

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

1-2/2023



**Naturschutz
und Genomik**



Biodiversität via Barcode

VORSICHT FALLE

Verlag gerät
ins Zwielficht

INTERVIEW

Stammzellen
ohne Meiose

VIEL ZU HÄUFIG

Der Wissenschaftsnarr
über Datenfälschung



Hettich

LEGACY MEETS FUTURE.

Hettich arbeitet seit über 115 Jahren an der Zukunft der Medizintechnik. Mit langlebigen Zentrifugen, die in der modernen Forschung und Diagnostik nicht nur Probenmaterial beschleunigen, sondern auch den medizinischen Fortschritt. Unter Erfüllung höchster Sicherheitsstandards. Für unsere Vision von einer rundum gesunden Welt.

www.hettichlab.com



Bild: Dorothe (AdobeStock)

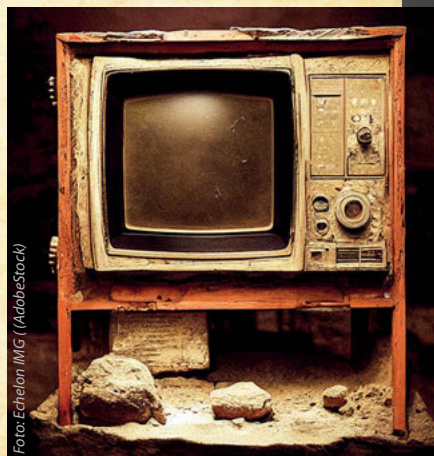


Foto: Echelon IMG (AdobeStock)



Foto: ikostudio (AdobeStock)



Foto: Herfort

Liebe Leserinnen und Leser,

Sie halten die erste *Laborjournal*-Ausgabe des neuen Jahres in Ihren Händen. Im Januar erscheint ja kein Heft. Die kurze Verschnaufpause gab uns die Gelegenheit, die Stapel auf den Schreibtischen und Mail-Ordnern ein wenig abzutragen. Das heißt in aller Regel: Querlesen, innerlich auf Relevanz prüfen – und dann wegwerfen. Sie glauben gar nicht, was wir alles geschickt bekommen. Aber hin und wieder bleiben wir in einem Text gefangen. Manchmal ist es auch nur ein Wort, das uns fesselt. Zum Beispiel in: „Die Bundesagentur für Sprunginnovationen wird drei Jahre alt.“

Sprunginnovation! Dem älteren Redakteur schießen Bilder von den Bundesjugendspielen der Siebzigerjahre in den Kopf. Pubertierende Jungen mit viel zu großen Füßen und brechender Stimme sollten im Hochsprung Punkte sammeln. Die Latte lag meist in Bauchnabelhöhe, und die Frage des Tages war: Straddle oder Fosbury Flop? Beim Straddle, der damals gängigen Technik, versuchte man sich seitlich-bäuchlings über die Latte zu mogeln, beim damals innovativen Fosbury-Flop dagegen sollte es rückwärts drüber. Meistens misslang es. So oder so: Null Punkte! Die Ehrenurkunde war gestorben, selbst die Siegerurkunde war in Gefahr.

Die Innovation des Hochsprungs vom Straddle zum Fosbury-Flop war eine Sprunginnovation, weil es die Welt des Hochsprungs verändert hat. Einen wirklich großen Sprung hat sie allerdings nicht bewirkt. Der letzte Straddle-Weltrekord von 1978 lag bei 2,34 m, der Fosbury-Weltrekord liegt seit 1993 bei 2,45 m. Für größere Höhen braucht man wohl einen Stab. Aber immerhin könnte ein Weltrekordler die Höhe einer deutschen DIN-Zimmerdecke überspringen. Beeindruckend.

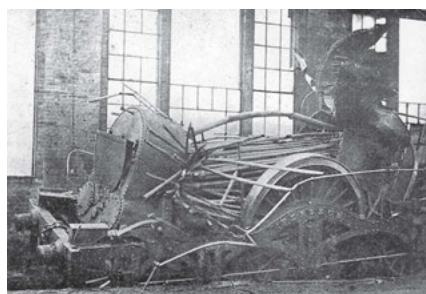
Wir ahnen es, mit Sprunginnovation ist nicht die Innovation des Sprunges gemeint, sondern die sprunghafte Innovation durch technische Weiterentwicklung: die Erfindung des Rads, der Dampfmaschine, des Autos, des Telefons, des Computers, des Internets, des Smartphones, der künstlichen Intelligenz und so weiter. – „Und der Thermomix?“, ruft's von hinten. – „Ja, von mir aus auch der Thermomix.“

Eine Sprunginnovation verändert also die Welt. Auch die wirtschaftliche. Jedes Land hätte gerne solche Sprünge. Nur kommen aus Deutschland leider immer weniger weltbewegende Innovationen. Und parallel dazu immer weniger Nobelpreise und Patente.

Woran liegt's? Schlägt die deutsche Bildungskatastrophe vom Kindergarten bis zur Uni endlich durch? Ist es die Bürokratie? Die verschleppte Digitalisierung? Werden Frauen zu stark ausgebremst? Scheitert die Umsetzung von der Erfindung zum Produkt am Fachkräftemangel? Haben wir zu wenig Transfer von der Forschung in die Anwendung?

Ja, ja, ja, ja, ja. Und ja.

Die Bundesagentur für Sprunginnovationen (Sprind) geht optimistischerweise trotz allem davon aus, dass es noch genug Ideen und Erfindungen in Deutschland gibt. Und wenn wir schon nicht das Rad selber erfinden, dann vielleicht wenigstens die beste Rad-aufhängung. Irgendwo tüfelt und erfindet hierzulande einer gerade das Richtige. Man muss denjenigen eben nur finden.



Zerknallter Druckkessel einer Lokomotive, 1862. Das Wort „Sprunginnovation“ gab es damals nicht. Hätte hier aber gepasst. Gewissermaßen.

Wenn Sie gerne gefunden werden möchten – gerne auch mit einer verrückten Idee – können Sie sich bei Sprind bewerben. Und natürlich müssen Sie einen Antrag schreiben, es winken 4-15 Millionen Euro. Sie können auch an einem Wettbewerb teilnehmen, da gibt's bis zu einer Million Euro.

Sprind ist keine Behörde, sondern ein Start-up des Bundes, eine GmbH. Sie soll für die nächsten zehn Jahre mit einer Milliarde Euro ausgestattet werden. Ein Gesetz soll

dem Start-up weitgehende Selbstständigkeit verleihen und es mit hoheitlichen Aufgaben „belehnen“, analog zum TÜV. Noch ist es gleich zwei Ministerien unterstellt: dem Wissenschafts- und dem Wirtschaftsministerium. Vielleicht wird dieses Konzept selbst einmal eine Sprunginnovation. In Sachen Bürokratieabbau.

Apropos TÜV. Der ist übrigens gegründet worden, weil den Menschen die Sprunginnovation Dampfmaschine um 1860 herum immer öfter um die Ohren geflogen ist. Die Dampfessel ermüdeten und wurden oft nicht gewartet. Es gab teils gewaltige Explosionen. Schließlich schlossen sich die Kesselbesitzer zusammen und gründeten die Gesellschaft zur Überwachung und Versicherung von Dampfesseln – und damit den Vorläufer des TÜVs.

Schon so manche Sprunginnovation ist uns seitdem um die Ohren geflogen, man denke nur an die Kernkraft. Aber es war und bleibt schwierig, die Folgen von Erfindungen vorauszu sehen und die nötige Reglementierung zu antizipieren. Und natürlich wollen wir dabei die Forschung nicht ausbremsen. Auf der anderen Seite findet die Forschung bei zu starker Reglementierung oft einen Workaround. Und der wiederum kann ganz neue Türen öffnen.

Ein gutes Beispiel dafür ist die Stammzellforschung und das Embryonenschutzgesetz. Stammzellen gehen jetzt nämlich auch ohne Embryonen. Angenommen, Sie erzeugen Embryonen aus einer somatischen menschlichen Zelle ohne den Einfluss maternaler Faktoren, also ohne Eizelle. Wie oft wollen Sie die Zelle sich teilen lassen? Ab wann ist es ein Mensch?

Das ist eine Frage, die uns alle sicher noch bewegen wird. Seien Sie vorbereitet, lesen Sie unser Interview mit Michele Boiani auf Seite 16. Das ist jemand, der sich da definitiv auskennt.



NACHRICHTEN



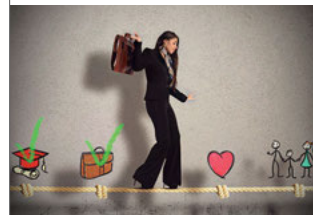
- 8 Das besondere Foto: „Gaumen-Kobold“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Paper-Retraktionen
- 11 Frisch gepreist: Louis-Jeantet-Preis
- 11 Geld kompakt

HINTERGRUND



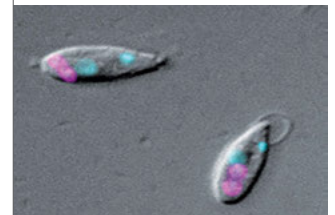
- 12 Naturschutz-Genetik und -Genomik: Was uns environmental DNA über das Biotop verrät
- 16 **Im Gespräch: Michele Boiani, Münster, über Möglichkeiten und Grenzen der Stammzellforschung**
- 20 Die Übergänge von seriösem Fachmagazin zu Raubtierverhalten sind fließend. Ein Fallbeispiel.

SERIEN

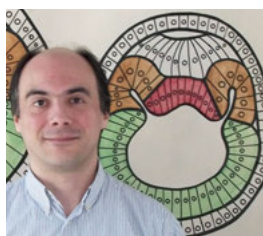


- 22 Wissenschaftsnarr (53): Wissenschaftsbetrug ist selten, heißt es. Aber stimmt das eigentlich?
- 24 Erlebnisse einer TA (159): Nippel und Lasche
- 41 Wirkstoff des Monats (31): Lecanemab
- 64 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (9): Kind und Karriere vereinbaren – Teil 1

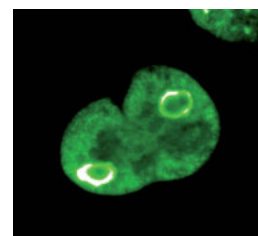
JOURNAL-CLUB



- 26 Journal-Club kompakt
- 27 Schöne Biologie: Modell-Ärger
- 28 Endosymbiose-Forschung in Düsseldorf: Diktatorische Amöbe
- 30 Alzheimer-Forschung in Tübingen: Noch ein Amyloid
- 32 **Molekulare Onkologie in Würzburg: Wie das MYK-Protein Krebszellen entstehen lässt**
- 34 Stichwort des Monats: Pflanzliche PSY-Peptide



In der Stammzellforschung gebe es inzwischen Verfahren zur Embryo-Erzeugung, die von der Gesetzgebung nicht mehr erfasst sind – erklärt der Embryologe Michele Boiani vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster. Seite 16

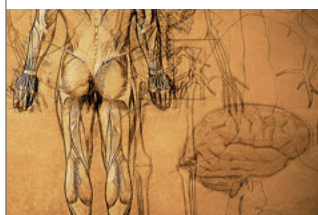


Der Transkriptionsfaktor MYC ist an fast allen aktiven Promotoren einer Zelle zu finden. Für seine Rolle als Onkoprotein bei der Entstehung einer Vielzahl von Tumoren ist offensichtlich seine Fähigkeit entscheidend, multimere Kugeln zu bilden. Seite 32

” Unser Titelthema: Naturschutz-Genetik

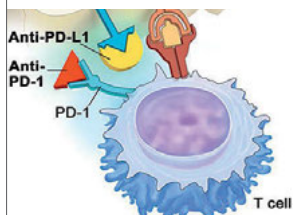
Über die in einem Habitat vorhandenen DNA-Spuren lässt sich die Artenvielfalt vor Ort beschreiben. Doch muss man Probenentnahme, Versuchsdesign und Dateninterpretation an die untersuchten Artengruppen und Ökosysteme anpassen. Was die reinen DNA-Sequenzen einem dann verraten können, erklären wir ab **Seite 12**.

STATISTIK



- 36 Publikationsanalyse: Anatomie und Morphologie

WIRTSCHAFT



- 40 Biobusiness-News
- 42 Immun-Checkpoint-Inhibition gegen Krebs (1) – Firmenporträt: iOmx Therapeutics (Martinsried)
- 44 Immun-Checkpoint-Inhibition gegen Krebs (2) – Im Gespräch: Opsyon (München)
- 46 Produktübersicht: Nukleinsäure-Extraktions-Kits für Automaten

METHODEN



- 56 Methoden-Special: Optogenetik
- 60 Neulich an der Bench: Alphadold2-Nachfolger
- 63 Tipps und Tricks: Imaging-Pyramide

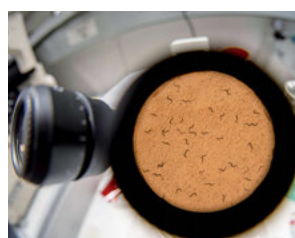
SONSTIGES



- 27 Impressum
- 35 Preisrätsel: Die weggeblasene Signalsucherin
- 74 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 67 Kongresse
- 70 Fortbildungen
- 72 Stellenmarkt



Meist denkt man beim Stichwort Optogenetik an Kanalrhodopsine in Membranen von Nervenzellen, die in diesen nach einem Lichtreiz ein Aktionspotential auslösen. Optogenetische Werkzeuge können aber noch viel mehr und lassen sich selbst mit Aptameren kombinieren. Seite 56

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

LUFT

WASSER

BODEN



5,15 Brd. t

Exosphäre

Thermosphäre

Mesosphäre

Stratosphäre

Troposphäre

sind es wert, analysiert zu werden:

GC

LC

HPLC

IC

MS

UV/VIS

AAS

Umweltanalytik

by Carl ROTH



Wir versorgen Sie mit allem, was Sie für Ihre Analyse brauchen.



Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.de

ROTH[®]

DER FUX & der Valentinstag

ROTH



Alles Liebe zum Valentinstag!



Klasse, ein Geschenk für mich !!!



oh, Nüsse, ähm ...
Vielen Dank ?!

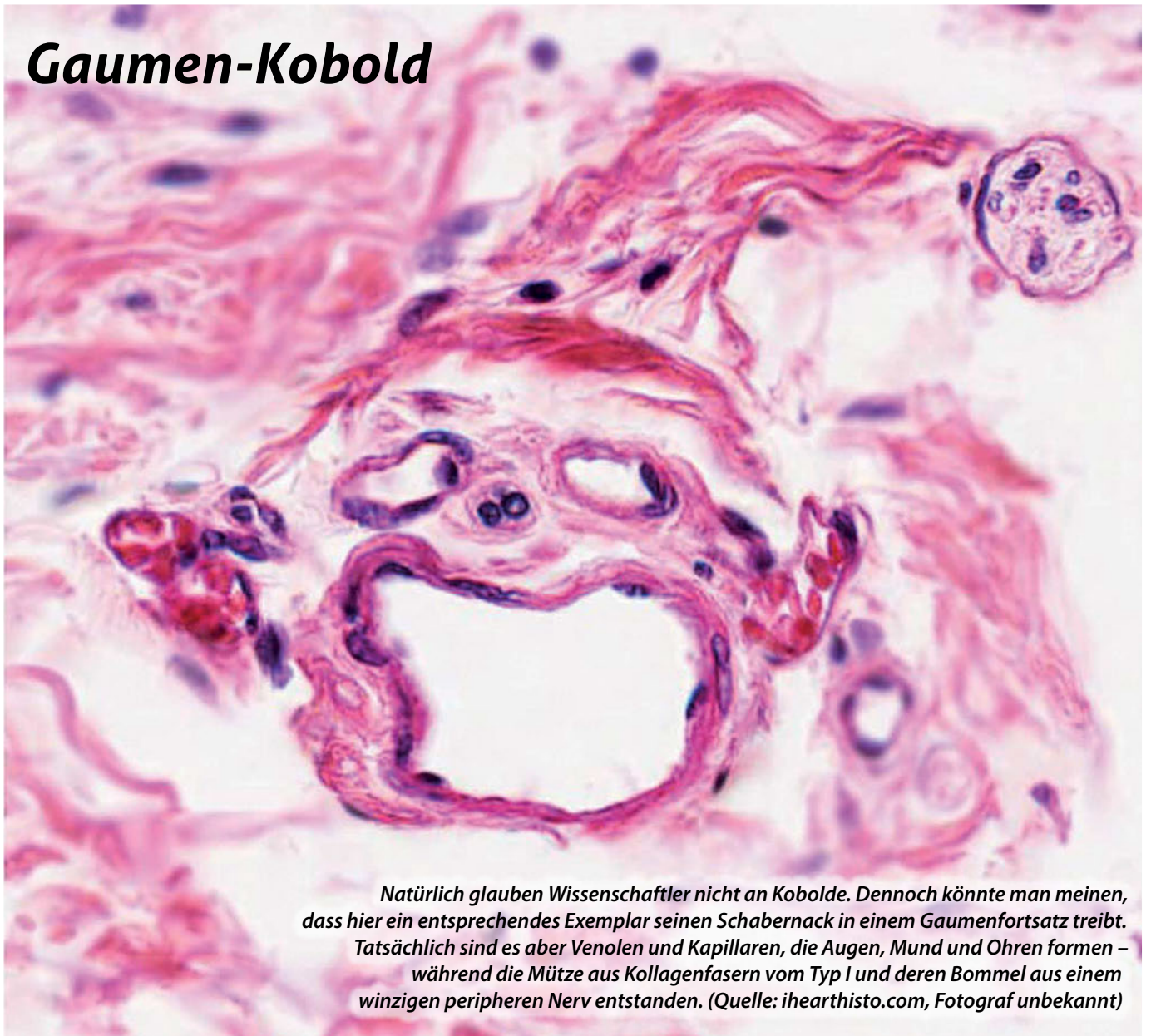


Aber Fux,
Nüsse regen die oxytocin-
Produktion an!



Produkte, die Ihr Herz höher schlagen lassen, gibt es auf carlroth.com

Gaumen-Kobold



Natürlich glauben Wissenschaftler nicht an Kobolde. Dennoch könnte man meinen, dass hier ein entsprechendes Exemplar seinen Schabernack in einem Gaumenfortsatz treibt. Tatsächlich sind es aber Venolen und Kapillaren, die Augen, Mund und Ohren formen – während die Mütze aus Kollagenfasern vom Typ I und deren Bommel aus einem winzigen peripheren Nerv entstanden. (Quelle: ihearthiso.com, Fotograf unbekannt)

Forscher Ernst

von Rafael Florés

KLAR, DIE NATUR IST GROßARTIG!
UND SIE ALS WISSENSCHAFTLER ZU
ERFORSCHEN, IST ZIEMLICH COOL!

ABER WENN ICH MIR DIESE BEIDEN BEINE ANSCHAU, FRAGE ICH
MICH DOCH MANCHMAL, OB ICH NICHT AUCH EIN BEGNADETER
TÄNZER ODER GROßER FUßBALLPROFI HÄTTE WERDEN KÖNNEN.
UND OB ICH MEINE WAHRE BESTIMMUNG WOMÖGLICH VERPASST HABE.





**FLEXIBEL.
KOMPAKT.
UNKOMPLIZIERT.**

VANTastar®

Entwickelt, um Ihnen die Assay-Optimierung zu erleichtern: Unser neuester Microplate Reader liefert bestmögliche Datenqualität und Flexibilität - ganz ohne zusätzliche Anpassungen.

- Optimale Messeinstellungen durch die EDR-Technologie
- Maximale Leistung und Flexibilität dank LVF Monochromatoren™
- Automatische Crosstalk-Reduktion für beste Lumineszenz-Daten
- Blitzschnelle Absorptionsspektren
- Budgetfreundlicher und kompakter Allrounder
- Zuverlässigkeit - Made in Germany

www.bmglabtech.com


The Microplate Reader Company

Inkubiert

Eigentlich sollte das Recht, falsch zu liegen, tief in der Wissenschaft verankert sein. Denn wie läuft es nochmal in der hypothesenbasierten Forschung? Die Biophysikerin Sylvia McLain fasst es im englischen Guardian folgendermaßen zusammen: „Dass die meisten wissenschaftlichen Studien sich als falsch herausstellen, ist für die Wissenschaft normal. Viel mehr Theorien landen auf deren Friedhof, als dass sie den Test der Zeit bestehen – weil immer wieder neue Daten auftauchen und sie daran angepasst oder gar verworfen werden müssen. [...] Gerade wenn man nur wenige Daten hat, ist es daher sehr wahrscheinlich, dass sich die anfängliche Theorie als falsch erweist. Das ist nichts Neues für die Wissenschaft, das ist Wissenschaft.“

Tatsächlich ist die Wissenschaftsgeschichte voll von solchen „falschen“ Hypothesen, Modellen, Theorien und Schlussfolgerungen. Berühmtes Beispiel: der Weg zur DNA-Doppelhelix. Linus Pauling veröffentlichte 1952 ein grottenfalsches Triplehelix-Modell; und auch Watson und Crick wurden mehrfach gerade noch zurückgehalten, ebenso falsche Modelle zu veröffentlichen. Dennoch wird keiner behaupten, dass die drei schlechte Wissenschaftler waren. Und ebenso steht außer Zweifel, dass die „falschen“ Modelle auf dem Weg zum „richtigen“ letztlich essentiell waren.

Watson, Crick und Pauling hatten damals also das Recht, falsch zu liegen – und brauchten auch nur wenig Angst davor zu haben. Doch wie sieht es heute aus? Heute, wo Wettbewerb um Forschungsgelder und Publikationsdruck schärfer sind als je zuvor? Ist gerade in diesem Klima die Versuchung nicht besonders groß, die „Fehler“ der Konkurrenten übermäßig aufzublasen, ihre „falschen“ Schlussfolgerungen anzuprangern und die Mängel ihrer Arbeiten umgehend herauszuposaunen?

Der US-Strukturbiologe Gregory Petsko schreibt dazu: „Das Ergebnis ist ein Klima der Furcht. [...] Wissenschaftler wollen nicht von ihren Kollegen an den Pranger gestellt werden – also neigen sie dazu, naheliegende und sichere Projekte durchzuführen, und meiden die gewagten und riskanten. Denn wer tatsächlich ‚ausrutscht‘, wird häufig mit einer Härte bestraft, die in keinem Verhältnis zur wirklichen Bedeutung des ‚Verbrechens‘ steht.“

Dabei sollte die Wissenschaft doch vielmehr ein Tummelplatz furchtloser Denker und Abenteurer sein. Ralf Neumann

Fokussiert

Publikationsethik

Retraktion um Retraktion

Manchmal müssen die Dinge schlimmer werden, bevor sie besser werden.

Zum Infektionsmechanismus von SARS-CoV-2 veröffentlichten die Mikrobiologen, Lehrstuhlinhaber und Berater der Hongkonger Regierung Patrick Chiu Yat Woo und Kwok-Yung Yuen im Frühjahr 2021 in *Cell* ein Manuskript. Laut dreißig internationaler Fachexperten gefährdet es Patienten und muss zurück-

ein asiatisches Problem ist Wissenschaftsschulderei beileibe nicht. Unter den zehn meistzitierten zurückgezogenen Artikeln befinden sich je eine spanische, eine japanische und eine deutsche Arbeit sowie drei US-amerikanische und vier britische Veröffentlichungen. Insgesamt heimsten diese zehn Artikel über 13.000 Zitationen ein. Auf der Negativliste der Forschungstreibenden mit den meisten Retraktionen findet sich auf Position 2 der deutsche Anästhesiologe Joachim Boldt mit 164 zurückgezogenen Artikeln und auf Position 22 der deutsche Physiker Jan-Hendrik Schön mit 32 Verfehlungen.

Sind all das nur Einzelfälle? Im Oktober 2022 erklärte die ägyptisch-britische Verlagskooperation von Hindawi und Wiley, dass 511 Publikationen in 16 Journalen zurückgezogen werden müssen. Forschungstreibende hatten sich in Peer-Review-Ringen wechselseitig zitiert und positive Gutachten verfasst. IOP Publishing zog im September 2022 insgesamt 494 Artikel

zurück, da in diesen kommerzielle „Papiermühlen“ erfundene Daten beschrieben hatten. *PLoS ONE* befand im August 2022 ein Netzwerk Dutzender Autoren für schuldig, über einhundert Manuskripte gegenseitig durch Fake-Gutachten zur Publikation verholten zu haben. Die Liste setzt sich fort.

Natürlich erscheinen jedes Jahr zunehmend mehr Publikationen. Tatsächlich wuchs ihre Anzahl in den letzten fünfzig Jahren exponentiell. Allein 2023 wird PubMed zwei Millionen neue Artikel indexieren. Entsprechend wächst auch die absolute Anzahl zurückgezo gener Arbeiten. Doch mehr als das: Das Retraktionsproblem verschlimmert sich. Bis Ende des letzten Jahrtausends mussten pro 10.000 in den Gesundheits- und Lebenswissenschaften veröffentlichter Manuskripte weniger als drei Arbeiten zurückgezogen werden. Seitdem geschieht dies in den Biowissenschaften jedes Jahr pro veröffentlichtem Manuskript um zehn Prozent häufiger als noch im Jahr zuvor. Gegenwärtig enden zehn von zehntausend biowissenschaftlichen Veröffentlichungen als Retraktion.

Wahrscheinlich muss es erst richtig knallen, bevor es besser wird. Hoffentlich ist es bald so weit.

Henrik Müller



Foto: AdobeStock / Olha

Der Anteil „fauler Früchte“ unter den Publikationen steigt.

gezogen werden. Doch die Autoren widersprechen und *Cells* Editorial Board schweigt. Details finden sich im Artikel „Editoren im Zwielicht“ in *Laborjournal* 12/2022 (ab Seite 22).

Dank eines Leserbriefs erfuhr *Laborjournal*: Woo und Yuen mussten im November 2022 gleich fünf Artikel zurückziehen, die sie als Erst- und Letztautoren zwischen 2004 und 2014 im *Journal of Virology* und *Journal of Clinical Microbiology* gemeinsam verantwortet hatten. Die Retraktionsbegründung ist immer gleich: Pfusch an Western-Blot-Abbildungen. Außerdem findet sich stets dieser Satz: „[...] years have passed since publication, an investigation with original research materials is impossible.“ Wer hier also über Jahre geschlampt, geschönt oder betrogen hat, bleibt im Dunkeln. Unter den insgesamt 35 Mitautoren finden sich nur zwei Namen auf allen fünf Artikeln: Patrick Chiu Yat Woo und Kwok-Yung Yuen. Alle anderen Mitautoren trugen nur zu ein oder zwei Artikeln bei.

Was bedeutet das für die Publikation in *Cell* im Frühjahr 2021 und die Untätigkeit von *Cells* Editorial Board?

Laut *Retraction Watch* entstammen tatsächlich 7.347 von 20.971 Retraktionen in den Gesundheits- und Lebenswissenschaften seit 1970 von chinesischen Arbeitsgruppen. Doch

Frisch gepreist

Louis-Jeantet-Preise 2023

Zelluläre Abfallwirtschaft

Ivan Đikić, Direktor des Instituts für Biochemie II an der Goethe-Universität Frankfurt, teilt sich den Louis-Jeantet-Preis für Medizin 2023 mit seiner Kollegin **Brenda Schulman**, Direktorin am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Experimentelle „Spielwiese“ der beiden und ihrer Gruppen ist die Ubiquitinie-

ten jenseits des kontrollierten Proteinabbaus auch zentral an der Regulation der Autophagie beteiligt sind. Durch Markierung mit diesen Ketten steuert die Zelle, welche ihrer subzellulären Komponenten und Organellen gezielt in die Beseitigung durch Autophagie geschickt werden.

Fotos: CC BY-SA 4.0 (li.), MPG (re.)



Ivan Đikić (li.), Brenda Schulman

rung, welche die Zelle als posttranslationalen Modifikationsmechanismus zum Abbau und Recycling von Proteinen nutzt – und damit deren Stabilität und Funktion reguliert.

Brenda Schulmans Team konzentriert sich dabei auf die strukturelle Charakterisierung der vielen verschiedenen E3-Ligasen, die das Ubiquitin spezifisch an die jeweiligen Proteine anhängen – und sie somit für den Abbau markieren. Ivan Đikić und Co. haben zuletzt entschlüsselt, dass alternative Ubiquitinket-

ten über eine Rejustierung dieses Signalwegs das Fortschreiten der Parkinson-Krankheit abbremsen sollen, befinden sich in späten Phasen der klinischen Prüfung.

Beide Preise der Stiftung sind mit jeweils einer halben Million Schweizer Franken dotiert, wovon 450.000 Franken für die Finanzierung der Forschungsarbeiten und 50.000 Franken zum persönlichen Gebrauch bestimmt sind. Die Preisverleihung findet am 26. April in Genf statt.

-RN-

Geld kompakt

» **Paracetamol** ist gut gegen Schmerzen, jedoch schlecht für die Leber. Wie hohe Dosen des Schmerzmittels die Leber schädigen, ist allerdings nicht vollständig bekannt. Eine Gruppe um **Jan Hengstler** vom **Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfAdo)** fand im letzten Jahr in Mäusen, dass nach einer giftigen Dosis Paracetamol die Konzentration an **Gallensäure** in Blut und Leber ansteigt, da die Säure nicht mehr abfließt, sondern immer wieder zurück in die Leber geleitet wird und dort den Zelltod auslöst. Um den Mechanismus dieses Gallenstaus durch Paracetamol zu entschlüsseln, fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) die Gruppe über die nächsten drei Jahren mit insgesamt 377.000 Euro.

» Auch bei der Entstehung von **Speiseröhren- und Magenkrebs** können sogenannte **sekundäre Gallensäuren** eine unguete Rolle spielen. Diese werden im Darm vom **Mikrobiom** gebildet. Tauchen sie jedoch in zu hoher Konzentration in der betreffenden Übergangszone zwischen Speiseröhre und Magen auf, können sie die dortigen Stammzellen „überreizen“ und die Tumorbildung anschieben. Wie das genau geschieht, will ein Team um **Michael Quante** an der **Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Freiburg** mit Organoiden und Mausmodellen austüfeln. Als einzige Gruppe außerhalb der USA erhalten Quante und Co. dazu rund 1,2 Millionen Euro von den US-National Institutes of Health (NIH) im Rahmen von deren „Program on the Origins of Gastroesophageal Cancers“.

-RN-



HINTERGRUND



NATURSCHUTZ-GENETIK UND -GENOMIK

Biodiversität via Barcode

Über die in einem Habitat vorhandenen DNA-Spuren lässt sich die Artenvielfalt vor Ort beschreiben. Doch muss man Probenentnahme, Versuchsdesign und Dateninterpretation an die untersuchten Artengruppen und Ökosysteme anpassen.

Was krecht und fleucht denn da? Um Tiere und Pflanzen in einem Habitat zu identifizieren, brauchte man früher Taxonomen – heute gelingt das häufig auch Molekularbiologen. Denn Tiere und Pflanzen lassen verräterische DNA-Spuren in Gewässern, in der Luft, auf Blüten, im Kot oder an Beutetieren zurück. Solche Hinterlassenschaften bezeichnet man als environmental DNA (eDNA), die Analyse derselben zur Identifizierung ganzer Art- und Lebensgemeinschaften als eDNA-Analysen. Im Prinzip ist das nichts anderes als eine Hochdurchsatz-Sequenzierung der in der Probe vorhandenen Markergene. Zur Bestimmung von Tierarten verwendet man häufig das Gen für die Cytochrom-Oxidase I (COI), bei Pflanzen schaut man sich die Sequenzen für die große Untereinheit der Ribulose-Bisphosphat-Carboxylase (rbcL) und der Maturase K (matK) an. Bei manchen Taxa muss man auf 12S- oder 16S-rRNA oder bestimmte tRNAs ausweichen.

So gut wie traditionelle Taxonomie?

Die genetische Taxonomie ist in der Mikrobiologie – etwa zur Analyse von bodenbewohnenden Mikroorganismen – schon lange Standard. Doch erst seit wenigen Jahren wird sie auch zur Identifizierung von Makroorganismen, also Tieren und Pflanzen, in einem Habitat eingesetzt. Zum Monitoring der Biodiversität bringt das eDNA-Metabarcoding im Vergleich zur morphologischen Bestimmung erhebliche Vorteile mit sich:

- » Es ist keine destruktive Technik.
 - » Man braucht – eine gute Referenzdatenbank vorausgesetzt – keine taxonomische Expertise, um die Arten zu identifizieren.
 - » Versteckt lebende, scheue Tiere lassen sich über ihre DNA-Hinterlassenschaften einfacher nachweisen als mit klassischen Methoden.
 - » Nur über ihre DNA lassen sich Arten, die morphologisch im Feld nicht unterscheidbar sind, eindeutig identifizieren, ohne dass man die Tiere fangen oder sogar töten muss.
 - » eDNA-Metabarcoding ist manchmal preiswerter als die Arbeit von Forschern mit speziellen Artenkenntnissen – insbesondere dann, wenn die Laborarbeit automatisiert ist.
- Vor einem Einsatz der Methode im Naturschutz ist zu klären, inwieweit sie die tat-

sächlichen Verhältnisse in der Umwelt widerspiegelt. Ist eDNA-Artenbestimmung so gut wie traditionelle Taxonomie? „Das ist in der Tat eine entscheidende Frage. Die Validierungen, also vergleichende Untersuchungen, lieferten bisher gemischte Resultate,“ sagt Rolf Holderegger, Leiter der Forschungseinheit Biodiversität und Naturschutzbiologie an der Eidgenössischen Forschungsanstalt WSL in Birmensdorf.

Beispiel Amphibien: Diese Tiere lassen sich klassisch und molekularbiologisch recht einfach nachweisen. Seltene Molche sind mit traditioneller Suche schwer zu finden. Eher kann man sie über eDNA nachweisen – aber das gelang bisher auch nicht in allen Fällen.

Beispiel Insekten: Die kann man vergleichsweise preisgünstig und einfach mit Fallen sammeln und von Insektenkundlern bestimmen lassen. Das geht auch schneller und preiswerter mit eDNA.

Beispiel Auerhühner: Per eDNA-Analyse stellte man fest, dass zwei- bis dreimal mehr Auerhühner in der Schweiz leben als man dachte. Denn traditionell zählt man die Hähne auf den Balzplätzen. Doch die Tiere sind sehr scheu, und so hat man viele übersehen.

Beispiel Libellen: die flatterhaften Insekten sind sehr einfach zu bestimmen, doch sie sind auch sehr mobil. „Wir wissen deshalb nicht, ob die Tiere an dem Gewässer, an dem man sie beobachtet, sich auch fortpflanzen. In solchen Fällen ist der Fortpflanzungs-Nachweis über eDNA sehr interessant, sowohl um die Ökologie der Tiere zu verstehen als auch für den Naturschutz. Leider hat das bei seltenen Libellen-Arten mit eDNA bisher nicht geklappt“, sagt Holderegger.

Wenn Tiere sehr versteckt leben – wie etwa viele Wasserinsekten – sind diese mit traditionellen Fang- und Zählmethoden nicht umfassend zu dokumentieren. Das macht den Vergleich mit eDNA-Nachweisen sehr schwierig, wenn nicht unmöglich. Und bei Bodenorganismen ist eine Validierung des eDNA-Metabarcoding gänzlich unmöglich, weil man die meisten nicht kultivieren kann. „Es kommt auf die Häufigkeit und Lebensweise einzelner Tierarten an und darauf, wie man die Proben gesammelt hat und wie molekularbiologische Analysen gemacht werden“, resümiert Holderegger.

Das eDNA-Monitoring muss an die ausgewählten Tierarten und -gruppen angepasst werden. Davon weiß Carsten Nowak vom Senckenberg-Museum, Standort Gelnhausen, zu berichten. Seit vielen Jahren folgt er den individuellen DNA-Spuren von Wölfen, Luchsen und Wildkatzen. Aktuell beschäftigt sich seine Arbeitsgruppe mit für den Menschen eher unangenehmen Insekten: Stechmücken. „Von vielen Mückenarten ist die Ökologie noch nicht ausreichend verstanden, man weiß nicht genau, wo die Tiere leben, wo sie sich fortpflanzen, welche hier vielleicht im Rahmen des Klimawandels schon eingewandert sind und wie sie sich ökologisch neben den heimischen Arten einnischen werden. Um die Tiere zu entdecken, entwickeln wir im Moment passgenaue Marker-Chips für eine schnelle kostengünstige Erfassung der unterschiedlichen Lebensstadien im Wasser als auch in der Luft.“

In den aquatischen Ökosystemen hat sich eDNA-Biodiversitätsmonitoring im Rahmen akademischer Projekte etabliert, in terrestrischen Habitaten hinkt man noch hinterher. Ein besonders schwieriges Habitat durchforsten Gernot Segelbacher von der Universität Freiburg und sein Team: das Totholz. Die Forscher suchten im Bayerischen Wald nach DNA-Fragmenten von Käfern, die im fauligen Holz leben – mit wenig Erfolg. Anscheinend wird die DNA in dem verrottenden Holz sehr schnell zersetzt (*Environm DNA*, 4:654-60).

Was liegt da in der Luft ...?

Man kann allerdings der terrestrischen Fauna und Flora auch anderweitig auf die Spur kommen, wie schwedische Forscher feststellten. Sie identifizierten DNA von Fröschen, Vögeln und Säugetieren sowie anderer Organismengruppen in Luftproben und resümierten: „eDNA in der Luft hat das Potenzial, ein leistungsstarkes Instrument für die Überwachung der biologischen Vielfalt an Land zu werden [...]“ (*Environm DNA*, 4:790-807). US-Forscher sehen in der DNA-Analyse von Luftproben sogar das „Potenzial, die Art, wie man Pflanzengesellschaften überwacht, zu revolutionieren...“ (*BMC Ecol Evol*, 21:218).

Bei allem Erfolg der eDNA-Analysen: Ganz ohne Taxonomen geht es natürlich nicht, das muss man betonen. Wenn beispielsweise eine

neue Art in einer Probe auftaucht, weiß der Molekularbiologe nur, dass die Sequenz unbekannt ist. Erst der Taxonom kann das zugehörige Lebewesen – wenn er denn ein Exemplar findet – umfassend und korrekt beschreiben.

Forschungsberichten zufolge kann eDNA-Metabarcoding im Vergleich zur klassischen Taxonomie sowohl sensitiver als auch zu wenig sensitiv sein. Man fand beispielsweise bei den in den antarktischen Gewässern lebenden Asselspinnen vier Varianten des Cytochrom-Oxidase-I-Gens. Sie waren so unterschiedlich, dass Zweifel aufkamen, die Tiere gehören alle zu der einen taxonomisch beschriebenen Art. Eine sehr detaillierte Nachuntersuchung enthüllte tatsächlich etliche bis dahin übersehene morphologische Unterschiede und bestätigte die Existenz von vier Arten.

„Nicht nur bei den Asselspinnen, sondern auch bei Schmetterlingen, Isopoden, Fliegen und vielen anderen Tiergruppen hat man aufgrund der DNA-Daten neue Arten definiert“, berichtet Florian Leese, der an der Universität Duisburg-Essen die Arbeitsgruppe Aqua-

zen – was ja ursprünglich die Definition einer Art war. Andererseits können DNA-Marker auch auf das Vorhandensein unterschiedlicher Arten hindeuten, obwohl das *de facto* gar nicht der Fall ist – also falsch-positive Ergebnisse liefern. „Solche Fälle fanden wir bei Flohkrebse auf Sizilien und auch bei den Asselspinnen“, berichtet Leese. „Man muss vorsichtig sein mit der Artenbestimmung auf der Basis nur eines Markers. Bei rund 90 oder 95 Prozent passt das, aber Ausnahmen bestätigen halt die Regel.“

Lückenhafte Werkzeugkästen

Entscheidende Bedeutung für ein erfolgreiches eDNA-Metabarcoding kommt den Referenzsequenz-Datenbanken zu. Die sind aktuell bei Weitem nicht vollständig. „Je größer die Organismen, je mehr Expertinnen und je besser die Expertise der Taxonomen sind, desto besser sind die Datenbanken“, berichtet Leese. „Für Deutschland ist das Vorkommen von über 33.000 Insektenarten beschrie-

des Ökosystem gleich gut funktioniert, man muss Probenentnahme, Laborprotokolle und Dateninterpretation jeweils anpassen. Hierfür gibt es jedoch zunehmend Vorlagen beziehungsweise Richtlinien.

Guter Genfluss oder Inzucht?

Ist nun das eDNA-Metabarcoding zur Bestimmung der Biodiversität in der Praxis angekommen? „Was Makroorganismen angeht, finden solche Untersuchungen noch im akademischen Umfeld statt“, sagt Holderegger. „Allerdings gehe ich davon aus, dass zumindest die Sequenzier-Arbeiten nun auch in privatwirtschaftlich betriebenen Laboren gemacht werden können.“ Tatsächlich werden solche Untersuchungen bereits von etlichen Firmen angeboten, beispielsweise von Sinsoma (Österreich), SimplexDNA (Schweiz) und BiomedID (Deutschland). Die Nachfrage nach solchen Daten ist groß, denn das Wissen um die Biodiversität ist trotz aller Forschung noch immer beschränkt. Viele Pilotprojekte und Kalibrierungsstudien wurden von Naturschutz- und Umweltämtern in Auftrag gegeben. „Wir wissen gar nicht, wo wir überall artenreiche Lebensräume haben. Diese gilt es zu identifizieren – und dann können wir sie auch schützen“, sagt Leese. „Dafür sind die genetischen Methoden von entscheidender Bedeutung.“

Will man nicht nur individuelle Arten in einem Lebensraum nachweisen, sondern die genetische Diversität innerhalb einer Population untersuchen, bedarf es mehr Sequenzier-Aufwand: dann muss man Tausende Gen-Abschnitte oder vollständige Genome analysieren. Die Informationen sind vor allem dann wichtig, wenn man es mit kleinen, isoliert lebenden Populationen zu tun hat, denn solche sind besonders vom Verlust des Genflusses und daraus folgender Inzucht bedroht. „An solchen Untersuchungen ist man in der Schweiz sehr interessiert“, berichtet Holderegger. „Um richtige Entscheidungen im Naturschutz treffen zu können, müssen wir wissen, ob der Schwund einer Population auf Veränderungen im Habitat oder auf Inzucht zurückzuführen ist.“ Es nützt ja nichts, ein Habitat unter Schutz zu stellen, wenn die dort isoliert lebende Population durch schädliche Mutationen bedroht ist. Und umgekehrt kann eine genetisch gesunde Population von den Lebensumständen im Habitat bedroht sein. Hier kann die Genomforschung helfen, die Ursachen für den Populationsschwund zu identifizieren. Und auch für Zuchtprogramme, wie sie zoologische Gärten für sehr seltene Tierarten aufsetzen, ist die genetische Diversität eine wichtige Entscheidungshilfe für die Paarung und Fortpflanzung der Tiere.

Karin Holtricher



Foto: FISHBIO

Alle Organismen geben DNA an die Umwelt ab. Folglich kann man mit environmental DNA (eDNA) die Identität der Arten bestimmen, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme dort vorhanden waren.

tische Ökosystemforschung leitet. Für den Nachweis neuer Arten muss man allerdings in der Regel mehr als nur ein Markergen sequenzieren. Wenn sich die Genome der fraglichen Organismen, die in einem Habitat leben, stabil voneinander unterscheiden, also kein genetischer Austausch stattfindet, kann man von der Existenz verschiedener Arten ausgehen, die sich nicht miteinander fortpflan-

nen, für mehr als die Hälfte davon haben wir Referenzsequenzen in den Datenbanken gesichert. Für Schmetterlinge und Käfer haben wir sehr gute Sequenzdaten, bei Milben, Haut- und Zweiflüglern tun sich große Lücken auf. Projekte wie das German-Barcode-of-Life-3-Projekt helfen, diese Datenlücken zu füllen. „Es gibt jedoch bislang keinen „eDNA-Werkzeugkasten“, der für jede Artengruppe und für je-

Wie Genomik und Genetik den Naturschutz unterstützen

– Drei Beispiele

1) Der Kakapo



Foto: AdobeStock / Naoki Nishio

Der Kakapo ist ein flugunfähiger Papagei in Neuseeland, der kurz vor dem Aussterben steht. Von der einst großen Population leben heute noch 201 Vögel, die meisten auf der abgelegenen Insel Stewart. Schon seit den 1980er-Jahren versucht man, durch gezielte Anpaarung die Inzucht der seit 10.000 Jahren isoliert lebenden Inselpopulation möglichst gering zu halten. Um zu prüfen, ob dies gelungen ist, wurden die Genome von 49 lebenden Tieren und Museumsexemplaren verglichen. Die Forscher fanden bei auf Stewart lebenden Tieren viel weniger Heterozygotie als bei Tieren auf der Hauptinsel sowie bei Museumsexemplaren, aber erstaunlicherweise auch weniger schädliche Mutationen. Die Forscher vermuten, dass starke Selektionszwänge auf Stewart schädliche Mutationen ausgemerzt haben.

- *Cell Genomics*, doi.org/gvqz

2) Krebse

Invasive Krebse sind für heimische, durch Habitatsverluste sowieso schon bedrohte Populationen ein zusätzliches Problem. Um die Verbreitung eingewanderter Arten abschätzen zu können, entwickelten Forscher von der Fachhochschule Nordwestschweiz in Muttenz Multiplex-eDNA-Experimente, mit denen sie alle heimischen und auch invasiven Arten nachweisen können. Die Forscher entdeckten beiderlei Vertreter auch in Gewässern, in denen man sie nicht vermutet hatte. Zudem stellten sie fest, dass ddPCR (digital droplet PCR) im Vergleich mit der qPCR die bessere Methode für den Nachweis seltener Tiere ist.

Im Rahmen des Vergleichs von eDNA-Sequenzierung und Einfangmethode lieferte letztere zwar etwas bessere Resultate; doch kamen frühere Studien zu gegenteiligen Ergebnissen. Die Forscher raten daher, für ein umfassendes Monitoring beide Methoden zu verwenden.

- *J Environ Management*, doi.org/jszm

3) Regenschauer- und Fischmarkt-DNA

Um festzustellen, welche Tiere auf einem großen Baum leben, gibt es zwei klassische Methoden: raufklettern oder einen Kran aufstellen und alles absammeln. Oder den Baum voll-

ständig mit Betäubungsmitteln einnebeln und einsammeln, was herunterfällt.

Weniger schädlich und einfach zu realisieren ist die Idee von Florian Leese und seinem Team von der Universität Essen-Duisburg. Kurz vor einem Regenschauer spannten die Forscher unter den Baumkronen jeweils einer Eiche, Buche, Kiefer und Lärche am Niederrhein 1x1 Meter große Folientrichter auf und sammelten das von den Blättern heruntertropfende Wasser. Darin wiesen sie DNA von Käfern, Pilzen, Ameisen sowie fünfzig anderen Spezies nach.



Epinephelus fuscoguttatus Foto: fishider.org

Eine ähnliche Idee hatten Hongkonger Forscher: sie untersuchten die eDNA des Schmelzwassers, das von den Verkaufsständen eines Fischmarktes heruntergetropft war. Damit identifizierten sie 100 Fischarten, die auf dem Markt verkauft worden waren – darunter auch solche, deren Bestand gefährdet ist. Etwa der Tigerzackenbarsch *Epinephelus fuscoguttatus* und drei Arten Aale.

- *Environm DNA*, doi.org/grd2fz

- *Methods Ecol Evol*, 13(7):1568-80

Karin Hollricher

D.B.T.
2023

Deutsche
Biotechnologietage

28. & 29. März
Wiesbaden

www.biotechnologietage.de



IM GESPRÄCH: MICHELE BOIANI, MÜNSTER

„Das Verbot, Menschen zu klonen, bedeutet nichts mehr“

In Deutschland schützen das Embryonenschutzgesetz und das Stammzellgesetz nur menschliches Leben, das aus mindestens einer Meiose hervorgegangen ist. Inzwischen aber gebe es Verfahren, die von der Gesetzgebung nicht erfasst sind, erklärt der Embryologe Michele Boiani vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster.

Embryonen gehen immer aus Zellen der Keimbahn hervor – dieses Konzept galt lange für Säugetiere, und es war ein Grund dafür, warum die Arbeit mit somatischen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) juristisch und ethisch als unproblematisch galt. Zuletzt erschienen jedoch Arbeiten von Forschern, die „synthetische Embryonen“ erzeugten – jeweils in der Maus und damit einem Säuger-Modell. Das Team um Magdalena Zernicka-Goetz vom California Institute for Technology (Caltech) berichtete im Oktober 2022 in *Nature*, dass es aus embryonalen Stammzellen der Maus und extraembryonalen Zellen Embryonen außerhalb der Gebärmutter erzeugen konnte (*Nature*, 610: 143-53). Die Zellen waren *ex vivo* in der Lage, sich selbst zu einem Embryo mit extraembryonalem Dottersack zu organisieren.

Wissenschaftler um Jacob Hanna vom Weizmann-Institut in Rehovot in Israel publizierten eine ähnliche Arbeit im September 2022 in *Cell* (185(18): 3290-3306.e25). Hier entstanden künstliche Maus-Embryonen aus kultivierten embryonalen Stammzellen. Sie wuchsen in einem Kultursystem, das die Bedingungen im Uterus simulieren soll. Bei beiden Arbeiten entwickelten sich die Embryonen über den achten Tag hinaus und bildeten bereits Organ-ähnliche Strukturen.

Der Embryologe und Reproduktionsforscher Michele Boiani vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster sieht in diesen Möglichkeiten auch die Notwendigkeit, ethische Bewertungen und alte Definitionen zu überdenken. Denn in beiden Studien wurden Embryonen ohne Eizelle und ohne den Einfluss maternaler Faktoren erzeugt. Boiani, der auch Herausgeber und Chief-Editor der Zeitschrift *Molecular Human Reproduction* ist, geht noch weiter: Man bräuchte nicht einmal embryonale Stammzellen, sondern könnte auch über humane iPS Embryonen erzeugen.

Prinzipiell gezeigt sei das bereits, verweist Boiani auf eine Studie aus dem Jahre 2021, in der Forscher immerhin schon Blastocysten-ähnliche menschliche Embryoide erzeugt hatten (*Nature* 591: 627-32). Die methodischen Herausforderungen für iPS seien derzeit noch höher als für die recht ähnlichen, aber gerade beim Menschen eben nicht identischen

embryonalen Stammzellen. Doch Fortschritte bei der Maus könnten ihre Schatten vorauswerfen auf das, was irgendwann einmal auch am Menschen möglich werden könnte.

Nachgefragt

Laborjournal: Was macht die beiden Studien aus Israel und aus Kalifornien aus Ihrer Sicht besonders? Und sind die Methoden auch auf den Menschen übertragbar?

Michele Boiani » In beiden Fällen wurden synthetische Embryonen aus Zelllinien erzeugt, die keine Beziehung zur Meiose hatten. Die Meiose ist der wesentliche Punkt, den meines Erachtens viele übersehen; sie ist die Schlüsseleigenschaft der Keimbahn. Diese Forschungsarbeiten verleihen den Säugetieren die Fähigkeit zu einer Art asexueller Fortpflanzung über Zellen aus der Mitose anstatt Zellen aus der Meiose. Das sollte mehr ethische Fragen aufwerfen als das Klonen durch Kerntransplantation in Eizellen, denn zumindest die alten Klone gingen von einer meiotischen Zelle – der Eizelle – aus.

Beide Arbeiten sind beeindruckend, besonders die Studie von Jacob Hannas Gruppe finde ich sehr interessant, weil uns in der Schule beigebracht wurde, dass höhere Säugetiere durch die Gebärmutter und die interne Entwicklung im Körper der Mutter definiert sind. Hannas Gruppe ging es nämlich auch darum, die Gebärmutter zum Teil durch ein *In-vitro*-System zu ersetzen. Die erzeugten Embryonen sind nicht nur künstlich, sondern sie sind auch in der Lage, sich außerhalb der Gebärmutter zu entwickeln – bis zu einem Stadium, das etwa dem Mittelpunkt der Trächtigkeit in der Maus entspricht. Dazu sage ich aber auch: Wir sprechen über ein Maus-Modell. In der Maus läuft die gesamte embryofetale Entwicklung in etwa drei Wochen ab. Beim Menschen hingegen bleiben nach drei Wochen noch rund acht Monate.

