

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

4/2024

Special

KI in der Biomedizin

TIERSCHUTZ
Göttinger MPI
entlässt Gruppenleiterin

PRODUKTÜBERSICHT
3D-Zellkultur-
systeme

GEGENREDE
Diversität?
Geschlechterbinarität?



SCHNELL.
AKKURAT.
VERLÄSSLICH.

PHERAstar® FSX

Für die extremsten Anforderungen des High-Throughput Screenings entwickelt, bedient der PHERAstar FSX als High-End Mikroplattenreader die Bedürfnisse jedes modernen Labors.

- Deckt alle gängigen Detektionsmodi und Plattenformate bis 3456 Wells ab
- Kombiniert höchste Sensitivität mit maximaler Geschwindigkeit und Präzision
- Assay-spezifische Optikmodule für eine kinderleichte optische Konfiguration
- 5 spezifische Detektoren und 3 unterschiedliche Anregungs-Lichtquellen
- Gleichzeitige Detektion von zwei Emissionswellenlängen
- Zuverlässigkeit Made in Germany



www.bmglabtech.com


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company



Bild: Lazy_Bear @ Adobe Stock

“Der Tod des Internets”

Liebe Leserinnen und Leser!

Dieser Verkaufstrick ist alt und wirkt doch noch immer: Sie bieten eine Dienstleistung zum Spottpreis an, oder gar kostenlos, und wenn sich ein Kunde an die Vorzüge des Produktes gewöhnt hat, kommt der Verkäufer mit dem wahren Preis um die Ecke. So kann man beispielsweise für Nullkommanichts ein Jahr lang telefonieren und bezahlt erst ab dem zweiten Jahr. Dann aber so viel, dass es für zwei Jahre reicht. Und weil ein Anbieterwechsel für den Kunden aufwendig ist, hat der Anbieter gute Chancen, dass der Kunde bei ihm bleibt.

Super ist es natürlich, wenn der Kunde nicht einmal merkt, dass er für eine bislang kostenlose Leistung etwas bezahlen muss. Beispiel Internet. Alles kostenlos: Betriebssysteme, Browser, asoziale Netzwerke, Informationsportale der Medienkonzerne – alles für nur ein „Vergelt’s Gott“? Natürlich nicht. In Wirklichkeit geben wir Kunden an den Theken von Google, Amazon und Instagram unsere Privatsphäre ab. Unsere Interessen und Einkaufsverhalten kennt Google wahrscheinlich besser als wir selbst und baut seine bunte Einkaufswelt maßgeschneidert um uns herum. Andere versorgen uns täglich mit unserer Lieblingsmeinung. Oder sie beliefern uns so lange mit einer Meinung, bis es eben unsere Lieblingsmeinung geworden ist. Wir alle wissen das und halten uns innerlich am hoffentlich rettenden Ast namens Datenschutzgrundverordnung fest. Und natürlich lehnen wir auf Webseiten immer so viele Cookies wie möglich ab, außer, wenn man uns keine Wahl lässt. Und auch nicht, wenn wir es gerade eilig haben.

Die Tech-Giganten haben bisher einiges unternommen, um das Internet für die Besucher einigermaßen sauber zu halten. Böse Texte, Bilder und Videos könnten die bunte Einkaufswelt schließlich stören. Zudem gibt es ja auch immer diese empfindsamen Leute, oft mit kurzer Lunte, die der ansonsten gerne stationären Politik schnell mal Beine machen,

um Verbote und Beschränkungen gegen die Plattformen zu erreichen. Um dem zuvorzukommen, halten sich Google und Co. ein Heer an meist philippinischen Kontrolleuren, die für ein paar Dollar fünfzig pro Tag den ganzen Müll aus der Internetsuppe herausfischen und löschen sollen. Und damit das Internet auch seinen Nutzen für uns Kunden nicht verlieren möge, sind Webcrawler – vor allem die von Google – unermüdlich im ganzen Netz unterwegs, um relevante Seiten auffindbar zu machen und durch obere Plätze beim Suchergebnis zu belohnen.

Doch jetzt wird gerade alles anders. ChatGPT und andere generative KIs hauen dermaßen große Mengen an Bullshit-Inhalten raus, dass beide – die philippinischen Müllgucker und die digitalen Crawler – nicht mehr hinterherkommen. Blöde, inhaltsleere Kindervideos, digitale Influencer und deren mit kaum mehr Inhalt gesegnete Bilder, gerne von Katzen, natürlich Pornos, am besten mit dem Gesicht von Taylor Swift – das alles in kürzester Zeit generiert und kostenlos. Dazu gesellen sich die vielen Nazi-Inhalte auf Social Media, ebenfalls dumm und KI-generiert. Der Trump-Berater Steve Bannon nannte es, „das Spielfeld mit Scheiße fluten“. Und damit’s auch mit der Reichweite klappt, gibt es ausreichend Fake-Accounts, die für die nötigen Likes sorgen.

Mit diesem Prinzip lässt sich übrigens auch Geld verdienen. Auf Spotify, einem großen Musikstreamingdienst, wurden letztes Jahr zehntausende KI-generierter Songs hochgeladen und anschließend von Bots massenhaft gestreamt. Spotify bezahlt Musiker ausschließlich nach der Anzahl der Streams. Die Bots hören sich also die vom Botbesitzer gestreamte Musik an; dieser bekommt dafür Geld. Eine komische Vorstellung.

KIs produzieren massenhaft und mit rasender Geschwindigkeit nicht nur Inhalte, sondern auch gleich ganze Webseiten. Wir sind gerade noch am Anfang dieser exponentiellen Entwicklung. Es gibt Schätzungen, nach denen bis 2030 etwa 90 Prozent aller Online-Inhalte

KI-generiert sein werden. Der Traum vom Internet als weltweite Verbindungsmöglichkeit zwischen Menschen scheint in einer Flut von Bullshit zu versinken. Auch deshalb werden manche Inhalte schon gar nicht mehr ins Netz gestellt oder zumindest nicht mehr den KIs zur Verfügung gestellt. Oft verwerten die KIs die Originalinhalte falsch, unvollständig oder verdreht. Und die KIs umgehen letztlich das Urheberrecht. Als Konsequenz hat etwa die *New York Times* ihre Archive für die Webcrawler von ChatGPT gesperrt. Andere wiederum versuchen, Pauschalen mit den KI-Entwicklern auszuhandeln.

Aber nicht nur Texte, Bilder und Videos werden KI-generiert, sondern zunehmend auch Menschen. Also, Fake-Menschen. Die können uns so einiges abnehmen: Sie chatten für uns; sie vertreten uns mit interessiertem und wachem Blick, gut gekleidet und frisiert, in langweiligen Zoom-Konferenzen; sie beraten Kunden und – neu und medienwirksam: Sie zeigen uns den Sex, den wir gerne sehen wollen. Momentan sind es noch durch KI körper- und gesichtsoptimierte Sexarbeiterinnen, die viel Erfolg mit ihren Online-Filmen haben. Deren Handlung ist noch real gefilmt, nur die menschliche Hülle ist KI-verändert. In letzter Konsequenz aber kann sich demnächst jeder per KI seinen Guck-Sex selbst basteln – inklusive Handlung und Körper. Ist dies das Ende der Sexplattformen und der Jobs ihrer zumeist weiblichen Mitarbeiter?

Irgendeiner wusste es immer schon vorher. Ob Bankenkrise, Pandemie oder Tsunami. Diesmal war es Max Read 2018, der für das Internet Folgendes voraussah: „Fake-Menschen mit Fake-Social-Media-Konten, die Fake-Bewegungen mit ihren Fake-Cursors vollziehen, um Fake-Klicks auf Fake-Webseiten zu machen.“

KI tötet vielleicht das Internet, aber in den Händen von Biowissenschaftlern ist es „das nächste große Ding“. Das wird spannend, da kommt noch einiges. Wir versuchen uns an einem Überblick etwas weiter hinten im Heft.

Die Redaktion



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Pap-Hund“/
Comic: Forscher Ernst
- 9 Fokussiert:
Inkubiert /
Verschwundene
Open-Access-Journals
- 10 Frisch gefördert

HINTERGRUND



- 11 **Der Fall einer Kündigung wegen Verstoßes gegen den Tierschutz: Unverhältnismäßig oder nicht?**
- 16 Diversität und Geschlechterbinarität: Die Diskussion geht weiter

SERIEN



- 20 Wissenschaftsnarr (64): Kann denn Abschreiben Sünde sein?
- 23 Erlebnisse einer TA (170): Rotlichtbezirk
- 51 Wirkstoff des Monats (42): Pelabresib

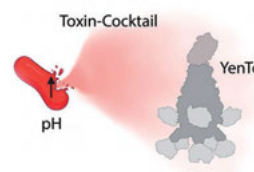
JOURNAL-CLUB



- 24 Journal Club kompakt
- 25 Schöne Biologie: Von Mitteln zum Zweck
- 26 Syphilis in Basel: Auf den Spuren der „Lustseuche“
- 28 **Yersinien in Dortmund: Soziale Giftschleudern**
- 30 Stichwort des Monats: Ribosomales Frameshifting



Eine Göttinger Veterinärmedizinerin entscheidet sich für das Leben ihrer Versuchstiere und verstößt damit gegen das Tierschutzgesetz. Ihre Arbeitsstätte, das Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, zieht harte Konsequenzen: rechtlich einwandfrei, aber auch verhältnismäßig? **Ab Seite 16.**



Da wollten Dortmunder Strukturbiologen nur klären, wie ein Ribosomen-großes Bakteriengift die Zelle verläßt, und schon entdeckten sie neben einem komplett neuen Sekretionssystem auch noch eine soziale Ader in toxischen Bakterien. **Ab Seite 28.**

„ Unser Titelthema: KI in der Biomedizin

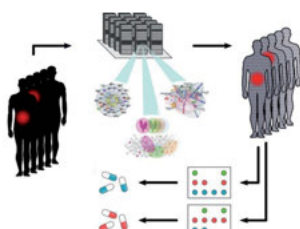
Ohne künstliche Intelligenz kämen die Biowissenschaften nur noch im Schnecken tempo voran. Die vier Artikel unseres Specials fassen zusammen, wo KI bereits angekommen ist, wie sie konkret in Biomedizin und Biotech eingesetzt wird, welche Ergebnisse sie liefert – und wo ihre Grenzen liegen. Ab Seite 36.

STATISTIK



- 32 Publikationsanalyse: Pflanzenforschung

SPECIAL



- KI in der Biomedizin**
- 36 Akribische Spürhunde für Datenmuster
- 40 KI und Kryo-EM – Vielversprechende Allianz
- 44 Zelle aus Nullen und Einsen
- 46 KI und Biotech – Mehr als eine gute Partnerschaft

WIRTSCHAFT



- 50 Firmenporträt: VALANX Biotech, Klosterneuburg (Österreich)
- 52 Produktübersicht: 3D-Zellkultursysteme

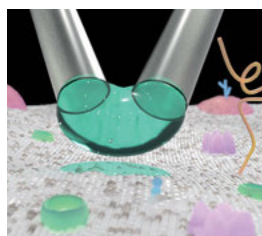
METHODEN



- 59 Tipps und Tricks: Aspirationssystem Marke Eigenbau
- 60 Neulich an der Bench: Punktgenaues Deponieren von Substanzen auf Zelloberflächen

SONSTIGES & SERVICE

- 25 Impressum
- 31 Preisrätsel: Der Nervensystemwandler
- 62 Kongresse
- 64 Fortbildungen
- 66 Stellenmarkt
- 67 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag



Um Substanzen punktgenau auf der Zelloberfläche deponieren zu können, benötigt man nicht viel mehr als zwei geschickt geformte Mikropipetten. Ab Seite 60.

www.laborjournal.de



@Lab_Journal



laborjournal@
mstdn.science



@laborjournal.
bsky.social



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

FUTURE **R**ESILIENCE

More than a *MESSAGE.*

m **R** NA

Nachhaltigkeit ist eine der größten Herausforderungen der Zukunft, die nur global gelöst werden kann. Signifikante Ergebnisse erfordern entschlossenes Handeln. In uns finden Sie den Partner, der Ihre Werte teilt und viele grüne Produkte und Lösungen.

Nachricht verstanden.

#FUTURERESILIENCE

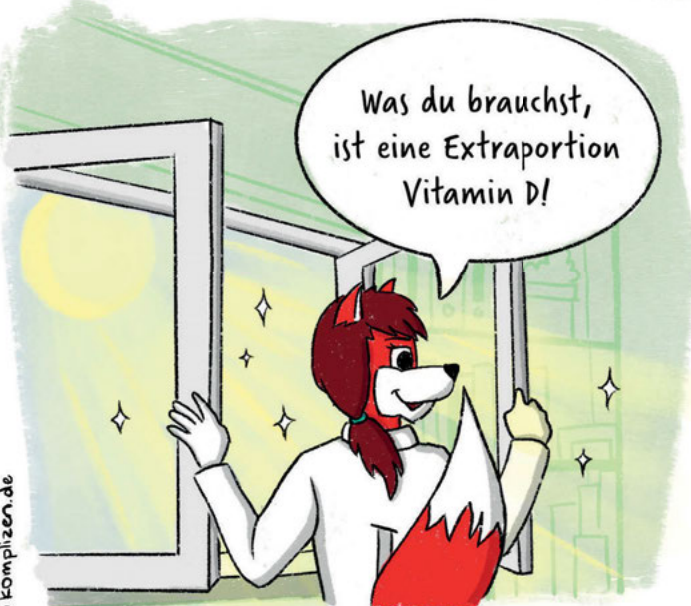
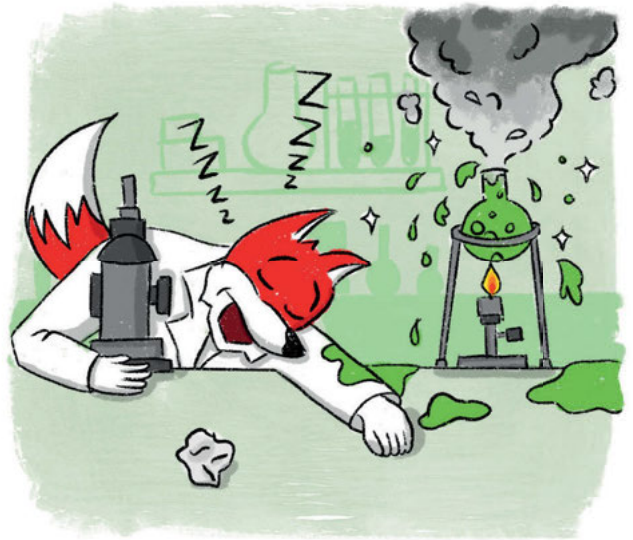
Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.com



DER FUX & die Frühjahrsmüdigkeit

ROTH





Pap-Hund

„Braaaver Hund“ mag der erste Gedanke bei diesem Anblick gewesen sein – auch wenn er sich beim mikroskopischen Durchmustern eines Gebärmutterhals-Abstrichs nach Pap-Test eröffnete. So gesehen von Linda Johnston aus der Zytologie des Moncton Hospitals, New Brunswick (Kanada).

Forscher Ernst

von Rafael Florés



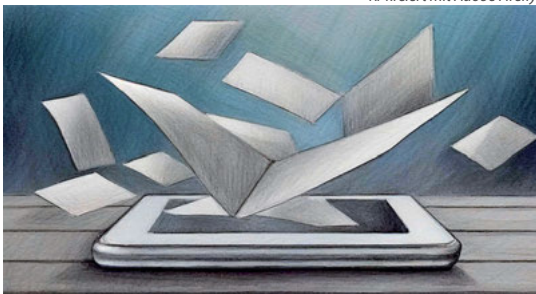
Fokussiert

Open-Access-Publishing

Dem Internet entflucht

„Open is not forever: A study of vanished open access journals“ titelte vor gut zwei Jahren ein finnisch-deutsches Trio seine Studie über das Verschwinden von Forschungsartikeln aus dem Internet (*J Assoc Inf Sci Technol* 72: 1115-16). Der Übergang zum digitalen Publizieren und insbesondere die Einführung des offenen Zugangs (Open Access) habe zu Unsicherheit geführt, schreiben sie im Abstract. Insbesondere sei die langfristige Zugänglichkeit von Zeitschriften nicht immer gewährleistet, so dass sie sogar ganz aus dem Netz verschwinden können. Als Ergebnis ihrer Analyse hielten die drei schließlich fest:

„Wir haben 174 Open-Access-Zeitschriften gefunden, die zwischen 2000 und 2019 mangels umfassender und offener Archive aus dem Netz verschwunden sind. [...] Die Ergebnisse geben Anlass zu großer Sorge um die Integrität des Scientific Record. Dringlichkeit sei daher geboten, um Maßnahmen zu ergreifen, die einen kontinuierlichen Zugang gewährleisten und den Verlust von mehr wissenschaftlichem Wissen verhindern.“



KI-kreiert mit Adobe Firefly

Offenbar sahen die Autoren damals jedoch nur die berühmte Spitze des Eisbergs. Denn was der Londoner Martin Paul Eve jetzt unter dem Titel „Digital Scholarly Journals Are Poorly Preserved: A Study of 7 Million Articles“ zum Thema nachlegt, dürfte die geäußerten Sorgen nochmals vergrößern (*J Libr Sch Commun* 12, doi.org/mqg7). Eve hatte überprüft, ob knapp 7,5 Millionen Forschungsartikel in den einschlägigen Online-Archiven vorhanden sind (institutionelle Repositorien waren nicht berücksichtigt). Sage und schreibe mehr als zwei Millionen Artikel waren trotz aktiver digitaler Objektkennungen (DOI) darin nicht mehr auffindbar – macht rund 28 Prozent.

Die gängige Annahme, dass ein digitaler Artikel allein durch seine DOI zuverlässig erhalten bleibt, ist demnach offensichtlich falsch. Und der Anteil an Artikeln, die auf diese Wei-

se sang- und klanglos wieder aus dem Scientific Record verschwinden, liegt wohl deutlich höher als vermutet.

Hauptgrund ist offenbar, dass Verlage sich immer wieder übernehmen. In *Nature* (627: 256) wies etwa Kate Wittenberg vom digitalen Archivierungsdienst Portico explizit auf dieses Risiko hin: „Es kostet Geld, Inhalte zu bewahren“, betonte sie – und verdeutlichte, dass die Archivierung bestimmte Infrastruktur, Technologie und Fachwissen erfordert, zu denen viele kleinere Organisationen keinen Zugang haben.

Bereits vor elf Jahren skizzierten wir das Szenario der verschwindenden Zeitschriften unter dem Titel „Plötzlich ist das Paper weg“ (*LJ Blog*, 27.2.2013). Damals zogen wir folgendes Fazit:

„Schaut bei jedem Open-Access-Publisher, wie er es mit digitalem Erhalt und der Archivierung der Artikel hält. ‚Digital Preservation‘ heißt das Schlagwort – und was dahintersteckt, ist offenbar keineswegs trivial. So wenig trivial, dass sogar große Open-Access-Publisher dies nicht mehr ‚inhouse‘ schaffen.“

Doch wenn das Kind schon im Brunnen liegt, wenn der eigene digitale Artikel zusammen mit dem ganzen Journal sich in Luft auflöst hat – auf welche Weise kann man aktiv werden? Dazu schrieben wir damals:

„Was kann man generell tun, wenn ein Online-Only-Open-Access-Publisher einfach aus dem operativen Geschäft verschwindet? Wäre es korrekt und vertretbar, das Paper woanders nochmals neu einzureichen?“

„Sollte eigentlich okay sein, oder? Schließlich sind die betroffenen Artikel samt Resultaten im wahrsten Sinne des Wortes aus dem Scientific Record entfernt. Man sollte allerdings dazuschreiben, dass die entsprechenden Paper bereits zuvor in einem verschollenen Journal veröffentlicht waren – und jetzt nur zum Zwecke der Wiederherstellung des Scientific Record nachpubliziert würden. Zudem sollten Sie die alte Referenz in Ihrer Publikationsliste streichen und gegen die neue austauschen.“

Und wir schlossen damals: „Wollen wir dennoch hoffen, dass solche Fälle nur seltene Ausnahmen bleiben.“

Das scheint nun, elf Jahre später, leider nicht der Fall.

Ralf Neumann

Inkubiert

„Es macht doch viel mehr Spaß, zu forschen, als die Forschung nur noch zu verwalten.“ So zitieren die Autoren des Artikels „Fun and less fun funding: the experiential affordances of research grant conditions“ den „außerordentlichen Professor Nummer 11“ (*Sci. Publ. Policy*, doi.org/gsn36f). Andere Profs äußern darin dieselbe Klage – nämlich dass Wissenschaftler, wenn sie Gruppenleiter werden, zunehmend die praktische Erfahrung in der Forschung verlieren und schleichend zu reinen Projekt- und Personalleitern mutieren.

Einmal in Fahrt behauptet einer gar, dass es in puncto Effizienz sogar kontraproduktiv sein kann, jungen Wissenschaftlern die gesamte experimentelle (Vor-) Arbeit zu überlassen. So plustert sich etwa der „männliche außerordentliche Professor Nummer 5“ folgendermaßen auf: „Ich persönlich habe viel Erfahrung mit Laborarbeit, sodass ich manchmal Dinge an einem Nachmittag erledigen kann, für die ein Doktorand einen Monat braucht.“

Außerdem, so gibt wieder ein anderer zu bedenken, zwingt einem die Position des verantwortlichen Gruppenleiters doch allzu schnell eine distanzierte und autoritäre Rolle auf – was sich oftmals negativ auf die Kreativität und Risikofreude bei der Projektarbeit auswirkt.

Als ob man das – gerade „von oben“ – nicht selbst mitgestalten könnte. Aber lassen wir das Selbstmitleid ob der vermeintlich unausweichlichen Zwänge des bösen Systems mal so stehen – und fragen die „andere Seite“: die Doktoranden ...

Da hört man dann die Anekdote, dass der Prof plötzlich ins Labor schwebte und fragte: „Ich hab‘ gerade etwas Zeit, kann ich jemandem bei irgendwas helfen?“ Woraufhin alle kurz die Augen rollten und unisono antworteten: „Ach schade, aber ich mach‘ heute eh nur Auswertung.“

Oder ein anderer erzählt ganz ähnlich: „Unser Chef nimmt sich jedes Jahr eine Woche, um selbst zu experimentieren. Das ganze Labor liegt dann lahm, weil wir ihn um Himmels willen nicht alleine lassen können und ihm alles zeigen müssen. Und wenn er dann am Ende wieder in sein Büro verschwindet, müssen wir das ganze Chaos aufräumen, das er hinterlassen hat.“

Irgendwie wohlthuend daher der gestandene Prof, der gelassen den Satz aussprach: „Diese jungen Leute sind alle dermaßen gut, das kriege ich schon lange nicht mehr hin.“ Ralf Neumann

Frisch gefördert

» Der Anteil von Life-Sciences-Themen an den **Schwerpunktprogrammen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)** bleibt stabil: Sammelten sie vor sieben Jahren fünf von 17 sowie vor drei Jahren vier von 13 bewilligten Programmen ein, so starten unter den 11 frisch bewilligten Schwerpunktprogrammen wiederum vier Life-Sciences-Projekte:

» „EPIADAPT: Epigenomische Adaptationen des sich entwickelnden neuronalen Chromatins“, koordiniert von **Tanja Vogel**, Universität Freiburg;

» „Produktive Biofilmsysteme“ mit Koordinator **Johannes Gescher** von der Technischen Universität Hamburg;

» „Heterotypische Zell-Zell-Interaktionen in epithelialen Geweben (HetCCI)“ unter Koordination von **Sandra Iden**, Universität des Saarlandes;

» „Entschlüsselung neuer Genfunktionen im menschlichen Darmmikrobiom“ mit **Lisa Maier** von der Universität Tübingen als Koordinatorin.



