vorteil: Im Gegensatz zu den allermeisten hochpreisigen Pipettier-Robotern sind sowohl ihre Hard- als auch Software frei zugänglich (Open Source) und können beliebig modifiziert werden. Damit eröffnet sich eine riesige Spielwiese für Bastler, die ihre Pipettier-Automaten nach eigenen Bedürfnissen maßschneidern wollen. Die Gruppe des Proteomikers Ryan Kelly von der Brigham Young University, USA, modelte zum Beispiel den Open-Source-Pipettierroboter OT-1 der US-Firma Opentrons in einen Nanoliter-Dispenser um (*SLAS Technology* 26(3): 311-9). Dazu tauschte Kellys Team den Pipettierkopf des OT-1, der im Wesentlichen aus einer klassischen Pipette besteht, gegen eine 15-Mikroliter-Spritze aus, und fixierte die-



*Selbst gebaute Do-it-yourself-Liquid-Handler werden immer professioneller. Das Modell OTTO soll insbesondere die Vorbereitung von qPCR-Proben erleichtern.*

Foto: David Florian

se mit einer Halterung aus dem 3D-Drucker am Arm des Pipettier-Roboters. Die Auf- und Abbewegung des Spritzenkolbens übernimmt der gleiche Schrittmotor, der in der ursprünglichen Version des OT-1 den Kolben der Pipette bewegt. Kellys modifizierter OT-1 kann Tropfen mit einem Volumen von 15 Nanolitern punktgenau pipettieren. Die Gruppe nutzt ihn zum Beispiel, um Proben, die nur wenige Nanogramm Protein enthalten, in die winzigen Wells eines Analyse-Chips zu übertragen.

Dass der Phantasie bei der Umgestaltung und Anpassung von OT-1 beziehungsweise OT-2 an individuelle Experimente kaum Grenzen gesetzt sind, zeigt auch eine japanische Gruppe. Haruka Ozakis Team an der University of Tsukuba verwendet einen mit wenigen Bauteilen ergänzten OT-2 für Hefe-Spotassays (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2022.07.16.500326). Hefe-Forscher testen mit Spotassays den Effekt von Mutationen auf das Zellwachstum oder die Resistenz gegenüber Wirkstoffen. Dazu pipet-

tieren sie Hefesuspensionen in kleinen Tropfen auf Agar-Platten und vergleichen Wachstum sowie Überlebensfähigkeit der einzelnen Stämme anhand ihrer Zelldichte in gleichgroßen Spots. Die Spots von Hand aufzutragen, ist insbesondere bei vielen Testkandidaten ein mühsames Geschäft. Es lässt sich zwar mit Liquid-Handlern automatisieren, die Roboter sind aber teuer und häufig nicht auf die runden Petrischalen ausgelegt, in denen Spotassays in der Regel durchgeführt werden.

### Umbau für Spotassays

Die Japaner fanden einen recht einfachen Weg, mit dem sie den OT-2-Pipettierer an ihre Spotassays anpassen konnten. Wie bei Pipettier-Robotern üblich sind die Aussparungen für das Zubehör auf dem Deck des OT-2 im rechteckigen Format der Society for Biomolecular Screening (SBS) gehalten. Um die runden Petrischalen an dieses anzupassen, ent-

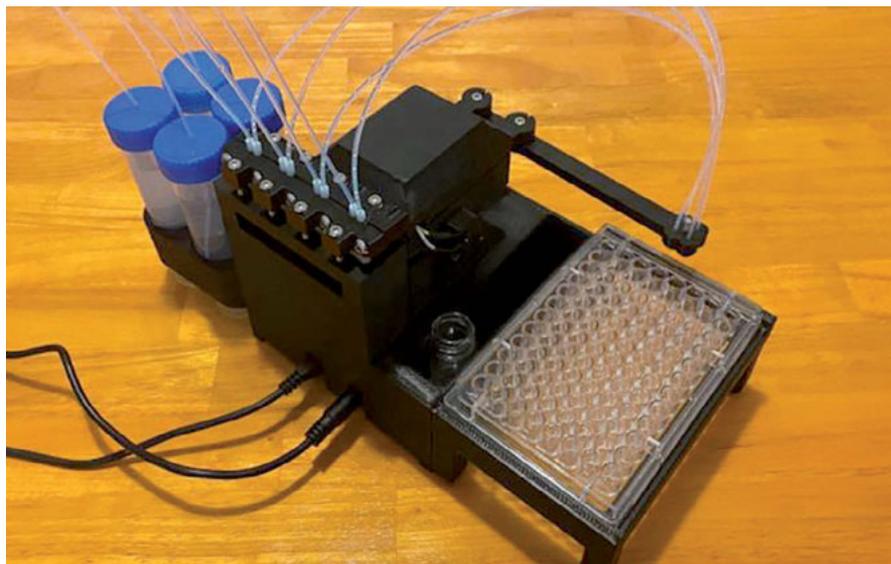
warf die Gruppe entsprechende Adapter mit runden Öffnungen für die Schalen, die sie mit einem 3D-Drucker herstellte. Damit hatte sie das erste Problem gelöst. Das zweite war aber etwas komplizierter: Der Liquid-Handler sollte die Hefesuspensionen in möglichst gleichmäßigen Spots auf der Agar-Platte auftragen. Dazu muss die Pipettenspitze des Roboters so nah wie möglich an die Oberfläche des Agars herangeführt werden – die Höhe des Agars variiert jedoch in den einzelnen Schalen, weil die Agarlösung von Hand in die Petrischalen gegossen wird. Das Team kam schließlich auf die Idee, die Agarplatten zu wiegen und die jeweilige Höhe des Agars anhand ihres Gewichts zu berechnen. Anschließend mussten die Japaner nur noch die senkrechte Bewegung des Pipettierkopfs in der z-Achse auf die entsprechende Eintauchtiefe programmieren.

## Viele DIY-Vorlagen

Mit ein bisschen Geschick kann man einen Pipettier-Roboter oder Dispensier-Automaten aber auch für wenig Geld selbst zusammenschrauben. Entsprechende Vorlagen lieferten zum Beispiel Fabian Barthels vom Institut für Pharmazie und Biochemie der Universität Mainz mit dem Open-Source-Liquid-Handler FINDUS sowie der Däne Kaspar Stoy, der an der Universität Kopenhagen den Pipettierautomaten Evobot konzipierte (siehe hierzu auch das Methoden-Special in *LJ* 6/2022, Seite 62). Zu diesen beiden Eigenbauten gesellte sich inzwischen ein weiterer DIY-Liquid-Handler namens OTTO, den David Florian aus Scott Guelchers Gruppe an der Vanderbilt University in Nashville, USA, insbesondere für die automatische Vorbereitung von qPCR-Proben entwarf (*Sci.Rep.* 10:1363).

OTTO ist wie FINDUS und Evobot als kartesischer Liquid-Handler ausgelegt, dessen Pipettierkopf sich linear auf einem handelsüblichen Schienensystem in allen drei Raumrichtungen bewegen kann. Wie bei Barthels FINDUS ist auch in OTTOs Pipettierkopf eine klassische manuelle Pipette integriert, deren Kolben ein Schrittmotor auf- und abbewegt. OTTOs Konstruktion sieht sehr solide und professionell aus, der Zusammenbau dürfte aber etwas komplizierter sein als bei FINDUS sowie Evobot, und auch die veranschlagten Kosten für das Material von ungefähr 1.500 Euro sind deutlich höher.

Ganz ohne dreiaxsiges kartesisches Schienensystem kommt der automatische Liquid-Dispenser Sidekick aus, den sich Joshua Schriers Team an der Fordham University, USA, ausgedacht hat (*HardwareX* 12: e00319). Stattdessen bewegt sich der etwa 15 Zentimeter lange Dispensierarm mithilfe eines Gelenksystems aus dem 3D-Drucker mit zwei Freiheits-



Der fast vollständig mit Teilen aus dem 3D-Drucker zusammengebaute automatische Liquid-Dispenser Sidekick ist durch die raffinierte Mechanik seines Dispensierarms besonders platzsparend.

Foto: Gruppe Joshua Schrier

graden (2-DOF), das sich Schriers Mannschaft von der Robotik abgeschaut hat.

Das System besteht aus einem L-förmigen Gelenk (als Gelenke dienen jeweils Kugellager), dessen kürzerer, knapp fünf Zentimeter langer Schenkel mit einem Schrittmotor verbunden ist. Der längere, etwa neun Zentimeter lange Schenkel ist über ein Kugellager am Ende des Dispensierarms befestigt. Parallel zu dem langen Schenkel des L-Gelenks verläuft ein zweiter gleichlanger Schenkel, der an einem Ende ebenfalls mit dem Dispensierarm und am anderen mit einem zweiten Schrittmotor verknüpft ist.

## Schuhschachtel-Größe

Drehen sich die von einem Microcontroller gesteuerten Schrittmotoren, bewegt sich das Gelenksystem und führt den Dispensierarm sehr präzise über eine Mikrotiterplatte, die unter dem Arm auf einem SBS-konformen, mit dem 3D-Drucker hergestellten Aufnahmetisch des Sidekicks liegt. Vier kleine im Fachhandel erhältliche Elektromagnetpumpen saugen die gewünschten Flüssigkeiten aus Falcon-Tubes an und transportieren sie in kleinen Schläuchen an das Ende des Dispensierarms. Der Sidekick ist nicht viel größer als eine Schuh-schachtel und kostet etwa 700 Euro. Einziger Wermutstropfen: Er ist ein reiner Dispenser, der keine Flüssigkeiten aus Wells oder Reaktionsgefäßen entnehmen kann, um sie zum Beispiel in neue Gefäße zu übertragen.

Auf einem völlig anderen Konzept basiert hingegen ein Pipettier-Roboter, der Thole Zuchners Mannschaft an der Hochschule Albstadt-Sigmaringen bei ihren Rou-

tinearbeiten unterstützen soll (*SLAS Technology* doi: 10.1016/j.slant.2022.07.001). Die Forscher besorgten sich einen vierachsigen Roboterarm mit einer Reichweite von 32 Zentimetern, der für etwa 1.500 Euro als kleiner Übungsroboter für Schüler oder Studenten angeboten wird, und möbelten ihn etwas auf. Damit der Arm eine elektronische Pipette greifen und bedienen kann, fertigten die Schwaben mit dem 3D-Drucker einen Pipettenhalter aus Polymilchsäure (PLA) und montierten ihn an die „Hand“ des Roboterarms. Die etwas begrenzte Reichweite erhöhten sie mit einer vom Hersteller erhältlichen Schiene, auf der sich der Roboterarm hin und her bewegt.

Für die Programmierung des Roboters nutzten Zuchners Mitarbeiter die mit dem Arm mitgelieferte, sehr leicht zu lernende Software. Nachdem der Roboterarm ange-lernt war und wusste, was er zu tun beziehungsweise zu pipettieren hatte, musste er in einem Vergleichstest gegen einen geübten Pipettierer aus Zuchners Team antreten. Einen signifikanten Unterschied stellte die Gruppe dabei nicht fest.

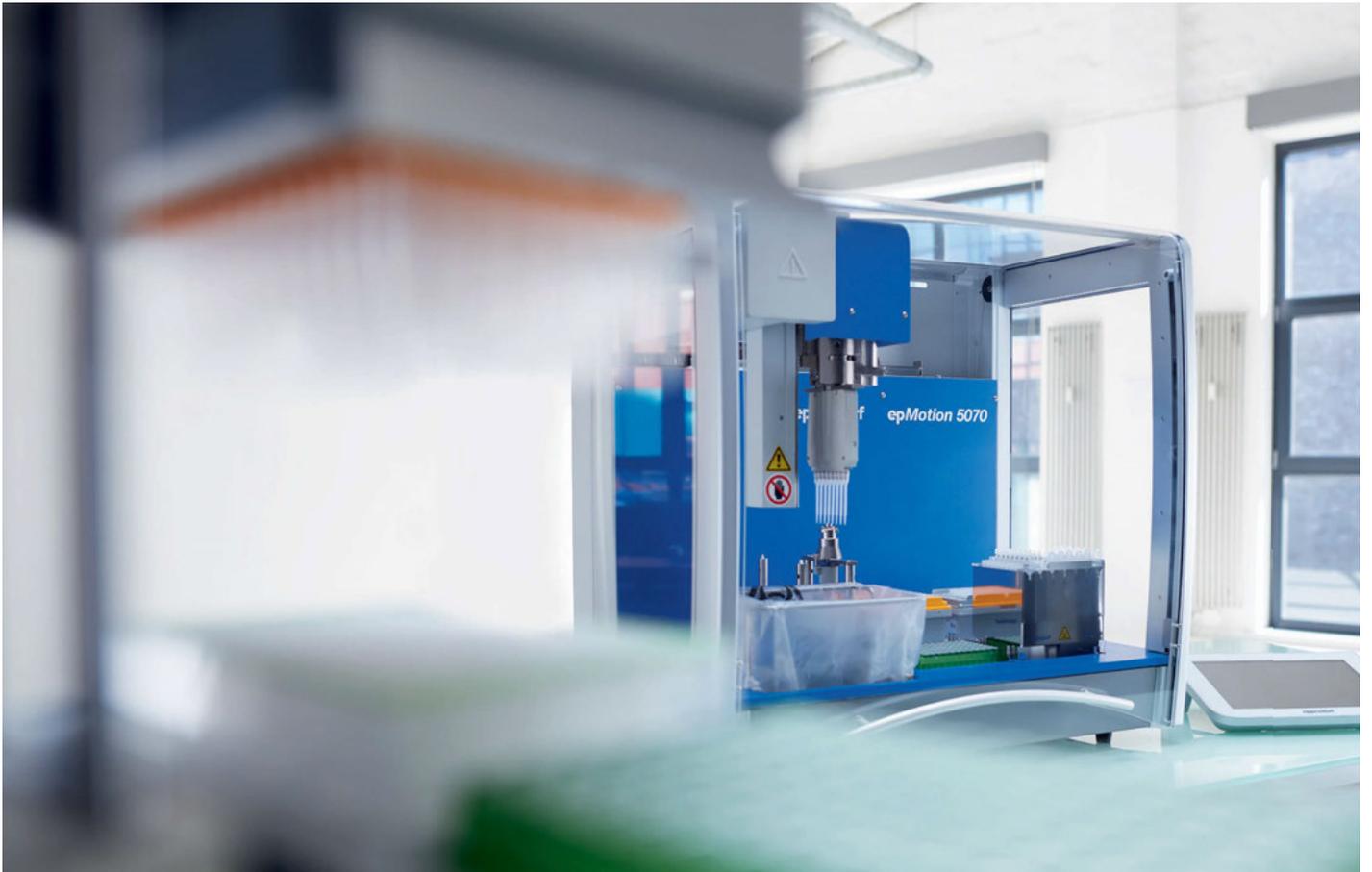
## Nicht besonders kooperativ

Ein bisschen aufpassen muss man mit Zuchners Roboterarm natürlich schon. Er ist kein kollaborativer Roboter, der mit seinen humanen Kollegen Hand in Hand arbeitet und stoppt, wenn ihm jemand zu nahe kommt. Zuchners Team hat ihn deshalb in einer Sterilbank installiert, in der er ungestört den ganzen Tag pipettieren kann.

Harald Zähringer

# Automatische Liquid-Handler und Dispenser

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	GENAUIGKEIT PRÄZISION	VOLUMEN-BEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>ADS Biotec</b> Kontakt: Joachim Fischer Tel. +49 1729526465 jfischer@adsbiotec.com	Hanabi Metaphase Chromosome Harvester	Genauigkeit G): 100% Präzision (P): 3%	0,1–10 ml	Vollautomatischer Metaphasen-Chromosomen-Harvester   Probenkapazität: 16, 24 oder 64   LIS-Integration	Auf Anfrage
	Hanabi Metaphase Chromosome Spreader	--	Probe: 0,2–0,4 ml	10 Proben, Kapazität für 20 Objektträger   Strichcode-gesteuert, um Probenverwechslung zu vermeiden   20 Minuten Bearbeitungszeit	Auf Anfrage
	Hanabi Metaphase Staining System	--	20 Proben in 30 min (inkl. Alterung)	Kontinuierlicher Lademodus   Probenrückverfolgbarkeit   Inklusive UV-Alterung	Auf Anfrage
<b>Agilent</b> Waldbronn www.agilent.com Kontakt: Tel. +49 7243 602 0 biosupport@agilent.com	BioTek MultiFlo FX Multimode Dispenser	Genauigkeit: 1 µl ±5%, 5 µl ±2,0%, 10 µl ±2,0% Präzision: 1 µl ≤5%, 5 µl ≤2,5%, 10 µl ≤2,0%	1 µl-Kassette: 1–50 µl; 5 µl: 5–2.500 µl; 10 µl: 10–3.000 µl	Platzsparend, 4 Dispenser in einem Gerät (2 peristaltische und 2 Kolbenpumpen)   RAD-Technologie für das Dispensieren in ausgewählte einzelne Wells   Optionales Streifenwasch-Modul für zusätzliche Funktionalität	Auf Anfrage
	BioTek EL406 Washer Dispenser	<i>Kolbenpumpe</i> Genauigkeit: 5 µl ± 1 µl, 20 µl ± 1 µl; 100 µl ± 1% Präzision: 5 µl ≤5% CV 20 µl ≤2,5% CV 100 µl ≤1% CV	Kolbenpumpe 3–3.000 µl/Well	Platzsparend, drei Dispenser (1 peristaltische und 2 Kolbenpumpen) und ein Washer in einem Gerät   96-Well-Wasch-Modul für zusätzliche Funktionalität (Automation von ELISA, Zell- und Bead-basierten Assays)   Integrierte Ultraschallreinigung für den Washer	Auf Anfrage
<b>Analytik Jena</b> Jena www.analytik-jena.com Kontakt: Tel. +49 3641 77 7444	CyBio Felix Choice Head (1-, 8-, 12-, 16- & 24-Kanal, 1–50 µl)	Präzision: 3–10 µl CV ≤ 3% 10–50 µl CV ≤ 2%	1–1.000 µl	Vollautomatisches Liquid-Handling, 1, 8, 12, 16, 24, 96, 384 Kanäle   Geeignet für Anwendungen in allen Formaten (Spalten-, Reihen- und einkanaliges Arbeiten)   Als Stand-Alone-System oder optional für Laminar Flow Hood und Integration   Einfach austauschbare Pipettierköpfe, automatischer Spitzen-/Adapterwechsel   Kompaktes Design mit 12 Deckpositionen in zwei Ebenen	Auf Anfrage
	Choice Head (1-, 8- und 12 Kanal, 10–1.000 µl)	25–100 µl CV ≤ 3% 100–1.000 µl CV ≤ 2%	1–1.000 µl		
	Head R 96/60 µl & Head R 384/60 µl	3–5 µl CV ≤ 2% 5–60 µl CV ≤ 1%	1–60 µl		
	Head R 96/250 µl	10–25 µl CV ≤ 2% 25–250 µl CV ≤ 1%	5–250 µl		
	Head R 96/1.000 µl	25–100 µl CV ≤ 2% 100–1.000 µl CV ≤ 1%	10–1.000 µl		
	CyBio SELMA Head 96/25 µl und Head 384/25 µl	Präzision: 2–5 µl ≤ 2% CV 5–25 µl ≤ 1% CV	0,5–25 µl	Schnelles und präzises Bearbeiten von 96- und 384-Well-Mikroplatten ohne Programmierung   Leichter und schneller Spitzenwechsel (manuell) durch fertig konfektionierte CyBio-TipTrays   Fehlerfreie und reproduzierbare Ergebnisse mit 96 oder 384 parallel arbeitenden Kolben und bewährtem Spitzendichtungsprinzip   Speicherfunktion und automatische Verwendung von Höhen und Liquid-Handling-Parametern	Auf Anfrage
	Head 96/60 µl und Head 384/60 µl	3–5 µl CV ≤ 2% 5–60 µl CV ≤ 1%	1–60 µl		
	Head 96/250 µl	10–25 µl CV ≤ 2% 25–250 µl CV ≤ 1%	5–250 µl		
	Head 96/1.000 µl	25–100 µl CV ≤ 2% 100–1.000 µl CV ≤ 1%	10–1.000 µl		
	CyBio Well vario Head 96/25 µl und Head 384/25 µl	Präzision: 2–5 µl ≤ 2% CV 5–25 µl ≤ 1% CV	0,5–25 µl		
Head 96/60 µl und Head 384/60 µl	3–5 µl CV ≤ 2% 5–60 µl CV ≤ 1%	1–60 µl	Simultanes Pipettiersystem mit 96, 384 und 1.536 parallel arbeitenden Kanälen   Umfangreicher Volumenbereich mit verschiedenen austauschbaren Pipettierköpfen   Integrierbare Stacker-Systeme für Hochdurchsatzanwendungen   Leichter und schneller Spitzenwechsel (manuell) durch fertig konfektionierte CyBio-TipTrays   Fortschrittliche Kapillartechnologie für zuverlässiges Pipettieren im Nanoliter-Bereich	Auf Anfrage	
Head 96/250 µl	10–25 µl CV ≤ 2% 25–250 µl CV ≤ 1%	5–250 µl			
Head 1.536/8 µl	1–5 µl CV ≤ 3% 5 µl CV ≤ 2%	0,1–8 µl			
Kapillarkopf für 50, 100, 250 und 500 nl Keramikkapillare in 96-/384-Magazinen		50, 100, 250 und 500 nl			



# Increase Flexibility

## Mehr Präzision und Reproduzierbarkeit für Ihre PCR und Normalisierungen

Unser kompakter Pipettierroboter epMotion® 5070 ist Ihr flexibler Begleiter für alle PCR Anwendungen. Er ist einfach zu bedienen, führt zu einer höheren Reproduzierbarkeit, weniger Arbeitsbelastung und mehr Zeit für andere Arbeiten im Labor. Automatisieren Sie Ihre PCR Anwendungen mit der epMotion 5070!