Man könnte aber auch sagen: Was in der Maus acht Tage dauert, entspricht beim Menschen dem Ende des ersten Trimesters. Denn man könnte diese Zeitskalen ja auch relativ betrachten.

Boiani » Da wäre ich sehr zurückhaltend, wir sprechen hier wirklich von ganz unterschiedlichen Organismen. Ja, wir sehen hier ein Proof of Principle: Wir sind heute in der Lage, Embryonen aus embryonalen Stammzellen oder aus anderen pluripotenten Stammzellen zu erzeugen, sogar ohne einen meiotischen oder gametischen Hintergrund. Und in der Maus werden wir deren Entwicklung sicher noch viel weiter bekommen. Schon jetzt hatten diese Feten einen Herzschlag. Ich gehe davon aus, dass Jacob Hanna es mit seiner Gruppe schafft, auch deren komplette Entwicklung außerhalb der Gebärmutter zu erreichen. Allerdings in der Maus – mit sehr kurzer Entwicklungszeit und sehr kleinen Feten!

Aber den Gedanken, das sei auch bei größeren Säugetieren möglich, halte ich derzeit für unrealistisch. Allein wegen der längeren Entwicklungszeit. Die Embryonen sind viel größer, sie brauchen die Unterstützung des Kreislaufs der Mutter – und zwar über Wochen bis Monate. Aktuell müssen wir also nicht befürchten, dass jemand nun einen menschlichen Embryo außerhalb der Gebärmutter zur vollen Entwicklung bekommt. Aber wenn es bei Mäusen klappen würde, dann wäre es eine Frage der Zeit ist, bis es auch beim Menschen klappen könnte.

»Juristisch gibt es für induzierte pluripotente Stammzellen sehr weitreichende Anwendungsmöglichkeiten.«

Möglicherweise lassen sich aber auch aus menschlichen Stammzellen Embryonen erzeugen. Wie verändert sich dabei eigentlich die juristische Situation im Vergleich zur Forschung an menschlichen Embryonen, die aus Gameten hervorgegangen sind?

Boiani » Für humane embryonale Stammzellen sind die Möglichkeiten in Deutschland sehr begrenzt. Die Gewinnung dieser Stammzellen ist in Deutschland sowieso verboten, weil Sie dazu einen Embryo zerstören müss-



Foto: privat

Laut Michele Boiani könnte man schon aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) humane Embryonen erzeugen.

ten. Reguliert ist das im Stammzellgesetz. Humane embryonale Stammzellen darf man nur noch nutzen, wenn sie vor einem Stichtag im Jahr 2007 gewonnen wurden.

Eine ganz andere Regulierung gilt für die iPS. Das sind ja keine embryonalen Stammzellen im Sinne der biologischen Herkunft, sondern sie werden aus somatischen Zellen erzeugt. In vielen Aspekten ähneln sie den embryonalen Stammzellen, sie fallen aber nicht in den Geltungsbereich des Embryonenschutzgesetzes. Mit diesen iPS darf man daher alles Mögliche tun. Man könnte sogar humane iPS auf tierische Embryonen übertragen. Inwiefern das sinnvoll oder ethisch vertretbar ist, wäre noch mal eine andere Frage, und Ethikkommission und Tierschutzbehörde müssten dem zunächst zustimmen. Aber juristisch gibt es für iPS sehr weitreichende Anwendungsmöglichkeiten.

Experimente mit somatischen Zellen gelten immer als ethisch unproblematisch, gerade weil man dafür keine Embryonen zerstören muss; auch dann nicht, wenn man diese Zellen zu Stammzellen umprogrammiert. Aber die aktuellen Ergebnisse verwässern die Abgrenzung somatischer Zellen von denjenigen der Keimbahn.

Boiani » Hier lohnt es sich, ein paar Schritte zurückzugehen. Die Keimbahn ist ein altes Konzept und geht zurück auf August Weis-

mann im 19. Jahrhundert. Demnach gibt es eine scharfe Trennung zwischen Zellen unseres Körpers und jenen Zellen, die ihr Erbgut auf die nächste Generation übertragen können. Aber mit dieser Programmierung somatischer Zellen zu iPS, die sich an allen Keimblättern beteiligen können, ist eine Trennung zwischen Keimbahn und Körper nicht mehr gegeben. Denn prinzipiell können wir jetzt auch somatische Zellen dazu bringen, ihr Erbgut auf die nächste Generation zu übertragen (*Nat Rev Mol Cell Biol*, 17(3):136)

Zum Beispiel kann man diese pluripotenten Stammzellen in Eizellen oder Spermien umwandeln. Durch die Meiose gibt es da zumindest noch Ähnlichkeiten zur natürlichen Fortpflanzung. Aber man kann auch direkt aus iPS Embryo-ähnliche Einheiten bilden, sogenannte Embryoide. Embryonen aus iPS-Zellen emanzipieren sich von der Meiose und von den Gameten und ermöglichen Säugetieren eine neue Art der Embryogenese. Dies ist vielen nicht klar und hat doch enorme Bedeutung: Sie brauchen rein theoretisch keine Gameten mehr aus dem Hoden oder Eierstock, um sich fortzupflanzen!

Gameten aus iPS erzeugen – ist das bereits in Säugetieren gezeigt?

Boiani » Bei der Maus geht das schon mindestens seit 2016 für Eizellen (*Nature*, 539:299-303), und für die Spermien der Maus wurde

das sogar schon 2011 gezeigt (*Cell*, 146(4):519-32). Diese Gameten waren in der Lage, entwicklungsfähige Embryonen zu erzeugen.

»Ich bin nicht gegen das Klonen, ich bin gegen die Heuchelei.«

Sie erwähnten bereits das Klonen: Eine somatische Zelle liefert das Erbgut, doch man brauchte zusätzlich eine auf natürliche Weise entstandene Eizelle.

Boiani » Tja, wissen Sie, ich komme genau aus diesem Gebiet des somatic cell nuclear transfer. Geklonte Mäuse standen am Anfang meiner Laufbahn. Es gab eine große Sorge, dass damit Missbrauch betrieben werden könnte. In Deutschland ist das Klonen von Menschen natürlich verboten, ganz klar! Zudem brauchte man ja auch immer die Eizelle als Empfänger des somatischen Kerns, und an eine humane Eizelle heranzukommen, ist auch ziemlich kompliziert. Heute aber könnten wir genau das ohne Eizelle umsetzen. Okay, die Verfahren sind anders: Im einen Fall haben Sie das Cytoplasma der Eizelle, im anderen Fall einen Cocktail sogenannter Reprogrammierungsfaktoren. Aber am Ende haben Sie Erbgut geklont, nur mit verschiedenen Methoden.

Ich finde es daher ein bisschen heuchle-
risch, wenn einige Leute mit diesen Begriffen
spielen. Für mich sind die Embryoiden nichts
anderes als Klonen im Verborgenen. Die ethi-
sche Gemeinschaft hat vor zwanzig Jahren
gegen das Klonen protestiert, und jetzt wird
uns das Klonen wieder auf dem Teller serviert,
und niemand sagt etwas. Um es klarzustel-
len: Ich bin nicht gegen das Klonen, ich bin
gegen die Heuchelei. Ich verstehe nicht, wie
man die Transplantation des somatischen Zell-
kerns in die Eizelle abweisen, aber mit dem Bau
von Embryo-ähnlichen Strukturen aus Zellli-
nien einverstanden sein kann. Ich kann heu-
te die Gameten als Produkte der Meiose ein-
fach überspringen und die Fortpflanzung von
meiotisch-sexuell auf mitotisch-asexu-
ell umstellen. Das Verbot, Menschen zu klonen,
bedeutet nichts mehr, denn ich habe eine al-
ternative Methode, die sogar effizienter ist,
weil man nicht erst Eizellen entnehmen muss.
An humane iPS heranzukommen, ist nämlich ver-
gleichsweise einfach.

*Demnach wäre es also legal, über huma-
ne iPS menschliche Embryoide zu erzeugen
und deren Entwicklung im Labor zu unter-
suchen?*

Boiani » Ich bin kein Jurist, aber nach mei-
ner Interpretation wäre das möglich. Denn iPS
sind keine embryonalen Stammzellen. Beide
sind sich in vielen Aspekten sehr ähnlich und
vielleicht sogar äquivalent, aber sie stammen
nicht aus einem Embryo und fallen nicht un-
ter das Embryonenschutzgesetz. Nach mei-
nem Kenntnisstand wäre es daher nicht ver-
boten, Embryoide aus humanen iPS im La-
bor zu erzeugen.

*»Was die Grundlagenforschung
betrifft, wäre ich etwas liberaler
als die aktuelle Gesetzgebung.«*

*Aber hier kämen ja unabhängig von der
Gesetzgebung noch die Ethikkommissio-
nen ins Spiel, und die würden solche For-
schungsvorhaben sicher sorgfältig prüfen,
oder?*

Boiani » Dazu muss ich eine Sache klarstel-
len: Schon die natürlichen menschlichen Em-
bryonen haben es ziemlich schwer. Eigentlich
ist es ein Wunder, dass die Fortpflanzung beim
Menschen überhaupt funktioniert, denn in der
frühen Embryonalentwicklung haben wir sehr
hohe Verluste. Der Mensch ist da sehr, sehr in-
effizient. Die Vorstellung, dass künstliche Em-
bryonen sich besser entwickeln würden, hal-
te ich derzeit für abwegig. Aktuell gibt es also

keinen Grund zur Sorge, dass man menschi-
che Embryoide im Labor über eine sehr frühe
Phase hinaus in der Entwicklung halten könn-
te – ganz zu schweigen von einer post-implan-
tativen Entwicklung. Schon die Maus-Ergeb-
nisse zeigen, wie schwierig das ist.

*Das waren in den oben erwähnten
Maus-Studien um die zwei Prozent, die es
bis zur Gastrulation geschafft haben.*

Boiani » Ja. Und bei der Maus haben wir
sehr viele Vorteile gegenüber dem Menschen,
denn neben der einfacheren Embryologie sind
die Kulturmethoden seit Jahrzehnten etab-
liert und optimiert. Aber wie gesagt, falls es
bei der Maus irgendwann im vollen Umfang
gelingt, wäre es auch beim Menschen wohl
nur eine Frage der Zeit und des technisch-kli-
nischen Aufwands, bis diese Möglichkeit in
Reichweite kommt.

*Im Sommer haben Sie gemeinsam mit
Francesca Duncan in Ihrer Zeitschrift
ein Editorial verfasst zum Umgang mit
Stammzellen und mit aus Stammzellen er-
zeugten Embryonen (Mol Hum Reprod,
28(4): gaac008). Sie beziehen sich darin
auf die aktuellen Guidelines der Internati-
onal Society for Stem Cell Research (ISSCR)
und benennen auch ethische Punkte, die
Ihnen aus Sicht eines Reproduktionsmedi-
ziners und Embryologen wichtig sind. Aber
wenn ich Sie richtig verstanden habe, ist
es derzeit sehr unwahrscheinlich, dass ein
Embryoid aus menschlichen iPS überhaupt
in ein Stadium gebracht werden kann, in
dem er leistungsfähig ist. Warum also müs-
sen wir diesen Fall überhaupt in Leitlinien
mitdenken?*

Boiani » Ich persönlich wäre, was die
Grundlagenforschung betrifft, etwas libera-
ler als die aktuelle Gesetzgebung. Prä-implan-
tative Embryonen haben keinerlei Fähigkeit
zu leiden. Ich sage jetzt mal bewusst provo-
kant: Ich als Tierforscher arbeite mit Mäusen,
die leistungsfähiger sind als ein früher menschi-
cher Embryo, der ja gar kein Nervensystem hat.
Aber selbstverständlich brauchen wir Kontrol-
len und Ethikkommissionen – wir sind nicht
im Wilden Westen! Mit menschlichen Embryo-
nen sollte man nicht spielen und menschliches
Leben ist keine Ware, also muss der Forscher
seine Experimente auch sehr gut begründen.

Aber wenn wir uns auf Verbote einigen,
bringen diese ja nichts, wenn man sie umge-
hen kann über eine Alternative, bei der die-
se Verbote nicht greifen. Ich würde sogar sa-
gen, dass diese Verbote dann kontraproduk-
tiv waren, wenn wir jetzt diese unregulierten
Alternativen haben. Wir haben genau das Ge-
genteil erreicht durch diese Verbote, die ja nur
Produkte der Meiose schützen. Es ist zwar ver-

boten, künstliche menschliche Embryonen auf
die Gebärmutter zu übertragen, aber im Prin-
zip ist diese Übertragung nicht mehr zwin-
gend notwendig, wie Jacob Hanna gezeigt hat.

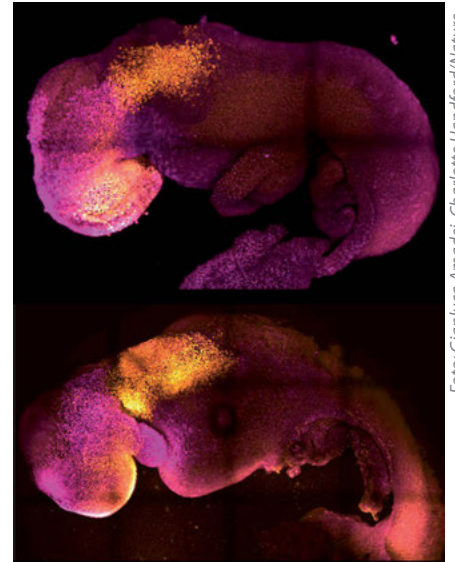


Foto: Gianluca Amadei, Charlotte Handford/Nature

*Im letzten Jahr gelang es einem englisch-
US-amerikanischen Team um Magdalena
Zernicka-Goetz, einen Maus-Embryo alleine
aus Stammzellen zu züchten (unten). (Nature
610: 143-53)*

*Nun könnte man auch die andere Extrem-
position einnehmen und sagen: Menschli-
che Embryonen sollten per se ein Tabu sein
in der Forschung, einfach weil sie menschi-
lich sind. Egal, wie sie erzeugt wurden, sie
haben das Potenzial, zu einem Menschen
zu werden. Allein dieses Potenzial rechtfertigt
doch schon einen höheren ethischen
Status.*

Boiani » Ja, aber wenn allein das Poten-
zial entscheidend ist, würde ich entgegen-
gen: Möglich ist vieles, aber das wenigste wird Re-
alität. Speziell in der menschlichen Reproduk-
tion verwirklicht nur eine Minderheit der be-
fruchteten Eizellen dieses Potenzial. Das ist
einfach die biologische Wahrheit. Stimmt, eine
befruchtete Eizelle ist entwicklungsfähig.
Aber davon abzuleiten, dass diese befruchte-
te Eizelle einem Menschen gleicht, finde ich
unpassend. Jedenfalls spricht die Natur da
eine andere Sprache.

*Ab wann in der menschlichen Embryonal-
entwicklung wird es aus Ihrer Sicht ethisch
problematisch?*

Boiani » Wo ich bereits beginne, eine ro-
te Linie zu ziehen, ist die Einnistung in der
Gebärmutter. Vor allem aber ist die Gastrula-
tion entscheidend und die Bildung des Ner-
vensystems. Dann erst erkenne ich ein Indi-
viduum. Vor der Einnistung können aus einem
Embryo ja auch zwei eineiige Zwillinge entste-

hen. Wo ist hier die Individualität? Was schützt mich denn dann? Einen Menschen? Zwei potenzielle Menschen? Oder auch null, wie es der häufigste Fall ist?

So habe ich über die Frage der Individualität tatsächlich nie nachgedacht. Also dass es zu mir in gewisser Weise ja auch einen verhinderten Zwilling gibt.

Boiani » Ja, genau. Deshalb ist eine Zygote für mich kein Individuum. Ein Embryo vier Tage nach der Befruchtung ist auch kein Individuum. Individualität entsteht erst nach der Einnistung in der Gebärmutter zu einem Zeitpunkt, ab dem sich der Primitivstreifen ausbildet. Erst mit der Gastrulation beginnt der Embryo damit, die Keimblätter zu bilden, also die Vorgänger der einzelnen Gewebe. Und damit entstehen auch individuelle Strukturen.

Die Ausbildung des Primitivstreifens ist auch ein Kriterium in den Leitlinien, die sich die Wissenschaftsgemeinschaft selber gibt. In den Guidelines der ISSCR und in Ihrem Editorial zum Thema wird außerdem eine Zeit von 14 Tagen genannt, die menschliche Embryonen oder – wenn wir das auf iPSC ausweiten – Embryoide maximal kultiviert werden dürfen.

Boiani » Für Forscher und auch für Gesetzgeber ist eine definierte Zahl hilfreich, und so kam man auf die 14 Tage. Tatsächlich ist die Embryonalentwicklung sehr heterogen, aber 14 Tage ist die kürzeste Zeit, in der dieser Primitivstreifen entstehen kann. Wenn wir uns also an diesen 14 Tagen orientieren, sind wir zu mehr als 99 Prozent auf der sicheren Seite. Es ist also vor allem eine pragmatische Zahl.

Mich würde noch interessieren, was es mit den Leitlinien der ISSCR auf sich hat. Warum hatten Sie sich hierauf im besagten Editorial bezogen? Und engagieren Sie sich auch in der ISSCR?

Boiani » Nein, ich bin ja Embryologe und daher eher Beobachter der Stammzellforscher und der ISSCR. Wir als Reproduktionsforscher sind zum Beispiel in der European Society Human Reproduction and Embryology (ESHRE) organisiert, und es gibt weltweit noch ein paar weitere Organisationen des Feldes, wie in den

USA die American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Als ich aber auf die aktualisierten ISSCR-Guidelines aufmerksam wurde, fiel mir auf: Eine Gesellschaft, die sich mit Stammzellforschung beschäftigt, äußert sich auf einmal zu Möglichkeiten des Missbrauchs von iPSC für die Reproduktion. Und von der Seite der Reproduktionsmedizin war es still. Darüber haben wir dann im Editorial Board gesprochen und kamen zu dem Schluss, dass wir auch eine Stellungnahme dazu schreiben sollten.

»Die Zygote ist für mich kein Individuum.«

Gibt es denn einen Punkt aus den Leitlinien der ISSCR, den Sie anders oder genauer formuliert hätten?

Boiani » Ich denke, die Risiken, die mit dem Kultivieren von Stammzellen über lange Zeit verbunden sind, hätten besser zur Geltung kommen können. Das jedenfalls war einer meiner ersten Gedanken dazu. In der Embryologie und Reproduktionsmedizin machen wir uns sehr viele Gedanken über die Zeit, die Embryonen in Kultur verbringen. Wir versuchen, diesen Zeitraum so kurz wie möglich zu halten. Je früher ein Embryotransfer auf die Gebärmutter möglich ist, desto besser. Denn damit verringern wir das Risiko für epigenetische Veränderungen während der Zellkultur.

Die iPSC gelten immer als Alleskönner. Aber sie werden über lange Zeit kultiviert. Wir reden da nicht über Tage wie bis zum Embryotransfer, sondern über Wochen, Monate, sogar Jahre. Wir wissen aber: Je länger diese Zellen in Kultur bleiben, desto höher ist auch das Risiko, dass es zu epigenetischen Veränderungen und zu Defekten kommt und die Qualität der Zellen darunter leidet. Natürlich haben auch die Autoren der ISSCR-Leitlinien an die Qualität der Stammzellen gedacht und erwähnen explizit die Aneuploidie, die ausgeschlossen werden muss. Aber an der Chromosomenzahl erkennen Sie natürlich nicht, welche Veränderungen es sonst noch gegeben hat. Wenn wir also Embryonen aus iPSC er-

zeugen und damit im Tiermodell weiterkommen wollen, dann sehe ich darin ein Problem. Denn diese Einflüsse auf die kultivierten Zellen sind nicht kontrollierbar.

Nun sprechen wir über Leitlinien, die sich eine Forscher-Community gibt. Achten Sie und die anderen Redakteure Ihres Journals darauf, ob solche Leitlinien eingehalten werden, wenn jemand ein Paper einreicht?

Boiani » Wir verlassen uns auf die Empfehlungen und Anmerkungen von bioethischen Kommissionen. Und wir verlassen uns auf das, was die Autoren in ihren Materialien und Methoden beschreiben. Wenn sie uns zusichern, dass die Versuche genehmigt waren, dann gehen wir davon aus, dass das auch der Fall ist. Wir sind keine Polizisten, wir können nicht alles nachprüfen. Zudem sind solche Leitlinien ja Empfehlungen; was aber am Ende verbindlich ist, sind die Gesetze vor Ort.

Nun haben Sie betont: Einen Menschen aus umprogrammierten Körperzellen herzustellen, sei derzeit nicht vorstellbar. Aber machen wir ein Gedankenexperiment: Wenn diese Methode nun sicher wäre und vielleicht sogar sehr viel zuverlässiger als andere Techniken zur Kinderwunsch Erfüllung – warum wäre es eigentlich verwerflich, wenn Menschen auch auf diese Weise Nachkommen zeugen?

Boiani » Menschen, die einen unerfüllten Kinderwunsch haben, leiden. Und ich bin ganz dafür, dass wir diesen Menschen helfen, eine Familie zu gründen. Das finde ich nicht verwerflich. Aber es gibt immer eine Abwägung zwischen Nutzen und Risiken. Wenn es sicher wäre, hätte ich wenige Bedenken. Aber es ist sehr, sehr unsicher nach allem, was wir wissen. Und deshalb wäre es beim aktuellen Kenntnisstand unverantwortlich, solche Embryonen auf den Menschen zu übertragen. Ich befürchte, wir sind dabei, eine alternative Art der Reproduktion zu schaffen, die August Weismann Angst machen würde. Die Angst vor den Klonen aus Eizellen wie vor zwanzig Jahren erscheint lächerlich, verglichen mit den heutigen Möglichkeiten.

Interview (19.12.2022): Mario Rembold



Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie



✓ Große Auswahl ✓ Kundenspezifische Designs

www.ahf.de

WISSENSCHAFTLICHES PUBLIZIEREN

Räuberische Grauzonen

Der Übergang von seriösem Fachmagazin zu Raubtierverhalten ist heutzutage fließend. Selbst mit jahrzehntelanger Erfahrung können Forschungstreibende unerfreuliche Publikationserfahrungen machen. Ein Fallbeispiel aus Saarbrücken als Mahnung.

Im Mai 2022 reichte die Arbeitsgruppe um Karin Römisch, seit 2009 Professorin für Mikrobiologie an der Universität des Saarlandes, ihr neuestes Manuskript zur Qualitätskontrolle sekretorischer Proteine in *Saccharomyces cerevisiae* im Open-Access-Journal *Cellular Microbiology* (CMI) ein. Zwar fiel der Arbeitsgruppenleiterin auf, dass das Journal Editorial Board niemanden enthielt, den sie kannte. Aber schließlich steht das US-Verlagshaus John Wiley & Sons mit allein im Jahr 2022 über 250.000 publizierten Artikeln für Seriosität. Auch bestätigten Römischs Mitautoren um Tamara Doering von der Washington University in St. Louis die Reputation des Journals. Vier Wochen später erhielten sie von CMI's Academic Editor Sanket Kaushik eine Einschätzung ihres Manuskripts. Allerdings basierte sie unüblicherweise nur auf einem anstelle von zwei bis drei Peer-Review-Gutachten. Aber Hand aufs Herz: Wer freut sich nicht über eine positive Evaluierung der eigenen Forschung? Also ergänzten die Mikrobiologinnen ihr Manuskript um ein erbetenes Experiment und reichten es im September 2022 erneut ein. Einen Monat später war es akzeptiert. Römisch zahlte die Article Processing Charges (APC) in Höhe von 2.175 US-Dollar. Der Rest war Formsache.

Eigentlich. Römisch erinnert sich: „CMI produzierte dann Page Proofs, in denen unsere Abbildungen verhunzt waren. Als ich versuchte, sie über die Journal-Website zu korrigieren, hatten wir plötzlich keinen Zugriff mehr auf die Korrekturfunktionen. Das erklärten wir mehrfach gegenüber verschiedenen Handling Editors und schrieben irgendwann selbst alle acht Personen in CMI's Editorial Board an“. Doch als Antwort erhielten die Saarbrücker stets nur die gleiche, automatisch generierte E-Mail, das Manuskript endlich zu korrigieren, oder sie wurden von einem zum nächsten CMI-Mitarbeiter verwiesen. Niemand im Editorial Board war erreichbar und die Webseite ihres Manuskripts blieb eingefroren.

Also zogen Römisch und Doering Konsequenzen und ihr Manuskript zurück. Das Journal bestätigte zwar die Retraction, doch die Rückerstattung der Publikationsgebühren be-

reite ihnen Schwierigkeiten: „CMI behauptete, unsere Kontodaten resultierten beim Überweisungsversuch in einer Error Message. Auch mit den Kontodaten unserer US-Mitautoren blieb das Resultat dasselbe: Unser Geld wur-



Zeichnung: Just de Leeuwe, CC-BY

de nicht erstattet. In 35 Jahren Publikationshistorie ist mir solch ein Betrug noch nicht untergekommen.“

Wolf im Schafspelz?

Waren die Saarbrücker Mikrobiologen auf ein Predatory Journal hereingefallen, das es nur auf Artikelgebühren abgesehen hat? Was eine Fachzeitschrift im Detail zu einem räuberischen Journal macht, erklärte *Laborjournal* online bereits 2020 im Artikel „Im Raubtiergehege der Wissenschaft“. Römisch erkundigte sich bei früheren Editorial Board Members von *Cellular Microbiology* und erfuhr: Das Fachmagazin wird nicht länger von Wiley, sondern von Hindawi herausgegeben. Die letzte Wiley-Ausgabe stammte aus Dezember 2021. Erschienen bis dahin etwa 150 Artikel pro Jahr, waren es 2022 insgesamt nur 27 Publikationen.

Ein Fokus auf Qualität anstelle von Quantität ist natürlich nichts Schlechtes. So überzeugen die auf CMI's neuer Website (hindawi.com/journals/cmi/) ausgewiesenen Journalmetriken: 117 Einreichungen im Jahr 2022, Rückweisungsrate vor Peer Review 24 Prozent, finale Akzeptanzrate 25 Prozent, durchschnittliche Begutachtungszeit 54 Tage, durchschnittlich zwei Gutachten pro Manuskript, CiteScore 6,900, Impact-Faktor 4,115. Zum Vergleich: Üb-

licherweise vergehen in Naturwissenschaften und Medizin 12 bis 14 Wochen für den Peer-Review-Prozess (*Scientometrics*, 113: 633–50). Auch nehmen naturwissenschaftliche und medizinische Fachjournale im Durchschnitt 35 bis 40 Prozent aller Manuskripte an – OA-Zeitschriften sogar 50 Prozent (*Prof de la Inf*, 28(4)). Räuberische Verlage weisen dagegen nur selten eine Verdienstmöglichkeit ab. Außerdem ist CMI im Directory of Open Access Journals (DOAJ) und in den bibliografischen Meta-Datenbanken Scopus, Web of Science und Medline indiziert. Allesamt sind Qualitätssiegel.

Was Hindawi's Website für CMI allerdings nicht verrät: Keine der 27 CMI-Publikationen 2022 findet sich bei PubMed. Denn das Journal scheint nicht länger PubMed-akkreditiert zu sein. Römisch erklärt: „Natürlich wäre es für uns ein Ausschlusskriterium gewesen, wenn wir das gewusst hätten.“ Schließlich ist die Literaturdatenbank in der Biomedizin die Anlaufstelle Nr. 1 auf der Suche nach wissenschaftlicher Information.

Erfolgsgeschichte mit Fragezeichen

Ein Blick auf Hindawi's Vorgeschichte: Der 1997 von der Mathematikerin Nagwa Abdel-Mottaleb und ihrem Ehemann, dem Physiker Ahmed Hindawi, in Kairo gegründete Verlag erfreute sich von Anfang an eines explosiven Wachstums. Mit einer einzigen Fachzeitschrift gestartet, gehörten dem Herausgeber zehn Jahre später bereits einhundert Journale mit 220 Mitarbeitern. Kurz nach der Jahrtausendwende erzielte Hindawi Einnahmen von 6,3 Millionen US-Dollar bei einem Profit von 3,3 Millionen US-Dollar. Derartige Umsatzrenditen übertreffen selbst die Gewinnspannen westlicher Verlage wie Elsevier und Wiley von regelmäßig 30 bis 40 Prozent.

Im Februar 2007 stellte Hindawi komplett auf Open Access als Geschäftsmodell um, verdreifachte in den Folgejahren seine Journalzahl, verlegte seine Hauptgeschäftsstelle 2013 nach London und verzehnfachte die Anzahl herausgegebener Artikel. Im Jahr 2022 brachte

der Verlag 43.256 Publikationen in 272 Journalen heraus. Damit ist er nach MDPI, Frontiers, Springer Nature und Elsevier weltweit der fünftumsatzstärkste OA-Verlag. Insgesamt 242 seiner Journale sind im DOAJ indexiert, 207 bei Scopus und 38 bei Medline. Zusätzlich verfügen 64 Fachzeitschriften über einen Impact-Faktor.

Doch die Erfolgsgeschichte hat Schattenseiten: In den letzten zehn Jahren fiel dem Team von Retraction Watch der Verlag 519-mal negativ auf. Sticht das unter vergleichbaren Herausgebern hervor? Für den selben Zeitraum listet die Retraction-Watch-Datenbank 3.103 Retractions und Expressions of Concern für Elsevier, 2.654 für Springer Nature, 152 für Frontiers und 141 für MDPI. Pro eintausend Publikationen entspricht das 0,5 Beanstandungen bei Elsevier, 0,7 bei Springer Nature, 0,4 bei Frontiers, 0,2 bei MDPI und 2,0 bei Hindawi.

Nicht schwarz-weiß

Tatsächlich fiel das ägyptisch-britische Verlagshaus nicht nur Retraction Watch auf. Schon 2010 tauchte es kurzzeitig auf der vom ehemaligen US-Bibliothekar Jeffrey Beall kuratierten Liste „of potential, possible, or probable predatory scholarly open-access publishers“ (bealllist.net) auf. Auch auf der „Early Warning Journal List 2020“ der chinesischen Akademie der Wissenschaften war es mit drei von 65 Fachzeitschriften vertreten. Allerdings tauchen auf dieser Liste auch Elsevier, SAGE, Springer, Taylor & Francis und Wiley zwei- bis fünfmal auf (*Learn Publ*, 35(4): 467-80). Eine aktualisierte Liste von Ende 2021 enthielt unter 41 Journalen sechs aus dem Verlagshaus Hindawi.

Ein positives Bild zeichnen dagegen die Analysen von Clarivate Analytics, die anhand der Daten ihres Zitierungsnetzwerks Web of Science jährlich über die Impact-Faktoren (JIF) aller Journale entscheiden. Noch 2014 maßregelte es drei Hindawi-Journale für anomale Selbstzitationsraten mit dem Entzug ihres JIF. Doch seitdem kamen keinerlei Auffälligkeiten mehr ans Licht – zumindest nicht bei Hindawi. So fielen Clarivate Analytics beispielsweise in den letzten beiden Jahren 11 beziehungsweise 15 Fachzeitschriften durch erhöhte Selbstzitationsraten auf. Unter ihnen waren je zwei bis fünf Journale von Elsevier, Frontiers, Springer Nature und Wiley vertreten. Unter den zehn Journalen, denen Clarivate Analytics 2022 und 2021 den Impact-Faktor entzog, finden sich je eine Fachzeitschrift von Elsevier und SAGE, zwei von Springer Nature und vier von Taylor & Francis. Keines stammt von Hindawi.

Spiegelt Römischs Erfahrung mit *CMI* also nur ein Fachmagazin im Umbruch wider? Im Januar 2021 hatte der US-Verlag John Wiley & Sons den reinen OA-Verlag Hindawi für

298 Millionen US-Dollar erworben und manche seiner eigenen Journale – wie eben *CMI* – an die neue Verlagstochter Hindawi abgegeben. Die alte *CMI*-Website erklärt: „*Cellular Microbiology* will remain a Wiley title but will be published and hosted by Hindawi.“ *Laborjournal* fragte im Dezember 2022 bei Hindawi nach, was es bedeutet, von einem Verlag herausgegeben zu werden, aber bei einem anderen zu verbleiben? Welche der aktuellen Journalmetriken sich noch auf Wiley und welche sich auf die neue Herausgeberschaft durch Hindawi beziehen? Und warum keine der *CMI*-Publikationen 2022 bei PubMed gelistet ist?

Foto: Thorsten Mohr, UdS



Der Saarbrücker Mikrobiologin Karin Römisch verging erstmal das Lachen ...

Mehrere Production Editors, Support Specialists und Editorial Assistants von Hindawi versprochen zeitnah zu antworten. Bis Redaktionsschluss Ende Januar 2023 geschah das nicht. Die einzige Deutsche in Hindawis Editorial Board Barbara C. Kahl, Oberärztin am Institut für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Münster, erklärte gegenüber *Laborjournal*, nach nur wenigen Monaten von ihrer Aufgabe als Editorin zurückzutreten. Zum einen würden ihr „immer wieder Manuskripte zugesandt, die absolut nicht in meiner Fachkompetenz liegen“. Zum anderen wären beim Journal „Vorgänge nicht so durchschaubar“.

Breite Grauzone

Im Dezember 2019 erörterten fünfzig Vertreter von Wissenschaftseinrichtungen, Forschungsförderern und Verlagen aus zehn Ländern, was Raubtierjournale kennzeichnet. Sie einigten sich auf: „They are entities that prioritize self-interest at the expense of scholarship and are characterized by false or misleading

information, deviation from best editorial and publication practices, a lack of transparency, and/or the use of aggressive and indiscriminate solicitation practices“ („Predatory journals: no definition, no defence“, *Nature*, 576: 210-2).

Weder auf *CMI* noch auf Hindawi treffen diese Kriterien komplett zu. Vielmehr existiert innerhalb der Gesamtheit weltweiter Wissenschaftsverlage ein Kontinuum von Anbietern, die von betrügerisch über laienhaft bis hin zu renommiert reichen. Manchen Journalen gelingt es, ihre Standards mit der Zeit zu verbessern, andere sehen in Betrug die einzige Einkommensmöglichkeit. Die einen von den anderen zu unterscheiden, ist oft problematisch. Die Grauzone ist breit.

Und nun?

Was bedeutet das für Autoren? Ihnen bleibt nichts anderes übrig, als ein anvisiertes Journal auf Herz und Nieren zu prüfen. Nicht nur wollen seine Website und sein Editorial Board inspiziert werden. Auch ist es im Eigeninteresse, seine Legitimität im Web of Science (mjl.clarivate.com), bei Scopus (scopus.com/sources.uri) und bei Retraction Watch (retractionwatch.com), wahlweise auch auf der Ranking-Plattform SCImago (scimagojr.com) oder in der Journal-Datenbank Scilit (scilit.net/container_ranking_containers), zu überprüfen. Auch schadet es nicht, das anvisierte Fachmedium bei PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) nachzuschlagen und unter den mehr als 13.000 schwarzen Schafen auf Cabell's Predatory Journal Blacklist (cabells.com) zu suchen. Erst die Summe all dieser Informationen ergibt ein verlässliches Bild, da bestimmte Fachzeitschriften in der einen Datenbank auftauchen können, in einer anderen aber nicht. Für Karin Römisch steht fest: „Lieber eine halbe Stunde für diese Checks investiert, als wie wir ein halbes Jahr an ein ehemals seriöses Journal wie *CMI* verschwendet!“

Kurz vor Redaktionsschluss erreichte *Laborjournal* doch noch eine positive Nachricht aus Saarbrücken: „Unser Justizariat hatte mir keine Hoffnungen gemacht, die Publikationsgebühren von einem Verlag mit Sitz im Ausland erstattet zu bekommen. Es rentiert sich nicht, rechtliche Schritte wegen zweitausend US-Dollar einzuleiten. Doch nachdem ich *CMI* rechtliche Konsequenzen in Aussicht stellte, waren unsere Publikationsgebühren plötzlich mit den selben Bankdaten rückerstattet, die vorher wochenlang eine Error Message produziert hatten. Es ist nicht zu erkennen, ob *CMI* nur irrsinnig unorganisiert ist oder ob das System hat.“ Entkräftet das aber die Raubtier-Vermutung?

Henrik Müller



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (53)

Wissenschaftsbetrug ist selten. Stimmt das eigentlich?

Der Narr hat recherchiert: Wissenschaftliches Fehlverhalten – also vor allem Plagiarismus, Fälschungen und Fabrikation von Daten – ist viel häufiger als wir uns eingestehen. Gegenmaßnahmen sind also dringend angesagt.

Fast wöchentlich lesen wir von Fällen wissenschaftlichen Fehlverhaltens. Häufig spielen darin renommierte Journale und prominente Wissenschaftler eine Rolle. Unablässig versorgt uns die Website *Retraction Watch* von Ivan Oransky und Adam Marcus mit entsprechenden „Enthüllungsnachrichten“ und deren Hintergründen. Und auch im *Laborjournal* findet sich fast in jeder Ausgabe eine Story über ein Labor, in dem es nicht mit rechten Dingen zugeht.

»Selten decken Universitäten, Fördergeber oder Journale solche malignen Machenschaften auf.«

Meist wurden solche Machenschaften ruckbar, nachdem ein Artikel mit manipulierten, gefälschten oder gar erfundenen Daten aufgefliegen war. Ans Licht der wissenschaftlichen Öffentlichkeit bringen dies oft Whistleblower. Oder aufmerksame Leser, die ihre Zweifel an der Verlässlichkeit von Abbildungen anonym auf PubPeer veröffentlichen.

Auffällig selten dagegen decken Universitäten, Fördergeber oder Journale solche malignen Machenschaften auf.

Recht häufig greifen dann auch die Wissenschaftsseiten der Tageszeitungen derartige Nachrichten aus den moralischen Niederungen der Wissenschaft auf. Aktuell versorgen sie uns etwa mit Berichten über fragwürdige Publikationen aus den „Ställen“ des Nobelpreisträgers Gregg Semenza, dem „Entdecker“ des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF), oder des Neurowissenschaftlers und derzeitigen

Präsidenten der Stanford University Marc Tessier-Lavigne. Dabei geht es nicht nur um Arbeiten aus der Grundlagenforschung: Gerade COVID-19 hat uns einen wahren Tsunami von Artikel-Retraktionen beschert – angeführt etwa von Studien aus *The Lancet* und dem *New England Journal of Medicine*, die auf komplett erfundenen Daten beruhten.

Wir selbst goutieren Berichte über wissenschaftliches Fehlverhalten oft mit wohligem Gruseln, doch groß aufregen tun wir uns darüber nicht. Wir haken es vielmehr unter der Rubrik „Jede Branche hat ihre schwarzen Schafe“ ab – ist das doch menschlich, allzu menschlich. Oder wir tun es – wenn es beispielsweise um Massen-Retraktionen von Artikeln aus sogenannten „Paper Mills“ geht, die gegen Gebühr komplett erfundene Artikel verfassen – als exotische Phänomene des Wissenschaftsbetriebes in uns fernen Weltgegenden ab. Bei uns spielt Wissenschaftsbetrug – also das Plagieren sowie Fälschen oder Fabrizieren von Daten – doch keine wichtige Rolle.

Wenn überhaupt, dann vielleicht Plagiarismus – allerdings eher in nicht-naturwissenschaftlichen Fächern. Solches Abschreiben ist zwar unschön, aber doch ein eher geringfügiges Vergehen. In ihren Pressemitteilungen listet die DFG für das Jahr 2022 ganze sechs Fälle, in denen Wissenschaftler wegen wissenschaftlichem Fehlverhalten gerügt und für ein paar Jahre von der Förderung ausgeschlossen wurden. Zeigt das nicht, wie selten Betrügeereien in unserem Wissenschaftsbetrieb sind?

Auch der Narr hat sich bis vor kurzem dieser bequemen Illusion hingegeben. Und geglaubt, dass es fast exklusiv sogenannte „fragwürdige wissenschaftliche Praktiken“ sind, die unsere Aufmerksamkeit verdienen. Also das Weglassen von Befunden, die eine Story nicht mehr ganz so glatt erscheinen lassen. Oder die Durchführung multipler Tests, bis man auf einen stößt, der die ersehnte statistische Signifikanz ergibt – auch als p-Hacking bekannt und beliebt. Oder das Formulieren von Hypothesen, nachdem man die Ergebnisse bereits kennt – aber so tut, als wären die Versuche durchgeführt worden, um genau diese Hy-

pothesen zu testen (sogenanntes „HARKing – Hypothesizing after the results are known“).

Oder das Bearbeiten von Banden auf Western-Blots mit Photoshop? Oder das Manipulieren von Ergebnissen in Spreadsheets? Die Verwendung von Kontrollergebnissen, die gar nicht zum aktuellen Experiment gehören? Nicht bei uns, und auch nicht im Nachbarlabor!

Doch warum sind wir uns da eigentlich so sicher? Denn eigentlich spricht sehr viel dafür, dass wissenschaftliches Fehlverhalten weit häufiger ist, als wir uns das eingestehen. Eine aufwendige und methodisch exzellente Arbeit ergab gerade erst, dass acht Prozent von etwa 7.000 niederländischen Wissenschaftlern, die auf eine anonyme Umfrage zu Forschungspraktiken geantwortet hatten, zwischen 2017



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.

Sämtliche Folgen der „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“ gibt es unter www.laborjournal.de/rubric/narr

und 2020 mindestens einmal Daten gefälscht und/oder erfunden hatten! In Medizin und Biowissenschaften waren es sogar über zehn Prozent. Mehr als die Hälfte gab außerdem zu, häufig (!) fragwürdige Wissenschaftspraktiken anzuwenden.

Haben niederländische Wissenschaftler etwa mehr kriminelle Energie als deutsche? Vermutlich schon alleine deshalb nicht, weil die Niederlande mit dem Fall „Diederik Stapel“ einen wissenschaftlichen Betrugsskandal erlebten, der die gesamte Nation bis ins Mark erschütterte – und der überdies weitreichende Konsequenzen im niederländischen Wissenschaftssystem zur Folge hatte. Zum Beispiel einen nationalen Plan unter Beteiligung der Universitäten und Fördergeber mit dem Ziel, offene Wissenschaft zu fördern („Open Science“). Oder den Start einer Reform des akademischen Karriere- und Belohnungssystems („Every talent counts“). Um beides beneiden wir unsere Nachbarn mittlerweile.

So schockierend die Ergebnisse der niederländischen Umfrage sind, so sehr passen sie doch ins Bild. Beispielsweise können mittlerweile wissenschaftliche Abbildungen automatisiert auf Manipulationen untersucht werden. Und tatsächlich zeigt die Anwendung dieser Techniken, dass mehr als vier Prozent aller biomedizinischen Publikationen Graphen und Abbildungen enthalten, die hochgradig verdächtig auf maligne Manipulationen sind – etwa die Verschiebung von Banden, Duplikationen, nicht plausible Fehlerbalken und so weiter. Diese Zahlen werden auch durch Arbeiten bestätigt, in denen Menschen die Abbildungen untersuchten.

Gleichzeitig jedoch hat ein Wettlauf begonnen zwischen Software, die kaum noch zu erkennende „Deep Fakes“ von wissenschaftlichen Grafiken erzeugen kann, sowie Software, die in der Lage ist, genau diese zu erkennen. Die steigende Zahl von Retraktionen sowie die vermehrten Berichte über nachgewiesenen Wissenschaftsbetrug können uns ja immer nur die Spitze des Eisbergs von tatsächlich realisiertem Fehlverhalten anzeigen – vermutlich mit einem Bias in Richtung der krasseren Verstöße.

»Was Stapel letztlich das Genick brach, waren seine eigenen Studenten.«

Hieraus auf die wirkliche Größe des Problems, also auf die Gesamtmasse des Eisbergs zu schließen, ist nicht möglich. Aber klar ist, dass dieser viel größer sein muss als das, was sichtbar aus dem Wasser ragt: Handelt es sich doch um sanktioniertes, wenn nicht gar justiziables Verhalten. Deshalb dürften vermutlich auch Umfragen wie die erwähnte niederländische ebenfalls zu niedrige Prävalenzen von Verstößen aufzeigen.

Aufgeschreckt und verunsichert durch die Zahlen aus den Niederlanden hat sich der Narr kürzlich selbst in der Literatur umgetan (siehe wie immer unter dimagl.com/lj) und fand überraschend viele Belege – Umfrage-Ergebnisse, Stichproben, systematische Reviews und anderes mehr –, die in ihrer Totalität nur einen

Schluss zulassen: Wissenschaftliches Fehlverhalten jenseits von HARKing und p-Hacking – also Plagiarismus, Falsifikation und Fabrikation von Daten – ist viel häufiger, als wir uns eingestehen.

Erhellende Hinweise darauf, warum das so ist, finden sich übrigens in der Autobiographie des bereits erwähnten Wissenschaftsbetrügers Diederik Stapel. Er beschreibt, wie leicht es ihm gefallen ist, durch nicht offenlegte Selektion von Daten und Analyseverfahren die „Stories“ seiner Paper interessanter zu machen – und sie dadurch in renommierten Journalen publizieren zu können. So fing er an, sich in der Psychologie einen Namen zu machen – die Tenure war greifbar. Der Übergang von der Selektion zur Manipulation seiner Daten war dann fließend. Niemand an der Uni und auch kein Reviewer fragte nach oder wollte Daten sehen. Das ging alles so einfach und glatt, dass Stapel allmählich dazu überging, Studienergebnisse komplett zu erfinden. Seine Studenten führten die Befragungen durch, und er hübschte die Daten dann in großem Stil auf. Damit wurden Stapels Ergebnisse letztlich so spektakulär, dass *Science* und *Nature* sie mit Handkuss nahmen. So erfand er zum Beispiel Daten, deren Auswertung zeigte, dass in einer vermüllten Umgebung Befragte eher zu rechtsextremen Antworten neigen als in einer sauberen. Über solche Ergebnisse berichtete sogar die *New York Times*, und in kurzer Zeit wurde er zum Shootingstar der Psychologie!

An einer anderen Stelle seiner Autobiographie beschreibt Stapel, dass er sich fühlte wie ein Kind, das man allein im Bobbon-



Code im Sack
20 €

laborjournal.de ↔ service ↔ shop



laden zurückgelassen hatte. Einzig mit dem Hinweis, doch bitte keine Süßigkeiten zu stibitzen. Was Stapel letztlich indes das Genick brach, waren seine eigenen Studenten. Die konnten sich zwar zunächst freuen, Koautoren auf tollen Papern zu sein, fanden es aber nach einiger Zeit befremdlich, die Daten nie selbst auswerten zu dürfen, sondern stattdessen immer nur bereits vom Chef prozessierte Daten zu Gesicht zu bekommen.

Sicher, der Fall Diederik Stapel ist extrem. Und wie er seine Verfehlungen ganz lässig auf das System abwälzt, das ihm das alles zu leicht gemacht habe, ist natürlich wohlfeil. Aber nichtsdestotrotz kann man an seiner Karriere sehr schön die wesentlichen allgemeinen Elemente des modernen Wissenschaftsbetrugs studieren:

» das auf einer Journal-Reputationsökonomie basierende akademische Belohnungssystem;

» Journale, die spektakuläre Studien sozoliden vorziehen;

» mit der Qualitätskontrolle überforderter Reviewer;

» Berufungskommissionen und universitäre Gremien, die sich von Storys und Selbstvermarktern blenden lassen;

» fragwürdige Wissenschaftspraktiken, die als normal gelten und nicht sanktioniert werden als „Einstiegsdrogen“;

» mangelhafte Diskussions- und Führungskultur in der Arbeitsgruppe;

» sowie methodische Inkompetenz bei allen Beteiligten.

»Wissenschaftsbetrug wird nicht nur selten aufgedeckt, sondern noch seltener geahndet.«

In den meisten Forschungseinrichtungen finden sich zu jeder Zeit mehrere Elemente dieses toxischen Gemisches. Wenn aber alle zusammenkommen, ist es nur noch eine Frage der Zeit, bis einzelne Wissenschaftler der Versuchung erliegen, ihrer wissenschaftlichen Karriere ein bisschen nachzuhelfen und Abkürzungen zu nehmen. Nur wenn sie es allzu doll treiben, wie eben Herr Stapel, müssen sie damit rechnen aufzufliegen. Und auch dann sind die Konsequenzen, falls es überhaupt zu Sanktionen kommt, recht überschaubar.

Besteht die Lösung des Problems also darin, Wissenschaftsbetrug härter zu sanktionieren? Schaden würde das sicher nicht. Schließlich kann man die Fälle, in denen bislang Strafen verhängt wurden, an einer Hand abzählen. Wissenschaftsbetrug wird also nicht nur selten aufgedeckt, sondern noch seltener geahndet.

Müssen wir mehr gute wissenschaftliche Praxis lehren und trainieren? Auch das ist eine gute Idee, aber sehr viel nützen wird es wohl nicht. Es gibt ja auch keine Kurse, in denen Schülerinnen und Studenten erklärt wird, dass Banküberfall und Urkundenfälschung gegen gesellschaftliche Normen verstoßen, daher verboten sind und konsequenterweise bestraft werden. Wissenschaftsbetrüger wissen, was sie tun – und tun es nicht aus Unkenntnis ihnen unbekannter Regeln.

Brauchen wir vielleicht eine Wissenschaftspolizei, die unangekündigte Kontrollen von Western Blots und Festplatten in Laboren durchführt? Ganz sicher nicht! Moderne Wissenschaft ist viel zu komplex, als dass sie durch solche Visiten kontrollierbar wäre. Ganz abgesehen davon, dass die dadurch entstehende Big-Brother-Atmosphäre alles andere als förderlich für gutes Forschen wäre.

Ein viel naheliegender Ansatz zur Abhilfe ist es, sich dem Kern des Problems anzunehmen und das toxische Karriere- und Bewertungssystem zu reformieren – also Forscher nicht auf Basis fragwürdiger Metriken, sondern mit Fokus auf Forschungsqualität, Inhalte und dem tatsächlichen wissenschaftlichen oder gesellschaftlichen Impact zu beurteilen. Das ist in der Tat der Königsweg, und in Ansätzen findet das zum Glück derzeit auch statt. Die von der Europäischen Union initiierte Coalition for Reforming Research Assessment (CoARA), der die DFG übrigens bereits beigetreten ist, wird hierbei eine wichtige Rolle spielen. Allerdings geschieht all dies eher im Schneckentempo, sodass ein schnellerer Fix erstrebenswert wäre.

Vielleicht gibt es den sogar! Wissenschaftsbetrug ist nämlich nur dort möglich, wo einzelne die Auswertung und Analyse von Forschungsdaten monopolisiert haben – und zudem häufig noch die methodische Kompetenz im unmittelbaren Umfeld fehlt. Nur wenn Western Blots lediglich von einer Person angefertigt und ausgewertet werden, und auch niemand sonst mit der nötigen Kompetenz draufschaut, dann können diese mittels Photoshop manipuliert werden. Analoges gilt für Datenreihen und die darauf angewendeten Analyseverfahren: Manipulationen sind dann besonders gut möglich, wenn nur eine Person die Datenbanken oder Spreadsheets verwaltet und selbstverfasste Codes darüber laufen lässt – und wenn die Ergebnisse nicht von anderen kontrolliert werden. Was ja schon alleine wegen der ehrlichen Fehler, die wir alle leider häufig machen, notwendig wäre. Wenn aber dann noch der Gruppenleiter einsam vor dem Rechner sitzt und die Ergebnisse in eine Story verwandelt, kann es durchaus passieren, dass ihm ein übereifriger Mitarbeiter ein „faules Ei“ vorlegt – oder dass umgekehrt er selbst allzu „kreativ“ aus den Ergebnissen eine Story bastelt.