ArtemisDiana @ AdobeStock

Wieder mal mit dabei: das Darmmikrobiom

Die 11 neuen Verbünde erhalten für zunächst drei Jahre insgesamt rund 72 Millionen Euro plus einer 22-prozentigen Programmpauschale für indirekte Projektausgaben.

» Zeitgleich gab die **Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)** die Förderung von zehn neuen Forschungsgruppen sowie einer Klinischen Forschungsgruppe und zwei Kolleg-Forschungsgruppen bekannt. Die „Life-Sciences-Quote“ beträgt hierbei vier von 13:

» „Die Rolle von Immunzellen in der Funktion des normalen und pathologisch veränderten Hoden und Nebenhoden (INFINITE)“ mit Sprecher **Andreas Meinhardt** von der Universität Gießen;

» „Die Evolution von Lebensgeschichten (Life Histories) bei frühen Landwirbeltieren“ mit **Rainer Schoch** vom Staatlichen Museum für Naturkunde Stuttgart – Zentrum für Biodiversitätsforschung als Sprecher.

» Die Klinische Forschungsgruppe „Präzisionsmedizin bei Erkrankungen mit frühmanifesten Reduktion der Knochenmineral-

dichte“ mit **Michael Amling** von der Universität Hamburg als Sprecher und **Ralf Oheim** vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf als Leiter;

» „TARGET-MPN: Zielgerichtetes Vorgehen gegen Krankheits-Persistenz und -Progression bei myeloproliferativen Neoplasien (MPN)“ mit **Florian Heidel** von der Medizinischen Hochschule Hannover als Sprecher. Diese Forschungsgruppe fördert die DFG gemeinsam mit dem österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF).

Die neuen Forschungsgruppen erhalten für zunächst vier Jahre insgesamt rund 56 Millionen Euro, inklusive einer 22-Prozent-Pauschale für indirekte Projektausgaben.

» Der Senat der **Leibniz-Gemeinschaft** bewilligte in einem neuen institutsübergreifenden Förderformat erstmals drei sogenannte **Leibniz-Labs**. In diesen sollen nach den Worten des Senats die „inter- und transdisziplinären Erfahrungen, Kompetenzen und Potenziale der Leibniz-Gemeinschaft bestmöglich genutzt werden, um einen starken Beitrag zur Lösung gesellschaftlich drängender Fragestellungen zu leisten. Die folgenden zwei der drei neuen Leibniz-Labs schließen Disziplinen der Life Sciences mit ein:

» „Pandemic Preparedness – Vorbereitung auf künftige Pandemien durch Vernetzung inter- und transdisziplinärer Forschung: One Health, One Future“ mit **Gülşah Gabriel** vom Leibniz-Institut für Virologie (LIV) in Hamburg als Koordinatorin;

» „Systemische Nachhaltigkeit – Biodiversität, Klima, Landwirtschaft und Ernährung innerhalb planetarer Grenzen“ mit **Jochen Schanze** vom Leibniz-Institut für ökologische Raumentwicklung (IÖR) in Dresden als Koordinator.

Seit dem 1. April 2024 werden die Leibniz-Labs jeweils über eine Laufzeit von drei Jahren mit drei Millionen Euro gefördert.

Ebenso beschloss der Senat der Leibniz-Gemeinschaft die Einrichtung von vier neuen **Leibniz-Wissenschaftscampi**, mit denen er gezielt Kooperationen mit benachbarten Hochschulen ausbauen möchte. Zwei davon sind für die Life Sciences interessant:

» Leibniz ScienceCampus Braunschweig: „Evolutionary Ecology of Zoonotic Pathogens during Agricultural Transformations“ des Leibniz-Instituts DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen.

» Leibniz ScienceCampus Aachen: „Sonopharmacology – Activation of drugs by ultrasound“ des DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien. -RN-

» Der **Österreichische Wissenschaftsfonds (FWF)** fördert im Rahmen der Exzellenzinitiative „excellence=austria“ fünf sogenannte „**Emerging Field**“-Konsortien. Diese starten als kooperative Forschungsprojekte von Universitäten und außeruniversitären Forschungsstätten an insgesamt 14 Standorten zwischen Wien und Innsbruck. In den nächsten fünf Jahren lässt der FWF insgesamt 31 Millionen Euro Fördergelder für die fünf Konsortien springen. Die folgenden drei „Emerging Fields“ sind in den Life Sciences angesiedelt:



Illustr.: Adobe Firefly

Gefördert: Was macht das Gehirn robust?

» Das Projekt „Die Widerstandsfähigkeit des Gehirns stärken“ geht molekularen Prozessen nach, die Resilienz gegen genetische Veranlagungen für neurologische Störungen bewirken – und somit die Entwicklung eines gesunden Gehirns ermöglichen. Koordinator ist **Igor Igorevich Adameyko** vom Zentrum für Hirnforschung der Medizinischen Universität Wien.

» Im Projekt „Den Ursprung des Lebens erforschen“ möchten die Beteiligten die Ursprünge von Proteinen identifizieren, die mit dem Genom interagieren und darüber die Evolution komplexer Lebensformen ermöglicht haben. Koordinator ist **Frédéric Berger** vom Gregor-Mendel-Institut für Molekulare Pflanzenbiologie in Wien.

» Das Projekt „Maßgeschneiderte Immun-Zellen zur Krebstherapie“ hat die Entwicklung patientenspezifischer T-Zellen (TCR-T-Zellen) zum Ziel, die Krebszellen erkennen und töten können. Konkret im Fokus steht das Osteosarkom, doch sollen dabei auch Grundlagen für personalisierte TCR-T-Zell-Therapien bei anderen Krebsarten gelegt werden. Koordinator ist **Johannes Zuber** vom Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien. -RN-

Verlorenes Augenmaß im Tierschutz

Eine Göttinger Veterinärmedizinerin entscheidet sich für das Leben ihrer Versuchstiere und verstößt damit gegen das Tierschutzgesetz. Ihre Arbeitsstätte, das Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, zieht harte Konsequenzen: rechtlich einwandfrei, aber auch verhältnismäßig?

Würde Hannelore Ehrenreich in der gleichen Situation wieder so entscheiden – trotz aller Konsequenzen? Zwar hatte sie ihre Arbeitsgruppe selbst in das ethische Dilemma manövriert. Aber ab einem bestimmten Punkt konnte sie sich nur noch für das kleinere Übel entscheiden. An Erfahrung im Wissenschaftsbetrieb mangelte es ihr jedenfalls nicht: bis 1991 Postdoktorandin bei Anthony S. Fauci an den National Institutes of Health (NIH) in Maryland, seit 1994 Leiterin der Klinischen Neurowissenschaften am Göttinger Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin und dessen Nachfolgeinstitut, dem MPI für Multidisziplinäre Naturwissenschaften (MPI-NAT), seit 1995 Professorin für Neurologie und Psychiatrie an der Universitätsmedizin Göttingen, seit 2016 Mitglied der Leopoldina und 2021 erste Trägerin des Jean-Delavay-Preises, der höchsten Auszeichnung in der Psychiatrie. Kurzum: Nach vierzig Jahren Wissenschaftsleben ist sie alles andere als ein Forschungsleichtgewicht. Ihre Kooperationspartner beschreiben sie als „Vollblutwissenschaftlerin“, die mehr Drittmittel einwirbt als die meisten MPI-Direktoren und das Ansehen des Göttinger MPI-NAT seit vielen Jahren stärkt.

Recht oder Moral?

Ihre fatale Entscheidung machte Ehrenreich am 17. Januar 2023 aktenkundig. An diesem Tag teilte sie dem Tierschutzdienst des Niedersächsischen Landesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) mit, dass die Weiterführung ihres im April 2022 gestellten Tierversuchsantrags „aufgrund erheblicher Verständnisprobleme auf allen Seiten“ nicht mehr zielführend sei. Sie zog den Antrag zurück – obwohl ihre Verhaltensstudien an Mäusen bereits seit Wochen liefen. Ihres Verstoßes gegen das Tierschutzgesetz war sich Ehrenreich bewusst. Dennoch entschied sie sich für das Leben ihrer Tiere. Ein Widerspruch?

Als Tierärztin und Humanmedizinerin forschte Ehrenreich stets translational: „Ich habe immer versucht, mithilfe von Tiermodellen Heilungsansätze für kranke Menschen zu finden“, sagt sie gegenüber *Laborjournal*. Ihre erste Tierversuchsgenehmigung erhielt sie 1992 nach ihrer Rückkehr aus den USA. Dutzende weitere folgten. Über die letzten zwanzig Jahre arbeitete sie am Göttinger MPI-NAT mit 1.000 bis 2.000 Mäusen pro Jahr. „Ich habe in meinem ganzen Leben nie ein Tier gequält“, bezeugt sie, „sondern immer mit großer Demut und Dankbarkeit mit ihnen gearbeitet. Alle Tierversuchsanträge habe ich immer korrekt gestellt.“ Am ebenfalls in Göttingen ansässigen Deutschen Primatenzentrum (DPZ) fungiert sie seit 2014 sogar als externe Ombudsfrau für Tierschutz.

Alles Routine?

Ehrenreichs Forschungserfolg verkündete die MPI-NAT-Pressestelle zuletzt im April 2022: „1.735 Wissenschaftler*innen hatten sich in diesem Jahr für die hochkompetitiven ERC Advanced Grants beworben, nur 253 konnten sich im harten Wettbewerb durchsetzen“ – unter ihnen Ehrenreich mit einem mit 2,5 Millionen Euro geförderten Hypoxie-Projekt. Ab September 2022 wollte sie fünf Jahre lang erforschen, wie physiologischer Sauerstoffmangel den Wachstumsfaktor Erythropoietin (EPO) freisetzt, um unheilbare kognitive Störungen wie Autismus und Demenzen zu behandeln. Im Mausmodell hatte ihre Arbeitsgruppe bereits herausgefunden, dass rekombinantes EPO (rEPO) Pyramidenneuronen und Oligodendrozyten auch außerhalb bekannter Neurogenesegebiete reifen lässt. Aber würde durch Sauerstoffarmut induziertes EPO das Verhalten und die Fähigkeiten von Mäusen ebenfalls beeinflussen?

Zeitgleich mit der Pressemitteilung reichte Ehrenreich Anfang April 2022 ihren Tierversuchsantrag beim LAVES ein. Metho-



Trotz regelmäßiger Einwerbung von Drittmitteln in Millionenhöhe blieb Hannelore Ehrenreich ein MPI-Direktorenposten stets versagt.

Foto: I. Böttcher-Gajewski/MPI-NAT

disch beinhaltete er nichts Ungewöhnliches: Heterozygote T-Box-Hirntranskriptionsfaktor-1 (Tbr1)-Mäuse, die einen Autismus-ähnlichen Phänotyp aufweisen, sollten im Alter von vier Wochen an zwölf Prozent Sauerstoff gewöhnt werden oder rEPO intraperitoneal injiziert bekommen. Über die folgenden acht Monate sollten die Tiere Verhaltenstests unterzogen werden, um ihr Erkundungs- und Sozialverhalten sowie ihre Gedächtnisleistung zu quantifizieren. Nach einer abschließenden Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) sollten die Mäuse durch transkardiale Perfusion schmerzlos getötet werden, um Gewebe für die Histologie zu gewinnen.

Ehrenreichs Tierversuchsantrag ging nicht über gering belastende Routinetests der Verhaltensforschung hinaus. Gegen identische Versuche an anderen Mauskohorten hatte das LAVES in der Vergangenheit keine Einwände erhoben. Nach Eigenangaben hat es „innerhalb

Gegenüber *Laborjournal* kommentiert das LAVES: „Fristverlängerungen sind möglich und üblich“. Ob Bearbeitungszeiten von fast einem Jahr mit mehreren Runden von Rückschreiben die Regel sind, beantwortete die Behörde nicht.

„Mein Fehler war, dass ich den Automatismus der Zucht nicht unterbunden habe, weil ich nicht ahnte, was passieren würde.“ Rechtlich korrekt wäre es gewesen, die Tierversuchsgenehmigung abzuwarten und in einigen Monaten eine neue Mauskohorte zu züchten. Dem Tierschutzprinzip der 3R – Replace, Reduce, Refine – hätte das widersprochen.

Natürlich war es nur eine Frage der Zeit, bis all das auffiel. Im Juni 2023 stieß eine Mitarbeiterin des MPI-NAT auf Anzeichen für eine fehlende Tierversuchsgenehmigung und informierte Holger Stark, den Geschäftsführenden Direktor des mit 13 Abteilungen und über 25 Forschungsgruppen größten Instituts der Max-Planck-Gesellschaft. Stark reagierte sofort und untersagte die Tierversuche vorsorglich.

Die Beteiligten beschreiben die folgenden Tage unterschiedlich. Ein von Ehrenreich nach einer schriftlichen Stellungnahme erbetenes Vier-Augen-Gespräch entpuppte sich für sie als Tribunal, bei dem sie neben Holger Stark von dem Emeritus-Direktor Herbert Jäckle, dem Emeritus-Direktor und späteren kommissarischen Leiter ihrer Arbeitsgruppe Gregor Eichele und der Referentin der Geschäftsführung Svea Viola Dettmer verhört und angeschrien wurde und kaum Gelegenheit hatte, sich zu erklären. Weder habe sie ein Gesprächsprotokoll erhalten noch habe sie Zeugen zum Gespräch mitbringen können. Auch fand keine Anhörung durch den Betriebsrat oder das MPI-Direktorenkollegium – das später für ihre Entlassung stimmte – statt, so Ehrenreich.

Stark und Dettmer schildern die Aussprache dagegen als ruhiges und sachliches Gespräch am runden Tisch. „Die Vorwürfe von Frau Ehrenreich entbehren jeder Grundlage“, sagt Stark. „Die Herren Eichele und Jäckle waren anwesend, weil sie sich mit Tierversuchen auskennen, und ich in meiner Karriere keinen einzigen Tierversuch gemacht habe. In der Gesprächsrunde fiel nicht ein einziges lautes Wort; sie war in keiner Weise feindselig.“ Fakt ist: Noch am selben Abend informierte Stark den MPI-Richtlinien guter wissenschaftlicher Praxis folgend das LAVES. Ehrenreich nahm am Folgetag, dem 20. Juni 2023, mit der Behörde Kontakt auf, um eine „vorläufige Genehmigung“ zu erhalten. Rechtlich ist das jedoch nicht möglich.

1.000-Euro-Vergehen

Eine Anlasskontrolle des LAVES am 21. Juni 2023 fand 122 lebende Tbr1-Mäuse vor; 105 Tiere waren laut Laborbüchern bereits allen Verhaltensversuchen unterzogen und getötet worden. Da keine Genehmigung nach §8 TierSchG vorlag, ordnete das LAVES die sofortige Einstellung der Tierversuche an und



Am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen forschte Hannelore Ehrenreich über drei Jahrzehnte. Zum 1. Januar 2022 fusionierte ihr Institut mit dem Göttinger MPI für biophysikalische Chemie zum MPI für Multidisziplinäre Naturwissenschaften (MPI-NAT). Foto: MPG

von 40 Arbeitstagen [...] dem Antragsteller eine Entscheidung über den Antrag mitzuteilen“. Auch nach Ehrenreichs Erfahrung dauerten Antragsbewilligungen nie länger als vier Monate. Kurzum: Alles schien Routine. Entsprechend rechnete die Neurowissenschaftlerin mit einer Antragsbewilligung binnen weniger Wochen bis Monate – und begann wie üblich mit der Züchtung von 288 Tbr1-Mäusen. Spätestens im Herbst 2022 sollten die Verhaltensexperimente mit dann vorliegender Genehmigung beginnen können.

Automatismus versagt

Nicht dieses Mal. Trotz 80-seitigem Antrags schreiben hielt das LAVES die Projektidee für nicht nachvollziehbar. Der Antrag sei nicht in einer Form vorgelegt, „die dem zeitlichen Beratungsaufwand in der Behörde gerecht wird“. Auf Vorschlag des LAVES hin teilte Ehrenreich den Tierversuchsantrag, der ursprünglich neben Tbr1-Mäusen weitere Mausmodelle umfasste, in mehrere Teilanträge auf und beantwortete in den Folgemonaten alle paar Wochen neue Nachfragen der Tierschutzbehörde. Anfang 2023, also neun Monate nach dem Ursprungsantrag, summierte sich die Gesamtkorrespondenz auf 290 Seiten an Frage- und Antwortschreiben, wissenschaftlichen Belegen und Statistik-Gutachten – ohne Erfolg.

Für Ehrenreich änderten dreißig Jahre tierexperimenteller Erfahrung, Publikationen in hochrangigen Peer-Review-Journals und der wissenschaftliche Ritterschlag durch den Advanced Grant des Europäischen Forschungsrats nichts: Seit September 2022 standen 2,5 Millionen Euro EU-Drittmittel zur Verfügung – sofern sie sich an den Zeitplan der Förderrichtlinien hielt. Fünfzehn Postdoktoranden, Doktoranden, BTAs, MTAs, Radiologie-Assistentinnen und Tierpflegerinnen standen in den Startlöchern. Alle Tbr1-Mäuse waren gezüchtet. Nur die – nach den Erfahrungen der letzten Jahrzehnte – Formalie der Tierversuchsgenehmigung lag nicht vor.

Fatale Entscheidung (?)

Die Arbeitsgruppe Ehrenreich beschloss, nicht länger zu warten – und begann im Oktober 2022 mit der Hypoxie-Behandlung und der anschließenden Langzeitbeobachtung. Unter Missachtung des Tierschutzgesetzes (TSchG) rettete sie zunächst 160 Tbr1-Mäusen das Leben, die sonst als „Überschusstiere“ getötet worden wären (mehr dazu in den Kästen auf Seiten 14 und 15). „§1 TSchG, Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen“ steht für mich ethisch über der Genehmigung nach §8“, erklärt Ehrenreich gegenüber *Laborjournal*.

drohte bei Zuwiderhandlung ein Zwangsgeld von 1.000 Euro an. Weder verhängte es ein Bußgeld nach §18 TSchG von bis zu 25.000 Euro noch untersagte es Ehrenreich nach §20 TSchG, künftig Tierversuche durchzuführen. Da jedoch Wirbeltiere getötet worden waren, lag der Verdacht einer Straftat gemäß §17 TierSchG vor, die mit einer Freiheitsstrafe von bis zu drei Jahren geahndet werden kann. Das LAVES informierte die Staatsanwaltschaft Göttingen.

Das staatsanwaltschaftliche Ermittlungsverfahren gegen Ehrenreich vor dem Landgericht Göttingen endete am 1. September 2023 gegen Zahlung einer Auflage in Höhe von 15.000 Euro gemäß §153a Strafprozessordnung (StPO). Die Auflage ist laut anwaltlicher Auskunft weder als Strafe zu verstehen noch mit einem Schuldspruch verbunden. Auch ihre Höhe sei kein Schuldmaß, sondern richte sich ausschließlich nach den Einkommensverhältnissen. In der Regel ist der §153a StPO für sogenannte Bagatelldelikte wie Ladendiebstahl und Internetbetrug gedacht. Zum Vergleich: Das Strafverfahren gegen den Primatenforscher und Direktor des MPI für biologische Kybernetik in Tübingen, Nikos Logo-

thetis, wurde 2018 ebenfalls nach §153a StPO eingestellt. Auch damals galt trotz Geldauflage die Unschuldsvermutung, da in der Sache letztlich nicht entschieden wurde. Nach Angaben des Pressesprechers der Staatsanwaltschaft Göttingen setzt §153a zwar einen Tatverdacht voraus; eine Anklageerhebung könne aber unterbleiben, „wenn die Auflage geeignet ist, das öffentliche Interesse an der Strafverfolgung zu beseitigen und die Schwere der Schuld nicht entgegensteht“. Für Ehrenreich bedeutet das: Ein Verstoß gegen die Genehmigungspflicht gemäß §8 TSchG ist unstrittig, die etwaige Schuld aber gering.

Klage, Richterspruch, Strafe

Für das LAVES und die Staatsanwaltschaft Göttingen war die Angelegenheit damit erledigt. Nicht so für das MPI: Nach einem Votum des 12-köpfigen Direktorenkollegiums kündigte der Geschäftsführende Direktor Stark am 11. Juli 2023 den bis 2026 laufenden Arbeitsvertrag von Hannelore Ehrenreich fristlos. Dagegen ist wissenschaftswert: Zum 1. Januar 2022 waren die Göttinger MPI für biophysikalische Chemie und für experimentelle Medizin zum

MPI für Multidisziplinäre Naturwissenschaften fusioniert worden. Die beiden Direktoren des bisherigen MPI für experimentelle Medizin – Ehrenreichs Wirkungsstätte – stimmten gegen ihre fristlose Kündigung, wurden aber von den zehn anderen Direktoren überstimmt.

Die Folge für Ehrenreich: Stark entzog der 68-Jährigen ihre Vorgesetztenrolle und untersagte ihr jeglichen dienstlichen Kontakt zu ihrer 22-köpfigen Arbeitsgruppe. Gegenüber *Laborjournal* verurteilt er ihre Missachtung der gesetzlichen Tierversuchsstandards aufs Schärfste: „Das Frustrationspotenzial, das das derzeitige Antragsverfahren der Tierschutzbehörde mit sich bringt, kann ich nachvollziehen“, sagt Stark. „Aber an unserem Institut dulden wir keinen Rechtsbruch, und zwar ohne Ansehen der Person.“

Wissenschaftscafé

Bei einer außerordentlichen Kündigung einer Arbeitsgruppenleitung sind laut Stark auch die Arbeitsverträge derjenigen Angestellten gefährdet, die bis dahin über Drittmittel finanziert wurden. „Alle Drittmittel der Arbeitsgruppe Ehrenreich hat das Institut regelkonform



High-Quality RNA Extraction

TRI-reagent or Non-organic buffer?

Direct-zol™ RNA Kits *

The Direct-zol RNA kits provide a streamlined method for the purification of high-quality RNA directly from samples in TRI Reagent® or similar.



OR

Quick-RNA™ Kits *

Extract total RNA (including small/micro RNAs) from any sample. RNA is ready for all downstream applications including Next-Gen Sequencing, RT-qPCR, hybridization, etc.



Free Test Kits available!

* Check out our current promotion with **20% Discount**

zurückgegeben. Seitdem finanzieren wir deren ehemalige Mitarbeiter über Hausmittel unter der kommissarischen Leitung des mit Tierexperimenten vertrauten Emeritus-Direktors Georg Eichele“, sagt er. „Die Weiterbeschäftigungen habe ich sofort veranlasst. Etwas anderes kam für mich nicht in Frage. Alle Betroffenen können ihre Projekte bis Mitte 2025 ungefährdet abschließen. Ein Betreuungsproblem ist nie entstanden“.

Ehrenreich widerspricht. Der Molekularbiologe Eichele erforscht den Transport von Exosomen und die Wanderbewegungen von Plankton. Mit diesem Wissen könne er ihre ehemaligen Masterstudenten, Promovierenden und Postdoktorandinnen unmöglich qualifiziert betreuen, so die Neuropsychiaterin. Das übernehme weiterhin sie – wegen Hausverbots am MPI per Video-Meeting, zu Hause und in einem Café in der Göttinger Innenstadt. Stark erwidert: „Ihre Betreuungsaktivität auf privater Ebene [...] halte ich für selbstverständlich, da sie mit Auswahl der Promovierenden Verantwortung gemäß ihrer Prüfungsberechtigung im Promotionsprogramm eines Göttinger Graduiertenzentrums übernommen hat. Wir haben dort einen eigenen Raum organisiert, in dem sie sich mit ihren ehemaligen Mitarbeitern treffen kann.“

Außergerichtlicher Vergleich

Gegen ihre fristlose Entlassung reichte Ehrenreich beim Arbeitsgericht Göttingen Kündigungsschutzklage ein. Ihre Begründung: Die Reaktion der MPI-Leitung unterscheide sich eklatant von der Einschätzung des LAVES. Zu einer Kammerverhandlung kam es jedoch



Holger Stark, seit 2007 Direktor der Abteilung Strukturelle Dynamik am Göttinger MPI für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, leitet derzeit auch dessen Geschäfte. Foto: MPI-NAT

Gewollte Frustration?