- > Ideal geeignet für PCR und qPCR, zum Aliquotieren, Cherry-Picking und zur Normalisierung
- > Unterstützung von Platten, Gefäßstreifen und Einzelgefäßen
- > Maximale Produktivität auf kleinster Stellfläche
- > Methodenprogrammierung und Anpassung innerhalb von Minuten



[www.eppendorf.com/automation](http://www.eppendorf.com/automation)

Eppendorf®, the Eppendorf Brand Design and epMotion® are registered trademarks of Eppendorf SE, Germany. All rights reserved, including graphics and images. Copyright © 2022 by Eppendorf SE.



## Automatische Liquid-Handler und Dispenser

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GENAUIGKEIT PRÄZISION	VOLUMEN- BEREICH	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Beckman Coulter</b> Nyon, Schweiz www.beckman.com Kontakt: Antonia Konzwald Tel. +49 2151 333729 akonzwald@beckman.com	Biomek i7 Automated Workstation	Genauigkeit und Präzision abhängig von der Gerätekonfiguration (Biomek i-Series Pipetting Performance Capabilities)	Probenvolumen 0,5–1.000 µl (Mehrkanal-Kopf (96/384)) und 0,5–5.000 µl (Span-8)	Hoher Durchsatz, 45 Deckpositionen, multiple Wahlmöglichkeiten zwischen Mehrkanalkopf (96/384) und Span-8-Pipettieren   Zwei unabhängige, um 360° rotierende Greifer mit versetzten Fingern   On-Board-Kameras zur Videoaufzeichnung und Live-Service (optional), Orbital Shaker, Peltiers und Tip-Washing, Barcode-Reading, On-Deck-Thermocycler (optional)	Auf Anfrage – abhängig von Gerätekonfiguration
	Biomek i5 Automated Workstation	s.o.	s.o.	Mittlerer bis hoher Durchsatz, 25 Deckpositionen   Multi-Kanal-Kopf (96/384) oder Span-8-Pipettierer mit unabhängigen, um 360° rotierendem Greifer mit versetzten Fingern   On-Board-Kameras zur Videoaufzeichnung und Live-Service (optional), Orbital Shaker und 96-Kanal-Tip-Washing, Barcode-Reading, On-Deck-Thermocycler (optional)	Auf Anfrage
	Biomek NGenius Next Generation Library Prep System	--	Probenvolumen 1–1.000 µl	Flexibler, einfach zu bedienender Pipettierroboter für die NGS-Bibliotheksvorbereitung   Verarbeitet bis zu 24 Proben auf einmal   Vielfältige demonstrierte Anwendungen	Auf Anfrage
	Echo 650 Series Acoustic Liquid Handler	Transfergenauigkeit <10% Abweichung vom Zielvolumen; Übertragungspräzision <8% CV (außer bei der Flüssigkeitsklasse für Proteinkristallographie)	Tropfenvolumen: 2,5 nl Volumentransferbereich 2,5 nl–5 µl (abhängig v. Flüssigkeitstyp, Assay und Quellplatte)	Ideal für Anwendungen mit hohem Durchsatz   Ermöglicht den Transfer von nur 2,5 nl aus 384er- und 1.536er-Mikrotiterplatten   Upgrade-Pakete verfügbar, die die Anwendung von Echo-qualifizierten Probenröhrchen ermöglichen	Auf Anfrage
	Echo 525 Series Acoustic Liquid Handler	Genauigkeit: <10 % Abweichung vom Sollvolumen Präzision: <8 % VK	Tropfenvolumen: 25 nl Volumentransferbereich 25 nl–5 µl (von einem Well zu einem anderen)	Schnelles akustisches Pipettieren, speziell für den Transfer von biochemischen und genomischen Reagenzien   Hochpräzise und genaue Transfers bei kleinen Volumina ermöglichen die Miniaturisierung von Assays   Echo-Softwareanwendungen ermöglichen die Erstellung komplexer Protokolle	Auf Anfrage
<b>Berner International</b> Elmshorn www.berner-safety.de Kontakt: Frank Fritsch Tel. +49 4121 4356 33 f.fritsch@berner-safety.de	claire lh Sicherheitswerkbank mit integrierter Liquid-Handling-Station	<i>Bezogen auf Nennvolumen: 1-Kanal</i> 1–50 µl: R ≤ ±1,8%, VK ≤ ±0,8%, 10–200 µl: R ≤ ±1,0%, VK ≤ ±0,3%, 40–1.000 µl: R ≤ ±1,0%, VK ≤ ±0,2% <i>Nennvolumen: 8-Kanal</i> 1–50 µl: R ≤ ±1,8%, VK ≤ ±1,0%; 20–300 µl: R ≤ ±1,2%, VK ≤ ±0,4%, 40–1.000µl: R ≤ ±1,2%, VK ≤ ±0,3%	1–1.000 µl  1-Kanal Liquid Ends: 1–50 µl, 10–200 µl, 40–1.000 µl  8-Kanal Liquid Ends: 1–50 µl, 20–300 µl, 40–1.000 µl	Komplettsystem aus Sicherheitswerkbank der Klasse 2 nach DIN EN 12469 mit in die Arbeitsfläche integrierter Liquid-Handling-Station von Brand   Einheit mit geprüftem Personen- und Produktschutz für höchste Sicherheit   Außenabmessungen (BxHxT): 13,52 x 20,08–22,77 x 8,15 cm   Liquid-Handling-Station mit 7 freien SLAS-Arbeitsplätzen und einer zusätzlichen Position für die Waste Box   Umfangreiches Zubehör wie Adapter, Heizschüttler und leistungsstarke Cooling Blocks erhältlich   Inklusive leistungsfähiger intuitiver Software	Ab 44.000,- 756,- (1-Kanal-Liquid-Ends)  1.080,- bis 1.385,- (8-Kanal-Liquid-Ends)
<b>Berthold Technologies</b> <b>Bad Wildbad</b> www.berthold.com Kontakt: Tel. +49 7081 177 0 bio@berthold.com	Zoom HT LB 920 Plate-Coating-System	<i>Waschkopf / Genauigkeit:</i> 50–300 µl ±2% typisch Präz.: 200 µl ≤ 2,5% CV 100 µl ≤ 3% CV 50 µl ≤ 4,5% CV <i>Dispenser / Genauigkeit:</i> 100 µl ≤ 1% Präz.: 200 µl ≤ 1% CV 50 µl ≤ 3% CV 10 µl ≤ 5% CV	Washer: 5–300 µl pro Zyklus (max. 99 Zyklen) Dispenser: 5–300 µl	Extrem schnelles Waschen und Dispensieren ermöglicht die Verarbeitung von bis zu 250 Mikrotiterplatten pro Stunde (typisch)   Das Dispensmodul besitzt ein geringes Tot- und Priming-Volumen   Ein einziger Waschkopf sowohl für 96- wie auch 384-Well-Platten   3D-Positionierung der Aspirationsnadeln   Integrierter Stacker mit 30-Platten-Magazin und automatischem Umschalten für bis zu vier Waschpuffer bzw. Reagenzien   Restvolumina der Waschflüssigkeit von weniger als 2 µl/Well (typisch)	Auf Anfrage
	Crocodile LB 925 5-in-one ELISA miniWorkstation	<i>Dispenser</i> Genauigkeit: 100 µl < 5% Präzision: 100 µl < 2% CV	Washer: 25–1.000 µl Dispenser: 10–2.000 µl	Kombiniert fünf Funktionen in einem Gerät (Waschen, Schütteln, Dispensieren, Inkubieren, Absorbance-Messung)   Das System ist vorinstalliert und innerhalb weniger Minuten einsatzbereit   Die benutzerfreundliche Software lässt sich leicht an jedes 96-Well-Assay anpassen   Verzichtet weitgehend auf bewegliche Teile, wartungsfreundliches Design   265 mm breit: System passt in jede Laborumgebung	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	GENAUIGKEIT PRÄZISION	VOLUMEN-BEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Berthold Technologies (Fortsetzung)</b> Kontakt siehe Seite 62	Crocodile LB 925 4-in-one ELISA miniWorkstation	Dispenser Genauigkeit: 100 µl < 5% Präzision: 100 µl < 2% CV	Washer: 25–1.000 µl Dispenser: 10–2.000 µl	Kombiniert vier Funktionen in einem Gerät (Waschen, Schütteln, Dispensieren, Inkubieren)   Das System ist vorinstalliert und innerhalb weniger Minuten einsatzbereit   Die benutzerfreundliche Software lässt sich leicht an jedes 96-Well-Assay anpassen   Verzichtet weitgehend auf bewegliche Teile, wartungsfreundliches Design   Kompakte Bauweise: Mit einer Breite von 26,5 cm passt das System in jede Laborumgebung	Auf Anfrage
<b>BioFluidix</b> Freiburg www.biofluidix.com Kontakt: Tel. +49 761 4589380 info@biofluidix.com	PipeJet Nanodispenser Kit	Genauigkeit: < 10% Präzision: < 3%, typisch <1%	2–70 nl (Einzel- tropfenvolumen)	Starterpaket zur Nanoliterdosierung   Integrierbar in experimentelle Aufbauten oder BioSpot Arc   Erschwinglich für Forschung und Industrie	Auf Anfrage
	BioSpot Arc	Genauigkeit: < 5% Präzision: < 3%, typisch <1%	2–70 nl (Einzel- tropfenvolumen; weitere Volumina auf Anfrage)	Einstiegsgerät für die Entwicklung von automatisierten Dosierabläufen   Prozesskontrolle durch Kamerasysteme   Vielfältige Anwendung in Forschung und R&D	Auf Anfrage
	BioSpot Custom	Genauigkeit: < 5% Präzision: < 3%, typisch <1%	2–70 nl (Einzel- tropfenvolumen; weitere Volumina auf Anfrage)	Automatisierungsplattform für Life Science, Diagnostik- und Pharmabranche   Flexible Konfiguration je nach Kundenanforderung möglich   Integrierbar in Automatisierungsumgebung und Produktionslinien	Auf Anfrage
	AllDrop	Genauigkeit: < 5% Präzision: < 3%, typisch <1%	8–70 nl (Einzel- tropfenvolumen)	OEM-Druckkopf für höchste Ansprüche in Diagnostik, Pharma- und Medizinbranche   Rückverfolgbarkeit und Dokumentation sämtlicher Prozessparameter von Produktionsläufen   Höchste Wiederholgenauigkeit durch konstante Überwachung und Nachregulierung des Tropfenvolumens mittels Kamerasystem	Auf Anfrage



Ein einfaches Tool für eine komplizierte Aufgabe

# NORMALISIERUNG

Ein Kinderspiel mit dem Pipettierroboter ASSIST PLUS und dem Einkanal-Modul D-ONE



**NEU**



D-ONE - Einkanal-Pipettiermodul



VIAFLO - Elektronische Pipetten



VOYAGER - Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

**INTEGRA**  
integra-biosciences.com

## Automatische Liquid-Handler und Dispenser

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GENAUIGKEIT PRÄZISION	VOLUMEN- BEREICH	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Brand</b> Werthem www.brand.de <b>Kontakt:</b> Antonio Romaguera Tel. +49 9342 808 0 antonio.romaguera@brand.de	Liquid Handling Station und Liquid Handling Station flow	<i>Bezogen auf Nennvolumen / 1-Kanal:</i> 1–50 µl: R ≤ ±1,8%, VK ≤ ±0,8% 10–200 µl: R ≤ ±1,0%, VK ≤ ±0,3% 40–1.000 µl: R ≤ ±1,0%, VK ≤ ±0,2% <i>8-Kanal:</i> 1–50 µl: R ≤ ±1,8%, VK ≤ ±1,0% 20–300 µl: R ≤ ±1,2%, VK ≤ ±0,4% 40–1.000 µl: R ≤ ±1,2%, VK ≤ ±0,3%	1–1.000 µl 1-Kanal-Liquid-Ends: 1–50 µl 10–20 µl 40–1.000 µl  8-Kanal-Liquid-Ends: 1–50 µl 20–300 µl 40–1.000 µl	Sehr kompakte Bauweise (60,0 x 49,0 x 50,0 cm) bei sieben freien SLAS-Arbeitsplätzen und einer zusätzlichen Position für die Waste Box   Umfangreiches Zubehör wie Adapter, Heizschüttler und leistungsstarke Cooling Blocks   Inklusive leistungsfähiger intuitiver Software, um Methoden für ein sehr breites Applikationsspektrum ohne Programmierkenntnisse erstellen zu können  Abmessungen: 59,5 x 51,5 x 66,2 cm   Wie Liquid-Handling-Station ergänzt durch FlowBox, die dem Probenschutz dient   Angesaugte Raumluft wird über HEPA-Filter H14 filtriert, um partikelfrei arbeiten zu können; Anforderungen der ISO 14644. 1 (Klasse 5) werden eingehalten	Auf Anfrage  756,- (1-Kanal-Liquid-Ends)  1.080,- bis 1.385,- (8-Kanal)
	<b>Cytana</b> Freiburg www.cytana.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 761 21632000 info@cytena.com	C.WASH	300 µl < 2% 50 µl < 5%	5–300 µl	Kontaktfreies Dispensieren   Flüssigkeitsentfernung mit <0,1 µl Restvolumen   Flexible und benutzerdefinierte Protokolle
<b>Dunn Labortechnik</b> Asbach www.dunnlab.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2683 430 94 info@dunnlab.de  <i>Hersteller:</i> Art Robbins Instruments	Scorpion	CV unter 5 %	1 Kanal 0,001–1 ml	Extrem präzise Bewegungen mit einer Geschwindigkeit von bis zu 2 m/s   6 Positionen für Pipettenspitzen, Rührchen verschiedener Größen und Platten im SLAS/ANSI-Format   Möglichkeit, mehrere Platten mit unterschiedlichem pH-Wert, verschiedenen Additiven und Konzentrationen anzusetzen	Auf Anfrage
	Scorpion für die Chemie	CV unter 5 %	1 Kanal 0,001–1 ml	Der geschlossene Raum des Systems kann mit Gas befüllt werden, um eine reaktionsträge Umgebung zu erzeugen   Das Design des Pipettierkopfs erlaubt die Verwendung nahezu jeden Rührchen- oder Plattenformats   Der Einzelkanal-Kopf des Gerätes sowie optimierte Dispensierwege gestatten die Arbeit mit vielen verschiedenen Lösungen	Auf Anfrage
	Gryphon Crystal Gryphon Gryphon LCP Crystal Gryphon LCP	CV unter 5 %	1 x 96er-Spritzen- dispenser (0,1–100 µl) + opt. 1–3 Kanäle Nano-Dispenser (0,05–50 µl) + opt. 1-Kanal-LCP-Modul (0,025–2 µl)	Modularer Aufbau für individuelle Konfigurationen, ein Nano- oder LCP-Modul kann jederzeit hinzugefügt werden   Der „All-In-One“-Gryphon ermöglicht Screen- und Protein-Tropfensetzung in einem Protokoll   Keine Verbrauchsmaterialien	Auf Anfrage
	Crystal Phoenix	CV unter 5 %	1 x 96er-Spritzen- dispenser (0,1–100 µl) + opt. 1–4 Kanäle Nano-Dispenser (0,05–50 µl)	9 Assay-Positionen: 6 Positionen für Ausgangs- oder Ziel-Platten, 2 Positionen für Reagenzien, 1 Waschstation   Ansetzen von „Sitting drop“, „Hanging drop“ und Mikrobath-Reaktionen   Keine Verbrauchsmaterialien	Auf Anfrage
	Phoenix für die Chemie	CV unter 5 %	1 x 96er-Spritzen- dispenser (0,1–100 ml)	Ideal für Arbeiten mit organischen Lösungen wie Methylisobutylketon & Butylacetat   96-Kanal-Nadelkopf kompatibel mit allen gängigen Chemikalien   Kapazität für 6 Deep-Well-Blöcke und/oder Rührchenständer und 3 Waschpositionen	Auf Anfrage
	Cobra	300 nl bis 1 µl CV > 7 %, ab 1 µl CV > 4 %	1 oder 4 Kanäle 300 nl – 5 ml	Ideal für PCR-Master-Mix-Herstellung, biochemische Assays und Arzneimittelforschung   Dispension von Zellen in Terasaki-Platten (nur 1-Kanal-Cobra)   Verschiedene Modi in einem Durchgang möglich	Auf Anfrage
<b>Eppendorf Vertrieb</b> Wesseling-Berzdorf www.eppendorf.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2232 4180 vertrieb@eppendorf.de	epMotion 96	Messabweichungen: <i>zufällig:</i> 1 µl, 5 µl ≤ 3% <i>systematisch:</i> 1 µl, 5 µl ± 2%	0,5–300 µl	Pipettiert eine 96-Well-Platte in einem Arbeitsgang   Bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse	Je Modell 17.200,- bis 18.740,-
	epMotion 96xl	Messabweichungen: <i>zufällig:</i> 5 µl, 10 µl ≤ 3% <i>systematisch:</i> 5 µl, 10 µl ± 2%	0,5–1.000 µl	Pipettiert eine 96-Well-Platte in einem Arbeitsgang   Bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse	Je Modell 17.610,- bis 19.480,-