In den Arbeitsgruppen braucht es folglich eine funktionierende Struktur und Arbeitskultur, dann ist wissenschaftliches Fehlverhalten praktisch ausgeschlossen. Problematisch wird es nämlich immer dann, wenn Arbeitsgruppen zu groß werden, die Expertise zu fragmentiert ist oder punktuell gar komplett fehlt. Leider sind das Bedingungen, die gerade in der biomedizinischen Forschung nicht wirklich selten sind.

Wie kann da Abhilfe geschaffen werden? Auf jeden Fall durch Thematisierung und Fokus auf gute Arbeitskultur und Gruppenleitung, wo immer das möglich ist. Dazu natürlich in der Ausbildung, wo diese Inhalte meist zu kurz kommen. Zwar bieten viele Unis im Rahmen der Personalentwicklung ein „Führungskräftetraining“ an, darin müsste aber ein stärkerer Fokus auf die Wichtigkeit von offener und kollaborativer Arbeitsweise als Bollwerk gegen wissenschaftliches Fehlverhalten gelegt werden.

»Ein breiter Diskurs über die Arbeitskultur in wissenschaftlichen Arbeitsgruppen würde uns sicher schon weiterbringen.«

Aber auch bei Berufungen und Tenurisierung sollten wir uns stärker mit dem Thema befassen. Die zuständigen Kommissionen könnten Kandidaten gezielt über Größe, Struktur und den Interaktionen in ihrer Arbeitsgruppe befragen. Sie könnte noch Gespräche mit ehemaligen (oder auch noch aktiven) Mitgliedern der Arbeitsgruppe führen. An mancher Stelle wird dies bereits praktiziert, zum Beispiel bei EU-LIFE, einer Allianz von renommierten europäischen Forschungsinstituten. Bei klinischen Berufungen ist es übrigens gängige Praxis, dass Berufungskommissionen die Abteilung der Bewerber aufsuchen und sich vor Ort einen Einblick in deren „Arbeitsweise“ verschaffen. Ein Vorschlag zur Steuerung der Arbeitsgruppensdynamik durch die Universitäten wäre zum Beispiel das Kappen der leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM) ab einer gewissen Gruppengröße.

Ob all dies jedoch eher närrische und letztlich unrealistische oder ineffektive Maßnahmen sind, und ob damit wissenschaftliches Fehlverhalten tatsächlich vermindert werden könnte, muss offen bleiben. Allein ein breiter Diskurs über die Arbeitskultur in wissenschaftlichen Arbeitsgruppen und wie wir sie verbessern können, würde uns aber sicher schon weiterbringen.

Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.



Erlebnisse einer TA

Nippel und Lasche

„Ich schicke Ihnen eine Transportkiste für Ihre Tischzentrifuge!“

Mit diesem Satz fing alles an.

Tags darauf kommt ein riesiger Pappkarton an, der wiederum einen kleineren Karton enthält – und der enthält einen noch kleineren Karton nebst Plastikbeutel. Russische Matroschka sind nichts dagegen.

Nachdem ich das kleinste Paket ausgeleert habe, liegen zwei weitere rätselhafte Gegenstände vor mir: Ein weißer, dicker Styroporzylinder und eine weiße Styroporleiste mit schwarzer Abschlusskante.

Mein geschulter Blick erfasst deren Zweck auf Anhieb: Transportsicherungen! Die kenne ich schon vom PCR-Cycler-Verpacken. Heute allerdings geht es um eine Tischzentrifuge – da betrete ich Neuland. Soll ich die Zentrifuge in den großen und den Rotor in den kleinen Karton packen? Und wo gehört dann der weiße Zylinder hin?

Ich probiere ein wenig herum, aber nichts will so recht zusammenpassen.

Packe ich den weißen Zylinder in den Rotor, geht der Deckel nicht zu – und die kleine Kiste passt nicht in die große. Und wo bitteschön soll die Styroporleiste mit der schwarzen Abschlusskante hin? Intuitives Einpacken geht anders.

Eimeröffnen schwer gemacht

Ob ich den Vertreter anrufen und nach einer Anleitung fragen soll? Wegen einer Transportsicherung? Der hält mich doch für debil ...

Offenbar muss das Ersinnen von komplexen Verpackungen mittlerweile ein eigener Berufszweig sein. Nicht nur für Geräte, sondern auch für Chemikalien.

Neulich zum Beispiel kam eine altgediente Doktorandin mit der Frage zu mir: „Wie kriege ich denn den neuen Eimer Agar auf?“

Zuerst begriff ich gar nicht, was sie meinte. Konnte es wirklich so schwer sein, einen Eimer zu öffnen? Jedenfalls folgte ich ihr in den Chemikalienraum.

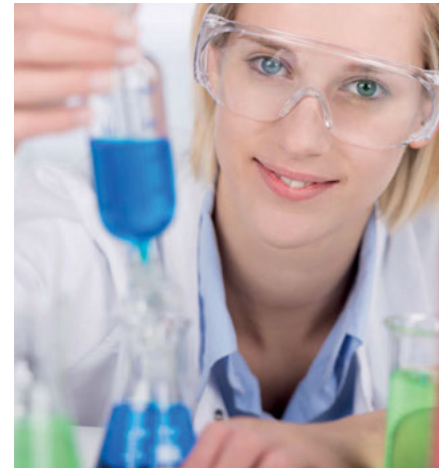
Komplexes Einpacken

Der betreffende Eimer war rechteckig. An der Oberkante gab es einen breiten Überhang, den an einer unvermuteten Stelle die Aufschrift „Hier ziehen“ zierte. Damit hatte die Doktorandin auch bereits angefangen, nach wenigen Zentimetern jedoch aufgegeben, unsicher, ob ihr Tun nicht vielleicht doch Unheil anrichten könnte. Da ich diesbezüglich jedoch keinerlei Gefahr erkennen konnte, packte ich die Öse am Anfang des Überhangs und zog beherzt daran – wodurch sich das gesamte untere Drittel der Deckelunterkante des Eimers wie die Schale einer reifen Frucht löste. Hernach ließ sich der Restdeckel kinderleicht abnehmen und wieder schließen.

... Also fasse ich mir jetzt, wie kürzlich die Doktorandin, ein Herz, und bitte einen technisch versierten Doktoranden, mir beim Einpacken der Tischzentrifuge zu helfen. Zuerst begreift er gar nicht, was ich meine. Déjà-vu!

„Kann es wirklich so schwer sein, eine Zentrifuge einzupacken?“, fragt er. Dreißig Sekunden später kennt er die Antwort. Und während wir gemeinsam nach und nach die richtigen Positionen für Kegel und Abschlusskante finden, singen wir den Mike-Krüger-Evergreen: „Sie müssen nur den Nippel durch die Lasche ziehen...“

Maike Ruprecht



FERNSTUDIUM B. SC. CHEMIE

für Chemielaborant/-innen und CTAs

Das Fernstudium Bachelor Chemie ist für Chemie- laborant/-innen, CTAs und PTAs der optimale Start für mehr Erfolg im Beruf. Und das Schöne ist: Ihre Ausbildung und Berufstätigkeit fließen in das Studium direkt mit ein, denn diese werden mit 30 ECTS-Punkten anerkannt.

Sie können sich ab sofort für einen Platz in einer Online-Studiengruppe bewerben!

Die nächsten Studiengruppen starten im April 2023 und Oktober 2023.

Nutzen Sie gerne unsere **kostenlose Studienberatung**.

Kontaktieren Sie uns per Mail unter fernstudium@springer.com oder finden ausführliche Informationen auf unserer Website.

Jetzt informieren!

Corona-Club

» Die Omikron-Variante BQ.1.1 ist weltweit auf dem Vormarsch. Forschende um **Stefan Pöhlmann** vom **Deutschen Primatenzentrum in Göttingen** untersuchten daher, welche der vier in Europa zugelassenen Antikörpertherapien gegen BQ.1.1 in Zellkultur helfen. Ihre Antwort: keine (Lancet, doi.org/gq9sc7). Außerdem geht die Virusvariante mit einer ausgeprägten **Antikörperflucht** gegen derzeitige Impfstoffe einher, die auf die zuletzt dominante Omikron-Variante BA.5 angepasst sind (Lancet, doi.org/grdsfz). Booster-Impfungen bleiben zwar sinnvoll, da sie auch eine T-Zell-Immunantwort vermitteln. Vor einem schweren Krankheitsverlauf durch BQ.1.1 schützen sie aber nur bedingt.

» Auf magnetischen Nanopartikeln basierende **Schnelltests** weisen Antikörper gegen SARS-CoV-2 in Speichelproben binnen Sekunden nach. Die gesamte Testprozedur mittels tragbarer **Critical Offset Magnetic Particle Spectroscopy (COMPASS)**-Messgeräte dauert weniger als eine Minute und ist folglich etwa für Großveranstaltungen geeignet. Die Oberflächen der Nanopartikel können außerdem auf Antigene anderer Erreger abgestimmt werden. Die Autoren um **Volker Behr** und **Patrick Vogel** vom **Physikalischen Institut der Universität Würzburg** hoffen auf Industriepartner (Nat Commun, doi.org/jrbz).

» Beim Sprechen, Singen und Schreien atmen Kinder weniger infektiöse Aerosolpartikel aus als Erwachsene, besagt eine Studie von Erstautor **Mohsen Bagheri** vom **Göttinger MPI für Dynamik und Selbstorganisation**. Die Lunge produziert Tröpfchen unter fünf Mikrometer Durchmesser, die oberen Atemwege eher größere Partikel. Die Konzentration kleiner Tröpfchen nimmt allerdings mit dem Alter zu. Ist eine Virusinfektion also in den unteren Atemwegen lokalisiert – wie im Fall der Delta-Variante von SARS-CoV-2 –, tragen vor allem Erwachsene zum Infektionsgeschehen bei. So oder so sollten Schutzmaßnahmen auf die **Partikelgröße** abgestimmt sein. Gegen die in den oberen Atemwegen replizierende Omikron-Variante reichen einfach filternde Gesichtsmasken (J Aerosol Sci, doi.org/grjd3p). -HM-

Duisburg-Essen/Berlin

Rechte oder linke Hand?

Warum sind neunzig Prozent der Menschen Rechtshänder? Niemand weiß es. Anhand eines Koordinationstests besuchten Zoologen der Universität Duisburg-Essen und der Humboldt-Universität Berlin um Erstautor **Kai R. Caspar** 39 Zoos und Auffangstationen in Europa, Brasilien und Indonesien und testeten die Händigkeit von insgesamt 1.800 Primaten aus 38 Arten. Ihr Fazit: Unter allen Primaten ist starke Rechtshändigkeit ein Alleinstellungsmerkmal von *Homo sapiens* (Elife, doi.org/jrcf). Zwar zeigen einzelne Individuen anderer Primatenarten wie etwa der Klammeraffen auch Handpräferenzen, aber Links- und Rechtshän-

der sind innerhalb der Spezies gleichverteilt. Weder Werkzeugnutzung noch Gehirngröße beeinflussen laut der Autoren die Händigkeit. Hingegen zeigen Baumbewohner stärkere Handpräferenzen als am Boden lebende Affenarten. Aber auch in dieses Muster fügt der Mensch sich nicht ein. Welchen Vorteil bringt also die Lateralisation unseres zentralen Nervensystems? Ganz allein ist *Homo sapiens* übrigens nicht: Auch neunzig Prozent aller Großen Tümmler auf den Bahamas bevorzugen ihre rechte Flosse, um sich zu Nahrung auf dem Meeresboden hinzudrehen (R Soc Open Sci, doi.org/jstj). -HM-

Wien/Zürich

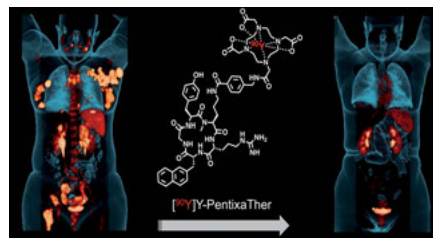
Lokis Archaeen

Wie gelang vor zwei Milliarden Jahren der evolutionäre Sprung zu eukaryotischen Urzellen? Als nächste Verwandte aller Eukaryoten gelten die 2015 in arktischen Tiefseesedimenten entdeckten Asgard-Archaea, deren Genome hunderte eukaryotische Signatur-Gene enthalten. Ihnen allen ist eines gemein: Sie sind extrem schwer kultivierbar und teilen sich nur alle paar Wochen. Die Arbeitsgruppe von **Christa Schleper** an der Universität Wien entmutigte das nicht. Über sechs Jahre optimierten sie die Wachstumsbedingungen des Asgard-Archaeons *Lokiarchaeum ossiferum* und halten jetzt erstmals eine stabile, hoch angereicherte Kultur in Händen. Stellt *L. ossiferum*

den langersehnten Missing Link zwischen Pro- und Eukaryoten dar? Schlepers Kooperationspartner **Martin Pilhofer** sammelte an der ETH Zürich Beweise: Mittels Kryo-EM-Tomographie fand sein Team ein weitreichendes Zytoskelett, das sich bis in Tentakel-ähnliche Zellfortsätze erstreckt. Die Netzwerke bestehen aus doppelkettigen, helikalen Loki-Aktin-Filamenten, die unter allen bekannten Homologen am engsten mit eukaryotischem Aktin verwandt sind (Nature, doi.org/grjzpw). Zeigten sich Lokiarchaeen nun noch zur Aktin-vermittelten Phagozytose fähig, wären Endosymbiontentheorie und Mitochondrien nicht mehr weit. -HM-

Würzburg

Alternative zur Chemotherapie



Radioliganden binden Chemokinrezeptoren und erzielen Komplettremission. Illustr.: UKW

Tumorzellen des blutbildenden Systems exprimieren bis zu einer Million Kopien des CXCR4-Motiv-Chemokinrezeptors 4 (CXCR4). Mithilfe dieser G-Protein-gekoppelten Rezeptoren treten die Krebszellen aus dem Blutstrom heraus und bilden Metastasen im gesamten Körper. Den Onkologen um **Andreas Buck** am Uniklinikum Würzburg (UKW) erleichtern CXCR4-Liganden daher nach Kopplung mit

kurzlebigen Radionukliden wie Fluor-18 die Tumorbildgebung in der Positronen-Emissions-Tomographie (CXCR4-PET/CT) (J Nucl Med, doi.org/hzpd). Doch damit nicht genug: Reichern sich die Radioliganden spezifisch in multiplen Myelomen, Nebennierenrinden-Karzinomen, Mantelzell-Lymphomen oder kleinzelligen Lungenkarzinomen an, tauschen die Würzburger Fluor-18 mit harten Strahlern wie Lutetium-177 oder Yttrium-90 aus und können Tumorgewebe dadurch spezifisch zerstören. Laut UKW-Presseabteilung ließen sich selbst schwer kontrollierbare T-Zell-Lymphome, die bereits in zahlreiche Lymphknoten, in die Knochen, in die Milz und in die Lunge gestreut hatten, in fünf Erkrankten komplett beseitigen. Könnten auf diese Weise in Zukunft weniger Chemotherapien nötig sein? -HM-



Schöne Biologie Modell-Ärger

Hefe, Fliege, Ackerschmalwand und Co. – allesamt sind sie Forscherns liebgeordnete Modellorganismen. Aus guten Gründen: Optimierte Zucht und Handhabung, beste Charakterisierung, größtmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse und einiges andere mehr.

Dennoch gibt es etwas, über das sich „Modell-Forscher“ immer wieder ärgern müssen. Denn leider verfällt gerade die Biomedizin allzu oft der zweifelhaften anthropozentrischen Maxime, dass der Mensch das Maß aller Dinge sei. Mit der Folge, dass man immer wieder frisch gewonnene Erkenntnisse über die Biologie des Menschen als „vollkommen neu“ bejubelt – und dabei völlig ignoriert, dass man das prinzipielle Phänomen schon lange von anderen Organismen kennt.

So reagierten etwa 1998 viele Pflanzenforscher bei der Vergabe des Medizin-Nobelpreises für die Entdeckung von Stickoxid als zentrales Signalmolekül im Herz-Kreislauf-System ziemlich verschnupft, als es im zweiten Satz der offiziellen Begründung hieß: „Die Signalübertragung durch ein Gas, das von einer Zelle produziert wird und dann die Zellmembran durchdringt, um die Funktion einer anderen Zelle zu regulieren, stellt ein völlig neues Prinzip der Signalübermittlung in biologischen Systemen dar.“ Völlig zu Recht fragten sie, ob denn das Nobelpreis-Komitee noch nie etwas von Ethylen gehört hätte. Schließlich kennt man das Gas schon seit der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts als vom „biologischen System Pflanze“ selbst produziertes Signalmolekül.

Oder anderes Beispiel. Vor einigen Jahren stellten US-Forscher auf einer Tagung einen „völlig neuen Typ der Zellteilung“ vor, den sie in Kulturen humaner Zellen beobachtet hatten und „Klerokinese“ nannten. Diese sorgt dafür, dass Zellen, die aufgrund einer vorzeitig abgebrochenen Zellteilung zwei Zellkerne beherbergen, im nächsten Teilungszyklus trotzdem gesunde Tochterzellen mit jeweils nur einem Kern hervorbringen. Im Prinzip also eine Reparatur-Teilung, durch die die Bildung von Zellen mit aneuploidem Chromosomensatz verhindert wird.

Eine spannende Erkenntnis allemal. Nur, war Klerokinese wirklich „völlig neu“? Der englische Zellbiologe Robert Insall erhob umgehend Einspruch. In einem Kommentar bei *Nature Medicine* schrieb er:

„Das gesamte Phänomen wurde bereits in den Siebzigerjahren in *Dictyostelium* beschrieben. Man bezeichnet diese Art Zellteilung als ‚Typ-III-Zytokinese‘ oder traktionsvermittelte Zellspaltung (‚Cytofission‘). Ein Unterschied zwischen diesem Teilungsprozess in *Dictyostelium* und demjenigen, den die Autoren jetzt ‚Klerokinese‘ nennen, ist nicht zu erkennen.“

Der Einspruch kam damals zur rechten Zeit. In der nachfolgenden Publikation korrigierten die Autoren ihre Klerokinese zu „Cytofission“ – und wiesen darauf hin, dass diese zuerst in der Amöbe *Dictyostelium* beschrieben wurde (*PNAS* 110(32): 13026-31).

Seinen Kommentar hatte Insall am Ende indes etwas ärgerlich abgeschlossen:

„Wir, die wir an Modellorganismen wie *Dictyostelium* arbeiten, hören oft von Gutachtern, dass unsere Arbeiten nicht interessant seien, weil sie ‚nicht auf menschliche Zellen anwendbar‘ sind. Das ist enorm frustrierend – und in vielerlei Hinsicht falsch! Die hier vorliegende Arbeit illustriert jedenfalls, dass ‚nicht anwendbar‘ oft einfach nur heißt, dass noch niemand mit den entsprechenden Fähigkeiten danach gesucht hat.“

Allerdings scheint die Lektion mittlerweile weitgehend gelernt. Was beispielsweise gerade die Gruppe von Jean Pieters vom Biozentrum Basel demonstrierte. Sie fand, dass ein Protein namens Coronin-1 quasi als Sensor über die korrekte Menge an T-Zellen wacht – und registrierte umgehend, dass Coronin bereits als Regulator der Zellpopulation bei der Bildung des vielzelligen Stadiums von *Dictyostelium*-Zellen bekannt war (*Sci. Signal.*, doi.org/gq7mv3).

Fazit also: Immer erst die gängigen Modellorganismen checken, bevor man eine Entdeckung im System Mensch als „neu“ bejubelt. Man könnte sich sonst leicht blamieren. *Ralf Neumann*

IMPRESSUM

Laborjournal 30. Jahrgang* | Heft 1-2/2023

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:

Fleur*Design & Marzky Ragsac Jr. (beide
Adobe Stock); Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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

* 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. Seit der Ausgabe 9/2022 sind die Jahrgangszahlen wieder korrekt.

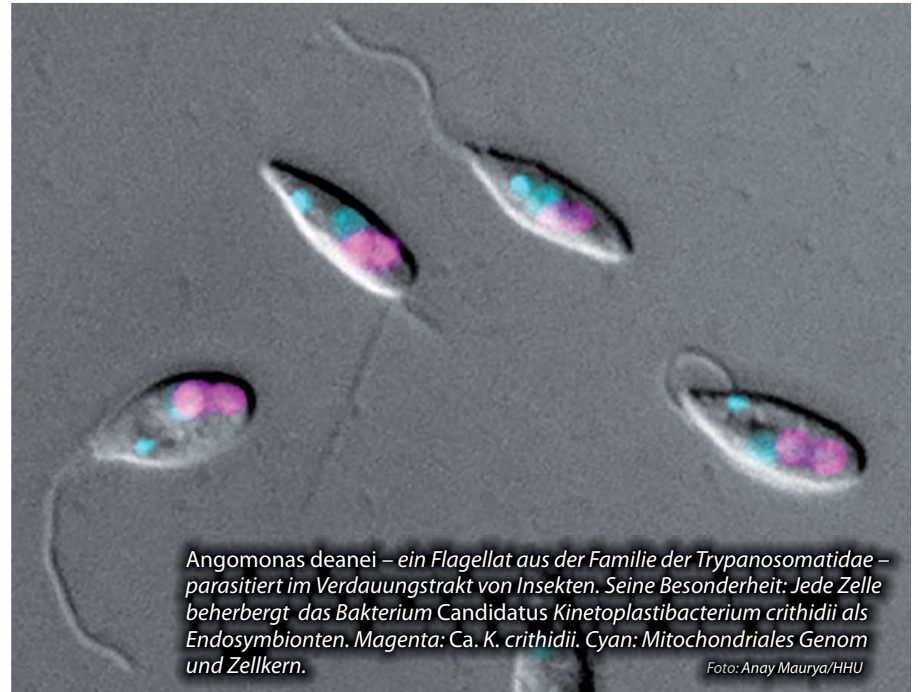
Eine Ausnahme kommt selten allein

DÜSSELDORF: Die Forschenden um Eva Nowack zeigen, dass der Flagellat *Angomonas* seinen bakteriellen Endosymbionten stärker vereinnahmt als bisher vermutet.

Plastiden und Mitochondrien versorgen Pflanzen- beziehungsweise Tierzellen mit Energie. Ursprünglich handelt es sich bei den „kleinen Organen“ oder Organellen um eingefangene Bakterien, die – so sagt es die Endosymbionten-Theorie – aus Archaeen Eukaryonten machten. Im Laufe der Evolution verwoben sich der bakterielle und der Wirtsstoffwechsel immer mehr, sodass der Endosymbiont Teil der Wirtszelle wurde. Eine solche Organellogeneese fand nur zweimal in der Geschichte der Evolution statt, und zwar erst bei den Mitochondrien vor zwei Milliarden Jahren und etwas später bei den pflanzlichen Plastiden – so die Lehrmeinung (*Am J Bot*, doi.org/fb9wrt). Die einmal entstandenen Plastiden verbreiteten sich dann über sekundäre Symbiosen. „Nach dieser Theorie gehen die Plastiden aller Pflanzen und Algen auf ein einmaliges Ereignis zurück“, sagt Eva Nowack, Professorin für Mikrobielle Zellbiologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. In der neuesten Publikation ihrer Forschungsgruppe zeigen Erstautoren Jorge Morales und Georg Ehret jedoch, dass eine Ausnahme vielleicht die Regel ist.

Ein zweimaliges Ereignis?

Zu den Endosymbionten fand die Mikrobiologin durch Zufall. „Während meiner Doktorarbeit bei Michael Melkonian in Köln habe ich zum ersten Mal mit einem Endosymbionten-System gearbeitet“, erinnert sich Nowack. Damals beschäftigte sie sich mit der Amöbe *Paulinella*. Die Vertreter dieser Gattung beher-



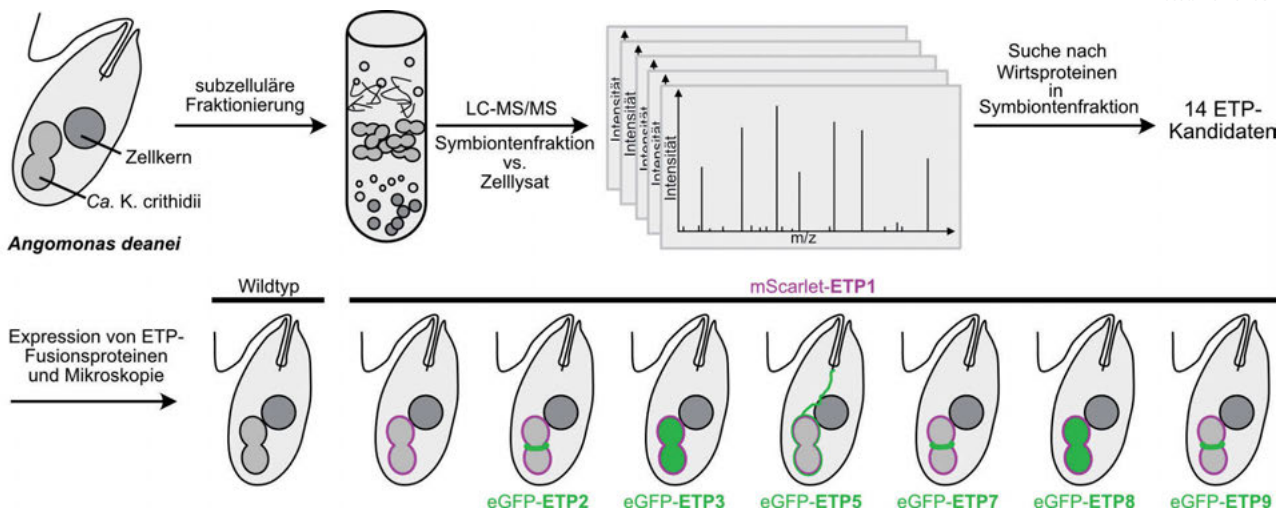
bergen Chromatophoren, also aus Cyanobakterien hervorgegangene, photosynthetisch aktive Organellen. „Ich habe mich der Frage gewidmet, ob diese Organellen mit den Chloroplasten der Pflanzen verwandt oder unabhängig entstanden sind“, sagt Nowack. Ihr Ergebnis: Die Chromatophoren von *Paulinella* sind nicht mit den Ur-Plastiden verwandt, sondern durch eine weitere Organellogeneese entstanden (*Protist*, doi.org/ddcc5w). Nowacks Resultate stürzten also die bisherige Hypothese und

motivierten sie, sich intensiver mit Endosymbionten zu beschäftigen.

Die Möglichkeiten des *Paulinella*-Systems sind laut der Mikrobiologin jedoch begrenzt: „Die Zellen wachsen langsam und teilen sich nur einmal pro Woche. Das ist für einen Einzeller relativ problematisch.“ Zudem sei es bisher unmöglich, die Amöbe gentechnisch zu manipulieren, sagt sie. Also suchte Nowack nach einer Alternative – und fand sie in dem beißelnden Einzeller *Angomonas deanei*. Der

A. deanei reguliert die Interaktion mit seinem Endosymbionten dadurch, dass es Proteine in *Ca. K. crithidii* sezerniert. Welche das sind, klärt die Arbeitsgruppe von Eva Nowack durch Massenspektrometrie subzellulärer Fraktionen und Fluoreszenzmikroskopie auf.

Illustr.: Eva Nowack





Eva Nowack und die Erstautoren der neuesten Publikation ihrer Düsseldorfer Arbeitsgruppe: Jorge Morales und Georg Ehret (v.l.n.r.)

Fotos: Steffen Köhler/HHU



zur Gruppe der Trypanosomatidae gehören die Flagellat ist ein obligater Parasit und lebt im Verdauungstrakt von Insekten. Zudem beherbergt er einen mit den β -Proteobakterien verwandten Endosymbionten namens *Candidatus Kinetoplastibacterium crithidii*. „Es war bereits bekannt, dass *Angomonas* einen Endosymbionten in sich trägt, der den Wirt mit Nährstoffen versorgt“, sagt Nowack. „Da sich in jeder *Angomonas*-Zelle auch nur ein Endosymbiont befindet, ging ich davon aus, dass die Integration weit fortgeschritten ist.“ Denn normalerweise finden sich in solchen Systemen dutzende bis hunderte Endosymbionten pro Wirtszelle.

Organell *in statu nascendi*

So könnte das *Angomonas*-System ähnlich wie *Paulinella* ein intermediäres Stadium zwischen einfachen Endosymbionten und völlig integrierten Organellen darstellen. „Was einen Endosymbionten zu einer Organelle macht, ist allerdings nicht eindeutig definiert. Organellen sind jedoch so in die Wirtszelle integriert, dass sie von wirtseigenen Proteinen abhängen“, fasst die Mikrobiologin zusammen.

Nach genau solchen Proteinen suchte ihre Arbeitsgruppe nun in *Angomonas deanei* – und wurde fündig (*Curr Biol*, doi.org/grdzzj): „Wir konnten sieben Endosymbionten-assoziierte Proteine, kurz ETPs, identifizieren.“ Dafür brachen die Düsseldorfer *Angomonas*-Zellen auf und trennten den Endosymbionten mittels Iodixanol-Dichtegradientenzentrifugation von seinem Wirt ab. In der Endosymbionten-Fraktion suchten die Mikrobiologen anschließend massenspektrometrisch nach Wirtspoteinen. „Vierzehn mögliche Kandidaten-ETPs fusionierten wir dann mit dem grün fluoreszierenden Protein (GFP) und untersuchten ihre subzelluläre Lokalisation in *Angomonas*“, sagt Nowack. „Für sieben Kandidaten konnten wir eine spezifische Lokalisation am Endosymbionten ve-

rifizieren.“ Unter ihnen fand sich erneut ETP1, das die Arbeitsgruppe bereits 2016 identifiziert hatte und ihnen jetzt als interne Kontrolle und Fluoreszenzmarker diente (*BMC Evol Biol*, doi.org/f9b65r).

Wer sich teilt, bestimmt Wirt

Als besonders interessant stellten sich ETP2, ETP7 und ETP9 heraus. Alle drei Proteine sind ringförmig um die Zellteilungsstelle des Endosymbionten angeordnet, was stark an Mitochondrien und Plastiden erinnert. „Kern-kodierte Proteine steuern also die Teilung des Organells“, schlussfolgert Nowack. Dafür spricht auch, dass ETP9 eine starke Sequenzähnlichkeit zu Dynamamin-ähnlichen Proteinen (DLP) aufweist, die in der Lage sind, Membranen abzuschnüren – ein essentieller Vorgang während der Zell- und Organellteilung. ETP7 hingegen ähnelt Peptidoglycan-Hydrolasen, die in Plastiden von Moosen und Rotalgen an der Teilung der Organelle beteiligt sind. Der Fund derartiger Proteine in *Angomonas* ist daher ein Indiz für ein fortgeschrittenes Stadium der Organellenentstehung. „Ob diese Ergebnisse *Ca. K. crithidii* bereits zu einem Organell machen, können wir nicht sagen. Wir sind die Ersten, die eine von der Wirtszelle gesteuerte Teilung von Endosymbionten nachweisen konnten. Wie das einzuordnen ist, ist noch unklar“, verdeutlicht Nowack.

Eine Einbahnstraße ist der „Proteintransport“ zwischen Wirt und Endosymbiont indes nicht. Mit der Ornithin-Cyclodeaminase (OCD) identifizierten die Forschenden nämlich auch ein Endosymbionten-Protein, das mittlerweile vom Wirt exprimiert wird. „Die OCD ist nicht mit dem Endosymbionten assoziiert, sondern findet sich in den Glykosomen des Wirts“, erläutert Nowack. Dort sorgt das Enzym für die Herstellung von Prolin – einer für die Protein-

synthese von *Ca. K. crithidii* essentiellen Aminosäure. Da Glykosomen den Endosymbionten räumlich umgeben, liegt laut Nowack die Vermutung nahe, dass sie ihn mit Metaboliten versorgen, die er selbst nicht mehr herstellen kann. Der abschließende funktionelle Beweis steht laut der Mikrobiologin allerdings noch aus, was einen triftigen Grund hat: „Alle von uns getesteten ETPs scheinen essenziell zu sein. Wir können also keine Null-Mutanten herstellen.“ Dennoch deuten bisherige Ergebnisse darauf hin, dass die identifizierten ETPs in die Entwicklung des Endosymbionten eingreifen.

Leben im Graubereich

Im Vergleich zu Mitochondrien und Plastiden handelt es sich beim *Angomonas*-System also um eine junge symbiotische Beziehung, die nach Schätzungen vor 40 bis 120 Millionen Jahren begann. Nowack fasst zusammen: „*Ca. K. crithidii* befindet sich in einem Graubereich zwischen Endosymbiont und Organelle, und je mehr Zwischenstufen wir finden, desto schwammiger werden deren Definitionen.“ Organellenentstehung ist also höchstwahrscheinlich ein langfristiger, gradueller Prozess.

In der nächsten Zeit wollen sich die Forschenden um Nowack auf die funktionelle Charakterisierung ihrer ETPs konzentrieren. So versuchen sie derzeit, die Fluoreszenzsignale ihrer Fusionsproteine mit den Phasen des Zellzyklus zu korrelieren. „Und wir arbeiten daran, genetische Tools zu entwickeln, mit denen wir konditionell exprimieren können“, sagt Nowack abschließend. Damit ließen sich dann auch essentielle Proteine analysieren.

Tobias Ludwig

Noch ein Amyloid

TÜBINGEN: *β-Amyloid gilt als wichtiger Faktor in der Entstehung der Alzheimer-Krankheit. Das Protein Medin könnte die Entstehung von β-Amyloid-Ablagerungen begünstigen – jedenfalls in den Blutgefäßen des Gehirns.*

Seit Alois Alzheimer histologische Veränderungen im Gehirn erstmals im Zusammenhang mit Demenz beschrieb, wird rege diskutiert und geforscht, was daran Henne und was Ei ist. Dass amyloide Plaques die Funktion von Nervenzellen beeinträchtigen, erscheint plausibel. Andererseits finden sich Proteinablagerungen *post mortem* auch bei Menschen, die zu Lebzeiten nicht über kognitive Probleme klagten.

Fest steht: β-Amyloid-Plaques sind für die Alzheimer-Pathologie von zentraler Bedeutung. Sie entstehen, wenn Aβ-Peptide aggregieren, nachdem sie aus dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) durch zwei Sekretasen herausgeschnitten wurden. APP selbst ist ein integrales Membranprotein, das bei der Bil-

dung von Synapsen eine Rolle spielt. Seine genaue Funktion ist jedoch noch unbekannt. Auf jeden Fall unterstützt es die Funktion von Neuronen, kommt aber auch in anderen Organen wie der Leber und dem Pankreas vor. Nebenbei: Nicht alle APP-Peptide bilden amyloide Plaques. Einige können auch positive Einflüsse auf den Metabolismus haben (*Metabolism*, doi.org/jszn).

Außerdem ist nicht nur APP in der Lage, Amyloide hervorzubringen. Insgesamt sind mehr als 30 Peptide und Proteine bekannt, die zu amyloiden Fibrillen aus mehreren hundert Nanometer langen β-Faltblättern aggregieren können. „Die meisten Amyloide gehen außerdem mit einem pathologischen Prozess einher“, ergänzt Jonas Neher, Leiter der AG

Neuroimmunologie und Neurodegenerative Erkrankungen am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Tübingen. In einer aktuellen Arbeit bringt seine Arbeitsgruppe in Kooperation mit anderen europäischen Forscherinnen und Forschern nun ein weiteres Protein mit Alzheimer in Verbindung: Medin. Medin-Aggregate finden sich verstärkt in Hirn-Blutgefäßen von Alzheimer-Patienten, und zwar gemeinsam mit Aβ-Aggregaten. Laut den Tübinger Forschern kann Medin sogar die Entstehung von Aβ-Aggregaten zumindest im Reagenzglas und in der Maus begünstigen (*Nature*, doi.org/gq8zk4).

Mehr als nur β-Amyloid

Die ohnehin schon unübersichtliche Diskussion zur Alzheimer-Pathogenese ist also um eine weitere Variable reicher. Dringend tatverdächtig ist vor allem das Tau-Protein: Normalerweise stabilisiert es Mikrotubuli, lagert sich bei Alzheimer aber innerhalb von Nervenzellen zu unlöslichen Neurofibrillen zusammen. Ob und welche Proteinaggregate kausal für Demenzen verantwortlich sind, ist allerdings noch immer Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Auch unser Wissenschaftsnarr diskutierte in *LJ*-Ausgabe 11/2021 rege mit. Wie kompliziert die Angelegenheit ist, bezeugt auch dieser Befund: Der gegen Alzheimer entwickelte Antikörper Aducanumab fängt zwar Aβ nachweislich weg, verhindert den Ausbruch der Demenz aber selbst bei frühzeitiger Verabreichung nicht. Unbekannte Protagonisten spielen also eine Rolle.

Auch Neher bestätigt, dass die Entstehung der Alzheimer-Demenz ein multifaktorielles Zusammenspiel unterschiedlicher molekularer Akteure ist, die entzündliche Reaktionen bis hin zur Blutversorgung beeinflussen. Dennoch ist er davon überzeugt, dass Aβ ein wichtiger Auslöser für die Krankheitsentstehung ist. „Mit Lecanemab gibt es zum ersten Mal einen Antikörper, der einen signifikanten Effekt auf die Kognition gezeigt hat“, nennt er ein ermutigendes Beispiel für einen anti-Aβ-Wirkstoff. Allerdings muss er früh verabreicht werden, um für Patienten von Vorteil zu sein. „Das unterstützt die Theorie einer ursächlichen Rolle von Aβ“, ergänzt Neher.

Dass sich amyloide Plaques auch bei Verstorbenen ohne Demenz-Diagnose finden, überrascht Neher unterdessen nicht: „Aβ-Ab-



Medin begünstigt die Aggregation von Aβ-Peptiden – vor allem in Hirn-Blutgefäßen von Alzheimer-Patienten. Das Wie untersucht die Arbeitsgruppe von Jonas Neher am Tübinger Standort des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).

Foto: Ingo Rappers/HfH

lagerungen können schon zehn bis zwanzig Jahre vor der Feststellbarkeit kognitiver Dysfunktion im Patienten auftreten.“ Somit können zwar weitere Faktoren als Auslöser notwendig sein, ohne A β -Plaques kommt es aber wohl nicht zur Alzheimer-Demenz. Neher fasst den aktuellen Konsens zusammen: „A β triggert entzündliche Reaktionen, die eine Tau-Pathologie hervorrufen.“

Problem statt Lösung

Auf Medin stieß Neher's Team vor zehn Jahren, als es dessen Vorläuferprotein Lactadherin oder milk fat globule EGF-like factor-8 (MFG-E8) untersuchte: „MFG-E8 fördert die Phagozytose apoptotischer Zellen durch Makrophagen und wir hatten damals die Idee, dass es auch zur Phagozytose von A β -Plaques beitragen könnte.“ Anstatt vor Alzheimer-Demenz zu schützen, fanden die Tübinger jedoch Indizien, dass MFG-E8 dessen Pathologie verschärft. Denn es sind bestimmte MFG-E8-Peptide, die Medin-Aggregate bilden.

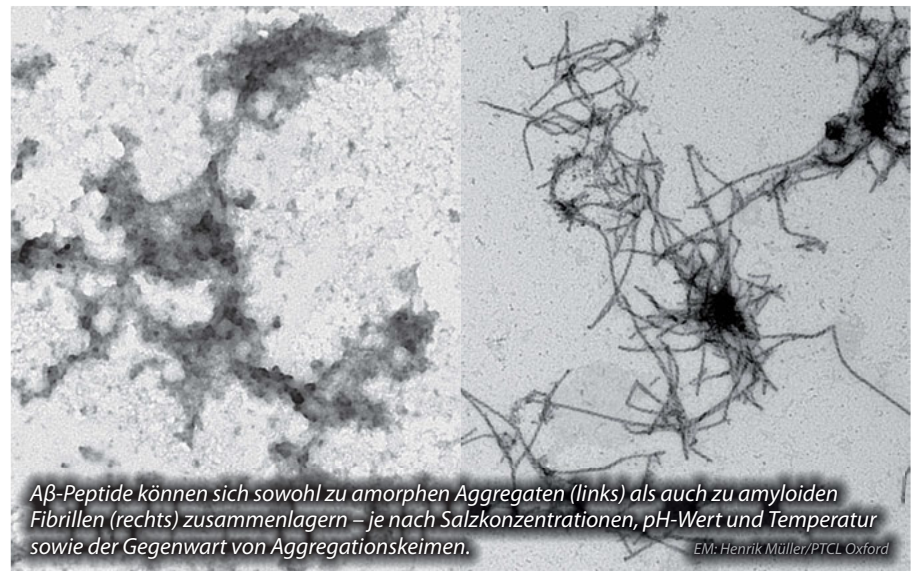
Tatsächlich ist Medin das am häufigsten beim Menschen gefundene Amyloid überhaupt: Es taucht bei 97 Prozent aller Europäer in den Blutgefäßen auf, wenn sie älter als 50 Jahre sind. Im eigentlichen Sinn pathologisch seien Medin-Ablagerungen daher wohl nicht, erklärt Neher, aber altersbedingte Risiken für Gefäßerkrankungen dürften auch mit Medin im Zusammenhang stehen. „Die Blutgefäßfunktion nimmt ja im Alter ab. Und von Mäusen mit Medin-Ablagerungen in den Blutgefäßen wissen wir, dass ihr Blutfluss im Gehirn verschlechtert ist. Entfernt man die Medin-Ablagerungen genetisch, treten diese Probleme in der Maus nicht auf.“

Natürlich haben Experimente zur Durchblutung des Mäusehirns erstmal nichts mit Alzheimer zu tun. Also mussten Neher und Co. zunächst klären, ob MFG-E8-Peptide in der Maus überhaupt amyloide Fibrillen bilden können. „Medin kannten wir vorher schließlich nur aus menschlichen Proben“, erinnert sich Neher. Also nahmen die Neuroimmunologen den Nager genauer unter die Lupe und konnten in ihm tatsächlich Medin nachweisen sowie ähnliche Auswirkungen auf die Blutgefäße wie beim Menschen beschreiben (*PNAS*, doi.org/gmwn6).

Gemeinsam in Blutgefäßen

Darauf aufbauend suchte Neher's Arbeitsgruppe nach Zusammenhängen zwischen Medin und Alzheimer. „In der Alzheimerforschung gibt es verschiedene Maus-Modelle“, erklärt Jessica Wagner, Doktorandin in der Neher-AG und Erstautorin der aktuellen Publikation (*Nature*, doi.org/gq8zk4). „Wir haben APP-Mäuse

verwendet, die vermehrt A β produzieren und infolge dessen A β -Ablagerungen in den Hirngefäßen bilden.“ In zwei ihrer Mauslinien untersuchten die Forscher mithilfe histologischer Antikörper-Färbungen, wo Medin und A β im Mäusegehirn auftauchen, und erkannten: Die Peptide aggregieren gemeinsam. Darüber hinaus verringerte sich in der Maus die Last an A β -Aggregaten um 40 bis 65 Prozent, sobald die Tübinger die für Medin relevante Domäne genetisch aus MFG-E8 entfernten, und zwar vor allem in Blutgefäßen.



„Tatsächlich kommen vaskuläre A β -Ablagerungen bei mehr als der Hälfte aller Alzheimer-Patienten vor“, ergänzt Wagner ein weiteres Puzzlestück. Die Rede ist dann von cerebraler A β -Angiopathie (CAA). „Und wenn neben A β -Aggregaten noch ein anderes Amyloid in der Vaskulatur vorkommt, ist es natürlich spannend herauszufinden, ob sie miteinander wechselwirken“, so Wagner.

Kognitive Dysfunktion

Also untersuchten die Autoren die Gehirne von 16 verstorbenen Alzheimer-Patienten. In deren Blutgefäßen erwies sich die Menge von MFG-E8 als 30- bis 40-mal höher als im Gehirn. Das war zwar wenig überraschend, da MFG-E8 vor allem in Blutgefäßen produziert wird. Doch speziell bei Patienten mit CAA-Pathologie war MFG-E8 im Schnitt nochmal um das 2,3-Fache erhöht. Kurzum: Auch in menschlichen Blutgefäßen sahen die Forscher eine Ko-Aggregation von Medin und A β . In amyloiden Plaques außerhalb von Blutgefäßen fanden sie dagegen kein Medin. „Das hat uns überrascht, denn es stimmt nicht mit unserem Maus-Modell überein“, fasst Neher ihren aktuellen Wissensstand zusammen.

Ein Blick auf das Religious Orders Study/Memory and Aging Project (ROSMAP) untermauert hingegen Neher's Verdacht, dass Medin zur Alzheimer-Symptomatik beiträgt: „Diese US-Langzeitstudie zeichnet sich durch eine sehr gut charakterisierte Neuropathologie aus. Außerdem beinhaltet sie ein Organspende-Programm, was uns viele Möglichkeiten bietet, uns den Krankheitsverlauf anzuschauen.“ Zwar ist Medin in den ROSMAP-Datensätzen nicht erfasst, dafür aber die Transkription von MFG-E8. Also setzten die Autoren den

kognitiven Zustand der Studienteilnehmer in Beziehung zu ihren histologischen Befunden und Transkriptomen: „Wir rechneten die bekannten Effekte der Alzheimer-Plaques und der Tau-Pathologie heraus und ermittelten, ob ein zusätzlicher Effekt auf die kognitive Dysfunktion durch MFG-E8 bleibt. Einen solchen Effekt haben wir gesehen“, erklärt Neher.

Und auch ihre letzte Vermutung, dass Medin für A β als Aggregationskeim dient, erwies sich als korrekt. In *In-vitro*-Fibrillogenesesays beschleunigte Medin die Aggregation von rekombinantem A β . Als *In-vivo*-Beleg injizierten die Forscher Medin aus menschlichen Blutgefäßen darüber hinaus in den Hippocampus von Mäusen und fanden sechs Monate später vermehrt A β -Ablagerungen in deren Blutgefäßen. „Eigentlich hätten wir das ahnen können, da es in beiden Peptiden einen extrem homologen Abschnitt gibt“, fasst Neher zusammen.

Ließen sich Alzheimer-Demenzen also über eine Regulation von MFG-E8 und Medin verhindern oder zumindest verzögern – zumindest bei A β -Angiopathie-Patienten? „Natürlich ist es unser Ziel, Alzheimer zu behandeln“, antwortet Neher. „Ob Medin als therapeutisches Ziel in Frage kommt, wollen wir jetzt herausfinden.“

Mario Rembold

Trickreiche Krebszellen

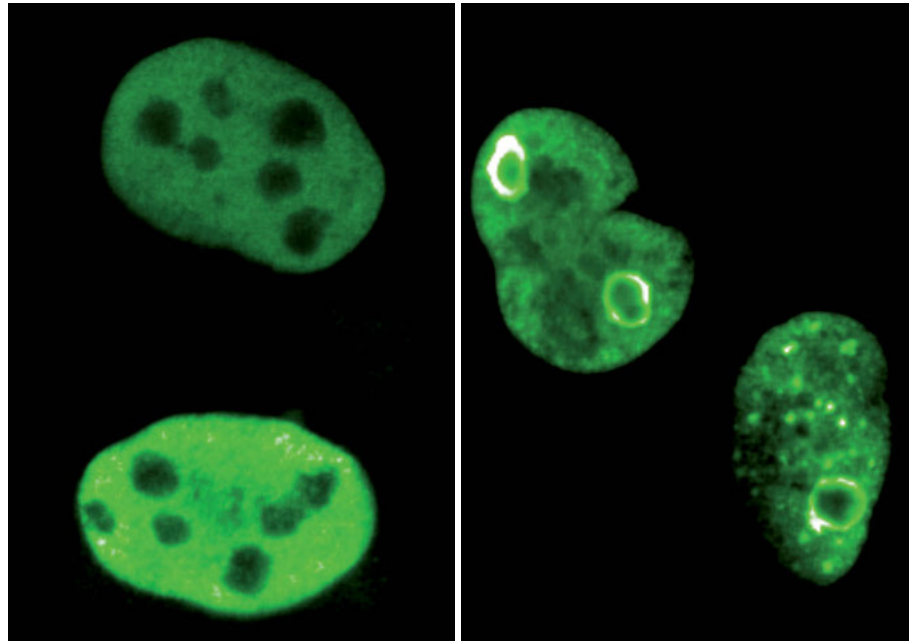
WÜRZBURG: Der Transkriptionsfaktor MYC ist an fast allen aktiven Promotoren einer Zelle zu finden. Für seine Rolle als Onkoprotein bei der Entstehung einer Vielzahl von Tumoren ist offensichtlich seine Fähigkeit entscheidend, Multimere zu bilden.

Bei einer Prüfung werden die meisten Studenten auf die Frage nach einem Onkogen wohl *myc* nennen. Kein Wunder, denn die drei eng verwandten MYC-Proteine spielen bei der Entartung von Zellen eine wichtige Rolle. Der Transkriptionsfaktor, der das ungebremste Wachstum von Zellen fördert, steht deshalb im Fokus der Arbeit von Martin Eilers und seinem Team am Biozentrum der Universität Würzburg. „Die Expression von *myc* ist in allen Tumor-Entitäten, aber darüber hinaus auch in den meisten individuellen Tumoren erhöht“, erklärt der Professor für Biochemie und Molekularbiologie. „Im Umkehrschluss lässt sich die Entstehung eines Tumors künstlich auslösen, indem man die MYC-Produktion erhöht.“

Dabei seien Tumoren regelrecht abhängig von der *myc*-Expression: Da sie mehr MYC brauchen als gesunde Zellen, ist der Transkriptionsfaktor ein ausgesprochen attraktives Ziel für neue Krebstherapien. „Wir wissen, dass Krebszellen sterben, wenn MYC gehemmt wird, aber es gibt bislang keinen Weg, dies auf therapeutische Weise zu tun“, sagt Eilers und deutet an, dass die von seiner Gruppe kürzlich publizierten Forschungsergebnisse hier neue Möglichkeiten eröffnen könnten (*Nature*, doi.org/js89).

Betrachten wir also zunächst, was MYC normalerweise macht. Als Transkriptionsfaktor sitzt es – als Heterodimer mit dem Protein MAX – an eigentlich allen Promotoren der Zelle und aktiviert dort die Genexpression. „Die Effekte sind allerdings schwächer, als man erwarten könnte“, sagt Eilers – und sieht das als Zeichen, dass hier bisher etwas übersehen wurde.

Tatsächlich beschreibt sein Team, dass MYC nicht nur als Heterodimer mit MAX vorkommt, sondern auch in Form großer Multimere oder Kondensate auftreten kann. Das fiel den Forschern auf, als sie das Protein rekombinant produzierten. „Zuerst wollten wir diese Beobachtung nicht weiterverfolgen“, so der Biochemiker. „Aber nachdem wir sahen, dass die Multimere in Zellen immer dann auftreten, wenn wir die Elongation der Transkription hemmen, hatten wir das Gefühl, dass wir da einer wichtigen Sache auf der Spur sind.“ Inzwischen konnten die Würzburger die Multimere in verschiedenen humanen und tierischen Zelllinien, in Tumormodellen und sogar in Tumorzellen von Patienten mit multiplem Myelom nachweisen. „Ein Blick in die Li-



In normalen Zellen (links) sind MYC-Proteine gleichmäßig im Zellkern verteilt, während sie in Krebszellen (rechts) als Antwort auf Störungen der Transkriptions-Elongation, des mRNA-Splittings oder des Proteasoms zu kugelartigen Strukturen multimerisieren. Immunfluoreszenz: AG Eilers

teratur zeigt, dass MYC-Multimere immer mal wieder beobachtet worden sind“, sagt Eilers. „Wir zeigen aber erstmals, dass sie eine konservierte Antwort auf Stress sind. Dabei sind die Kondensate hochdynamische Gebilde, die sich schnell wieder auflösen, wenn der Stressfaktor wegfällt.“ Was aber ist der biologische Sinn dieses konservierten Verhaltens des Transkriptionsfaktors?