Nach Angaben des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) starben 2022 in deutschen Tierversuchslaboren 1,77 Millionen Tiere als sogenannter „Überschuss“ – weil es für sie aufgrund ihres Geschlechts, ihres Alters oder ihres Genotyps keine Verwendung gab. Insgesamt umfasst die BfR-Statistik 4.207.231 Versuchstiere.

Das Tierschutzgesetz (TSchG) regelt in §17: „Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer ein Wirbeltier ohne vernünftigen Grund tötet“. Die wenigsten Forschungseinrichtungen verfügen jedoch über die Möglichkeit, alle „Überschusstiere“ bis zu ihrem natürlichen Tod zu halten. Sind also wirtschaftliche Gründe „vernünftige Gründe“? Nein, urteilte das Bundesverwaltungsgericht im Juni 2019 für die Tötung überzähliger männlicher Küken (BVerwG 3 C 28.16). Ist somit auch die Tötung von „Überschusstieren“ eine Straftat nach §17 TSchG? Die Generalstaatsanwaltschaft Frankfurt am Main stellte Ende 2023 klar, dass die Wissenschaftsfreiheit die Tötung überzähliger Tiere rechtfertigen kann, wenn keine Kapazitäten zur artgerechten Unterbringung vorhanden sind (Az. 7 Zs 11/22 U).

Rechtssicherheit schafft jedoch auch das nicht. Forschungstreibende und Tierschutzbehörden sind weiterhin gezwungen, in einer Grauzone zu agieren. Auch der im Februar 2024 veröffentlichte Referentenentwurf zur Novellierung des TSchG definiert den „vernünftigen Grund“ nicht genauer, erhöht aber den Strafrahmen in §17 TSchG auf bis zu fünf Jahre Freiheitsentzug. Welche Signalwirkung bezwecken hohe Geld- und Gefängnisstrafen für Vergehen, die der Gesetzgeber nicht klar definiert?

Henrik Müller

nicht, da sich beide Parteien im Januar 2024 außergerichtlich einigten. Aufgrund einer damit verbundenen Schweigeklausel dürfen Institutsvertreter und Ehrenreich seit dem 19. Februar 2024 weder über den Inhalt des Vergleichs noch näher über die Kündigungsgründe sprechen. Laut Karin Weissenborn, Professorin für Neurologie an der Medizinischen Hochschule Hannover und langjährige Kooperationspartnerin Ehrenreichs, erhoffte sich diese von der schnellen Einigung „ein rasches Ende eines ansonsten mehrjährigen Gerichtsverfahrens, das es der 68-Jährigen unmöglich gemacht hätte, ihre Forschungstätigkeit fortzusetzen. Schließlich liefere ihr ERC Advanced Grant“. Das MPI hingegen akzeptierte den Vergleich laut Stark, „da Medienbesuch für die öffentliche Kammerverhandlung angekündigt war und durch den Vergleich sichergestellt war, dass für alle Parteien kein Schaden durch Diskussionen in der Öffentlichkeit entstehen kann. Gleichzeitig war sichergestellt, dass Frau Ehrenreich am MPI-NAT keine Tierversuche mehr durchführen kann“.

Der Pressesprecher des Arbeitsgerichts Göttingen fühlte sich nicht an die Schweigepflichterklärung gebunden, sondern dem Informationsanspruch der Öffentlichkeit verpflichtet. Laut ihm beinhaltet die Einigung, dass „das Arbeitsverhältnis einvernehmlich mit Ablauf des 31. Januar 2024 endet“ und „das Max-Planck-Institut aus der außerordentlichen Kündigung [zum 11. Juli 2023] keine Rechte mehr herleitet“. Aufgrund des Vergleichs prüfte das Arbeitsgericht nicht, ob ein Verstoß gegen den Arbeitsvertrag oder gegen Tierschutzvor-

schriften vorlag. Ehrenreich erhielt eine Lohnnachzahlung von Juli 2023 bis Januar 2024.

Frage der Verhältnismäßigkeit

Hat die Leitung des MPI überreagiert? Desens Pressestelle bleibt bei ihrer Sicht der Personalmaßnahme: „Sie ist allein durch die behördlich bestätigten Gesetzesverstöße, sprich das wiederholte Durchführen nicht genehmigter Tierversuche, entstanden.“ Auch Stark bekräftigt gegenüber *Laborjournal*: „Leuten, die mehrmals gegen Strafgesetze verstoßen, bieten wir keine Plattform.“ Tatsächlich war gegen Hannelore Ehrenreich bereits 2019 ein Ermittlungsverfahren wegen des Verdachts eines Tierschutzdeliktes im Jahr 2012 anhängig. Es wurde laut anwaltlicher Auskunft im Dezember 2019 mangels Anfangsverdachts eingestellt, da Ehrenreich „über eine Geneh-



Ist die Max-Planck-Gesellschaft (MPG) in Erklärungsnot?

Illustr.: Nach MPG

migung zur Durchführung von Tierversuchen verfügte“. Weitere Strafverfahren sind bei der Staatsanwaltschaft Göttingen für die letzten Jahre nicht erfasst.

Leere Gewinnseite

Ehrenreichs Kooperationspartnerin Weissenborn urteilt: „Ein solches Vorgehen einer Institutsleitung erwarte ich bei einem Kapitalverbrechen, nicht aber bei einem Regelverstoß, den selbst das LAVES als Ordnungswidrigkeit einstuft. Die MPI-Leitung hingegen hat fristlos gekündigt. Das empfinde ich als unverhältnismäßig.“ Michael Hollmann, bis 2023 Inhaber des Lehrstuhls für Biochemie an der Ruhr-Universität Bochum und häufiger Ko-Autor Ehrenreichs, ergänzt: „Dies wird im kollektiven Gedächtnis der Drittmittelgeber negativ mit der Max-Planck-Gesellschaft verbunden bleiben. Mit ihrer übereilten Bewertung des Sachverhalts hat die Geschäftsführung des MPI-NAT einen Schaden angerichtet, der noch nicht abschließend beurteilt werden kann.“ Tatsächlich erklärt ein Fördermittelgeber der MPG, der anonym bleiben möchte, gegenüber *Laborjournal*: „Ich habe gespendet im Vertrauen auf die Fähigkeiten von Frau Ehrenreich, ihre bis-

herige Forschung und ihr Renommee. Was die Geschäftsführung dieses Instituts in Göttingen motiviert, ist schwer nachvollziehbar.“

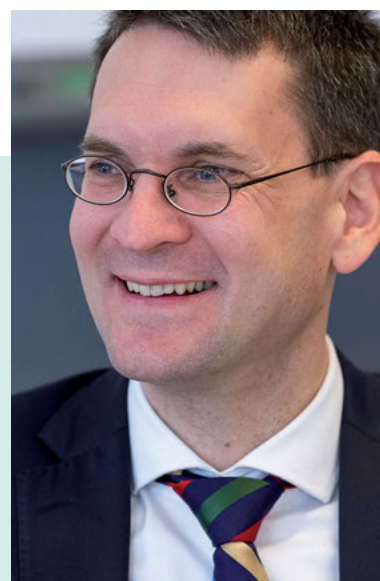
Nach den Verhaltensregeln der MPG für gute wissenschaftliche Praxis ist bei Betroffenheit einer Mitdirektorin das Vizepräsidium der MPG zu involvieren, um der Betroffenen Gelegenheit zur Stellungnahme vor einer externen Fachkommission zu geben, die dann das etwaige Fehlverhalten bewertet. Im Fall von Hannelore Ehrenreich ist dies nicht geschehen – schließlich ist sie keine MPI-Direktorin. Wäre ein solches Vorgehen angesichts ihres außergewöhnlichen Status nicht dennoch angemessen gewesen?

Unglücklicherweise wechselte im Juni 2023 – also zeitgleich mit dem Einschreiten des LAVES – der MPG-Vorsitz. Das Amt der Vizepräsidentin der Biologisch-Medizinischen Sektion der MPG übernahm die Freiburger Molekularbiologin Asifa Akhtar. Als neuer MPG-Präsident trat Patrick Cramer an – bis dahin Geschäftsführender Direktor des MPI-NAT in Göttingen. Obwohl er Ehrenreich über viele Jahre als ständigen Gast des MPI-Direktoriums kannte, fiel ihre Entlassung in die sicherlich turbulente Zeit der Inauguration des MPG-Präsidenten und der MPG-Vizepräsidentin.

Was bleibt, sind ein schaler Nachgeschmack und offene Fragen: Muss bei einer fristlosen Kündigung einer renommierten Arbeitsgruppenleiterin nicht mehr hinter allem stecken? Warum sonst sollte sich ein MPI den Bären dienst eines finanziellen Schadens in Millionenhöhe leisten? Welches Signal sendet die Max-Planck-Gesellschaft an den wissenschaftlichen Nachwuchs, wenn sie selbst mit verdienten Führungskräften derart hart umgeht? Ein inspirierendes und motivierendes Forschungsumfeld entsteht so sicher nicht. Gewinner gibt es in Göttingen keine.

Henrik Müller

Aufgrund einer Verschwiegenheitsklausel als Teil einer außergerichtlichen Einigung dürfen Hannelore Ehrenreich und Holger Stark seit dem 19. Februar 2024 nicht mehr über die Gründe der fristlosen Kündigung sprechen. Die diesbezüglichen Aussagen im Text stammen aus Gesprächen im Jahr 2023 beziehungsweise mit Karin Weissenborn und Michael Hollmann.



Klaus Ferdinand Gärditz ist Rechtswissenschaftler und Lehrstuhlinhaber an der Rechts- und Staatswissenschaftlichen Fakultät der Universität Bonn.

Foto: J. Liebers

KOMMENTAR VON KLAUS FERDINAND GÄRDITZ

„Der Vollzug des Tierschutzrechts ist dringend reformbedürftig.“

Der praktische Vollzug des Tierschutzrechts ist in Deutschland flächendeckend mehr oder weniger notleidend. Die systematische Nichteinhaltung der unionsrechtlichen Entscheidungsfristen ist eine Vertragsverletzung, gegen die man sich ein beherztes Einschreiten der Europäischen Kommission wünschen würde. Kommt eine inhaltlich inkohärente Entscheidungspraxis der Genehmigungsbehörden hinzu, kann dies Forschende in akute Not bringen. Das rechtfertigt zwar keine Rechtsverstöße, relativiert aber deren Gewicht.

Viel spricht dafür, dass die MPG in der Causa Ehrenreich das Augenmaß verloren und überreagiert hat. Die breitbeinige Rhetorik der Gesetzestreue scheint eher als Mäntelchen, mit der die Leitungsebene die eigene Ängstlichkeit verhüllt, für eine vermeintliche Duldung von Straftaten im eigenen Hause verantwortlich gemacht zu werden. Verdachtskündigungen sind zwar rechtlich nicht ausgeschlossen. Angesichts des verwinkelten Vollzugs des TierSchG gehören aber Fehler zum Betriebsrisiko einer experimentellen Forschungseinrichtung. Der eingeräumte Rechtsverstoß hat daher kaum das Gewicht, das Vertrauen des Arbeitgebers hinreichend zu erschüttern.

Als eine überwiegend staatlich finanzierte Forschungsgesellschaft, durch die Bund und Länder ihren Förderauftrag für die Wissenschaften erfüllen, hat die MPG ihrerseits die Wissenschaftsfreiheit ihrer Beschäftigten zu achten. Sie muss die Rechtsfolgen, wie auf Regelverletzungen reagiert wird, auch nach den Folgen für die Forschung dosieren. Das ist hier in einem panikartigen Sanktionierungsfuror ersichtlich nicht geschehen. Eine unmittelbar grundrechtsgebundene staatliche Hochschule könnte mit einer Beamtin nicht vergleichbar umspringen. Beschämend ist auch die Rücksichtslosigkeit gegenüber Mitarbeitenden, deren Karrieren mangels spezifischer Betreuung von Forschungsprojekten in voraussetzungsvollen Gebieten der Life Sciences gefährdet werden.

Der Vollzug des Tierschutzrechts ist dringend reformbedürftig. Gegenüber dem unübersichtlichen Komplex in Privatrechtsform organisierter Wissenschaftseinrichtungen sollte aber auch der wissenschaftsadaquate Umgang mit eigenen Bediensteten stärker zu einem Kriterium gemacht werden, staatliche Haushaltsmittel zu verteilen.

DEI (DIVERSITY, EQUITY, INCLUSION)

Sollen und Sein

VON JOSEF PFEILSCHIFTER UND HELMUT WICHT, FRANKFURT/MAIN

Eine Antwort auf die Kolumne unseres „Wissenschaftsnarren“ Ulrich Dirnagl zu Diversität in der Wissenschaft – und auch ein bisschen auf Diethard Tautz' Beitrag zur Frage der Binarität der Geschlechter (beide in Laborjournal 12/23).

Der hinterhältige Wortwitz will es, dass das gebräuchliche Akronym DEI (Diversity, Equity, Inclusion) zugleich auch der Genitiv Singular des Wortes „Gott“ ist: Der *Advocatus Dei* ist der „Anwalt Gottes“, der – zum Beispiel in Heiligsprechungsprozessen in der katholischen Kirche – die Sache des zu kanonisierenden Seligen vertritt. Zur Rolle als *Advocatus DEI* hat sich nun auch der Herr Professor Dirnagl bekannt, in einer Ausgabe des *Laborjournals* (12/2023), die zum Teil im Zeichen DEI, des neuen „woken“ Wissenschaftsgeistes, steht.

Als *Advocatus Diaboli*, die Gegenredner der allumfassenden Heiligsprechung DEI, hat er uns, die Verfasser dieses Textes (und einiger anderer kritischer Texte) ausgemacht. Und in gewisser Weise ist es ja geradezu schmeichelhaft, sich in dieser Rolle wiederzufinden – nicht etwa, weil wir meinen, eine satanische Sache hochhalten zu müssen, sondern weil wir nur

dem Zweifel (und mitunter auch der Verzweiflung) das Wort reden. (Oder ist man allein damit schon des Teufels?)

»Es sollte doch eigentlich das Faktische sein, das der Wissenschaft die Normen setzt.«

Der *Advocatus DEI* kennt freilich keinen Zweifel. Er ist dogmatisch, apodiktisch, vom sakrosankten Charakter seines Anliegens ganz durchdrungen. Er nennt es „normativ“. Wir zitieren aus seinem Text:

„Die Erhöhung von Diversität, Gleichberechtigung und Inklusion hat in allen Bereichen der Gesellschaft normativen Charakter [...] Diversität, Gleichberechtigung und Inklus-

sion sind Teil der Sustainable Development Goals der UN sowie der Open Science Standards der UNESCO [...] DEI in der Wissenschaft muss sich daher nicht mit der Frage auseinandersetzen, ob wir sie wirklich brauchen – sondern damit [...], wie wir sie am effektivsten gestalten [...]“

Das ist schon so eine Art von „Basta!“-Argument, oder, um im Theologischen zu bleiben, ein „Deus lo vult!“, ein „Gott will es!“ – und ab in den Kreuzzug.

Als *Advocatus Diaboli* fragt man sich freilich, inwiefern es Sache der UN und der UNESCO ist, der Wissenschaft ihre Regeln zu setzen. Gleichzeitig nimmt man zur Kenntnis, dass man hier in einen *normativen* Prozess geraten ist – mithin in einen Vorgang, in dem es um Sollen und Wollen geht, und damit, so schließt man diabolisch messerscharf, in einen Prozess, in dem nicht sein soll, was nicht

Advocatus DEI versus Advocatus Diaboli, wie Goethe sie im Faust sah

Holzschnitt: Künstler unbekannt



sein darf, oder, andersherum, in dem alles werde, wie man es gerne hätte. Normativ eben.

Der Teufel würde vermutlich einwenden, dass es doch eigentlich das Faktische sein sollte, das der Wissenschaft die Normen setzt; wahrscheinlich würde er mit David Hume, dem alten Skeptiker, darauf verweisen, dass normative und empirische Urteile zwei sehr verschiedene Dinge sind.

»Man müsste glatt auf die Fähigkeit der Person schauen, und nicht auf die Kategorie, in die man sie sortiert.«

Womit wir im Reich der Empirie wären und fragen können, wie es dort denn um DEI steht. Rein Gender/Diversity-mäßig: Schlecht! Nur etwa jedes hunderttausendste Neugeborene lässt sich, nach Daten des Statistischen Bundesamtes von 2022, aufgrund der Ausprägung seiner körperlichen Merkmale *nicht* eindeutig dem weiblichen oder männlichen Sex zuordnen. Trotzdem – trotz fast – betitelt in der nämlichen Ausgabe des *Laborjournals* Herr Professor Tautz, ein Evolutionsbiologe, seinen Aufsatz, mit dem er Dirnagls Plädoyer für DEI assistiert, mit der Überschrift „Die Illusion der Binarität“. In dem er allerdings wieder und wieder konzidieren muss, dass es, zumindest beim Menschen und den meisten Eukaryonten, eben doch nur zwei Geschlechter gibt – mit einer, so schreibt er, „zwar sehr schmalen, aber doch existierenden Überlappung (die aber heutzutage meist chirurgisch korrigiert wird.)“ In der Tat: Einer in hunderttausend ist eine sehr schmale Überlappung – und ist, trotz Tautzens kernigem „aber doch“, sicher nicht hinreichend, um die Binarität des biologischen Sexus zur „Illusion“ zu erklären. Im letzten Absatz schlägt dann Professor Tautz die politisch korrekte, „woke“, normative, von keiner empirischen Evidenz gestützte Volte – und schlägt vor, die Geschlechts- und Genderkategorien allesamt ganz abzuschaffen. Selbst das „d“ für „divers“ hält er für kontraproduktiv, denn es sei ja auch eine Kategorie: Keiner solle sich zu irgendeinem Geschlecht oder Gender bekennen müssen, denn „bei einer verfassungsrechtlich gesicherten Gleichstellung der Geschlechter muss der Staat ja gar nicht mehr wissen, welchem Geschlecht sich jemand zugehörig fühlt“.

Da lacht der *Advocatus Diaboli*, denn wenn keiner mehr weiß, ob Männlein, Weiblein, intersektional queer, hermaphroditisch oder gänzlich asexuell, ob migrantisch oder autochthon, hell oder dunkel, dann hat sich's ja auch mit der Beförderung der dahingehenden Diversi-

tät in der Wissenschaft erledigt, weil man sie nicht mehr erkennt. Und man müsste ja glatt auf die Meriten und die Fähigkeit der Person, und nicht auf die Kategorie, in die man sie sortiert, schauen – was übrigens der *Advocatus Diaboli* in seiner Gegenrede gegen DEI schon immer angemahnt hat.

Zurück zu Herrn Professor Dirnagl, der, auch als „Wissenschaftsnarr“, ein rechtschaffender, wissenschaftlich sozialisierter Schreiber ist: Er legt nämlich, zumindest in der Online-Version seines Editorials über DEI, eine detaillierte Liste von etwa 70 Publikationen bei, um seine Aussagen zu den wissenschaftlichen Wohltaten von DEI zu untermauern und zu belegen. Und er findet, in seinem Plädoyer wider uns – Pfeilschifter und Wicht –, die wir die Existenz solcher Evidenzen bestritten haben, die süffige, sprachlich sehr gelungene Formulierung: „Diese Aussagen [von Pfeilschifter und Wicht] zeugen allerdings weniger von der Abwesenheit von Evidenz zum Einfluss von Diversität auf Forschungsqualität und Innovation, sondern sind viel mehr Evidenz für die Abwesenheit von Kenntnis der hierzu existierenden Studienlage.“ Chapeau! Welch ein eleganter, mit lauter negierenden Finten versehener Satz, wie der Stich des tänzelnden Toreros mitten ins Herz des tumben Rindviehs. Zack, da liegen die beiden Ochsen, tosender Applaus von den Rängen in der „woken“ Arena.

Der geneigte Leser sei von den sterbenden Ochsen dennoch gebeten, doch bitte das folgende „Kleingedruckte“ zur Kenntnis zu nehmen, denn der Teufel hat viele Leben, vor allem im Detail ...

Wenn man sich auf Professor Dirnagls Liste einlässt, wird man recht rasch bemerken, dass die meisten der aufgeführten Publikationen rein *normativen* Charakters sind – es geht dort darum, wie DEI zu bewerkstelligen sei, selten darum, was sich tatsächlich *empirisch* zu den Vor- und Nachteilen der Diversifikation des wissenschaftlichen Personals herausfinden lässt. Denn die Hypothese ist ja, dass diversifizierte Teams bessere Wissenschaft produzieren als homogene. Aber doch, einige Publikationen dazu gibt es – allerdings sind sie so beschaffen, dass sie selbst den Teufel, der in ihren Details nistet, in Zweifel und Verzweiflung treiben können.

Erstens: Wie misst man eigentlich die „Güte“ von Wissenschaft? Klar: über Impactfaktoren und Zitationsindizes der Publikationen, die die Wissenschaftler produzieren. Es gibt ein ganzes Forschungsgebiet, die Bibliometrie eben, die sich mit derlei beschäftigt. Kennen Sie die weltweit meistzitierte Publikation? Hier ist sie:

PlasmidFactory

The Minicircle Company

Meet us here:
ASGCT | BALTIMORE
MAY 07 - 11

High Quality Grade Plasmid & Minicircle DNA

- o Customized *High Quality Grade* DNA for GMP production of viral vectors, RNA and CAR-T cells
- o QC including CGE service
- o pDG/pDP plasmids for AAV production
- o 2 plasmid system
- o Serotypes including AAV8 & AAV9
- o GFP transfer plasmids
- o ITRRESCUE®
- o *In Stock* service

ask for
GMP
now!

PlasmidFactory.com

PlasmidFactory GmbH
Meisenstraße 96 | 33607 Bielefeld
Germany | ☎ +49 521 2997 350

Lowry O.H. *et al.*, Protein Measurement With The Folin Phenol Reagent, *J. Biol. Chem.* (1951) 193(1): 265-75.

Etwas 300.000 Zitate hat dieses Paper auf sich gezogen (*Nature* 514: S. 550 ff.). Auch die folgenden Publikationen unter den „Top Ten“ stammen alle aus der (bio-)chemischen Labor-Methodologie, die offenbar die beste Wissenschaft der Welt ist. Es lebe das Labor! Und natürlich sein Journal!

die Verschiedenheit, die er doch zugleich im Sinne der Gleichheit überwinden will. Es ist zum Haareraufen hirnrissig: Da wird, in manchen dieser bibliometrischen Publikationen, die (forschende) Menschheit nach Altväter Sitte in „Rassen“ eingeteilt (siehe etwa B. Shamer *et al.*: Relationship between diversity of collaborative group members' race and ethnicity [...], *Empir. Software Eng.* 28 (4), 83) – aber wir dachten doch, dass „Rasse“ ei-

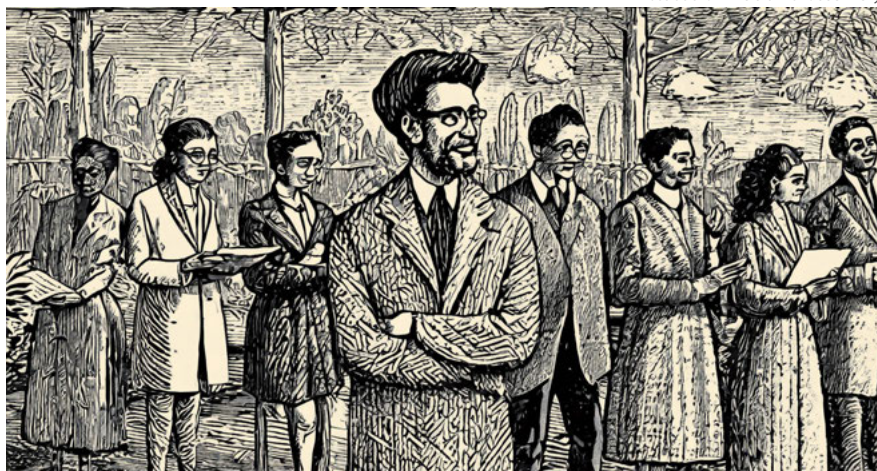
deren Zitations- und Autorenlisten basieren. Es ist allerdings beschämend, dass die (notwendige) Kritik an der Logik und Methodik dieser beiden Publikationen sich nicht in deren Peer-Reviews, sondern in einem Aufsatz von Wolfgang Krischke in der *Frankfurter Allgemeinen Zeitung* findet (Krischke: Vom Nutzen und Nachteil der Vielfalt, *FAZ* vom 4.5.2023). Er moniert – völlig zu Recht – die zahlreichen Ungereimtheiten und Unzulänglichkeiten der automatisierten, algorithmischen Klassifikation der Autoren. Wir hätten im Folgenden allerdings noch nachzutragen, dass die in diesen Publikationen präsentierten Daten deren überaus schmackhafte, geradezu reißerische Titel in keiner Weise rechtfertigen.