## Produktübersicht

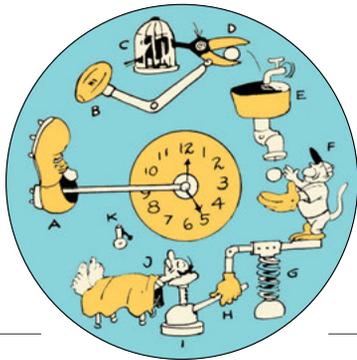
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GENAUIGKEIT PRÄZISION	VOLUMEN- BEREICH	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Eppendorf (Fortsetzung)</b> Kontakt siehe Seite 64	epMotion 5070 family	Messabweichungen: <i>zufällig</i> : 1 µl ≤3%, 25 µl ≤0,6%, 50 µl ≤0,4%, 150 µl ≤0,4%, 1.000 µl ≤0,15% / <i>systematisch</i> : 1 µl ±5%, 25 µl ±1,5%, 50 µl ±1,2%, 50 µl ±1,2%, 150 µl ±1%, 1.000 µl ±0,7%	0,2–1.000 µl	Kompaktes System mit 4 Deckpositionen   Sehr kleine Stellfläche, für niedrigen bis mittleren Durchsatz   Pipetting- und Multidispense-Modus mit vielen Einstellungsmöglichkeiten, Einkanal und 8-Kanal einzeln oder in Kombination   Zubehör für verschiedenste Anwendungen erhältlich	Auf Anfrage
	epMotion 5073 family	s.o.	0,2–1.000 µl	Automatisches System, speziell geeignet für PCR- & qPCR-Setup, Nukleinsäureextraktion und Erstellen von NGS-Bibliotheken   Kleine Stellfläche, für mittleren Durchsatz   Pipetting- und Multidispense-Modus mit vielen Einstellungsmöglichkeiten, Einkanal und 8-Kanal einzeln oder in Kombination   Mit integriertem Thermomixer oder Thermomodul erhältlich, Zubehör für verschiedene Anwendungen	Auf Anfrage
	epMotion 5075 family	s.o.	0,2–1.000 µl	Automatisches Liquid-Handling-System, etwa für das Erstellen von NGS-Bibliotheken und die Nukleinsäureextraktion   Mittlere Stellfläche, für mittleren bis hohen Durchsatz   Pipetting- und Multidispense-Modus mit vielen Einstellungsmöglichkeiten, Einkanal und 8-Kanal einzeln oder in Kombination   Mit integriertem Thermomixer und/oder Vakuumeinheit und/oder bis zu drei Thermomodulen erhältlich, Zubehör für verschiedene Anwendungen	Auf Anfrage
<b>Flow Robotics</b> Kopenhagen, Dänemark www.flow-robotics.com <b>Kontakt:</b> Tel. +45 4018 5935 info@flow-robotics.com	flowbot ONE	Pipettenmodule sind nach ISO 8655 kalibriert	1, 4 oder 8 Kanäle (2 Module im Gerät – austauschbar) 1–20 µl 2–200 µl 10–1.000 µl	Einfaches, flexibles und automatisiertes Liquid Handling für jedes Labor   Intuitive Browser-basierte Benutzeroberfläche, unabhängig vom Betriebssystem   Computer-Vision-Technologie und Liquid-Level-Detektion ermöglichen eine schnelle Versuchsplanung und -validierung	Ab 33.000,-
<b>Formulatrix</b> Bedford (USA) www.formulatrix.com <b>Kontakt:</b> Tel. +1 781 788 0228 info@formulatrix.com	Mantis Liquid Dispenser	Genauigkeit: +/- 10% 100 nl: < 3% CV	100 nl – unendlich	Sehr kleines Totvolumen   Robuste & zuverlässige Diaphragmapumpe garantiert reproduzierbare Ergebnisse   Kompaktes, einfach zu bedienendes Gerät, intuitive Software	Auf Anfrage
	Tempest Liquid Dispenser	Genauigkeit: +/- 8% 200 nl: < 5% CV	200 nl – unendlich	Füllen von Platten im Hochdurchsatz, einfach zu nutzende UI   Für Automation geeignet, im Stand-alone-Betrieb oder mit Plattenstacker   Robuste und zuverlässige Diaphragmapumpe garantiert reproduzierbare Ergebnisse	Auf Anfrage
	F.A.S.T. Positive-Displacement Sample Transfer	100 nl: < 5% CV	100 nl – 13 µl per Transfer	Sehr schneller Transfer von Platte-zu-Platte mit 96-Kanal-Pipettierkopf   Platten kopieren, Verdünnungsserien, Cherry-picking, Normalisierung etc.   Positiv-Displacement-Spitzen garantieren hohe Präzision und Genauigkeit	Auf Anfrage
	FLO i8 Liquid Handler	500 nl: < 10% CV	0,5–1.000 µl per Transfer	Einfach zu bedienende Software   Variable Kanalweiten erleichtern Arbeit mit Tubes & unterschiedlichen Plattenformaten   Sensoren erkennen Laborutensilien, detektieren Flüssigkeitsstände und optimieren Transfer der Flüssigkeiten	Auf Anfrage
<b>Gilson International</b> Berlin www.gilson.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 30 657 638 12 sales-de@gilson.com	Pipetmax	--	1–1.200 µl	Effiziente Verarbeitung von Proben im Hochdurchsatz   Verbesserte Genauigkeit, Reproduzierbarkeit und Konsistenz der verarbeiteten Proben   In Labortischgröße erhältlich, passt problemlos in jedes Labor	Auf Anfrage
<b>HB Instruments</b> Köln www.h-net.com <b>Kontakt:</b> Marcus Rothe Tel. +49 221 502 94680 instruments@h-net.com	ePrep	1% relative Standardabweichung	1 µl – 10 ml	Liquid Handler zur vollautomatischen Probenvorbereitung für analytische Instrumente (z.B. HPLC, LC-MS) verschiedener Hersteller   Roboter wechselt automatisch sieben analytische Spritzen und einen Gripper   Anpassbare Konfiguration für spezielle Anforderung und automatische Labwareerkennung für Racks, Adapterplatten, Vortex-Mixer, µSPE-Racks, Filter-Racks und Spritzen	Auf Anfrage
	digiVOL	1% relative Standardabweichung	0,1 µl – 5 ml	Digitaler Dispenser, der eine analytische Spritze kontrolliert   Ideal für organische Lösungen (Verdünnungen, Filtrierung oder SPE)   Sieben analytische Spritzen verfügbar	Auf Anfrage

## Automatische Liquid-Handler und Dispenser

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GENAUIGKEIT PRÄZISION	VOLUMEN- BEREICH	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>HighRes Biosolutions</b> Beverly (USA) www.highresbio.com Kontakt: Andreas Niewöhner Tel. +49 173 3879613 aniewoehner@highresbio.com	Prime – automatischer Liquid-Handler	384 MC: 1–70 µl 4% CV, 3,5 µl 2% CV 96 MC: 1–220 µl 5% CV 5 µl 2% CV 5–1.000 µl 4% CV 10 µl 3% CV	96 tip: 0,5–1.000 µl 384 tip: 0,5–70 µl	Platzsparendes, vertikales Design mit integriertem Platten- und Spitzenlager sowie kollaborativem Roboterarm   Automatisierter Kopftausch und parallele Plattenverarbeitung für Workflows mit hohem Durchsatz   Benutzerfreundlich und flexibel mit intuitiver Software und anpassungsfähiger Plattform, die alleine arbeiten oder in ein größeres System integriert werden kann	Auf Anfrage
<b>HTI Automation</b> Ebersberg www.hti-automation.com Kontakt: Tel. +49 8092 2092 0 info@hti-automation.com	X-TubeProcessor_ Smart	--	50 – >2.000 µl	Desktop-Automatisierungslösung zum Verschrauben, Dispensieren und Etikettieren von Mikroschraubröhrchen   Die Dispensierung erfolgt mit Peristaltikpumpen	Ab 59.000,- (je nach Ausstattung)
	X-TubeProcessor_ Flex_PP	--	50 – >2.000 µl	s.o.	Ab 110.000,-
	X-TubeProcessor_ Flex_AP	--	2–1.000 µl	Stand-alone-Lösung Automatisierungslösung zum Verschrauben, Dispensieren und Etikettieren von Mikroschraubröhrchen   Dispensierung mit Air-Displacement-Pumpen	Ab 115.000,-
<b>Integra Biosciences</b> Zizers (Schweiz) www.integra-biosciences.com Kontakt: Tel. +41 81 286 95 55 info@integra-biosciences.com	Assist	Je nach Pipette oder Pipettiermodul	Je nach Pipette oder Pipettier- modul	Optimale Eintauchtiefe der Spitzen   Kontrollierte Pipettiergeschwindigkeiten   Präzise Positionierung der Spitzen in den Wells	Auf Anfrage
	Assist plus	Je nach Pipette oder Pipettiermodul	Je nach Pipette oder Pipettier- modul	Optimale Eintauchtiefe der Spitzen   Kontrollierte Pipettiergeschwindigkeiten   Präzise Positionierung der Spitzen in den Wells	Auf Anfrage
<b>Knauer</b> Wissenschaftliche Geräte Berlin www.knauer.net Kontakt: Tel. +49 30 809727 0 sales@knauer.net	Analytical Liquid Handler LH 8.1	Gen.: <i>Spritzenabhängig</i> P.: Full loop: 0,1% RSD   <i>Sandwich-Injektion</i> 0,15% RSD	Injektion 0,1–500 µl	„Zero-sample-loss“-Injektion   Gekühltes Probenabteil für große Probenzahl: bis zu 12 Well-Platten oder 576 Standard-Probengläschen   Leicht zu bedienende Software-Integration	20.000,- bis 40.000,- (abh. v. Zahl der Module)
	Preparative Liquid Handler LH 2.1	--	Injektion bis 60 ml	Vielseitig zur Fraktionierung & Injektion in der Aufreinigung   Arbeitsfläche für Proben/Fractionen: 75,0 x 30,0 cm   Bis zu 1.440 Proben auf 96er-Mikrotiter-Platten oder 810 Standard-2-ml-Gefäße; weitere Gefäßtypen   Flexible Anordnung von Proben und Fraktionen durch Teaching-Funktion	44.000,-
<b>Lambda CZ</b> Brno www.lambda-instruments.com Kontakt: Herr Lehky Tel. +41 44 4502071, sales@ lambda-instruments.com	Dosierpumpe Lambda Megaflow mit Fußschalter	Genauigkeit: ± 1% Wiederholbarkeit: ± 0,2 % (Elektronik)	0 – ∞ (Durch- satz: 0,06 ml/min – 60 l/h)	Programmierbare Dosierpumpe   Autoklavierbare Schläuche   Ideal für Verdünnungsreihen-Vorlagen	Ab 3.307,-
	Lambda Omnicoll mit Schlauch- pumpe	Genauigkeit: ± 1% Wiederholbarkeit: ± 0,2 % (Elektronik)	Durchfluss: 0,0002 ml/min – 60 l/h	Programmierbares Liquid-Handling-Prozesssystem mit frei wählbarer Anzahl Portionen und Füllvolumen   Gleichzeitiges Sammeln von mehreren Kanälen möglich, Sammelkapazität einfach erweiterbar	Ab 6.501,-
<b>M2-Automation</b> Berlin www.m2-automation.de Kontakt: Martin Mueller Tel. +49 30 85611939 0 info@m2-automation.de	instrument- ONE-600	Achsen-Auflösung: 1 µm   Wiederholgenauigkeit: ± 3 µm	1 Kanal/Piezo- angetriebener Mikro-Dispenser: 20 pl – 50 µl M2-Mikro-Dispen- ser: 10 nl – 1 ml Kontakt-PIN-Spot- ting: 300 pl	Druckbereich von 320–500 mm   2D- oder 3D-Tropfen-erkennung   Intuitive Benutzersoftware InDot (Pattern-Designer, QC etc.)	Abhängig von gewähl- ten Optionen
	instrument- ONE-1200			Druckbereich von 920–1.100 mm   2D- oder 3D-Tropfen-erkennung   Hochdurchsatz On-the-Fly-Spotting	Abhängig von gewähl- ten Optionen
	instrument- TWO-300P	Achsen-Auflösung: 1 µm   Wiederhol- genauigkeit: ± 5µm	s.o.	Druckbereich von 150–180 mm   Kontakt- und Kontakt- freies Dispensieren   Kompatibel mit unterschiedlichen Target-Haltern	Abhängig von gewähl- ten Optionen
<b>Qiagen</b> Hilden www.qiagen.com Kontakt: Tel. +49 2103 290 Orders-de@qiagen.com	QIAgility	G: 1 µl: ± 10%, 2 µl: ± 5%, 5–200 µl: ±1% P: 1 µl: max. 10% CV, 2 µl: max. 5% CV, 5–200 µl: max. 1% CV	1–200 µl	Kompakter Liquid-Handler für automatische Probenvorbereitung von Endpunkt-PCR-, qPCR- und dPCR-Experimenten   Einfach zu bedienende Software mit Schritt-für-Schritt-Anleitungen   Unterstützung von allen gängigen PCR-Tubes und Platten, inklusive QIAcuity-Nanoplates	Auf Anfrage
<b>Sarstedt</b> Nümbrecht www.sarstedt.com Kontakt: Tel. +49 2293 3050 info@sarstedt.com	Ivaro AP	G: ± 5% P: 1 %	1–1.000 µl	De- und Recapping: vollautomatisiertes Arbeiten aus einer geschlossenen in eine geschlossene Röhre   Vollautomatisierte Bearbeitung der Röhren durch Decappen, Pipettieren, Etikettieren und Recappen   Individuelle Gerätekonfiguration und lange Stand-Alone-Zeiten	Auf Anfrage

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GENAUIGKEIT PRÄZISION	VOLUMEN- BEREICH	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Tecan Deutschland</b> Crailsheim www.tecan.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 79 51 94 170 info-de@tecan.com	Fluent	Abhängig von Pipettierarm, Volumen, Spitzentyp und Flüssigkeit	0,2–5.000 µl	Liquid-Handling-Workstation verfügbar in drei Größen, in Standardkonfiguration oder als frei konfigurierbares System   Flexibilität durch austauschbare Decksegmente und Nachrüstbarkeit   Einfache Bedienung durch Touchscreen-basierte Beladungshilfe und Kamera-basierte Kontrolle der korrekten Beladung	Auf Anfrage
	Freedom EVO	s.o.	0,5–5.000 µl	Liquid-Handling-Workstation verfügbar in drei Größen und mit konfigurierbaren Armen   Standardkonfigurationen für Anwendungen wie z.B. Protein-Aufreinigung oder Bakterien picken   Für einfache sowie komplexe Arbeitsabläufe mit Integration von Drittgeräten wie Reader, Washer etc.	Auf Anfrage
	D300e Digital Dispenser	Abhängig von Volumen und Flüssigkeit	0,11 pl – 10 µl	Schnelles und flexibles Aufsetzen von Dosis-Wirkungskurven für Plattenformate von 12- bis 1.536-Well-Platten im Durchsatz von 1 bis 20 Platten   Verringert DMSO-Toxizität in zellbasierten Assays durch geringes Tropfenvolumen   Einfaches Aufsetzen von Anwendungen wie Synergie-Titration oder Randomisierung	Auf Anfrage
	Resolvex A200 96	Bis zu 2 % CV	50–1.000 µl	Automatisiertes Bearbeiten (Waschen und Elution) von Filterplatten und SPE-Säulen im 96er-Format mittels Überdruck und Dispenser-Modul mit bis zu 11 Lösungsmitteln und Puffern (Integration in Liquid-Handling-Systeme möglich)   Ideal für Festphasenextraktion (SPE) zur Probenvorbereitung, Pufferwechsel bei Proteinen oder Nukleinsäure-Extraktion   Einfache Bedienung durch Voreinstellung von Druckprofilen, Zwischenspülen und Trocknungszeiten	Auf Anfrage
	Resolvex A200 Proteomics	Bis zu 2 % CV	50–1.000 µl	Automatisiertes Bearbeiten von Filterplatten und SPE-Säulen im 96er-Format mittels Überdruck und Dispenser-Modul mit bis zu 11 Lösungsmitteln und Puffern   Integration in Liquid-Handling-Systeme möglich   Ideal für Peptidverdau, SPE für Peptidaufreinigung, Entsalzung   Integrierter HEPA-Filter und Neuausrichtung des Luftstroms reduziert Risiko der Kontamination mit Staubpartikeln und Keratin	Auf Anfrage
<b>Thermo Fisher Scientific</b> Langensfeldbold www.thermofisher.com <b>Kontakt:</b> Tel. +0800 1 536 376 (innerhalb Deutschlands) +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@thermofisher.com	Multidrop Combi Reagenzien-dispenser	<i>Kleine Kassette:</i> Gen: 2 µl: ± 10%, 10 µl: ± 5%, >10 µl: ± 5% Präz.: 0,5 µl: CV ≤ 10%, 2 µl: CV ≤ 5%, 10 µl: CV ≤ 3%, >10 µl: CV ≤ 3% <i>Standardkassette:</i> Genauigk.: 5 µl: ± 3%, 20 µl: ± 2%, 100 µl: ± 1%, >100 µl: ± 1% Präz.: 5 µl: CV ≤ 10%, 20 µl: CV ≤ 1,5%, 100 µl: CV ≤ 1%, >100 µl: CV ≤ 1%	0,5–2.500 µl	Präzises Dispensieren in 6- bis 1.536-Well-Mikrotiterplatten mit 5–50 mm Höhe mit hohem Durchsatz (kompatibel mit automatisierten Systemen) u.a. für die Zellkultur, ELISA und PCR-Assays   Symbolbasierte Bedienung und anwenderfreundliche Thermo-Scientific-FILLit-Software mit umfangreichen Funktionen   Minimales Totvolumen und Rückdispensieren reduzieren Reagenzienkosten	17.988,-
	Multidrop Combi nL Reagenzien-dispenser	Genauigk.: <1 µl: ±5%, >1 µl: ±2% Präz.: 50 nL: CV ≤ 10%, 0,5 µl: CV ≤ 5%, 1–10 µl: CV ≤ 4%, >10 µl: CV ≤ 2%	50 nL – 50 µl	Dispensieren geringer Volumina in 96-, 384- und 1.536-Well Platten unterschiedlicher Höhe (kompatibel mit automatisierten Systemen)   Symbolbasierte Bedienung und anwenderfreundliche Thermo-Scientific-FILLit-Software mit umfangreichen Funktionen   Minimales Totvolumen und Rückdispensieren reduzieren Reagenzienkosten	33.571,-
	Multidrop Pico 1 Digitaldispenser	Genauigkeit: k.A. Präzision: CV ≤ 8%	11 pl – 200 µl	Ermöglichen Assay-Miniaturisierung, höhere Produktivität und genauere Ergebnisse   Äußerst präzise Dosierbarkeit (benötigt nur 10% der Reagenzienmenge im Vergleich zu manuellem Pipettieren)   Einmal-Dispensierköpfe für eine Flüssigkeit ohne direkten Kontakt zu den Proben in 12- bis 384-Well-Platten	11.141,-
	Multidrop Pico 8 Digitaldispenser	Genauigkeit: k.A. Präzision: CV ≤ 8%	11 pl – 200 µl	s.o.   Einmal-Dispensierköpfe für bis zu acht verschiedene Flüssigkeiten ohne direkten Kontakt zu den Proben in 12- bis 1.536-Well-Platten	44.890,-



## Neue Produkte

### LABORWASSER

#### Reinstwassersystem

**Name und Hersteller:**

Omnia xs touch Blueline  
von Stakepure

**Technik:** Die Geräte können platzsparend auf dem Labortisch oder im Laborunterschrank platziert werden. Ihr modernes Farb-Touch-Display lässt sich auch mit Laborhandschuhen bedienen. Sie verfügen über eine intelligente Restkapazitätsanzeige der Filterkartuschen sowie einen rückspülbaren und langlebigen Ultrafilter.