Schutz vor Enzym-Kollision

Von ihren Experimenten wussten Eilers und Co., dass sich die Multimere immer dann bilden, wenn die RNA-Polymerase während der Transkription langsamer wird – sei es weil die Elongation gestört ist oder weil das Spleißen der Primärtranskripte nicht mehr richtig funktioniert. Die Multimere bildeten sich dann in der Nähe der Promotoren, waren aber mit bis zu mehreren tausend Proteinen so groß, dass sie weit über den regulatorischen Bereich der Gene herausragten. Die Kondensate waren kugelförmig mit einem Durchmesser von bis zu fünf Mikrometern und hatten eine Art Schale, in der die MYC-Proteine dicht gepackt beieinanderlagen. Diese Hohlkugeln saßen dann bevorzugt auf angehaltenen Replikationsgabeln. „Das sind sehr fragile Strukturen“, weiß Eilers

und erklärt, dass die MYC-Hohlkugeln verhindern könnten, dass RNA-Polymerasen in die Replikationsgabeln laufen. Denn dann – insbesondere, wenn die RNA-Polymerase in Gegenrichtung zur Replikationsmaschinerie läuft – könne es zu schweren DNA-Schäden kommen, insbesondere zu Doppelstrangbrüchen.

An dieser Stelle erinnert der Biochemiker noch einmal daran, dass noch nicht bekannt ist, wie MYC die Krebszellen schützt. „Eine Vermutung ist, dass MYC den Tumorzellen hilft, sich vor dem Immunsystem zu verstecken, denn die MYC-Überproduktion ist nur in immunkompetenten Zellen wichtig für das Überleben. Doppelstrangbrüche wiederum können für das Immunsystem ein Signal sein, dass mit der Zelle etwas nicht stimmt.“

Aus dem Heterodimer gedrängt

Kurz gesagt vermuten die Würzburger also, dass die Zelle eine langsamer werdende RNA-Polymerase bemerkt und dies als Zeichen dafür nimmt, dass irgendwo eine Replikationsgabel angehalten wurde. Wichtig ist nun, die Transkription möglichst schnell, am besten gleich am Promotor, zu beenden. Dazu sind in die MYC-Kondensate weitere Proteine eingebaut, beispielsweise Faktoren, die für die Ter-

mination der Transkription notwendig sind. „Die RNA-Polymerase wird dadurch sozusagen aktiv von der DNA geschubst“, erklärt Eilers. Eine weitere Rolle spielt der Elongationsfaktor SPT5, der in die Multimere hineingezo-gen und damit der RNA-Polymerase an anderer Stelle entzogen wird. Ohne den Elongationsfaktor kommt die Transkription zum Erliegen. Wie die Zelle von der verlangsamt Transkription auf die Probleme bei der Replikation schließt, ist allerdings noch eine völlig offene Frage, die Eilers zukünftig mit seiner Arbeitsgruppe angehen möchte.

Zumindest für den Wechsel von der Heterodimer- zur Multimer-Form haben die Würzburger eine gute Erklärung. Die Tatsache, dass auch eine Hemmung des Proteasoms die Kondensation von MYC induziert, rückte die Ubiquitynylierung in den Fokus der Aufmerksamkeit. „MYC hat eine hohe Umsatzrate und wird kontinuierlich ubiquitynyliert“, erklärt Eilers. „Wenn das Proteasom nicht mehr funktioniert, kann der markierte Transkriptionsfaktor nicht mehr abgebaut werden. Die Ubiquitin-Reste sammeln sich an, bis MYC mit Ubiquitin-Resten gespickt ist wie ein Stachelschwein.“

Interessanterweise sitzen manche der Ubiquitin-Reste genau an den Stellen, an denen MYC und MAX interagieren. Das stört vermutlich die Wechselwirkung zwischen den beiden Proteinen, sodass MYC frei für die Kondensatbildung wird. Konsequenterweise kön-

nen MYC-Proteine, die keine Lysin-Reste für die Übertragung von Ubiquitin besitzen, keine Multimere bilden und auch kein SPT5 rekrutieren.

Kandidat für Krebsmedikament

Nachdem die Ubiquitynylierung so entscheidend für die Funktion von MYC ist, war es ein großer Wurf, dass die Forscher das dafür verantwortliche Enzym dingfest machen konnten. Konkret suchten sie eine Ligase, die Ubiquitin an Lysin 6 anhängt – Markierungen an dieser Aminosäure führen nur mit Verzögerung zu einem Abbau des Proteins durch das Proteasom. Ein Enzym, das diese besondere Ubiquitynylierung vornehmen kann, ist die HUWEI-Ligase. Und tatsächlich konnte das Team um Eilers nachweisen, dass dieses Enzym verantwortlich ist für das Anhängen der Lysin-Reste, die die Interaktion von MYC und MAX inhibieren.

Und noch besser: Das Team konnte auch zeigen, dass eine Hemmung der Ligase Krebszellen massiv schadet, wie der Arbeitsgruppenleiter beschreibt: „Wenn wir HUWEI in Krebszellen ausschalten, bricht die DNA förmlich auseinander und die Zellen sterben.“ Damit hat sich – mitten aus der Grundlagenforschung heraus – eine wunderbare therapeutische Anwendung ergeben, die der Biochemie-Professor nicht ungenutzt lassen wollte.

Er gründete die Firma Tucana Biosciences, bei der unter anderem die große Hamburger Pharmafirma Evotec an Bord ist. Ihr derzeit wichtigstes Unterfangen: einen zum therapeutischen Einsatz geeigneten Hemmstoff für die HUWEI-Ligase finden. (Siehe auch S. 40)

Auf die Frage, ob die Multimere nicht auch in gesunden Zellen eine Rolle spielen und somit die therapeutische Hemmung von HUWEI ein Problem sein könnte, antwortet Eilers, dass sicher auch gesunde Zellen bei Stress MYC-Multimere bilden. Aber: „Tumorzellen sind einfach aufgrund ihres schnellen Wachstums viel stärker gestresst, beispielsweise weil sie im Sauerstoff-armen Milieu überleben müssen.“ Außerdem sei in vielen Tumoren die Nukleosid-Zufuhr gestört, sodass die Replikation immer wieder stockt.

Seine Professur aufzugeben, um ganz in die Welt der Unternehmer einzutauchen, kommt für den Tucana-Gründer jedoch nicht in Frage. Stattdessen gibt es einen Kooperationsvertrag mit der Uni, sodass das Unternehmen Mitarbeiter der Arbeitsgruppe bezahlen kann. Von den drei Erstautoren der *Nature*-Veröffentlichung – Daniel Solvie, Leonie Uhl und Apoorva Baluapuri – ist Letzterer inzwischen nach Harvard gewechselt. Die beiden anderen arbeiten derzeit weiterhin an den MYC-Hohlkugeln – und versuchen unter anderem aufzuklären, wie diese die angehaltenen Replikationsgabeln erkennen. *Larissa Tetsch*

Einige der Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Eilers, die am Projekt MYC-Hohlkugeln beteiligt sind: vorn Daniel Solvie, Leonie Uhl und Amel Aziba; hinten Daniel Fleischhauer, Martin Eilers und Elmar Wolf (v.l.n.r.)

Foto: AG Eilers





Stichwort des Monats

Pflanzliche PSY-Peptide

Pflanzen können ihren Standort nicht selbstständig verlassen und sind deshalb im besonderen Maße darauf angewiesen, sich an vorherrschende Bedingungen anzupassen. Dafür verfügen sie über eine Vielzahl an Signalwegen, mit denen sie auf unterschiedliche Stressfaktoren reagieren können. Angeschaltet werden diese Wege beispielsweise durch die bekannten Pflanzenhormone Auxin, Abscisinsäure und Ethylen. Es gibt aber auch eine große Gruppe von sezernierten Signalpeptiden, die durch proteolytische Prozessierung und posttranslationale Modifikation aus Vorläuferpeptiden gebildet werden.

Merkmal Tyrosin-Sulfatierung

Eine wichtige posttranslationale Modifikation in diesem Zusammenhang ist die Tyrosin-Sulfatierung. Bereits in den 1990er-Jahren wurde mit dem Wachstumsfaktor Phytosulfokin das erste Pflanzenpeptid beschrieben, das sulfatierte Tyrosine für seine Aktivität benötigt (*PNAS*, doi.org/cfq589). In den folgenden Jahren wurden weitere Signalpeptide mit dieser Modifikation entdeckt – unter ihnen die plant peptides containing tyrosine sulfation (PSY)-Familie in *Arabidopsis thaliana* (*PNAS*, doi.org/frkmnx).

Lange Zeit war nur PSY1 näher charakterisiert. Das Peptid ist in seiner reifen Form 18 Aminosäuren lang und besitzt drei posttranslationale Modifikationen: ein sulfatiertes Tyrosin und zwei hydroxylierte Proline. Einer der Prolinreste trägt außerdem drei Arabinose-Einheiten. Zur Biosynthese von PSY1 dirigiert eine N-terminale Signalsequenz dessen Präpropeptid ins endoplasmatische Reticulum und wird dort abgespalten. Im Golgi-Apparat übertragen Prolyl-4-Hydroxylasen (P4H) die beiden Hydroxylgruppen, von denen eine als Brücke für die Arabinosylierung dient. Die erste L-Arabinose-Einheit wird durch die Hydroxyprolin-O-Arabinosyltransferase (HPAT) angehängt; die zweite und dritte Einheit können wohl durch verschiedene Enzyme übertragen werden. Als Letztes katalysiert die Tyrosyl-Protein-Sulfotransferase (TPST) die Sul-

fatierung am Aspartat-Tyrosin (DY)-Motiv. Die abschließende proteolytische Prozessierung erfolgt vermutlich durch Serinproteasen aus der Gruppe der Subtilisine.

Da posttranslationale Modifikationen energetisch teuer sind, ist davon auszugehen, dass die PSY-Peptide wichtige Funktionen in der Zelle übernehmen. Für PSY1, das in vielen Pflanzengewebe gebildet wird, fand sich schnell ein passender Rezeptor – die Leucine-rich repeat receptor kinase (LRR-RK), die nach Liganden-Aktivierung die H⁺-ATPase AHA2 in der Plasmamembran phosphoryliert und ihrerseits aktiviert (*PNAS*, doi.org/frkmnx). Der dadurch aufgebaute Protonengradient ermöglicht den Großteil des aktiven sekundären Transports über die Plasmamembran. Experimente haben gezeigt, dass PSY1 sowohl die Zellexpansion als auch die Zellproliferation in den Wurzeln und im Hypokotyl fördert und regulierend in das pflanzliche Immunsystem eingreift.

Ungleiche Expressionsmuster

Inzwischen sind in *A. thaliana* acht PSY-Homologe bekannt; weitere finden sich in verschiedenen ein- und zweikeimblättrigen Pflanzen sowie dem Moos *Physcomitrella patens*. Die *A. thaliana*-Homologe wurden mithilfe von bioinformatischen Methoden und Transkriptionsanalysen bereits recht gut charakterisiert (*Genes*, doi.org/js4x). Während die Sulfatierungsstelle DY unverzichtbar zu sein scheint, fehlen die hydroxylierten Proline zumindest teilweise. Aus ihren Expressionsmustern lässt sich schließen, dass die PSY-Homologe unterschiedliche Aufgaben erfüllen: Während die Gene für PSY1 und PSY8 im Wesentlichen überall in der Pflanze abgelesen werden, ist die Expression von PSY2 und PSY5 weitgehend auf die grünen Pflanzenteile, die Expression von PSY3, PSY 4 und PSY6 auf die Wurzeln beschränkt. PSY7 wird nur in der späten Blühphase im Blütengewebe exprimiert und reagiert im Gegensatz zu den anderen sieben Familienmitgliedern weder auf abiotische noch auf biotische Stressfaktoren.

Diese unterschiedlichen Funktionen der PSY-Peptide legten nahe, dass neben LRR-RK weitere Rezeptoren existieren. Letztes Jahr gelang es Forschern um den Entdecker des Phytosulfokins Yoshikatsu Matsubayashi tatsächlich, drei weitere Rezeptorkinasen aus der LRR-RK-Gruppe in *A. thaliana* aufzuspüren (*Science*, doi.org/gq2pz9). Alle drei Rezeptoren binden PSY-Signalpeptide und vermitteln verschiedene Stressantworten. Pflanzen, denen die Rezeptorkinasen fehlen, sind anfälliger gegenüber hohen Salzkonzentrationen, gegen Temperaturschwankungen sowie gegen Pathogenbefall.

Stressantworten abschalten

Überraschenderweise beobachteten die Japaner außerdem, dass Pflanzen, die keine Tyrosine sulfatieren können, eine bessere Stressantwort zeigen als ihr Wildtyp. Die Bindung der Liganden muss die Rezeptoren folglich inaktivieren. Der offensichtliche Vorteil: Verletzte oder gestresste Zellen sind oft metabolisch eingeschränkt und können keine „teuren“ Signalmoleküle mehr bilden. Erst ihre Abwesenheit leitet die Stressantwort ein. Gesunde Zellen können unterdessen durch die Hemmung des PSY-Rezeptor-Signalwegs vermehrt Energie in Wachstumsprozesse stecken. Damit lassen sich die PSY-Peptide als Hormone betrachten, die ein Trade-off zwischen Stressantworten und Wachstumsprozessen ermöglichen. Pflanzenforscher wittern deshalb bereits Potenzial für die Landwirtschaft und spekulieren, dass sich Agrarerträge durch ein Ausschalten der PSY-Rezeptoren steigern lassen könnten.

Auch eine weitere Beobachtung ergab nun endlich Sinn: Das Pflanzen-Pathogen *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* bildet mit RaxX ein PSY1-ähnliches Peptid, das ihm die Infektion von Wirtspflanzen erleichtert (*New Phytol*, doi.org/gpdg7w). Seine Wirkung wird aber nicht durch den PSY1-Rezeptor vermittelt. Matsubayashis Arbeitsgruppe zeigte, dass RaxX an die neu entdeckten Rezeptoren bindet und Stressantworten der Wirtspflanze unterdrückt.

Larissa Tetsch



Kennen Sie sie?

Die weggeblasene Signalsucherin

Sie wagte es, die Validität der Ergebnisse von Kollegen anzuzweifeln. Bald darauf verschwand sie komplett von der Bildfläche. Trotz großer eigener Forschungsleistungen.

Als sich unsere Gesuchte an einer Elite-Universität im Osten der USA in die Experimente ihrer Doktorarbeit stürzte, wurde schnell klar: Hier schwingt eine besondere Persönlichkeit die Pipette. Am Ende sollten ihre Ergebnisse zum Zusammenbau eines Bakteriophagen gar derart weitreichend sein, dass ihr Doktorvater sie explizit in seiner Dankesrede als frischgebackener Nobelpreisträger erwähnte.

Sie selbst war zu diesem Zeitpunkt bereits vier Autostunden weiter nordostwärts gezogen – und arbeitete zunächst an einem „Basic Science Institute“, das ein Schweizer Pharmagigant dort zwölf Jahre zuvor gegründet hatte. Mit ihrem Forschungsthema war sie ebenfalls „weitergezogen“: Ihr Interesse galt fortan dem Startvorgang eines zentralen Prozesses der Genexpression in kernhaltigen Zellen.

Drei Jahre zuvor hatte ein australisches Forscherduo das entscheidende Startsignal in Bakterien entschlüsselt, über das sich die molekularen „Player“ des universellen Zellvorgangs zusammenschließen. In den analogen Molekülen eukaryotischer Zellen kam dieses Startsignal jedoch nicht vor. Die entsprechende Suche war damit eröffnet.

Diese gestaltete sich zunächst schwierig, da die relevanten Moleküle damals nicht ganz leicht zu isolieren und zu analysieren waren. Mitte der Achtzigerjahre des letzten Jahrhunderts hatte unsere Gesuchte – inzwischen Professorin für „Biological Sciences“ an der Universität einer Stadt, die einst größter Stahlherzeuger der Welt war – jedoch genug „Analysedaten“ gesammelt, um ein dem bakteriellen Prozess analoges Startsignal für eukaryotische Zellen herauszufiltern.

Die Signalstruktur trägt seitdem ihren Namen, sie weist aber deutliche Unterschiede zu ihrem bakteriellen Pendant auf. Zum einen

kann die Zusammensetzung des Signals erheblich stärker „wackeln“ als in dem eindeutigen bakteriellen System. Und zum anderen reagiert der größere Prozesspartner auf das Erkennen des Signals zunächst mit einem kontrollierten Abtasten – statt mit sofortiger und klarer Bindung wie bei den Bakterien.

Trotz solcher „Schwammigkeiten“ konnte unsere Gesuchte dennoch die prinzipielle Unerschlichkeit der Signalstruktur für den Start des Zellvorgangs mit Mutationsexperimenten verifizieren. Was nachfolgend auch weitere Forscher unabhängig von ihr bestätigten.

Resultat dieser Erkenntnisse war unter anderem, dass die US-Zeitschrift *The Scientist* unsere Signalsucherin Anfang der Neunzigerjahre unter den zehn meistzitierten Wissenschaftlerinnen des gesamten letzten Jahrzehnts listete. Nahezu zeitgleich wechselte sie auf eine Biochemie-Professur an einer weiteren großen Universität an der US-amerikanischen Ostküste.

Hässlich wurde es dann kurz nach der Jahrtausendwende. In einem Review stellte unsere Zellforscherin minutiös und fundiert die Validität von Resultaten infrage, aufgrund derer ein alternatives Startsignal für den zentralen Zellprozess postuliert worden war. Und stach damit in ein Wespennest. Umgehend reagierte einer der Protagonisten des Alternativ-Modells mit einem wütenden Antwortbrief im selben Journal, unter dem er die Unterschriften von 87 weiteren Kolleginnen und Kollegen versammelte. Weitgehend ohne auf die inhaltlichen Punkte unserer Gesuchten einzugehen, warfen sie ihr vor, mit dem Review lediglich ihre eigenen Behauptungen höher hängen zu wollen.

Unsere Gesuchte stemmte sich diesem geballten Gegenwind zwar noch einige Jahre entgegen, wurde am Ende aber förmlich von ihm weggeblasen. So werten jedenfalls einige Zeitzeugen dieser Attacke die Tatsache, dass unsere Gesuchte wenige Jahre später keine Fördergelder mehr erhielt, dazu ihr Labor verlor – und 2007 im Alter von 64 Jahren ihr letztes Paper veröffentlichte.

Einer kommentierte damals etwa folgendermaßen: „Ich stimme ihr zu, dass es keine soliden Beweise für [die andere Signalstruktur] gibt. Damit wollte sie aber keineswegs sagen, dass es [die Struktur] nicht gibt. Die ‚Beweise‘ sehen für sie nur unglaublich schlampig aus. [...] Ich denke, dass diejenigen, die ihre Kritik nicht zu schätzen wissen, ziemlich engstirnige Individuen sind. Es ist eine Sache, mit dem, was sie sagt, nicht einverstanden zu sein – aber sich über sie zu ärgern, weil sie Fragen stellt oder Kritik äußert, ist armselig. Was ist denn sonst der Sinn von Peer-Review, wenn nicht Rückmeldungen und Kritik zu bekommen?“

Und ein anderer ergänzte: „Obwohl es die Fachleute womöglich frustriert, ist es wahrscheinlich gut, dass es eine engagierte Kritikerin gibt, die auf Mängel in den veröffentlichten Daten hinweist. Ich wünschte, es gäbe eine solche Person in meinem Fachgebiet.“

Nach 2007 verlor sich indes die Spur unserer Gesuchten, auch wenn ihre Universität sie noch eine Weile in ihrem Personal führte. Im gesamten Internet lässt sich keinerlei Hinweis darauf finden, wie es mit ihr weiterging. Ihr Name taucht nur noch im Zusammenhang mit der von ihr ausgetüftelten Signalstruktur auf. Die ist allerdings bis heute aktuell.

Wie heißt deren Namensgeberin?

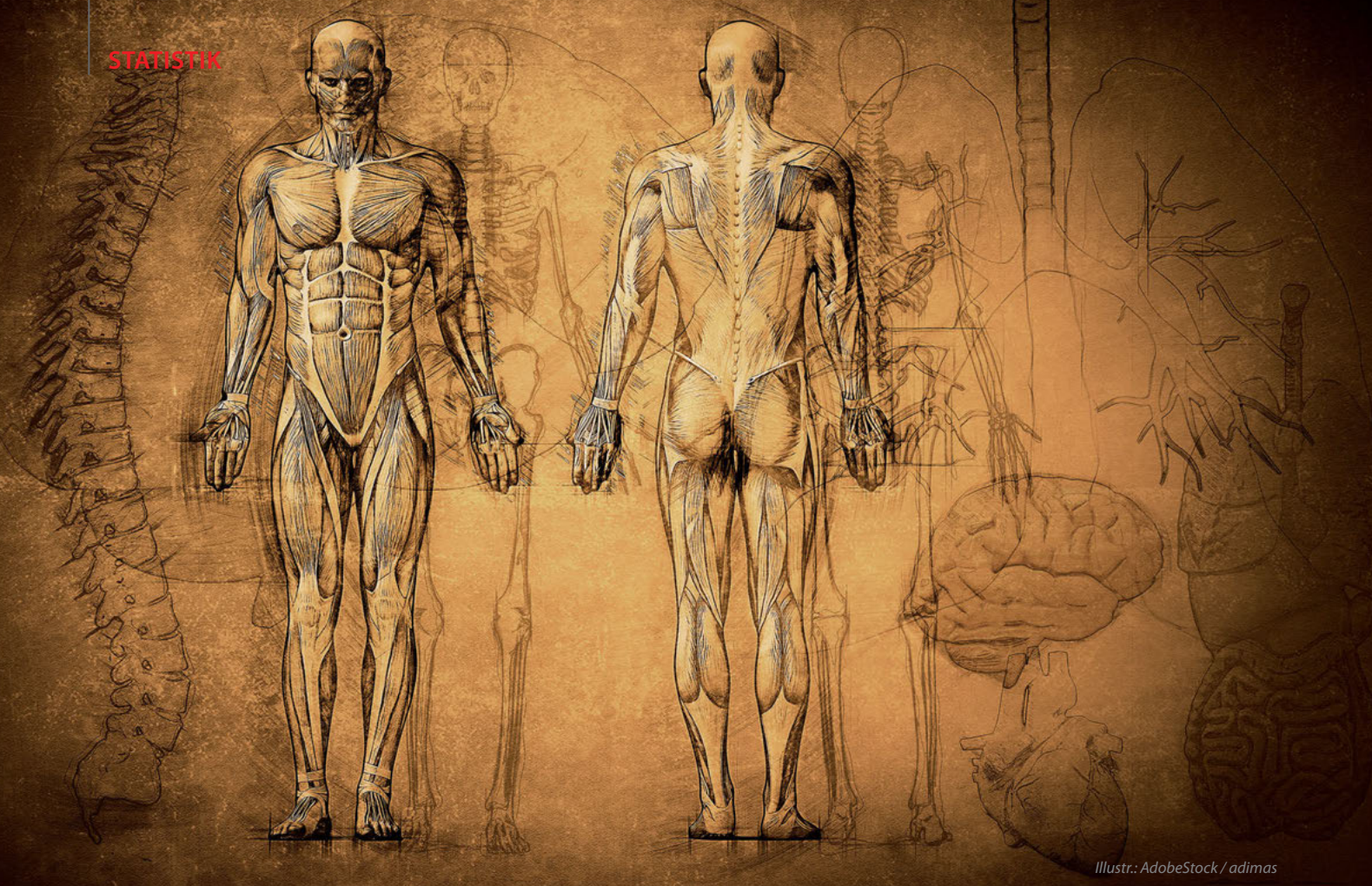
-RN-

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de
Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.
In LJ 11/2022 suchten wir **Emmy Stein**.
Gewonnen haben **Nadine Reiher** (Jena) und **Ulrich Kull** (Stuttgart).

Auflösung aus LJ 12/2022:

„Der Suffix-Präger“ ist **Anselme Payen**, der mit der Amylase (damals „Diastase“) das erste Enzym entdeckte und das Suffix „-ase“ als Bezeichnung für die gesamte funktionelle Stoffklasse prägte. Ebenso schuf er die Endung „-ose“ als namentliche Kennzeichnung für Kohlenhydrate.



Illustr.: AdobeStock / adimas

Publikationsanalyse 2012 – 2021: Anatomie und Morphologie

Neurowissenschaftler geben den Ton an

Einige Neurowissenschaftler betreiben via funktioneller Bildgebung noch anatomische Forschung im klassischen Sinn. Ansonsten sind Anatomen über ihre Institutsbezeichnung oder ihren Lebenslauf definiert.

Anatomie bleibt essentielles Lehrfach in der medizinischen Ausbildung. Schließlich muss jede Ärztin und jeder Arzt Bescheid wissen, wie ein Mensch aufgebaut ist. Dass man aber im eigentlichen Sinne anatomisch forscht, ist heute selten. Schließlich ändert sich auf der „Landkarte“ menschlicher Gewebe und Organe nicht mehr viel – mit einer Ausnahme: In den Neurowissenschaften gibt es nach wie vor viel zu entdecken über den funktionellen Aufbau des Gehirns. Klar, auch so etwas wie einen „Atlas der Neuroanatomie“ gibt es schon seit Jahrzehnten, aber eben erstellt anhand morphologischer und histologischer Merkmale. Damals konnte man von den heutigen Möglichkeiten funktioneller Bildgebung nur träumen.

„Klassiker“ Gehirn

Damit ist klar, warum so viele Neuroanatomen unter den meistzitierten Köpfen auftauchen – mehr als die Hälfte von ihnen forscht zu Gehirn, neuronaler Bildgebung oder Neuroimmunologie. Sie gehören vielleicht zu den letzten Wissenschaftlern, die wirklich noch neue

Erkenntnisse zur Anatomie eines menschlichen Organs generieren. Zu deren „Urgesteinen“ zählt etwa der 2020 verstorbene Neuroanatom Karl Zilles, der zusammen mit Gerd Rehkämper 1993 die Erstauflage des Lehrbuchs „Funktionelle Neuroanatomie“ verfasst hatte. Zilles war zuletzt tätig am Forschungszentrum Jülich und steht auf Platz 5 der meistzitierten Forscherinnen und Forscher.

Wer unsere Publikationsanalysen regelmäßig liest, weiß aber, dass die Neurobiologie bereits in drei anderen Rankings vertreten ist: Neben dem klinischen und nicht-klinischen Teil der Neurowissenschaften stellen wir auch die Verhaltensneuroforschung vor. In der Rubrik „Anatomie“ sollten daher nur Neurowissenschaftler vorkommen, die auch zentral am Aufbau des Gehirns sowie seiner Konnektivität interessiert sind, oder die explizit an einem anatomisch ausgerichteten Institut ihr Namensschild an der Klingel haben.

Die Institutsbezeichnung war für uns das wichtigste Kriterium, vor allem außerhalb der Neuroanatomie. Denn jenseits des Gehirns findet „Anatomie“ als Forschungsdisziplin kaum

noch statt – oder überschneidet sich mit den Pathologen, die ihr eigenes Ranking bekommen. Hierzu müssen wir uns jedoch klarmachen, dass anatomische Institute häufig nur aus historischen Gründen ihre Namen tragen – und teilweise Forscher aus ganz anderen Feldern dort residieren. Zum Beispiel findet man dort Physiologen wie den inzwischen emeritierten Hermann Koepsell (8.) von der Uni Würzburg – er publizierte zu Glucosetransport, Nierenfunktion und Diabetes. Oder es gibt dort den Entwicklungsbiologen Lukas Sommer (22.) von der Uni Zürich, der zur Entwicklung der Neuralleiste forscht. Oder auch an der Berner Uni den Angiogenese-Fachmann Valentin Djonov (18.).

Institut und Lehre

Natürlich schauten wir auch auf die Details im Web of Science. Wer regelmäßig in Zeitschriften der Kategorie „Anatomy & Morphology“ publiziert, kommt in die engere Auswahl. Dieser sonst sehr aussagekräftige Filter für die jeweilige Forschungsdisziplin erwies sich hier

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

aber nur sehr eingeschränkt als hilfreich. Mehdi Shakibaei (20.) von der Ludwig-Maximilians-Universität München zum Beispiel veröffentlicht über Entzündungen und Phytochemikalien wie auch über die Biologie von Tumoren. In der einschlägigen Web-of-Science-Kategorie erschien allerdings kein einziger seiner Artikel im Analysezeitraum. Dabei arbeitet Shakibaei nicht nur am dortigen Institut für Anatomie, sondern er lehrt auch Anatomie, Histologie und Embryologie.

Ähnlich Berthold Huppertz (26.) von der Medizinischen Universität Graz. Er ist Embryologe, von seiner Ausbildung her aber auch Anatom und Mitglied der Anatomischen Gesellschaft. Zugegeben, die Sache hat einen Haken: Wer sowohl anatomisch ausgebildet ist als auch über seinen Lehrauftrag oder seine Mitgliedschaft in einer entsprechenden Fachgesellschaft als Anatom auffällt, sollte als Kandidat in unserer Liste berücksichtigt werden. Doch weil wir diese Kriterien nicht über die Suchfilter im Web of Science systematisch abfragen können, mag uns der eine oder andere Anatom entgangen sein. Dennoch sind wir optimistisch, dass die potenziell übersehenen Namen für die Top 30 der meistzitierten Köpfe keine Rolle spielen. Über das Abfragen von Institutsbezeichnungen, Kategorie der veröffentlichten Artikel sowie den Co-Autorschaften mit anderen Anatomen dürften nämlich zumindest all jene „Verdächtige“ erfasst worden sein, die viele Zitate sammeln konnten.

Die Zitierzahlen selbst eignen sich im Anatomie-Ranking daher allerdings noch weniger also sonst, um die Leistungen einzelner Forscher zu bewerten. Allenfalls könnte man speziell die Neuroanatomien herauspicken, weil hier eine gewisse Vergleichbarkeit gegeben ist. Simon Eickhoff sticht hervor, der sowohl an der Uni Düsseldorf als auch am Forschungszentrum Jülich tätig ist und die Köpfe-Liste souverän anführt. Mehr als 21.000 Zitierungen stehen auf seinem Konto; das ist das Dreieinhalbfache des zweitplatzierten Daniel Margulies, der bis 2017 am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften zu Hause war. Beide sind Neurowissenschaftler, und interessanterweise unterscheiden sich beide auch etwa um den Faktor 3,5 in der Anzahl der publizierten Artikel.

Will man also ein wertendes Resümee ziehen, so könnte man vielleicht vorsichtig die folgende Aussage treffen: Neuroanatomen aus den Top10 waren in besonders produktiven Arbeitsgruppen tätig. Wer regelmäßig unseren „Wissenschaftsnarren“ liest und schätzt, wird nun aber anmahnen: Auch die absolute Anzahl veröffentlichter Artikel kann über die Qualität der Forschung täuschen.

Was auffällt bei den meistzitierten Köpfen der Anatomie: Im Vergleich zu anderen klinisch

geprägten Disziplinen fallen die Zitierzahlen diesmal moderat aus. Zuletzt etwa brauchte ein Lungenforscher mindestens 8.100 Zitierungen, um überhaupt für die Top 30 in Frage zu kommen. Platz 2 der Anatomen sammelte hingegen „nur“ 5.992 Zitierungen, und Sebastian Bachmann auf Platz 30 genügen 1.599 Zitierungen, um noch namentlich erwähnt zu werden. Somit rückt die Publikationsanalyse zur Anatomie auch einmal Forscher ins Blickfeld, die nicht über Beiträge zu Genomik oder Krebs auf massenhafte Zitierzahlen kommen.

So divers die Köpfe-Liste ausfällt, haben wir doch eine weitere Grenze gezogen, die das Web of Science mit „Anatomy & Morphology“ nicht vornimmt: Wir sind „am Menschen“ geblieben. Ansonsten ständen auch noch einige Zoologen auf der Liste, die mit Arthropoden arbeiten und zum Beispiel von naturkundlichen Museen zu Rate gezogen werden. Denn anhand der Mundwerkzeuge und Geschlechtsorgane können diese Experten die Art bestimmen – und zwar ganz ohne Genomik. Rolf Beutel vom Institut für Spezielle Zoologie und Evolutionsbiologie der Uni Jena wäre sonst weit vorn dabei, mit 4.732 Zitierungen aus 190 Artikeln – 19 davon in der einschlägigen Kategorie zur Anatomie und Morphologie. Vom selben Institut kommt Hans Pohl auf 2.288 Zitierungen aus 37 Artikeln.

Keine Tiere, keine Evolution

Schwierig wäre dann jedoch die Abgrenzung zur Evolutionsbiologie gewesen, zumal uns auch noch Paläontologen mit ins Netz geblieben wären. Um bei den Arthropoden zu bleiben: Beutel, Pohl und etliche weitere Insektenspezialisten aus dem Verbreitungsgebiet verfassten 2014 einen Artikel zur Phylogenomik vor dem Hintergrund der Evolution der Insekten (*Science* 346: 763-7). Beachtliche 1.534-mal wurde diese Arbeit zitiert. Sie hätte eine ganze Reihe von zoologisch ausgerichteten Evolutionsforschern mit in die Kandidatenliste gespült, die letztlich nur durch dieses eine Genomik-Paper auf die vielen Zitierungen gekommen wären. Ein ohnehin schon sehr heterogenes Ranking hätten wir dadurch noch mehr verwässert.

So aber können wir zumindest festhalten: In der Köpfe-Liste stehen Anatomen oder Forscher anatomischer Institute, die vorwiegend klinischen oder medizinischen Fragen nach-

gehen. Folgerichtig haben wir daher auch die meistzitierten Artikel und Reviews anhand der Autorschaften ermittelt: Welche Paper haben die nach obigen Kriterien als Anatomen identifizierten Forscher im Analysezeitraum verfasst? Und es sollte mindestens ein Anatom aus dem Verbreitungsgebiet auf jeder Autorenliste stehen.

Nur Neuro-Paper

Ergebnis: Alle hochzitierten Arbeiten sind den Neurowissenschaften zuzuordnen. Bei den Artikeln hat Eickhoff die Nase vorn: Acht der zehn meistzitierten Veröffentlichungen hat er mit verfasst, darunter statistische Verfahren, um Artefakte aus bildgebenden Daten herauszurechnen (Platz 2) oder Datensätze aus unterschiedlichen Experimenten vergleichbar zu machen (Plätze 3 und 5). Mit den Konnektomen und der corticalen Organisation des menschlichen Gehirns decken die Artikel auf den Plätzen 1, 6 und 7 klassisch anatomische Themen ab. Auch die Neuroimmunologie taucht durch Beiträge von Neuroanatomen in der Artikel-Tabelle auf. So widmet sich das Paper auf Platz 8 der Multiplen Sklerose, während es auf Platz 9 um die Makrophagen im zentralen Nervensystem geht.

Als regionaler Hotspot der Anatomie hat sich Jülich herauskristallisiert – durch sechs Hirnforscher, die im Analysezeitraum am dortigen Forschungszentrum tätig waren. Zählen wir Aachen aufgrund der räumlichen Nähe noch hinzu, so kommen wir auf acht Forscher, die in dieser Region tätig waren – zumal Jülich und die RWTH Aachen in Sachen Neuroanatomie ohnehin gern kooperieren.

Je dreimal tauchen Leipzig und Ulm als Adresse auf, und auch hier waren ausnahmslos neurobiologisch ausgerichtete Wissenschaftler aktiv. Die Schweiz kommt dank Bern und Zürich zweimal vor, ebenso wie Österreich mit Graz und Salzburg.

Die meistzitierte Forscherin ist Katrin Amunts auf Platz 6. Die Neurowissenschaftlerin forscht ebenfalls in Jülich und hat eine Professur an der Uni Düsseldorf. Insgesamt schafften es immerhin fünf Frauen in die Liste der dreißig meistzitierten Köpfe. Für eine medizinische Disziplin ist das zumindest mal nicht schlecht.

Mario Rembold

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

Anatomie und Morphologie

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

- | | |
|--|-------|
| 1. Fan, LZ;...; Eickhoff, SB;...; Jiang, TZ
The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectonal Architecture.
<i>CEREB CORTEX</i> 26(8): 3508-26 (AUG 2016) | 1.076 |
| 2. Satterthwaite, TD;...; Eickhoff, SB;...; Wolf, DH
An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. <i>NEUROIMAGE</i> 64: 240-56 (1 JAN 2013) | 1.004 |
| 3. Eickhoff, SB; Bzdok, D;...; Fox, PT
Activation likelihood estimation meta-analysis revisited.
<i>NEUROIMAGE</i> 59(3): 2349-61 (1 FEB 2012) | 860 |
| 4. Goodkind, M; Eickhoff, SB;...; Etkin, A
Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness.
<i>JAMA PSYCHIAT</i> 72(4): 305-15 (APR 2015) | 744 |
| 5. Turkeltaub, PE; Eickhoff, SB;...; Fox, P
Minimizing within-experiment and within-group effects in activation likelihood estimation meta-analyses.
<i>HUM BRAIN MAPP</i> 33(1): 1-13 (JAN 2012) | 704 |
| 6. Margulies, DS;...; Goulas, A; Falkiewicz, M; Huntenburg, JM; Langs, G;...; Eickhoff, SB;...; Smallwood, J
Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. <i>PNAS</i> 113(44): 12574-9(1 NOV 2016) | 652 |
| 7. Schaefer, A;...; Eickhoff, SB; Yeo, BTT
Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI.
<i>CEREB CORTEX</i> 28(9): 3095-114 (SEP 2018)) | 632 |
| 8. Bretschneider, J; Del Tredici, K;...; Fang, LB; Feldengut, S;...; Braak, H; Trojanowski, JQ
Stages of pTDP-43 Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis.
<i>ANN NEUROL</i> 74(1): 20-38 (JUL 2013) | 596 |
| 9. Goldmann, T;...; [+ 21 Koautoren, darunter 16 aus D, u.a. Krüger, M]
Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces. <i>NAT IMMUNOL</i> 17(7): 797-805 (JUL 2016) | 593 |
| 10. Rottschy, C ; Langner, R; Dogan, I; Reetz, K;...; Schulz, JB;...; Eickhoff, SB
Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis.
<i>NEUROIMAGE</i> 60(1): 830-46 (MAR 2012) | 580 |



Simon B. Eickhoff, Düsseldorf & Jülich (li., 1.),
Daniel Margulies, Paris (re., 2.)



Karl Zilles (†), Jülich (li., 5.),
Katrin Amunts, Jülich & Düsseldorf (re., 6.)



Katrin Reetz, Aachen (li., 11.),
Svenja Caspers, Jülich & Düsseldorf (re., 16.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

- | | |
|--|-------|
| 1. Nelson, PT;...; Braak, H;...; Del Tredici, K;...; Jellinger, KA;...; Thal, DR;...; Beach, TG
Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature.
<i>J NEUROPATH EXP NEUR</i> 71(5): 362-81 (MAY 2012) | 1.192 |
| 2. Goedert, M; Spillantini, MG; Del Tredici, K; Braak, H
100 years of Lewy pathology.
<i>NAT REV NEUROL</i> 9(1): 13-24 (JAN 2013) | 699 |
| 3. DeFelipe, J;...; Feldmeyer, D; Monyer, H;...; Staiger, JF;...; Ascoli, GA
New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons.
<i>NAT REV NEUROSCI</i> 14(3): 202-16 (MAR 2013) | 497 |



Karlhans Endlich, Greifswald (li., 21.),
Lukas Sommer, Zürich (re., 22.)

Publikationsanalyse 2012 – 2021

Von Mario Rembold



Ingo Bechmann, Leipzig (li., 3.),
Tobias M. Böckers, Ulm (re., 4.)



Felix Eckstein, Salzburg & Nürnberg (li., 7),
Cordian Beyer, Aachen (re., 9.)



Valentin Djonov, Bern (li., 18.),
Friedrich P. Paulsen, Erlangen (re., 19.)



Berthold Huppertz, Graz (li., 26.),
Jens Waschke, München (re., 27.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Simon B. Eickhoff , Neurowiss. Univ. Düsseldorf & Forsch.-zentrum Jülich	21.492	345
2. Daniel S. Margulies , Univ. Paris (bis 2017 MPI f. Kognitions- u. Neurowiss. Leipzig)	5.992	102
3. Ingo Bechmann , Anat. Univ. Leipzig	4.917	107
4. Tobias M. Böckers , DZNE sowie Anat. & Zellbiol. Univ. Ulm	4.899	128
5. Karl Zilles , Neurowiss. & Med. Forschungszentr. Jülich († 2020)	4.631	101
6. Katrin Amunts , Neurowiss. Forsch.-zentrum Jülich & Univ.-klinik Düsseldorf	4.261	130
7. Felix Eckstein , Anat. Paracelsus Med. Priv.-univ. Salzburg & PMU Nürnberg	4.250	155
8. Hermann Koepsell , Anat. & Zellbiol. Univ. Würzburg	3.552	64
9. Cordian Beyer , Neuroanat. RWTH Aachen	3.103	107
10. Udo Schumacher , Anat. & Exp. Morph. Univ.-klinik Eppendorf Hamburg	3.042	153
11. Kathrin Reetz , Klin. f. Neurol. RWTH Aachen	2.969	97
12. Robert Langner , Neurowiss. & Med. Forschungszentr. Jülich & Univ. Düsseldorf	2.940	43
13. Kelly Del Tredici-Braak , Klin. Neuroanatom. Univ.-klinik Ulm	2.741	46
14. Heiko Braak , Klin. Neuroanatom. Univ.-klinik Ulm	2.622	38
15. Martin Krüger , Inst. f. Anat. Univ. Leipzig	2.618	48
16. Svenja Caspers , Neurowiss. & Med. Forsch.-zentr. Jülich & Anat. Univ. Düsseldorf	2.592	75
17. Helmut Heinsen , Psychiatr. Univ.-klinik Würzburg	2.586	64
18. Valentin Djonov , Anat. Univ. Bern	2.436	101
19. Friedrich P. Paulsen , Funktion. & Klin. Anat. Univ. Erlangen	2.369	156
20. Mehdi Shakibaei , Anat. LMU München	2.177	56
21. Karlhans Endlich , Anat. & Zellbiol. Univ.-med. Greifswald	1.998	58
22. Lukas Sommer , Anat. Univ. Zürich	1.949	35
23. Matthias Ochs , Funkt. Anat. Charité Berlin (zuvor MH Hannover)	1.857	82
24. Christian Mühlfeld , Inst. f. Funkt. u. Angew. Anat. MH Hannover	1.849	84
25. Robert Nitsch , Inst. f. Translat. Neurowiss. Univ. Münster (bis 2019 Univ. Mainz)	1.788	31
26. Berthold Huppertz , Zellbiol., Histol. & Embryol. Med. Univ. Graz	1.779	72
27. Jens Waschke , Anat. Anstalt d. LMU München	1.753	76
28. Thomas Deller , Klin. Neuroanat. Univ. Frankfurt	1.635	69
29. Nicola Palomero-Gallagher , Neurowiss. & Med. FZ Jülich & Univ.klin. Düsseldorf	1.622	49
30. Sebastian Bachmann , Funkt. Anat. Charité Berlin	1.599	55

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2012 bis 2021 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 15. Januar 2023.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2012 und 2021 bevorzugt in Fachblättern zu Anatomie und Morphologie – 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

Tucana Biosciences, Würzburg

Protein-Kugeleien

Ein Team der Julius-Maximilians-Universität Würzburg hat aufgedeckt, dass MYC-Proteine sensibles Erbgut in Krebszellen schützen, indem sie sich wie ein Kokon um die DNA herumlagern (siehe auch S. 32-33). Blockieren die Forscher die Bildung dieser Proteinkugeln, stirbt die Tumorzelle. Das Start-up Tucana Biosciences soll sich nun um die Entwicklung eines möglichen Medikaments kümmern.

Im Menschen sind drei *myc*-Gene bekannt, nämlich *c-myc*, *l-myc* und *n-myc*.

Der Name stammt von dem *c-myc*-homologen Gen *v-myc* des Avian Myelocytomatosis Virus – ein Retrovirus, das zum Beispiel Hühner befällt und zu Knochentumoren führen kann.

Im Menschen codieren *myc*-Gene für Transkriptionsfaktoren, die bei verschiedenen Krebsstypen mutiert und auffällig umtriebig sind. Zum Beispiel lässt sich beim Burkitt-Lymphom eine anhaltende *myc*-Expression beobachten, ebenso wie bei Dickdarm- oder Magenkarzinomen. Viel MYC-Protein wiederum



In Tumorzellen können MYC-Proteine Kugeln bilden, mit denen sie DNA gegen Doppelstrangbrüche schützen.

aktiviert verschiedene Gene, die für eine vermehrte Zellproliferation sorgen. Kein Wunder also, dass die *myc*-Gene beziehungsweise ihre Genprodukte schon länger als interessante Ziele für Onkotherapeutika im Fokus der Krebsforscherinnen und -forscher stehen.

Das Team um Martin Eilers und Elmar Wolf vom Institut für Biochemie und Molekularbiologie der JMU stresste Zellen im Labor ordentlich, sodass sie sich wie schnell proliferierende Tumorzellen verhielten. MYC-Proteine, die

in gesunden Zellen gleichmäßig im Zellkern herum schwimmen, lagerten sich daraufhin zu kugelartigen Strukturen zusammen, sodass in deren Inneren bestimmte Abschnitte des Genoms geschützt wurden. Dies wiederum sorgte dafür, dass es kaum noch zu DNA-Doppelstrangbrüchen kam, die gestresste Zellen ansonsten in den Zelltod treiben würden. Die Tumorzellen entkamen somit ihrem vorzeitigen Ende und konnten sich munter weiter vermehren.

Jetzt gilt es, Wirkstoffe zu finden, die das Zusammenraufen der MYC-Proteine verhindern. Für die Erforschung und Entwicklung eines solchen potenziellen Wirkstoffs haben die beiden Würzburger Professoren – mithilfe zahlungswilliger Investoren – ein Start-up gegründet. Martin Eilers zufolge heißt die Firma Tucana Biosciences und „läuft unter dem Dach von Evotec und einer belgischen Investorengruppe, Droia Ventures.“

-SM-

CatalYm, Martinsried

Immun-Checkpoint from Heaven

Das biopharmazeutische Start-up CatalYm schloss Ende 2022 eine Serie-C-Finanzierungsrunde über 50 Millionen Euro ab. Das Geld soll in die weitere klinische Entwicklung des Hauptkandidaten Visugromab zur Immuntherapie GDF-15-exprimierender Tumoren fließen.

Gesundes Gewebe exprimiert kaum GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15). Anders bei immunoassoziierten Erkrankungen wie Entzündungen oder Krebs, weshalb GDF-15 sich einen Namen als Biomarker und Immun-Checkpoint machte. Tumoren produzieren das ursprünglich als Macrophage Inhibitory Cytokine 1 (MIC-1) beschriebene Protein in großen Mengen und verändern so ihre Mikroumgebung, um sich vor zirkulierenden Immunzellen zu verstecken. Konkret verhindert GDF-15, dass Immunzellen an das Endothel andocken, um die Blutbahn zu verlassen und den Tumor anzugreifen. Eine erhöhte GDF-15-Ex-

pression bedeutet für Krebspatienten meist eine schlechte Prognose, vor allem weil solche „kalten“, nicht von T-Zellen infiltrierten Tumoren auf die meisten erhältlichen Krebstherapeutika nicht ansprechen.

GDF-15 gilt daher als spannendes Ziel für neue Krebsimmuntherapeutika. Und auf CatalYms Wirkstoffkandidaten liegen diesbezüglich große Hoffnungen. Der humanisierte monoklonale Antikörper Visugromab, vormals CTL-002, fängt GDF-15 ab, wodurch Immunzellen wieder in der Lage sind, aus der Blutbahn an den Ort des Geschehens zu wandern. Aus einem „kalten“ Tumor wird damit wieder ein „heißer“, der nun mit bekannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden kann – etwa Hemmstoffen des PD-1/PD-L1-Pfades (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1).

Wie gut das funktioniert, testet CatalYm aktuell in einer klinischen Phase-2-Studie mit

dem wenig bescheidenen Namen GDFATHER-2 (GDF-15 Antibody-mediated Human Effector cell Relocation Phase 2). Hier soll Visugromab in Kombination mit einem Anti-PD-1-Antikörper soliden Tumoren in rezidierten Patienten den Garaus machen. Die Finanzspritze von 50 Millionen Euro kommt sicherlich gelegen, um die Studie voranzutreiben. Erste Daten erwarten die Martinsrieder im ersten Quartal 2023.

CatalYm wurde im Jahr 2016 aus der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg ausgegründet. Bereits 2020 warb das Unternehmen 50 Millionen Euro in einer Serie-B-Finanzierung ein. An der aktuellen Finanzierungsrunde beteiligten sich die bestehenden Investoren Forbion, Novartis Venture Fund, Vesalius Biocapital III, Bayern Kapital, BioGeneration Ventures und Coparion sowie die beiden neu hinzugestoßenen Brandon Capital und Jeito Capital.

-SM-

BioNTech, Mainz

Besser impfen mit KI

Die Mainzer Pharmafirma BioNTech plant, das Londoner KI-Unternehmen InstaDeep zu übernehmen.

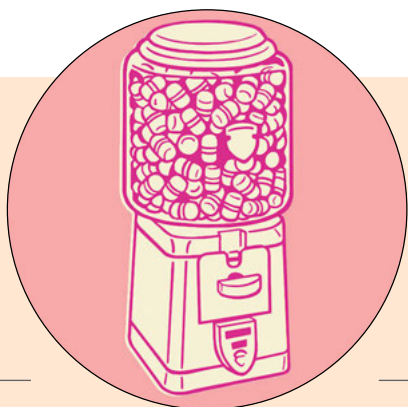
Dass BioNTech mit mRNA umgehen kann, hat es in den vergangenen Jahren bewiesen. Der Corona-Impfstoff Comirnaty spülte etliche Extra-Milliarden in deren Kasse. Dieses Geld wird zwar auch in den Ausbau der Produktionsstätten, die Aufstockung des Personals sowie in Forschung und Entwicklung gesteckt – zudem aber war zu erwarten, dass BioNTech auf Shopping-Tour gehen wird.

Das Jahr 2023 beginnt also mit der InstaDeep-Übernahme, die – wenn die zuständigen Behörden zustimmen – im ersten Halbjahr dieses Jahres abgeschlossen sein soll. Dafür zahlt BioNTech 362 Millionen Pfund (rund 410 Millionen Euro) in bar sowie zusätzlich mit BioNTech-Aktien, um alle verbleibenden Anteile an InstaDeep zu erwerben. Bereits im Januar 2022 hatte BioNTech im Rahmen einer Serie-B-Finanzierungsrunde in InstaDeep investiert. InstaDeep-An-

teileigner können außerdem auf erfolgsabhängige Meilensteinzahlungen von bis zu weiteren 200 Millionen Pfund hoffen.

Bereits im November 2020 gaben BioNTech und InstaDeep eine „strategische Partnerschaft“ bekannt und gründeten gemeinsam das „AI Innovation Lab“ zur Entwicklung neuer Immuntherapien für verschiedene Krebsarten und Infektionskrankheiten. Künstliche Intelligenz und Machine Learning sollen hierbei helfen, mögliche Wirkstoffe zu designen und Entwicklungsprozesse zu optimieren. Unter anderem auch mit Blick auf InstaDeeps DeepChain-Proteindesign-Plattform zur Entwicklung neuer mRNA-basierter Impfstoffe.

InstaDeep wurde 2014 gegründet und gilt als aufsteigender Stern am KI-Himmel. Der Hauptsitz liegt in London, Niederlassungen gibt es in Paris, Tunis, Lagos, Dubai und Kapstadt. Und BioNTech ... – nun ja, kennt man ja inzwischen. Dieses Jahr feiert das heutzutage milliarden schwere Unternehmen seinen 15. Geburtstag. *-SM-*



Wirkstoff des Monats

Lecanemab

In der EU leiden über acht Millionen Menschen, davon 1,8 Millionen in Deutschland, an Demenz. Weil die Bevölkerung zunehmend älter wird, ist davon auszugehen, dass diese deprimierenden Zahlen weiter ansteigen.