So präsentieren AlShebli *et al.* im „Hochglanzteil“ in Abbildung 3 ihrer Publikation eine wirklich deutliche Korrelation ($r = 0,77$) zwischen „ethnischer Diversität der Autoren“ und „Zitationshäufigkeit“, die allerdings – versteckt im „Supplementary Material“, Abbildung 8 und Tabelle 2 – auf r -Werte um 0,05 zusammenschnürt. Was daran liegt, dass Äpfel mit Birnen verglichen werden. Denn die knallige Korrelation ergibt sich, wenn man die mittlere ethnische Diversität der Autoren eines ganzen *Faches* (von Theaterwissenschaften bis zu Ingenieurwissenschaften) zu der Zitationshäufigkeit der Publikationen in ebendiesem Fach in Beziehung setzt. Guckt man jetzt *in* die Einzelfächer, schmelzen, wie gesagt, die Korrelationen bis zur Nichtigkeit zusammen; ärger noch, manch positive Korrelation, die man gerne hätte (nämlich beispielsweise die zwischen geschlechtlicher Diversität der Autorentams und der Zitationshäufigkeit), wird sogar negativ.

Anders gesprochen: Innerhalb eines *Faches* ist die Diversität eines Autorentams – sei sie ethnisch oder geschlechtlich – ein ganz lausiger Prädiktor für die Zitationshäufigkeit der Publikation des Teams. Es sei daran erinnert, dass bei einem „ r “ von 0,05, selbst wenn es auf einem kausalen Zusammenhang zwischen „Diversität“ und „Erfolg“ beruhen sollte (was die Korrelation natürlich nicht beweisen kann), man gerade mal zwei Promille der „ursächlichen Kräfte“ erfasst, die zwischen den Variablen wirken mögen. Mit anderen Worten: 99,8 Prozent der wechselnden „Erfolge“ von Fachpublikationen lassen sich nicht mit der „Diversität“ erklären. Oder nochmal anders: Die Magnitude des Effekts ist minimal bis nichtig (siehe: Cohen, *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, Academic Press, 1988) – da helfen auch die allertollsten p -Werte nicht.

Und dass die Diversität *zwischen* den Disziplinen ein guter Prädiktor ist, ist zwar interessant, aber nicht leicht zu verstehen.

Illustration: KI-kreiert mit Adobe Firefly



Profitiert die Wissenschaft von möglichst diversen Teams?

Einstein ist nicht unter den Top 100, Darwin nicht, noch nicht mal Watson und Crick haben es dorthin geschafft. Mit anderen Worten: Die wirklich bahnbrechenden Ideen verbreiten sich außerhalb der Publikationen, in denen sie ursprünglich vorgestellt wurden – weswegen der ganze bibliometrische Ansatz über Impact und Zitate schon im Kern ziemlich fragwürdig ist.

Aber egal, wir haben ja nichts anderes – vor allem dann nicht, wenn man, fein säuberlich korrelierend, die Impact-Schwere und Zitationshäufigkeit eines Papers mit der Zusammensetzung des Teams, das es produzierte, in Zusammenhang bringen will. Und das will man ja durchaus! Dumm ist jetzt nur, dass man bei der computerbasierten, algorithmischen Durchforstung von Millionen von Publikationen deren Autoren, von denen man meist nur den Namen hat, fein säuberlich nach Sexus, Genus, Gender, Ethnie, Rasse, Alter, Migrations- und Bodenständigkeitshintergründen *et cetera* sortieren muss. Kurz, man arbeitet detailliert an der Perpetuierung der kategorialen Schubladisierung der Menschheit, die man doch eigentlich überwinden wollte. (Wir meinen die Schubladisierung, nicht die Menschheit – deren Überwindung ist ein anderes Projekt).

Das ist wirklich zum Verzweifeln, und zugleich eben auch das Kernproblem des ganzen identitären „Wokeismus“: Er zementiert

gentlich ein kolonialistisch-repressives Konzept sei, dem keine biologische Realität zukomme. Überall werden die Autoren munter nach binärem Sexus (w/m) sortiert, von dem es aber doch gerade noch hieß, dass er ein ebenso repressives, heteronormatives Konzept sei, das überwinden werden müsse.

Zwei solcher Publikationen in hochangesehenen Journalen sind es, die von den *Advocati DEI* gerne triumphierend zitiert werden – nämlich:

» AlShebli *et al.*: The preeminence of ethnic diversity in scientific collaboration, *Nat. Commun.* 9: 5361, sowie

» Yang *et al.*: Gender-diverse teams produce more novel and higher-impact scientific ideas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 119 (36): e2200841119.

»Diversität eines Teams ist ein lausiger Prädiktor für die Zitationshäufigkeit.«

Und zwar nach dem Motto: „Da ist sie doch, die empirisch-bibliometrische Evidenz für den Segen der Diversität!“ Es sind zwei „Brute-Force“-Publikationen, die auf der automatisierten Durchforstung von Millionen von englischsprachigen Publikationen und

Womöglich hat es ja mit der schieren Größe und Thematik der Fächer zu tun: Die Ingenieurs- sowie Bio- und Lebenswissenschaften (die sich als sehr divers und zugleich zitationshäufig zeigten) ziehen sicher von vorne herein eine andere, größere, diversere, einander fleißiger zitierende Forscherklientel an als die englischsprachigen Theaterwissenschaften, um deren mittleren Diversifikationsgrad sowie Zitationshäufigkeit es AlShebli *et al.* zufolge im Vergleich zu den übrigen Fächern ganz schlecht steht. Aber auch diesen, das zeigt wieder die innerfachliche Analyse, ist durch die ethnische Diversifikation ihres Personals nicht aufzuhelfen. Was im Übrigen auch für die rein geschlechtliche Diversifikation des Forscherpersonals gilt. Hier scheuen sich Yang *et al.* nicht, einen ebenso schäbigen Korrelationskoeffizienten von etwa 0,05 (innerhalb der Medizin) zu einem „Gender-diverse teams produce more novel and higher-impact scientific ideas“ aufzublasen. Und – so sei noch angemerkt – PNAS schreckt auch nicht davor zurück, solche statistischen Windeier zu publizieren.

Sofern der geneigte, geduldige Leser sich durch das obige pandorisch-diabolische, „Kleingedruckte“ gequält haben sollte, versteht er vielleicht, weswegen die beiden toten Ochsen jetzt wieder auferstehen und – in der Rolle der zweifelnd/verzweifelten Advokaten – fragen, ob denn der Herr Professor Dirnagl von den Publikationen mehr als die Überschriften und die Abstracts zur Kenntnis genommen hat. Empirische Evidenzen liefern die Veröffentlichungen jedenfalls nicht.

»Erfreulich immerhin: Die Wissenschaft wird dadurch, dass sie diverser wird, nicht schlechter.«

Als *Advocatus Diaboli* bleibt einem am Ende allerdings wahrscheinlich gar nichts anderes übrig, als resignierend zu konzedieren, dass, wer an der Seite von DEI streitet, eben ihn, Deus, an seiner Seite hat. Und wenn der

Gott des normativen Zeitgeistes mit ihm ist – wer könnte da gegen ihn sein? Ein r-Wert? Die Abwesenheit empirischer Evidenz? Petitesen. Primat des Sollens über das Sein! Jawohl!

Aber erfreulich immerhin: Die Wissenschaft wird ja dadurch, dass sie diverser wird, auch nicht schlechter – denn so kann man das, was oben im „Kleingedruckten“ steht, ja auch interpretieren. Sie hält offenbar einiges aus, die Wissenschaft, und funktioniert mit lauter alten, weißen Männern ebenso gut oder schlecht wie mit diversifizierten Teams. Nur die Behauptung von Evidenzen, wo keine sind, die bekommt ihr schlecht. Hingegen taugt das, was aus Professor Tautzens Vorschlag (siehe oben) folgt, als normative Maxime sehr gut: Nicht wer was sagt, sondern was wer sagt, sollte – zumindest in den Naturwissenschaften – die Maßstäbe setzen. Nieder mit der Diktatur der Identitäten!

Josef Pfeilschifter ist Direktor des Instituts für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie der Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Helmut Wicht ist einer seiner langjährigen Mitarbeiter.



Machen Sie mit uns Ihren nächsten Karriereschritt!

Online-Infoabend
06. Mai 2024 | 18:00-18:30
<https://short.saps-uhl.de/hbc-sia-2024>

Ein gemeinsames Angebot von



HBC.
HOCHSCHULE
BIBERACH
UNIVERSITY
OF APPLIED SCIENCES

und



universität
uulm

**Biopharmazeutisch-
Medizintechnische
Wissenschaften**

**Studieren neben
dem Beruf**

modular | flexibel | individuell

- Microcredentials
→ Blended Learning Format
→ alle Veranstaltungen einzeln buchbar
- Diplomas of Advanced Studies & Certificates of Advanced Studies
→ attraktive Kurzprogramme
- Master of Science
→ das Komplettpaket

wissenschaftliche-weiterbildung.org
saps@uni-uhl.de | +49(0)731 50-32401 | Oberberghof 7, 89081 Ulm



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (64)

Kann denn Abschreiben Sünde sein?

Närrische Gedanken zur Wiederverwendung von Standardformulierungen sowie eigenem und KI-generiertem Text beim wissenschaftlichen Publizieren.

Wieder mal ist wissenschaftliches Fehlverhalten groß in den Schlagzeilen. Man denke an die Plagiatsvorwürfe inklusive Rücktritt von Claudine Gay, der Präsidentin der Harvard University. Oder an die aktuellen Vorwürfe der Datenmanipulation gegen Simone Fulda, gefolgt von deren Rücktritt als Präsidentin der Uni Kiel (siehe LJ 3/2024: 16-19). Oder an ganze Institutionen mit massivem Imageschaden wegen offensichtlich gefälschter oder geschönter Daten, wie etwa das Dana Farber Cancer Research Institute in Boston, dem selbst ernannten Olymp der Krebsforschung – erst kürzlich musste es Dutzende von Studien zurückziehen. Und so geht es dahin. Allesamt Belege für etwas, das der Narr vor einem Jahr an dieser Stelle behauptet hatte (LJ 1-2/2023: 22-24): Dass nämlich Wissenschaftsbetrug gar nicht so selten ist, wie wir Wissenschaftler uns das immer schönreden.

Doch wenn die Spitze des Eisbergs schon so groß ist, welche Ausmaße muss erst das Eis darunter haben?

»Zunächst einmal: „Plagiat“ und „Plagiarismus“ sind keine juristischen Termini.«

Verstöße gegen die gute wissenschaftliche Praxis werden gerne unter dem Akronym FFP subsummiert: Fälschungen, Fabrikation und Plagiarismus. Insbesondere für das nichtwissenschaftliche Publikum nimmt der Plagiarismus hierbei eine herausragende Stellung ein. Im Gegensatz zu irgendwelchem Gel-Geschnipsel ist einfacher zu verstehen, worum es geht – und warum das eigentlich nicht in Ordnung ist. Zudem liest man in der Presse immer wie-

der davon, weil reihenweise Persönlichkeiten des öffentlichen Lebens des Plagiarismus bezichtigt werden – und in der Konsequenz oft einen Karriereknick erleiden. Schavan, Giffey, zu Guttenberg, Koch-Mehrin, ... – die Liste ließe sich allein für Deutschland lange fortsetzen.

Die Fakultäten haben inzwischen darauf reagiert und unterwerfen eingereichte Qualifizierungsarbeiten routinemäßig erst einmal einem automatisierten Plagiarismus-Screen. Die Ergebnisse sind zwar oftmals für Betreuer, Doktoranden und Habilitanden kaum verwertbar, da die Screens meist massenhaft triviale und standardisierte Formulierungen mit herausfischen, sodass sie am Ende Hunderte von potenziell plagiierten Stellen anzeigen. Aber die Institutionen demonstrieren, dass sie sich ihrer Verantwortung bewusst sind und proaktiv handeln.

Doch wie ist das eigentlich überhaupt mit dem Plagiarismus? Schlagen wir da womöglich auf einen toten Hund ein? Ist Plagiarismus in derselben Kategorie mit Fälschung und Manipulation von Daten gut aufgehoben? Was gilt prinzipiell als Plagiarismus? Kann man sich überhaupt selbst plagiiieren, auch wenn man es dürfte? Der Narr, allseits bekannt und (un)beliebt für provokante Thesen und Behauptungen, erlaubt sich an dieser Stelle einmal einen kritischen Blick auf unseren Umgang mit diesem Phänomen – sowohl in der Wissenschaft als auch in der Öffentlichkeit.

Zunächst einmal: „Plagiat“ und „Plagiarismus“ sind keine juristischen Termini. Es gibt sehr wohl ein Urheberrecht, aber da kommen sie nicht vor. In der Wissenschaft sind Plagiate trotzdem nicht gern gesehen, denn dort können sie gegen Prüfungsordnungen, Arbeitsverträge oder Universitätsrecht verstoßen. Zwischen rechtswidrigen Übernahmen fremder geistiger Leistungen und der legitimen Übernahme freier oder frei gewordener Ideen gibt es eine Grauzone, wo ein Plagiat zwar als legal, nicht aber als legitim gilt.

Die letzten beiden Sätze habe ich übrigens aus Wikipedia kopiert, und wenn ich Ihnen das jetzt nicht gesagt hätte, wäre es ein Plagiat gewesen. Ich hätte es aber auch so formulieren

können: „In der wissenschaftlichen Gemeinschaft kann Plagieren gegen Prüfungsregeln, Arbeitsvereinbarungen oder Rechtsvorschriften von Hochschulen verstoßen. Allerdings existiert eine unscharfe Grenze zwischen der unrechtmäßigen Aneignung von geistigem Eigentum anderer sowie der zulässigen Übernahme von Ideen, die frei oder gemeinfrei sind. In diesem Bereich kann ein Plagiat zwar rechtlich zulässig, jedoch ethisch nicht vertretbar sein.“ Derselbe Inhalt, aber umformuliert von ChatGPT. Die erste Formulierung wäre bei der Überprüfung als Plagiat moniert worden, die-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

ist experimenteller Neurologe an der Berliner Charité und Gründungsdirektor des QUEST Center for Responsible 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

jenige von ChatGPT wäre dagegen ohne Beanstandung durchgegangen.

Dies zeigt zwei Dinge: Plagieren mit Copy/Paste inklusive ein paar Wörtern vertauschen ist old school. Wird es so auch bald nicht mehr geben, außer der Plagiator lebt unter einem Stein. Und zweitens: Der Plagiatsvorwurf zielt in fast allen Fällen auf die Formulierung ab, nicht auf deren Inhalt. Wer es nicht glaubt, den bitte ich, sich die Plagiatsvorwürfe des letzten Jahres – beispielsweise gegen von der Leyen, Baerbock oder Wedel – etwas genauer anzuschauen. Nie ging es um Inhaltliches, nie wurde die Aneignung eines besonders originellen oder neuen Gedankens angemahnt – oder gar die Übernahme von Ideen oder Hypothesen der plagiierten Autoren. Vielmehr standen fast ausnahmslos absolut triviale und nahezu inhaltsleere Statements am Pranger. Was hingegen einiges über den Zustand der jeweils plagiierten Wissenschaft sagt.

»Sollte man so etwas umformulieren? Oder gar ChatGPT darum bitten, das zu tun?«

Damit entlarven sich die meisten Plagiarismusvorwürfe vor allem als Kampagnen gegen Personen – und gelten nicht der Sorge um die Integrität der Wissenschaft. Mittlerweile lebt davon ja auch ein ganzer Berufsstand: Professionelle „Plagiarismusjäger“ werden dafür bezahlt, sich gezielt unliebsamen Personals oder Widersachern zu entledigen. Mit Whistleblowing oder wissenschaftlicher Ethik hat das rein gar nichts mehr zu tun.

Betrachtet man nun die Biowissenschaften, wird das Thema Plagiarismus sogar noch komplexer. Sehen wir einmal von Übersichtsarbeiten ab, mit denen man sowieso nicht promovieren oder sich habilitieren können sollte, so geht es hier bei einer wissenschaftlichen Arbeit um eine originelle Hypothese oder Fragestellung sowie in der Folge um deren kompetente Überprüfung. Allerdings finden sich im Methodenteil von abertausenden Artikeln die Sätze: „The protein concentration was quantified by Bradford method. After extraction, the samples were diluted (dilution factor 10) befo-

re reading against the calibration curve. After gel electrophoresis with a load of 3 g of protein ...“ Und ich selbst weiß gar nicht mehr, wie viele meiner eigenen Artikel mit der Formulierung beginnen: „Stroke is the second leading cause of death worldwide and the most frequent cause of long-term disability in adults in developed countries.“ Sollte man so etwas umformulieren? Oder gar ChatGPT darum bitten, das zu tun?

»Large-Language-Model-KI-Systeme sind probabilistische Plagiarismus-Maschinen.«

Nicht falsch verstehen: Dies ist kein Plädoyer für hemmungsloses Plagieren! Ordentliches Zitieren gehört zum Einmaleins der guten wissenschaftlichen Praxis (GWP). Aber man muss doch die Kirche im Dorf lassen. Meine GWP-Kurse werden mittlerweile überschattet von Diskussionen und Befürchtungen der Studenten bezüglich der Frage: „Ist das jetzt schon ein Plagiat?“ Außerdem vernebelt die Plagiatsdiskussion oft die Auseinandersetzung um den Inhalt der mutmaßlich plagiierten Aussagen, auch wenn da meist gar keiner ist.

Allerdings verstellt ein solcher Fokus auf Plagiarismus zunehmend den Blick auf die gravierenderen Verstöße der Datenmanipulation und -fabrikation. Letztlich sind diese im biomedizinischen Kontext viel relevanter – und vermutlich sogar häufiger. Nur entgehen sie (noch) dem Radar der automatisierten Detektion. Auch alle anderen als „fragwürdige wissenschaftliche Praktiken“ verharmloste und nicht sanktionierte Aktivitäten verdienen viel höhere Aufmerksamkeit als das dröge Wiederholen von Sätzen anderer – beispielsweise das allgegenwärtige Rosinenpicken beim Auswählen der Daten, die letztlich in das Paper eingehen (oder umgekehrt ausgeschlossen werden), oder das Post-hoc-Durchführen multipler Tests.

Weiterhin sollten wir uns unbedingt klarmachen, dass generative, auf einem Large Language Model (LLM) beruhende KI rein von ihrem Wesen her eine probabilistische Plagiarismus-Maschine ist. Sie frisst Texte und erzeugt

N
LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

Sogar
Clark Kent
den
Laborjournal-
Newsletter

Der ist gar
nicht so
bad, man!



laborjournal.de

daraus eine begriffslose interne Repräsentation in Form einer multidimensionalen Matrix. Sie errechnet Wahrscheinlichkeitsverteilungen für Gruppen von Zeichen („Tokens“), die anzeigen, wie wahrscheinlich es ist, dass jedes mögliche Token in seinem Wortschatz als Nächstes kommt. Aus solchen Wahrscheinlichkeitsverteilungen erzeugt sie dann den Ausgabetext. Das kann die Übersetzung in eine andere Sprache sein. Oder ein Text, der sich aus der stochastischen Nähe der Wörter errechnet, die wir dem LLM in unserer Anfrage („Prompt“) vorgelegt haben.

»Auch all der Forschungsmüll wird als Trainingsmaterial für die KI benutzt.«

Mittlerweile sind die Modelle schon recht gut trainiert – und haben von meist unterbezahlt Menschen in Ländern des globalen Südens Manieren beigebracht bekommen. Zum Training fraßen sich die Modelle aber auch durch eine Unmenge wissenschaftlicher Texte, wodurch sie lernten, uns die Quellen zu nennen, aus der sich die Myriaden ihrer Matrixwerte speisen. Deswegen können sie uns nun auch ein Literaturverzeichnis liefern, wodurch sie uns wiederum potenziell den Zugriff auf die geballte wissenschaftliche Erkenntnis der Menschheit erlauben – zumindest soweit sie in Text gefasst und durch Training im Mo-

dell repräsentiert wurde. Das jedoch führt zu einer komplexen Form von Plagiarismus! Und dieser plagiiert selbstverständlich auch all den Forschungsmüll, das mittlerweile Widerlegte, das Zweifelhafte sowie die Halluzinationen der KI. Letztere werden, da wiederum als Trainingsmaterial für die KI benutzt, die Modelle vermutlich bald zum Kollaps bringen.

Bis es so weit ist, kann uns KI jedoch noch einiges beim Paperschreiben abnehmen, was wenig mit Wissenschaft zu tun hat. Am Anfang einer Literatursuche, in der wir uns noch nicht wirklich in die Inhalte vertiefen, geht es uns zunächst übrigens auch nicht anders als der KI: Wir verwenden krude Heuristiken der Selektion und Aufmerksamkeit wie beispielsweise die Reputation des Journals, das Publikationsdatum, die Affiliation der Autoren und so weiter. Und dies kann man dem Modell natürlich auch beibringen, denn dafür muss man nicht kapieren, worum es inhaltlich geht.