**Vorteile:** Das Reinstwasser-System liefert konstant höchste Wasserqualität und übertrifft die Qualitätsstandards gemäß ASTM. Serienmäßige Zubehörteile wie der Leckage-Sensor oder ein Druckminderer sorgen für hohe Betriebs- und Arbeitssicherheit.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 (0)2602 10673-0  
[www.stakepure.de](http://www.stakepure.de)

### PIPETTIEREN

#### Mechanische Pipetten

**Name und Hersteller:**

MyPIPETMAN Select sowie Enterprise  
von Gilson

**Technik:** Die Pipetten zeichnen sich durch reduzierte Pipettier- sowie Spitzenabwurfkräfte aus und sind mit dem Trilock-Volumenverriegelungssystem ausgestattet. Letzteres lässt die Wahl zwischen drei Positionen bei der Einstellung des Volumens: Die freie Volumeneinstellung ermöglicht eine schnelle und mühelose Einstellung des Volumens, die leichte Volumensperre ist hilfreich für eine präzise Volumeneinstellung und die Volumensperrposition ist perfekt für sicheres Pipettieren.

**Vorteile:** Bei der MyPIPETMAN Select kann der Griff mit einem speziellen Text bedruckt werden, bei der MyPIPETMAN Enterprise lassen sich Volumensperre, Pipettier- und Spitzenabwurfkräfte sowie das Material des Spitzenabwurfs vollständig anpassen.



**Mehr Informationen:**

Tel. +49 (0) 6431-212150  
[www.gilson.com](http://www.gilson.com)

### TEMPERIEREN

#### Temperiersysteme

**Name und Hersteller:**

Presto Prozessthermostate A38, A41,  
W41, A70 und W93 von Julabo

**Technik:** Die Kühlleistung der Temperiersysteme reicht von 0,8 bis 20 kW bei 20°C Arbeitstemperatur. Detaillierte technische Daten zu den neuen Prozessthermostaten finden Sie auf der Website von Julabo bei den Produkten und in den aktuellen Broschüren.



**Vorteile:** Die umweltfreundlichen Modelle arbeiten mit den natürlichen Kältemitteln Propylen (R1270) oder Ethan (R170) und decken einen breiten Anwendungsbereich ab.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 (0)7823 510  
[www.julabo.com](http://www.julabo.com)

### SEQUENZIERUNG

#### NGS-Bibliotheken

**Name und Hersteller:**

BioQule  
von PerkinElmer

**Technik:** Das Instrument ermöglicht die automatisierte Vorbereitung von Next-Generation-Sequencing-Bibliotheken (NGS) mit bis zu acht Proben. Durch die Integration von automatisiertem Thermocycling, integrierter Qualitätskontrolle durch optische Quantifizierung und robuster Liquid-Handling-Technologie in einem einzigen Gerät ermöglicht es Forschern die Herstellung qualitativ hochwertiger NGS-Bibliotheken.

**Vorteile:** Im Gegensatz zu bestehenden Lösungen bietet das System eine integrierte Quantifizierung der erstellten NGS-Bibliotheken. Die verwendeten Methoden und Kits sind vorentwickelt und verifiziert. Das gesamte System kann vom Benutzer ohne Unterstützung eines spezialisierten Anbieters installiert, eingerichtet und betrieben werden.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 0800-1810032  
[www.perkinelmer.com](http://www.perkinelmer.com)





Ich kenne da einen Trick...

## Laufpuffer für Groß und Klein

Der Lämmli-Puffer ist seit 52 Jahren Standard bei der SDS-PAGE. Konkurrenz macht ihm ein kanadischer Laufpuffer, der die Elektrophorese beschleunigt und kleine Proteine genauso gut trennt wie große.

SDS-PAGE-Protokolle sind wie Großmutter's Backrezepte: Sie funktionieren seit Jahrzehnten und mit dem, was dabei herauskommt, ist man eigentlich ganz zufrieden. Eigentlich. Einen besseren Kuchen in kürzerer Zeit herzustellen, klingt dennoch verlockend. Das klassische Rezept ist dafür schon einmal eine gute Grundlage. Im Fall der SDS-PAGE stammt es von dem Schweizer Ulrich Lämmli, der es 1970 als Postdoc im Labor von Aaron Klug in Cambridge, UK, entwickelte, um Strukturproteine des Phagen T4 mit der SDS-PAGE zu analysieren (*Nature* 227: 680-5).

An den Eckpfeilern von Lämmli's Rezeptur hat sich seither nichts Wesentliches verändert: Das Sammelgel besteht aus vier- bis sechsprozentigem Polyacrylamid in Tris-Puffer mit einem pH-Wert von 6,8; das Trenngel je nach Größe der zu trennenden Proteine aus zehn- bis zwanzigprozentigem Polyacrylamid in einem Tris-Puffer mit pH 8,8. Als Laufpuffer verwendete Lämmli eine wässrige Lösung mit 28 millimolarem Tris, 192 millimolarem Glycin sowie 0,1 Prozent SDS, den pH-Wert stellte er auf 8,3 ein.

Im Sammelgel liegt Glycin als Zwitterion vor, die meisten Proteine sowie das kleine Chlorid hingegen als Anion. Nach dem Einschalten des Elektrophorese-Geräts wandern die Chlorid-Anionen vorneweg in Richtung Anode, gefolgt von den auf das Gel aufgetragenen Proteinen. Die Glycin-Front bildet das Schlusslicht. Nach Erreichen des Trenngels bleiben die Chlorid-Anionen in der Pole-Position. Das kleine bei pH 8,8 als Anion vorliegende Glycin überholt hier jedoch die Proteine, die im Trenngel gemäß ihrer Größe separiert werden.

Bei Proteinen mit Molekulargewichten unter 15 Kilodalton ist die Auftrennung relativ dürrtig, weil die Glycin-Anionen, anders als im Sammelgel, nicht mehr als patrouillierende Front hinter den Proteinen herlaufen. Die hieraus resultierenden verschwommenen Banden vermeidet Danuta Radzioch's Team an der



Ein farbiges Sammelgel erleichtert bei der SDS-PAGE das Beladen der Probestaschen.

Foto: Makoto Hagiwara

McGill University in Montreal, Kanada, mit einem modifizierten Laufpuffer (*Anal. Biochem.* 653: 114789). Die Gruppe vermutete, dass zusätzliche Anionen-Fronten im Laufpuffer die Proteine dazu bringen sollten, im Trenngel geordneter zu marschieren. Schon 2013 hatte sie für Western Blots ein Puffergemisch aus HEPES (pH 6,8 bis 8,2) und Tricin (pH 7,4 bis 8,8) entwickelt (*Anal. Biochem.* 441: 182-4). Bei der SDS-PAGE würde dieser Puffer die gesamte pH-Spanne von Sammel- und Trenngel abdecken, im Trenngel sollten mit ihm vier Fronten entstehen: Vorneweg die Chlorid-Ionen, gefolgt von Tricin sowie HEPES und am Ende die Proteine. Zudem würde ein vertikaler Protonengradient entstehen, der das Laufverhalten der Pufferionen entsprechend ihres  $pK_a$ -Wertes diktiert.

### Schneller Laufpuffer

Um ihre Hypothese auf den Prüfstand zu stellen, trennten die Kanadier Proteinmarker in einer SDS-PAGE und verwendeten dazu Laufpuffer (0,1 Prozent SDS, pH 7,5 bis 8) mit verschiedenen Tris-Cl/Tricin/HEPES-Verhältnissen. Ihr optimierter „Fast Running Buffer“ enthält 100 mM Tris, 100 mM Tricin sowie 100 mM HEPES; er trennt Proteine mit Molekulargewichten von 15 bis 460 Kilodalton. Die Elektrophorese dauert nur 35 Minuten. Leider heißen sich insbesondere engmaschige Gele (PA 8 Prozent, 10 Prozent) dabei stärker auf als

mit dem Lämmli-Puffer. Mit einer simplen Modifikation lässt sich dies jedoch vermeiden: Die Polyacrylamid-Gele stellt man dazu mit Tris-Acetat anstelle des üblichen Tris-Cl her. Auch das Western-Blotting dieser Gele funktioniert einwandfrei.

Ein weiteres in *Analytical Biochemistry* veröffentlichtes SDS-PAGE-Rezept soll das Beladen der Probestaschen erleichtern, die man in dem durchsichtigen Sammelgel meist kaum sehen kann. Um die Taschen besser zu erkennen, färbt Makoto Hagiwara von der University of Niigata Prefecture in Japan das Sammelgel mit einem Lebensmittelfarbstoff (*Anal. Biochem.* 652: 114751). Der Japaner verwendet hierzu gelbes Tartrazin, blaues Brilliantblau FCF oder orangefarbenes Neucoccin, das er in kleinen Mengen von 0,02 bis 0,035 Prozent in die Sammelgele mischt. Das Laufverhalten der Proteine wird durch die Farbstoffe nicht beeinflusst, auch die Proteinmarker bleiben erkennbar. Bei Western-Blotting und Ponceau-S-Färbung verhalten sich die gefärbten Gele wie ungefärbte.

Da die negativ geladenen Farbstoffe während der Elektrophorese mitwandern, erscheinen sie im Trenngel als Bande: Tartrazin und Neucoccin überholen die Bromphenolblau-Bande des Ladepuffers knapp, Brilliantblau FCF liegt mit ihr gleichauf. Mit Tartrazin oder Brilliantblau gefärbt ist das Sammelgel nach der Elektrophorese farblos, mit Neucoccin erscheint es blass-orange, was das Abschneiden vom Trenngel umso einfacher macht.

Andrea Pitzschke

#### Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

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



NEULICH AN DER BENCH (214): ONE-MIKROSKOPIE

## Superauflösende Mikroskopie für jeden

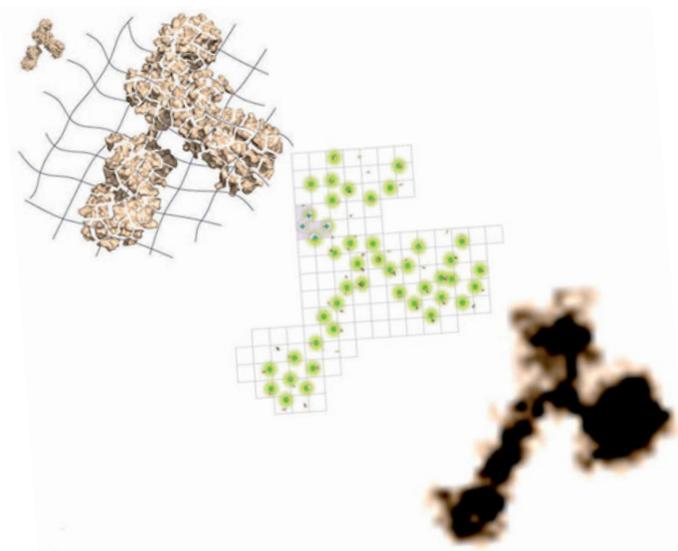
Von der Superauflösenden Mikroskopie konnten viele Gruppen bisher nur träumen, weil die Geräte zu teuer sind und ihre Bedienung kompliziert ist. Mit der One-Nanometer-Expansionsmikroskopie könnte sich dies ändern.

Die Beugungsgrenze der Lichtmikroskopie ist längst überlistet: Seit STED, STORM und Co. unterscheiden Forscher per Fluoreszenzmikroskopie auch Strukturen, die enger als 200 bis 300 Nanometer auseinanderliegen. Theoretisch möglich sind einstellige Nanometer-Werte in der Auflösung – in der praktischen Anwendung gibt es aber noch diverse Hürden.

Mit der Expansionsmikroskopie erweitern die Zell- und Proteinforscher ihren Werkzeugkasten unlängst um einen weiteren Trick. Nicht Optik und Technik rund um das Mikroskop stehen im Vordergrund, sondern die Probenpräparation. Man bettet das Präparat in ein Gel ein, das in Wasser aufquillt. Gewebe, Zellen und die darin enthaltenen Strukturen dehnen sich ebenfalls aus. Zwei Objekte, die in der Zelle nur 50 Nanometer voneinander entfernt sind, hätten nach zehnfacher Expansion einen Abstand oberhalb der Beugungsgrenze und wären somit prinzipiell im Lichtmikroskop räumlich unterscheidbar.

Was nach einer simplen Methode klingt, erfordert aber mehr Aufwand, als mal eben einen Luftballon aufzupusten oder einen Teig gehen zu lassen: Das Gel muss genauso gleichmäßig expandieren wie alle Strukturen, die darin sichtbar sein sollen. Das Koordinatensystem mit den Bildpunkten darf nicht verzerrt werden, damit man den Expansionsfaktor als Maßstab für alle Richtungen tatsächlich anwenden kann. Für diese isotrope Expansion muss nicht nur die Gelmatrix stimmen. Es sind auch spezielle Ankermoleküle nötig, um Proteine oder andere Biomoleküle an der Gelmatrix zu befestigen. Zudem ist es wichtig, vor allem in den größeren Proteinen einige Bindungen aufzubrechen. Auch Proteinkomplexe müssen möglichst gleichmäßig auseinandergezogen werden, damit man die Abstände sinnvoll umrechnen kann. Also gilt es, große Proteinstrukturen zu zerteilen und sicherzustellen, dass die Einzelfragmente ebenfalls in der Gelmatrix verankert bleiben.

Ein Team unter Federführung von Silvio Rizzoli, Universität Göttingen, entwickelte ein



Entscheidend bei der ONE-Mikroskopie ist die gleichmäßige Ausdehnung der Zellstrukturen.

Foto: Gruppe Rizzoli

Verfahren, das Expansionsmikroskopie und suprauflösendes Imaging miteinander verbindet. Es nennt die Methode ONE-Mikroskopie, wobei das Akronym für One-Nanometer-Expansion steht. Damit ist die Mission der Gruppe klar: Sie will mit der Technik Zellstrukturen in der Größenordnung eines Nanometers identifizieren und lokalisieren können. Im August haben die Forscher hierzu ein Manuskript vorab auf *bioRxiv* veröffentlicht (doi: 10.1101/2022.08.03.502284).

### Aufgeblähte Superauflösung

Zellbiologen hatten auch schon vorher Expansionsmikroskopie und Superauflösung kombiniert, allerdings mit Einschränkungen. Einige nennt die Gruppe in der Einleitung ihres Preprints: Die Fluorophore entfernen sich beim Aufquellen der Gelmatrix voneinander, sodass sich durch deren Verdünnung auch das Signal abschwächt. Andererseits sind auch zu dicht liegende Fluoreszenzmarkierungen schlecht für die Bildgebung. Ist der Abstand zwischen zwei Fluorophoren geringer als zehn Nano-

meter, so können sie Energie untereinander transferieren. Die Folge ist ein unkontrolliertes schnelles Blinken und damit einhergehend das Ausbleichen der Fluorophore.

Gerade für Einzelmolekül-Lokalisierungsverfahren wie dSTORM wäre es also in vielen Situationen vorteilhaft, Proben zunächst zu expandieren. Jedoch erfordern diese Methoden spezielle Pufferlösungen, die sich schlecht mit der Expansionsmikroskopie vertragen. Damit das Gel wie gewünscht expandiert, muss man destilliertes Wasser zugeben. Ionen in der Lösung stören jedoch die geladenen Gruppen der Gelmatrix und damit das Aufquellen.

Für die Experimente wählte Rizzolis Team daher die Super-Resolution-Radial-Fluctuations- oder kurz SRRF-Technik, die nicht auf eine spezielle Hardware am Mikroskop aufbaut und auch keine besonderen physikalisch-chemischen Bedingungen für die Fluorophore voraussetzt. Sie beruht stattdessen auf einem computergestützten Auswertungsverfahren (*Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 101: 74-9).

Der Algorithmus sucht in den Bildern nach Pixeln, die zu einem Fluorophor gehören. Aus

diesen generiert er Subpixel und orientiert sich an der Symmetrie der Umgebung. Letztere ist immer dann besonders radialsymmetrisch, wenn der Punkt zu einem einzelnen Fluorophor gehört. Der errechnete Wert nennt sich dementsprechend Radialität. Theoretisch sollte SRRF genauer als zehn Nanometer auflösen. Tatsächlich aber erreicht man in der Zellbiologie bestenfalls 50 bis 70 Nanometer, weil überlappende Fluorophore die Radialität verringern. Ein gutes Argument also für den Einsatz der SRRF in der Expansionsmikroskopie.

Neben den räumlichen Symmetrie-Eigenschaften wertet die Software auch zeitliche Informationen mithilfe mehrerer hintereinander aufgenommener Bilder aus. Die Idee dahinter: Das Bildrauschen ist über die Zeit zufällig, ein Fluorophor hingegen erzeugt über die gesamte Messdauer hinweg lokal hellere Pixel. Rizzolis Team fertigte daher für jede Probe Filme aus mehreren hundert bis tausend Bildern an – ideal sind laut der Gruppe 1.500 bis 2.000 Frames pro Probe.

## Zehnfache Größe

Rizzolis Mannschaft überlegte, ob Expansionsmikroskopie und SRRF gemeinsam bessere Ergebnisse liefern könnten. Dazu führte sie Experimente sowohl per Konfokalmikroskopie als auch mittels Epifluoreszenz-Imaging durch. In ein X10-Gel eingebettet expandierten die Forscher das untersuchte Material auf die zehnfache Größe.