Die häufigste Ursache einer Demenz ist die **Alzheimer-Krankheit**. Entsprechend groß ist der Druck, endlich einen Wirkstoff zu finden, der den Verlust von Erinnerungs- und Sprachvermögen sowie zunehmender Verwirrtheit, wenn schon nicht verhindern, so doch wenigstens verlangsamen kann. Ein Wirkstoff mit genau dieser Eigenschaft wurde in den USA in einem beschleunigten Verfahren Anfang des Jahres zugelassen. Man rechnet auch mit einer baldigen Zulassung in Europa.

Aktuell konzentriert man sich bei der Suche nach Medikamenten gegen Alzheimer auf Moleküle, die im Gehirn die pathogenen aggregierten Formen des Beta-Amyloids (A β) angreifen und reduzieren. Denn bei den Patienten bilden sich aus A β -Monomeren zunächst Oligomere, daraus lösliche Protofibrillen, die zu unlöslichen Fibrillen und schließlich großen Amyloid-Plaques anwachsen. Diese Plaques machen manche für das Absterben von Nervenzellen im Gehirn und damit für Alzheimer verantwortlich (Beta-Amyloid-Hypothese).

Der neue Wirkstoff ist ein IgG1-Antikörper namens Lecanemab aus der Entwicklung der Firmen Biogen (USA) und Eisai (Japan). Er kann allerdings nur zur Behandlung früher Formen von Alzheimer verordnet werden. Denn Lecanemab bindet an aggregierte, lösliche

Oligomere und Protofibrillen sowie an unlösliche Fibrillen des A β -Moleküls, nicht dagegen an Plaques.

In einer 18 Monate dauernden Phase-3-Studie mit 1.795 Probanden mit Alzheimer im Frühstadium reduzierte der Antikörper die Fibrillen – nachgewiesen durch Positronen-Emissions-Tomografie – und verlangsamte den geistigen Abbau der Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe. „Allerdings ist die Verbesserung der Kognition von 27 Prozent nur sehr moderat. Es ist deshalb fraglich, wie stark dieser Effekt für Betroffene spürbar ist und tatsächlich im Alltag einen Unterschied macht“, relativierte etwa Linda Thienpont, Leiterin Wissenschaft bei der Alzheimer Forschung Initiative e.V., in einer Stellungnahme.

Zur Therapie muss der Antikörper alle zwei Wochen intravenös verabreicht werden. Manche Probanden hatten mit nicht ungefährlichen Nebenwirkungen wie Hirnschwellungen und -blutungen zu kämpfen. Deshalb wurde Kritik an der FDA-Entscheidung laut. Auch wurde von drei Todesfällen berichtet, die möglicherweise mit der Behandlung in Verbindung stehen. Den früher zugelassenen Antikörper namens Aducanumab zog Biogen wegen schwerer Nebenwirkungen bereits zurück.

Angesichts der Studienergebnisse kann man nicht wirklich von einem durchschlagenden Erfolg sprechen. Aber da es bisher überhaupt keine Therapie gegen den desaströsen geistigen Verfall gibt, ist schon eine messbare Verzögerung desselben für Betroffene sehr wertvoll. *Karin Hollricher*



Foto: iOmx

FIRMENPORTRÄT: IOMX THERAPEUTICS, MARTINSRIED

Auf anderen Wegen

Wirkstoffe, die über Checkpoint-Inhibition das Immunsystem reaktivieren, sind angesagt in der Krebstherapie. Mitunter jedoch wirken sie nicht. Das Martinsrieder Start-up iOmx – ein Spin-off des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg – will daher mit Checkpoint-Inhibitoren „der nächsten Generation“ neue Wege beschreiten. Desse Hauptkandidat ist eine niedermolekulare Substanz, die eine intrazelluläre Proteinkinase ins Visier nimmt.

Tag für Tag wütet ein Kampf im menschlichen Körper. Auf der einen Seite unser Immunsystem, mit all seinen Facetten – auf der anderen Krankheitserreger, Tumorzellen und andere Störfaktoren. Eines ist klar: Ohne Immunsystem sähe es düster aus.

Dennoch stehen beispielsweise Tumoren dem Immunsystem mitnichten hilflos gegenüber. Einige Tumortypen verstecken sich, indem sie regulatorische Prozesse, sogenannte Immun-Checkpoints, auf T-Zellen stören. Dadurch bremsen sie die Immunabwehr quasi aus. Im Jahr 2018 erhielten die Forscher James Allison und Tasuku Honjo den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die Entdeckung der Checkpoint-Inhibitoren.

Krebsforscher wiederum haben Werkzeuge entwickelt, um ihrerseits diese Bremsen auszubremsen. Aktuell in der Klinik genutzte Checkpoint-Inhibitoren sind Antikörper, die durch die Blockade der Checkpoints die T-Zellen wieder handlungsfähig gegen Krebszellen machen – sowohl bei soliden als auch hämatologischen Tumoren.

Ziele der Checkpoint-inhibierenden Wirkstoffe sind in der Regel Proteine auf der Oberfläche von T-Zellen, etwa CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4) oder das Rezeptor-Liganden-Pärchen PD-1/PD-L1 (Programmed Cell Death Protein 1 und Ligand). Um Letztere kümmern sich zum Beispiel die Antikörper Nivolumab (PD-L1) oder Avelumab (PD-1). Der einzige bisher zugelassene anti-CTLA-4-Antikörper ist Ipilimumab.

Investoren im Publikum

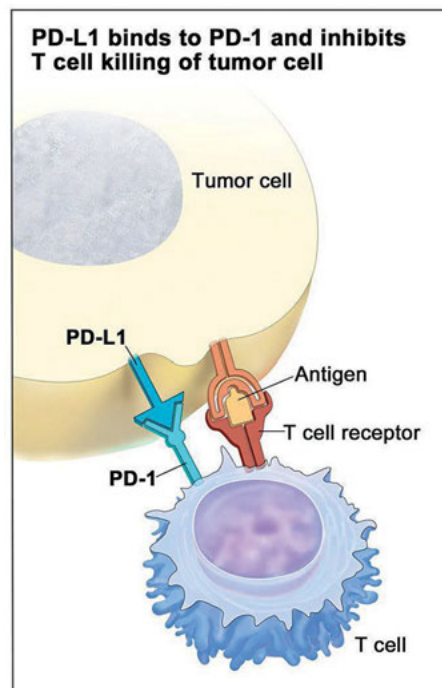
Problematisch ist aber: Die eigentlich mächtigen Werkzeuge funktionieren nur bei wenigen Krebspatienten. Zahlreiche Tumoren zeigen sich unbeeindruckt, wenn sie auf Checkpoint-Inhibitoren stoßen. Außerdem entwickeln Tumorzellen Resistenzen, beispielsweise auch gegen PD-L1-Inhibitoren. Ein Ziel der Forschung ist es deshalb, die

Werkzeuge anzupassen und zu verbessern. Oder direkt nach Werkzeugen zu suchen, die zwar die gleiche Funktion erfüllen, aber über alternative Wege.

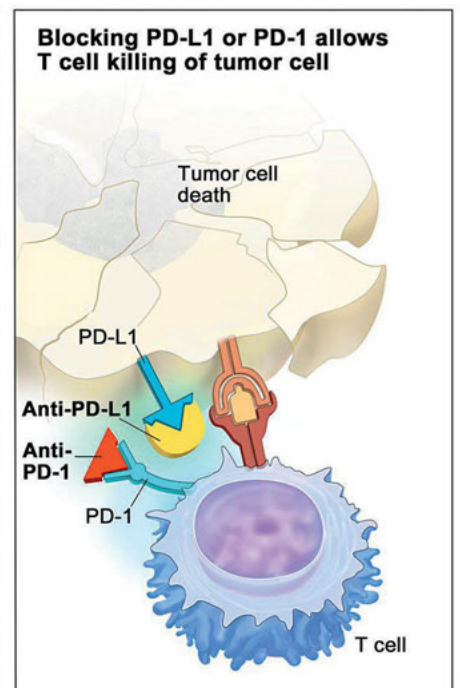
Dieser Suche widmete sich auch die Abteilung für Translationale Immunologie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg unter der Leitung von Philipp Beckhove.

abgeschlossener Doktorarbeit blieb Khandelwal in Heidelberg und entwickelte die Plattform weiter.

„Im Jahr 2015 merkte ich, dass meine Möglichkeiten hier als Wissenschaftler ausgeschöpft waren und ich gerne etwas Neues beginnen wollte“, erinnert er sich. Also setzte er sich mit seinem Mentor Beckhove zusammen und besprach die Optionen: Ein weiterer



Prinzip der Immun-Checkpoint-Inhibition



Illustr.: Terese Winslow, NCI

Bereits 2011 stieß Nisit Khandelwal dazu. Er hatte am indischen Vellore Institute of Technology Biotechnologie studiert, bevor er über Stationen in Singapur und Großbritannien ans DKFZ kam, um dort zu promovieren. Khandelwal kultivierte Krebszellen, knockte Gene aus, screenete. Das Ergebnis war eine neuartige Screening-Plattform für potenzielle Checkpoint-Inhibitor-Targets. Auch nach erfolgreich

Postdoc in den USA oder doch lieber direkt in die Industrie? Irgendwann fragte Beckhove: „Warum gründen wir nicht unsere eigene Firma?“ Aber noch waren die Bedenken und der Respekt vor diesem Schritt zu groß.

Nur zwei Wochen später – im August 2015 – stellten von Khandelwal betreute Doktoranden die auf „iOTarg“ getaufte Plattform auf einer Konferenz vor. Im Publikum saßen Inves-

toren. Kurze Zeit später meldeten sich diese und fragten, ob Beckhove und Khandelwal nicht darüber nachdenken wollten, Plattform und Technologie eventuell in einem Spin-off auszugründen. Dann ging alles ganz schnell. Auf ein erstes Treffen in München folgte im Dezember desselben Jahres ein erstes Angebot für eine Finanzierung, und bis März 2016 war iOmx offiziell gegründet.

Herzstück des Start-ups ist die Hochdurchsatz-Screening-Plattform iOTarg. „Mit iOTarg stellen wir folgende Frage: Welches Gen in einem Tumor ist dafür verantwortlich, die T-Zell-Antwort auszuschalten?“, erklärt Khandelwal, der bei iOmx mittlerweile die Forschung und Entwicklung leitet. Denn in Tumorzellen sei mindestens ein Schalter falsch umgelegt und unterdrücke dadurch die wichtige Kontrollfunktion. „Unsere Technologieplattform ist wie eine Schalttafel mit vielen Schaltern und einer Glühbirne in der Mitte eines Raumes. Wir testen, welchen Schalter wir umlegen müssen, damit die Glühbirne entweder leuchtet oder ausgeht.“

iOTarg ermöglicht also, systematisch jedes einzelne Gen einer menschlichen Tumorzelle auf seine Fähigkeit hin zu untersuchen, einen T-Zell-Angriff zu unterstützen oder ihm auszuweichen. Dafür nutzen das Team von iOmx nicht irgendein Gewebe, sondern Tumorproben von Krebspatienten. Nur so ließen sich die komplexen Vorgänge der menschlichen Biologie darstellen, sagt Khandelwal. Das klingt logisch und nachvollziehbar, ist aber eine wahre Herausforderung. Denn Patientenmaterial ist „kostbar“, wie er betont, und zudem schwer *ex vivo* zu kultivieren. Manchmal müssen dann doch etablierte Zelllinien erhalten, sprich Tumor-Modelle.

Denn ohne kultivierte Zellen geht es nicht. Gen für Gen fahren die Biotechnologen in diesen herunter – anfangs noch mithilfe von siRNA, mittlerweile erledigt das CRISPR-Cas. „Das ist ein kniffliger Prozess, denn jede Zelllinie, jede Tumorprobe weist gewisse Eigenheiten auf“, hält Khandelwal fest. Einige bevorzugen bestimmte Transfektionsreagenzien, andere gehen bei Standard-Transfektionsverfahren in die Knie. Hinter jedem Präbchen steht also ein umfangreiches Optimierungsprotokoll.

Fast entfleuchtes Target

Steht der Knockdown, leisten den so manipulierten Tumorzellen reaktive Immunzellen Gesellschaft. „Optimalerweise nutzen wir dafür autologe TILs“, verrät Khandelwal. Das sind Tumor-infiltrierende Lymphozyten, die wie die Krebszellen selbst aus patienteneigenen Tumorbiospien gewonnen wurden. „Solche T-Zellen sind einzigartig, denn sie hatten im Tumor



Zur richtigen Zeit am richtigen Ort: iOmx-Mitgründer Nisit Khandelwal

Foto: iOmx

bereits Kontakt mit aktiven immunsuppressiven Faktoren“, sagt Khandelwal. Ein weiteres Puzzleteil im Gesamtbild der Tumorbiologie.

Fehlt ein supprimierender Faktor nun in den Knockdown-Zellen, hält die T-Zellen nichts mehr davon ab, den Tumor plattzumachen. Dieses „Basalniveau der Lyse“ lesen die Entwickler von iOmx aus und haben damit einen Wert für die immunsupprimierende Kraft des ausgeknockten Faktors.

Mit einer Liste potenzieller Zielgene – und den von ihnen codierten Zielproteinen – in der Hand geht es nun an die Frage: Wie robust sind diese Treffer? „Bei iOmx lautet die Frage nicht, wie wir die Treffer validieren, sondern wie wir sie möglichst *schnell* und *effizient* validieren“, sagt Khandelwal. Denn Ziel sei es, rasch mit der Wirkstoffentwicklung für mögliche Zielproteine beginnen zu können. Also werden öffentliche Datenbanken und alte Daten durchforstet: Trät das Target schon einmal in vorherigen Screenings in Erscheinung? Zeigt es sich vielleicht sogar bei ver-

schiedenen Tumortypen, etwa Eierstock- und Brustkrebs? Und vor allem: Ist das Target im Zusammenhang mit Krebs bislang ein unbeschriebenes Blatt? Denn es bringe nichts, erklärt Khandelwal, an einem Target zu arbeiten, das in diesem Kontext schon vor zehn oder mehr Jahren veröffentlicht worden sei. Neu muss es sein, und damit auch aus wirtschaftlicher Sicht exklusiv.

So wie die Salt-Inducible Kinase 3, kurz: SIK3. Beinahe wäre den Martinsriedern diese Serin-Threonin-Proteinkinase durch die Lappen gegangen. Denn bislang konzentrieren sich Wirkstoffentwicklungen rund um Immun-Checkpoints auf Oberflächenrezeptoren, so wie eben PD-(L)1 und CTLA-4. „Wie aber soll ein intrazellulär aktives Protein wie eine Kinase eine T-Zell-Antwort aus dem Tumor heraus ausschalten?“, fragten sich Khandelwal und seine Kollegen.

SIK3 verändert die Sensitivität eines Tumors gegenüber zytotoxischen Substanzen, sodass T-Zellen noch so viel auf die Tumorzellen feuern können – es juckt sie einfach nicht. Khandelwal umschreibt es so: „Der Tumor überexprimiert diese Kinase und macht sie damit für TNF- α oder Death-Receptor-Liganden wie TRAIL unsichtbar.“ Beide Substanzen könnten die Zelle normalerweise in den programmierten Zelltod schicken.

Bei TNF- α , eigentlich ein Wachstumsfaktor, ist die Situation komplex. Determinanten in jedem Genom bestimmen, welchen Signalweg stromabwärts des TNF-Rezeptors die Zelle einschlägt. Eine Schicksalsentscheidung nennt Khandelwal das. „Die Tumorzellen haben das System gekapert und verlagern den Signalweg in Richtung Proliferation und Wachstum statt Apoptose“, erklärt er. SIK3 ist einer der Hebel, der die Weichen stellt. Intrazelluläre intrinsische Resistenz für die T-Zell-vermittelte Immunabwehr heißt dieses Phänomen, das sich seit der Entdeckung von SIK3 und dessen Einfluss in der Tumorbiologie mehr und mehr einen Namen in der Krebsforschung macht.

Kleinstmolekül statt Antikörper

Dabei gehe es nicht einfach nur darum, besser als bereits auf dem Markt befindliche Checkpoint-Inhibitoren zu sein, sagt Khandelwal. Noch stehe der klinische Wirksamkeitsnachweis ja aus. Nein, wichtig sei es, einen anderen Weg zu gehen als bisherige immunmodulierende Therapeutika. Krebs sei eine heterogene Erkrankung, in der selbst Tumoren in derselben Indikation unterschiedlich sein können. „Wir können daher nicht erwarten, dass wir mit einer zentralen Idee der Tumorbiologie und einem einzigen Checkpoint-Signalweg bei allen Tumor-Entitäten zum Ziel kommen“, sagt er.

Solch einen „anderen Weg“ geht iOmx potenziell mit seinem Entwicklungsprogramm namens IMT-07 und dessen Hauptkandidaten OMX-0407. Dieser ist ein niedermolekulares Small Molecule, das die Kinase SIK3 an die Kette legen und damit die Weichen im Tumor wieder auf Zelltod stellen soll. Klinische Studien seien bereits genehmigt, sagt Khandelwal.

Weitere Wege der Immunsupprimierung schauen sich die Entwickler bei iOmx ebenfalls an – ebenso wie mögliche Wirkstoffkandidaten, um diese Wege zu blockieren. Ob

via Small Molecules oder monoklonale Antikörper, iOmx legt sich hier nicht fest. Wichtig sei, welche Targets durch das systematische Screening entdeckt werden, sagt Khandelwal. Zu welcher Substanzgruppe die potenziellen Wirkstoffe gehörten, sei zweitrangig.

Solche und solche Programme

Natürlich gab es auch Hürden, die es zu überwinden galt; wie etwa mit Programm IMT-18, mit dem der Immun-Checkpoint IGSF11

bei PD-1/PD-L1-resistenten Tumoren gehemmt werden sollte. In Vorversuchen zeigte sich der entsprechende Antikörper vielversprechend, in Pressemeldungen nannten die Entwickler aus Martinsried IMT-18 in einem Atemzug mit IMT-07. „IMT-18 ist ein großartiges Beispiel für die komplexe Biologie hinter den Mechanismen der Checkpoints“, sagt Khandelwal. „Uns fehlte aber ein Puzzleteil in der Interaktion von Tumor und T-Zelle.“ Ohne Verständnis des Wirkmechanismus war kein zuverlässiges präklinisches Maus-Modell mög-

IM GESPRÄCH: OPSYON, MÜNCHEN

Präzision statt Schrotgewehr

Optimierte Checkpoint-Inhibitoren demaskieren zielgenau Tumore, die sich vor dem Immunsystem verstecken. Wie und womit sich Opsyon, ein Spin-off der Münchener Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), ein Plätzchen in diesem kompetitiven Biopharma-Feld sichern will, erklären drei Mitglieder des Gründungsteams im Gespräch.

Fotos: Genzentrum LMU

Gegründet wurde Opsyon von Biochemikerin Nadja Fenn (Projektleiterin, CSO und CEO in Personalunion), Biologe Karl-Peter Hopfner (zuständig für die Protein-Biochemie), Fachärztin für Innere Medizin Marion Subklewe (zuständig für medizinische Aspekte) und Biologin Lorenza Wyder Peters (Business und Patente). Mit dreien hat *Laborjournal* gesprochen. Über Flinten, gelockerte Bremsen und griechische Krieger.

Laborjournal: Bei Opsyon entwickeln Sie Checkpoint-Inhibitoren. Das ist eine umfangreich beforschte und recht breite Gruppe von Krebstherapeutika. Etliche dieser monoklonalen Antikörper sind bereits zugelassen. Was unterscheidet Ihre Kandidaten, etwa OPS-121, von bereits etablierten Therapeutika?

Karl-Peter Hopfner » Genau, Checkpoint-Inhibitoren sind in der Klinik weit verbreitete und erfolgreiche Moleküle für die Immuntherapie von Krebs. Wie viele Antikörper binden sie mit hoher Affinität an ihre Ziel-Moleküle und blockieren im Prinzip dadurch alle Checkpoint-Rezeptoren eines Typs im gesamten Körper. Das geht mit etlichen Nebenwirkungen einher, denn der Ansatz ist wenig spezifisch. Das Immunsystem an sich agiert aber eigentlich anders, nämlich über Molekül-Wechselwirkungen in Zell-Zell-Kontakten. Diese Wechselwirkungen sind sehr schwach und funktionieren nur durch die Masse der Interaktionen, die sich eben in diesen Zell-Zell-Kontakten konzentrieren. Statt einer sehr stabilen Interaktion haben wir al-



Opsyon-Trio (v. li.): Nadja Fenn, Karl-Peter Hopfner, Marion Subklewe

so Hunderte sehr schwache, die zusammengekommen aber wieder stabil sind. Das ist die Idee hinter den Molekülen, die wir entwickeln. Wir wollten die Funktion des Immunsystems in einem Konstrukt abbilden.

Und das erreichen Sie wie?

Nadja Fenn » Wir kombinieren hochaffine Antikörper mit Checkpoint-Inhibitoren. Das Backbone unserer Moleküle sind konventionelle Antikörper, die schon lange in der Klinik sind. In diese Antikörper ist bereits viel Entwicklungsarbeit geflossen, auf die wir aufbauen können. Wir können für die Produktion auf etablierte Prozesse zurückgreifen, wir wissen viel über die Stabilität des Moleküls und so weiter. Das ist ein enormer Vorteil. An diesen Antikörper fusionieren wir über einen Linker eine Immun-Checkpoint-inhibierende Domä-

ne. Dabei handelt es sich um eine endogene Rezeptor-Domäne, sodass keine Immunogenität auftritt. Für OPS-121 etwa nutzen wir CD33 als Tumor-Target und den Immun-Checkpoint CD47.

Hopfner » Unsere Moleküle blockieren also nicht den Checkpoint hochaffin, sondern binden hochaffin an Tumorzellen. Und erst wenn die an der Immunzelle sitzen, inhibiert die spezifische Domäne den Checkpoint-Rezeptor. Dadurch konzentrieren wir die Checkpoint-Antwort auf die Tumoroberfläche und verteilen sie nicht auf den gesamten Körper, wie klassische Checkpoint-Inhibitoren.

Das klingt nach einer Art Baukasten, mit dem man beliebig Antikörper und Inhibitor-Domänen verbinden kann, um neue Moleküle zu erstellen.

lich, und damit auch kein Wirknachweis. Auch das gehört dazu, wenn eine Firma Krebstherapeutika entwickelt. Und so verschwand IMT-18 aus der Pipeline. Aber bestimmt nicht für immer, wie Khandelwal versichert.

iOmx bricht sich damit keinen Zacken aus der Krone. Investoren glauben an das Start-up, an die Plattform und an IMT-07. Im Gründungsjahr 2016 stellten sie in einer Serie-A-Finanzierungsrunde 40 Millionen Euro zur Verfügung, 2021 folgten weitere 65 Millionen Euro. Unter den Kapitalgebern: der Darmstädter Pharma-

riese Merck und die Strüngmann-Brüder über ihren Venture-Capital-Arm Athos.

Mittlerweile arbeiten rund 45 Menschen für das Start-up, mit Apollon Papadimitriou leitet seit 2019 ein Biochemiker mit industrieller Erfahrung das Unternehmen. Während Beckhove an die Universität Regensburg wechselte und dort als Direktor des Zentrums für Interventionelle Immunologie (RCI) arbeitet, zog Khandelwal nach München und überwacht als Senior Vice-President Research die Forschung bei iOmx.

Rückblickend sagt Khandelwal, dass dies die aufregendste Reise gewesen sei, auf die er sich als unerfahrener Neugründer eingelassen habe. „Erfolg basiert meiner Meinung nach sicherlich auf Beharrlichkeit und Leidenschaft, aber auch auf dem Glück, zur richtigen Zeit am richtigen Ort zu sein“, sagt er. Nur weil all dies zusammentraf, gebe es iOmx heute.

Klingt irgendwie auch nach Schicksal, mit Determinanten, die den Schalter für einen neuen Checkpoint-Weg umlegten.

Sigrid März

Fenn » Ich persönlich bin mit den Begriffen „Baukasten“ oder „Plattform“ immer vorsichtig, denn das klingt so, als würden wir systematisch Hunderte oder Tausende Moleküle fusionieren. Aber unsere Technologie sind ja die neuen Moleküle an sich, nicht der Prozess des Fusionierens. Dennoch: Theoretisch können wir bereits etablierte Antikörper mit beliebigen Checkpoint-Inhibitor-Domänen zu neuen, bispezifischen Molekülen verbinden.

Gibt es auch Nachteile dieser Moleküle?

Marion Subklewe » Checkpoint-Inhibitoren heben sozusagen die Bremse des Immunsystems auf, indem sie die Interaktion zwischen Tumorzelle und Checkpoints auf den T-Zellen blockieren. Gleichzeitig sorgen sie dadurch aber auch für eine unspezifische Aktivierung einer endogenen T-Zell-Antwort, was wiederum zu bekannten Nebenwirkungen wie Autoimmunerkrankungen unterschiedlichen Ausmaßes führen kann. Das geschieht größtenteils ungezielt und im gesamten Körper. Mit unseren Konstrukten erreichen wir eine höhere Spezifität, weil die Checkpoint-Moleküle nur in solchen immunologischen Synapsen wirken, wohin sie der Tumor-spezifische Antikörper mit hoher Affinität geleitet hat. Allerdings erreichen wir damit nicht die Menge unterschiedlicher Tumor-Entitäten wie klassische Checkpoint-Inhibitoren. Auf dem einen Tumortyp ist ein bestimmtes Oberflächen-Molekül hochreguliert, auf dem anderen nicht. Für diesen Tumortypen müssten wir dann ein neues Molekül aus Antikörper und Inhibitor-Domäne entwickeln.

Hopfner » Das ist ja durchaus der Charme dieser globalen Checkpoint-Inhibitoren, dass sie sehr breit einsetzbar sind. Dadurch lassen sie sich, bezogen auf ihre Anwendbarkeit, vergleichsweise kostengünstig produzieren. Und sie erwischen unter Umständen Tumor-Entitäten, die man vorher gar nicht auf dem Schirm hatte. Das ist Vor- und Nachteil gleichermaßen. Denken wir an ein Schrotgewehr. Wenn ich mit dem feuere, ist die Wahrscheinlichkeit, das ei-

gentliche Ziel zu treffen, sehr hoch. Gleichzeitig kann ich aber auch eine Menge Schaden anrichten, denn vielleicht ist auch etwas dabei, was ich nicht treffen möchte. Unsere Moleküle sind präziser.

Dafür müssen Sie vielleicht ein paar Mal mehr feuern, um alles zu erwischen.

Hopfner » Genau.

»Wir haben ein hochaffines Tumor-Targeting.«

Ihr Kandidat OPS-121 soll bei akuter myeloischer Leukämie, AML, eingesetzt werden, also einer hämatologischen Krebserkrankung. Generell gelten solide Tumoren in der Bekämpfung als kniffliger. Mit OPS-301 entwickeln Sie ein Molekül zur Anwendung bei Bauchspeichel- und Eierstockkrebs. Wie unterscheiden sich die beiden Kandidaten?

Subklewe » Diese Aussage möchte ich so nicht stehenlassen. All die Entwicklungen im Bereich der Immuntherapie, ob Checkpoint-Inhibitoren, bispezifische Antikörper oder CAR-T-Zellen richten sich gegen B-Zell-Neoplasien, weil wir dort Target-Antigene haben, die nicht Tumor-, sondern Linien-spezifisch sind. Und weil wir gut ohne B-Zellen leben können. Trotzdem führen auch die erfolgreichsten Therapien bei den B-Zell-Tumoren in nur circa der Hälfte der Patienten zu einer dauerhaften Remission. In den Ambulanzen sitzen also immer noch viele Patienten, die keinen Benefit von diesen Therapien haben. Gleichzeitig ist die akute myeloische Leukämie die häufigste Leukämie im Erwachsenenalter, mit weiterhin schlechten Fünfjahres-Überlebensraten. Im Rezidiv, also nach Wiederauftreten der Erkrankung, ist eine Heilung nur bei wenigen Patienten möglich. Das Problem des hämatologischen Krebses ist also nicht gelöst, wir ha-

ben weiterhin einen hohen Bedarf an der Entwicklung neuer Therapieoptionen.

Danke für die Erläuterung.

Fenn » Ich stimme Frau Subklewe zu, wir haben viel Arbeit in die Entwicklung von OPS-121 gesteckt und ich halte das Molekül für sehr gut. Das Interesse an soliden Tumoren ist ebenso hoch und valide. Was dort problematisch ist: die Wirkstoffe und Antikörper können nur schwer in den Tumor eindringen, zeigen also eine vergleichsweise schlechte Tumor-Penetration. Wir haben uns mit dem Ovarialkarzinom auf eine Krebserkrankung fokussiert, bei der viele Makrophagen im Tumor-Microenvironment beteiligt sind. Die wiederum sprechen gut auf unsere Antikörper-Checkpoint-Inhibitor-Moleküle an. Den Antikörper gegen ein bekanntes Tumor-Target haben wir übrigens selbst entwickelt. Im Endeffekt ist der Wirkmechanismus vergleichbar zu dem von OPS-121. Wir haben ein hochaffines Tumor-Targeting und eine nicht so stark bindende Immun-Checkpoint-blockierende Domäne.

Die Buchstaben OPS finden sich sowohl in den Namen Ihrer Wirkstoffkandidaten als auch im Firmennamen Opsyon. Was hat es damit auf sich?

Hopfner » Opsyon ist ein Kunstname, eine Gemengelage verschiedener Assoziationen. Ops kommt von Opsonieren, wenn also Antikörper an Fremdmaterial binden. Das Y wiederum ist ein klassisches Antikörper-Symbol.

Fenn » Im Wort steckt außerdem das von Hoplon, dem Schild der altgriechischen Hopliten.

Subklewe » Das zeigt auch unser Logo, ein griechischer Krieger mit Schild und Speer. Der Speer ist zur Attacke, sozusagen das Targeting, und das Schild als Abwehr, der Inhibitor.

Hopfner » Wir haben „Gehirnstürme“ veranstaltet und das kam dabei heraus. Der Name existiert ja auch schon eine Weile, zunächst als interner Projektname, jetzt als Firmenname.

Die Fragen stellte Sigrid März


PRODUKTÜBERSICHT: NUKLEINSÄURE-EXTRAKTIONS-KITS FÜR AUTOMATEN

Gefährliche Routine

Eigentlich ist die Extraktion von Nukleinsäuren eine simple Routineübung, die häufig von Automaten und dazu passenden Kits übernommen wird. Man sollte aber dennoch im Hinterkopf behalten, dass die Art der DNA-Extraktion die weiteren Schritte eines Experiments sehr stark beeinflussen kann.



Nukleinsäuren aus Zellen zu isolieren, ist im Grunde kinderleicht. Dennoch kann dabei einiges schiefgehen.

Foto: Brookhaven National Laboratory

Die Extraktion von Nukleinsäuren aus lysierten Zellen liefert das Ausgangsmaterial für zahlreiche molekularbiologische Verfahren, etwa qPCR, Sequenzierung, Genotypisierung, forensische Analysen oder Virusdiagnostik. Entsprechend läuft in biowissenschaftlichen Laboren ohne extrahierte DNA oder RNA so gut wie gar nichts. Der rasante Aufstieg der Molekularbiologie wurde nicht zuletzt auch durch einfache und schnelle Nukleinsäure-Extraktionsverfahren ermöglicht, die ab Ende der Siebzigerjahre die bis dahin eingesetzte mühsame Extraktion

von DNA in einer Dichtegradienten-Zentrifugation ablösen.

Hyman Chaim Birnboim und Janine Doly stellten 1979 ein simples Protokoll zur alkalischen Extraktion von Plasmid-DNA vor. Bert Vogelstein und David Gillespie nutzten die Bindung der negativ geladenen DNA-Moleküle an einer Silica-Oberfläche in Gegenwart von chaotropem Natriumiodid für die Abtrennung der DNA. 1986 entwickelten Piotr Chomczynski und Nicoletta Sacchi ein Standard-Protokoll zur Flüssig-Extraktion von RNA mit einer Mi-

schung aus Guanidinium-Thiocyanat, Phenol sowie Chloroform. Kurze Zeit später beschrieben Shirley Miller *et al.* eine simple Methode zur Salzfällung von DNA. Mitte der Neunzigerjahre ließ sich schließlich Trevor Hawkins vom Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge, USA, ein Verfahren patentieren, das die Bindung von Nukleinsäuren an magnetische Kügelchen (Beads) für die Isolierung von Nukleinsäuren ausnutzt.

Auf diesen fünf Techniken fußen fast alle gängigen Labor-Protokolle zur Nukleinsäu-

re-Extraktion. In kommerziellen Kits haben sich jedoch Silica-Spinsäulen oder magnetische Beads durchgesetzt, wobei sich Letztere auch sehr einfach in Automaten zur automatischen Nukleinsäure-Extraktion integrieren lassen. Meist unterscheiden sich automatenfähige Kits nur durch vorgefüllte und versiegelte Kartuschen von ihren manuellen Pendanten. Die darin enthaltenen Puffer, Waschlösungen oder Beads sind mehr oder weniger identisch.

Auch wenn die Nukleinsäure-Extraktion mit hauseigenen Protokollen oder kommerziellen Kits Routine ist, darf man nicht unterschätzen, wie stark sich das Extraktionsprotokoll auf Experimente mit der isolierten Nukleinsäure auswirken kann. Auf der Hut sollten insbesondere Forschungsgruppen sein, die die Länge von Telomeren mit der qPCR bestimmen möchten.

Telomere sind repetitive Sequenzen an den Enden von Chromosomen, die für die Stabilität der Chromosomen sorgen und zum Beispiel verhindern, dass die Enden benachbarter Chromosomen rekombinieren oder fusionieren. Direkt nach der Geburt sind die Telomere am längsten und zerbröseln dann im Laufe des Lebens Stück für Stück, weil bei jeder Zellteilung ein kleiner Teil verloren geht. Verkürzen sie sich unter eine kritische Länge, treibt dies die betroffenen Zellen in den programmierten Zelltod (Apoptose) oder lässt sie vergreisen (Seneszenz). Wie schnell sich der Längenverlust bemerkbar macht, hängt neben der Anfangslänge der Telomere zur Zeit der Geburt auch von äußeren Einflüssen während der Lebenszeit ab, etwa von Entzündungsprozessen oder oxidativem Stress.

Verkürzte Telomere sind für verschiedene degenerative Krankheiten verantwortlich, die unter dem Begriff Telomerase-Syndrome zusammengefasst werden. Sie spielen aber auch bei einigen im Alter gehäuft auftretenden Krankheiten eine Rolle, wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Bluthochdruck. Verhindert, oder sogar rückgängig gemacht, wird der Rückbau der Telomere von der sogenannten Telomerase, die in gesunden Zellen von Erwachsenen kaum noch aktiv ist, in vielen Krebszellen aber verstärkt exprimiert wird.

Telomermessung mit qPCR

Für die Vorgänge an den Telomeren interessieren sich daher nicht nur Altersforscher und -forscherinnen, sondern zunehmend auch Gruppen aus der Krebsforschung. Wie lang die Telomere in den fraglichen Zellen sind, messen sie entweder mit einem Southern Blot der restriktionsverdauten Telomerfragmente (Terminal Restriction Fragmentation, TRF) oder mit einer speziellen qPCR-Technik (monochrome multiplex qPCR). Der TRF-Southern-Blot gilt

zwar noch immer als Goldstandard. Den meisten Gruppen ist er aber zu langwierig und zu teuer, weshalb sie die qPCR vorziehen. Vor der qPCR steht aber zunächst die Extraktion der DNA an – und so wie es aussieht, beeinflusst die Extraktionsmethode die mit der qPCR gemessene Länge der Telomere.

Schon lange gehegter Verdacht

Verdachtsmomente in diese Richtung hegen Telomer-Spezialisten schon länger. Was an diesen dran ist, untersuchte Katharina Sonja Kim in ihrer medizinischen Doktorarbeit, die sie im letzten Jahr an der Charité-Universitätsmedizin Berlin anfertigte. Angeleitet wurde sie dabei von dem Telomer-Forscher Michael Walter von der Universität Rostock.

Aus den Blutproben von 15 Freiwilligen, die in drei Altersgruppen mit einem Durchschnittsalter von 18, 44 und 74 Jahre eingeteilt waren, extrahierte Kim DNA mit fünf unterschiedlichen Techniken. Die DNA setzte sie anschließend für die Längenmessung der Telomere mit der qPCR ein. Mit Ausnahme der magnetischen Beads deckten ihre Extraktionsprotokolle das gängige Methoden-Spektrum für die DNA-Extraktion ab und bestanden aus der Extraktion mit Silica-Spinsäulen (kommerzieller Kit), der Extraktion durch Salzfällung (hauseigenes Protokoll und zwei Kits) sowie aus einer Phenol-Chloroform-Extraktion.

Dass die Phenol-Chloroform-Extraktion ziemlich schrottrige DNA lieferte, die sehr stark fragmentiert war und bei der Messung im Spektrometer durch ein miserables Verhältnis der optischen Dichte bei 260 und 280 Nanometern (OD260/280) auffiel, (was auf erhebliche Verunreinigungen hindeutete), war nicht wirklich überraschend. Auch die starke Streuung bei wiederholten Phenol-Chloroform-Extraktionen und ein daraus resultierender hoher Variationskoeffizient war im Grunde zu erwarten. Alle anderen Extraktionstechniken ergaben unfragmentierte, saubere DNA und auch die Variationskoeffizienten lagen hier deutlich unter den von Kim als tolerierbare Obergrenze festgelegten zehn Prozent.

Die Phenol-Chloroform-Extraktion flog deshalb aus dem Vergleich der gemessenen Telomerlängen (TL) heraus und Kim berücksichtigte für diesen nur die restlichen vier Extraktionsprotokolle. Dabei fiel ihr auf, dass die mit den Spinsäulen extrahierte DNA in allen Altersgruppen immer die längsten Telomere lieferte. Zudem hingen die Telomerlängen bei individuell gemessenen Proben sehr stark von der jeweiligen Extraktionsmethode ab – die sogenannte Inter-Assay-Variation als Maß für die Schwankungen zwischen den verschiedenen Extraktionstechniken lag zwischen sieben und neunzehn Prozent und damit in den meisten Fällen über Kims Grenzwert von zehn Pro-

PlasmidFactory

The Minicircle Company

The better way to DNA!

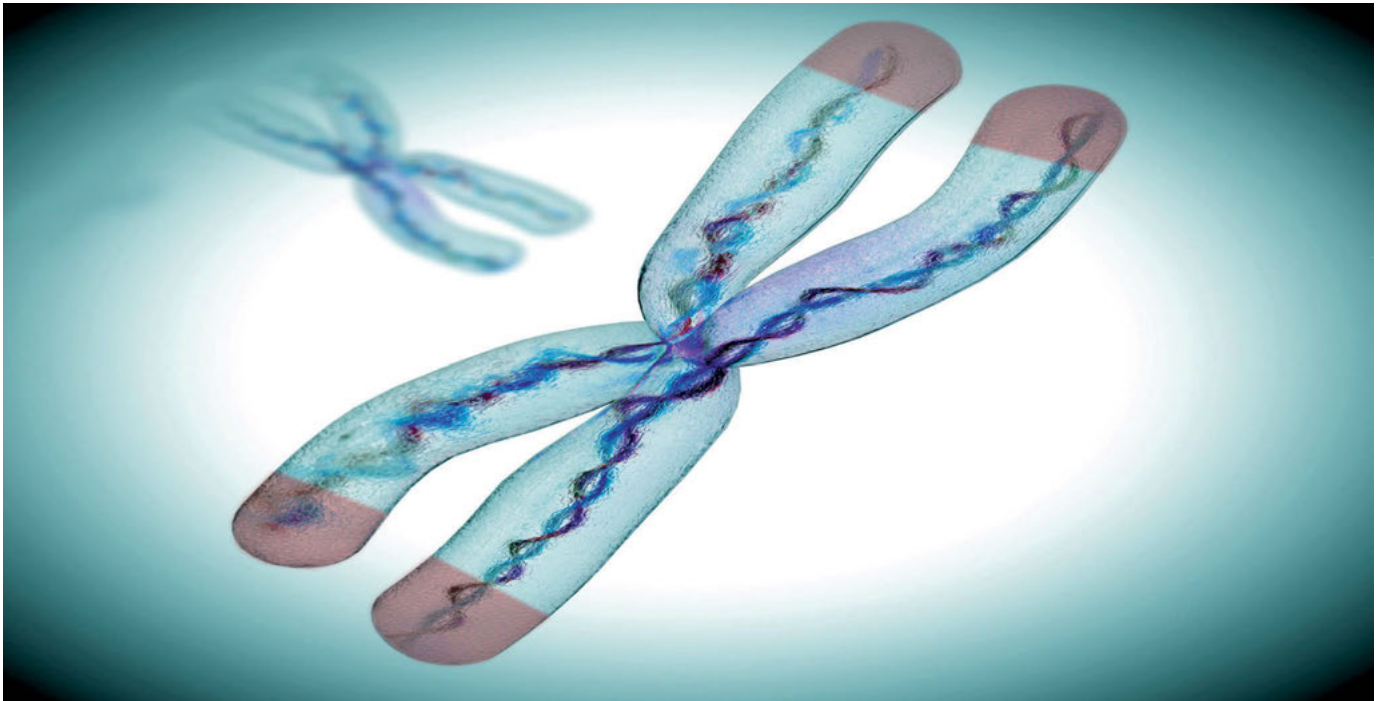
High Quality Grade Plasmid & Minicircle DNA

- Kundenspezifische *High Quality Grade* DNA für GMP Produktion von viralen Vektoren, RNA und CAR-T Zellen
- QC einschließlich CGE Service
- pDG/pDP Plasmide für AAV Produktion
- 2 Plasmid System
- Serotypen inklusive AAV8 & AAV9
- GFP-Transferplasmide
- ITRRESCUE®
- *In Stock Service*

Demnächst auch
GMP

PlasmidFactory.com

PlasmidFactory GmbH & Co. KG
Meisenstraße 96 | 33607 Bielefeld
Germany | ☎ +49 521 2997 350



Bei der Vermessung der Telomerlänge mit der qPCR hängt die Präzision der Längenmessung von der DNA-Extraktionstechnik ab. Wird die DNA mit unterschiedlichen Methoden extrahiert, sind die gemessenen Telomerlängen kaum miteinander vergleichbar.

Illustration: UK Biobank

zent. Etwas besser sah es mit gepoolten Proben aus, bei denen zwei der eingesetzten Kits reproduzierbare Ergebnisse für die Telomerlänge lieferten.

Kim kommt daher in ihrer Doktorarbeit zu dem Schluss, dass die Länge der Telomere innerhalb einer Kohorte nicht vergleichbar ist, wenn die DNA mit verschiedenen Extraktionsmethoden gewonnen wurde. Trotz der großen Schwankungen war die altersbedingte Verkürzung der Telomere bei den Proben aus den verschiedenen Altersgruppen aber klar zu erkennen.

Jetzt könnte man sagen: Na ja, eine medizinische Doktorarbeit mit ein paar wenigen Probanden ist noch nicht besonders aussagekräftig. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kommen aber auch Forscher und Forscherinnen des 2019 an der Tulane University School of Medicine ins Leben gerufenen Telomere Research Networks (TRN) in einer großangelegten Studie, an der fünf Labore teilgenommen haben. Seit dem vergangenen Dezember stehen die Ergebnisse des Konsortiums auf *bioRxiv* zur Diskussion (*bioRxiv doi.org/jthd*).

Alles vertreten

Vier Gruppen des Netzwerks erhielten fünfzig verblindete humane Blutproben und extrahierten aus diesen DNA mit magnetischen Beads, der Aussalz-Technik oder mithilfe von Silica-Membranen. Sie nutzten dazu

sechs unterschiedliche in den jeweiligen Laboren etablierte DNA-Extraktionsprotokolle, die auf verschiedenen kommerziellen Kits für die manuelle oder automatische DNA-Extraktion basierten. Die Telomerlänge analysierten sie danach mit dem qPCR-Verfahren. Die fünfte Gruppe extrahierte die DNA mit der Aussalz-Methode und maß die Länge der Telomere mit einem Southern Blot.

Um die Präzision der TL-Messung zu bestimmen, führten die Teams die TL-qPCR mit der selben DNA-Probe zunächst an verschiedenen Tagen durch. Als Maß für die Präzision der TL-Messung verwendeten sie die sogenannte Intraklassen-Korrelation (ICC). Der ICC-Wert bewegt sich zwischen 0 und 1, die maximale Präzision wäre mit 1 erreicht. Die ICC-Werte lagen bei der TL-qPCR zum Teil erheblich niedriger als bei der Längenbestimmung mit dem Southern Blot (ICC: 0,98) und schwankten sehr stark zwischen den beteiligten Laboren. Ein eindeutiges Muster, wie sich die einzelnen Extraktions-Kits auf die Präzision der TL-Messungen auswirkten, konnte die Gruppe aber nicht erkennen.

Auch wenn sie an zwei verschiedenen Tagen DNA aus einer Probe extrahierten und diese jeweils für den TL-Assay einsetzten, trat bei den verwendeten Extraktions-Kits kein klares Schema zutage, aus dem sich ableiten ließ, wie die jeweiligen Extraktionsverfahren die Längenmessung beeinflussen. Die ICC-Werte waren hier grundsätzlich niedriger als beim vorherge-

henden Experiment, variierten aber ebenfalls sehr stark zwischen den beteiligten Laboren.

Offensichtlich hängt die Präzision der TL-Messung von spezifischen Labor-Effekten und der eingesetzten DNA-Extraktionstechnik ab. Das TRN-Konsortium empfiehlt deshalb, ein einheitliches DNA-Extraktionsverfahren zu verwenden, wenn mehrere Labore an einer TL-Studie beteiligt sind.

Kein klarer Favorit

Eine Aussage zum geeignetsten DNA-Extraktionsprotokoll für TL-Messungen ist angesichts der ziemlich diffusen Datenlage nicht möglich. Das ist schade, denn eigentlich war dies die ursprüngliche Intention der TRN-Studie. Das TRN-Team gibt aber immerhin an, welchen DNA-Extraktions-Kit es bei TL-Messungen nicht einsetzen würde.

Interessant ist auch eine kleine Randnotiz in dem Manuskript. Eine der beteiligten Gruppen, die einen DNA-Extraktionsautomaten inklusive der passenden Kits für die Versuche nutzte, bemerkte erst durch unerwartet niedrige ICC-Werte, dass der Pipettier-Roboter offensichtlich einen technischen Defekt hatte.

Auch bei der Automation der Nukleinsäure-Extraktion sollte man also immer Kontrollen durchführen – vor allem wenn ein vermeintlich simpler Routine-Schritt die Ergebnisse einer ganzen Studie vermasseln kann.

Harald Zähringer

Nukleinsäure-Extraktions-Kits für Automaten Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE AUTOMATEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
7Bioscience Neuenburg am Rhein www.7bioscience.com Kontakt: Tel. +7631 7937980 contact@7bioscience.com Hersteller: Invitex Molecular	InviMag Universal Kit/KF96 InviMag Universal Kit/IG	KingFisher 96 und KingFisher Flex InviGenius PLUS	CE-IVD-zertifiziert Isolierung von viraler DNA/RNA, bakterieller DNA und genomischer DNA Geeignet für die meisten klinisch relevanten Ausgangsmaterialien	1.689,- (5x96 Präp.) 1.529,- (ohne Plastik) 849,- (8x12 Präp.)
	InviMag Plant DNA Mini Kit/KF96	KingFisher 96 und KingFisher Flex	Isolierung genomischer DNA aus 100 mg Pflanzenmaterialien DNA frei von Polysacchariden und anderen Sekundärmetaboliten Hochdurchsatz-Protokoll mit oder ohne KF-Plastik	1.159,- (5x96 Präp.) 1.039,- (5x96 Präp. ohne Plastik)
	InviMag SalivaGene DNA Kit/KF96	KingFisher 96 und KingFisher Flex	Isolierung genomischer und bakterieller DNA aus SalivaGene-stabilisierten Speichel- und Abstrichproben Hochdurchsatz-Protokoll inkl. KF-Plastik	1.289,- (5x96 Präp.)
	InviMag Stool DNA Kit/KF96	KingFisher 96 und KingFisher Flex	Isolierung totaler DNA aus Stuhlproben Kompatibel mit Invitex-Stool-Collection-Tubes Entfernung von Inhibitoren	Auf Anfrage
	InviMag Blood DNA Mini Kit/KF96 Mini Kit/IG	KingFisher 96 und KingFisher Flex InviGenius PLUS	CE-IVD-zertifiziert Isolierung von genomischer DNA aus 200 µl Blut Frisches oder gefrorenes venöses, mit EDTA oder Citrat antikoaguliertes Vollblut	Auf Anfrage 665,- (8x12 Präp.)
	InviMag Blood DNA Maxi Kit/IG	InviGenius PLUS	Isolierung von genomischer DNA aus 2 ml Blut Frisches oder gefrorenes venöses, mit EDTA oder Citrat antikoaguliertes Vollblut	Auf Anfrage
	InviMag Free Circulating DNA Kit/IG	InviGenius PLUS	CE-IVD-zertifiziert Standardisierte cfDNA-Extraktion aus großen Probenmengen Effiziente Gewinnung kurzer und fragmentierter cfDNA	1.699,- (8x12 Präp.)
	InviMag FFPE DNA Kit/IG	InviGenius PLUS	Vollautomatische Extraktion von DNA aus FFPE-Proben Keine manuelle Vorbehandlung Effiziente Isolierung von kurzer und fragmentierter DNA	1.035,- (8x12 Präp.)
	InviMag Blood RNA Exact Kit/IG	InviGenius PLUS	CE-IVD-zertifiziert Isolierung von Gesamt-RNA aus Blut in Kombination mit der S-Monovette RNA Exact von Sarstedt	1.035,- (8x12 Präp.)
	InviMag Bisulfite Conversion Kit/IG	InviGenius PLUS	Bisulfit-Behandlung und Umwandlung von cfDNA und genomischer DNA für die Methylierungsanalyse Vollständig automatisiert	1.035,- (8x12 Präp.)
	Invisorb Universal HTS 96 Kit/STARlet	Microlab STARlet (Hamilton)	Isolierung viraler DNA/RNA, bakterieller und genomischer DNA Geeignet für die meisten klinischen Ausgangsmaterialien 96-Well-Filterplatten	Auf Anfrage

MPure-32 und MagBeads Kits



SCHNELLE AUTOMATISIERTE REINIGUNG VON NUKLEINSÄUREN AUS PROBEN MIT HILFE DER MAGNETIC-BEAD-SEPARATIONSTECHNOLOGIE

- ▶ Höchste Qualität und Ausbeute an DNA und RNA für nachgelagerten Anwendungen
- ▶ Keine Kreuzkontamination der Proben aufgrund des einzigartigen Plattformdesigns
- ▶ Reproduzierbarkeit, Skalierbarkeit, Benutzerfreundlichkeit und Komfort
- ▶ Vollautomatische und integrierte Plattform, die Kosten und Zeit spart
- ▶ 9 kompatible ready-to-use Kits für die schnelle und einfache Extraktion von DNA oder RNA unter Verwendung von magnetischen Beads



Möchten Sie das System mit
ihren Proben ausprobieren?

Jetzt Demo anfordern!