Was bleibt also? Ein erster, schneller Überblick über das, was da draußen in den Tiefen der Literatur so existiert? Das Rumfeilen an toll klingenden Formulierungen, noch dazu in einer Fremdsprache? Das Umformulieren von Text aus Angst, er könnte als (Selbst-)Plagiarismus aufstoßen? All das muss doch nicht sein. Die eingesparte Zeit könnte man vielmehr in ein ordentliches Studium der Originalliteratur wie auch in die ausführliche und nachvollziehbare Beschreibung der Methoden und Resultate investieren. Angebote wie *Scienceos.ai* (Motto: „Get scientific answers by asking millions of research papers“), *perplexity.ai* (Motto: „Whe-

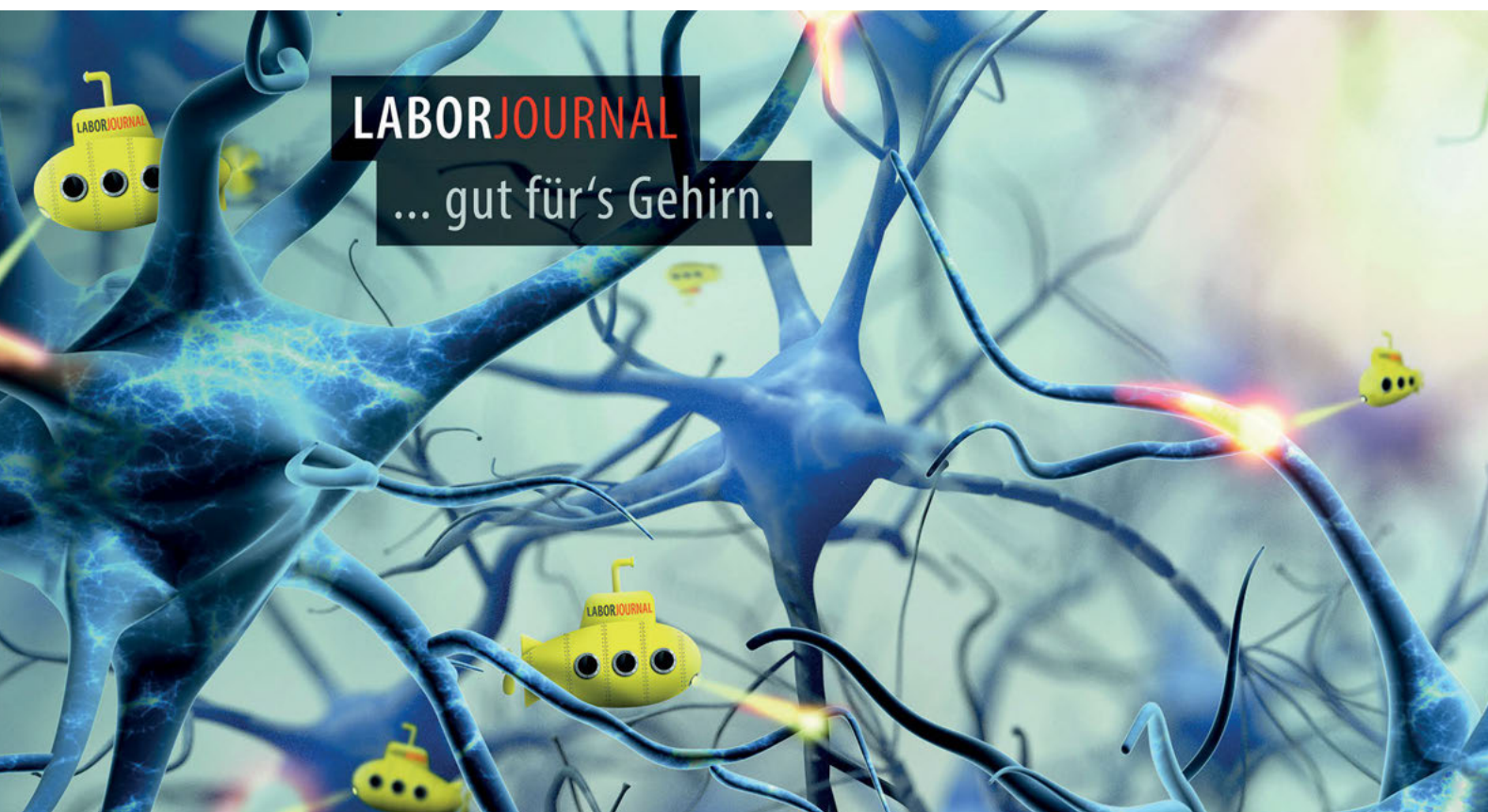
re knowledge begins“) und andere ähnliche sind hierbei erst der Anfang. Wir sollten sie produktiv nutzen und uns mit der Qualitätskontrolle von deren Outputs auseinandersetzen.

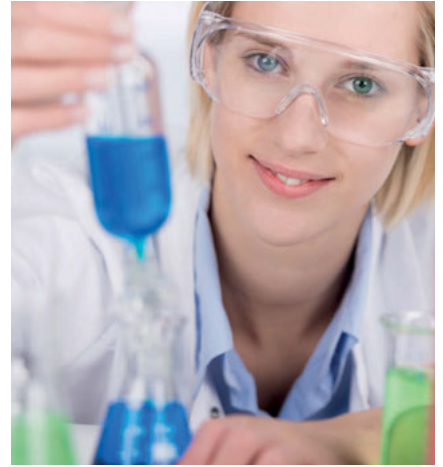
»Er schlägt vor, den Plagiarismus aus der Schmutzdecke herauszuholen.«

Disclaimer wie „Dieser Text wurde unter Verwendung einer KI erstellt“ hingegen sind albern und in ihrer Allgemeinheit auch gar nicht aussagekräftig. Glücklicherweise ist auch von einem Verbot der Nutzung von KI zur Erstellung wissenschaftlicher Arbeiten kaum noch zu hören, weil es gar nicht durchsetzbar und auch von den Entwicklungen des letzten Jahres überholt wäre. Und was die guten, alten Textduplikationen betrifft, schließe ich mich dem Linguisten John McWhorter von der Columbia-Universität an. Er schlägt vor – und dabei meint er natürlich nicht den Ideenklau –, den Plagiarismus aus der Schmutzdecke herauszuholen und die Wiederverwendung eigener Texte sowie die Nutzung von Standardformulierungen als „Cutting and Pasting“ zu kennzeichnen.

Übrigens: Dieser Text wurde unter Verwendung einer KI erstellt.

Zitate und weiterführende Links wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.





Erlebnisse einer TA Rotlichtbezirk

Egal in welchem Institut man arbeitet, wissenschaftliche Führungspersonen sind unerlässlich. Sie sollen als Mentoren für das heranwachsende Forschervolk dienen und im besten Fall auch die Laborstruktur auf Kurs halten. Letzteres wird allerdings doch gerne vernachlässigt, es gibt einfach zu viel zu erforschen. Aber dazu ein anderes Mal mehr ...

Abgesehen davon geschieht es jedoch oft, dass auch erfahrene Laborleitungspersonen über kurz oder lang ihre Besonderheiten entwickeln. Tatsächlich sind sie ja auch nur Menschen. Ich selbst hatte mal mit den folgenden zwei besonders spaßigen Exemplaren zu tun:

Der eine Laborleiter war ein gestandener und eigentlich ganz umgänglicher Wissenschaftler. Bis auf die Momente, in denen er wild pfeifend über die Flure wandelte. Dagegen wirkte „Spiel mir das Lied vom Tod“ wie ein Kinderlied. Das komplette Laborteam wusste sofort Bescheid und beeilte sich, in Deckung zu gehen oder den Tarnanzug überzustülpen. Auf keinen Fall wollte man diesem pfeifenden Herrn in die Hände fallen. Meistens gelang das auch gut. Aber wenn es dann doch mal schiefging, durfte sich der in die Fänge geratene Labormensch einen Schwall übellauniger Tiraden anhören. Schlecht für ihn, gut für den Rest der Mannschaft. So entwich beim pfeifenden Herrn der Druck vom Kessel und seine emotionale Lage stabilisierte sich wieder. Manchmal müssen halt Opfer gebracht werden.

Der andere Laborleiter fühlte sich trotz eines DIN-A3-großen Türschilds mit „Bitte nicht stören!“ zu oft belästigt. Deshalb hatte er sich eine Lampenkonstruktion an seine Bürotür basteln lassen. Sie bestand aus einer großen und einer kleinen roten Leuchte, die er vom Schreibtisch aus bedienen konnte. Wenn beide Lampen aus waren, war der Mann persönlich ansprechbar. Leuchtete die kleine rote Lampe, konnte man ihn noch

telefonisch erreichen. Wenn die große rote Lampe brannte, galt: Bitte gar nicht stören, weder telefonisch noch persönlich und überhaupt!

Eigentlich sollte damit alles geklärt sein. Aber nein, das reichte dem Laborleiter nicht. Und so gab es noch die Eskalationsstufe „beide roten Lampen leuchten“. Das bedeutete: Absolute Funkstille! Immer! Es gibt keine Notfälle, die eine Störung rechtfertigen würden! BLEIBT MIR GEFÄLLIGST VOM LEIB!

Kann man machen. Für mich hatte er jedoch selbst nicht so richtig alle Lampen am Leuchten. Aber das steht auf einem anderen Blatt.

Wortschwall der Entrüstung

Dummerweise jedoch heftete der störungsempfindliche Laborleiter leider kein Leucht-ABC seines Rotlichtbezirks unter die Lampen-Kombi. Und so kam es immer wieder vor, dass ein unbedarfter Wissenschaftler trotz beider angeschalteten roten Warnleuchten an die Tür klopfte – und das Büro sogar betrat. Mit einem gewaltigen Wortschwall der Entrüstung wies der so Gestörte auf das Lampensignal hin und pustete den schlagartig geschrumpften wissenschaftlichen Störenfried aus der Türöffnung.

Im Laufe der Zeit kam es natürlich auch immer öfter vor, dass der Lampenherrscher vergaß, seine Rotlichtbeleuchtung wieder abzuschalten. Konsterniert beklagte er sich dann, dass den ganzen Tag niemand mit ihm sprach. Doch auf keinen Fall wurde er dann auf die Lampensituation hingewiesen. Das hätte nur für noch mehr Lichter-Wirrwarr gesorgt.

Tja, so oder so ähnlich sieht's eben manchmal aus mit den Gefühlslagen der wissenschaftlichen Laborführungskräfte. Unsereiner hilft dann stets nur eins: Einfach laufen lassen und nicht zu viel darauf geben.

Ute Ipe

FERNSTUDIUM B. SC. CHEMIE

für Chemielaborant/-innen und CTAs

Das berufsbegleitende Fernstudium in unseren Online-Studiengruppen ist optimal mit Ihrer Berufstätigkeit als Chemie-Laborant*in, CTA oder PTA kombinierbar. Und das Schöne ist: Ihre Ausbildung und Berufstätigkeit fließen direkt mit 30 ECTS-Punkten in das Studium mit ein.

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

Die nächste Studiengruppe startet im Oktober 2024.

Nutzen Sie gerne unsere **kostenlose Studienberatung**.

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

Jetzt informieren!



springernature-campus.de

KI & Co.

» Leistungsstarke Mustererkennungs-
maschinen kategorisieren mittlerweile
mehr als nur Bilddaten. So erkennt die
Open-Source-Plattform A-SOid **Muster
im Verhalten** von Mensch und Tier.
Anhand von Videos kann sie beispiels-
weise das normale Zittern einer Person
von dem eines Parkinson-Patienten
unterscheiden. Außerdem ist A-SOid
keine Blackbox. Dadurch, dass die
Arbeitsgruppe um Erstautor **Jens F. Till-
mann** vom Institut für Experimentelle
Epileptologie und Kognitionsforschung
des **Universitätsklinikums Bonn** A-SOid
iterativ erlernen ließ, was es zuvor
falsch gemacht hatte, vermeidet es gän-
gige Verzerrungen anderer KI-Modelle
(Nat Methods. doi.org/mpw6).

» Der berühmte erste Schrei eines Neu-
geborenen entfaltet die Lunge. Leiden
Neugeborene hingegen an pulmonaler
Hypertonie, bleiben ihre Lungenarterien
verengt und die Sauerstoffsättigung ih-
res Blutes niedrig. Eine korrekte Diagno-
se können meist nur erfahrene Kinder-
kardiologen großer Perinatalzentren
stellen – oder das KI-Modell von **Julia
Vogts** Arbeitsgruppe an der **ETH Zürich**.
Trainiert anhand hunderter **Echokar-
diographie-Videos**, diagnostiziert es vier
Fünftel aller Fälle korrekt. Tatsächlich
achtet es dabei auf die gleichen klinisch
relevanten Merkmale auf Ultraschallbil-
dern wie Kinderkardiologinnen – könnte
also auch dort eingesetzt werden, wo
kein hochspezialisiertes Fachpersonal
verfügbar ist (IJCV. doi.org/mpw7).

» Die Idee, T-Zellen für die **Tumor-
therapie** zu **personalisieren**, ist
zukunftsweisend. Doch sie setzt die
Kenntnis krebsspezifischer Mutationen
voraus. PredicTCR spürt tumorreaktive
T-Zell-Rezeptoren auf – ohne Tumor-
epitope zu kennen. Dazu sequenzierte
ein Team um **Ed Green** vom **Deutschen
Krebsforschungszentrum (DKFZ)** alle
tumorinfiltrierenden T-Zellen (TIL) eines
Melanom-Patienten, identifizierte die
T-Zell-Rezeptoren jener TIL, die Tumor-
zellen abtöteten, und trainierte damit
einen Klassifikator: PredicTCR sagt nun
tumorreaktive T-Zell-Rezeptoren für
verschiedene Krebsarten mit einer Ge-
nauigkeit von 90 Prozent binnen Tagen
voraus (Nat Biotechnol. doi.org/mpxb).

-HM-

Dübendorf & Jülich

Spieglein, Spieglein an der Wand

Die meisten Biomoleküle sind chiral – sie
kommen in zwei spiegelbildlichen Formen vor.
Jedoch nicht innerhalb lebender Organismen
– sie nutzen ausschließlich L-Aminosäuren
und D-Zucker. Das erstaunt, denn Enantio-
mere unterscheiden sich in ihren chemisch-
physikalischen Eigenschaften nicht. Es ist un-
bekannt, welche Vorteile die Enantioselektivität
bringt. Eine mögliche Erklärung für ihr Zu-
standekommen liefert die Kooperationsgrup-
pe um **Karl-Heinz Ernst** von der **Eidgenössi-
schen Materialprüfungs- und Forschungsan-
stalt (Empa)** und **Daniel E. Bürgler** vom Peter
Grünberg Institut des **Forschungszentrums
Jülich** (Advanced Materials. doi.org/mpw2).
Die Materialforscher bedampften eine unma-

gnetische Kupferoberfläche mit „Inseln“ aus
magnetischem Kobalt, bestimmten die Rich-
tung ihrer Magnetfelder mittels Rastertunnel-
mikroskop, brachten dann eine 1:1-Mischung
aus links- und rechtshändigen Heptahelices
auf und maßen erneut. Je nach Magnetisie-
rungsrichtung der Kobaltinseln band bevor-
zugt die eine oder die andere Form der chira-
len Helices. Die Schlussfolgerung: Die Oberflä-
chen magnetischer Metalle unterscheiden zwi-
schen Enantiomeren. Bei Oberflächen-kataly-
sierten chemischen Reaktionen in der Ursuppe
könnten enantioselektive Magnetfelder von
Erzen kontinuierlich eines der Spiegelbilder
der verschiedenen Biomoleküle angereichert
haben.

-HM-

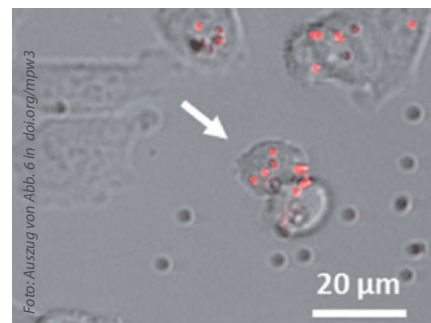
Wien

Nanoplastik als Tumorkatalysator

Beim Atmen und Essen nehmen wir bis zu fünf
Gramm Mikro- und Nanoplastikpartikel (MNP)
pro Woche in unseren Körper auf – das ent-
spricht etwa dem Kunststoff einer Kreditkar-
te. **Verena Pichler** von der **Universität Wien**
und **Lukas Kenner** von der **Medizinischen Uni-
versität Wien** untersuchten, wie MNPs in Zel-
len des menschlichen Magen-Darm-Trakts ein-
dringen und sich in Lysosomen ablagern. Im
Gegensatz zu Abfallprodukten des Zellstoff-
wechsels erlaubt ihre körperfremde chemi-
sche Zusammensetzung keinen Abbau. Bei
der Zellteilung werden sie an die Tochterzel-
len weitergegeben. Mehr noch: Nanoplastik
– also MNPs mit einem Durchmesser unter
einem Mikrometer, zum Beispiel aus Wasserfla-
schen – kann die Migration von Darmkrebszel-

len in andere Körperregionen verstärken und
so die Metastasierung von Tumoren fördern
(Chemosphere. doi.org/mpw3). Plastik macht
chronisch krank.

-HM-



Polystyrol-Partikel (rot) in Tochterzellen.

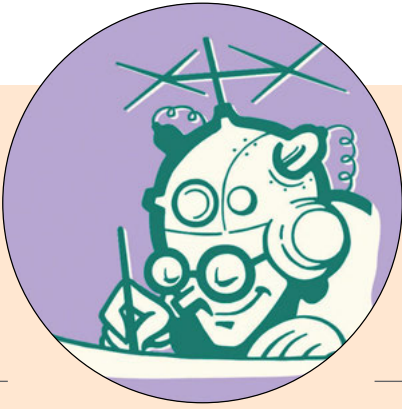
Dresden & Berlin

Mini-Fisch mit Megaphon

Der Karpfenfisch *Danionella cerebrum* ist nur
12 Millimeter lang, dafür aber 140 Dezibel
laut. Wie schafft er es, mit der Lautstärke eines
Düsenjets auf sich aufmerksam zu machen?
Mithilfe von Hochgeschwindigkeitsvideos,
Mikro-Computertomographie und RNA-Profi-
ling kamen die Ichthyologen um **Ralf Britz** von
den **Senckenberg Naturhistorischen Samm-
lungen** in Dresden und Neurophysiologen um
Benjamin Judkewitz von der **Charité** in Berlin
dem Geheimnis der durchsichtigen Fischchen
auf die Spur: Sein einzigartiger Schallerzeu-
gungsapparat verfügt über einen ermüdungs-
resistenten Muskel, der einen Trommelknor-
pel auf über 2.000 x g beschleunigt und auf

die Schwimmblase krachen lässt, um schnel-
le, laute Impulse zu erzeugen. Dies stellt die
herkömmliche Vorstellung in Frage, dass Wir-
beltiere ihr Skelett und damit sich selbst nur
so schnell bewegen können, wie es ihre Mus-
keln zulassen. Selbst die schnellsten Muskeln
kontrahieren nur mit maximal einigen hun-
dert Hertz. *D. cerebrum* vokalisiert jedoch in
einem Frequenzspektrum von einigen Kilo-
hertz. Wozu aber ein solcher Schalldruck? Weil
die Minikarpfen in trüben Gewässern Myan-
mars heimisch sind. Und wer am lautesten ist,
wird eben von Artgenossinnen erhört (PNAS.
doi.org/mpw4).

-HM-



Schöne Biologie

Von Mitteln zum Zweck

Interventionen von außen sorgen für Reaktionen im Organismus – klar! Einige zelluläre und biochemische Systeme wurden sogar extra entwickelt, um sich gezielt regelmäßigen und/oder unausweichlichen Interventionen anzunehmen – zum Beispiel das Verdauungssystem oder Teile des Immunsystems.

In den vielen Fällen plötzlicher oder sporadischer Intervention ist das jedoch anders: Die Systeme, die diese molekular und biochemisch aufgreifen, sind in der Regel nicht explizit dafür da. Vielmehr haben sie sich ohne solche Interventionen für ganz andere Funktionen im Organismus entwickelt und etabliert. In solchen Fällen wirken sie demnach allenfalls als bestes „Mittel zum Zweck“.

Nehmen wir zum Beispiel Cannabis – nicht weil gerade eine gewisse politische Aktualität in ihm steckt, sondern weil es einfach ein schönes Beispiel abgibt. Wie unser Organismus auf „Cannabis-Intervention“ reagiert, dürfte bekannt sein – sicher auch denjenigen, die keine eigene Erfahrung damit haben. Versucht wird die psychoaktive Wirkung vor allem durch den Inhaltsstoff Tetrahydrocannabinol (THC) der Hanfpflanze *Cannabis sativa*. Dessen Struktur wurde 1964 publiziert; die beiden Cannabinoid-Rezeptoren, an die es bindet – CB₁R im zentralen Nervensystem und CB₂R in Immunzellen – betraten in den späten Achtzigerjahren die Bühne der Forschung.

Klar war allerdings: Diese Rezeptoren sind weder für sporadische THC-Interventionen noch für deren psychoaktive Wirkung gemacht. Dafür sind sie, wie gesagt, allenfalls „Mittel zum Zweck“. Wofür aber dann?

Man weiß es nicht wirklich. Eine Handvoll Endocannabinoide sind inzwischen identifiziert – allesamt sind sie Arachidonsäureanaloga, der wichtigste Vertreter ist Anandamid (AEA). Damit stellen sie THC-ähnliche Moleküle dar, die der Körper selbst produziert und die daher potenziell über ihre Bindung an die Cannabinoid-Rezeptoren die eigentlich vorgesehenen Wirkungen des Systems vermitteln. Die psychoaktiven Wirkungen, die THC auslöst, bekommt man durch

die Endocannabinoide jedoch nicht mitgeliefert. Außer, wenn man Schmerzdämpfung und Appetitanregung dazurechnet.

Welches aber sind dann die Wirkungen des natürlichen Endocannabinoid-Systems? Ein Review listete kürzlich Effekte bei folgenden Prozessen auf: Stoffwechsel, Entzündungen, Immunabwehr, Stimmung, Lernen und Gedächtnis, motorische Kontrolle, Schlaf, Herz-Kreislauf-System, Muskelaufbau, Knochenumbau und -wachstum, Leberfunktion, Fortpflanzung, Stressreaktion, Haut- und Nervenfunktion. Um schließlich als Quintessenz zu verkünden: „Das Endocannabinoid-System spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung (Homöostase) interner Prozesse. Aber es gibt immer noch viel, was wir nicht darüber wissen.“ Hmm, ...?

Eine ähnliche Geschichte liefert interessanterweise die „Intervention Alkohol“. Bekanntlich wandelt die Alkoholdehydrogenase das in den Getränken enthaltene Ethanol in das giftige „Kater-Molekül“ Acetaldehyd um. Glücklicherweise baut die mitochondriale Aldehyddehydrogenase ALDH1B1 dieses zum viel weniger schädlichen Acetat um, das schließlich in Kohlendioxid und Wasser zerfällt. Allerdings dürfte dies auch hier nicht der ursprüngliche Hauptjob des Enzyms sein. Und siehe da: Für ALDH1B1 gibt es ebenfalls eine Art Liste. Diese hält allerdings nur fest, bei welchen Krankheiten Überexpression und verstärkte Aktivität des Enzyms beobachtet wurden – nämlich gleich bei mehreren Krebsarten und bei Diabetes.

Allerdings muss das Enzym auch eine „gesunde“ Rolle spielen. Aktueller Kandidat: die antivirale Immunabwehr. Eine neue Studie beschreibt jedenfalls, dass ALDH1B1 die Replikation von Zika-, Dengue- und Influenza-Viren hemmt, indem es die Produktion von Immunzellen-aktivierenden Interferonen hochfährt (*Sci. Signal*, doi.org/mnhx).

Doch halt: Virenabwehr? Also womöglich doch für Interaktionen mit bestimmten Interventionen von außen entwickelt? Und zufällig auch das beste „Mittel zum Zweck“ für ganz andere?
Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 31. Jahrgang | Heft 4/2024

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,90 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, Henrik Müller,
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)
Henrik Müller (-29 25 887)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

Flash@AdobeStock;
Bearbeitung: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Rafael Florés,
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,
Ute Ipe, Angela Magin, Sigrid März,
Andrea Pitzschke, Mario Rembold,
Carolin Sage, Chris Schlag, Larissa Tetsch

Bankverbindung:

Volksbank Freiburg
IBAN: DE24 6809 0000 0003 1903 15
BIC: GENODE61FR1

Auf den Spuren der „Lustseuche“

BASEL: Syphilis begleitet den Menschen seit Jahrhunderten. Doch woher sie stammt, bleibt rätselhaft. Um den Weg ihres Erregers nachzuzeichnen, sucht die Basler Paläogenetikerin Verena Schünemann mit ihrem Team auf der ganzen Welt nach möglichst alten Erbgutspuren des Bakteriums in menschlichen Knochen.

Heute lässt sie sich mit Antibiotika behandeln, aber in der frühen Neuzeit war die von Bakterien verursachte Syphilis eine Geißel der Menschheit. Im späten 15. Jahrhundert nahm die Geschlechtskrankheit in Europa epidemieartige Ausmaße an und war – im Unterschied zu vielen anderen Infektionskrankheiten – auch in wohlhabenden Schichten verbreitet. Für eine Ausbreitung ist die Krankheit geradezu prädestiniert: Da sie lange Zeit ohne Symptome persistiert, haben Infizierte viel Gelegenheit, die „Lustseuche“ durch sexuelle Kontakte weiterzugeben. Erst im letzten Krankheitsstadium resultiert sie in starken Einschränkungen mit Knochenbefall, Herzproblemen und Demenz.