Um der ONE-Mikroskopie auf den Zahn zu fühlen, schaute sich das Team verschiedene Strukturen an, darunter auch Mikrotubuli. Es ermittelte eine Auflösung von 0,8 bis 1 Nanometer. Der gemessene Durchmesser der Mikrotubuli (unter Berücksichtigung der Expansion) deckte sich mit Werten aus anderen mikroskopischen Studien: Bei Markierung über sekundäre Antikörper betrug er 60 Nanometer, mit den deutlich kleineren sekundären Nanobodies lag er bei 30 bis 35 Nanometern. Wie auch sonst in der Fluoreszenzmikroskopie muss man beim Vermessen auf diesen winzigen Skalen auch die Größe der Label-Moleküle mit berücksichtigen.

Aus einem grün fluoreszierenden Protein (EGFP) mit einem speziellen Epitop-Tag (ALFA-Tag) und drei daran bindenden Nanobodies bastelten die Wissenschaftler einen künstlichen Proteinkomplex, den sie mit mehreren Fluoreszenzmolekülen markieren konnten. Den Proteinkomplex bezeichnen sie als Triangulate Smart Ruler (TSR). Aus den lokalisierten Fluorophoren erzeugten Rizzolis Mitarbeiter Bilder und legten die Grafiken mit einem per Software vorhergesagten Modell des TSR übereinander. Die Pixel zu den Fluorophoren ließen sich passend auf die Positionen im TSR-Modell projizieren.

Um zu zeigen, dass die ONE-Mikroskopie auch die Form von Proteinen aufdecken kann, fertigten die Forscher Aufnahmen diverser Immunglobuline sowie eines GABA-Rezeptors an. Darüber hinaus untersuchten sie das Aussehen von Otoferlin, einem Protein, das für das Hören und die Verarbeitung akustischer Informationen essenziell ist. Am Otoferlin konnte die Gruppe auch Calmodulin lokalisieren und anhand der generierten Bilder sogar unterschiedliche Calmodulin-Konformationen identifizieren, je nachdem ob Calcium gebunden war oder nicht.

Tatsächlich gilt die Expansionsmikroskopie als besonders vielversprechend unter Neurowissenschaftlern, die Prozesse an den Synapsen untersuchen (siehe dazu auch „Aufgeplusterte Zellen unter dem Nanoskop“ in *LJ* 6/2021). Dort liegen viele Proteine dicht beieinander, sodass ein Aufblähen der Probe den Blick auf das Geschehen erleichtert. Auch Rizzolis Tüftler visualisierten diverse synaptische Proteine und Vesikel per ONE-Mikroskopie, um das Potenzial der Methode unter Beweis zu stellen. Dazu präparierten sie Material aus neuronalen Zellkulturen.

Zu guter Letzt präsentieren die Forscher Ergebnisse aus einem Experiment zur Parkinson-Diagnostik. Aus Liquor-Proben untersuchten sie die Akkumulation von  $\alpha$ -Synuclein (ASYN) zu Proteinaggregaten und verglichen Parkinson-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen. Mithilfe der ONE-Mikroskopie fanden sie einen signifikant erhöhten Anteil kleiner Assemblierungen von ASYN in Spendern mit Parkinson. Strukturen kleiner als 50 Nanometer kamen hier häufiger vor, während es keine Unterschiede bei größeren Aggregaten gab. ASYN-Aggregate, so schlussfolgern die Forscher, kommen demnach als Biomarker für die Parkinson-Diagnostik in Frage.

Im Diskussionsteil des Manuskripts resümiert die Gruppe, dass sie mit einem 15 Jahre alten Standard-Konfokalmikroskop in der Lage ist, Auflösungen unterhalb eines Nanometers zu erzielen. Die ONE-Mikroskopie ermöglichte damit vielen Laboren die supraauflösende Bildgebung. Mit einem X10-Gel lässt sich die faktische SRRF-Auflösung von etwa 70 Nanometern um eine Zehnerpotenz verbessern. Der zeitliche Aufwand liege bei drei bis vier Tagen für die Immunfärbung und Expansion, während das Imaging ausgewählter Regionen zwischen 35 Sekunden und zwei Minuten dauere.

Das Rizzoli-Labor hat bereits eine Webseite zur ONE-Mikroskopie eingerichtet, auf der demnächst ein freies Open-Source-Softwarepaket sowie Java-Files und ein Handbuch erhältlich sein werden ([rizzoli-lab.de/one-microscopy](http://rizzoli-lab.de/one-microscopy)).

Mario Rembold

neofroxx  
Für ein grüneres Labor

## Isolation und Identifizierung

## Mukormykose-auslösender Pilze



[www.neofroxx.com](http://www.neofroxx.com)

## Durchstarten in der Life-Science-Industrie (5)

# Produktmanager – der perfekte Job für Generalisten



*Die Position des Produktmanagers ist perfekt geeignet für organisations- und kommunikationsstarke Naturwissenschaftler, die gerne ihre fachliche Expertise gepaart mit betriebswirtschaftlichen Kenntnissen im Arbeitsalltag anwenden wollen. Als Produktmanager ist man gleichzeitig auch ein Multi-Stakeholder-Projekt-Manager und eine wichtige Säule im Unternehmen, um den wirtschaftlichen Erfolg sicherzustellen. Die Generalisten unter den Lesern spüren bestimmt schon den Impuls, die Ärmel hochzukrempeln und sofort loszulegen. Doch zuvor geben wir Ihnen noch relevantes Hintergrundwissen und ein paar wertvolle Tipps mit auf den Weg.*

### Was macht ein Produktmanager eigentlich?

Ein Bild aus der Musik illustriert die Aufgabe eines Produktmanagers sehr passend: Wenn das Produkt ein aufzuführendes Musikstück wäre, so würde der Produktmanager es dirigieren. Um das Musikstück harmonisch und beeindruckend erklingen zu lassen, braucht der Dirigent ein ganzes Orchester – als Produktmanager also die Unterstützung vieler Teams aus unterschiedlichsten Fachabteilungen. Nur so kann ein Produkt erfolgreich den Markt betreten und sich anschließend über einen langen Zeitraum hinweg umsatzstark halten. Der Produktmanager ist für diese erfolgreiche Performance eines Produktes verantwortlich und spült dem Unternehmen den notwendigen Umsatz und Gewinn in die Kassen.

Seine oder ihre Zuständigkeit für das Produkt beginnt dabei häufig schon in der Zeit der Produktentwicklung. Diese frühe Etablierung des Produktmanagers im Produktlebenszyklus hat zwei Gründe: Erstens kostet es viel Zeit, den Markteintritt eines Produktes strategisch und operativ vorzubereiten. Und zweitens kann der Produktmanager Erkenntnisse aus seinen Marktbetrachtungen ans Research-and-Development-Team zurückspielen, das wiederum das Produkt anpassen kann, damit es auch den Bedürfnissen der Kunden entspricht und später tatsächlich gekauft wird. Der Produktmanager ist also der aktive Gestalter des Marketingauftritts und des betriebswirtschaftlichen Erfolges des Produktes. Dafür muss er mehrere Abteilungen einbinden und kontrollieren; darunter Research-and-Development, Produktion, Quality, Marketing, Vertrieb, Controlling und Geschäftsführung.

Was macht ein Produktmanager genau? Hier ein kurzes Szenario: Ein kleines Unternehmen hat ein neurogenes Differenzierungs-

medium entwickelt. Dieses Medium differenziert mit hundertprozentiger Effektivität mesenchymale Stammzellen (MSCs) in voll funktionsfähige Neurone, die auch dauerhaft stabil in ihrer Struktur und Funktion bleiben. Das Unternehmen wird das erste am Markt sein, dessen Medium diese Effektivität und Stabilität in der Differenzierung von MSCs in Neurone aufweist. Wir sind der Produktmanager, der nun den Markteintritt dieses Mediums vorbereiten soll. Los geht's.

### Die Situationsanalyse oder die Frage: Wo steht mein Produkt?

Zunächst analysieren wir den Status quo unter der Leitfrage „Wo steht mein Produkt?“. Wir fokussieren uns heute auf die wichtigsten Parameter der Marktanalyse. Zuerst definieren wir unseren **Zielmarkt**. Damit ist nicht eine Region gemeint, sondern die Zielgruppe(n). In unserem Fall ist sie recht schnell beschrieben: Es handelt sich um Wissenschaftler, die MSCs in voll funktionsfähige Neurone differenzieren wollen. Wir müssen allerdings daran denken, dass es nicht nur Wissenschaftler an Universitäten gibt, die sich mit dem Thema beschäftigen, sondern auch an anderen Forschungseinrichtungen (zum Beispiel Max-Planck-Institute) und in Pharma- sowie Biotechunternehmen. Das bedeutet gleichzeitig, dass nicht der einzelne Wissenschaftler unser Kunde sein wird, sondern die Institute und Unternehmen. Denn sie sind es ja, die die Rechnungen bezahlen.

Im nächsten Schritt bestimmen wir das **Marktpotenzial** für unser Medium. Einfach gesagt: Wir wollen wissen, wie viel Geld wir einnehmen könnten, wenn alle potenziellen Kunden des Produktes nur bei uns kaufen würden. Als Produktmanager ist es unsere Aufgabe, das Marktpotenzial für unser Medium zu bestimmen. In Standardmärkten

(wie zum Beispiel der Autoindustrie) ist dies etwas einfacher, weil man für diese Märkte meist schon auf eine Vielzahl von veröffentlichten Marktanalysedaten zurückgreifen kann. In einem Nischenmarkt – wie dem Zellkulturmarkt – muss man sich meist selbst etwas einfallen lassen. Das Gute ist, dass wir als Wissenschaftler sozialisiert wurden und Datenerhebung zu unseren Kernkompetenzen gehört. In unserem Fall des Mediums machen wir eine Publikationsanalyse von Papern, in denen Differenzierungsversuche von MSCs in Neurone beschrieben werden, und eine Analyse der Websites von Pharma- und Biotechunternehmen, die sich mit der Erforschung von Medikamenten in der Indikationsgruppe Neurologie beschäftigen. Aufgrund der gefundenen Anzahl an Instituten und Unternehmen versuchen wir, das Marktpotenzial abzuschätzen. Die Bestimmung des Marktpotenzials ist wichtig, weil wir unter anderem auf dessen Grundlage auch Absatz- und Produktionsplanung durchführen und das Vertriebs- und Marketingbudget bestimmen.

Als Nächstes bestimmen wir das **Marktwachstum**. Die Information darüber benötigen wir deshalb, da man in einem stagnierenden Markt andere Marketingmaßnahmen anwenden muss als in einem wachsenden Markt, bei dem ständig neue potenzielle Kunden dazukommen. Und weil wir ein Nischenprodukt haben, müssen wir uns für die Bestimmung des Marktwachstums wieder selbst behelfen. Wir ermitteln die Anzahl der Publikationen zu unserem Thema jeweils im Jahr 2016 und im Jahr 2021 und ermitteln aus diesen beiden Werten die Wachstumsrate. Angenommen die Analyse hat für den deutschsprachigen Raum im Jahr 2016 eine Anzahl von 80 Publikationen ergeben und für 2021 eine Anzahl von 155, so beträgt die Wachstumsrate  $(155 - 80) / 80 = 93,75$  Prozent. Wir haben also fast eine Ver-

dopplung in fünf Jahren, was einer sehr guten **Wachstumsrate** entspricht. Allerdings müssen wir auch die absoluten Zahlen betrachten. Die Zahlen von 80 beziehungsweise 150 Publikationen zeigen uns an, dass der Markt insgesamt eher klein ist und eine leicht abzählbare Anzahl an Kunden umfasst. Deshalb entscheiden wir, uns sehr zügig nach dem Markteintritt in Deutschland auch den Launch unseres Mediums in anderen europäischen Ländern, den USA und Asien vorzubereiten.

Der nächste Schritt ist die **Wettbewerbsanalyse** und die Durchführung des sogenannten **Price-Benchmarking**. Wir identifizieren also, welche Konkurrenten es am Markt gibt, die auch ein Medium zur Differenzierung von MSCs in Neurone anbieten. Dann schauen wir uns die genauen Produktmerkmale der Medien der verschiedenen Konkurrenten an und analysieren – zum Beispiel wieder über eine Publikationsanalyse oder über Testversuche im eigenen Labor – wie hoch die Differenzierungseffizienz ist und wie stabil die Zellen im differenzierten Zustand bleiben. Des Weiteren ermitteln wir die Preise, die die Konkurrenten am Markt verlangen.

Da wir (in unserem ausgedachten Beispiel) aus den Publikationen herauslesen können, dass die Medien der Konkurrenten nicht gewährleisten, voll funktionsfähige Neurone auszubilden und stabil im differenzierten Zustand zu halten, haben wir unsere **Unique Selling Proposition (USP)** ermitteln können. Bei der USP handelt es sich um das „einzigartige Verkaufsversprechen“, durch das man sich von der Konkurrenz unterscheidet und mit dem man den Kunden zum Kauf des Produkts überzeugen will. Der Kern unserer Botschaft an den Kunden wird also sein, dass wir der einzige Hersteller am Markt sind, der mit hundertprozentiger Sicherheit und Stabilität MSCs in voll funktionstüchtige Neurone differenzieren kann. Dementsprechend können wir den Preis für unser Produkt auch über den Preisen der anderen Produkte ansetzen und mit einer Hochpreisstrategie in den Markt eintreten.

## Die strategische Planung oder die Frage: Wo soll mein Produkt stehen?

Nachdem wir nun alle relevanten Daten gesammelt haben, können wir uns auf deren Grundlage an die strategische Planung machen. Hier machen wir eine **Zielgruppenanalyse** und bestimmen die **Kommunikationsziele** für die jeweilige Zielgruppe. Wir hatten ja in der ursprünglichen Zielmarktanalyse schon festgestellt, dass wir zwei unterschiedliche Gruppen an Kunden haben. Einerseits die Forschenden von Universitäten und öffentli-

chen Instituten und andererseits die Wissenschaftler aus der Pharma- und Biotechindustrie. Nun müssen wir analysieren, welche unterschiedlichen Voraussetzungen und Anforderungen an unser Medium die beiden Kundengruppen haben und für jede Gruppe eigene **Kommunikationsziele** und **Verkaufsargumente** bestimmen. In der Regel ist es so, dass die Unis eher preissensitiver sind und lieber kleinere Mengen abnehmen möchten. Hier sollten wir also über ein individuelles Preiskonzept für Unis nachdenken. Die Pharmaunternehmen legen eher Wert darauf, dass man auch bei großen Bestellzahlen liefern kann und keine Lieferengpässe entstehen. Letztere haben außerdem ein Interesse an GMP-gerecht hergestellten Produkten. Hier müssen wir also Maßnahmen entwickeln, mit denen wir die Pharmaunternehmen davon überzeugen können, dass wir jederzeit in GMP-konformer Qualität liefern können.

## Der Marketingplan und die operative Umsetzung

Der **Marketingplan** beinhaltet den konkreten **Maßnahmenkatalog und den Zeitplan** für die Umsetzung. In unserem Fall des Differenzierungsmediums könnte das so aussehen: (1) Erstellen von Schulungsmaterial zu Produktinformationen und Argumentationshilfen im Verkaufsgespräch für die Vertriebsmitarbeiter und anschließende Durchführung der Schulungen; (2) Erstellen von Produktbrochüren für Kunden je nach Zielgruppe (Uni und Industrie); (3) Präsentation des Mediums auf der Website und Inkorporation auf der Online-Bestellplattform sowie im Produktkatalog; (4) Planung der Teilnahme an Fachmessen, um das Produkt dort zu präsentieren; (5) Planung einer Mailing-Kampagne für die potenziellen Kunden; (6) Ermittlung von öffentlich zugänglichen Kontaktdaten von potenziellen Kunden und Übergabe an den Außendienst. Um nur einige wenige der möglichen Maßnahmen als Beispiel zu nennen.

## Controlling oder die Frage: Wurden die gesetzten Ziele erreicht?

Im Zuge der strategischen und operativen Planung der Maßnahmen zum Markteintritt und des weiteren Vertriebs des Produktes legt man **Key Performance Indicators (KPIs)** fest, anhand derer man überprüfen kann, ob die durchgeführten Maßnahmen erfolgreich sind oder nicht. Im Falle unseres Differenzierungsmediums könnten wir als KPIs folgende Parameter festlegen: (1) Anzahl der „wirklich interessierten“ Kunden, festgemacht an

der Anzahl der potenziellen Kauf-Kunden, die bereit waren, das Medium kostenfrei zu testen und ein schriftliches Feedback zu geben; (2) Anzahl der verkauften Flaschen in den ersten sechs Monaten nach Markteintritt; (3) Umsatzvolumen in derselben Zeitspanne. Sollten diese Ziele nicht erreicht werden, müssen wir zusammen mit dem Vertriebsleiter in „Krisensitzungen“ eine Adjustierung des Marketingplans und der konkreten Maßnahmen vornehmen, um eine **Zielerreichung** doch noch herbeizuführen und dadurch den erfolgreichen Markteintritt sicherstellen.

## Take-Home-Message

Wir haben hier nicht die Möglichkeit, die Aufgaben und das Vorgehen im Produktmanagement bis ins kleinste Detail vollständig zu beschreiben. Ziel unserer Darstellung war es, die Grundlagen zu erläutern, ein konkretes Beispiel zu geben und Folgendes aufzuzeigen:

(1) Die Position des Produktmanagers ist perfekt geeignet für organisations- und kommunikationsstarke Generalisten, die ihr naturwissenschaftliches Fachwissen im betriebswirtschaftlichen Kontext anwenden wollen.

(2) Wir Naturwissenschaftler sind besonders gut geeignet für die Position des Produktmanagers, da wir während unserer Zeit als Fachspezialisten selbst Anwender solcher Produkte waren und uns deshalb sehr gut in die Bedürfnisse der Kunden, was Produktspezifikationen und die Art und Weise der Kommunikation über das Produkt angeht, hineinversetzen können. Dadurch können wir in besonderer Weise auf die Zielgruppe abgestimmte Marketingmaßnahmen generieren.

(3) Wir haben allerdings auch gesehen, dass das naturwissenschaftliche Wissen allein nicht reicht. Zusätzlich benötigen wir umfangreiche betriebswirtschaftliche Kenntnisse. Um sich den Einstieg ins Produktmanagement in der Industrie zu erleichtern, kann man sich schon während der Abschlussphase an der Uni über Fortbildungen in betriebswirtschaftliche Themen einarbeiten und damit die Chancen erhöhen, eine der wenigen Einstiegspositionen als Junior-Produktmanager zu ergattern. Es gibt aber auch eine Reihe von leichter zu bekommenden Einstiegsjobs, zum Beispiel Positionen im Tech-Support, im Application-Management oder im Vertrieb, die man nach ein oder zwei Jahren Berufserfahrung auf der Position als Sprungbrett ins Produktmanagement nutzen kann. Das Spektrum an spannenden Einstiegsjobs und ihr Potenzial für die Weiterentwicklung der Karriere zum Beispiel Richtung Produktmanagement schauen wir uns das nächste Mal an.