Nukleinsäure-Extraktions-Kits für Automaten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE AUTOMATEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
7Bioscience (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 49	InviMag Universal Kit/ STARlet	MicroLab STARlet	Isolierung viraler DNA/RNA, bakterieller und genomischer DNA Geeignet für die meisten klinischen Ausgangsmaterialien Magnetische Beads	Auf Anfrage
	InviMag Blood DNA Mini Kit/STARlet	MicroLab STARlet	Isolierung genomischer DNA aus 200 µl Blut Frisches oder gefrorenes venöses, mit EDTA oder Citrat antikoaguliertes Vollblut Magnetische Beads	Auf Anfrage
ADSBiotech Glasgow (Großbritannien) www.adsbiotech.com Kontakt: Tel. +44 141 892 8800 info@adsbiotech.com Hersteller: Kurabo	QuickGene-AutoS DNA Blood Kit	QuickGene Auto-12S	Besonders geeignet für MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) Schnelles Protokoll (25 min)	Auf Anfrage
	QuickGene-AutoS DNA Tissue Kit	QuickGene Auto-12S	Lange DNA-Fragmente Hohe Ausbeute Vielzahl von Protokollen für unterschiedlichste Gewebetypen	Auf Anfrage
	QuickGene-AutoS RNA Blood Kit, RNA Cultured Cell Kit, RNA Tissue Kit, DNA FFPE Kit, RNA FFPE Kit	QuickGene Auto-12S	Lange RNA-Fragmente Hohe Ausbeute Einfache Durchführung	Auf Anfrage
	QuickGene-AutoS RNA Virus Kit	QuickGene Auto-12S	SARS-CoV-2 RNA-Extraktion Hohe Ausbeute Einfache Durchführung	Auf Anfrage
Avantor – VWR International Darmstadt www.vwr.com Kontakt: Tel. +49 7251 717600 Kompetenzteam.lifescience@ vwr.com Hersteller: Omega Bio-Tek	Mag-Bind Blood & Tissue DNA HDQ 96 Kit	Hamilton, Tecan, KingFisher, BioSprint, MagMAX 96 etc.	gDNA-Extraktion von mehr als 6 verschiedenen Probenotypen Skalierbare Protokolle High-Molecular-Weight-DNA: 60 kb und mehr	268,- (1x96 Rkt.) 903,- (4x96 Rkt.)
	Mag-Bind cfDNA Kit		Input-Volumina von 500 µl bis 10 ml für die Isolation von zellfreier DNA Isolation von 96 Proben in 2 Stunden Keine gDNA-Verunreinigung	623,- (50 Präp.) 2.540,- (200 Präp.)
	Mag-Bind Universal Pathogen 96 Kit		Isolation von Host-, bakterieller und Pilz-DNA sowie viraler DNA/RNA von Gewebe, Urin/Stuhl, Serum usw. Puffer eliminiert PCR-Inhibitoren	556,- (1x96 Rkt.) 1.740,- (4x96 Rkt.)
	Mag-Bind TotalPure NGS		Aufreinigung und Größen-Selektion von DNA und RNA sowie PCR-Produkten und NGS-Library-Preps Signifikantes Sparpotenzial	685,- (50 ml) 4.240,- (500 ml)
	Mag-Bind Total RNA 96 Kit		RNA-Isolation aus Zellen und Gewebeproben Protokollmodifikation für weitere Probenotypen verfügbar DNase-Verdau inkludiert	335,- (1x96 Rkt.) 1.220,- (4x96 Rkt.)
	Mag-Bind FFPE DNA/RNA 96 Kit		Extraktion von DNA und RNA aus einer Probe in separaten Eluaten Xylen-freies Protokoll	607,- (1x96 Rkt.) 2.310,- (4x96 Rkt.)
	Mag-Bind Plant DNA DS 96 Kit		Isolation von DNA aus herausforderndem Pflanzenmaterial Wasch-Puffer entfernt Polysaccharide, Enzyme und Polyphenole	212,- (1x96 Rkt.) 665,- (4x96 Rkt.)
	Mag-Bind Ultra-Pure Plasmid DNA 96 Kit		Extraktion von Endotoxin-freier Plasmid-DNA Für High- und Low-copy- sowie Cosmid-DNA-Plasmide 10–15 µg Ausbeute bei HCN-Plasmiden	136,- (1x96 Rkt.) 383,- (4x96 Rkt.)
Beckman Coulter Life Sciences Krefeld www.beckman.de Kontakt: Tel. +49 2151 3335 info@beckmancoulter.de	Formapure XL Total	Gängige Automaten	Extraktion von DNA und RNA aus Formalin-fixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeproben mittels SPRI-Chemie mit paramagnetischen Beads	892,40 (50 Präp.) 1.342,90 (96 Präp.)
	Apostle MiniMax High Efficiency Isolation Kit	Gängige Automaten	Isolierung von zellfreier DNA (cfDNA) und zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus Plasma, Serum und Urin mit magnetischen Partikeln Extraktion von cfDNA aus bis zu 5 ml flüssiger Probe	502,50 (50 Präp.) 1.450,10 (50 Large- Volume-Präp.)
	GenFind V3	Gängige Automaten	Extraktion und Reinigung genomischer DNA (gDNA) aus Vollblut Konstante Reinheit sowie Qualität der gDNA-Isolate	468,90 (50 Präp.) 1.901,70 (384 Präp.)
	FormaPure XL DNA	Gängige Automaten	Extraktion von DNA aus Formalin-fixierten, in Paraffin eingebetteten (FFPE) Gewebe Für viele Proben- und Gewebetypen sowie 7x10-µM-Curls	725,60 (50 Präp.) 1.135,- (96 Präp.)
	DNAdvance	Gängige Automaten	Extraktion genomischer DNA (gDNA) mit hohem Durchsatz aus Säuge- tier-Gewebeproben Verarbeitung von drei 96-Well-Platten in ca. 1 Stunde	1.224,90 (384 Präp.)
	CosMCPrep	Gängige Automaten	SPRI-System für Plasmidaufreinigung Aufreinigung vieler Template-Typen mit hoher und niedriger Kopienzahl 96-Well-Format	741,90 (384 Präp.)
	FormaPure XL RNA	Gängige Automaten	RNA-Extraktion aus Formalin-fixierten, in Paraffin eingebetteten (FFPE) Gewebeproben Liefert RNA mit der bestmöglichen Integrität Auch für 7x10-µM-Curls	669,30 (50 Präp.) 1.050,50 (96 Präp.)
	RNAdvance Blood	Gängige Automaten	Extrahiert hochwertige RNA aus Blut, das in RNA-Konservierungsröhrchen gesammelt wurde Manuell oder automatisiert	748,40 (50 Präp.) 3.346,50 (384 Präp.)
	RNAdvance Viral RNAdvance Viral XP	Gängige Automaten	Extrahiert hochwertige RNA aus Speichel-/Tupfer-Transportmedienproben Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) von 1 Kopie/µl für virale RNA	2.953,30 (768 Präp.) XP: 3.609,60 (1.056 P.)
	RNAdvance Cell v2	Gängige Automaten	Extraktion und Aufreinigung hochwertiger Gesamt-RNA aus kultivierten Zellen Entfernt genomische DNA und andere Verunreinigungen	535,- (96 Präp.) 1.792,40 (960 Präp.)
	RNAdvance Tissue	Gängige Automaten	Extraktion von RNA aus vielen Geweben Hohe Rückgewinnung von Gesamt-RNA aus weichem, faserigem und Lipid-reichem Gewebe	380,10 (50 Präp.) 449,40 (96 Präp.) 1.569,30 (384 Präp.)
Gold Standard Diagnostics Budapest (Ungarn) www.goldstandarddiagnostics. com Kontakt: contact@eu. goldstandarddiagnostics.com	iMAGo Food (96 Reaktionen)	KingFisher Flex GSD Auto-Pure 96 (Gold Standard Diagnostics) Auto-Pure 96 (Allsheng)	Workflow validiert für verschiedenste Proben-Matrizes Gewinnung von bis zu 180 µg DNA aus Rohmatrizes wie Maiskörnern (die DNA-Ausbeute hängt stark von der Art der Matrix und der Mahlleistung ab) Basiert auf lösungsmittelfreier Chemie	Auf Anfrage

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE AUTOMATEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Jens Hamann Laborautomation Köln www.hamann-lab.de Kontakt: Tel. +49 221 7021 855 info@hamann-lab.de Hersteller: A&A Biotechnology	MagnifiQ 16 Genomic Instant Kit	Allsheng AP32/ Allsheng AP Mini und Ähnliche, Tannbead Maelstrom	Automatische Extraktion von genomischer DNA mit magnetischen Beads im 16-Well-Format Einsatzbereite, mit Reagenzien gefüllte Platten und Verbrauchsmaterialien	812,- (256 Extraktionen)
	MagnifiQ 16 Pathogen Instant Kit		Automatische Extraktion von Pathogen-DNA und -RNA mit magnetischen Beads im 16-Well-Format Einsatzbereite, mit Reagenzien gefüllte Platten und Verbrauchsmaterialien	749,- (256 Extraktionen)
	MagnifiQ 96 Genomic Instant Kit	Allsheng AP96 und Ähnliche, Tannbead Maelstrom, Kingfisher flex	Automatische Extraktion von genomischer DNA mit magnetischen Beads im 96-Well-Format Einsatzbereite, mit Reagenzien gefüllte Platten und Verbrauchsmaterialien	2.876,- (960 Extraktionen)
	MagnifiQ 16 Pathogen Instant Kit		Automatische Extraktion von Pathogen-DNA und -RNA mit magnetischen Beads Einsatzbereite, mit Reagenzien gefüllte Platten und Verbrauchsmaterialien	2.677,- (960 Extraktionen)
IST Innuscreen Berlin www.ist-innuscreen.com Kontakt: Tel. +49 30 948933 80 info.innu@ist-ag.com	innuPREP AniPath DNA/RNA Kit-KFFLX 2.0	KingFisher Flex	Extraktion pathogener DNA/RNA aus verschiedenen Ausgangsmaterialien Protokolle für höchste Sensitivität oder unterbrechungsfreien Lauf	215,25 (96 Präp.) 1.002,75 (480 Präp.) 1.842,75 (960 Präp.)
	innuPREP RNA Virus PLUS Kit-KFFLX	KingFisher Flex	Erhältlich als RUO- oder CE-IVD-Kit Optimiert für die Extraktion von viraler RNA aus verschiedenen Ausgangsmaterialien	283,50 (96 Präp.) 320,25 (96/CE-IVD) 1.123,50 (480 Präp.) 1.281,- (480/CE-IVD)
	innuPREP Blood DNA Kit-KFFLX	KingFisher Flex	Optimiert für die Extraktion von DNA aus bis zu 200 µl Vollblut	262,50 (96 Präp.) 1.018,50 (480 Präp.)
	innuPREP SE Blood & Eukaryotic Cells UHMW DNA-KFFLX	KingFisher Flex	Extraktion ultra-hochmolekularer DNA aus bis zu 5 ml Vollblut und Zellen für Whole Genome Sequencing (z.B. Nanopore)	672,- (96 Präp.) 2.880,- (480 Präp.)
	innuPREP SE Blood direct HMW DNA Kit-KFFLX	KingFisher Flex	Extraktion hochmolekularer DNA aus 200 µl Vollblut	576,- (96 Präp.) 2.400,- (480 Präp.)
	innuPREP SE HMW DNA Kit-KFFLX	KingFisher Flex	Extraktion hochmolekularer DNA aus verschiedensten Ausgangsmaterialien	576,- (96 Präp.) 2.400,- (480 Präp.)



Stressfrei im Hochdurchsatz

MagBinding Bead basierte Nukleinsäure-Extraktion auf Knopfdruck

- **Hochwertige DNA & RNA** (inkl. miRNAs) **einfach, schnell und zuverlässig** in der Automation
- **Für jede Probenart eine automatisierbare Lösung**, z.B. Zellen, Gewebe (inkl. FFPE-Gewebe), Umweltproben, biologische Flüssigkeiten u.v.m.
- Anwendungsfertige Scripts und Automationshandbücher zur **kostenfreien** Verfügung
- Ein **Expertenteam** unterstützt bei Bedarf
- **Kostenreduktion bei Transport und Lagerung** von Proben durch Stabilisierung bei ambienter Temperatur mit DNA/RNA Shield™
- **Kompatibilität mit einer Vielzahl an gängigen Automatisierungsplattformen** wie Tecan, Hamilton, Opentrons u.v.m.

Top 5 Hochdurchsatz-Kits: Cat.No D4081/D4082, D4012, R2135/R2136, R2141/R2141-E, R2143

Nukleinsäure-Extraktions-Kits für Automaten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE AUTOMATEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
IST Innuscreen (Fortsetz.) Kontakt siehe Seite 51	innuPREP Kits-IPC16	Analytik Jena Innu-Pure C16 C16 touch	DNA- und RNA-Extraktion aus verschiedenen Ausgangsmaterialien Einzel-Streifen oder Platten Vorbefüllt oder zur eigenen Befüllung	Auf Anfrage
	innuPREP Kits-FX	Analytik Jena CyBio FeliX Extraction Set	DNA- und RNA-Extraktion aus verschiedenen Ausgangsmaterialien Platten vorbereitend oder zur eigenen Befüllung	Auf Anfrage
LGC Biosearch Technologies Berlin www.biosearchtech.com Kontakt: Tel. +49 30 5304 2200 genomics.emea@lgcgroup.com	sbeadex Nucleic Acid Purification Kits	oKtopure (LGC) und alle offenen magnetischen Liquid-Handler	Isolation reiner Nukleinsäuren aus verschiedenen Probenarten Eluat ist frei von potenziellen Enzym- oder PCR-Inhibitoren Schnelle, einfache und vollautomatisierbare Protokolle	67,- bis 343,- (96 Präp.) 511,- bis 2.889,- (960 Präp.)
	mag Nucleic Acid Purification Kits (mini/midi/maxi, plant)	Alle offenen magnetischen Liquid-Handler	Isolation reiner Nukleinsäuren aus verschiedenen Probenarten Schnelle, einfache und vollautomatisierbare Protokolle Next-Generation-magnetische-Beads-Technologie mit sbeadex	29,- bis 41,- (10 Präp.) 152,- bis 214,- (96 Pr.) 1.418,- bis 1.933,- (960 Präp.)
	QuickExtract DNA & RNA Solutions/Kits (QE DNA, QE RNA, QE Plant, QE FFPE)	Alle offenen Liquid Handler mit einem Heiz-Modul bis 98°C	Einfache Extraktion in 3 bis 8 min mit One-Tube-Protokoll PCR-ready-DNA oder -RNA aus den meisten Proben-Typen Einfach in automatischen Arbeitsablauf integrierbar	318,- bis 337,- (50 ml, 100–500 Extraktionen)
Macherey-Nagel Düren www.mn-net.com Kontakt: Tel. +49 2421 9690 sales@mn-net.com	NucleoMag Blood 200 µl	Magnet-Separations- und Liquid-Handling-Plattformen	DNA-Aufreinigung aus Vollblut mit magnetischen Beads Manuelle & automatisierte Aufreinigung Frisches/gefrorenes Blut EDTA oder Citrat behandelt, Aufreinigung von 2–8 µg reiner genomischer DNA aus 200 µl Vollblut	256,- (96 Präp.)
	NucleoMag Tissue Kit		Magnetische Beads mit minimaler Größe Kombinierte SDS/Proteinase-K-Lösung Protokolle für alle gängigen Automatisierungs-Plattformen	287,- (96 Präp.)
	NucleoMag Pathogen Kit		Magnetische Beads Manuelle/automatisierte Präparation von viraler RNA, DNA sowie DNA von Mikroorganismen aus zellfreien Körperflüssigkeiten	356,- (96 Präp.)
	NucleoMag VET Kit		Isolierung von Inhibitor-freier viraler RNA/DNA sowie bakterieller DNA aus veterinärmedizinischen Proben und zellfreien Körperflüssigkeiten mit magnetischen Beads	315,- (96 Präp.)
	NucleoMag RNA Kit		Basiert auf magnet. Beads Reduktionsmittel TCEP Kleine Elutionsvolumina	331,- (96 Präp.)
	NucleoMag Kit		Reinigung und Größenwahl von Reaktionsmischungen für die Vorbereitung von NGS-Bibliotheken mit magnetischen Beads	82,90 (5 ml)
	NucleoMag DNA Microbiome		Isolierung von Gesamt-DNA aus schwer lysierbaren Mikroorganismen oder genomischer DNA aus Mikroorganismen in Boden-, Stuhl- und Biofilmproben	362,- (96 Präp.)
	NucleoMag DNA Bacteria		Magnetische Beads, Proteinase K und RNase A Für kultivierte grampositive sowie gramnegative Bakterien, Hefen und Sporen	237,- (96 Präp.)
	NucleoMag DNA Food Kit		Schnelle manuelle oder automatisierte Aufreinigung von DNA Ausbeute von 0,1 - 10 µg DNA aus 200 mg Probe (je nach Probenqualität)	298,- (96 Präp.)
	NucleoMag Plant Kit		DNA-Extraktion aus verschiedenen Pflanzengewebe Schnelle manuelle oder automatisierte Aufreinigung	188,- (96 Präp.)
	NucleoSpin 96 Plasmid, 96 Well Kit	Verschiedene Liquid-Handling-Plattformen	Manuelle oder automatisierte Aufreinigung von Plasmid-DNA mit hoher Kopienzahl aus <i>E.coli</i> - oder anderen Bakterienkulturen	305,- (96 Präp.)
	NucleoSpin 96 Plasmid Transfection-grade, 96 Well Kit		Extraktion von Plasmid-DNA im 96-Well-Format Verminderter Endotoxingehalt Automatisierungssupport möglich	336,- (96 Präp.)
	NucleoSpin 96 Blood, 96 Well Kit		DNA-Aufreinigung aus tierischem oder menschlichem Vollblut, Serum, Plasma oder anderen Körperflüssigkeiten Kompatibel mit allen Blutstabilisierungs-Substanzen	391,- (96 Präp.)
	NucleoSpin 96 Tissue, 96 Well Kit		Aufreinigung von DNA aus breitem Proben-Spektrum 15 bis 25 µg DNA von max. 20 mg Gewebe oder max. 10 ⁶ Zellen	630,- (192 Präp.)
NucleoSpin 96 RNA, 96 Well Kit	RNA-Extraktion aus verschiedenen Probenmaterialien Effiziente Lyse ohne organische Lösungsmittel rDNase entfernt gDNA vollständig		760,- (192 Präp.)	
MagBio Genomics Kraichtal www.magbiogenomics.com Kontakt: Tel. +49 7250 33 13 403 info.europe@magbiogenomics.com Co-Anbieter: Biozym Scientific Hess.-Oldendorf www.biozym.com Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	HighPrep Blood & Tissue DNA Kit		NAP 16 (MagBio Genomics) und anpassbar an die meisten Liquid-Handling-Workstations	DNA-Extraktion aus Blut- und Gewebeproben Vollständige Entfernung von Verunreinigungen und Inhibitoren
HighPrep Viral DNA/RNA Kit	Aufreinigung viraler Nukleinsäuren aus diversen Matrices Optimiert für die Isolation von SARS-CoV-2-RNA	522,50 (96 Präp.) 1.765,50 (384 Präp.) 11.792,- (5.000 Präp.)		
HighPrep Viral/Pathogen DNA/RNA Kit	Isolierung von Nukleinsäuren aus Proben, die pathogene Pilze, Hefen, Bakterien und Viren enthalten Schnelle und zuverlässige Aufreinigung	627,- (96 Präp.) 2.118,50 (384 Präp.)		
cfKapture Kit	Isolierung kleiner cfDNA-Fragmente Isolierung von Nukleinsäuren mit hohen Input- und niedrigen Elutionsvolumina Verarbeitung von geringen Probenvolumina ohne Carrier-RNA	Ab 538,-		
HighPrep Total RNA Plus Kit	RNA-Aufreinigung mit hoher Ausbeute und Qualität Frei von giftigen, organischen Lösungsmitteln	475,- (100 Präp.) 1.425,50 (400 Präp.)		
HighPrep Total RNA Isolation Kit – iSWAB	Für die Arbeit mit dem iSWAB V2 Collection Kit optimiert RNA-Aufreinigung mit hoher Ausbeute und Qualität	483,- (100 Präp.) 1.429,- (400 Präp.)		

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE AUTOMATEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
MagBio Genomics / Biozym Scientific (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 52	HighPrep FISH Bacterial DNA/RNA Kit	NAP 16 (MagBio Genomics) und anpassbar an die meisten Liquid-Handling-Workstations	Schnelle und zuverlässige Aufreinigung von Nukleinsäuren aus Fischproben	420,50 (96 Präp.) 1.420,- (384 Präp.)
	HighPrep Plasmid DNA Plus Kit		Reinigen von DNA aus Plasmiden mit hoher und niedriger Kopienzahl	118,50 (96 Präp.) 295,50 (384 Präp.) 1.468,- (1.920 Präp.)
	HighPrep Plant DNA Plus Kit		Gereinigte DNA in PCR-Qualität Enthält Kügelchen (Beads) zur Homogenisierung der Probe	213,50 (100 Präp.) 595,50 (400 Präp.)
	HighPrep PCR		Aufreinigung nach PCR oder enzymatischen Reaktionen Hohe Recovery von Amplikons länger als 100 bp Einheitliche Fragmentgrößen-Verteilung	Ab 92,50
	HighPrep RNA Elite		Reinigung von ss-cDNA und -RNA, einschl. miRNA, siRNA & aRNA Vollständige Entfernung von Salzen, nicht eingebauten Primern und Nukleotiden	Ab 113,50
MP Biomedicals Eschwege www.mpbio.com Kontakt: Tel. +49 56519210 diagnostics@mpbio.com	Kits zur Extraktion genomischer DNA	Gängige Extraktions-Automaten und Liquid-Handler	Zahlreiche automatisierbare Kits zur DNA-Extraktion aus unterschiedlichen Proben	Auf Anfrage
	Kits zur Extraktion von RNA		Zahlreiche automatisierbare Kits zur RNA-Extraktion aus unterschiedlichen Proben	Auf Anfrage
neofroxx Einhausen www.neofroxx.com Kontakt: Julia Bauer Tel. +49 6251 989 24 0 info@neofroxx.com	HiPurA Pre-filled Plates	HiMedia - Insta NX Mag32	Isolierung viraler RNA aus verschiedenen Proben in Virustransportmedium oder Körperflüssigkeiten Extraktion von viraler RNA aus vielen Virusstämmen Vorgefüllte 96-Well-Platten	1.474,80 (10x32 Präp.)
	Super 11 Pre-filled Plates	HiMedia - Insta NX Mag32 Mag96	11 min für 32 bzw. 96 Proben Isolierung viraler RNA aus verschiedenen Proben in Virustransportmedium oder Körperflüssigkeiten Stabil bei RT	1.474,80 (10x32 Präp.) 2.212,20 (5x96 Präp.)
	HiPurA Viral RNA Automated Extraction Combi Kit	HiMedia - Insta NX Mag32 Mag96	Isolierung viraler RNA aus verschiedenen Proben in Virustransportmedium oder Körperflüssigkeiten Extraktion von viraler RNA aus vielen Virusstämmen	1.330,30 (10x32 Präp.) 1.874,95 (5x96 Präp.)
	HiPurA Pre-filled Cartridges	HiMedia - Insta NX Mag16	Isolierung viraler RNA aus verschiedenen Proben in Virustransportmedium oder Körperflüssigkeiten Stabil bei RT	88,40 (48 Präp.)
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de Kontakt: Tel. 0800 BIOLABS (246 5227) info.de@neb.com	Monarch Total RNA Miniprep Kit	QIAcube, KingFisher Flex	Flexibler Kit für RNA-Extraktion aus Zellen, Gewebe, Blut, Bakterien oder Pflanzen Verbesserte Aufreinigung aller RNAs	269,- (50 Präp.)
	Monarch RNA Cleanup Kit (50 µg)	QIAcube, KingFisher Flex	RNA-Aufreinigung aus enzymatischen Reaktionen oder RNA-Präparationen in 5–15 min Exzellente RNA-Rückgewinnung Protokoll für automatisierte RNA-Extraktion aus Speichel	312,- (100 Präp.)
	Monarch Plasmid Miniprep Kit	QIAcube	Konzentrierte, hochreine Plasmid-Proben Optimiertes Säulchen-Design und farbkoodierte Puffer Weniger Kunststoff und recycelbare Materialien	366,- (250 Präp.)
PerkinElmer Cemagen Baesweiler https://chemagen.com Kontakt: Tel. +49 2401 805500 support.chemagen@perkinelmer.com	chemagic DNA Blood Kits	chemagic 360, chemagic Prime, chemagic Prime Junior, chemagic Prepito	Flexible Input-Volumina von 50 µl bis 10 ml Vollblut Magnet. M-PVA-Beads	Auf Anfrage
	chemagic DNA BBS Kits		Flexible Input-Volumina von 50 µl bis 10 ml Für Vollblut, Buffy Coats und Speichel Auch als CE-zertifizierte Kits erhältlich	Auf Anfrage
	chemagic cfDNA Kits		Flexible Input-Volumina: 500 µl bis 18 ml Plasma 1–30 ng cfDNA pro ml Plasma	Auf Anfrage
	chemagic RNA kits		Vollblut, Speichel und Gewebe Flexible Input-Volumina	Auf Anfrage



Automatisierte Nukleinsäure-Extraktion *für jeden Durchsatz*

- » Maxwell® Extraktionskits für bis zu **48 Proben**
- » Magnetische Beads verhindern Kreuzkontamination
- » Für eine Vielzahl von Probenotypen
- » Gebrauchsfertige Kits für den 96-well **Hochdurchsatz**
- » Unterstützung **bei allen** auf dem Markt befindlichen **Automationsplattformen** und Applikationen

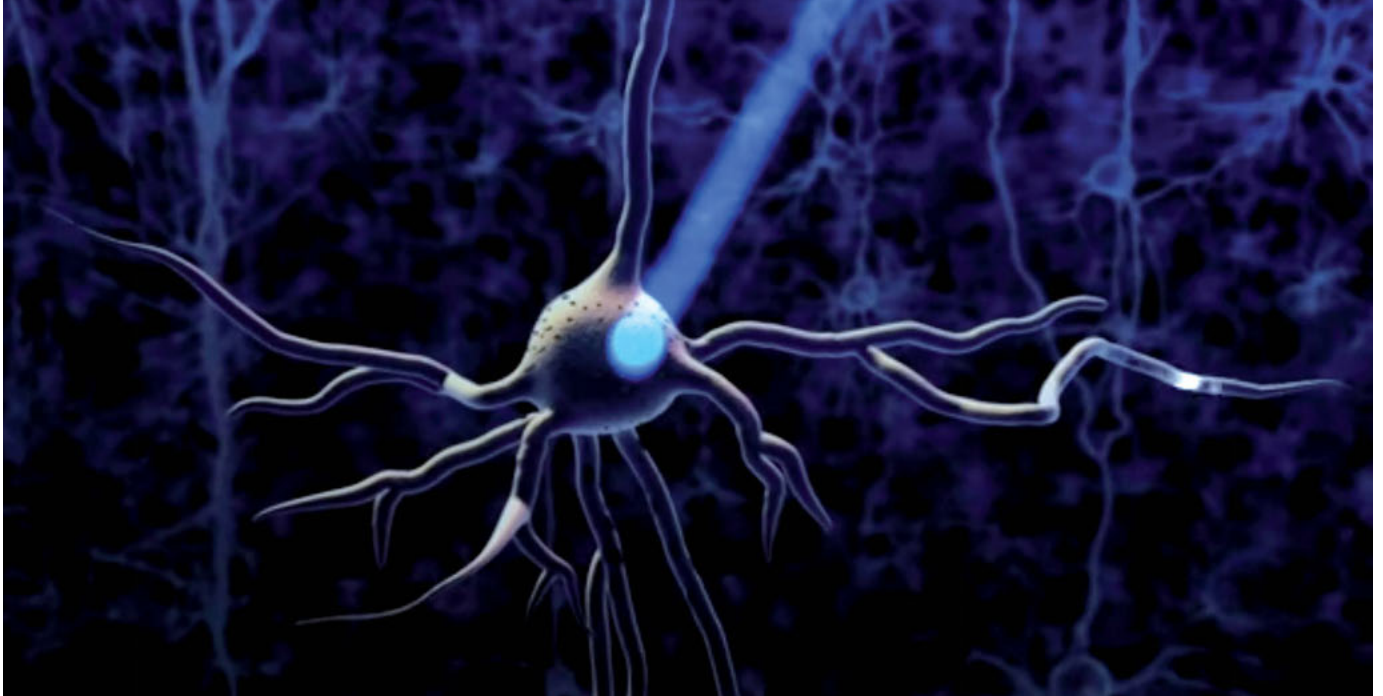


Nukleinsäure-Extraktions-Kits für Automaten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE AUTOMATEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
PerkinElmer Cemagen (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 53	chemagic miRNA Kits	chemagic 360	Konsistente und skalierbare small-RNA-Extraktion Flexible Input-Volumina von 0,2 bis 1 ml Plasma	Auf Anfrage
	chemagic Viral DNA/ RNA Kits	chemagic 360, chemagic Prime, chemagic Prime Junior, chemagic Prepito	Für frische und gefrorene humane Plasma-Proben gesammelt in EDTA oder Citrat-Blutröhrchen, stabilisierten Speichel und Transport-Medien von naso- oder oropharyngealen Abstrichen Auch CE-zertifiziert	Auf Anfrage
	chemagic Viral NA/gDNA Kits		Extraktion von Nukleinsäuren aus Viren und Bakterien sowie aus Körperflüssigkeiten Isolierung von Pathogen-DNA aus Blutproben und aus mit Blut verunreinigten Proben Auch CE-zertifiziert	Auf Anfrage
Promega Walldorf www.promega.com Kontakt: Tel. +49 6227 69060 de_custserv@promega.com	Maxwell RSC Kits	Maxwell RSC Maxwell RSC 48	Für viele Probentypen Vorgefüllte Kartuschen Keine Kreuzkontamination durch magnetische Beads	294,- bis 905,-
	Maxwell CSC Kits	Maxwell CSC Maxwell CSC 48	CE-IVD – für viele Anwendungen Vorgefüllte Kartuschen Keine Kreuzkontamination durch magnetische Beads	347,- bis 405,-
	Maxwell HT Kits	KingFisher Series, CyBio Felix, Tecan Fluent und Freedom EVO, Hamilton Star Series, Biomek FXP, i5, i7 etc.	Gebrauchsfertige Kits für 24- oder 96-Well-Hochdurchsatz Vorkonfigurierte oder benutzerdefinierte Extraktionsmethoden Assay-Scale-Up und kundenspezifische Unterstützung	313,- bis 1.442,-
Quantabio Beverly (USA) www.quantabio.com Kontakt: Daniel Teutsch Tel. +49 1525 4566912 Daniel.Teutsch@quantabio.com	Extracta DBS	Pipettier-Automaten in Kombination mit einem Heizblock, DNA-Extraktions- Automaten	Optimiert für Trockenblutanalyse (FTA-Karten) Extrahiert in 30 min DNA für PCR-Anwendungen Optimierter Workflow etwa für SCID- und SMN1-Screening in Kombination mit PerfeCTA Multiplex ToughMix	44,95 (10 ml) 669,44 (500 ml)
	Extracta DNA Prep for PCR		Kompatibel mit vielen klinischen und forensischen Proben, Umweltproben, Pflanzen- und Tiergewebe DNA ohne weitere Aufreinigung für PCR, qPCR, HRM etc. nutzbar Enthält optionalen Stabilisierungspuffer	16,25 (2,5 ml) 144,41 (25 ml) 1.208,81 (250 ml)
Roboklon Berlin www.roboklon.com Kontakt: Ingo Fritz Tel. +49 30 318 09 376 i.fritz@roboklon.de Hersteller: EURx	GeneMAGNET RNA Purification Kit	Auf magnetischen Beads basierende Extraktionsapparate	Extraktion und Isolierung von RNA aus menschlichem und tierischem Gewebe, Zellkulturen, Leukozyten, Pilzen, Bakterien und Hefezellen; nicht für Pflanzen spezifiziert Bindekapazität: 80 µg pro 10-µl-Beads Enthält DNase	264,- (96 Isolationen)
	GeneMAGNET Viral RNA/ DNA Purification Kit		Isolierung von viraler DNA und RNA aus Plasma, Serum oder anderen zellfreien Körperflüssigkeiten (auch Milch) oder aus humanen und tierischen Gewebeproben, frisch oder gefroren	275,- (96 Isolationen)
	GeneMAGNET PCR/DNA Clean-Up Purification Kit		Aufreinigung von DNA aus PCR- und anderen enzymatischen Reaktionen DNA-Fragmentgrößen: 100 bp bis 15 kb Entfernt Verunreinigungen	127,- (96 Isolationen)
	GeneMAGNET Human and Animal DNA Purification Kit		DNA-Extraktion aus festen oder flüssigen Gewebeproben menschlichen oder tierischen Ursprungs DNA ist frei von Verunreinigungen Silikat-basierte, paramagnetische Beads	264,- (96 Isolationen)
	GeneMAGNET Food DNA Purification Kit		Für rohe oder prozessierte Lebensmittelproben tierischer, pflanzlicher oder gemischter Herkunft	264,- (96 Isolationen)
	GeneMAGNET Blood DNA Purification Kit		Lyse von Blutzellen Spezifische Bindung von DNA an magnetische Beads	264,- (96 Isolationen)
Roboscreen Leipzig www.roboscreen.com Kontakt: Tel. +49 341 989 7340 orders@roboscreen.com	Instant Virus RNA/DNA Kit - FX	CyBio Felix (Analytik Jena)	CE-IVD-zertifiziert Bis zu 96 Proben pro Lauf Auf magnetischen Beads basierend	Auf Anfrage
Steinbrenner Laborsysteme Wiesenbach www.steinbrenner.de Kontakt: Tel. +49 6223 967 300 mail@steinbrenner.de Hersteller: Magtivio	MagSi-DX Pathogens	Offene Automations- systeme, die eine Programmierung unterstützen. Ready-to-use- Protokolldateien für KingFisher, PurePrep, Allsheng Auto-pure und entsprechende OEM-Systeme	CE-IVD RNA und DNA Extraktion aus Serum, Plasma, Speichel und Swabs	263,- (96 Präp.) 2.090,- (960 Präp.) 10.395,- (5K Präp.) 51.450,- (25K Präp.)
	MagSi-DNA Vegetal		Extraktion von DNA aus Pflanzen	198,- (96 Präp.) 1.465,- (960 Präp.)
	MagSi-DNA Body Fluid		Extraktion von RNA/DNA aus Blut, Speichel, Swabs	194,- (96 Präp.) 1.439,- (960 Präp.)
	MagSi-DNA Animal		Extraktion von DNA aus Veterinärproben	227,- (96 Präp.) 1.817,- (960 Präp.)
	MagSi-DNA Tissue & Cells		Extraktion von RNA/DNA aus Gewebe und Zellkultur	273,- (96 Präp.) 2.184,- (960 Präp.)
	MagSi-cfDNA		Extraktion von cfDNA aus Plasma und Serum	924,- (96 Präp.)
	MagSi-DNA FFPE		Extraktion von DNA aus FFPE-Proben	499,- (96 Präp.) 3.990,- (960 Präp.)
	MagSi-DNA Stool		Extraktion von DNA aus Stuhlproben	374,- (96 Präp.) 3.180,- (960 Präp.)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE AUTOMATEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: Tel. +49 6184 90 6000 info.labequipment.de@ thermofisher.com	MagMAX DNA Multi-Sample Ultra 2.0 Kit	KingFisher Duo Prime, Flex and Apex	Extraktion von 6 bis 96 Proben in 45 min mit 5 min Bearbeitungszeit Liefert gDNA aus 50-µl- bis 2-ml-Probe in SBS-Mikrotiterplatten	502,-
	MagMAX mirVana Total RNA Isolation Kit		Automatisierungsfähig und Phenol-frei Recovery reiner miRNAs, kompatibel mit miRNA-Seq- und qRT-PCR-Methoden	650,-
	MagMAX Cell-free DNA Isolation Kit		Skalierbares Format Probenvolumina von 500 µl bis zu 10 ml Plasma, Serum oder Urin Verarbeitung von 6 bis 24 Proben in höchstens 40 min	658,-
	MagMAX Cell-Free Total Nucleic Acid Isolation Kit		Keine Träger-RNA erforderlich Elutionsvolumina von 15–60 µl Kompatibel mit dem Oncomine Lungen-cfTNA-Forschungssassay	886,-
	MagMAX Microbiome Ultra Nucleic Acid Isolation Kit		Verarbeitung von 96 Proben in ungefähr 60 min Kompatibel mit Stuhl-, Boden- und Tupferproben in Transportmedium	584,-
	MagMAX FFPE DNA/RNA Ultra Kit		Manuelle oder automatisierte Isolierung von RNA und DNA Minimaler Bedarf eines 5-µm-Abschnitts oder -Curls	690,-
	MagMAX Viral/Pathogen Nucleic Acid Isolation Kit		Verarbeitung von 96 Proben in weniger als 30 min Probenvolumina von 200 µl bis 2 ml von Biofilmen oder Transfermedien	504,-
	MagMAX Viral/Pathogen Ultra Nucleic Acid Isolation Kit		Probenvolumina von 200 µl bis 2 ml von Blut, Urin, Abstrichen, Lavageflüssigkeit und verschiedene Transportmedien Geeignet für bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit und andere Atemwegsproben	606,-
	MagMAX Wastewater Ultra Nucleic Acid Isolation Kit		--	420,-
Zymo Research Freiburg www.zymoresearch.com Kontakt: Tel. +49 761 60068710 orders@zymoresearch.de	Quick-DNA MagBead Plus Kit	Mit vielen Automations-Plattformen kompatibel (Liste auf Anfrage)	DNA-Extraktion aus biologischen Flüssigkeiten, kultivierten Zellen/Monolayer-Zellen oder Gewebeproben DNA für alle sensitiven Downstream-Anwendungen 60 min von der Probe bis zur reinen DNA (96 Präp.)	303,40 (96 Präp.) 1.098,20 (4x96 Präp.)
	Quick-DNA HMW MagBead Kit		Hochmolekulare DNA bis zu 150 kb aus jeder Probe Optimiert für Long-Read-Sequenzierung Hohe DNA-Ausbeuten (RNase inklusive)	307,90 (96 Präp.)
	DNA Clean & Concentrator MagBead Kit		Schnelles und skalierbares Protokoll für die Aufreinigung von DNA DNA ready-to-use für sensitive Downstream-Anwendungen	148,60 (100 Präp.)
	Select-a-Size DNA Clean & Concentrator MagBead Kit		Justierbare DNA-FragmentgröÙenauswahl von 150–800 bp Schnelle Aufreinigung mit hoher Reproduzierbarkeit Skalierbares Protokoll	408,70 (10 ml) 925,90 (50 ml)
	Zyppy-96 Plasmid MagBead Miniprep		Direktes Lyseverfahren Plasmid-DNA ready-to-use für PCR, Sequenzierung, Klonierung und Transfektion Automatisierte Methode für hohen Durchsatz	385,10 (2x96 Präp.) 677,30 (4x96 Präp.) 1.216,90 (8x96 Präp.)
	Quick-DNA Fecal/Soil Microbe 96 MagBead Kit		Hochdurchsatzverfahren für die Isolierung Inhibitor-freier DNA aus komplexen Proben Bruchfeste und chemisch inerte BashingBeads PCR-Inhibitoren werden aus dem DNA-Produkt entfernt	1.002,- (Lysis Rack, 2x96 Präp. oder 2x96 Präp., Lysis Tubes)
	ZymoBIOMICS 96 MagBead DNA Kit		Hochdurchsatz-Isolierung hochwertiger, Inhibitor-freier DNA aus jeder Probe Effiziente und Bias-freie Lyse von Mikroben 90 min pro 96 Präp	1.043,40 (Lysis Rack, 2x96 Präp. oder 2x96 Präp., Lysis Tubes)
	Quick-RNA MagBead		Hochdurchsatz-Extraktion von Gesamt-RNA aus jeder Probe DNA/RNA-Shield und Proteinase K sind enthalten Liefert DNA-freie RNA	328,10 (96 Präp.) 1.196,80 (4x96 Präp.)
	Direct-zol-96 MagBead RNA		Extraktion von Gesamt-RNA mit magnetischen Beads aus TRIzol, TRI Reagent oder ähnlichen Reagenzien Chloroform, Phasentrennung oder Fällungsschritte sind nicht erforderlich RNA in 7 min	335,90 (96 Präp.) 1.070,30 (4x96 Präp.)
	RNA Clean & Concentrator MagBead		RNA ist bereit für alle nachgeschalteten Anwendungen Eliminierung von Verunreinigungen und Inhibitoren in 5 min Wiedergewinnung von >90% der DNA und Elution in 6 µl möglich	303,40 (96 Präp.)
	ZymoBIOMICS MagBead RNA		Effiziente und Bias-freie Lyse von Mikroben aus jeder Probe Hochwertige Gesamt-RNA frei von Inhibitoren Sensitive Nachweisgrenze für Organismen mit sehr geringer Abundanz	410,90 (96 Präp.) 1.328,90 (4x96 Präp.)
	Quick-DNA/RNA MagBead		Hochdurchsatz-Isolierung von DNA und RNA mit magnetischen Beads aus beliebigen Proben Co-Extraktion (zusammen) oder Parallel-Extraktion (separat) von DNA und RNA	401,90 (96 Präp.) 1.288,60 (4x96 Präp.)
	Quick-DNA/RNA Viral MagBead		Aufreinigung viraler DNA und RNA aus Plasma, Serum, Urin, Zellkulturmedien etc. mit magnet. Beads Liefert hochwertige DNA & RNA Inkl. DNA/RNA-Shield-Reagenz für Probenentnahme, Pathogen-Inaktivierung und Lagerung	328,10 (96 Präp.) 1.196,80 (4x96 Präp.)
	Load N' Go DNA/RNA Viral Kit		Auf Basis des Quick-DNA/RNA Viral MagBead Vorbefüllte 96-Well-Reagenzienplatten reduzieren den Zeitaufwand um bis zu 75 Prozent	Auf Anfrage
	Quick-DNA/RNA Pathogen MagBead		Hochdurchsatz-Extraktion von Pathogen-DNA/RNA aus vielen Vektoren und Gewebetypen mit magnetischen Beads Liefert hochwertige DNA und RNA Inklusive DNA/RNA-Shield-Reagenz für die Probenentnahme, Pathogen-Inaktivierung und Lagerung	328,10 (96 Präp.) 1.196,80 (4x96 Präp.)
	ZymoBIOMICS MagBead DNA/RNA		Effiziente und Bias-freie Lyse von Mikroben aus jeder Probe Frei von Inhibitoren Erhöhte Nachweisgrenze für Organismen mit sehr geringer Abundanz	522,80 (96 Präp.) 1.671,40 (4x96 Präp.)



Ein Lichtsignal trifft auf Kanalrhodopsine, die in die Membran einer Nervenzelle integriert sind, und löst hierdurch ein Aktionspotential aus. Die Optogenetik beschränkt sich aber längst nicht mehr nur auf diese klassische Anwendung.

Illustr.: McGovern Institute

Methoden-Special: Optogenetik

Lichtempfindliche Werkzeugsammlung

Ob optogenetische Spannungsklemme, stillgelegte synaptische Vesikel oder per Licht regulierbare RNA-Moleküle: Die beständig voller werdende Werkzeugkiste der Optogenetik inspiriert zu immer neuen Anwendungen.

Los ging es mit der Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* und einem Protein, das für die Phototaxis verantwortlich ist. Unter Federführung von Peter Hegemann hatten Autoren vor gut zwanzig Jahren ihren Fund aus dem Einzeller vorgestellt: Ein Opsin-ähnliches Kanalprotein, das nach der Aktivierung durch Licht das Membranpotential verändert. Channelrhodopsin-1 nannten Hegemann und seine Mitstreiter ihre Entdeckung (*Science* 296(5577): 2395-8).

In welchem Labor letztlich der „Urknall“ der Optogenetik stattfand, ist im Nachhinein nicht mehr ganz klar. Denn im Jahr 2002 war es auch Forschern um Gero Miesenböck gelungen, mithilfe des *Drosophila*-Rhodopsins in Nervenzellen Aktionspotentiale durch Licht auszulösen (*Neuron* 33(1): 15-22). Das ließ bereits die typischen Fotos erahnen, die heute auftauchen, wenn man nach „Optogenetik“ googelt: Meist sieht man auf dem Bildschirm Mäuse mit einem ins Gehirn führenden Lichtleiterkabel, das dort selektiv Neuroengruppen ein- oder ausschalten soll. Auch wenn man vielleicht darüber streiten kann, wer

den Startschuss zur Optogenetik gab: *Chlamydomonas* lieferte jedenfalls die Werkzeuge für den Durchbruch der Optogenetik in den Folgejahren. Als man schließlich wusste, wonach man suchen musste, tauchten etliche weitere Kanalrhodopsine auf, sowohl in *Chlamydomonas* als auch in anderen Mikroorganismen. Je nach dem, auf welche Ionen das jeweilige Kanalrhodopsin reagiert, kommt es zu einer Depolarisierung oder Hyperpolarisierung des Membranpotentials. In Membranen von Nervenzellen eingebaut, lösen Kanalrhodopsine nach einem Lichtreiz Aktionspotentiale aus oder hemmen durch Hyperpolarisierung die Neuronenaktivität.

Einfache Aktivierung mit Licht

„Die Idee war immer, dass man ausgewählte Zellen möglichst nicht-invasiv von außen durch Licht aktivieren oder hemmen kann“, blickt Alexander Gottschalk auf die Anfänge der Optogenetik zurück. „Mit dem Kanalrhodopsin ist das Feld dann ziemlich explo-

diert, weil es so einfach anwendbar ist.“ Auch Gottschalk zählt zu den Optogenetik-Pionieren der Nullerjahre. 2005 hatte seine Gruppe zusammen mit Georg Nagel und Ernst Bamberg Channelrhodopsin-2 aus *Chlamydomonas* in erregbare Zellen, etwa Muskelzellen und Neuronen, des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* eingebaut. Mit Licht konnte die Gruppe danach spezifische Verhaltensmuster in den Würmern auslösen (*Curr. Biol.* 15(24): 2279-84).

Der wesentliche Vorteil optogenetischer Werkzeuge liegt auf der Hand: Es sind Proteine, deren Baupläne sich einfach in DNA integrieren lassen. „Die Proteine sind recht klein, und man kann ihre cDNA daher auch in virale Vektoren verpacken“, fährt Gottschalk fort. „Beim Säugetier braucht man auch keinen Co-faktor, denn dort ist Retinal reichlich vorhanden. Im Fadenwurm müssen wir Retinal zwar mit der Nahrung zugeben, aber auch das lässt sich gut umsetzen.“

Retinal (Vitamin A Aldehyd) ist der eigentliche Chromophor, der zum Einfangen der Photonen notwendig ist. Manch einer erinnert sich

vielleicht noch an Omas Ratschlag, reichlich Möhren zu essen, um gut sehen zu können. Die exakte Wellenlänge, auf die ein Retinal-tragendes Protein anspricht, hängt aber auch von der Aminosäurefolge ab. So werden unsere Zapfen und die verschiedenen Arten von Stäbchen durch unterschiedliche Wellenlängen maximal angeregt. Nur deshalb können wir Farben sehen, obwohl in allen Rhodopsinen das gleiche Retinal steckt.

„In den folgenden Jahren hat man dann immer neue Varianten von Kanalrhodopsinen gefunden, die auf andere Farben reagieren oder andere Ionenleitfähigkeiten haben“, so Gottschalk. Neben Membran-Kanälen tauchten weitere, meist mikrobielle, licht-sensitive Proteine auf, die teilweise auch enzymatische Aktivitäten aufweisen.

Allgemein setzt sich ein optogenetisches Werkzeug aus den drei Komponenten Aktuator-Protein, Chromophor und Promotor zusammen. Der Aktuator hat eine bestimmte Aktivität, zum Beispiel als Ionenkanal, der Chromophor bindet an den Aktuator. Im Säuger verwendet man meist Retinal als Chromophor, weil es ohnehin in den Zellen und auch im Gehirn vorkommt. Doch auch andere Fluorophore wie zum Beispiel Flavin sind in der optogenetischen Trickkiste enthalten. Der Promotor wird vor die DNA-Sequenz des Aktuators platziert – er bestimmt, in welchen Geweben, Zellen oder Neuronen-Populationen der Aktuator auftaucht.

Die Wahl des Promotors ist besonders ausschlaggebend, wenn man den Laserstrahl zur

Anregung des lichtempfindlichen Proteins nicht auf einzelne Regionen oder Zellen richten kann. „*C. elegans* hat nur 302 Nervenzellen“, nennt Gottschalk ein Beispiel aus dem eigenen Labor. „Das bedeutet, dass einzelne Zellen auch profunde Auswirkungen auf das Verhalten haben können.“ Allerdings kann man den Ort der Expression im Wurm sehr genau festlegen. „Marius Seidenthal hat hier bei uns zum Beispiel ein Protein in einem einzelnen Neuron exprimiert.“

Promotor ist entscheidend

Komplizierter ist die Sache in der Maus. Im Gegensatz zum Wurm ist der Nager nicht transparent und man muss sich zunächst physisch Zugang zum Gehirn verschaffen. Mit einem optischen Kabel lässt sich der Lichtreiz auf eine ausgewählte Position lenken – welche Neuronen dort aktiviert werden, hängt von der Wahl des Promotors ab. „Das aktuell nicht immer vorhandene Wissen darüber, welche Promotoren für welche Zelltypen spezifisch sind, schränkt dies jedoch ein“, erläutert Gottschalk. „Hier muss man erst durch RNA-Sequenzierung und Transkriptom-Analysen genauer charakterisieren, welche Protein-Ensembles die einzelnen Zellen exprimieren.“

Gottschalk leitet die Arbeitsgruppe Molekulare Zellbiologie und Neurobiologie an der Universität Frankfurt a. M. und arbeitet mit seinem Team daran, die optogenetischen Werkzeuge an neue Techniken anzupassen. „Unsere Tools sollen aber nicht in der Bibliothek ver-

stauben. Wir möchten eine gute Qualität erreichen, die Tools sollen aber auch leicht anzuwenden sein“, betont er.

Wenn Gottschalk von den aktuellen Projekten aus seinem Labor berichtet, nennt er immer wieder einzelne Doktoranden seines Teams, die offenbar viel eigene Kreativität einbringen. So arbeitet zum Beispiel Marius Seidenthal an einem Reportersystem zum Vesikel-Recycling, ein *bioRxiv*-Manuskript dazu ist im vergangenen Dezember erschienen (*bioRxiv* Doi: 10/jtq2). Seidenthal hat in *C. elegans* ein pH-sensitives Fluoreszenzprotein mit dem synaptischen Vesikelprotein Synaptogyrin fusioniert – Synaptogyrin sitzt in der Vesikelmembran, in saurer Umgebung ist die Fluoreszenz unterdrückt. Verschmelzen die Vesikel mit der Synapsenmembran, steigt der pH und damit auch die Fluoreszenz.