Um die Herkunft der Seuche ranken sich viele Mythen, die teilweise auch im Namen zum Ausdruck kommen. Im Volksmund von Mitteleuropa hieß sie die „Franzosenkrankheit“, da französische Soldaten bei der Belagerung von Neapel im Jahr 1495 massenhaft an ihr erkrankten. Die Franzosen wiederum schrieben die Krankheit den Italienern zu. Die Wissen-

schaft vermutete hingegen lange Zeit, dass der Erreger, das Bakterium *Treponema pallidum pallidum*, im Gepäck spanischer Eroberer aus der Neuen Welt nach Europa gelangte – sozusagen im Austausch gegen Influenza- und Pockenviren, vor denen das Immunsystem der amerikanischen Ureinwohner kapitulieren musste. Einer der Gründe für diese Vermutung ist der sprunghafte Anstieg der Syphilis-Infektionszahlen nach der (Neu-)Entdeckung Amerikas 1492.

Nur DNA ist eindeutig

Diese Kolumbus-Theorie ist inzwischen umstritten, da es auch aus der Zeit vor Kolumbus Hinweise auf Syphilis-Fälle in Europa gibt. Ein sicherer Nachweis ist jedoch schwierig, wie Verena Schünemann, Professorin für Naturwissenschaftliche Archäologie an der Universität Basel, erklärt: „Die meisten Hypothesen zur Ausbreitung der Erkrankung fokussieren auf den Erreger der klassischen Syphilis, die als Geschlechtskrankheit heute weltweit verbreitet ist. Es gibt aber enge Verwandte, sogenannte Unterarten, die eine bakterielle Familie bilden und beim Menschen ebenfalls Krankheiten verursachen können, die teilwei-



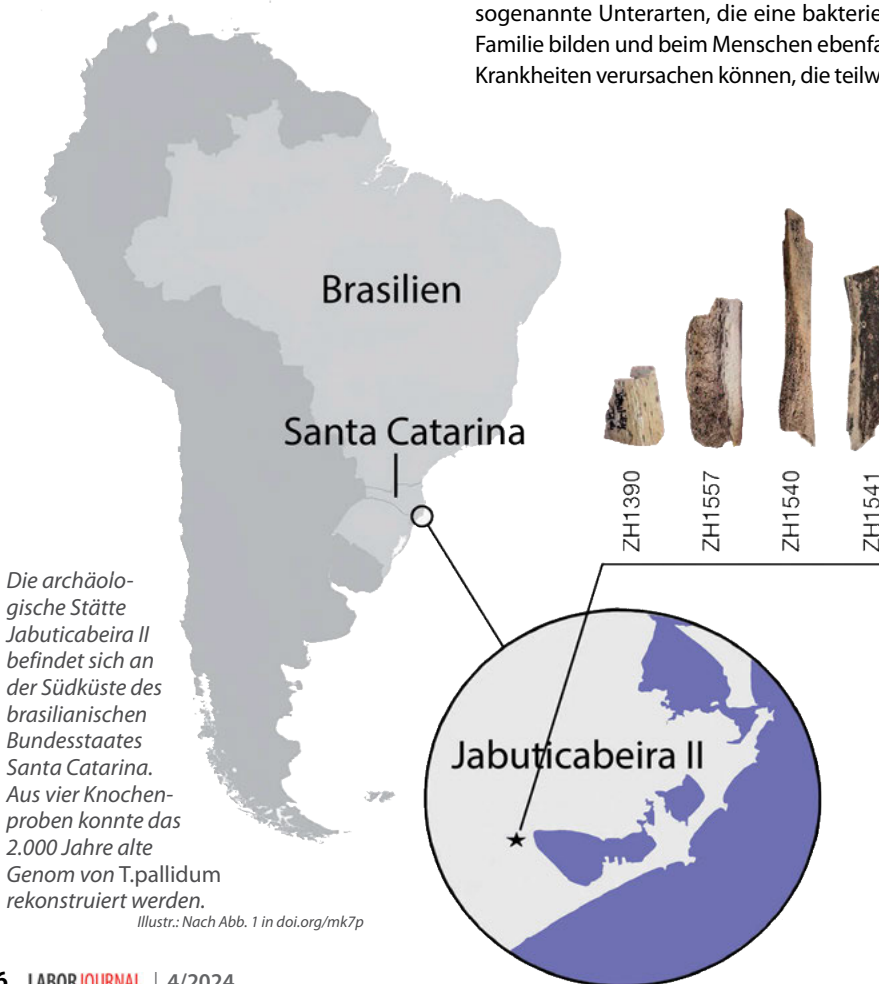
Seit 1. April 2023 Professorin für Naturwissenschaftliche Archäologie an der Universität Basel: Verena Schünemann. Foto: AG Schünemann

se ähnliche Symptome und Knochenveränderungen verursachen wie die klassische Syphilis. Wenn man diese Treponematosen voneinander unterscheiden möchte, muss man einen molekularen Nachweis erbringen.“

Schünemann interessiert sich an der Universität Basel vor allem für die Langzeitevolution von Krankheitserregern und das Auftreten von Pandemien in der Vergangenheit. Ihr Team ist interdisziplinär zusammengesetzt aus Archäologen, Historikern, Anthropologen und Naturwissenschaftlern – eine Interdisziplinarität, die sie selbst mit ihren zwei Dokortiteln in Biochemie und Naturwissenschaftlicher Archäologie verkörpert. Noch als Leiterin der Paläogenetik-Gruppe an der Universität Zürich wies Schünemann mit ihrem Team das Erbgut des Syphilis-Erregers erstmals in menschlichen Überresten aus dem frühmodernen Europa nach (*Curr Biol.* doi.org/gpffws). „Unsere damaligen Proben müssen wir allerdings in die Kontaktzeit mit der Neuen Welt einordnen“, schränkt die Paläogenetikerin ein. „Bei der Frage nach der Herkunft der Syphilis helfen sie uns nicht weiter.“

Frühe Opfer in Brasilien

Frühere Hinweise auf Syphilis in Europa bestehen lediglich in Form paläopathologischer Befunde, also krankhafter Veränderungen an menschlichen und tierischen Knochen, die denen heutiger Syphilis-Patienten ähneln. Da diese Spuren jedoch auch von an-



Die archäologische Stätte Jabuticabeira II befindet sich an der Südküste des brasilianischen Bundesstaates Santa Catarina. Aus vier Knochenproben konnte das 2.000 Jahre alte Genom von *T.pallidum* rekonstruiert werden.

Illustr.: Nach Abb. 1 in doi.org/mk7p

deren *T. pallidum*-Subspezies herrühren können, sind sie kein Beweis für die klassische Syphilis. „Das macht Genomdaten unerlässlich“, so Schönemann.

Ein bereits vor Schönemanns Umzug nach Basel vom Schweizerischen Nationalfonds finanziertes Forschungsprojekt mit dem Titel „Towards the origins of syphilis“ gab ihrer Postdoktorandin Kerttu Majander die Chance, nach Syphilis-Spuren im präkolumbianischen Amerika zu suchen. Bis dahin existierten vom amerikanischen Kontinent lediglich Erreger-Genome aus einer Zeit, in der der Kontakt zwischen Alter Welt und Neuer Welt schon bestand (*PLoS Negl Trop Dis.* doi.org/gdv27j). „Um zweifelsfrei zu klären, ob Kolumbus die Syphilis nach Europa brachte, brauchten wir deutlich ältere Proben“, erinnert sich Schönemann. Diese konnte ihr das Museum für Archäologie und Ethnologie der Universität São Paulo in Brasilien liefern. Bereits vor zwanzig Jahren hatten brasilianische Forscher die Grabstätte Jabuticabeira II an der Südküste des Bundesstaats Santa Catarina untersucht. Die dort beerdigten Toten gehörten der Sambaqui-Kultur an, die 8.000 Jahre lang im präkolumbianischen Amerika Bestand hatte. Die Sambaqui beerdigten ihre Toten in charakteristischen Muschelhügeln, die namensgebend für ihre Kultur sind. „Unsere Kooperationspartner haben die 2.000 Jahre alten Knochen anthropologisch untersucht und uns dann für eine genetische Analyse zur Verfügung gestellt“, erklärt Schönemann.

Bei 37 von insgesamt 99 untersuchten Individuen – einige unter ihnen mit syphilisartigen Knochenveränderungen – fand das internationale Forschungsteam Hinweise auf DNA von *T. pallidum*. Bei vier Individuen war deren Qualität ausreichend für eine Erbgut-Rekonstruktion, was die älteste Rekonstruktion eines *T. pallidum*-Stamms somit um 1.000 Jahre vorverlegt (*Nature.* doi.org/mk7p). Dass es sich bei der Bakterien-DNA tatsächlich um alte DNA und nicht um Verunreinigungen aus heutiger Zeit handelte, erkannten die Paläogenetiker unter anderem am Grad ihrer Deaminierung. Schönemann erklärt: „DNA altert im Boden. Chemische Reaktionen führen über die Zeit zu einem charakteristischen Schadensmuster, das wir zur Authentifizierung von alter DNA nutzen können.“

Andere Unterart

Ein Abgleich mit Referenzgenomen von *T. pallidum*-Unterarten brachte dann eine Überraschung: Die Toten in den Muschelhügelgräbern waren nicht an der klassischen Syphilis erkrankt; vielmehr fand sich bei ihnen Erbgut der Subspezies *T. pallidum endemicum*, dem Erreger der endemischen Syphilis.

Diese auch als Bejel bekannte Hautinfektion ist heute nur noch in den trockenen Regionen Afrikas, der Arabischen Halbinsel und des Nahen Ostens verbreitet. Im Gegensatz zur klassischen Syphilis wird Bejel heutzutage nicht über Geschlechtsverkehr übertragen, sondern durch Schmierinfektion bei direktem Hautkontakt. Da dem Bejel-Erreger bestimmte Pathogenitätsfaktoren fehlen, bleiben die für die Spätphase der klassischen Syphilis typischen neurologischen Symptome aus, während krankhafte Knochenveränderungen auftreten können. Interessant ist, dass infizierte



Überreste einer Erwachsenenbestattung im Sambaqui Jabuticabeira II.

Foto: J. Filippini

und gesunde Personen in der brasilianischen Grabstätte gemeinsam beigesetzt worden waren. Erkrankte waren trotz der – zumindest heutzutage – stark entstellenden Hautkrankheit wohl nicht vom sozialen Leben ausgeschlossen, wie es etwa von Lepra-Patienten des Mittelalters bekannt ist.

Älter als gedacht

Die Analyse der rekonstruierten Genome zeigte, dass der Bejel-Erreger schon vor 2.000 Jahren die gleiche Ausstattung mit Virulenzgenen aufwies wie seine rezenten Nachfahren. Vermutlich löste er damals also eine ähnliche Krankheit aus wie heute. Weiterhin fanden die Paläogenetiker um Schönemann Hinweise auf einen horizontalen Genaustausch mit anderen *T. pallidum*-Subspezies. Ursprünglich hatte man *T. pallidum* diese Fähigkeit abgesprochen, doch inzwischen ist sie bei modernen Stämmen nachgewiesen. „Wir haben dann mit den gleichen Werkzeugen auch bei unseren alten Genomen nachgeschaut und wurden tatsächlich fündig“, sagt Schönemann. „Das ist ein interessanter Aspekt, der in den klassischen Theorien zur Ausbreitung der Syphilis nicht vorkommt.“

Einen weiteren Nutzen haben die alten Genome, ergänzt die Forscherin: „Wir können sie als molekulare Fossilien verwenden, um gemeinsame Vorfahren zu datieren und die Divergenzzeit der *T. pallidum*-Familie zu bestimmen, also wann sich die Subspezies trennten.“ Diesen Berechnungen zufolge könnte der letzte gemeinsame Vorfahre aller *T. pallidum*-Unterarten vor 14.000 Jahren existiert haben – und damit lange vor allen neuzeitlichen Verbindungen zwischen Alter und Neuer Welt. Vielleicht kam die Bakterienfamilie ja bereits mit den ersten Ureinwohnern nach Amerika.

Geklärt ist die Herkunft der Treponemato- sen somit nicht, wie Schönemann zusammenfasst: „Wenn wir andere Studien hinzunehmen, war die Bakterienfamilie wahrscheinlich schon global verbreitet, als Kolumbus nach Amerika segelte. Noch ist es aber nicht ausgeschlossen, dass Treponemato- sen in Amerika durch Zoonosen entstanden und von dort nach Europa gelangten.“ Um zu klären, wo sich die Unterarten aufspalteten, sind noch ältere Proben von anderen Kontinenten nötig.

Darüber hinaus wirft Schönemanns Studie neue Fragen auf: „Wir wissen jetzt, dass Treponemato- sen präkolumbianisch in Amerika existierten. Für Europa steht dieser Beweis noch aus. Auch haben wir nicht den klassischen Syphilis-Erreger gefunden und müssen nun die anderen Subspezies in die gängigen Theorien einarbeiten.“

Um noch weiter in der Zeit zurückzublicken, arbeitet die Paläogenetikerin mit Museen weltweit zusammen. Doch wie viel von Jahrtausende alter DNA erhalten bleibt, hängt vor allem von den Umweltbedingungen am Fundort ab. Ausgeschlossen ist indes nichts: Die älteste erhaltene Pferde-DNA ist 700.000 Jahre alt. Da ist bei *T. pallidum* also noch ordentlich Luft nach oben. Larissa Tetsch

Soziale Giftschleudern

DORTMUND: Da wollten die Strukturbiologen um Stefan Raunser eigentlich nur klären, wie ein Ribosomen-großes Bakteriengift die Zelle verlässt, und schon entdeckten sie neben einem komplett neuen Sekretionssystem auch noch eine soziale Ader in toxischen Bakterien.

Stefan Raunser leitet die Abteilung Strukturbiochemie am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund. Sein Interesse an bakteriellen Toxinen begann vor etwa zwölf Jahren, als ihn Klaus Aktories von der Universität Freiburg kontaktierte. „Dessen Gruppe hatte in *Photorhabdus luminescens*, einem Krankheitserreger von Insekten, ein Toxin identifiziert, das sehr aktiv war und Zellen auf ungewöhnliche Weise tötete“, erinnert sich Raunser. *P. luminescens* lebt in Symbiose mit Fadenwürmern, die Insektenlarven befallen. Dafür dringen die Nematoden in Larven ein und spucken *P. luminescens* aus ihren Schlundklappen aus. Die Bakterien töten daraufhin die Larve mithilfe eines Toxins und verwandeln sie so in eine Nährstoffquelle für sich selbst und für die Fadenwürmer. Da das Toxin das Aktin-Skelett von Insektenzellen angreift, sollten die Dortmunder Aktin-Spezialisten um Raunser die Struktur des ausgefallenen Giftstoffes aufklären.

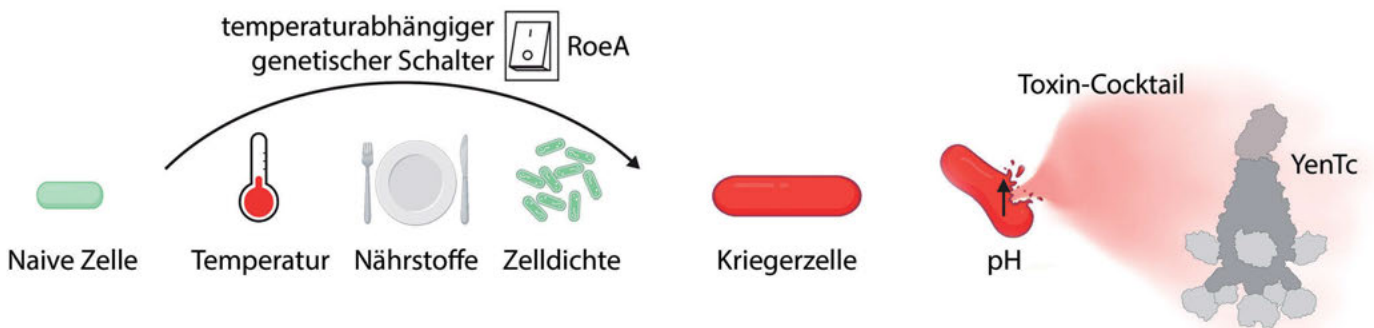
Raunser zusammen. „Die Zelle nimmt den ganzen Apparat mittels Endozytose auf, von wo aus das darin sitzende Toxin durch die Endosomenmembran ins Innere der Zelle injiziert wird.“ Die Oberfläche des Tc-Toxins bestehe laut Raunser hauptsächlich aus diversen Rezeptorbindestellen. Dadurch kann der Toxin-komplex auch direkt über den Darm der Insekten aufgenommen werden. Auf beiden Wegen sorgt eine rasche Änderung des pH-Wertes – egal in welche Richtung – dafür, dass sich die gigantische „Transportbox“ in eine molekulare Spritze verwandelt und ihre toxische Ladung freigibt.

Giftiges Mysterium

Eine entscheidende Frage blieb jedoch unbeantwortet: Wie gelangt der riesige Giftkomplex überhaupt aus den Bakterien heraus? „Das war seit der Entdeckung des Toxins ein großes Rätsel“, erzählt Raunser. „In der Vergangen-

toren, die *Yersinia* ausstößt. Interessanterweise sekretierte es die Proteine unspezifisch – ganz als würde das Bakterium seinen Zellinhalt wahllos preisgeben. Und mehr noch: Allen Toxinen und Virulenzfaktoren fehlte mysteriöserweise jegliche Signal- und Sekretionssequenz.

„Wir haben dann systematisch alle bekannten Sekretionssysteme in *Y. entomophaga* ausgeknockt, aber es sekretierte das Toxin munter weiter“, erklärt Raunser. Um dem Mysterium auf die Spur zu kommen, fusionierten die Dortmunder die zwei TcA-Untereinheiten YenA1 und YenA2 mit dem grün fluoreszierenden Protein (GFP). Die Überraschung der Forschenden war groß, als sie unter dem Mikroskop feststellten, dass nur ein Bruchteil der *Yersinia*-Population das Gift herstellte. Zudem sahen die betroffenen Bakterienzellen anders aus als der Rest; sie waren länger und weniger beweglich. Aufgrund ihrer gefährlichen Ladung taufte die Dortmunder diese *Yersinien* „Kriegerzellen“. „Wahrscheinlich ist es ein



Die Synergie mehrerer Umweltreize erhöht den RoeA-Spiegel in einer Untergruppe von Bakterienzellen, die daraufhin als Kriegerzellen neben dem Tc-Toxin YenTc eine Vielfalt weiterer Toxine und Virulenzfaktoren exprimieren. Eine Änderung des pH-Wertes lässt die Kriegerbakterien unter Freisetzung ihrer Giftladung in eine Ansammlung von Vesikeln kollabieren.

Illustr.: Verändert nach MPI Dortmund

Kein ganz leichtes Unterfangen, denn die Tc-Toxine von *P. luminescens* setzen sich in der Regel aus TcA-, TcB- und TcC-Proteinen zusammen und sind nur dann biologisch aktiv, wenn sie vollständig sind. Dann bringen sie bis zu 2,4 Megadalton auf die Waage – also fast so viel wie das bakterielle Ribosom. Das eigentliche Toxin ist dabei nur etwa 30 Kilodalton schwer. Über ein Jahrzehnt entschlüsselte Raunserns Arbeitsgruppe die Konformation des Tc-Toxins innerhalb und außerhalb von Membranen und klärte den Mechanismus des Giftes auf (*Annu. Rev. Microbiol.* doi.org/gf5cn3).

„Der Großteil des Proteinkomplexes ist dafür da, an eine Zielzelle anzudocken“, fasst

heit wurden für den Export der Proteinkomplexe so ziemlich alle bekannten Sekretionssysteme verantwortlich gemacht.“ Jedoch lagen alle Kollegen und Kolleginnen falsch, wie die Dortmunder Strukturbiologen in ihrer neuesten Publikation demonstrieren, für die sie sich das Tc-Toxin aus *Yersinia entomophaga* anschauten (*Nat Microbiol.* doi.org/gtd65f). Das Bakterium ist mit *P. luminescens* verwandt und befällt ebenfalls Insektenlarven. Die Forschenden stellten fest, dass die Sekretion des Toxin-komplexes durch eine pH-Änderung ausgelöst wird. Bei einer massenspektrometrischen Analyse fanden sie neben dem Tc-Toxin jedoch eine Vielzahl weiterer Gifte und Virulenzfak-

stochastischer Vorgang, der entscheidet, welches Bakterium zur Kriegerzelle wird. Die Temperatur spielt aber eine große Rolle und auch die Dichte der Zellpopulation“, fasst der Strukturbiologe zusammen.

Zeitbomben

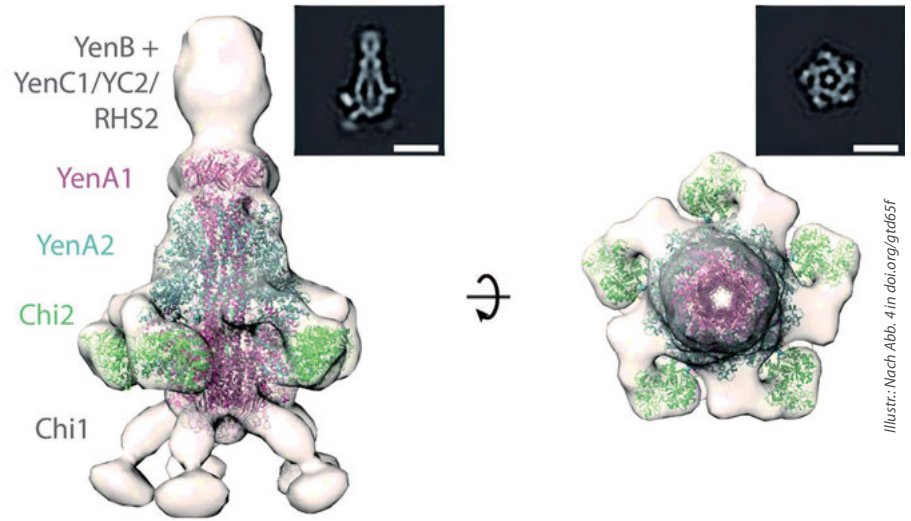
Änderten die Dortmunder den pH-Wert, konnten sie eine beachtliche Metamorphose der Kriegerzellen beobachten. Während „normale“ Zellen unbeeindruckt blieben, kollabierten die Giftschleudern innerhalb weniger Minuten in eine Ansammlung von Vesikeln. Dabei gaben sie nicht nur das fluores-

zenzmarkierte Tc-Toxin frei, sondern auch zahlreiche andere Zellinhalte. Als die Forschenden das freigesetzte Proteom genauer unter die Lupe nahmen, entdeckten sie das Endolysin PepB, das eine frappierende Ähnlichkeit zu einem Bestandteil des pH-abhängigen Typ-10-Sekretionssystems (T10SS) von *Serratia marcescens* aufwies. „Dieses Sekretionssystem wurde von Frank Sargents Arbeitsgruppe an der University of Dundee in Schottland beschrieben. Sie identifizierte in *S. marcescens* ein Holin-, Endolysin- und Spanin-Proteine umfassendes System und schloss daraus, dass sich Poren in der Bakterienmembran bilden, durch die Enzyme und Toxine schlüpfen können“, fasst Raunser zusammen. Habe der Giftstoff die Zelle verlassen, würde sich die Pore wieder schließen – so zumindest Sargents Idee (*J. Cell Biol.* doi.org/f6r5v6). Darüber hinaus beschrieb die Arbeitsgruppe von Tobias Geiger an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) 2023 ein ähnliches Verhalten in *Salmonella enterica* (*PLOS Pathog.* doi.org/mqgt).