*Morna Gruber und Marta Lee*

# Kongresse, Tagungen, Symposia

## 2022

12.9.–14.9. Düsseldorf/Online  
**Breeding Plants for Tomorrow's World: Challenges and Solutions – Main Conference of the German Society for Plant Breeding (GPZ)** |  
 Info: <https://gpz-online.de/gpz-haupttagung/index.php>

12.9.–14.9. Graz (AT)  
**29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI)** |  
 Info: [www.dgi-jahrestagung.de](http://www.dgi-jahrestagung.de)

12.9.–14.9. Wien (AT)  
**Myk2022 – 56. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Medizinische Mykologie (ÖGMM)** |  
 Info: [www.dmykg-kongress.de](http://www.dmykg-kongress.de)



## Termine 2022

14.09., 20:30 Uhr: Hamburg  
 (Uebel & Gefährlich)

14.09., 20:00 Uhr: Berlin  
 (Zeiss-Großplanetarium)

24.09., 20:00 Uhr: Frankfurt/M.  
 (Uni-Campus Westend - Audimax)

27.09., 17:00 Uhr: Berlin  
 (Silent Green)

05.10., 20:30 Uhr: Köln  
 (Gebäude 9)

12.10., 20:00 Uhr: Berlin  
 (Zeiss-Großplanetarium)

12.10., 20:30 Uhr: Hamburg  
 (Uebel & Gefährlich)

03.11., 20:30 Uhr: Köln  
 (Gebäude 9)

09.11., 20:00 Uhr: Ludwigsburg  
 (Scala)

16.11., 20:30 Uhr: Hamburg  
 (Uebel & Gefährlich)

09.12., 20:00 Uhr: Hamburg  
 (Laeiszhalle)

Mehr Infos: [www.scienceslam.de](http://www.scienceslam.de)

13.9.–16.9. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Reconstructing the Human Past – Using Ancient and Modern Genomics** |  
 Info: <http://www.embl.org/events>

13.9.–16.9. Berlin/Online  
**Bernstein Conference 2022** |  
 Info: <http://bernstein-conference.de>

13.9.–16.9. Münster  
**10th German Stem Cell Network (GSCN) & 20 Years Stem Cell Network NRW** | Info: <https://gscn-conferences.org>

14.9.–15.9. Oberschleißheim  
**9. Fachtagung Gentechnik des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)** |  
 Info: [www.lgl.bayern.de/fort\\_weiterbildung/veranstaltungen/index.htm?dfxid=17280](http://www.lgl.bayern.de/fort_weiterbildung/veranstaltungen/index.htm?dfxid=17280)

14.9.–16.9. Düsseldorf  
**Molecular Basis of Life – Fall Conference of the German Society for Biochemistry and Molecular Biology (GBM)** | Info: <https://molecular-basis-of-life.org/herbsttagung-2022.html>

15.9. Online  
**15th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation)** | Info: <https://epsoweb.org/all-events/epso-15th-plant-science-seminar>

17.9.–22.9. Online  
**21st Meeting of the European Association Haematopathology (EAHP-SH)** |  
 Info: [www.eahp-sh2022.com](http://www.eahp-sh2022.com)

18.9.–23.9. Ascona (CH)  
**Conference of the International Society on Oxygen Transport to Tissue (ISOTT 2022)** |  
 Info: [www.physio.wzw.tum.de/immunologicalsymposium2020](http://www.physio.wzw.tum.de/immunologicalsymposium2020)

19.9.–21.9. Bonn  
**35th Annual Conference of the European Macrophage and Dendritic Cell Society (EMDS) – Myeloid Cells in Immunoregulatory Circuits** |  
 Info: [www.emds2022.com](http://www.emds2022.com)

19.9.–21.9. Würzburg  
**5th Xylem International Meeting (XIM5)** | Info: <https://xim5.de>

## BERN

Dienstag, 27. September, 18:30 Uhr  
 Vortrag, NGB, Naturhistorisches Museum, Bernstr. 15

**Dr. Beat Wermelinger (Birmensdorf): Insekten im Klimawandel**

Durch den Klimawandel verändern sich einige für Insekten grundlegende Parameter. Der wichtigste Faktor ist die Temperatur, die Entwicklungsgeschwindigkeit, Reproduktion und Mortalität von Insekten direkt beeinflusst. Höhere Temperaturen können auch indirekt wirken, indem sie die Wechselwirkungen zwischen Arten schwächen oder verstärken. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Trockenheit, die die Resistenz von Pflanzen gegenüber potenziellen Schadinsekten herabsetzt. Auch Stürme können Ausgangspunkt für Massenvermehrungen von Borkenkäfern sein. Wie sich diese Änderungen auf die einheimische Insektenfauna auswirken, illustriert **Beat Wermelinger** am 27. September in Bern.



Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

19.9.–23.9. Raitenhaslach/Burghausen  
**Immunoctoberfest 2022: Bridging Innovation and Translation in T Cell Immunotherapy** |  
 Info: [www.physio.wzw.tum.de/immunologicalsymposium2020](http://www.physio.wzw.tum.de/immunologicalsymposium2020)

20.9.–21.9. Online  
**2022 Early Career Showcase – Organized by the International Society for Molecular Plant-Microbe Interactions (IS-MPMI)** |  
 Info: [www.ismpmi.org/Events](http://www.ismpmi.org/Events)

20.9.–22.9. Würzburg  
**International Symposium: Sphingolipids in Infection 2022** |  
 Info: [www.uni-wuerzburg.de/en/grk2581/international-symposium](http://www.uni-wuerzburg.de/en/grk2581/international-symposium)

20.9.–23.9. Mainz  
**IMB/SFB 1361 Conference: Restore, Reorganise, Repurpose – The Many Faces of DNA Repair** |  
 Info: [www.imb.de/2022conference](http://www.imb.de/2022conference)

21.9.–22.9. Basel (CH)  
**22nd Annual Biotech in Europe Forum (BEF)** |  
 Info: [www.sachforum.com/22bef-about.html](http://www.sachforum.com/22bef-about.html)

21.9.–23.9. Mannheim  
**55. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)** |  
 Info: [www.dgti-kongress.de](http://www.dgti-kongress.de)

24.9. Bremen  
**Neuro Bremen – Tagung zu neuro-degenerativen Erkrankungen (Schwerpunkte: Multiple Sklerose und Morbus Parkinson)** |  
 Info: <https://neuro-bremen.de>

25.9.–27.9. Frankfurt/M.  
**Jubiläumstagung der Gruppe Curriculum pharmazeutische Mikrobiologie (CPM)** | Info: [https://vaam.de/media/anmeldung\\_cpm\\_2022pdf.pdf](https://vaam.de/media/anmeldung_cpm_2022pdf.pdf)

25.9.–28.9. Konstanz  
**German Biophysical Society (DGfB) Meeting 2022** |  
 Info: [www.uni.kn/biophys2022](http://www.uni.kn/biophys2022)

25.9.–29.9. Bamberg  
**International Society for Plant Anaerobiosis Conference (ISPA22)** |  
 Info: <https://www.uni-bielefeld.de/ispa22-anaerobiosis>

25.9.–30.9. Ascona (CH)  
**The Assembly and Function of Neuronal Circuits** |  
 Info: [www.asconacircuits.org](http://www.asconacircuits.org)

26.9.–27.9. Basel (CH)  
**Lab.Vision 2022 – Trendradar der Laborindustrie** |  
 Info: [www.spectaris-labvision.net](http://www.spectaris-labvision.net)

26.9.–28.9. Leipzig  
**Cyano2022 – 7th Early Career Researcher Symposium on Cyanobacteria** |  
 Info: [www.ufz.de/index.php?en=49167](http://www.ufz.de/index.php?en=49167)

26.9.–30.9. Online  
**EU-Japan Biotech & Pharma Partnering Conference** | Info: <https://bio-pharma-osaka-2022.b2match.io>

27.9.–29.9. Braunschweig  
**New Horizons in Accessing Microbial Diversity: 40th Annual Meeting of the European Culture Collections' Organisation** | Info: [www.dsmz.de/ecco-2022](http://www.dsmz.de/ecco-2022)

28.9.–30.9. Berlin  
**Spotlight on Cells: Life Style and Environment – 32nd Meeting of the German Society for Cytometry (DGfZ)** | Info: <https://dgfz2022.de>

28.9.–30.9. Bochum  
**Horizons in Neuroscience: Organoids, Optogenetics and Remote Control – International Meeting of the GBM Study Group "Molecular Neurobiology"** | Info: <https://sg-neurobiologie.gbm-online.de>

28.9.–30.9. Leipzig  
**Physics of Cancer – 13th Annual International Symposium** | Info: <https://conference.uni-leipzig.de/poc/2022>

29.9.–30.9. Heidelberg  
**Innate Sensing and Restriction of Retroviruses – International Symposium 2022 of the SPP 1923** | Info: <https://spp1923.de/events>

29.9.–1.10. Münster  
**3. Interdisziplinäres Networking-Symposium für Clinician & Medical Scientists (Else-Kröner)** | Info: [www.medizin.uni-muenster.de/cssmuenster](http://www.medizin.uni-muenster.de/cssmuenster)

4.10.–5.10. Frankfurt/M.  
**13. Bundesalgenstammtisch – Algen für den Klimaschutz** | Info: <https://dechema.de/algen2022.html>

4.10.–6.10. Hannover  
**Forum Wissenschaftskommunikation (Fachtagung)** | Info: [www.wissenschaft-im-dialog.de/forum-wissenschaftskommunikation](http://www.wissenschaft-im-dialog.de/forum-wissenschaftskommunikation)

4.10.–7.10. Köln  
**5th European Cilia Conference (Cilia 2022)** | Info: [www.cilia2022.de](http://www.cilia2022.de)

5.10.–7.10. München  
**Zoonoses 2022 – International Symposium on Zoonoses Research** | Info: [www.zoonosen.net/zoonosen-2022-international-symposium-zoonosen-research](http://www.zoonosen.net/zoonosen-2022-international-symposium-zoonosen-research)

5.10.–8.10. Heidelberg/Online  
**EMBL Conference: Molecular Mechanisms in Evolution and Ecology** | Info: <http://www.embl.org/events>

5.10.–8.10. Murnau  
**8th Murnau Conference – Focus Topic: New Frontiers in Structural Biology** | Info: [www.murnauconference.de](http://www.murnauconference.de)

6.10.–8.10. Freiburg  
**From Paradigms to Paradoxes in Immunity and Immunopathology (PPII) – International Symposium** | Info: [www.sfb1160.uni-freiburg.de/international-symposium](http://www.sfb1160.uni-freiburg.de/international-symposium)

7.10.–9.10. Nürnberg  
**Symposium Kortizes 2022: Gehirne zwischen Genie und Wahnsinn – Begabung und Persönlichkeit aus Sicht der Neurowissenschaft** | Info: <https://kortizes.de/event/07-10-2022>

8.10.–12.10. Berlin  
**21st International Conference on Systems Biology (ICSB 2022)** | Info: [www.icsb2022.berlin](http://www.icsb2022.berlin)

9.10.–11.10. Berlin  
**Microbial Cell Biology – Discussion Meeting of the VAAM (Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie)** | Info: [https://vaam.de/media/cell\\_meeting\\_meeting\\_2022\\_flyer.pdf](https://vaam.de/media/cell_meeting_meeting_2022_flyer.pdf)

11.10. Halle (Saale)  
**Reflexion der Wissenschaft – Wissenschaft der Reflexion. Wissenschaftliches Symposium anlässlich des 10-jährigen Jubiläums des Leopoldina-Zentrums für Wissenschaftsforschung** | Info: [www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3010](http://www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3010)

12.10.–15.10. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: The Complex Life of RNA** | Info: <http://www.embl.org/events>

13.10.–14.10. Halle (Saale)  
**7th Halle Conference on Recombinant Proteins** | Info: [www.biochem.tech.uni-halle.de/halleconference](http://www.biochem.tech.uni-halle.de/halleconference)

13.10.–14.10. Mannheim  
**Laboratoriumsmedizin begleitet Leben – 17. Jahrestagung der DGKL und 4. Fachtagung für Biomedizinische Analytiker/-innen des DVTA** | Info: <https://laboratoriumsmedizin2020.de>

16.10.–18.10. Berlin  
**World Health Summit 2022** | Info: [www.worldhealthsummit.org](http://www.worldhealthsummit.org)

17.10.–19.10. Online  
**Online-Kooperationsbörse: Meet in Italy for Life Sciences** | Info: <https://meetitalylifesciences.eu/en>

18.10.–19.10. Berlin  
**Bio-IT World Conference and Expo Europe: Building a Global Network for Precision Medicine** | Info: [www.bio-itworldeurope.com/conference-tracks](http://www.bio-itworldeurope.com/conference-tracks)

19.10.–21.10. Heidelberg  
**1st Molecular Systems Engineering for Bioapplications – ISME Conference (Institute for Molecular Systems Engineering)** | Info: [www.imse.uni-heidelberg.de/MSEB2022.html](http://www.imse.uni-heidelberg.de/MSEB2022.html)

20.10. Online  
**16th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation)** | Info: <https://epsoweb.org/all-events/epsos-16th-plant-science-seminar>

26.10.–29.10. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Plasticity Across Scales – From Molecules to Phenotypes** | Info: [www.embl.de/training/events/2022/EES22-12](http://www.embl.de/training/events/2022/EES22-12)

2.11.–4.11. Weimar  
**25th Jubilee Meeting on Signal Transduction (STS)** | Info: <https://sigtrans.de/meeting-2022>

3.11. Frankfurt/M.  
**Grüne Gentechnik, ja – aber wie? Symposium** | Info: [https://veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.cfm?l=11389&sp\\_id=1](https://veranstaltungen.gdch.de/tms/frontend/index.cfm?l=11389&sp_id=1)

6.11.–11.11. Ascona (CH)  
**Microplastics 2022 Conference: Impacts of (Micro)Plastic on Freshwater and Terrestrial Ecosystems** | Info: <https://microplastics2022.ch>

7.11.–10.11. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: The Neurovascular Interface** | Info: [www.embl.de/training/events/2022/EES22-11](http://www.embl.de/training/events/2022/EES22-11)

**DGKL**  
 Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.

**DVTA**  
 Dachverband für Technologe/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e. V.

DEUTSCHER KONGRESS FÜR  
 LABORATORIUMSMEDIZIN 2022

»LABORATORIUMSMEDIZIN  
 BEGLEITET LEBEN«

17. Jahrestagung der DGKL e. V. & 4. Fachtagung  
 für Biomedizinische Analytik des DVTA e. V.



**13.–14.10.2022**  
 CC Rosengarten  
 Mannheim

Kongresspräsidium:  
 Prof. Dr. med. M. Nauck & Christiane Maschek M.A.

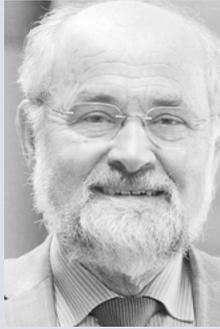
[www.laboratoriumsmedizin-kongress.de](http://www.laboratoriumsmedizin-kongress.de)

Bis zu **21 CME**  
 Punkte erreichbar.

## ONLINE

Göttingen, Dienstag, 4. Oktober, 17:00 Uhr  
Vortrag, Hertha Sponer College

**Erwin Neher (Göttingen): Dynamic Priming of Synaptic Vesicles: Consequences for Short-Term Plasticity and Heterogeneity among Synapses**



Die Freisetzung von Neurotransmittern erfolgt durch einen makromolekularen Komplex, dem eine Vielzahl synaptischer Proteine angehört. Die gängige elektrophysiologische Analyse dieses Prozesses unterscheidet zwischen dem sogenannten ‚Priming‘, das heißt dem Aufbau dieses Komplexes, und der Fusion synaptischer Vesikel mit der Plasmamembran. Eine neue Analyse-Methode beschreibt das Priming als zweischrittigen Mechanismus. Sie erlaubt eine besser differenzierte Zuordnung der Rolle synaptischer Proteine zu den einzelnen Schritten. Zudem liefert sie eine Erklärung für die Variabilität von Synapsenstärke und Kurzzeitplastizität sowie für die gegenseitige Abhängigkeit von Kurz- und Langzeitplastizität. Warum die gängigen Methoden zur Bestimmung der Freisetzungswahrscheinlichkeit nur einen Schätzwert liefern, der nicht nur die Vesikel-Fusion beschreibt, sondern auch vom vorgeschalteten Priming abhängen kann, erläutert der emeritierte Biophysiker und Nobelpreisträger **Erwin Neher** am **4. Oktober in Göttingen**.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

8.11. Berlin/Online

**5. Symposium Lebensmittel-assoziierte Viren des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR)** | Info: [www.bfr-akademie.de/deutsch/viren2022.html](http://www.bfr-akademie.de/deutsch/viren2022.html)

9.11.–11.11. Online

**Biodiversity and Human Well-Being: Europe's Role in Shaping Our Future – 1st European FEDa Conference (BMBF Research Initiative for the Preservation of Biodiversity)** | Info: [www.feda.bio/en/2022-conference](http://www.feda.bio/en/2022-conference)

10.11.–11.11. Berlin

**Shaping the Future of Immunology in Europe – 1st YEFIS Symposium (Young Immunologist Network of the European Federation of Immunological Societies)** | Info: [www.yefis-symposium.org](http://www.yefis-symposium.org)

13.11.–16.11. Berlin

**35. Deutscher Krebskongress – Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung** | Info: [www.deutscher-krebskongress.de](http://www.deutscher-krebskongress.de)

14.11.–17.11. Düsseldorf

**Medica 2022 (Messe)** | Info: [www.medica.de](http://www.medica.de)

15.11.–18.11. Heidelberg/Online

**EMBL Conference: From Functional Genomics to Systems Biology** | Info: <http://www.embl.org/events>

17.11. Online

**17th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation)** | Info: <https://epsoweb.org/events>

21.11.–24.11. Insel Vilm Rügen/Online  
**Biodiversität und Klima-Vernetzung der Akteure in Deutschland XIX – Tagung** | Info: [www.bfn.de/veranstaltungen-ina](http://www.bfn.de/veranstaltungen-ina)

22.11.–23.11. Online  
**Leipzig Immune Oncology (LION) Conference 2022** | Info: [www.lion-conference.com](http://www.lion-conference.com)

28.11.–30.11. Heidelberg  
**e:Med Meeting on Systems Medicine 2022** | Info: [www.sys-med.de/de/meeting](http://www.sys-med.de/de/meeting)

30.11.–2.12. Freiburg  
**6th Max Planck Freiburg Epigenetics Meeting** | Info: <https://events.ie-freiburg.mpg.de>

2.12.–5.12. Beilngries  
**Helicobacter Genomics, Signaling and Carcinogenesis – HGSC Conference 2022** | Info: [www.hgsc-conference.de](http://www.hgsc-conference.de)

7.12.–9.12. Heidelberg  
**The Spectra of Life: Dimensional Breadth in Biological Research – 24th EMBL PhD Symposium** | Info: [www.phdsymposium.embl.org](http://www.phdsymposium.embl.org)

15.12. Online

**18th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation)** | Info: <https://epsoweb.org/events>

## 2023

12.1.–14.1. Braunschweig  
**Meeting of the DGfI (Deutsche Gesellschaft für Immunologie) Study Group „Vaccines“** | Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise/ak-vakzine/meeting>

15.1.–20.1. Ascona (CH)  
**EuBIC-MS Developers Meeting 2023 – Organized by European Bioinformatics Community for Mass Spectrometry (EuBIC-MS)** | Info: <https://eubic-ms.org/events/2023-developers-meeting>