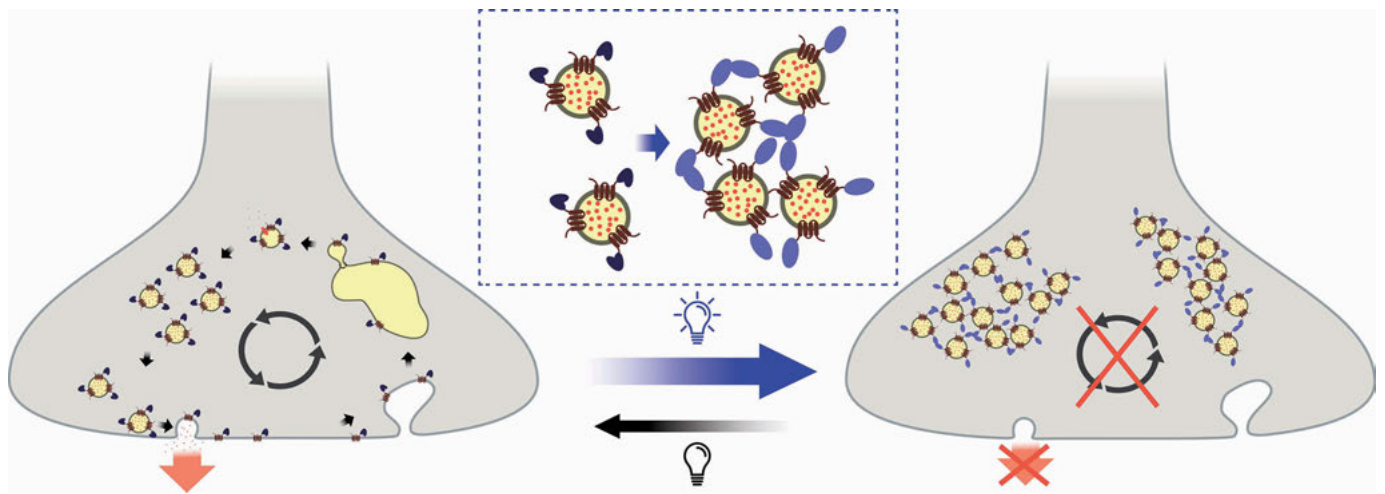
Das Ganze funktioniert auch in Kombination mit einem optogenetischen Schalter, der die Neuronen aktiviert. Dabei dürfen sich die Wellenlängen zur Anregung des Vesikel-Reporters und die des lichtgesteuerten Schalters nicht ins Gehege kommen. „In Zellkultur ging das schon vor ein paar Jahren, aber in einem ganzen Organismus wurde das vorher noch nicht gezeigt“, freut sich Seidenthal.

Mit seiner Technik kann man in *C. elegans* beobachten, wie die Vesikel nach der Erregung recycelt werden, was sich durch einen Rückgang der Fluoreszenz bemerkbar macht. Das Reporter-System nennt sich pOpsicle – für pH-sensitive Optogenetic reporter of vesicle recycling.



Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ist einer der beliebtesten Modellorganismen in der Optogenetik. Marius Seidenthal etablierte in ihm ein optogenetisches Reportersystem, mit dem man das Recycling von Vesikeln beobachten kann.

Foto: Etienne Dötsch



Schema des Optogenetic Synaptic Vesicle Clusterings, das Dennis Vettkötter mit seinen Kollegen und Kolleginnen entwickelte. Bei blauem Licht bildet das mit Synaptogyrin verknüpfte, lichtinduzierbare Cry2 Homo-Oligomere. Die Vesikel lagern sich hierdurch zu Clustern zusammen und können nicht weiterverarbeitet werden, wodurch die Signalweiterleitung unterbrochen wird.

Illustr.: Gruppe Gottschalk

Auch Gottschalks Doktorand Dennis Vettkötter hat sich Vesikeln verschrieben. Er fusionierte Synaptogyrin mit dem lichtinduzierbaren Cryptochrom 2 (Cry2) aus *Arabidopsis thaliana*. Cry2 bildet im Blaulicht Homo-Oligomere. Durch die Kombination mit Synaptogyrin „clustern“ die Vesikel und können nicht mehr weiterprozessiert werden. Das Neuron wird vorübergehend stillgelegt. Auch für dieses Werkzeug namens „optogenetic Synaptic vesicle Clustering“ gibt es ein einprägsames Akronym: optoSynC (*Nat. Commun.* 13(1): 7827).

„Unser Tool lässt die Cryptochrom-Vesikel sehr schnell clustern, sodass wir innerhalb von Sekunden ein biologisches Feedback erhalten“, erklärt Vettkötter. „Sobald die synaptische Transmission blockiert ist, stoppt das Schwimmverhalten der Würmer.“

Vettkötter sieht in optoSynC eine Möglichkeit, die einzelnen Schritte im Vesikel-Zyklus genauer zu studieren. „Wir können uns als Nächstes die Schritte genauer anschauen, die die Vesikel durchlaufen müssen, um von einer Stelle zur nächsten zu gelangen“, erklärt er. Anhand von elektronenmikroskopischen Aufnahmen hat das Team verifiziert, dass die Vesikel tatsächlich aneinander haften bleiben, nachdem sie mit Blaulicht beleuchtet wurden.

Herausfordernd wird die Optogenetik, wenn man mehrere Aktuatoren miteinander kombinieren möchte. „Viele davon sind Rhodopsine, und die reagieren auf ein breites Lichtspektrum“, erklärt Gottschalk. Zwar kann man monochromatisches Licht zum Anregen generieren, und jedes Rhodopsin hat auch eine Wellenlänge, auf die es besonders gut anspricht. Dieses Maximum ist aber kein scharfer Peak. Gottschalk hierzu: „Dadurch wird ein Multiplexing schwierig. Zum Beispiel reagiert das Kanalrhodopsin Chrimson besonders gut auf rötliches Licht, ist aber auch im kürzerwelligen noch leicht anregbar.“ Verschiedene Aktuatoren in einer Zelle sollten also möglichst enge Spektren haben.

Gottschalks Team konstruierte einen optogenetischen Schalter, mit dem man Neuronen wahlweise de- und hyperpolarisieren kann. Für die Depolarisierung ist in diesem Setting Chrimson zuständig, das auf oranges Licht anspricht. Die Hyperpolarisation übernimmt eine Variante des Kanarhodopsins ACR2, die sich mit blauem Licht anregen lässt. Die Gruppe holte aber noch den Spannungssensor QuasAr2 als dritten Spieler mit ins Boot, dessen Fluoreszenz mit dem Membranpotential korreliert. QuasAr2 selbst ist nicht aktiv, gibt aber eine Rückmeldung darüber, wie die Zelle gerade polarisiert ist.

Vollständige Kontrolle

Amelie Bergs, ebenfalls Doktorandin bei Gottschalk, erläutert die Motivation hinter dem Projekt: „Oft ist es in der Optogenetik ja so, dass man lediglich eine Störung in einem System erzielt. Wir wollten aber wirklich Kontrolle über ein Neuron haben, so wie man es aus der klassischen Elektrophysiologie kennt. Mit dem Unterschied, dass unsere Spannungsklemme rein optisch funktioniert.“

Bergs testete das System in *C. elegans* und brauchte einige Zeit, bis alles funktionierte. „In der Theorie schien das leicht machbar, aber die Expression der einzelnen unabhängigen Tools klappte erstmal nicht so, wie wir uns das vorgestellt hatten“. Daher suchte Bergs nach einer Möglichkeit, beide Aktuatoren zuverlässig im Verhältnis eins zu eins zu exprimieren. Sie löste das Problem mit einem Tandem-Protein namens BiPOLES. „BiPOLES wurde in einer Kollaboration von Johannes Vierock und Silvia Rodriguez-Rozada unter Federführung von Simon Wiegert entwickelt“, ergänzt Gottschalk (*Nat. Commun.* 12(1): 4527).

Bergs et al. bezeichnen ihr System als Optogenetic Voltage-Clamp (OVC), auf *bioRxiv* kann man bereits eine Vorabfassung des Papers lesen, das bald auch in einem Peer-Review-Journal erscheinen soll (*bioRxiv Doi: 10/jtq2*). „Das Ganze funktioniert über eine Feedback-Kontrolle“, so Bergs. Man kann einen Soll-Wert für die Fluoreszenz des Spannungssensors QuasAr2 einstellen. Ein Monochromator reagiert entsprechend automatisch und schaltet bei Bedarf zwischen blauem und orangem Licht hin und her. Das Licht steuert entweder Chrimson oder ACR2 an, um das Membranpotential auf dem voreingestellten Wert zu halten. Genaueres zur OVC können Sie in einem „Neulich-an-der-Bench“-Artikel in der nächsten *Laborjournal*-Ausgabe lesen.

Die Überlappung in den Anregungsfrequenzen war aber zunächst ein Stolperstein. Zwar vertrugen sich die beiden optogenetischen Aktuatoren, nachdem sie ins Tandem-Protein BiPOLES integriert waren. Die Anregungswellenlänge für QuasAr2 schaltete aber auch Chrimson ein. „Da haben wir uns einen Trick ausgedacht“, berichtet Bergs. „Wir haben eine Software geschrieben, um eine Ausgleichswellenlänge einzustrahlen, die den Effekt auf Chrimson kompensiert.“ In dem Maße, wie das Anregungslicht zum Auslesen der QuasAr2-Fluoreszenz auch den Depolarisierer Chrimson anspricht, öffnet blaues Licht den hyperpolarisierenden Kanal ACR2.

Die Optogenetik ist aber längst nicht mehr nur auf die Neurobiologie beschränkt. „Es geht nicht nur um Aktionspotentiale“, betont Gottschalk, der das Schwerpunktprogramm der DFG zur Optogenetik leitet (*spp1926.de*). Beteiligt daran sind neben vielen anderen auch die Gruppen von Andreas Möglich von der Universität Bayreuth und Günter Mayer von der Universität Bonn mit einem gemeinsamen Projekt: Die beiden verwenden optogenetische Elemente, um die Regulation von RNA zu beeinflussen – sie sprechen daher auch von Optoribogenetik.

Möglich's Labor widmet sich sensorischen Fotorezeptoren, Mayers Gruppe ist spezialisiert auf Nukleinsäuren und Aptamer-Technologie.

en. Aptamere sind einzelsträngige Nukleinsäure-Stücke mit spezifischen Bindeeigenschaften zu anderen Molekülen. Sie sind gewissermaßen das Basen-Pendant zu Antikörpern. Für ihre gemeinsamen optoribogenetischen Projekte nutzen die beiden Gruppen Proteine mit LOV-Domäne (Light-Oxygen-Voltage) mit Flavin als Chromophor. Der LOV-Rezeptor PAL aus dem Actinobakterium *Nakamurella multipartita* hat sich dabei als hilfreiches Tool herausgestellt.

Neben LOV besitzt PAL eine sogenannte ANTAR-Domäne. „Die war bereits aus anderen Proteinen als Domäne beschrieben, die mit RNA interagiert“, erklärt Möglich. Mit diesem Wissen machte sich Mayers Gruppe damals auf die Suche nach RNA-Aptameren, die an PAL binden können – den natürlichen Bindungspartner kannte man noch nicht. In einer astronomisch hohen Anzahl zufällig erzeugter kurzer Nukleinsäuren suchten die Bonner nach Bindungspartnern für die PAL-Domäne und selektierten in mehreren Durchläufen mit dem sogenannten SELEX-Verfahren die jeweils besten aus (siehe hierzu auch den Journal-Club-Artikel „Zuwachs im Werkzeugkasten“ in *LJ* 10/2019 oder auf unserer Website).

Drei Aptamere blieben am Ende übrig, die gemeinsam mit PAL vielseitig nutzbar sind. „Diese Motive sind mit weniger als zwanzig Nukleotiden sehr klein. Das ermöglicht natürlich den Einbau in viele verschiedene RNA-Kontexte“, freut sich Möglich. „Was wir ursprünglich demonstriert hatten, war der Einbau dieser Aptamere am 5'-Ende von mRNAs“, blickt Möglich zurück auf das Jahr 2019 (*Nat. Chem. Biol.* 15(11): 1085-92). Das System funktioniert sowohl in eukaryotischen als auch in bakteriellen Zellen. Dazu wählt man ein Gen aus, dessen Translation man auf mRNA-Ebene per Lichtsignal abschalten möchte, und platziert dort die Aptamer-Sequenz. Ebenso muss natürlich PAL in den Zellen exprimiert sein, die man ansprechen möchte.

Blockierte Translation

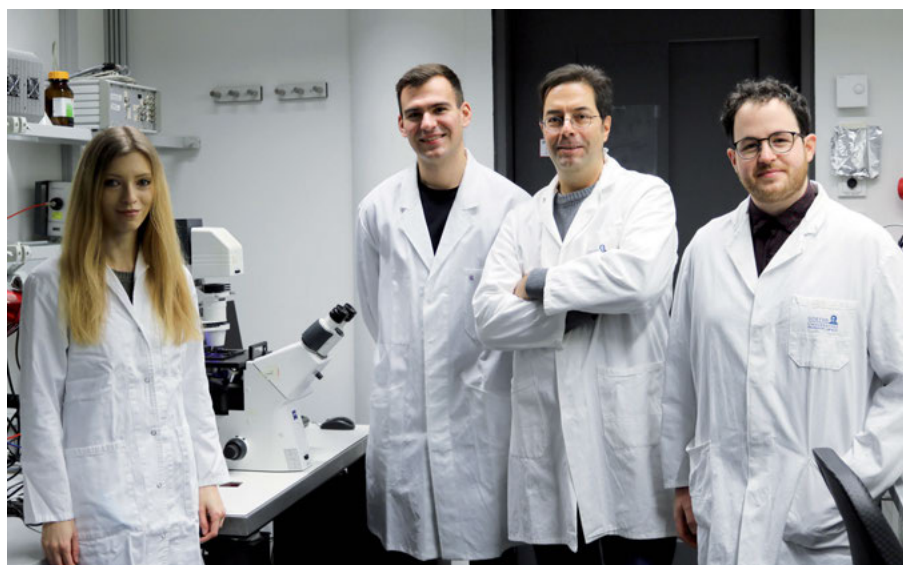
Durch Blaulicht aktiviert, bindet PAL das Aptamer und blockiert die Translation der mRNA am Ribosom. Man kann aber auch den umgekehrten Weg einschlagen, bei dem die Translation erst durch Blaulicht ermöglicht wird. „Mithilfe von RNA-Logik und Antisense-RNA kann man den Output sehr leicht invertieren“, erläutert Möglich. Dabei ist das Aptamer nicht in die mRNA integriert, sondern in eine zur mRNA komplementäre Antisense-Sequenz eingebettet, die das Übersetzen der mRNA verhindert. „Das ist der Zustand im Dunkeln“, so Möglich. „Im Licht wird die blockierende RNA vom PAL-Protein gebunden und dadurch entfernt. So können wir mit

Licht die Expression aktivieren.“ Ihre Ergebnisse zur Kontrolle der mRNA-Translation in Bakterien mit Licht haben die beiden Teams vergangenes Jahr vorgestellt (*ACS Synth. Biol.* 11(10): 3482-92).

Der Fantasie scheinen dabei kaum Grenzen gesetzt. Mayer erläutert, dass man sich ja nicht unbedingt auf mRNA beschränken müsse – mittels PAL ließe sich die Stabilität aller möglichen RNA-Moleküle manipulieren. „Man kann sogenannte Aptazyme in die RNA einbauen, das sind Ribozyme mit einer Self-Cleaving-Aktivität.“ Eine selbstschneidende RNA ist für sich genommen noch kein neues Tool. „Aber wenn Sie auch das Aptamer als Liganden für PAL zugeben, können Sie durch Licht die Stabilität der RNA steuern“, ergänzt Mayer. Schaltet man das Licht ein, bindet PAL an das Aptazym und verhindert das Zerschneiden der RNA. Auf einer mRNA würde man ein

den. Andererseits betreiben Entwickler mehr oder weniger gezieltes Engineering durch Austausch einzelner Aminosäuren in den bereits bekannten Proteinen.

Warum aber braucht es noch weitere Kanalrhodopsine im Werkzeugkasten, wenn dieser bereits etliche Schalter sowohl zum Erregen als auch zum Hemmen von Nervenzellen enthält? Bisher habe man zum Inhibieren vor allem mit Chlorid-leitenden Kanalrhodopsinen gearbeitet, erklärt Hegemann. „Nun sind Chlorid-Konzentrationen nicht sehr stabil, und in embryonalen Zellen sind die Chlorid-Konzentrationen in der Zelle hoch. Da würde das Chlorid dann auslaufen und die Zellen depolarisieren.“ Kalium sei das bessere und physiologischere Ion, um Neuronen zu inhibieren. „Deswegen war es gut, dass wir kürzlich ein Kalium-selektives Kanalrhodopsin produziert haben, das gut funktioniert.“



Entwickeln raffinierte optogenetische Werkzeuge: Amelie Bergs, Marius Seidenthal, Alexander Gottschalk und Dennis Vettkötter

Foto: Eva Dunkel

derartiges Aptazym am 3'-Ende einfügen. Ohne Licht hingegen liegt das Aptazym frei und zerschneidet die mRNA. Hierdurch löst sich der Poly-A-Schwanz auf und die mRNA wird rasch abgebaut.

Wer nun glaubt, zu den eingangs erwähnten Kanalrhodopsinen sei bereits alles erzählt, wird überrascht sein, wenn er oder sie auf die aktuellen Publikationen des Optogenetik-Pioniers Peter Hegemann schaut. Vergangenes Jahr beschrieb seine Arbeitsgruppe Experimentelle Biophysik an der Humboldt-Universität Berlin Kanalrhodopsine, die selektiv auf Calcium reagieren (*Nat. Commun.* 13(1):7844) sowie Kalium-spezifisches Kanalrhodopsin (*Sci. Adv.* 8(49): eadd7729). Einerseits hält die Natur nach wie vor jede Menge lichtsensitiver Proteine bereit, die nur darauf warten, in den metagenomischen Datensätzen entdeckt zu wer-

Die Kanalrhodopsine der Grünalgen haben es inzwischen sogar bis ins menschliche Auge geschafft. Mithilfe eines viralen Vektors integrierte Botond Roskas Gruppe an der Universität Basel vor zwei Jahren eine Chrimson-Variante in das Sehorgan eines erblindeten Patienten. Dieser war zuvor an Retinopathia pigmentosa erkrankt und kann inzwischen wieder Objekte grob erkennen. Allerdings benötigt er dazu eine spezielle Brille, die Veränderungen der Lichtintensität aus der Umgebung detektiert und dann als gezielte Lichtpulse auf die Retina projiziert (*Nat. Med.* 27(7):1223-29).

Auch für mögliche therapeutische Anwendungen liefert die Optogenetik also reichlich Inspiration und die nötigen Werkzeuge. Doch das wäre einen eigenen Beitrag wert.

Mario Rembold



NEULICH AN DER BENCH (218): ALPHAFOLD2-NACHFOLGER

Peptidmechanik lernende Proteinsprachmodelle

Im Kielwasser von AlphaFold2 jagt gegenwärtig ein Programm zur Vorhersage von Proteinstrukturen das nächste. Was müssen sie mitbringen, um auch die Mechanismen der Proteinfaltung zu enträtseln?

Eine Welle von Maschinenlern-Programmen zur Strukturvorhersage von Proteinen war beinahe zu erwarten gewesen. Schließlich hatte AlphaFold2 (AF2) vor zwei Jahren im Critical-Assessment-of-Structure-Prediction (CASP)-Wettbewerb alle Arbeitsgruppen der Welt deklassiert. Die besten 95 Prozent seiner Voraussagen wichen von experimentellen Vergleichsstrukturen im Mittel nur um 0,96 Å ab. Seine Vorhersage-Genauigkeit lag damit innerhalb der Fehlertoleranz experimenteller Methoden. Ohne Übertreibung verursachte das Forschungsteam DeepMind als Mastermind von AlphaFold2 einen Paradigmenwechsel in der Strukturbiologie.

Einmal anhand der experimentell ermittelten Strukturdatensätze der Proteindatenbank (PDB) trainiert, extrahiert AF2 aus multiplen Sequenz-Alignments (MSA) homologer Proteine die Raumdistanzen evolutionär korrelierter Aminosäurepaare. Neu ist diese Idee nicht. Das Konzept, evolutionäre Information von Proteinfamilien mit maschineller Strukturvorhersage zu verknüpfen, hatte Burkhard Rost bereits vor dreißig Jahren im Rahmen seiner Promotion am EMBL Heidelberg eingeführt (*J. Mol. Biol.* 232 (2): 584-99). Doch erst seit wenigen Jahren existieren die Algorithmen, Datenmengen und vor allem Computerhardware, die nötig sind, diesen Ansatz auch erfolgreich umzusetzen.

Revolutionär ist AlphaFold2s Ende-zu-Ende-System, das all diese Information nutzt. Details hierzu erläutert ein „Neulich-an-der-Bench“-Artikel in *Laborjournal* 10/2021 ab Seite 66. In *LJ* 4/2022 erfahren Sie ab Seite 46, wie Sie Proteinstrukturen mittels ColabFold auf Ihrem eigenen Laptop vorhersagen können. (Alle Ausgaben finden sich unter laborjournal-archiv.de/epaper/).

Existiert ein phylogenetisch abwechslungsreiches MSA aus mindestens dreißig Vergleichssequenzen, sind AlphaFold2 und sein Schwesterprogramm RoseTTAFold gegenwärtig der Goldstandard der Strukturanalyse. Gleichzeitig sind MSAs aber ihre Achil-



Illustr.: Gruppe Rost

lesfersen. Denn zum einen müssen MSAs für jede Eingabesequenz neu erstellt und riesige Sequenzdatenbanken entsprechend durchsucht werden. Das dauert. Zum anderen: Was ist, wenn keine koevolutionären Vergleichssequenzen existieren?

Verrauschte Alignments

So fehlen manchen Proteinen Sequenz- und Strukturhomologe. Das betrifft ein Fünftel der bekannten metagenomischen Sequenzen sowie ein Zehntel aller eukaryotischen und viralen Polypeptide. Außerdem evolvieren manche Proteinabschnitte so schnell, etwa die Komplementaritätsbestimmenden Regionen (CDR) von Antikörpern, dass nur verrauschte MSAs existieren. Als Folge arbeiten MSA-basierte Algorithmen unzuverlässig. Doch gerade in diesen verwaisten und hochvariablen Proteinen verbergen sich vermutlich

die interessantesten Neuigkeiten für Biotechnologie und Gesundheitswesen.

Etlliche Nachfolgeprogramme springen in diese Lücke und wollen die Abhängigkeit von koevolutionären Mustern gänzlich überwinden. Schließlich ist jegliche Information für die korrekte dreidimensionale Faltung eines Proteins in der Primärsequenz enthalten. Die bekanntesten Nachfolger von AF2 heißen ESMFold ([bioRxiv. doi.org/gg635c](https://doi.org/gg635c)), IgFold ([bioRxiv. doi.org/gqc8rn](https://doi.org/gqc8rn)), HelixFold ([arXiv. doi.org/jshj](https://doi.org/jshj)), OmegaFold ([bioRxiv. doi.org/jshm](https://doi.org/jshm)) und EMBER3D ([bioRxiv. doi.org/jshk](https://doi.org/jshk)). Alle haben eines gemein: Sie wenden Ideen an, die ursprünglich für die Prozessierung natürlicher Sprache entwickelt wurden.

Warum Sprachmodelle die Zukunft des Proteindesigns darstellen, erklärt Birte Höcker von der Uni Bayreuth auf *Laborjournal* online im Artikel „Excuse me, do you speak Protein?“ (laborjournal.de/editorials/2476.php).

Der Punkt ist, dass Aminosäurereste Sekundär-Strukturelemente formen, die sich zu Proteindomänen mit einer Funktion verbinden. Das ist nichts anderes als Buchstaben, die Worte formen, um Sätze mit einer Aussage zu bilden. Entsprechend ist es für ein neuronales Netzwerk unerheblich, ob es ein Semantikverständnis aus einem phonetischen oder einem chemischen Alphabet extrahiert.

Burkhard Rost, der seit 2009 den Lehrstuhl für Bioinformatik an der Technischen Universität München inne hat, fasst den Knackpunkt zusammen: „Proteinsprachmodelle erlernen nicht die gemittelten Eigenschaften von Proteinfamilien, sondern letztendlich die Physik hinter dem, was einzelnen Proteinsequenzen Bedeutung verleiht.“ Dafür stellen Sprachmodelle Peptidsequenzen als sogenannte Wort-einbettungen dar. Ihr Vorteil: Abstände im Einbettungsraum korrelieren nicht nur mit Sequenzeigenschaften, sondern auch mit Peptiddynamik. Sprachmodelle erlernen also mehr als nur statische Strukturinformation. Im Vorhersagefall benötigen sie dann nur Primärsequenzen und brauchen Sequenzdatenbanken nicht länger nach koevolutionären Mustern zu durchforsten.

Intensives Training

Natürlich müssen auch Proteinsprachmodelle exzessiv trainiert werden. Rost setzt das in Relation: „Für das Training von AlphaFold2 griff DeepMind auf mittlerweile 200.000 Strukturdatensätze der Proteindatenbank zurück. Im Vorhersagefall stehen ihm dann bei großen Proteinfamilien bis zu 10.000 MSA-Sequenzen zur Verfügung. Doch diese Zahlen sind winzig im Vergleich zum exponentiell wachsenden Datenschatz an bekannten Proteinsequenzen, anhand derer Sprachmodelle trainieren.“ So verfügt die Big Fantastic Database (BFD) von Martin Steinegger, seines Zeichens Koautor von AlphaFold2 und EMBER3D, über 2,5 Milliarden metagenomische Proteinsequenzen (*bfd.mmseqs.com*). „Erst mit derartig riesigen Trainingsdatensätzen machen Sprachmodelle einen Sprung in ihrer Vorhersage-Genauigkeit“, betont Rost. Warum auch AlphaFold2 nicht ohne die BFD auskommt, erklärt Martin Steinegger in einem Interview in *LJ* 10/2021 ab Seite 70.

Ihre Unabhängigkeit von MSAs bedeutet für Sprachmodelle vor allem eines: Schnelligkeit. So arbeitet ESMFold des US-Technologieunternehmens Meta, das auf 15 Milliarden Netzwerkparameter zurückgreifen kann, zwar weniger genau als DeepMinds AlphaFold2, das nur 93 Millionen Neuronen aufweist – das Programm ist dafür aber bis zu sechzigmal schneller. AF2 hatte bis Juli 2022 bereits 220 Millionen Strukturvorhersagen für das humane Proteom sowie für die Proteome von 47 Modellor-

ganismen getroffen (*alphafold.ebi.ac.uk*). ESMFold vergrößerte diese Anzahl im November 2022 mit einem Schlag um weitere 617 Millionen Strukturmodelle für metagenomische Proteine. Benötigte AF2 noch Monate, brauchte ESMFold nur zwei Wochen für alle Vorhersagen – zugegebenermaßen auch dank Metas Rechenkapazitäten. 225 Millionen Strukturmodellen bescheinigt ESMFold sogar hohe Zuverlässigkeit. Außerdem ähneln zehn Prozent seiner Strukturmodelle keinen bekannten Proteinen aus der Proteindatenbank. Wie schon AF2, kaut ESMFold also nicht nur Trainingsdatensätze durch, sondern dringt weiter in unbekannte Regionen der Proteinlandschaft vor.

Burkhard Rost begeistert vor allem der ESM Metagenomic Atlas (*esmatlas.com*): „Die Art und Weise, wie die 600 Millionen Strukturmodelle gruppiert und visualisiert sind, ist originell und atemberaubend. Es macht einfach Spaß, darin zu surfen.“ Darüber hinaus erlaubt die Benutzeroberfläche, eigene Proteine mit bis zu 400 Aminosäureresten Länge ohne Anmeldung binnen Sekunden zu falten. Wartezeiten hat ESMFold abgeschafft.

Endlich ist die Tür aufgestoßen, hinter der Anfinnsens Dogma der Proteinfaltung darauf wartet, gelöst zu werden. Noch rekapitulieren aber auch Sprachmodelle natürliche Faltungswege nicht. Die derzeit entscheidende Frage lautet: Können sie die physikochemischen Gesetzmäßigkeiten erlernen, nach denen sich funktionelle Proteine falten?

Ein erster Schritt in diese Richtung besteht für Rosts Arbeitsgruppe an der TU München darin, neuronale Netzwerke empfindlicher für konformationelle Dynamik zu machen. Schon rein konzeptionell funktioniert das mit AlphaFold2 nicht, da es MSAs und somit Durchschnittswerte von Proteinfamilien durch sein Netzwerk propagiert. „Anders EMBER3D“, erklärt Rost: „Wir haben es explizit darauf trainiert, nicht Familien-Mittelwerte, sondern die für einzelne Proteine spezifischen Eigenschaften zu erlernen.“ So nebenher ging das nicht, sagt Rost: „Um unser Sprachmodell ProtT5 zu trainieren, haben wir mehr Rechenzeit verbraucht als im Rest meiner dreißigjährigen Forschungskarriere.“

Entsprechend gespannt waren die Münchner Bioinformatiker auf den Tag der Wahrheit, als sie anhand von IDDT- und TM-Werten verglichen, wie gut EMBER3Ds Strukturmodelle gegenüber den von anderen neuronalen Netzwerken vorhergesagten Modellen abschneiden. Während der lokale Distanzdifferenztest (IDDT) die Ungewissheit in der relativen Position und Orientierung jedes einzelnen Aminosäurerests im Vergleich zu experimentellen Referenzstrukturen kalkuliert, ist der Template-Modelling (TM)-Wert ein Maß für die globale Ähnlichkeit von Protein-Topologien. IDDT-

neoFroxx
Für ein grüneres Labor

Gemeinsam
LEBEN wir Chemie!

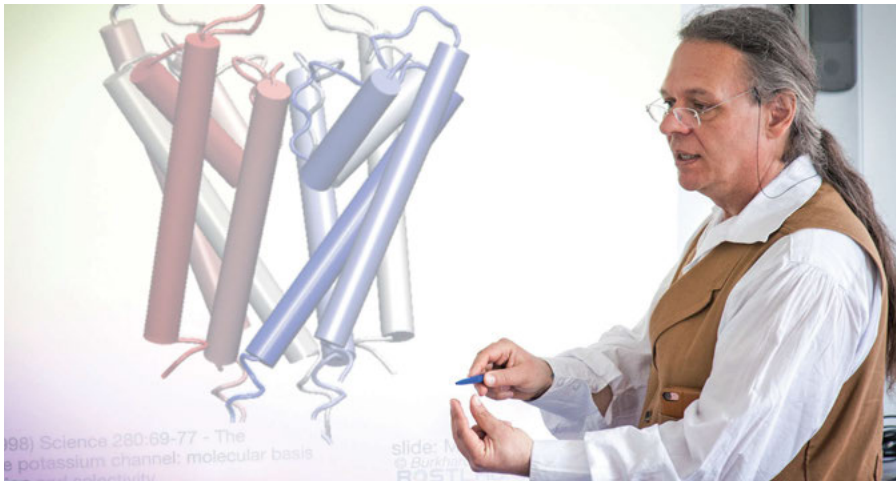


„Als Teil des neoFroxx-Teams bin ich stolz, unseren Kunden eine breite Palette an hochwertigen (Bio)Chemikalien anzubieten. Durch unsere Erfahrung und starke Partnernetzwerke können wir individuelle Bedürfnisse erfüllen und schnell auf Veränderungen am Markt reagieren.“

Evelin Adt-Träutlein,
Area Sales Managerin bei neoFroxx
- berät Sie gerne, insbesondere
bei Fragen zur Zellkultur!



www.neofroxx.com



Seit dreißig Jahren hat sich Burkhard Rosts Team einem Thema verschrieben: Die Struktur und Funktion von Proteinen mithilfe neuronaler Netze vorherzusagen. Foto: TUM/ediundsepp

und TM-Werte geben also an, wie vertrauenswürdig Vorhersagen sind. Das Resultat ihres Vergleichs: AlphaFold2 übertrifft EMBER3D bei weitem. Wenn MSAs zur Verfügung stehen, sind beide Gütemaße für AF2 im Durchschnitt beinahe doppelt so hoch.

Fehlt hingegen die koevolutionäre Information, kann AF2 nicht länger mithalten. Ist EMBER3D also das neue Maß der Dinge, wenn keine MSAs existieren? Nein. Das derzeit genaueste Sprachmodell scheint das am MIT in Cambridge entwickelte OmegaFold zu sein (github.com/HeliXonProtein/OmegaFold). Ganz ohne koevolutionäre Information arbeitet es im Durchschnitt ebenso akkurat wie AlphaFold2. Für Antikörper sowie Proteine ohne Sequenz- und Strukturhomologe übertrifft es den Goldstandard sogar. Da OmegaFold nicht von MSAs abhängt, arbeitet es außerdem schneller. Für eine 250-Reste-Sequenz benötigt es nur acht Sekunden – im Gegensatz zu 230 Sekunden von AF2. Bei 500 Resten ist es noch fünfzehnmal, bei 1.000 Resten noch siebenmal schneller als AF2 ([bioRxiv. doi.org/jshk](https://doi.org/jshk)).

Schlank und schnell

Und dennoch ist das der Moment, an dem EMBER3D glänzen kann. Denn bezüglich der Geschwindigkeit deklassiert es sämtliche Mitbewerber um mehrere Größenordnungen. Die Rückgrat-Koordinaten und zwischenatomaren Abstände eines 400-Reste-Proteins sagt EMBER3D binnen 0,3 Sekunden voraus, und zwar auf handelsüblichen Laptops. Auf Server-Hardware benötigt es für 700-Reste-Proteine eine Sekunde. Eine Vorhersage für 1.400-Reste-Proteine steht innerhalb von fünf Sekunden zur Verfügung. Was macht es so schnell? „Unsere schlanke Netzwerkarchitektur“, glaubt Rost. „Zwar greift EMBER3D auf 1,5 Milliarden Netzwerkparameter zurück, 99,7 Prozent davon machen aber unser Sprachmodell ProtT5 aus, während nur 4,7 Millionen Parameter im Vorhersagemodul stecken. Auch

hilft es, nur Rückgrat-Atome vorherzusagen, während OmegaFold auch Seitenketten prognostiziert.“

Doch ist es nicht egal, ob eine Strukturvorhersage in wenigen Hundert Millisekunden oder erst nach einer Sekunde vorliegt? Rost verneint: „Dank dieses Geschwindigkeitsvorteils können wir den Effekt von Sequenzvarianzen auf ein Strukturmodell in Echtzeit verfolgen und Proteinsequenzen instantan editieren. Echte Bedeutung erlangt all das dadurch, dass wir EMBER3Ds Strukturvorhersagen mit Daten zur Proteinfunktion korrelieren können.“

Dafür entwickelten Rosts Mitarbeiter Konstantin Weißerow und Michael Heinzinger ein Software-Werkzeug, das die konformationellen Möglichkeiten einer Polypeptid-Sequenz filmisch einfängt. Zuerst sagt EMBER3D Strukturmodelle für alle 19 möglichen Aminosäure-Substitutionen aller Sequenzpositionen voraus. Allein für ein 350-Reste-Protein sind das 6.650 Voraussagen. Mit AlphaFold2 kostete das übrigens Tage – mit EMBER3D vergehen nur Minuten. Dann generiert das Software-Tool drei Abbildungen für jede mögliche Mutante: (1) eine 2D-Distanzmatrix der Abstände aller Aminosäurereste zueinander, (2) die vorhergesagte 3D-Struktur des Proteinerückgrats und (3) eine 2D-Landkarte, die den Effekt der jeweiligen Punktmutation auf die Funktion des Proteins darstellt. Alle drei Abbildungen vereinigt es dann auf einer Seite und fügt alle individuellen Seiten zu einer Filmsequenz zusammen. Der finale Filmclip zeigt alle 19 Punktmutationen einer Sequenzposition pro Sekunde Wiedergabezeit. Rost nennt sie Protein-Mutations-Movies (PMM).

Aktuell arbeitet Rosts Team daran, nicht nur den Einfluss aller Einzelvarianten in PMMs zu visualisieren, sondern sogar den aller Paarvarianten. Mit AlphaFold2 ist das unmöglich. Es würde Jahrzehnte Rechenzeit kosten. Erst dank EMBER3Ds Geschwindigkeit sind auf leistungsstarken Laptops selbst Quintupel-Varianten für ausgewählte Reste realisierbar.

Der Clou der PMMs besteht natürlich in der Korrelation mit Funktionsdaten. Wie das funktioniert, veranschaulichten die Münchner Bioinformatiker in ihrem jüngsten PrePrint anhand von Deep-Mutational-Scanning (DMS)-Datensätzen ([bioRxiv. doi.org/jshk](https://doi.org/jshk)). DMS nutzt die Hochdurchsatz-Sequenzierung von DNA und korreliert die Genotypen einer Bibliothek von bis zu einer Million Punktmutanten eines einzelnen Proteins mit ihren Phänotypen, also beispielsweise verbleibender Enzymaktivität. Das Ergebnis sind 2D-Sequenz-Funktions-Diagramme, die die Auswirkungen jeglicher Einzelmutation auf die Proteinfunktion quantitativ beschreiben (*Nat. Methods.* 11: 801-7).

Punktmutationen besser im Blick

Für ihren Machbarkeitsnachweis ersetzten Weißerow und Heinzinger die Sequenzdaten durch vorhergesagte Strukturdaten und analysierten die 2D-Struktur-Funktions-Diagramme: Vorhersagen von AlphaFold2 und ESM-Fold korrelierten nur schwach mit DMS-Daten. OmegaFold schnitt sogar noch schlechter ab. Ganz anders EMBER3D: Selbst durchschnittliche Strukturmodelle sagten den Effekt von Punktmutationen auf die Proteinfunktion besser voraus als die beste AF2-Prognose. Warum? Erneut sieht Rost EMBER3Ds schlanke Netzwerkarchitektur von nur 4,7 Millionen Parametern als Grund: „Die Information über einzelne Sequenzveränderungen bleibt innerhalb unseres Netzwerks erhalten. Das macht EMBER3D im Gegensatz zu anderen AlphaFold-Nachfolgern sensitiver für Punktmutationen und ermöglicht uns einen quantitativen Blick auf den Zusammenhang von Proteindynamik und -funktion.“

Kompensieren EMBER3Ds Vorteile in Geschwindigkeit und Sensitivität somit seine mangelnde Genauigkeit? Das kommt auf die wissenschaftliche Fragestellung an. AlphaFold2 bleibt vorerst auf dem Thron der Strukturvorhersage, wenn abwechslungsreiche MSAs zur Verfügung stehen. Ist das nicht der Fall, ist OmegaFolds Sprachmodell wahrscheinlich das Netzwerk der Wahl, solange Genauigkeit als Maß aller Dinge gilt. Will man hingegen Proteinstrukturen vergleichen, etwa mit Foldseek (search.foldseek.com) den Konformationsraum eines Proteins mit Blick auf dessen Funktion abklopfen oder Faltungswege nachvollziehen, lohnt sich der Besuch auf GitHubs Website mit dem EMBER3D-Eintrag (github.com/kWeissenow/EMBER3D). Denn mit Sicherheit werden Studien zur Strukturdynamik von Proteinen, ihren Konformationsensembles und Energielandschaften die Zukunft der Strukturbiologie prägen. Rosts Arbeitsgruppe ist mit großen Schritten in diese Richtung unterwegs. *Henrik Müller*



Ich kenne da einen Trick...

Imaging-Pyramide

Mit ein paar 3D-gedruckten Teilen, einem Mini-Computer und etwas Geschick lässt sich eine Imaging-Box für Zeitraffer-Aufnahmen konstruieren.

Forschen heißt beobachten. Entsprechend groß ist in biowissenschaftlichen Laboren die Vielfalt an Monitoring-Geräten. Die Palette reicht von Kameras, Gel-Dokumentations-Systemen und Plattenlesegeräten bis zu Spektrometern. Für jeden Test oder Assay von einem Gerät zum anderen wechseln zu müssen, nervt aber nicht nur, sondern erhöht auch den Wartungsaufwand und kostet wertvollen Platz auf dem Labortisch.

Mithilfe sogenannter Digital-Imaging-Correlation (DIC)-Techniken und ein bisschen Automatisierung kommt man aber schon mit relativ wenig Aufwand an auswertbare Originaldaten heran. Aus einem Foto lässt sich schon allerhand herauslesen – eine automatisch aufgenommene Fotoserie liefert aber meist noch mehr Informationen.

Dreiteilige Pyramide

Mit diesen Überlegungen ging Alexander D. Edwards' Team an der University of Reading, UK, ans Werk und konstruierte ein automatisiertes Bildaufnahmegerät (*HardwareX* 12: e00377). Das Imaging-System hat die Form eines Pyramidenstumpfs mit einer rechteckigen Grundfläche von 19 x 14 Zentimetern und einer Höhe von 14 Zentimetern. Die Gruppe nennt es daher Pyramid Imaging Rig oder kurz PiRamid. Es besteht aus drei ineinander verschachtelten Gehäuseteilen, die mit dem 3D-Drucker gefertigt werden. Die aus schwarzer Polymilchsäure (PLA) gedruckten Komponenten werden überlappend zusammengesteckt.

Aufbau und Funktionsweise des englischen Imagers erinnern an ein minimalisiertes Gel-Doksystem in das Soft- und Hardware gleich mit integriert sind. Das Herzstück bildet ein Raspberry-Pi-Minicomputer, der an einer der Seitenflächen des Pyramiden-Mittelteils angedockt ist. Die auf den Boden der Pyramide gerichtete Kamera ist im Deckel des Pyramidenstumpfs untergebracht. Der 116 Millimeter lange und 86 Millimeter breite Probenstisch ist 95 Millimeter von der Kamera entfernt.

Unterhalb eines rechteckigen Ausschnitts des Tisches sind zwei an den Raspberry Pi angegeschlossene LED-Streifen angeordnet, die ei-

ne, weiße, drei Millimeter dicke Plexiglasplatte, die in den Ausschnitt integriert ist, von unten beleuchten. Die Platte verteilt das Licht der LEDs gleichmäßig auf dem Probenstisch.

Dass die Kamera im Deckel des Pyramidenstumpfs keine automatische Fokussierung hat, ist kein Beinbruch. Die Schärfe lässt sich mit einer Schraube von Hand einstellen. Die mittleren Probenareale liefern die besten Aufnahmen. Zu den Ecken hin sinkt die Auflösung etwas, sie ist aber dennoch mit durchschnittlich 70 bis 90 Mikrometern pro Pixel hoch genug, um beispielsweise feine Mikrokapillaren in Mikrofluidik-Geräten klar erkennen zu können.

Im derzeitigen Format sind mit dem PiRamid-System Aufnahmen von Proben in verschiedenen gängigen Größen möglich. In Stein gemeißelt sind die 3D-Druckanleitungen der Gruppe aber nicht. Vielmehr lassen sie Spielraum für individuelle Anpassungen, beispielsweise an andere Probenformate. Wer etwa mit der Probenfläche nicht auskommt, muss nur die Distanz zwischen Kamera und Probenstisch durch eine etwas höhere und breitere Pyramide verlängern.

Flexibel ist auch das Innenleben des PiRamid-Systems. Sind besonders hoch aufgelöste Aufnahmen gefragt, mit denen die V2-Kamera im Standarddesign überfordert wäre, lässt sich das Raspberry-Pi-Kameramodul gegen eine HQ-Kamera tauschen. Wer LED-Lampen mit definierter Wellenlänge verwendet, kann auch Fluoreszenz-basierte Analysen durchführen.

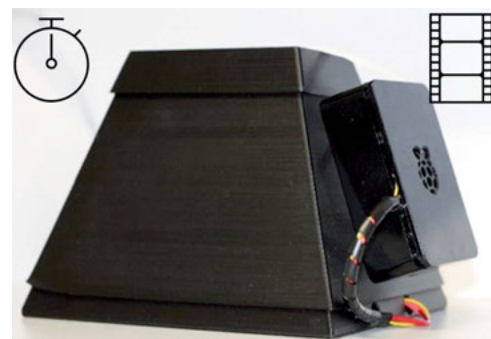
Automatische Aufnahmen

Die Probe platziert man direkt auf der Plexiglasplatte. Anschließend muss man nur noch die Kamera fokussieren. Prinzipiell sollte der Fokus aufgrund der Gerätemaße ungefähr passen, bei dickeren oder dünneren Proben muss man etwas nachjustieren.

Die Kamera lichtet die Objekte in Sekundenbruchteilen ab oder erstellt Zeitraffer-Aufnahmen. Ist man mit den ersten Aufnahmen zufrieden, kann der PiRamid bis zum nächsten Morgen oder zum Ende der Kaffeepause selbstständig Bilder knipsen. Die Bilddaten

legt er auf der SD-Karte des Raspberry-Pi-Computers ab.

Den Einsatzmöglichkeiten des PiRamid sind kaum Grenzen gesetzt – erst recht nicht mit einem Upgrade der Kamera. Aufgrund der handlichen Größe und des Batteriebetriebs macht der Imager bei Feldstudien eine genauso gute Figur wie im Inkubator. Man kann mit ihm zum Beispiel Kristallen beim Wachsen oder Lebensmitteln beim Schimmeln



Ein Raspberry-Pi-Computer steuert Kamera und LED-Beleuchtung im Inneren des PiRamid.

Foto: Gruppe Edwards

zuschauen. Die Engländer beobachteten mit dem PiRamid unter anderem auch, wie sich *E. coli* in Mikrofluidik-Apparaturen vermehren, wie Methyl-Anthranilat-Kristalle auf einer Petrischale wachsen und wie Rucola-Blätter schrumpeln und schließlich verwelken.

Was kostet der Spaß? Für das Material muss man 135 Euro einkalkulieren, optional könnte man noch jeweils etwa dreißig Euro in eine USB-Power-Bank sowie in einen Touchscreen investieren. Den Touchscreen bringt man in einer vorgesehenen Vertiefung an einer Seite der mittleren Pyramiden-Etage an, um die Bedienung zu vereinfachen. Auch eine drahtlose Steuerung des PiRamid ist prinzipiell möglich.

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

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (9)

Kind und Karriere vereinbaren

Teil 1: Elternperspektive und Unternehmenssicht



Karriere und Familienplanung ist für Akademikerinnen und Akademiker meist ein besonders sensibler Balanceakt. Was es braucht, damit er gelingen kann, beschreiben zwei Mütter aus ihrer eigenen Perspektive – die eine ist angestellte Führungskraft, die andere Unternehmerin.

Das Thema Familienplanung ist gerade für Akademiker sehr komplex, da man für einen Abschluss deutlich mehr Zeit braucht als in Ausbildungsberufen. Oft ist man bei Abschluss der Promotion schon um die 30 und möchte in der Industrie nun endlich die Früchte der langen Studienjahre ernten – in einem verantwortungsvollen Job und mit angemessenem Gehalt. Gleichzeitig ist da der Wunsch nach erfüllender Partnerschaft und Kind(ern) und so langsam wird die Zeit knapp. Akademikerinnen haben zusätzlich das Problem, dass die (potenzielle) Mutterschaft den Jobeinstieg erschweren und den Karriereverlauf negativ beeinflussen kann. Es stellt sich die Frage: Sind denn eine Partnerschaft auf Augenhöhe, Kind(er) und eine erfolgreiche Karriere beider Elternteile überhaupt möglich? Und wie sehen eigentlich die Unternehmen die Vereinbarkeit von Familie und Beruf?

Wir haben den Eindruck, dass es bei diesem Themenkomplex in der öffentlichen Diskussion – insbesondere in den sozialen Medien – nicht nur verschiedene gegnerische Lager gibt – zum Beispiel Arbeitgeber gegen Arbeitnehmer, Männer gegen Frauen, „Working Moms“ gegen kinderlose Frauen, Generation Z gegen Boomer –, sondern dass jedes einzelne Individuum sofort maximal auf Beiträge zu diesem Thema anspringt und sich auch persönlich angegriffen fühlt. In unserer Wahrnehmung stellt es sich oft so dar, dass dabei eher Gräben gezogen als Brücken gebaut werden.

Wir möchten Brückenbauerinnen sein, indem wir alle Beteiligten einladen, einen Perspektivenwechsel zu vollziehen und sich auf die Erfahrungswelt des anderen einzulassen – ganz ohne gegenseitige Vorwürfe oder das Ringen um die Deutungshoheit oder den Anspruch auf Wahrheit. Wir wollen zunächst eine individuelle Elternperspektive und eine persönliche Unternehmerinnenperspektive für sich sprechen und wirken lassen. In der nächs-

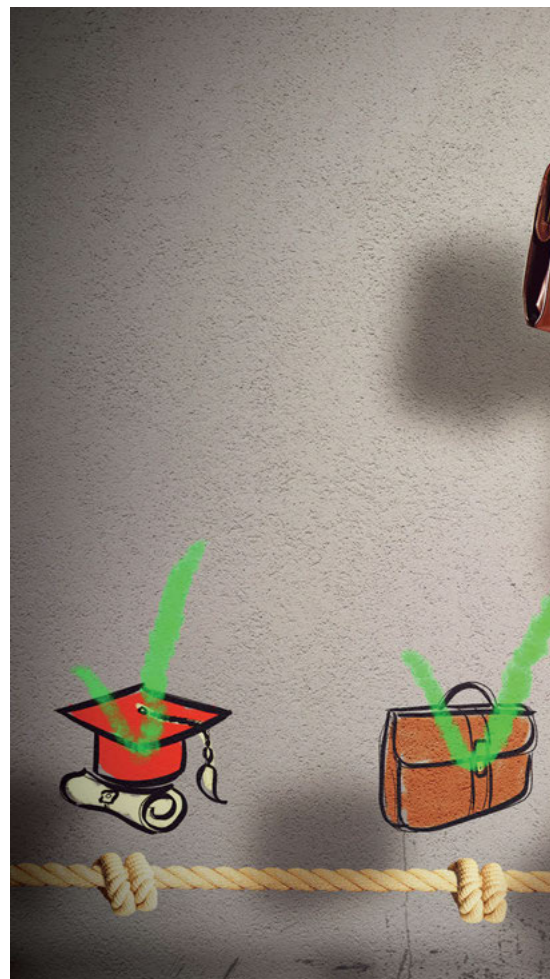
ten Ausgabe werden wir dann in die abstraktere Problemanalyse einsteigen, Lösungsvorschläge anbieten und vor allem auf Akademiker abgestimmte Tipps geben. Diese können schon Absolventen und Absolventinnen berücksichtigen, um Familienplanung und Karriere zufriedenstellend miteinander zu harmonisieren und so ein in jeglicher Hinsicht erfüllendes und selbstbestimmtes Leben zu gestalten.

Die Elternperspektive

Beginnen wir mit der Elternperspektive, formuliert von Marta, 40 Jahre alt, promovierte Biologin, als Managerin Marketing Solutions Führungskraft in einem mittelständischen Unternehmen mit einer Arbeitszeit von 35 Stunden in der Woche – und Mutter eines 3,5 Jahre alten Sohnes:

»Meinem Mann und mir sind eine gleichberechtigte Partnerschaft und das Familienleben in einer engen Beziehung zu dritt sehr wichtig. Deshalb hat mein Mann nach der Geburt auch vier Wochen Urlaub gehabt und die letzten drei Monate der Elternzeit haben wir gemeinsam genommen. Wir hatten beschlossen, dass ich nach einem Jahr wieder in den Job zurückgehe und wir uns die Care-Arbeit gleichmäßig aufteilen. Wir haben beide viel in unsere Ausbildung investiert, deshalb ist es uns wichtig, uns in unseren Jobs einzubringen und leitende Verantwortung für Projekte zu übernehmen. Projektverantwortung heißt aber gleichzeitig auch, dass unsere Arbeitgeber sich darauf verlassen, dass wir nachhaltig und verantwortungsbewusst den Projektfortschritt sicherstellen. Um ein wenig zeitlichen Spielraum zu gewinnen, haben wir beide unsere Stunden leicht reduziert, was unsere Arbeitgeber eher positiv aufgenommen haben. Beiden Arbeitgebern sind realistische Absprachen lieber, da diese zu mehr Konsistenz im operativen Arbeitsalltag führen.

Was es bedeutet, ein Kind zu haben, welche Verantwortung man hat und wie es sich anfühlt, das kann man sich vorher nicht vorstellen – nicht einmal ansatzweise. Erst wenn das Kind da ist, weiß man, wie nichtsahnend man diesbezüglich vorher war. Deshalb kann ich auch niemandem einen Vorwurf machen, der kein oder wenig Verständnis für meine Situation aufbringt.



Mit Kind richtet sich jegliche Planung nach den Kita-Öffnungszeiten oder Krankheitsfällen. Wenn mein Kind krank wird, dann heißt das für mich als berufstätige Mutter erstmal, meinen Kalender zu prüfen: was steht heute an, welche Termine kann ich verschieben und welche müssen unbedingt eingehalten werden. Das Gleiche macht auch mein Mann und wir schauen, wer wann bei unserem Kind bleiben kann.