Die Dortmunder deckten nun aber einen anderen Mechanismus auf: „Wir konnten beweisen, dass die spezialisierten Kriegerzellen komplett lysieren – was auch die unspezifische Zusammensetzung der freigesetzten Proteine und das Fehlen von Sekretionssequenzen erklärt“, sagt Raunser. Demnach handele es sich nicht um ein klassisches Sekretionssystem, so der Strukturbiologe. Auch ist es kein *Yersinia*-spezifisches Phänomen, wie die Dortmunder in *Serratia* nachwiesen. *Yersinia*s komplettes T10SS besteht neben PepB ebenfalls aus einem Holin und einem Spanin sowie aus mehreren Transkriptionsfaktoren mit starken Ähnlichkeiten zu jenen von *Serratia*.

Kriegerschalter

Doch welcher molekulare Schalter macht aus einer normalen Bakterienzelle eine Kriegerin? Nach einer Antwort mussten die Dortmunder nicht lange suchen. Nur wenige Basenpaare vor den T10SS-Genen entdeckten sie im *Yersinia*-Genom den Transkriptionsfaktor RoeA, der die Forschenden an die Situation in *Serratia* erinnerte. Dort steuert der Transkriptionsfaktor ChiR die Expression des T10SS. Kurzum versahen sie RoeA mit einem Promoter, der nur in Anwesenheit von Arabinose eine Expression des Proteins erlaubt. Fehlte der Zucker, wurde das Tc-Toxin weder produziert noch freigesetzt. Schalteten die Forschenden in Gegenwart von Arabinose die T10SS-Gene aus, produzierten die Bakterien zwar Unmengen Giftstoffe, konnten sie aber nicht loswerden. Außerdem legte Raunser's Gruppe das Holin-Gen *holA* still und demonstrierte, dass der so modifizierte Stamm ebenfalls nicht lysierte.



Das Tc-Toxin YenTc besteht aus einem TcA-Pentamer (PDB: 6OGD) aus YenA1 (130 kDa), YenA2 (156 kDa) und den Endochitinasen Chi1 (74 kDa) sowie Chi2 (83 kDa), der TcB-Untereinheit YenB (167 kDa) und einer der drei TcC-Untereinheiten YenC1, YenC2 oder RHS2 (106 – 108 kDa). Alles zusammen ist mit 2,4 MDa so groß wie das prokaryotische Ribosom mit 2,5 MDa. Die Einschübe zeigen Querschnitte durch die Elektronentomographie-Strukturen (Balken = 20 Nanometer).

*Yersinia*s Sekretionssystem folgt also einer bestimmten Aktivierungskaskade: Zunächst erhöhen Fluktuationen in der Temperatur, in der Dichte der Zellpopulation oder in anderen Faktoren die Expression von RoeA, das seinerseits die Synthese der T10SS-Bestandteile aktiviert. Darüber hinaus sorgt RoeA für die Produktion des Tc-Toxins sowie weiterer Giftstoffe und löst ebenso die Vergrößerung der Kriegerzellen aus. Welche Proteine aber dafür direkt verantwortlich sind, ist noch unklar.



Seit zehn Jahren Direktor am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund: Stefan Raunser. Foto: MPI Dortmund

Das vielleicht Erstaunlichste an all dem: Mal abgesehen von seinem lytischen Sekretionsmechanismus zeigt *Yersinia entomophaga* ein äußerst bakterienuntypisches Verhalten. Seine Kriegerzellen opfern sich selbst, um anderen Bakterien einen Weg in die Wirtszellen zu ebnet. Dass Bakterien ein solches eusoziales Verhalten zeigen können, hielten viele Fachleute bis vor kurzem für ein Mär-

chen. „Die meisten älteren Mikrobiologen und Mikrobiologinnen sagen, das gäbe es nicht. Bakterien opfern sich nicht zugunsten der Gemeinschaft“, erzählt Raunser. Dabei ist die Idee gar nicht so abwegig, findet er. Auch im menschlichen Körper gibt es schließlich Zellen – etwa Leukozyten und Killerzellen –, die sich zum Wohle des Gesamtorganismus opfern. Analog dazu ist auch eine Arbeitsteilung und Opferbereitschaft in Bakterienpopulationen vorstellbar. „Selbst in bakteriellen Plaques bilden die äußeren Bakterien einen Schutzschild und zeigen einen anderen Metabolismus als die Bakterien im Inneren.“

Damit könnten die Erkenntnisse über das ungewöhnliche Verhalten von *Y. entomophaga* auch die Behandlung bakterieller Infektionen verbessern. „Wenn man das noch bei anderen Bakterien findet, könnte man gezielt Antibiotika entwickeln, die die Kriegerzellen angreifen oder deren Bildung verhindern“, spekuliert der Strukturbiologe. Welche Rolle das neu entdeckte Sekretionssystem in vergangenen Pandemien gespielt haben könnte, zeigt der Fund der Dortmunder, dass das T10SS auch im Tc-Toxin-Operon eines *Yersinia-pestis*-Stamms aus der Zeit des Schwarzen Todes von 1346 bis 1352 nachweisbar ist – der mit 25 Millionen Opfern tödlichsten Pestpandemie Europas. „Ich bin jedoch kein Mikrobiologe“, wirft Raunser lachend ein. Daher wird sich seine Arbeitsgruppe in Zukunft weiter auf die Struktur und den Mechanismus molekularer Prozesse fokussieren. Zunächst wollen die Dortmunder weiter aufklären, wie das Tc-Toxin in die Zielzelle gelangt. Auch möchten sie die Eignung des Proteinkomplexes als Nano-Spritze erproben, die eine beliebige Fracht durch Membranen hindurch liefern könnte. Erste Ergebnisse dazu können sie bereits vorweisen (*Nat. Commun.* doi.org/gsvqmw).

Tobias Ludwig



Stichwort des Monats

Ribosomales Frameshifting

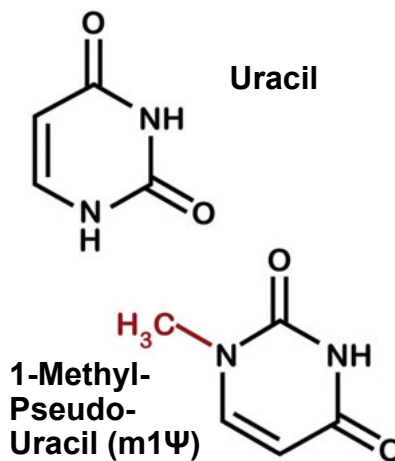
Bei der zellulären Proteinbiosynthese übersetzen Ribosomen offene Leseraster (Open Reading Frame, ORF) von mRNAs in die Aminosäuresequenzen von Polypeptiden. Als Adapter fungieren mit Aminosäureresten beladene tRNAs, deren Sequenzabschnitte zu Basentriplets der mRNA komplementär sind. Leserasterverschiebungen entstehen, wenn der codierenden DNA oder mRNA während der Replikation, der Transkription oder einer Reparatur eine oder mehrere Basenpaare hinzugefügt oder entfernt werden, deren Anzahl kein Vielfaches von drei ist. Aber auch fehlerfreie mRNA-Moleküle können in seltenen Fällen in Peptiden resultieren, die sich in Länge und Sequenz von kanonisch produzierten Produkten des entsprechenden ORF unterscheiden. Diese spontanen Fehler in der Translationsmaschine treten im Durchschnitt einmal alle 100.000 Codons auf (*Annu. Rev. Virol.* doi.org/mn59).

Ungerichtet oder programmiert

Leserasterverschiebungen während der Translation werden als ribosomales Frameshifting bezeichnet. Dabei verrutscht das Ribosom stromaufwärts in Richtung des 5'-Endes der mRNA oder stromabwärts in Richtung des 3'-Endes der mRNA. Aus derselben mRNA entstehen dann verschiedene Polypeptide (*Nucleic Acids Res.* doi.org/f83sp7). Derartiges ribosomales Frameshifting ist aus Hefen und humanen Krebszellen bei Tryptophan-Mangel bekannt, kommt aber auch in Bakterien sowie im Kontext mobiler genetischer Elemente vor. Im Menschen werden die entstehenden abnormalen Peptide häufig als körperfremd erkannt und lösen dann spezifische T-Zell-Immunantworten aus (*Mol. Cell.* doi.org/gqsr88).

Leserasterverschiebungen können allerdings auch als translationale Regulationsstrategie dienen, indem einzelne mRNA-Moleküle mit überlappenden, aber phasenverschobenen ORFs sowohl einzelne als auch Fusionsproteine codieren. Insbesondere bei Viren ist ein solches programmiertes ribosomales Frameshifting (PRF) weit verbreitet. Dabei spielen

spezifische mRNA-Signale eine entscheidende Rolle, die Ribosomen verlangsamen oder gar stoppen und damit Leserasterverschiebungen begünstigen. Gut untersucht ist PRF für die ORFs *gag* und *pol* des humanen Immundefizienz-Virus-1, bei dem am 3'-Ende des kanonischen *gag*-ORF ein chimäres und für die Reverse-Transkriptase-Aktivität entscheidendes Gag-Pol-Fusionsprotein entsteht (*Trends Genet.* doi.org/grhqcp).



m1Ψ resultiert in Frameshifts – auch in mRNA-Impfstoffen.
Illustr.: Nach Cell Rep. doi.org/gapxxd

Auch andere Viren nutzen PRF, um ihre Proteine von infizierten Zellen synthetisieren zu lassen. Bei Coronaviren wie SARS-CoV-2 dient es beispielsweise zur Produktion von Transkriptions- und RNA-Modifikationsenzymen. So sorgt PRF bei der Translation der SARS-CoV-2-RNA für ein ausgewogenes Verhältnis der Produkte des einzelnen ORF1a und der kombinierten ORF1a und ORF1b (*Nature.* doi.org/d8pb). Als entscheidender Faktor fungiert dabei eine bestimmte RNA-Tertiärstruktur, der sogenannte Pseudoknoten (*Science.* doi.org/gn9tsz): Stabilisiert durch Stamm-Schleife-Strukturen verkeilt er sich in der Nähe des mRNA-Eintrittskanals des Ribosoms und drosselt so dessen Translationsgeschwindigkeit. Dies begünstigt Leserasterverschiebungen an kurzen Sequenz-

bereichen der mRNA, die unter der Bezeichnung „Slippery Sequences“ anfällig für ein solches Verrutschen sind. Bei zahlreichen RNA-Viren bestehen diese „schlüpfrigen“ Sequenzabschnitte aus einem schwach konservierten Nukleotidheptamer.

Pseudouracil als Auslöser

Im SARS-CoV-2-Genom befindet sich stromabwärts von ORF1b die Sequenzinformation für das Spike-Protein, das für die Rezeptorbindung, den Zelleintritt und die Membranfusion des Virus relevant ist und somit ein Hauptangriffsziel für antivirale Antikörper darstellt. Entsprechend codieren die mRNA-Impfstoffe Spikevax und Comirnaty für ein modifiziertes Spike-Protein, um die Immunantwort zur Herstellung von Anti-Spike-Antikörpern zu stimulieren. Beiden Impfstoffen ist gemein, dass bei ihrer *In-vitro*-Transkription 1-Methylpseudouracil (m1Ψ) anstelle von Uracil eingebaut wird. Das macht die mRNA-Moleküle weniger immunogen und gleichzeitig stabiler, was für eine stärkere Translation sorgt. Allerdings resultiert die chemische Modifikation – zumindest im Fall von Comirnaty – auch in unerwünschten nicht-programmierten ribosomalen Frameshifts (*Nature.* doi.org/gs8h8k): m1Ψ verursacht zwar keine Translationsfehler, verlangsamt aber die Translation und damit deren Qualität. Zusätzlich zum korrekten Spike-Protein entstehen verkürzte Proteine, die ebenfalls immunogen sind und eine unerwünschte T-Zell-Antwort auslösen. Vermutlich sind die fehlerhaften Proteine nicht gesundheitsschädlich, lassen sich durch Nukleotidaustausche in den Slippery Sequences aber reduzieren.

Während ribosomales Frameshifting also einerseits als Ansatzpunkt für antivirale Interventionen dienen kann (*PNAS.* doi.org/mn6d), ist andererseits bei RNA-Impfstoffen Aufmerksamkeit hinsichtlich unbeabsichtigter Translationsfehler geboten. Beim Design künftiger mRNA-Impfstoffe sollten ribosomale Frameshifts wohl besser vermieden werden.

Ralph Bertram



Kennen Sie ihn?

Der Nervensystemumwandler

Eine neue „Doktrin“ setzt sich oft erst nach dem Tod namhafter Opponenten durch, die anderer Meinung sind. Auch dem Hauptdarsteller dieses Rätsels blieb dies nicht erspart.

Bis zu „seiner“ neuen Doktrin musste unser Gesuchter einen weiten Weg gehen, der allerdings zu einem erheblichen Teil durch seinen Vater vorgezeichnet wurde. Letzterer entstammte einer Bauernfamilie im Südosten Europas, die er im Alter von 16 oder 17 Jahren verließ, um bei einem Arzt in der Nachbarstadt zu lernen. Von da an sollte die Medizin Zeit seines Lebens seine Profession bleiben. Als Mensch mit ausgeprägtem Willen hatte er sich selbst das Lesen beigebracht und wurde letztlich Arzt und Professor für Anatomie.

Von seinen beiden Söhnen, unserem Gesuchten und seinem jüngeren Bruder, verlangte er, dass sie ebenfalls Ärzte werden sollten. Allerdings war der Ältere zunächst kein guter Student. Sein Bruder lief sogar von zuhause weg, weil er in einem Schulfach durchgefallen war und die Reaktion seines Vaters fürchtete. Erst sieben Jahre später, nachdem er in Uruguay fast exekutiert worden wäre, kehrte er von dort zurück und wurde tatsächlich noch ein bekannter Mediziner und Forscher.

Währenddessen studierte unser Gesuchter vier Jahre Medizin an einer Fakultät, die unter widrigen politischen Bedingungen arbeitete. Nach seinem Abschluss wurde er zunächst als Militärarzt in Kuba stationiert, wo er beinahe der Malaria zum Opfer fiel. Anschließend erwarb er in der Hauptstadt seines Heimatlandes mit einer Arbeit zur „Pathogenese der Entzündung“ den „Dr. med.“. Hierbei machte er auch erstmals Bekanntschaft mit einer faszinierenden neuen Welt, die sich ihm im Labor des führenden Histologen des Landes durch die Betrachtung gefärbter Gewebeschnitte unter dem Mikroskop erschloss.

Mit diesen Erfahrungen ging er zurück in die Stadt, in der er sein Medizinstudium begonnen hatte. Dort bestellte er ein Verick-Mikroskop aus Paris und etablierte ein histo-

logisches Labor – auf eigene Kosten. Als er Direktor des lokalen Anatomischen Museums wurde, verdiente er endlich genug, um heiraten und eine Familie gründen zu können. Im Laufe der Zeit kamen vier Töchter und drei Söhne hinzu.

In dieser Zeit bewarb er sich auch um einen der großen Lehrstühle für Anatomie. Zwei dieser Kämpfe, so waren die Auswahlgespräche damals angelegt, verlor er, bevor er im dritten Anlauf erfolgreich war. Zwar blieb er an dieser Universität im Westen seines Heimatlandes nur vier Jahre, in wissenschaftlicher, aber auch in persönlicher Hinsicht waren sie jedoch entscheidend für ihn. Kaum angekommen zeigte er sich als begnadeter Netzwerker, begann die Studien, die ihn schließlich berühmt machen sollten, und bildete Mitarbeiter aus, die ihm viele Jahre treu blieben. Kurzum begann hier seine meteoritenhafte Karriere. Der frischgebackene Professor erwies sich als begnadeter Experimentator und äußerst talentierter Zeichner – Gold wert in Zeiten ohne



Adobe-Illustrator und digitale Kameras. Überdies spielte er begeistert Schach, schrieb Kurzgeschichten über die Natur sowie über die Verlockungen und Gefahren wissenschaftlicher Neugierde – und verfasste ein Büchlein mit „Ratschläge(n) für den jungen Wissenschaftler.“

Bei seinen dienstlichen Besuchen in der Landeshauptstadt traf er schließlich einen Neurohistologen, der ihm seine eigene Version einer wichtigen histologischen Färbetechnik zur selektiven Darstellung von Neuronen beibrachte. Der italienische Begründer dieser Färbetechnik hatte aufgrund seiner Beobachtungen damals die Doktrin aufgestellt, dass Neurone ein retikuläres Netzwerk darstellen, deren Fortsätze cytoplasmatische Verbindungen zwischen den Nervenzellen herstellen – sodass ein riesiges undurchdringliches Synzytium entsteht. Diese Theorie erinnerte noch sehr an die Vorstellung des griechischen Arztes Galen, der im zweiten Jahrhundert v. Chr. vorschlug, dass die Nervenleitungen eine vom Zentralnervensystem sezernierte Flüssigkeit in die Peripherie transportieren.

Unser Gesuchter zog aus seinen Färb-Ergebnissen jedoch andere Schlüsse. Er war schließlich überzeugt, dass Neurone über ihre Fortsätze zwar enge Kontakte ausbilden, aber unabhängige Zellen darstellen, die von einer durchgehenden Zellmembran umhüllt sind. Folgerichtig entstanden aus dieser Sichtweise vor mehr als hundert Jahren Begriffe wie Axon, Dendrit, Neuron und Synapse, die heute jedem geläufig sind.

Neben anderen wurde zu dieser Zeit auch ein bekannter Würzburger Anatom mit über siebenzig Jahren noch zum Anhänger dieser Neuronentheorie – sodass er die Sprache des Gesuchten lernte, um seine Arbeiten lesen zu können und ihm bei der Übertragung ins Deutsche zu helfen. Insgesamt sollte damit endgültig eine neue Phase der Neurobiologie beginnen, die sich vor allem den chemischen Vorgängen rund um die Synapse zuwandte.

Unser Gesuchter traf seinen italienischen Hauptopponenten zum ersten Mal während der Verleihung eines bekannten Preises, bei der beide Wissenschaftler ihre Theorien – die Neuronen- und die Retikulartheorie – gegeneinander vertraten und sich in ihren Reden gepflegt beharrten. Der Italiener starb zwanzig Jahre später, als kaum noch jemand an seine Retikulartheorie glaubte; wenige Jahre später starb auch der Gesuchte.

Wie heißt er?

Jörg Klug

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de. Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.

In LJ 1-2/2024 suchten wir **Benno Müller-Hill**. Gewonnen haben **Oliver Schildgen** (Köln) und **Christiane Pleuger** (Gießen).

Auflösung aus LJ 3/2024:

„Die Multikatalytikerin“ ist **Gertrud Woker**, die als Pionierin der Katalyseforschung die frühe Biochemie mitprägte. Breiter bekannt wurde sie indes durch ihr glühendes Engagement als Feministin und Pazifistin.



Foto: liliyabatyrova / AdobeStock

Publikationsanalyse 2013 – 2022: Pflanzenforschung Weizen, Genome und Ökologie

Ein Tool zur Sequenzdatenauswertung katapultiert die drei meistzitierten Pflanzenforscher aufs Siebertreppchen. Neben den Omics gibt es Schnittmengen zu Ökologie und Landwirtschaft.

In der Reihe unserer Publikationsanalysen gibt es wenige Disziplinen, die in Sachen Zitierungen nicht von der klinischen Forschung dominiert sind. Selbst die Top 30 der Tiermediziner widmeten sich zuletzt in erster Linie SARS-CoV-2 und anderen zoonotischen Gefahren für den Menschen. Statt der Tiere stand also die Gesundheit der Zweibeiner im Fokus. Fast jede unserer Ranking-Disziplinen bietet Raum für Krebsforschung oder die üblichen Volkskrankheiten. Eine der wenigen Ausnahmen der vergangenen Monate war die Tier- und Pflanzenökologie.

Mit der Pflanzenforschung folgt ein knappes Jahr später noch einmal ein Genre, das sich klassisch biologisch ausrichtet. Allerdings ist das auch unseren Auswahlkriterien geschuldet: Man hätte nämlich durchaus Namen finden können, die dem pharmazeutischen und therapeutischen Potenzial von Pflanzenstoffen auf den Grund gehen und damit auch in pflanzenwissenschaftlichen Journalen auftauchen. Im Mittelpunkt stehen sollte aber das zentrale Interesse an der Pflanze selbst.

Selbst wenn diesmal keine klinische Studie und kein Krebs-Artikel als Sprungbrett in unsere Tabellen taugte, so geht es in der hochzitierten Pflanzenforschung aber dennoch nicht

nur um das Erforschen anderer Lebewesen als Selbstzweck, sondern immer wieder auch um handfeste menschliche Interessen. Vier der zehn meistzitierten Artikel im Analysezeitraum 2013-2022 befassen sich mit Weizen und legen den Fokus damit auf eine der wichtigsten Nutzpflanzen. Auf Platz 1 etwa schauen die Autoren auf das Weizen-Referenzgenom und diskutieren verbesserte Zuchtmöglichkeiten. Der am sechsthäufigsten zitierte Artikel sieht die globale Weizenproduktion durch steigende Temperaturen gefährdet.

Abgrenzungsprobleme

Damit sind wir beim Klimawandel und streifen außerdem die Zuständigkeit der Ökologen. So sehr wir um Grenzen zwischen den Disziplinen bemüht sind: Unter ökologisch ausgerichteten Wissenschaftlern gibt es viele, die sich auf pflanzliche Organismen spezialisiert haben. Sie sind also Pflanzenforscher. Außen vor bleiben jedoch Ökologen, die tatsächlich auf das Zusammenspiel aller möglichen Organismen schauen. Die stoßen natürlich auch auf grüne Mitbewohner und publizieren daher manchmal mit Pflanzenforschern, schauen sich aber ebenso die Biodiversität von

Käfern und den Kohlenstoffkreislauf im Boden an. Dann gibt es jene, die zu Ackerbau forschen und sicher auch auf Weizenenerträge und Pflanzenwachstum schauen, aber mehr die ökonomischen statt der biologischen Aspekte im Hinterkopf haben.

Zugegeben, die klare Abgrenzung zu Ökologie und Landwirtschaft ist nicht immer offensichtlich. Es mag durchaus sein, dass Sie Autorinnen und Autoren finden, die man zumindest als Teilzeit-Pflanzenforscher durchwinken könnte, die aber nicht in unserer Liste der meistzitierten „Köpfe“ stehen. Bei strittigen Fällen haben wir geschaut, ob der Kandidat einen signifikanten Anteil seiner Artikel in Fachblättern veröffentlicht hat, die der Pflanzenforschung zuzurechnen sind. Dominierten aber ganz andere Disziplinen wie etwa Mikrobiologie, Ökonomie oder gar Meteorologie, dann war das für uns ein starkes Argument gegen die Aufnahme in die Liste.

Indiz für ein genuines Interesse an der Pflanzenforschung ist natürlich die Tätigkeit an einer botanischen oder pflanzenwissenschaftlich benannten Einrichtung – aber auch diese Institutsbezeichnungen können historisch geprägt sein. Neben dem Großteil klar erkennbarer Pflanzenforscher mussten wir also auch

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

einige Einzelfallentscheidungen treffen. Nehmen wir Marcel van der Heijden von der Abteilung Pflanzen- und Mikrobiologie der Uni Zürich als Beispiel. Agrarökologie und Mikrobiologie in der Tätigkeitsbeschreibung sprechen eher gegen eine Berücksichtigung für dieses Ranking. Doch seine mikrobiologischen Publikationen drehen sich um Mikrobiome im Wurzelwerk der Pflanzen und die Auswirkung dieser Lebensgemeinschaften auf das Pflanzenwachstum. Folglich ist er für die „Köpfe“-Liste qualifiziert und belegt dort Platz 13.

Übrigens haben insgesamt fünf der dreißig meistzitierten Pflanzenforscher ein Klingelschild in Zürich – an einem Institut der Uni oder der ETH. Keine andere Stadt taucht so häufig im aktuellen Ranking auf.