17.1.–19.1. Berlin

**3rd International GlycoBioTec Symposium 2023** | Info: [www.mpi-magdeburg.mpg.de/glycobiotec2023](http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/glycobiotec2023)

3.2.–4.2. Hamburg

**11. Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselftage** | Info: [www.endokrinologie.net/veranstaltung/11-norddeutsche-hormon-und-stoffwechselftage-2023.php](http://www.endokrinologie.net/veranstaltung/11-norddeutsche-hormon-und-stoffwechselftage-2023.php)

8.2.–11.2. Heidelberg/Online  
**EMBL Conference: In situ Structural Biology – From Cryo-EM to Integrative Modelling** | Info: <http://www.embl.org/events>

15.2.–17.2. Kassel  
**21st International AEK Cancer Congress: Towards New Cancer Therapies – Mechanisms and Molecules** | Info: [www.aek-congress.org](http://www.aek-congress.org)

26.2.–1.3. Göttingen  
**Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology (VAAM)** | Info: [www.vaam-kongress.de](http://www.vaam-kongress.de)

26.2.–2.3. Darmstadt  
**Microscopy Conference (MC 2023) – Organized by the German Society for Electron Microscopy (DEG)** | Info: [www.microscopy-conference.de](http://www.microscopy-conference.de)

2.3.–4.3. Hamburg  
**Annual Conference of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN) – Brain Network Dynamics** | Info: [www.kongress-dgkn.de/en](http://www.kongress-dgkn.de/en)

6.3.–9.3. Ulm

**8th German Pharm-Tox Summit – 89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)** | Info: <https://gpts-kongress.de>

8.3.–11.3. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanics of Symbiosis** | Info: <http://www.embl.org/events>

23.3.–25.3. Mosbach/Baden  
**74th Mosbach Kolloquium: Immune Engineering – From Molecules to Therapeutic Approaches** | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

28.3.–31.3. Ulm  
**Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie (GfV)** | Info: <https://g-f-v.org/events/gfv-jahrestagung>

## Workshops

## 2022

9.10.–14.10. Merseburg  
**Autumn School der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI)** | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/autumn-school>

12.10.–14.10. Schöntal  
**Organoids – 20th Workshop „Cell Biology of Viral Infections“ of the Junge GfV** | Info: <https://cellviro.g-f-v.org>

29.11. Online  
**GBM Young Investigators Workshop: Forschungsförderung strategisch nutzen** | Info: <https://gbm-online.de/tagungskalender.html>

8.12. Potsdam  
**The Product is the Process – Is it? – Workshop on Manufacturing and Translation of ATMPs and Tissue- & Cell-based products** | Info: <https://biotech-verbund.de/veranstaltungen>

## 2023

10.1.–15.1. Goldegg am See (AT)  
**EMBO Workshop: From Molecules to Organisms – An Integrative View of Cell Biology** | Info: [www.embo.org/conferences-training](http://www.embo.org/conferences-training)

# Fortbildungen, Kurse

## BIOTECHNOLOGIE

13.10. Online  
**Springer Campus: Industrielle Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

19.9.–21.9. Köln  
**GDCh-Präsenzkurs: Grundlagen der Massenspektrometrie – Messtechnik und Interpretation von Massenspektren** | Info: <https://gdch.academy/c/319/22>

27.9.–29.9. Mainz  
**GDCh-Präsenzkurs: Grundlagen der praktischen NMR-Spektroskopie für technische Beschäftigte** | Info: <https://gdch.academy/c/334/22>

11.10. München/Online  
**LifeScience-Akademie: Grundlagen der Massenspektrometrie** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

12.10. München/Online  
**LifeScience-Akademie: Massenspektrometrie für Anwender – Moderne MS-Techniken** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

18.10. München/Online  
**LifeScience-Akademie: HPLC – Methodenentwicklung und Troubleshooting** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

19.10. München/Online  
**LifeScience-Akademie: LC-MS-Kopplungstechniken** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

20.10. München/Online  
**LifeScience-Akademie: Interpretation von Massenspektren** | Info: [www.lifescience-akademie.de](http://www.lifescience-akademie.de)

## IMMUNOLOGIE

12.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Western Blot – Optimierung und Qualitätssicherung** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## IMMUNOLOGIE

10.10.–11.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Allgemeine Immunologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

12.10.–13.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Spezielle und angewandte Immunologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

13.10. Online  
**Springer Campus: Immun- und Gentherapie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

18.10.–19.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Tumormunologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

20.10. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Antikörper** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## IN SILICO

6.10. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Bioinformatik im Labor 4.0 – Biodatenbanken und NGS: Einführung mit praktischen Übungen** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de](http://www.glaesernes-labor-akademie.de)

12.9.–16.9. Online  
**EMBO Practical Course: Mathematics of Life – Modelling Molecular Mechanisms** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/events](http://www.ebi.ac.uk/training/events)

20.9.–23.9. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Integrative Analysis of Multi-omics Data** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

26.9.–30.9. Heidelberg  
**EMBL-EBI Course: Bioinformatics and Functional Genomics in Zebrafish** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/live-events](http://www.ebi.ac.uk/training/live-events)

26.9.–28.9. Online  
**EcSeq-Kurs: A Practical Introduction to NGS Data Analysis** | Info: [www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

3.10.–7.10. Heidelberg  
**EMBL-EBI Course: Single-Cell RNA-Seq Analysis Using R** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/live-events](http://www.ebi.ac.uk/training/live-events)

## IN SILICO

4.10.–7.10. Leipzig  
**EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow** | Info: [www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

17.10.–21.10. Online  
**EMBO Practical Course: Bioinformatics Approaches to Viruses** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/live-events](http://www.ebi.ac.uk/training/live-events)

17.10.–21.10. Online  
**EMBO Practical Course: Structural Bioinformatics** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/live-events](http://www.ebi.ac.uk/training/live-events)

25.10.–28.10. Leipzig  
**EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop** | Info: [www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

31.10.–4.11. Online  
**EMBL-EBI Training: Genome-resolved Metagenomics Bioinformatics** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/live-events](http://www.ebi.ac.uk/training/live-events)

## KARRIERE

13.9. Online  
**DHV-Seminar: Wissenschaftliche Integrität: Grundsätze und Verfahren** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

15.9. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

26.9.–27.9. Online  
**MPIPZ-Fortbildung: Gute wissenschaftliche Praxis** | Info: [www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender](http://www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender)

13.10. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

**START AM 6. OKTOBER 2022**

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



KARRIERE

18.10. Online  
**MPIPZ-Fortbildung: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur** | Info: [www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender](http://www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender)

19.10. Online  
**DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

20.10. Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur – Nur für Frauen!** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

21.10. Online  
**DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

24.10. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

KARRIERE

26.10. Karlsruhe  
**DHV-Seminar: Fundraising für Hochschulen** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

LABOR-MANAGEMENT

12.9.–13.9. Online  
**Klinkner-Seminar: Kommunikation und Führung** | Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

21.9.–7.10. Online  
**Klinkner-Seminar: Laborleiter:in (Grundkurs)** | Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

20.9.–23.9. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

20.9.–22.11. Online  
**Hox-Academy-Webinar: Projektmanagement für Naturwissenschaftler\*innen (10 Wochen, je 2 h)** | Info: [www.hox.de/fuer\\_bewerber#Fortbildung](http://www.hox.de/fuer_bewerber#Fortbildung)

LABOR-MANAGEMENT

21.9.–22.9. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

27.9. Online  
**Akademie Gläsernes Labor: Scientific Source Management – Business Management Skills** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/srm](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/srm)

28.9.–30.9. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

28.9.–30.9. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

LABOR-MANAGEMENT

6.10. Online  
**Klinkner-Seminar: Führung und Teamleitung** | Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

12.10.–14.10. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

18.10.–21.10. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

MIKROBIOLOGIE

10.10. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Mikrobiologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

16.10.–21.10. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Metabolite and Species Dynamics in Microbial Communities** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

Life Science Webinar:

## BWL für den Einstieg in die Pharma und Biotech





Forschung, Entwicklung



Klinische Studien



Medical Affairs, Marketing & Sales



Regulatory Affairs & Pharmakovigilanz



Qualitätsmanagement



Die Grundlagen: Womit befasst sich die BWL?



Klinische Studien und die Stakeholder



Medical Affairs, Marketing & Sales



Vertriebssteuerung & Controlling



Pharma und Biotech: Die Wertschöpfungskette



Marketing und Produktmanagement



Distributoren- & Channelmanagement



Rechnungswesen & Bilanz

- ✔ 12 Sessions über 12 Wochen à 120 Minuten für **240€**
- ✔ Inklusive **Karriereberatung** und **CV-Optimierung**

Nächster Start:

# 22 September

— 2022 —



**Morna**  
 Promovierte Biologin & Geschäftsführerin von HOX  
[morna.gruber@hox.de](mailto:morna.gruber@hox.de)



**Michael**  
 Promovierter Biologe & Manager  
 Sales Solutions von HOX  
[michael.merli@hox.de](mailto:michael.merli@hox.de)



**Marta**  
 Promovierte Biologin & Manager  
 Marketing Solutions von HOX  
[marta.lee@hox.de](mailto:marta.lee@hox.de)

## MIKROBIOLOGIE

17.10. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Virologie** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

18.10.–19.10. Online  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

24.10.–25.10. Online  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## MIKROSKOPIE

19.9.–24.9. Heidelberg  
**EMBL Course: Imaging Down to Single-Molecule Resolution – STED and MINIFLUX Nanoscopy** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## MOLEKULARBIOLOGIE

15.9.–16.9. Berlin  
**Auswertung und Analyse von Proteinen mit Western Blot** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de](http://www.glaesernes-labor-akademie.de)

16.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Genome Editing mit CRISPR** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

22.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Molekularbiologie I – Grundlagen** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

23.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Molekularbiologie II – Methoden** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

26.9. Online  
**Lab-Acad.-Crashkurs: Klonierungstechniken** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

27.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzierungstechniken** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

28.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzanalyse** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

9.10.–14.10. Heidelberg  
**EMBL Course: Genome Engineering – CRISPR/Cas from Cells to Mice** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## MOLEKULARBIOLOGIE

10.10. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: CRISPR/Cas – Crashkurs für Einsteiger\*innen: Grundlagen zum selbstständigen Planen und Durchführen von Experimenten** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar\\_crisprcas](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_crisprcas)

17.10. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Epigenetik und die große Frage: Beeinflusst die Umwelt unser Erbgut?** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de](http://www.glaesernes-labor-akademie.de)

26.10.–28.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Molekularbiologie Basiswissen** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## NEUROBIOLOGIE

26.9.–30.9. Magdeburg  
**Imaging Techniques in Neuroscience: Methodenkurs d. Neurowissenschaftlichen Gesellschaft** | Info: [https://nwg-inf.de/aktivitaeten/kurse\\_workshops/](https://nwg-inf.de/aktivitaeten/kurse_workshops/)

## PCR

15.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: PCR** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

11.10.–12.10. Online  
**Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

26.10.–27.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Real-time (q)PCR** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## ZELLEN UND GEWEBE

15.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Zellkultur** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

21.9. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Zellkultur – Qualitätssicherung und Troubleshooting** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

27.9.–28.9. Online  
**Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

30.9.–21.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz Zellkultur (4 Tage, immer freitags)** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## ZELLEN UND GEWEBE

24.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

25.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

30.10.–4.11. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: The Fundamentals of High-End Cell Sorting** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## SONSTIGES

14.9. Lahr  
**Klinkner-Fortbildung: Exakt pipettieren und Pipetten richtig prüfen** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

22.9. Gießen  
**Klinkner-Fortbildung: Exakt wägen und Waagen richtig prüfen** |  
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

22.9. Online  
**Klinkner-Seminar: Arbeitsschutz bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

22.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für Einsteiger** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

22.9.–8.12. Online  
**Hox-Academy-Webinar: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechbranche (12 Wochen, je 2 h)** | Info: [www.hox.de/fuer\\_bewerber#Fortbildung](http://www.hox.de/fuer_bewerber#Fortbildung)

26.9.–27.9. Online  
**Klinkner-Seminar: Messunsicherheit** | Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

27.9.–28.9. Online  
**Klinkner-Seminar: Nachhaltigkeit im Labor – Nutzen und Impulse** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

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:

LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg, E-Mail: [verlag@laborjournal.de](mailto:verlag@laborjournal.de)

## SONSTIGES

28.9. Online  
**Webinar „Food for the Future“: How to (not) Groom Our Guts – Modulating the Microbiome for Intestinal Health** |  
 Info: [www.foodberlin.de](http://www.foodberlin.de)

28.9.–30.9. Online  
**Klinkner-Seminar: Qualitätssicherung im Labor** |  
 Info: [www.klinkner.de](http://www.klinkner.de)

29.9. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für die Methodvalidierung** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

29.9.–30.9. Freiburg  
**Systematische Übersichtsarbeiten prognostischer Studien** | Info: [www.cochrane.de/workshops\\_events](http://www.cochrane.de/workshops_events)

5.10.–6.10. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

17.10.–18.10. Krems (AT)  
**Systematische Literaturrecherche – Grundlagen** | Info: [www.cochrane.de/workshops\\_events](http://www.cochrane.de/workshops_events)

24.10. Online  
**DHV-Online-Seminar: Digitalisierung der Lehre** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

27.10.–28.10. Online  
**Systematische Literaturrecherche – Suchstrategien für Expert\*innen** |  
 Info: [www.cochrane.de/workshops\\_events](http://www.cochrane.de/workshops_events)

## RANDGEBIETE

20.9.–22.9. Frankfurt/M.  
**Dechema-Kurs: Elektrochemie für Naturwissenschaftler, Ingenieure und Techniker** | Info: <https://dechema-dfi.de/Elektrochemie2022.html>

# Stellenanzeigen



## DERMATOLOGIKUM HAMBURG

Das DERMATOLOGIKUM HAMBURG ist eine der größten Spezialeinrichtungen für die Diagnostik und Therapie von Hauterkrankungen in Europa. Das Dermatologikum hat über 200 Mitarbeiter und weitere Standorte in Bremen, Zürich, Bonn und Köln. Die Praxis und Tagesklinik für Dermatologie, Allergologie, Operative und Ästhetische Dermatologie, Plastische Chirurgie, Gefäßchirurgie und Dermatologische Labordiagnostik verfügt über ein eigenes Labor für Histologie, Mykologie, Bakteriologie, Immunologie und Molekularbiologie und betreibt eigene klinische Forschungen mit der Entwicklung neuer Therapieverfahren.

Wir suchen ab sofort für unser histologisches Labor eine(n)

**MTA (m/w/d)** in Teil- oder Vollzeit (ab 30h-Woche)

### Ihre Aufgaben:

- Erfassung der Präparate und Biopsien in unserer Laborsoftware
- Entnahme von Probenmaterial (Hautabstriche, Pustelinhalte bzw. Punktmaterial)
- Mikroskopische und kulturelle Untersuchung von Hautproben
- Kultivierung von Proben
- Bewertung und Befundung der Probenmaterialien
- Koordinierung und Betreuung der Auszubildenden

Unsere Laboröffnungszeiten sind Montag - Freitag in der Zeit von 06:00-19:30 Uhr.

### Ihr Profil:

- Ihre erfolgreich abgeschlossene Ausbildung haben Sie mit ersten Berufserfahrungen ergänzt oder Sie sind Wiedereinsteiger:in in dem Beruf MTA
- Sie bringen ein hohes Maß an Verantwortungsbewusstsein, Zuverlässigkeit und Empathie mit
- Idealerweise haben Sie die Ausbildereignungsprüfung erfolgreich abgelegt und haben Interesse daran, unsere Auszubildende zu betreuen
- Sie haben Spaß an der Arbeit in einem motivierten und gut gelaunten Team

### Wir bieten:

Sie arbeiten mitten in der Hamburger Innenstadt in bester Lage und mit optimaler Verkehrsanbindung in einem modernen, zukunftsorientierten Unternehmen. Für den öffentlichen Nahverkehr bieten wir zudem das HVV ProfiTicket und einen gestaffelten Arbeitgeberzuschuss für die Betriebliche Altersversorgung an. Wir bieten unseren Mitarbeitern ein Mitarbeitervorteilsprogramm und Sportmöglichkeiten gibt es in unmittelbarer Nähe. Durch die Größe unseres Unternehmens und die steigende Anzahl von Standorten haben Sie vielfache Weiterentwicklungsmöglichkeiten, sowohl intern, als auch an anderen Standorten.

Für nähere Informationen steht Ihnen Stefanie Brucki (Tel. 040 – 351075-820 oder E-Mail: [s.brucki@dermatologikum.de](mailto:s.brucki@dermatologikum.de)) gerne zur Verfügung. Bitte laden Sie Ihre Bewerbungsunterlagen mit Angabe des frühestmöglichen Eintrittstermins und Ihrer Gehaltsvorstellung unter [www.dermatologikum.de/stellenangebote/635237](http://www.dermatologikum.de/stellenangebote/635237) hoch.

## UNIKLINIK RWTHAACHEN

### Post-Doctoral Fellow position (f/m/d)

Clinic for Cardiology, Angiology and Internal Intensive Care Medicine (Med. I)

To start as soon as possible. The full-time position is limited until 31<sup>st</sup> December 2025 with the possibility of an extension.

For more detailed information please contact PD Dr. Katharina Schütt, phone: +49 (0) 241/80-80841, e-mail: [kschuet@ukaachen.de](mailto:kschuet@ukaachen.de).

Application deadline: 14<sup>th</sup> September 2022  
[www.ukaachen.de](http://www.ukaachen.de)



Wir suchen für das Institut für  
**Transfusionsmedizin und Zelltherapie (IFTZ)**  
zum nächstmöglichen Zeitpunkt zunächst befristet auf  
2 Jahre mit der Möglichkeit der Verlängerung Sie!

### Medizinisch-technische Laboratoriumsassistentz (MTLA) (gn\*) in Vollzeit, Kennziffer: 5121

#### Wir bieten Ihnen:

- Eine verantwortungsvolle Tätigkeit im Bereich Herstellung und Qualitätskontrolle von Stammzell- und CAR-T-Zell-Produkten
- Erlernen von modernen Herstellungstechniken an Zellautomaten und von GMP-konformer Dokumentation
- Die Korrespondenz mit externen Zellherstellungszentren und Prüfzentren in deutscher und englischer Sprache

Mehr Infos unter der Kennziffer 5121 auf unserer Karriereseite  
[www.karriere.ukmuenster.de](http://www.karriere.ukmuenster.de).

Wir freuen uns auf Ihre **Online-Bewerbung** über unser  
Karriereportal.



Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1 . 48149 Münster



## Werde Mitglied der Jungen Akademie



Die Junge Akademie nimmt 2023 wieder zehn neue Mitglieder auf. Gesucht werden exzellente junge Wissenschaftler\*innen und Künstler\*innen mit Interesse an interdisziplinärer Zusammenarbeit an der Schnittstelle von Wissenschaft, Kunst, Politik und Gesellschaft.