Mein Mann und ich unterstützen uns gegenseitig. Denn unser Kind hat zwei Elternteile und beide Elternteile haben auch einen Job. In beiden Jobs müssen wir Prozesse am Laufen halten, um für die Unternehmen, für die wir arbeiten, Geld zu erwirtschaften, von dem wir bezahlt werden. Also wägen wir gemeinsam ab, wer wann einfacher die Betreuung übernehmen kann und weniger Aufwand mit dem Umverteilen von Aufgaben hat. Wir versuchen, diese manchmal auftretende Zusatzbelastung für unsere beiden Arbeitgeber ausgeglichen zu halten. Manchmal gibt es trotzdem Situationen, in denen sich die Problematik nicht so leicht auflöst. Dann stehe ich im Zwiespalt, denn ich habe Verantwortung – in meinem Job, aber erst recht für mein Kind.

Ich will nicht die „Ich-bin-Mutter-alle-müssen-Rücksicht-nehmen“-Karte spielen. Mir ist es unangenehm, wenn andere durch mich mehr Arbeit haben. Trotzdem gibt es Situationen, in denen ich um Rücksicht und um Kompromissbereitschaft von meiner Vorgesetzten oder von Kollegen und Kolleginnen bitte, damit Projekte und Prozesse weiterlaufen können und es durch mein Fehlen nicht zum Stillstand kommt. Ich bin froh, in einem Team zu arbeiten, in dem wir uns gegenseitig unterstützen, und dass unsere Arbeitgeber Verständnis für solche Situationen haben.

Besonders schwierig wird es allerdings zur Urlaubszeit/Kita-Schließzeit. Ich *muss* Urlaub nehmen, wenn die Kita Betriebsferien hat. Es geht nicht anders, auch wenn ich mit den Großeltern viel überbrücken kann. Aber es gibt ja nicht nur andere Mütter und Väter in meinem Team, auch mein Mann hat Kollegen und Kolleginnen mit Kindern, die wiederum auch Partner in anderen Unternehmen haben. Ein exponentielles Problem.

Bei all diesen Versuchen, die Vielzahl der Bedürfnisse zu befriedigen, erreicht mich ab und zu der Einwand: „kinderlose Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen haben auch Bedürfnisse und sie können nichts dafür, dass eure Ki-

ta zu hat“. Dann bricht bei mir alles zusammen. Das sind Momente, in denen ich alles hinschmeißen will. Natürlich können sie nichts dafür, natürlich will ich nicht, dass irgendjemand wegen mir zurückstecken muss. Aber irgendwann gibt es zu viele Parteien und all ihren Ansprüchen gerecht zu werden, ist fast unmöglich.

Die Schwierigkeiten so komprimiert aufzulisten, hinterlässt einen recht düsteren Eindruck. Deswegen möchte ich betonen, dass meistens alles smooth läuft. Das funktioniert, weil sowohl mein Mann als auch ich generell eine große Flexibilität in der Gestaltung unserer Arbeitszeit haben und eine vertrauensvolle Teamkultur in unseren Unternehmen existiert.

Wir haben etabliert, konstruktiv und transparent zu kommunizieren. Bei unvorhergesehenen Notfällen skizzieren wir die Situation und bieten auch gleich einen Lösungsvorschlag an. Dabei wird aber auch klar formuliert, was nicht geht, damit der Arbeitgeber weiß, woran er ist. Das kann dann zum Beispiel so aussehen: „Mein Sohn ist krank, ich werde mit ihm drei Tage zuhause bleiben. Die restlichen beiden Tage übernimmt mein Mann die Betreuung, sodass ich meine Termine auf Donnerstag und Freitag schieben kann. Da ich weiß, dass am Mittwoch Deadline für die Abgabe ist, habe ich XY gebeten, mir hier zu helfen und bei dringenden Fragen kann er mich gerne anrufen. Sollte ich nicht gleich rangehen können, rufe ich so bald wie möglich zurück.“

Am Ende bietet auch die beste Kommunikation keine Garantie dafür, dass immer alles völlig konfliktfrei gelöst werden kann. Aber Kollegen und Arbeitgeber einzuladen, sich die Dinge aus meiner Perspektive anzuschauen, und zu erklären, was das Problem ist und wie man es lösen könnte – das hilft allen Parteien. Wenn Mama und Papa dann noch halbe-halbe machen und sich bei der Zielfindung unterstützen, dann wird aus der Stressfahrt in der Rush-Hour ein entspannter Roadtrip. Auch für den Arbeitgeber bleibt man trotz der Extraportion Flexibilität, die man benötigt, dennoch ein verlässlicher Projektleiter beziehungsweise eine verlässliche Projektleiterin und den Kollegen und Kolleginnen ein zuverlässiges Teammitglied.«

Die Sicht der Unternehmerin

Nun folgt die Schilderung aus Unternehmenssicht, repräsentiert durch Morna, 46 Jahre alt, promovierte Biologin, geschäftsführende Gesellschafterin eines Unternehmens mit rund fünfzig Mitarbeitern und Mutter zweier erwachsener Söhne im Alter von 22 und 24 Jahren:

»Da ich selbst Mutter bin und mich noch sehr gut erinnern kann, wie herausfordernd

Foto: AdobeStock / alphaspirt



das Leben mit jüngeren Kindern ist, achte ich bewusst darauf, meinen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen eine familienfreundliche Organisationsform zu bieten. Viele meiner Mitarbeiterinnen sind Mütter. Einige waren schon Mütter, viele sind es erst während ihrer Betriebszugehörigkeit bei mir geworden.

Werdende Mütter im Unternehmen zu haben, heißt auch immer besondere Fürsorge während der Schwangerschaft. Ich achte darauf, die Schwangere nicht zu überlasten und ihre Arbeitsbedingungen und den Arbeitsumfang an ihren individuellen Schwangerschaftsverlauf anzupassen, denn ein hoher Cortisolspiegel durch Stress ist weder für die werdende Mutter noch für den Fötus gut. Na-

nen wir gemeinsam ein zielführendes Risikomanagement durchführen.

Ich bin dankbar, dass alle meine Mütter und Väter realistische Vorstellungen haben und in Gesprächen auch bereit sind, meinen Argumenten aus unternehmerischer Perspektive mit in ihre eigene Sichtweise einfließen zu lassen. So können wir in der Regel gute Kompromisslösungen finden. Die realistische Sicht meiner Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen hilft auch im Umgang mit Krankheiten der Kinder, den Betriebsferien von Kindergärten oder sonstigen unvorhergesehenen Zwischenfällen, die beim Leben mit Kindern regelmäßig auftreten. Entweder teilen sich die Elternpaare die Care-Arbeit gleichmäßig mit ihrem Partner oder ih-

ter von ein bis sechs Jahren häufig nicht, und wir müssen als Unternehmen die zusätzlichen Tage auch finanziell stemmen – weshalb es sinnvoll wäre, die Übernahme von 30 Tagen durch die Krankenkassen dauerhaft zu etablieren. Um auf kurzfristige Ausfälle vorbereitet zu sein, haben wir eine klare Vertretungs- und Unterstützungsregelung, sodass immer auch mindestens ein anderes Teammitglied Bescheid weiß und jederzeit einspringen kann. Das hat sich generell bewährt, denn auch Nichtteltern werden krank oder haben Urlaub und müssen vertreten werden.

Apropos Nichtteltern: Als Arbeitgeberin habe ich die Fürsorgepflicht für alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen. Auch Kollegen und Kolleginnen ohne Kinder dürfen den Wunsch nach einer für sie passenden Work-Life-Balance haben. Ich als Frau und Mutter habe mich bewusst für einen hohen Mütter- und Elternanteil in meinem Unternehmen entschieden. Da aber gerade mit Kindern immer wieder Abweichungen vom normalen Alltag vorkommen und dies von allen Teammitgliedern aufgefangen wird, muss ich auch die Anliegen meiner kinderlosen Kollegen und Kolleginnen besonders im Blick haben. Im Zusammenspiel müssen die Bedürfnisse von allen gesehen werden und Lösungen gefunden werden, die das Team als Ganzes überzeugt mittragen will und kann.

Ich bin Idealistin und habe mein Unternehmen mit der humanistischen Vision gegründet, Arbeitsbedingungen zu schaffen, die das Wohl und die Würde des Menschen ins Zentrum stellt. Dennoch fühle ich mich bei all meinen Bestrebungen, den Mitarbeitenden die Vereinbarkeit von Beruf und Familie sowie Privatleben so leicht und selbstverständlich wie möglich zu machen, manchmal sehr zerrissen. Denn bei allem Idealismus sind es in Summe nicht nur sehr viele Bedürfnisse von sehr vielen Mitarbeitenden, die unter einen Hut gebracht werden müssen, sondern ich muss auch eine Vielzahl anderer Parameter der Unternehmensführung im Blick haben, um die wirtschaftliche Stabilität des Unternehmens sicherzustellen. Es herrschen viele äußere und finanzielle Zwänge, die ich stets versuche, meinen Mitarbeitern gegenüber abzufedern.

Umso wichtiger ist mir eine kontinuierliche Kommunikation und der regelmäßige Perspektivenwechsel zwischen allen Beteiligten. Eine gute Unternehmenskultur kann nicht nur vom Unternehmer oder der Unternehmerin allein gestaltet werden. Als Unternehmerin kann ich die Grundbedingungen für eine vertrauensvolle und humanistische Unternehmenskultur schaffen. Zum Leben erweckt werden, kann sie nur von allen Beteiligten gemeinsam.«

Morna Gruber und Marta Lee

Foto: AdobeStock / Valerii



Wenn das Kind krank wird, bedeutet das meist auch Stress im Unternehmen. Mit klaren Regelungen kann man sich jedoch auf solche Situationen vorbereiten.

türlich ist eine Schwangerschaft keine Krankheit, aber ganz ohne jegliche körperliche Einschränkungen oder emotionale Sorgen und Ängste läuft diese in den wenigsten Fällen ab. Das ist auch völlig in Ordnung, denn eine Schwangerschaft ist eine physiologische Sonderleistung mit Auswirkungen auf Körper, Psyche und Emotion.

Wenn eine Mitarbeiterin schwanger wird, dann heißt es für uns beide, frühzeitig vorzusorgen. Wir gehen ins Gespräch, involvieren einen Kollegen oder eine Kollegin als Tandempartner, damit auch im Falle von häufigeren Fehltagen – zum Beispiel bei massiver Schwangerschaftsübelkeit oder im Falle einer plötzlich auftretenden Arbeitsunfähigkeit – die Kunden weiterhin stabil betreut sind und die Projekte reibungslos weiterlaufen. So kön-

ner Partnerin, sodass ich mich darauf verlassen kann, dass bei plötzlichem „Kindkrank“ nicht immer gleich eine ganze Arbeitswoche betroffen ist, oder sie tragen die Hauptverantwortung für die Erziehungsarbeit zwar alleine, haben ihren Stundenumfang aber so angepasst, dass ein gewisser Puffer für die Bewältigung der auftretenden Zwischenfälle bleibt.

Dennoch stellen diese Situationen eine Mehrbelastung für das Unternehmen und das Team dar. Auch wenn die Krankenkasse für zehn Krankheitstage des Kindes die Lohnfortzahlung übernimmt – eine Frist, die der Gesetzgeber für 2022 und 2023 übergangsweise auf 30 Tage hochgesetzt hat –, fehlt in den Projekten und Prozessen die Arbeitskraft – was kompensiert werden muss. Außerdem genügen diese zehn Tage bei Kindern im Al-

Kongresse, Tagungen, Symposia

2023

15.2.–17.2. Kassel

21st International AEK Cancer Congress: Towards New Cancer Therapies – Mechanisms and Molecules |
Info: www.aek-congress.org

26.2.–2.3. Darmstadt

Microscopy Conference (MC 2023) – Organized by the German Society for Electron Microscopy (DEG) |
Info: www.microscopy-conference.de

1.3.–2.3. Zürich (CH)

16th Annual European Life Sciences CEO Forum (ELSF) | Info: www.sachsforum.com/16elsf-about.html

1.3.–3.3. Freiburg

Integration in Biological Signalling – Internationales Symposium des Centre for Integrative Biological Signalling Studies (CIBSS) |
Info: www.signallingintegration.com

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

3.3.–4.3. Zürich (CH)

Jahrestagung der Schweizerischen Entomologischen Gesellschaft (SEG) |
Info: <https://entomo.ch/de/news>

3.3.–5.3. Dresden

15. Deutsche Nebennierenkonferenz | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/15-deutsche-nebennierenkonferenz.php

5.3.–8.3. Innsbruck (AT)

16th European Conference on Fungal Genetics |
Info: www.ecfg16.org

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>

7.3.–8.3. Halle (Saale)

Physiology and Pathophysiology 2023 – Leopoldina-Symposium | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3027

8.3.–11.3. Heidelberg/Online

EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanics of Symbiosis | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-01

14.3.–16.3. Berlin

International Conference on GMO (Genetically Modified Organisms) Analysis and New Genomic Techniques | Info: www.bfr-akademie.de/gmo2023

14.3.–17.3. Salzburg (AT)

18th European Molecular Imaging Meeting (EMIM 2023) | Info: <https://e-smi.eu/meetings/emim/emim-2023>

14.3.–23.3. Online

Infectious Diseases of Laboratory Animals (CES7) |
Info: www.bstp.org.uk/events

15.3.–17.3. Gießen

30th Annual Meeting of the German Society for Parasitology |
Info: <https://parasitology-meeting.de>

15.3.–17.3. Kassel

34. Tagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Humangenetik |
Info: <https://gfh-tagung.gfhev.de>

22.3.–24.3. Göttingen

15th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society (NWG) |
Info: www.nwg-goettingen.de/2023

23.3.–25.3. Mosbach/Baden

74th Mosbach Kolloquium: Immune Engineering – From Molecules to Therapeutic Approaches | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

27.3.–28.3. Frankfurt/M.

Spurenstoffe und Krankheitserreger im Wasserkreislauf – Fachtagung SUK2023 | Info: <https://dechema.de/suk2023.html>

27.3.–29.3. Berlin

19. VAAM-Fachsymposium Lebensmittelmikrobiologie und -hygiene |
Info: <https://vaam.de/die-vaam/fachgruppen/>

27.3.–30.3. Frankfurt/M.

31st Annual Meeting of the German Crystallographic Society (DGK) |
Info: <https://dgk-conference.de>

27.3.–31.3. Frankfurt/M.

24th Conference of the Society of Biological Systematics (GfBS 2023) |
Info: www.gfbs-home.de/en/conferences/gfbs-conference

28.3.–29.3. Wiesbaden

Deutsche Biotechnologietage (DBT) |
Info: www.biotechnologietage.de

28.3.–31.3. Ulm

32nd Annual Meeting of the Society for Virology (GfV) |
Info: <https://virology-meeting.de>

29.3.–30.3. Halle (Saale)

Wissenschaftsreflexion: Konzepte, Ziele, Perspektiven – Frühjahrs-tagung 2023 des Zentrums für Wissenschaftsforschung | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen

29.3.–31.3. Heidelberg/Online

13th International EMBO Workshop on Visualizing Biological Data (VIZBI 2023) | Info: <https://vizbi.org/2023>

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

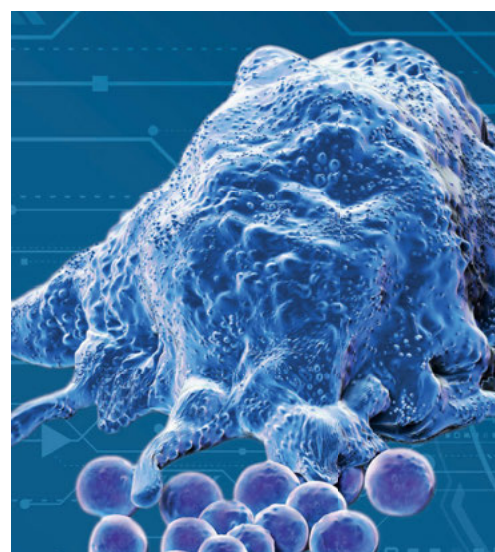


INTERFACULTY INSTITUTE FOR CELL BIOLOGY (IFIZ)

NOVEL CONCEPTS IN
INNATE IMMUNITY

31 May–02 June 2023

Tübingen & Digital



© Eberhard Karls Universität Tübingen / arthead | Adobe

30.3.–31.3. Kiel
12th Young Physiologists Symposium
 | Info: www.junge-physiologen.de

12.4.–14.4. Freising
Plant Biology for the Next Generation – International Symposium of the SFB924 „Molecular mechanisms regulating yield and yield stability in plants“ | Info: www.sfb924.wzw.tum.de/conference-2023

17.4.–19.4. Freiburg
3D Cell Culture Conference 2023: Models, Applications and Translation | Info: <https://dechema.de/en/3DCC2023.html>

20.4.–22.4. Halle (Saale)
Meeting of the DGfI (Deutsche Gesellschaft für Immunologie Study Group „Tumor Immunology“
 | Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise/ak-tumorimmunologie/meeting>

22.4.–25.4. Wiesbaden/Online
129. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) | Info: <https://kongress.dgim.de>

23.4.–27.4. Friedrichroda
20th International Reinhardsbrunn Symposium – Modern Fungicides and Antifungal Compounds | Info: <https://plant-protection.net/de/reinhardsbrunn>

25.4.–28.4. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Brain Genome – Regulation, Evolution and Function | Info: www.embl.org/events

26.4.–28.4. Linz (AT)
25. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES) | Info: www.oeges.at/veranstaltungen/jahrestagung-2023

3.5.–5.5. Mainz
20th CIMT Annual Meeting – Europe’s Cancer Immunotherapy Meeting | Info: www.meeting.cimt.eu

4.5.–6.5. Bad Staffelstein
Jahrestagung 2023 der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) | Info: https://kinderimmunologie.de/?page_id=239



© Heribert Bechen | commons.wikimedia.org | Beilngries Altmühltal | licenses by sa 4.0 legalcode

HGSC 2023

02–05 DECEMBER 2023

CASTLE HIRSCHBERG | BEILNGRIES | GERMANY

HELICOBACTER PYLORI GENOMICS, SIGNALING AND CARCINOGENESIS



Find more information here!
www.hgsc-conference.de

ONLINE

Dienstag, 14. März 2023, 16:30 Uhr
 Vortrag, Institute for Regenerative Medicine (IREM), iPS Lecture Series, Zoom
Susanne Rafelski (Seattle): Integrated intracellular organization and its variations in human iPS cells



Aufzuklären, wie sich eine bestimmte Gruppe exprimierter Gene auf den kompletten Phänotyp einer Zelle auswirkt, ist aufgrund der vielen Faktoren und deren unterschiedlichen Einflüssen auf das Verhalten einer Zelle äußerst schwierig. Um die Sache etwas zu vereinfachen, kann man sich auf einzelne Teilaspekte konzentrieren, etwa bestimmte Organellen oder molekulare Maschinen, die an der Organisation von zellulären Strukturen beteiligt sind. So enthält zum Beispiel das hiPSC Single-Cell Imaging Dataset die Bilddaten von 25 ausgesuchten zellulären Strukturen, die in mehr als 200.000 Zellen aufgenommen wurden. Wie man aus diesen Rohdaten Informationen zur Organisation zellulärer Strukturen während bestimmter Zellprozesse extrahieren kann, erläutert Susanne Rafelski am 14. März in Zürich.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

6.5.–12.5. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Parkinson’s Disease | Info: www.grc.org/parkinson-s-disease-conference/2023

9.5.–11.5. Hannover
Labvolution 2023: Die ganze Welt des Labors – Messe | Info: www.labvolution.de

9.5.–12.5. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Organism and its Environment | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-03

10.5. Heidelberg
Contact 2023 – 22nd Life Science Job Fair | Info: www.biocontact.info/contact2023

15.5.–17.5. Bad Herrenalb
22nd Transporter- and Barrier-Days | Info: <https://sites.google.com/site/transportertage>

15.5.–17.5. Weimar
Himmelfahrtstagung on Bioprocess Engineering 2023 - Novel Production Routes and Processes for Biopharmaceuticals and Industrial Bioeconomy | Info: <https://dechema.de/en/BioPro23.html>

15.5.–18.5. Heidelberg/Online
EMBL Conference: Chromatin and Epigenetics | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/chr23-01

20.5.–26.5. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Modulation of Neural Circuits and Behavior | Info: www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2023

21.5.–25.5. Bern
Morphology and function of the auditory ossicles using state-of-the-art investigation techniques | Info: lukas.anschuetz@insel.ch

23.5.–25.5. Heidelberg/Online
EMBL Conference: BioMalPar XIX – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office

27.5.–2.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Carbon Capture, Utilization and Storage | Info: www.grc.org/carbon-capture-utilization-and-storage-conference/2023

27.5.–2.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Malaria: Reinvigorating Malaria Control, Prevention and Treatment – From Bench to Bedside to Bednets | Info: www.grc.org/malaria-conference/2023

31.5.–2.6. Münster
At the Interface of Cell Fate and Tissue Dynamics – Internationales Symposium des SFB 1348 (Dynamic Cellular Interfaces) | Info: <https://crc1348.wixsite.com/meeting2023>

31.5.–2.6. Tübingen/Online
5th Novel Concepts in Innate Immunity Conference (NCII) | Info: <https://innate-immunity-conference.de>

3.6.–9.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Excitatory Synapses and Brain Function | Info: www.grc.org/find-a-conference

4.6.–7.6. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Ageing Genome – From Mechanisms to Disease | Info: www.embl.org/events

4.6.–7.6. Zürich (CH)
Cellular Matters: Toward an Understanding of Biocondensates' Properties, Functions and Applications | Info: grossnik@botinst.uzh.ch

5.6.–7.6. Baden-Baden
66. Deutscher Kongress für Endokrinologie | Info: www.dge2023.de

10.6.–16.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Molecular Pharmacology | Info: www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2023

11.6.–15.6. Zürich (CH)
Evolution in Action | Info: grossnik@botinst.uzh.ch

12.6.–15.6. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Life at the Periphery – Mechanobiology of the Cell Surface | Info: www.embl.org/events

17.6.–23.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Mechanisms of Membrane Transport | Info: www.grc.org/find-a-conference

18.6.–22.6. Düsseldorf
51st International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2023) | Info: www.hplc2023-duesseldorf.com

18.6.–23.6. Wien (AT)
11th World Soybean Research Conference (WSRC 11) | Info: www.wsrc11vienna.com

19.6.–20.6. Heidelberg/Online
23rd EMBL Science and Society Conference: Terra incognita – Navigating Ethical Boundaries in the Life Sciences | Info: www.embl.org/events

19.6.–23.6. Rostock
16th International Lupin Conference: Breeding, Cultivation and Use of Lupins for a Sustainable Agriculture – Recent Developments | Info: www.ilc2023.com

TÜBINGEN

Donnerstag, 9. März 2023, 13:00 Uhr
SFB-1101-Kolloquium, Universität, Hörsaalzentrum, Auf der Morgenstelle 16, Hörsaal 4U09
Kasper van Gelderen (Heidelberg): The cell biology of light signaling – What is the function of nuclear photobodies?



Phytochrome sind die Rotlicht-Sensoren der Pflanzen. Sie bilden kleine, etwa 500 Nanometer große Nanobodies, die alle Cofaktoren und Transkriptionsfaktoren enthalten, die Phytochrome für die Reaktion der Pflanzen auf Licht benötigen. Phytochrom B (Phy B) ist aber darüber hinaus auch ein Temperatur-Sensor – Photobodies spielen also offensichtlich auch eine Rolle bei der Reaktion von Pflanzen auf die Umgebungstemperatur. Wie die Bildung von Photobodies und ihre Reaktion auf Licht und Temperatur im Detail abläuft, erklärt Kasper van Gelderen am 9. März in Tübingen.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

24.6.–27.6. Hamburg
40th Blankenese Conference – Evolutionary Medicine | Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conference

27.6.–30.6. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: New Approaches and Concepts in Microbiology | Info: www.embl.org/events

1.7.–7.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Related Motor Neuron Diseases | Info: www.grc.org/find-a-conference

5.7.–8.7. Davos (CH)
World Immune Regulation Meeting (WIRM) 2023 | Info: <https://wirm.ch/index.html>

9.7.–13.7. Hamburg
10th Congress of European Microbiologists – FEMS 2023 (Federation of European Microbiological Societies) | Info: www.fems2023.org

15.7.–21.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Inhibition in the CNS | Info: www.grc.org/find-a-conference

Workshops

2023

5.3.–10.3. Ettal
Spring School der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

20.3.–23.3. Darmstadt
International Synthetic Biology Workshop – Das Sense-Compute-Response Paradigma | Info: www.tu-darmstadt.de/synbio/workshop/workshop.de.jsp

16.4.–21.4. Lausanne (CH)
Multiscale Simulations of DNA From Electrons to Nucleosomes: 22 Years of the Ascona B-DNA Consortium – Flagship Workshop | Info: www.cecarn.org/workshop-details/1127

21.4.–22.4. Essen
Symposium on HIV Immunology, Vaccine, and Cure Research | Info: <https://g-f-v.org/events/hiv-symposium>

23.4.–27.4. Seeon
EMBO Workshop: Ferroptosis – When Metabolism Meets Cell Death | Info: <https://meetings.embo.org/events>

24.4.–27.4. Online
EMBO Workshop: Hedgehog Signaling – From Molecular Structure to Developmental Biology and Diseases | Info: <https://meetings.embo.org/events>

26.4.–28.4. Aachen
Dechema-Workshop: Bio Processing Factory 4.0 Networked, Data-Driven Bioprocess Workflow Optimisation | Info: <https://dechema-dfi.de/kurse.html>

18.6.–22.6. Montreux (CH)
EMBO Workshop: European Testis Workshop 2023 | Info: <https://meetings.embo.org/events>

18.6.–23.6. Pamhagen (AT)/Online
EMBO Workshop: Meiosis | Info: <https://meetings.embo.org/events>

19.6.–22.6. Berlin
EMBO Workshop: X-chromosome Inactivation – New Insights on its 60th Anniversary | Info: <https://meetings.embo.org/events>

20.6.–23.6. Online
EMBO Workshop: Eukaryotic RNA Turnover and Viral Biology | Info: <https://meetings.embo.org/events>

22.6.–24.6. Ettal
Translational Immunology School | Info: <https://dgfi.org>

26.6.–30.6. Berlin
7th Berlin Summer School: NGS Data Analysis – Introduction to RNA-Seq Data Analysis DNA Variant Calling | Info: www.ecseq.com/workshops/workshop_2023-05-7th-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis

28.6.–30.6. Lugano (CH)
EMBO Workshop: Imaging the Immune System | Info: www.imaging-immune-system.usi.ch

3.7.–7.7. Dresden
EMBO Workshop: Physics of Living Systems – From Physical Principles to Biological Function | Info: <https://meetings.embo.org/events>

11.7.–14.7. Heidelberg/Online
EMBO Workshop: Predicting Evolution | Info: <https://meetings.embo.org/events>

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

1.3.–31.5. Online
Springer-Zertifikatskurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte – Proteine (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

28.2. Online
Klinkner-Forum: Liquid Handling |
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

IMMUNOLOGIE

7.3.–8.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Allgemeine Immunologie |
 Info: www.lab-academy.de

13.3.–14.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Spezielle und angewandte Immunologie |
 Info: www.lab-academy.de



Termine 2023

18.02., 20:00 Uhr: Marbach a. Neckar (Stadthalle)
 15.03., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)
 30.03., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)
 12.04., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)
 24.04., 19:30 Uhr: Berlin (Museum für Naturkunde Berlin)
 25.04., 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)
 09.05., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)
 11.05., 20:00 Uhr: Tübingen (Sparkassen Carré)
 25.05., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

IMMUNOLOGIE

15.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Antikörper | Info: www.lab-academy.de

21.3.–22.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Tumormunologie | Info: www.lab-academy.de

29.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: ELISA I – Technologie und Optimierung |
 Info: www.lab-academy.de

30.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: ELISA II – Assaydesign, Auswertung und Validierung | Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

26.2.–3.3. Heidelberg
EMBL Course: Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data |
 Info: www.embl.org/events

21.3.–30.3. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Exploring Human Genetic Variation | Info:
www.ebi.ac.uk/training/live-events

27.3.–30.3. Online
EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop |
 Info: www.ecseq.com

KARRIERE

15.2. Online
DHV-Online-Seminar: Übernahme einer Professurvertretung |
 Info: www.dhvseminare.de

22.2. Online
DHV-Online-Seminar: Lehrkompetenz und Forschungserfahrung im Bewerbungsverfahren |
 Info: www.dhvseminare.de

27.2. Online
DHV-Online-Seminar: Karrierenetzwerke in Wissenschaft und Forschung | Info: www.dhvseminare.de

28.2. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur |
 Info: www.dhvseminare.de

KARRIERE

1.3. Online
DHV-Online-Seminar: Berufung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften |
 Info: www.dhvseminare.de

7.3. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten |
 Info: www.dhvseminare.de

13.3. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur |
 Info: www.dhvseminare.de

16.3. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de

20.3. Online
DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern |
 Info: www.dhvseminare.de

28.3. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de

30.3. Online
DHV-Online-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1 |
 Info: www.dhvseminare.de

LABOR-MANAGEMENT

21.2.–23.2. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info:
<https://lab-management.embo.org>

22.2.–24.2. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info:
<https://lab-management.embo.org>

7.3.–9.3. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info:
<https://lab-management.embo.org>

LABOR-MANAGEMENT

8.3.–9.3. Online
DHV-Online-Seminar: Projektmanagement an der Hochschule (2-tägig) | Info: www.dhvseminare.de

14.3.–15.3. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info:
<https://lab-management.embo.org>

20.3. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Scientific Resource Management | Info:
www.glaesernes-labor-akademie.de

20.3.–23.3. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info:
<https://lab-management.embo.org>

24.3. Online
DHV-Online-Seminar: Leitung und Organisation |
 Info: www.dhvseminare.de

22.3.–23.3. Online
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists |
 Info: <https://lab-management.embo.org>

28.3.–30.3. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info:
<https://lab-management.embo.org>

MIKROBIOLOGIE

1.3.–30.4. Online
Springer Campus: Allgemeine und Medizinische Mikrobiologie (2 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

3.3.–24.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz Mikrobiologie (4 Tage, immer freitags) |
 Info: www.lab-academy.de

29.3.–30.3. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle |
 Info: www.lab-academy.de

GATERSLEBEN

Dienstag, 28. Februar 2023, 14:00 Uhr
Seminar, „Gatersleben Lecture“, Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Corrensstraße 3, HS
Jacob Weiner (Kopenhagen): **Applying evolutionary theory to improve plant production**



Die Evolutionstheorie spielt auch bei der Optimierung von Ernteerträgen und der Verbesserung der Nachhaltigkeit in der Landwirtschaft eine wichtige Rolle. Eine ihrer Lesarten geht davon aus, dass es sehr schwer sein dürfte, Eigenschaften von Pflanzen, die die Evolution in Millionen Jahren der natürlichen Auslese bereits favorisiert hat, durch Züchtung und genetisches Engineering weiter zu optimieren. Mehr Sinn könnte es ergeben, nach Eigenschaften zu selektionieren, die die Erträge einer Getreidesorte insgesamt erhöhen, obwohl sie die individuelle Fitness der Pflanze verschlechtern. Genauer zu dieser Idee erklärt der Spezialist für evolutionäre Agrarökologie, Jacob Weiner, am 28. Februar in Gatersleben.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

MOLEKULARBIOLOGIE

13.2.–15.2. Online
Lab-Academy-Kurs: Molekularbiologie Basiswissen |
Info: www.lab-academy.de

27.2.–10.3. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Fachkraft für Molekularbiologie | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

6.3.–27.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz Molekularbiologie (4 Tage, immer montags) | Info: www.lab-academy.de

8.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzierungstechniken |
Info: www.lab-academy.de

9.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzanalyse |
Info: www.lab-academy.de

16.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Genome Editing mit CRISPR |
Info: www.lab-academy.de

23.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Klonierungstechniken |
Info: www.lab-academy.de

26.3.–1.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Measuring Translational Dynamics by Ribosome Profiling |
Info: www.embl.org/events

NEUROBIOLOGIE

6.3.–8.3. Ulm
Comparative Anatomy and Pathology of the Rodent and Human Brain – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) |
Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2023

9.3.–10.3. Ulm
Pathoanatomy of the Human Central Nervous System – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2023

15.3.–17.3. Ulm
Cellular Models of Neurodegenerative Diseases – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2023

16.3.–17.3. Heidelberg
Cellular Models of Neurodegenerative Diseases – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2023

PCR

15.3.–16.3. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR |
Info: www.lab-academy.de

22.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: PCR |
Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

27.2.–28.2. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur |
Info: www.lab-academy.de

1.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur I – Grundlagen |
Info: www.lab-academy.de

1.3.–31.5. Online
Springer Campus: Gentechnik und Zellkultur für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/gentechnik-zellkultur-fuer-laborfachkraefte

2.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur II – Optimierung und Validierung |
Info: www.lab-academy.de

5.3.–10.3. Heidelberg
EMBO Practical Course: Techniques for Mammary Gland Research |
Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/mam23-01

12.3.–17.3. Heidelberg
EMBO Practical Course: Extracellular Vesicles – From Biology to Biomedical Applications |
Info: www.embl.org/events

SONSTIGES

15.2.–14.6. Online
Springer Campus: Tierphysiologie 2 und Versuchstierkunde für Laborfachkräfte (4 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg
E-Mail: verlag@laborjournal.de

SONSTIGES

27.2.–24.3. Tübingen
DifÄM-Akademie: Public Health und Tropenmedizin | Info: www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health

28.2. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Methodenvvalidierung |
Info: www.lab-academy.de

1.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für die Methodenvvalidierung |
Info: www.lab-academy.de

1.3.–31.5. Online
Springer-Zertifikatskurs: Bioverfahrenstechnik (3 Monate/10-15h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

15.3.–14.6. Online
Springer-Zertifikatskurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

20.3.–21.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden |
Info: www.lab-academy.de

25.3. Tübingen
DifÄM-Akademie: Malaria-Diagnostik | Info: www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health

28.3. Online
Klinkner-Fortbildung: Exakt pipettieren und Pipetten richtig prüfen |
Info: <https://buchung.klinkner.de>

Stellenanzeigen

MTA / MTLA (m/w/d)
für PCR-Labor, in VZ/TZ



Wir suchen dich! Am Standort in **Kelsterbach** (Umzug nach Neu-Isenburg geplant) zum nächstmöglichen Zeitpunkt zur Unterstützung unseres Labor-Teams.

Wir bieten:

Unbefristete Festanstellung, überdurchschnittliche Vergütung, 30 Tage Urlaub, kein Wechselschichtsystem, hochmoderne Laborausstattung, dynamisches Arbeitsumfeld mit Duz-Kultur und ein großartiges Team.

Nähere Information zur Stellenausschreibung findest du unter: career.ckmgroup.de
Bewerbung über das Karriereportal, QR-Code oder direkt an career@ckmgroup.de



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:

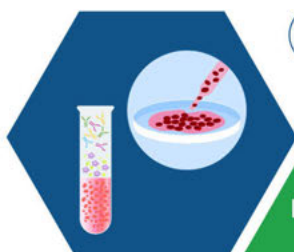
- **Technische/r Angestellte/r im Labor (m/f/d)**
Bewerbungsschluss: 28. Februar 2023

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 dieser Stelle finden Sie auf der Homepage des IMB: <https://www.imb.de/jobs/>.



Mitarbeiter*in für präklinische Studien



Durchführung von präklinischen In-vivo-Studien in der Arzneimittelentwicklung

Studien-vorbereitung in enger Zusammenarbeit und Absprache mit den betreuenden Wissenschaftler*innen

Vielseitige Möglichkeiten sich intern und extern weiterzubilden

Probennahmen und Vorbereitung von Dosierungen

Gerne auch Berufseinsteiger*innen und Absolvent*innen

Datenerfassung und Nachbearbeitung der Studien



Hier geht es zum Stellenangebot



✉ Michael.Merli@hox.de
☎ +49 698700664 19

www.hox.de

Anzeigenschlusstermine Serviceteil

Anzeigenschluss

Ausgabe 3-2023 (erscheint am 09.03.2023)	24.02.2023
Ausgabe 4-2023 (erscheint am 18.04.2023)	27.03.2023
Ausgabe 5-2023 (erscheint am 15.05.2023)	28.04.2023

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“).

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

Online-Stellenmarkt

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 499,-
Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 730,-
(Platzierung und Rotation auf den ersten sechs Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 6 Premium-Anzeigen pro Monat)

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.
Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885, E-Mail: stellen@laborjournal.de





Zur Unterstützung unseres Molecular Immunology-Teams in Freiburg suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt qualifizierte

Technische Assistenten (m/w/d)

Ihre Aufgaben:

- Selbständige Durchführung und Anwendung molekularbiologischer Grundtechniken (RNA- und DNA-Extraktion, PCR, DNA-Klonierung und -Sequenzierung, Proteinexpression)
- Arbeiten unter sterilen Bedingungen im Zelllabor (Zellkultur, Transfektion eukaryotischer und prokaryotischer Zellen).
- Durchführung zellbasierter Analytik (u.a. Durchflusszytometrie, Zellzählung, robotisches Picken von Zell-Kolonien)
- Übernahme von projektbezogenen organisatorischen Tätigkeiten (Projekt-Übersichtstabellen pflegen, in Zusammenarbeit mit unseren Dienstleistern Projektablaufe koordinieren)

Ihr Profil:

- Abgeschlossene Berufsausbildung zum BTA, PTA, CTA, MTLA, oder vergleichbare Qualifikation
- Belastbarkeit, Flexibilität sowie die Bereitschaft technische Prozesse zu erlernen, einzuführen und zu verbessern
- Ausgeprägte Fähigkeit zur Teamarbeit
- Strukturierte und unabhängige Arbeitsweise, ausgezeichnete organisatorische Fähigkeiten
- Gute Deutschkenntnisse und Englischkenntnisse in Wort und Schrift
- Erfahrung mit Microsoft Office Anwendungen

Bitte senden Sie uns Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen mit Angabe des möglichen Eintrittstermins per E-Mail an:

Genovac GmbH
Frau Dr. Beril Kromer
Manager Molecular Immunology
applications@genovac.com

Waltershofener Str. 17 • 79111 Freiburg • www.genovac.com

Anzeigenpreise Serviceteil (Stellen, Kongresse, Kurse)

» Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 3.260,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.299,-	€ 1.840,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.490,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 790,-	€ 1.150,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 499,-	€ 740,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,75	€ 11,30
185 mm breit	€ 15,50	€ 22,60

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.

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

hhu Heinrich Heine
Universität
Düsseldorf

Mit rund 8.000 Beschäftigten ist das Universitätsklinikum einer der größten Arbeitgeber Düsseldorfs und entwickelt sich permanent weiter. Durch seine Größe und optimale Ausstattung sowie die Verbindung zu Forschung und Lehre bietet das Universitätsklinikum ein breitgefächertes Aufgabenspektrum, das den Arbeitsalltag äußerst vielfältig gestaltet. Aus diesem Grunde suchen wir motivierte Menschen, die sich den Veränderungsprozessen stellen und darin eine persönliche Herausforderung sehen.

Die **Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe** sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine/einen

Wissenschaftliche/n Mitarbeiter/in als Arbeitsgruppenleiter/in bzw. Laborleiter/in (m/w/d)

für das „Molekulargenetische Labor“ / Forschungslabore der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Das Molekulargenetische Labor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe ist als Analyselabor seit vielen Jahren eingebunden in die genetische Routinediagnostik des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) Düsseldorf ebenso wie in die laufenden Forschungsprojekte des Deutschen Konsortiums DK-FBREK. Im Fokus der translational orientierten Forschungsprojekte sind die genetischen Grundlagen der Tumorentstehung und Progression bei Brust- und Eierstockkrebs. Die direkte Anbindung an die Klinik und die Vernetzung in nationalen/internationalen Forschungsverbänden gewährleisten ein attraktives Arbeitsfeld mit weitreichenden Gestaltungsmöglichkeiten zukünftiger Forschungsausrichtung.

Ihre Aufgaben

- Verantwortliche Leitung der genetischen Routinediagnostik in einem nach DIN ISO 15189 akkreditierten medizinischen Labor
- Auswertung molekulargenetischer Analyseergebnisse, Interpretation und Klassifizierung von Sequenzvarianten und Erstellung eines molekulargenetischen Befunds
- Vorbereitung und Teilnahme an Gendiagnostikboards
- Etablierung, Verifizierung und Validierung neuer Diagnoseverfahren (Schwerpunkt NGS)
- Bioinformatische Datenanalyse von NGS-Daten und relevanten Datenbanken
- Initiierung, Planung und Durchführung wissenschaftlicher Projekte
- Publikation von eigenen Forschungs-Ergebnissen und Einwerben von Drittmitteln
- Aktive Teilnahme an der Lehre, Betreuung von B.Sc., M.Sc. und PhD-Studierenden
- Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern

Ihr Profil

- Abgeschlossenes Studium der Naturwissenschaften mit Schwerpunkt Molekularbiologie sowie Promotion im Bereich Humangenetik oder Onkologie
- Erfahrung in Leitungsfunktion
- Umfassende Erfahrung in der Analyse und Interpretation von NGS oder anderen *omics Datensätzen
- Hohe Motivation, ausgeprägte Teamfähigkeit und wissenschaftliche Kreativität
- Sehr gute allgemeine technische und organisatorische Fähigkeiten
- Dokumentierte eigenständige wissenschaftliche Arbeiten
- Allgemeine Computerkenntnisse, umfassende Kenntnisse in Labor-EDV
- Von Vorteil sind Kenntnisse hinsichtlich QMS und Laborakkreditierung (DIN ISO 15189)

Wir bieten

- Ein hochmodernes Arbeitsumfeld mit neuesten technischen Möglichkeiten
- Ein hochmotiviertes, erfahrenes, interdisziplinäres Team zur optimalen Versorgung unserer Patientinnen und Patienten und Durchführung innovativer translationaler Forschung
- Möglichkeit zur beruflichen Weiterentwicklung (Habilitation) und Ausbau des eigenen Forschungsprofils
- Eine ebenso abwechslungsreiche wie verantwortungsvolle Tätigkeit in anspruchsvollem Umfeld
- Familienfreundliches Arbeitsumfeld, etwa mit Kindertagesstätte
- Vergünstigtes Mitarbeiterticket
- Personalunterkünfte

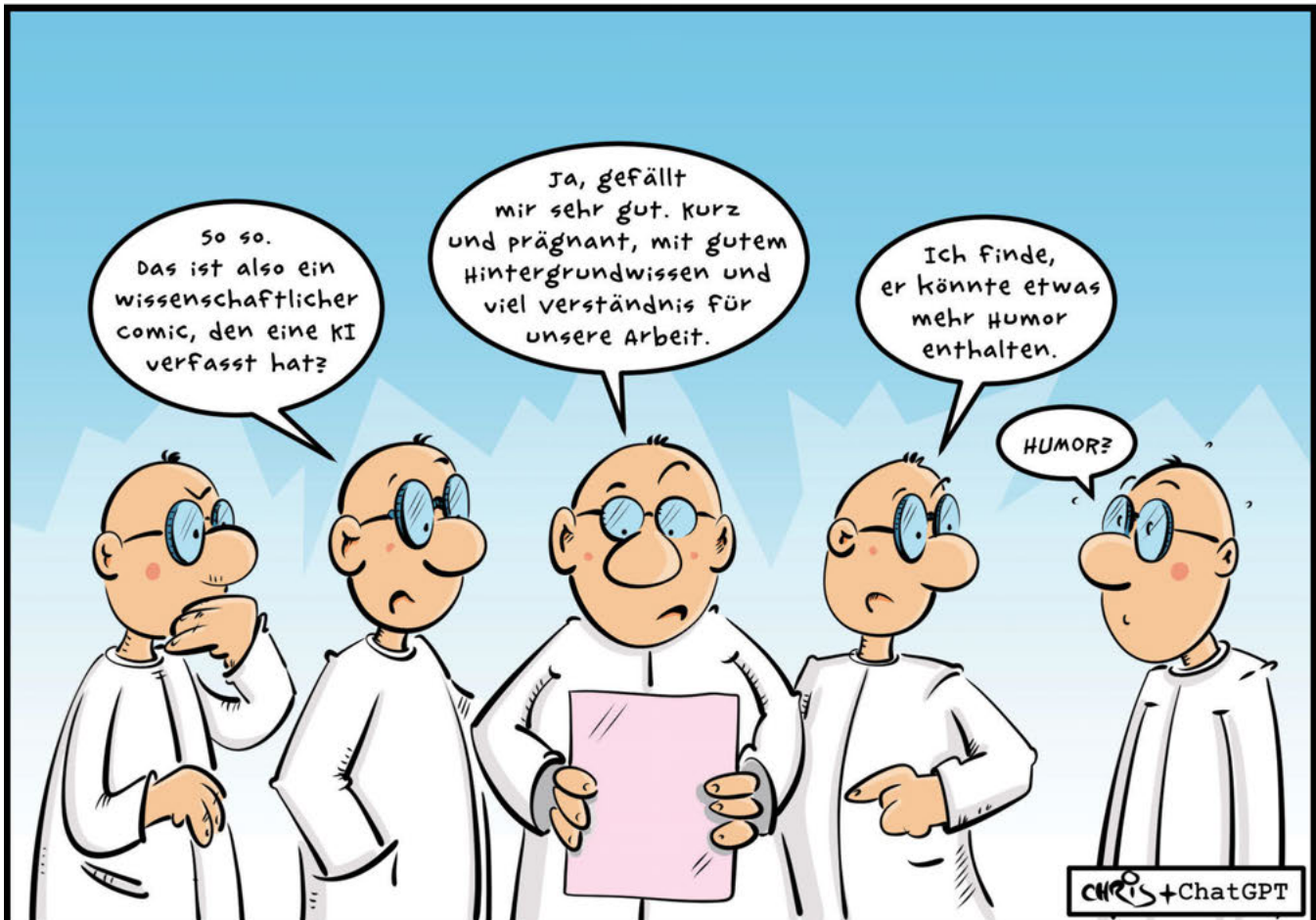
Ihr Ansprechpartner bei fachlichen Fragen ist **Frau Prof. Tanja Fehm**, Direktorin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Tanja.Fehm@med.uni-duesseldorf.de). Die Vergütung erfolgt gemäß den Bestimmungen des TV-L in der Entgeltgruppe 14. Der Arbeitsvertrag wird mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geschlossen.

Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf strebt eine Erhöhung des Frauenanteils an. Bewerbungen von Frauen werden bei gleicher Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung daher bevorzugt berücksichtigt, sofern nicht in der Person eines Mitbewerbers liegende Gründe überwiegen. Die Bewerbung geeigneter Schwerbehinderter und gleichgestellter behinderter Menschen im Sinne des SGB IX ist erwünscht.

Mit der Übersendung der Bewerbungsunterlagen wird das Einverständnis gegeben, dass diese in das Eigentum des Universitätsklinikums Düsseldorf übergehen und aus Kostengründen nicht zurückgesandt werden. Teilzeitbeschäftigung ist möglich.

Ihre schriftliche Bewerbung mit den üblichen Bewerbungsunterlagen richten Sie bitte innerhalb von zwei Wochen nach Erscheinen dieser Anzeige bevorzugt per E-Mail an folgende Anschrift:

bewerbungen@med.uni-duesseldorf.de oder **Universitätsklinikum Düsseldorf, D 01.2.1, Kennziffer: 29E/23, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf**



Kennen Sie schon unsere **Dossiers?**

www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php

Specials
Hintergrund
Dossiers
Rankings
Stichwort des Monats
Wirkstoff des Monats
Journalclub
Karriere
Biobiz
Online Artikel

Dossiers

Tierversuche, Grüne Gentechnik, natürlich Corona... Diese und andere Themen brennen schon länger – und werden auch noch länger heiß bleiben. Daher haben wir unsere Artikel zu diesen „Dauerbrennern“ auf unserer Website in Themen-Dossiers zusammengestellt. (www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php) Wenn Sie auf ein Thema Ihrer Wahl klicken – dann erscheinen auf der Folgeseite die Artikel, die Laborjournal dazu bislang veröffentlicht hat. Weitere Dossiers werden dazukommen. Und thematisch passende Artikel, die wir erst in Zukunft bringen, werden in die entsprechenden Dossiers integriert.



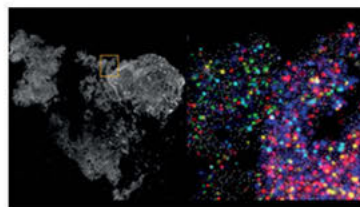
Unsere Corona-Gespräche

Was Experten aus der Wissenschaft zu Forschung und Maßnahmen rund um Corona zu sagen haben ... [mehr](#)



Mikrobiom

Die Anzahl der Publikationen mit Stichwort "Mikrobiom" ist zuletzt explodiert. Tatsächlich kam viel Interessantes heraus, jedoch erwiesen sich auch ... [mehr](#)



Transkriptom-Analyse

Die Sequenzierung von Transkriptomen ist inzwischen Routine. Viel kniffliger ist es, die einzelnen Transkripte in Zellen und Geweben exakt zu lokalisieren. ... [mehr](#)



Tierversuche

Von Regularien erstickt und Tierversuchsgegnern bedrängt, erklärt die Forschung geduldig, wo Tierversuche notwendig sind – und wie sie ... [mehr](#)



Replikationskrise

Erschreckend viele Resultate biomedizinischer Studien können nicht reproduziert werden. Wie kommen wir aus dieser Replikationskrise ... [mehr](#)



Grüne Gentechnik

Wer in der Pflanzenforschung arbeitet, zweifelt bisweilen angesichts der Art und Weise, wie Politik und Gesellschaft mit gentechnisch veränderten Pflanzen ... [mehr](#)

[Newsletter abonnieren](#)

[Impressum](#) | [Datenschutz](#) | [Haftungsausschluß](#)



NGS library prep? We've got you covered.

Seit Beginn des NGS-Zeitalters unterstützt NEB Sie mit innovativen Lösungen für die Library Prep. Über 20.000 Publikationen belegen seitdem die Wertschätzung der Forschenden weltweit für NEBs schnelle, modular aufgebaute NEBNext Workflows. Selbst mit geringstem Input-Material wird Ihre Arbeit einfacher und effizienter und Ihr Ergebnis noch hochwertiger.

Neben exzellenten Lösungen für diverse Probenarten und Plattformen liefern wir Ihnen unser fundiertes Expertenwissen im Bereich der Enzymologie gleich mit.

Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei das zentrale Herzstück der NGS Library Prep in fast allen DNA und RNA Applikationen. Bei Bedarf können Sie diesen Workflow mit weiteren optimierten NEBNext Kits und Modulen an Ihre individuellen Anforderungen anpassen.

NEBNext Prozesse sind schnell zu implementieren sowie leicht skalierbar und werden daher auch von führenden Herstellern von Automationslösungen empfohlen.

Als plattformunabhängiger Reagenzienhersteller ist NEB Ihr idealer Library Prep Partner – ob im Einzelexperiment, im Hochdurchsatz in der Core Facility oder mit kundenspezifischen Lösungen in der industriellen Großanwendung.

Nutzen Sie daher NEBNext für Ihre NGS-Projekte!



Weitere detaillierte Infos sowie kostenfreie Testmuster finden Sie unter www.neb-online.de/NGS

Products and content are covered by one or more patents, trademarks and/or copyrights owned or controlled by New England Biolabs, Inc (NEB). The use of trademark symbols does not necessarily indicate that the name is trademarked in the country where it is being read; it indicates where the content was originally developed. The use of these products may require you to obtain additional third-party intellectual property rights for certain applications. For more information, please email busdev@neb.com.

© Copyright 2023, New England Biolabs, Inc.; all rights reserved.



be INSPIRED
drive DISCOVERY
stay GENUINE