Bewerbungszeitraum: 1.9.–15.11.2022.  
Bewerbung und weitere Informationen:  
[zuwahl.diejungeakademie.de](http://zuwahl.diejungeakademie.de)

 Die Junge Akademie



## Wissenschaftliche\*r Mitarbeiter\*in (Postdoktorand\*in) (m/w/d) im Forschungslabor der Sektion Kinderpathologie

Die Stelle ist projektbezogen befristet auf drei Jahre mit der Option auf Verlängerung zu besetzen.

Sie planen für Ihre Zukunft und sind auf der Suche nach einem innovativen sowie modernen Arbeitsplatz? Dann freuen wir uns auf Ihre Bewerbung!

In der Sektion **Kinderpathologie des Instituts für Pathologie** des Universitätsklinikums Bonn ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt die oben genannte Stelle in **Vollzeit** (38,5 Std./Woche) zu besetzen.

Ihre Aufgaben: Auswertung von patientenbezogenen Daten im Rahmen der Routinediagnostik u. a. Sangersequenzierungen, FISH, DNA- / RNA-Analysen mittels Next Generation Sequencing und Methylierungs Assays (850k-Array). Mitwirkung an wissenschaftlichen Projekten und Erarbeitung von neuen Projektideen auf dem Gebiet der soliden kindlichen Tumore unter Nutzung der oben genannten Techniken, inklusive Zellkultur. Ausarbeiten von Anträgen und Erstellung von Publikationen.

Chancengleichheit ist Bestandteil unserer Personalpolitik.

Nähere Informationen zu der Position finden Sie unter: [www.karriereamukb.de](http://www.karriereamukb.de) oder

Sie erfüllen unsere Anforderungen und suchen eine abwechslungsreiche und herausfordernde Tätigkeit? Zögern Sie nicht und senden Sie Ihre aussagekräftige Bewerbung (bevorzugt per E-Mail in einer Datei bis 5 MB Größe) bis zum 15.09.2022 unter Angabe der Stellenanzeigen-Nr: 535\_2022 an Herrn Prof. Christian Vokuhl, Sektion Kinderpathologie, Institut für Pathologie ([christian.vokuhl@ukbonn.de](mailto:christian.vokuhl@ukbonn.de)).



## PREISE FÜR STELLENANZEIGEN

### Printausgabe

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.250,-	€ 2.990,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.200,-	€ 1.690,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 950,-	€ 1.390,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 680,-	€ 1.010,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 460,-	€ 670,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,10	€ 10,40
185 mm breit	€ 14,20	€ 20,80

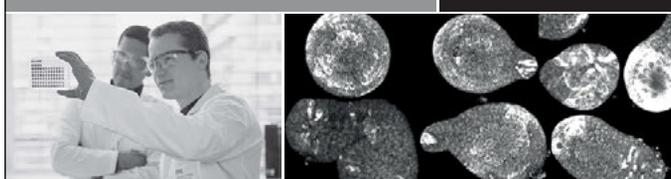
Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfrage erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

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](mailto:stellen@laborjournal.de)“).

## 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. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease. Our research focuses on:

- > NEUROBIOLOGY
- > GENOME REGULATION
- > MULTICELLULAR SYSTEMS

Application information:  
[www.fmi.ch/phd](http://www.fmi.ch/phd)

Application deadline:  
November 21, 2022

Next deadline:  
May 2023

[www.fmi.ch](http://www.fmi.ch)



## DERMATOLOGIKUM HAMBURG

Das DERMATOLOGIKUM HAMBURG ist eine der größten Spezialeinrichtungen für die Diagnostik und Therapie von Hauterkrankungen in Europa. Das Dermatologikum hat über 200 Mitarbeiter und weitere Standorte in Bremen, Zürich, Bonn und Köln. Die Praxis und Tagesklinik für Dermatologie, Allergologie, Operative und Ästhetische Dermatologie, Plastische Chirurgie, Gefäßchirurgie und Dermatologische Labordiagnostik verfügt über ein eigenes Labor für Histologie, Mykologie, Bakteriologie, Immunologie und Molekularbiologie und betreibt eigene klinische Forschungen mit der Entwicklung neuer Therapieverfahren.

Wir suchen ab sofort eine/n

### Facharzt/Fachärztin für Laboratoriumsmedizin (m/w/d) in Vollzeit (40h-Woche)

#### Ihre Aufgaben:

- Fachlich-medizinische Tätigkeit in allen Bereichen der labormedizinischen Diagnostik
- Beratung und fachlicher Dialog mit den einsendenden Fachkollegen/-innen (Krankenhäuser und niedergelassene Ärzte)
- Fachliche Begleitung und Weiterentwicklung des Methodenspektrums
- Mitarbeit an der Gestaltung von wissenschaftlichen Veranstaltungen
- Mitwirkung an Prozessen des Qualitätsmanagements und der Qualitätssicherung
- Fachübergreifende Mitarbeit im ärztlichen Team
- Mitarbeit an Praxis/Krankenhaus-Projekten
- Fachliche Unterstützung in der molekularen Erregerdiagnostik
- Weiterentwicklung unserer molekularen Genetik der Tumorbologie

#### Ihr Profil:

- Sie haben eine erfolgreich abgeschlossene Weiterbildung zum Facharzt (m/w/d) für Laboratoriumsmedizin oder sind kurz vor Abschluss der Weiterbildung und haben eine Zusatzqualifikation in Molekularbiologie
- Sie besitzen fundierte Kenntnisse der praktischen Laborroutine sowie großes Interesse an molekularen Erregerdiagnostik
- Ihre Fähigkeit zur interdisziplinären Zusammenarbeit sowie Ihre Eigeninitiative und Dienstleistungsbereitschaft zeichnet Sie aus
- Sie verfügen über ein hohes Verantwortungs- und Qualitätsbewusstsein

#### Wir bieten:

Sie erleben uns als ein modernes, vielschichtiges und flexibles Unternehmen. In Ihrem Arbeitsalltag profitieren Sie von einem breit aufgestellten Laborteam mit hohen akademischen Ausrichtungen, nicht allein in der Dermatohistopathologie, sondern auch dem direkten Kontakt zu unseren Fachärzten in der Praxis. Unser hauseigenes Labor, das deutschlandweit von mehr als 150 weiteren Dermatolog/-innen genutzt wird, leistet hierbei wertvolle Arbeit.

Sie arbeiten in einer differenzierten Infrastruktur, mitten in der Hamburger Innenstadt in bester Lage und mit optimaler Verkehrsanbindung in einem modernen, zukunftsorientierten Unternehmen. Durch die Größe unseres Unternehmens, die steigende Anzahl von Standorten und die Wachstumsorientierung, haben Sie vielfache Weiterentwicklungsmöglichkeiten, sowohl intern, als auch an anderen Standorten. Neben gestaffelten Arbeitgeberzuschüssen für die Betriebliche Altersvorsorge, den öffentlichen Nahverkehr und weiteren Vorteilen, bieten wir flexible Arbeitszeitmodelle an, die sich individuell an unterschiedlichen Lebensphasen orientieren können.

Für nähere Informationen steht Ihnen Stefanie Brucki (Tel. 040 – 351075-820 oder E-Mail: [s.brucki@dermatologikum.de](mailto:s.brucki@dermatologikum.de)) gerne zur Verfügung. Bitte laden Sie Ihre Bewerbungsunterlagen mit Angabe des frühestmöglichen Eintrittstermins und Ihrer Gehaltsvorstellung unter [www.dermatologikum.de/stellenangebote/683010](http://www.dermatologikum.de/stellenangebote/683010) hoch.

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

### Online-Stellenmarkt

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 460,-

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 660,-

(Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat)

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 250 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de). Geben Sie bitte die Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zusenden.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885, E-Mail: [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

MAX VON PETTENKOFER-  
INSTITUT  
LEHRSTUHL MEDIZINISCHE  
MIKROBIOLOGIE UND  
KRANKENHAUSHYGIENE



Der Lehrstuhl Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Max von Pettenkofer-Instituts für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie (Vorstand: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum) sucht zum 01.09.2022 oder später eine

### Technische Assistentin oder Technischen Assistenten (MTLA, BTA, VMTA, Biologielaborant/-in) für den Forschungsbereich (m/w/d)

in Voll- oder Teilzeit (mind. 75%). Die Stelle ist zunächst auf zwei Jahre befristet, eine anschließende Übernahme in ein unbefristetes Arbeitsverhältnis ist erwünscht.

Die/der Stelleninhaber/in wird in verschiedenen Forschungsprojekten über bakterielle Krankheitserreger des Magen-Darm-Trakts (u.a. *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp.) und das Mikrobiom des Darms mitarbeiten.

Unsere Erwartungen: Berufserfahrung in der Forschung sowie Erfahrung mit molekular-genetischen Methoden (z.B. PCR, Klonierung, DNA-Sequenzierung) oder tierexperimentelle Erfahrungen. Ebenfalls sehr wichtig sind uns Zuverlässigkeit, Verantwortungsbereitschaft, Organisationstalent und last not least ein freundliches Auftreten und Teamfähigkeit. Englischkenntnisse sind erwünscht.

Wir bieten Ihnen eine vielfältige und anspruchsvolle Tätigkeit in einem internationalen, von gegenseitiger Wertschätzung und Begeisterung für die Infektionsforschung geprägten kollegialen Team. Das Max von Pettenkofer-Institut (MvPI) ist Teil der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im Stammgebäude des Instituts in der Pettenkoferstraße 9a in der Münchener Innenstadt (Nähe Sendlinger Tor) bearbeiten wir in modernsten und klimatisierten Laboratorien ein breites Spektrum von Forschungsthemen, in deren Zentrum Infektionen durch Bakterien stehen. Auf die fachliche Weiterqualifikation legen wir großen Wert und fördern sie durch regelmäßige interne und externe Fort- und Weiterbildungen.

Schwerbehinderte Bewerberinnen/Bewerber werden bei gleicher persönlicher und fachlicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Wir freuen uns über Ihre aussagekräftige Bewerbung bis spätestens 4 Wochen nach Erscheinen dieser Anzeige, per Email an:

[mvpj\\_medmicro.applications@mvp.uni-muenchen.de](mailto:mvpj_medmicro.applications@mvp.uni-muenchen.de)

Max von Pettenkofer-Institut

Ludwig Maximilians-Universität München

Lehrstuhl, Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Pettenkoferstr. 9a, 80336 München

Email-Bewerbungen reichen Sie bitte möglichst als einzelne pdf-Datei mit weniger als 10 MB Datenvolumen ein.



### Institut für Molekulare Biologie gefördert durch die Boehringer Ingelheim Stiftung

Das Institut für Molekulare Biologie gGmbH (IMB) ist auf dem Campus der Johannes Gutenberg Universität Mainz angesiedelt. Wir suchen:

- Lab Manager / Technician / BTA – Ulrich Research Group (m/w/d)

Bewerbungsschluss: 15. September 2022

Wir suchen eine Person mit einem hohen Maß an Verantwortungsbewusstsein, Eigeninitiative, Flexibilität und Spaß an der Arbeit in einem internationalen und dynamischen Umfeld.

Informationen zu der Stelle finden Sie auf der Webpage des IMB:

<http://www.imb-mainz.de/jobs/>.

### Anzeigenschlusstermine Serviceteil (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

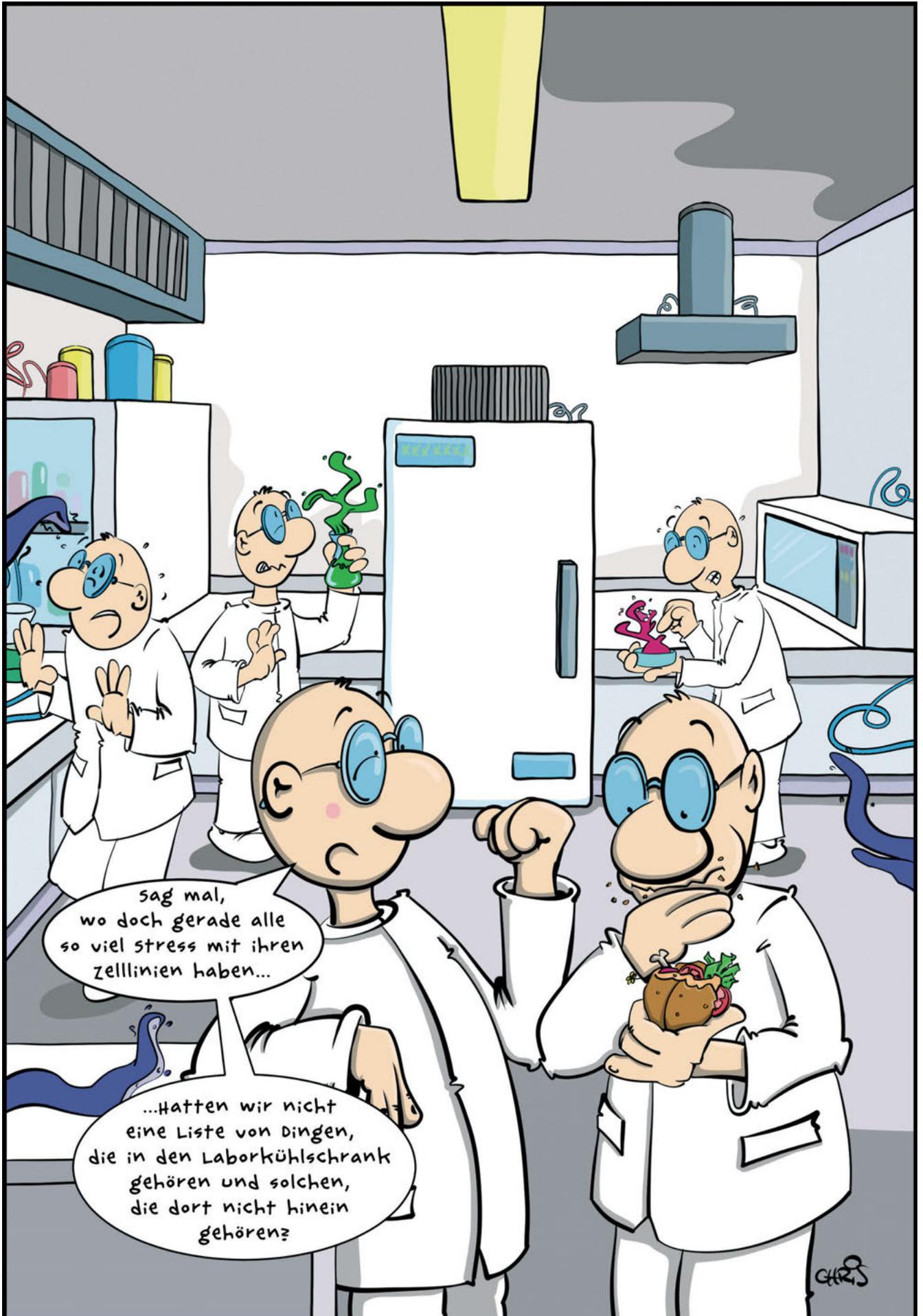
Ausgabe 10-2022 (erscheint am 7.10.2022)

Ausgabe 11-2022 (erscheint am 9.11.2022)

Anzeigenschluss

22.09.2022

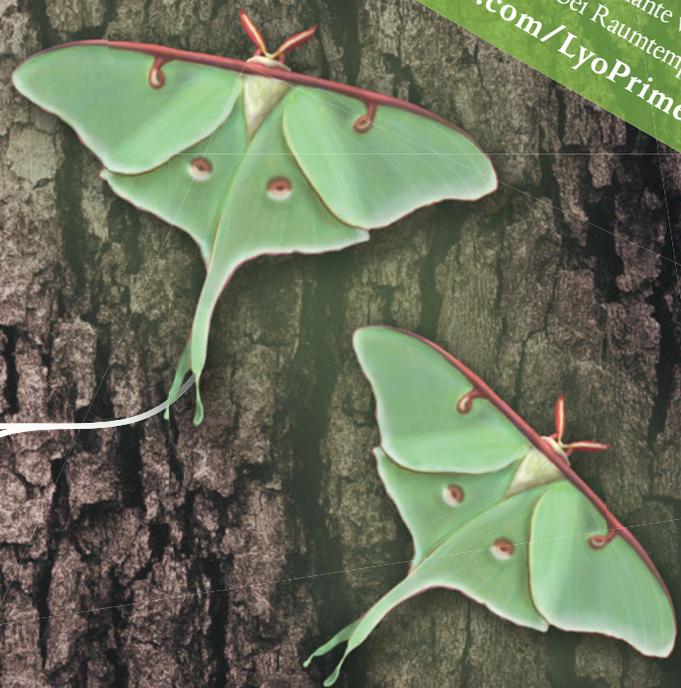
24.10.2022



sag mal,  
wo doch gerade alle  
so viel stress mit ihren  
zelllinien haben...

...Hatten wir nicht  
eine Liste von Dingen,  
die in den Laborkühlschrank  
gehören und solchen,  
die dort nicht hinein  
gehören?

CHRIS



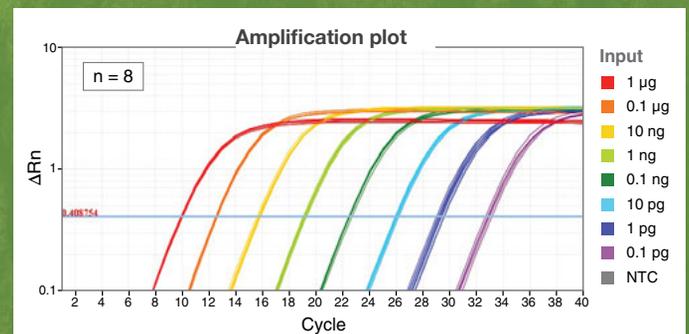
# Lighting the way.™

## Luna® Universal qPCR & RT-qPCR Produkte.

### Ihre Luna-Vorteile:

- Einfaches Reaktions-Setup & schnelle Protokolle
- Höchste Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit
- Exzellente Sensitivität und Genauigkeit auf allen Templates (egal ob AT-reich, GC-reich, ...)
- Kompatibel mit allen gängigen qPCR-Maschinen (inkl. ROX) und verfügbar für farbstoff- oder sondenbasierte Detektion
- Ein inerter blauer Farbstoff im Luna-Mastermix dient Ihnen als Schutz vor Pipettierfehlern

NEBs Luna-Kits für RT-qPCR nutzen eine einzigartige „Designer“ Reverse Transkriptase und bieten Ihnen unerreichte Sensitivität, Reproduzierbarkeit und qPCR-Performance.



RT-qPCR gegen humane GAPDH RNA mittels Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit\*\* über 8-log Verdünnungsstufen der Input-RNA (0,1 pg – 1 µg Jurkat Gesamt-RNA) und 8 Replikaten pro Verdünnung. Reaktionsansatz und Temperaturzyklus nach Protokollangaben, inklusive einem 10-minütigen RT-Schritt bei 55°C für die thermostabile Luna WarmStart® Reverse Transcriptase. NTC = Kontrolle ohne RNA-Input.

\*\*RTase auch für Two-Step-Protokolle als praktisches LunaScript® RT SuperMix Kit separat erhältlich!



Informieren Sie sich noch heute und bestellen Sie Ihr kostenfreies Testmuster unter:  
[www.neb-online.de/qPCR](http://www.neb-online.de/qPCR)