Der doppelte Beat Keller

Aus Zürich kommt auch Beat Keller. Er forscht am Department Umweltwissenschaften der ETH – nein, falsch, am Institut für Pflanzenbiologie der Uni. Oder an beiden Einrichtungen? Die weitere Recherche ergab, dass es in Zürich zwei verschiedene Pflanzenforscher mit dem Namen Beat Keller gibt. Zum Glück sind sie durch ihre Identifizierung unterscheidbar. Eigentlich jedenfalls – denn tatsächlich hat sich die ID des universitären Beat Kellers in der Web-of-Science-Datenbank dreimal unrechtmäßig in Publikationen des Namensvetters von der ETH geschlichen. Und einige pflanzenbezogene Paper mit Beat Keller aus Zürich in der Autorenliste waren ganz ohne ID und teils mit uneindeutiger Adressangabe. Hier von Hand für Ordnung zu sorgen, ist (euphemistisch ausgedrückt) eine Herausforderung.

Fällt uns solch eine Kuriosität auf, sind wir natürlich bemüht, den Fall sorgfältig aufzuklären. Es versteht sich aber von selbst, dass wir nicht für jeden potenziellen Top-30-Kandidaten sämtliche Datenbankfehler aufspüren können. Fehlt bei häufigen Namen wie Christian Müller oder Stefanie Schneider ein Identifizierer, haben wir in vielen Fällen gar keine Chance, die exakte Zitierzahl mit letzter Sicherheit zu ermitteln.

Was tun mit Konsortien?

Im Fall Beat Keller schaffte es der ETH-Vertreter mit 309 Zitierungen aus zehn Publikationen nicht unter die Top 30, wohl aber sein Namensvetter von der Uni. Der belegt Platz 23 mit knapp 8.900 Zitierungen.

Wo wir aber gerade die Ungenauigkeiten der Datenbank angesprochen haben: Hier gehört auch das Thema der Gruppenautorschaften mit hinein. Bei großen Genomprojekten oder epidemiologischen Erhebungen sind

nicht immer alle Einzelautoren genannt, sondern oft steht dort ein Verweis auf ein Konsortium oder eine Gruppe. Die zugehörigen IDs sind für gewöhnlich erfasst. Über die Namensuche können wir einen Beteiligten aus einem Konsortium jedoch nicht aufspüren.

Hätte etwa Thomas Wicker, ebenfalls Uni Zürich und Kollege von van der Heijden, keinen Identifizierer hinterlegt, so hätten wir mehr als 500 seiner Zitate unberücksichtigt gelesen. Die nämlich bekommt er als Mitwirkender im International Wheat Genome Sequencing Consortium (IWGSC), das als Gruppenautor auf einem der „Articles“ genannt ist (*Science* 361(6403): eaar6089).

Leider können wir nicht nachprüfen, wer aus solch einem Konsortium wirklich individuellen Einfluss auf einen Forschungsartikel hatte. Bei einigen Autoren zeigt der Blick in die Originalpublikation etwa, dass sie dort überhaupt nicht als Mitwirkende genannt sind und die ID wohl durch einen Fehler zugeordnet wurde. Somit scheint die Überlegung legitim, künftig nur „Articles“ für die Zitierungen zu werten, in denen der Name auch unter den regulären Autoren explizit erwähnt ist. (Schreiben Sie uns gern Ihre Meinung zum Thema „Konsortien“ und „Gruppenautorschaften“).

Wicker jedenfalls stünde auch ohne Wertung dieses einen Papers auf Platz 16 der meistzitierten „Köpfe“.

Mit einem Paper in die Top 3

Die Schnittmengen zur Ökologie und zum Landbau haben wir angesprochen. Grundsätzlich aber sieht man recht klar, ob jemand an Pflanzen forscht. So gab es auch bei den Genomikern und Transkriptomikern kaum Zweifel daran, wer in die „Köpfe“-Tabelle gehört und wer nicht.

Dennoch mag man es als ungerecht empfinden, wenn jemand an einem Paper zur Analyse von Sequenzdaten mitschreibt, das sich gar nicht speziell an die Pflanzenforscher-Community richtet, aber mit einem Schlag um die 35.000 Zitierungen einbringt. So geschehen bei Anthony Bolger auf Platz 3 und Marc Lohse auf Platz 2, beide im Analysezeitraum zeitweise tätig am Max-Planck-Institut (MPI) für Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm. Beide haben Trimmomatic mitentwickelt, ein Tool für die Verarbeitung von Illumina-Sequenzdaten (*Bioinformatics* 30(15): 2114-20). Loh-

se hat nur zehn Artikel im Analysezeitraum verfasst, und ohne Trimmomatic wäre keiner der beiden in den Top 30 gelandet. Trotzdem dominieren bei beiden die „pflanzlichen“ Themen überdeutlich in ihrer Publikationshistorie. Und auch Platz 1 der „Köpfe“ steht dank dieser Publikation ganz oben auf dem Siegestreppchen: Björn Usadel, tätig am Forschungszentrum Jülich und der Uni Düsseldorf.

Das Trimmomatic-Paper haben wir nicht für die Tabelle der meistzitierten Artikel berücksichtigt, weil es sich eben allgemein der Sequenzdatenverarbeitung widmet. Lohse taucht aber noch einmal im Ranking auf, nämlich als Erstautor des am siebthäufigsten zitierten Artikels. Auch hier stellen die Forscher Genomik-Software vor, allerdings speziell für die Auswertung von Sequenzdaten aus Mitochondrien und Plastiden. Als Leserschaft dürften sich also vor allem Pflanzenforscher angesprochen fühlen, und auch die Autorenliste mit Seniorautor Ralph Bock vom Golmer MPI und Platz 22 der meistzitierten „Köpfe“ spricht dafür, dieses Paper der Pflanzenforscher-Community zuzuordnen.

Pilze in der Pflanzenforschung?

Und was machen wir mit den Pilzen? Historisch ein Feld der Botanik, auch wenn die Pilze taxonomisch in eine ganz andere Schublade gehören. Paper aus dieser Richtung haben wir außen vor gelassen, aber in der „Köpfe“-Liste sollte Robert Lücking vom Botanischen Garten und Botanischen Museum in Berlin nicht fehlen. Während andere Pilzforscher eher der Mikrobiologie oder terrestrischen Ökologie zuzuordnen sind, interessiert sich Lücking neben Pilzen im Wald auch für Flechten und Moose. Er belegt Platz 20.

Zur Geografie haben wir bereits vorweggenommen, dass Zürich die Nase vorn hat. Gleich darauf folgen aber das MPI für Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm sowie das Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) in Gatersleben – beide mit je vier „Köpfen“, die im Analysezeitraum dort zu Hause waren. Die beiden einzigen Frauen der Top 30 sind Nina Buchmann (8.), ETH Zürich, und Heidrun Gundlach (24.), Helmholtz Zentrum München. Dass die hochzitierte Pflanzenforschung so überdeutlich männlich dominiert ist, überrascht durchaus.

Mario Rembold

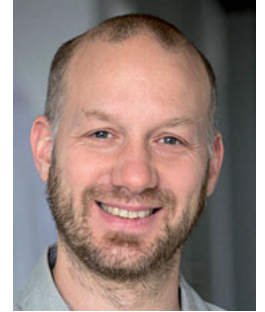
Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via www.laborjournal.de/ranking

Pflanzenforschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Appels, R;...; [+270 Koautoren, auch aus D und CH, darunter **Mayer, KFX; Mascher, M, Stein, N**]
Shifting the limits in wheat research and breeding using a fully annotated reference genome.
SCIENCE 361(6403): 661 ff (17 AUG 2018) **1.883**
2. Díaz, S;...; [+34 Koautoren, darunter 8 aus D, z.B. **Kattge, J; Poorter, H**]
The global spectrum of plant form and function.
NATURE 529(7585): 167-71 (14 JAN 2016) **1.776**
3. Tillich, M; Lehwark, P; Pellizzer, T; Ulbricht-Jones, ES; Fischer, A; Bock, R; Greiner, S
GeSeq - versatile and accurate annotation of organelle genomes.
NUCLEIC ACIDS RES 45(W1): W6-W11 (3 JUL 2017) **1.744**
4. Chalhouh, B;...; Samans, B;...; Jabbari, K;...; Snowdon, RJ; Wincker, P
Early allopolyploid evolution in the post-Neolithic *Brassica napus* oilseed genome.
SCIENCE 345(6199): 950-3 (22 AUG 2014) **1.605**
5. Wang, SC;...; Wieseke, R; Plieske, J;...; Ganai, M;...; Akhunov
Characterization of polyploid wheat genomic diversity using a high-density 90 000 single nucleotide polymorphism array.
PLANT BIOTECHNOL J 12(6): 787-96 (AUG 2014) **1.336**
6. Asseng, S;...; [+52 Ko-Autoren mit mehreren aus D]
Rising temperatures reduce global wheat production.
NAT CLIM CHANGE 5(2): 143-7 (FEB 2015) **1.332**
7. Lohse, M; Drechsel, O; Kahlau, S; Bock, R
OrganellarGenomeDRAW—a suite of tools for generating physical maps of plastid and mitochondrial genomes and visualizing expression data sets.
NUCLEIC ACIDS RES 41(W1): W575-W581 (JUL 2013) **1.220**
8. Mayer, KFX;...; [+134 Ko-Autoren, darunter viele aus D und CH, z.B. **Keller, B; Spannagl, M**]
A chromosome-based draft sequence of the hexaploid bread wheat *Triticum aestivum* genome. *SCIENCE* 345(6194): 1251788 (18 JUL 2014) **1.208**
9. Nystedt, B;...; Gramzow, L;...; Theissen, G;...; Jansson, S
The Norway spruce genome sequence and conifer genome evolution.
NATURE 497(7451): 579-84 (30 MAY 2013) **1.045**
10. Zhalnina, K;...; da Rocha, UN;...; Brodie, EL
Dynamic root exudate chemistry and microbial substrate preferences drive patterns in rhizosphere microbial community assembly.
NAT MICROBIOL 3(4): 470-80 (APR 2018) **1.015**



Björn Usadel, Jülich/Düsseldorf (li., 1.),
Marc Lohse, Potsdam (re., 2.)



Jens Kattge, Jena (li., 5.),
Markus Fischer, Bern (re., 7.)



Nils Stein, Gatersleben (li., 12.),
Mark van Kleunen, Konstanz (re., 14.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Pérez-Harguindeguy, N;...; Poorter, H;...; Buchmann, N;...; van der Heijden, MGA;...; Pöschl, P;...; Cornelissen, JHC
New handbook for standardised measurement of plant functional traits world-wide. *AUST J BOT* 61(3): 167-234 (2013) **2.781**
2. Bulgarelli, D; Schlaeppi, K; Spaepen, S; van Themaat, EVL; Schulze-Lefert, P
Structure and Functions of the Bacterial Microbiota of Plants.
ANNU REV PLANT BIOL 64: 807-38 (2013) **1.790**
3. Wasternack, C; Hause, B
Jasmonates: biosynthesis, perception, signal transduction and action in plant stress response, growth and development. An update to the 2007 review in *Annals of Botany*. *ANN BOT-LONDON* 111(6): 1021-58 (JUN 2013) **1.651**



Michael Scherer-Lorenzen, Freiburg (li., 21.),
Beat Keller, Zürich (re., 23.)

Publikationsanalyse 2013 – 2022

Von Mario Rembold



M. Anthony M. Bolger, Dublin/Golm (li., 3.),
Alisdair Fernie, Golm (re., 4.)



Nina Buchmann, Zürich (li., 8.),
Helge Bruelheide, Halle-Wittenberg (re., 9.)



Christian Wirth, Leipzig (li., 17.),
Robert Lücking, Berlin (re., 20.)



Arthur Gessler, Birmensdorf/CH (li., 26.),
Steven Jansen, Ulm (re., 30.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

| | | |
|--|---------------|-----------|
| 1. Björn Usadel , Bio- u. Geowiss. Forsch.-zentr. Jülich & Univ. Düsseldorf | 39.046 | 89 |
| 2. Marc Lohse , Targenomix Potsdam (zuvor MPI f. Mol. Pflanzenphysiol. Golm) | 36.710 | 10 |
| 3. Marcel Anthony M. Bolger , ADAPT Dublin (zuvor MPI f. Mol. Pflanzenphysiol. Golm) | 36.349 | 17 |
| 4. Alisdair R. Fernie , MPI f. Mol. Pflanzenphysiol. Potsdam-Golm | 21.328 | 526 |
| 5. Jens Kattge , Funkt. Biogeogr. MPI f. Biogeochem. Jena | 15.070 | 120 |
| 6. Klaus F. X. Mayer , PGSB Helmholtz Zentr. München | 14.989 | 118 |
| 7. Markus Fischer , Pflanzenwiss. Univ. Bern | 14.265 | 189 |
| 8. Nina Buchmann , Dep. Umweltsystemwiss. ETH Zürich | 13.847 | 212 |
| 9. Helge Bruelheide , Biol. Univ. Halle-Wittenberg | 12.912 | 232 |
| 10. Detlef Weigel , MPI f. Entwicklungsbiol. Tübingen | 11.913 | 150 |
| 11. Martin Mascher , Leibniz-Inst. f. Pfl.-genet. & Kulturpfl.-forsch. (IPK) Gatersleben | 11.837 | 110 |
| 12. Nils Stein , Leibniz-Inst. f. Pfl.-genet. & Kulturpfl.-forsch. (IPK) Gatersleben | 11.607 | 129 |
| 13. Marcel G. A. van der Heijden , Pflanzen- & Mikrobiol. Univ. Zürich | 11.591 | 98 |
| 14. Mark van Kleunen , Biologie Univ. Konstanz | 11.392 | 185 |
| 15. Bernhard Schmid , Evol.-biol. & Umweltstudien Univ. Zürich | 11.225 | 171 |
| 16. Thomas Wicker , Dep. Pflanzen- & Mikrobiol. Univ. Zürich | 10.912 | 83 |
| 17. Christian Wirth , iDiv Halle-Jena-Leipzig & Spez. Bot. & Funkt. Biodiv. Univ. Leipzig | 10.284 | 130 |
| 18. Manuel Spannagl , PGSB Helmholtz Zentr. München | 10.194 | 56 |
| 19. Hendrik Poorter , Bio- und Geowiss. (IBG) Forsch.-zentr. Jülich | 9.865 | 45 |
| 20. Robert Lücking , Bot. Garten & Bot. Museum Berlin-Dahlem | 9.339 | 192 |
| 21. Michael Scherer-Lorenzen , Biol./Geobotanik Univ. Freiburg | 9.224 | 152 |
| 22. Ralph Bock , MPI f. Mol. Pflanzenphysiol. Potsdam-Golm | 8.897 | 114 |
| 23. Beat Keller , Pflanzenbiol. Univ. Zürich | 8.868 | 91 |
| 24. Heidrun Gundlach , PGSB Helmholtz Zentr. München | 8.774 | 38 |
| 25. Jiri Friml , Inst. Sci. & Technol. (ISTA) Klosterneuburg | 8.290 | 166 |
| 26. Arthur Gessler , Eidg. Forsch.-anst. f. Wald, Schnee u. Landsch. Birmensdorf | 8.130 | 177 |
| 27. Uwe Scholz , Leibniz-Inst. f. Pfl.-genet. & Kulturpfl.-forsch. (IPK) Gatersleben | 7.856 | 74 |
| 28. Jonathan Gershenzon , MPI f. Chem. Ökol. Jena | 7.815 | 211 |
| 29. Axel Himmelbach , Leibniz-Inst. f. Pfl.-genet. & Kulturpfl.-forsch. (IPK) Gatersleben | 7.549 | 82 |
| 30. Steven Jansen , Botanik Univ. Ulm | 7.513 | 114 |

So entstehen unsere Tabellen

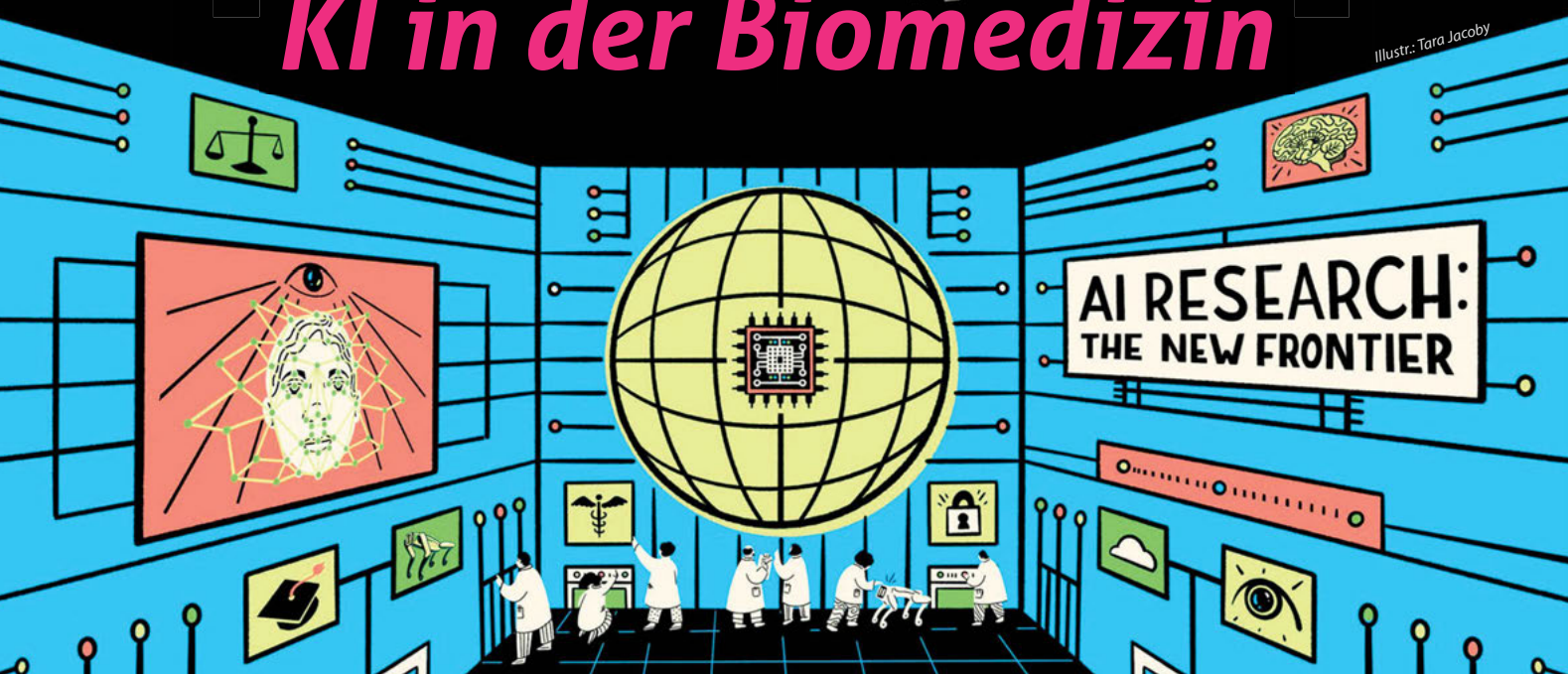
Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2013 bis 2022 mit mindestens einer Autorin oder einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters).

Stichtag war der 2. April 2024.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2013 und 2022 bevorzugt in Fachblättern zur Pflanzenforschung – 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



Akribische Spürhunde für Datenmuster

Ohne künstliche Intelligenz kämen die Biowissenschaften nur noch im Schneckentempo voran. Aber nur wenn Forschende die Fragen an die KI-Systeme intelligent formulieren und geschickt an die Eigenheiten der Algorithmen anpassen, können die Antworten der Rechenmaschinen auch einen biologischen Sinn ergeben.

„Die Zukunft des Labors beginnt heute – und sie ist intelligent. Künstliche Intelligenz (KI) revolutioniert die Art und Weise, wie wir wissenschaftliche Forschung betreiben, mit einem Potenzial, das so grenzenlos ist wie die Datenmengen, die sie verarbeitet. [...] Tauchen Sie mit uns ein in die Welt der Algorithmen, die das Unmögliche möglich machen und die Grenzen des Machbaren stetig erweitern.“

Die hier zitierte Einleitung in unser Special „KI in der Biomedizin“ hat Microsofts Suchmaschine Bing via ChatGPT verfasst. Zugegeben, die Zeilen lesen sich eher wie ein Werbeflyer. Vielleicht hätte der menschliche Autor dieses Beitrags sich aber auch mehr Mühe geben müssen bei seiner Anweisung an die KI. Die Eingabe oder der „Prompt“ des Nutzers an die KI sind eine Wissenschaft für sich. Ein bisschen vielleicht wie der Wunsch an die Fee, den man ebenfalls mit Bedacht formulieren sollte. Maschinelles Lernen, neuronale Netze, KI, AI – nicht nur die Begriffe, auch die Technologien durchdringen unseren Alltag zusehends. Das Beispiel oben zeigt aber, dass die KI nur dann einen sinnvollen und brauchbaren Output liefert, wenn der Nutzer bei der Eingabe weiß, was er tut. Worauf die Anwender im Fall von ChatGPT hingegen keinen Einfluss haben, sind die Trainingsdaten. Diesbezüglich bleibt die Software eine Blackbox.

Wann immer KI im wissenschaftlichen, diagnostischen oder therapeutischen Kontext

eingesetzt wird, tauchen sofort auch Fragen zu ihrer Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit auf. Gerade in der Medizin wurden etliche Leitlinien aus Daten gewonnen, die in erster Linie von hellhäutigen männlichen Probanden stammen. Versteckt sich solch eine statistische Schlagseite in einem smart wirkenden Software-Tool, dessen Training sich rückblickend gar nicht mehr nachvollziehen lässt, kann das fatale Konsequenzen haben.

Vorsichtiges Herantasten

Es ist daher verständlich, dass Anwender aus der Forschungsgemeinde eher auf die „konservativeren“ und bewährten KI-Tools vertrauen, bis der Nutzen neuer Methoden tatsächlich belegt ist. Unerschrockene Entwickler und Entwicklerinnen aus der Biomedizin lassen sich aber durchaus schon von ChatGPT und Co. inspirieren.

Forschende um Christoph Bock und Matthias Samwald vom Zentrum für Medical Data Science an der Medizinischen Universität Wien haben vergangenes Jahr zum Beispiel in einer Konzeptstudie GPT-4 zu einem digitalen ärztlichen Ratgeber umfunktioniert, der geeignete Tumorthérapien empfiehlt. Zuvor muss man nach einem definierten Protokoll den Patienten und seine Befunde beschreiben – als Prompt in natürlicher Sprache (doi.org/kqc5; siehe dazu auch den Artikel „Fragen

Sie den Arzt aus Silizium Ihres Vertrauens“ in LJ 9/2023 ab Seite 68).

Aber wann ist eine Software intelligent? Jeder Algorithmus trifft Entscheidungen – selbst der eines banalen Thermostats im Wohnzimmer, der die Heizung anschaltet, wenn die Temperatur unter zwanzig Grad Celsius fällt. Schon beeindruckender sind Softwareprogramme, die riesige Datenmengen verarbeiten und statistisch auswerten können, an denen ein Mensch kläglich scheitern würde. Durch seine Speicherkapazität und Rechenleistung ist der Computer klar im Vorteil. Tatsächlich folgt er aber auch hier nur fest definierten Arbeitsanweisungen. Aber wer auch immer das Statistik-Tool programmiert hat – es wird mit denselben Eingaben unabhängig vom Nutzer des Programms immer auch identische Ausgaben generieren.

Beim Stichwort „künstliche Intelligenz“ denkt man aber eher an Systeme, die aus großen Datenmengen selbstständig bestimmte Regeln und Muster erlernen. Um sie dazu zu befähigen, entwickelten Informatikerinnen und Informatiker in der Mitte des letzten Jahrhunderts zum Beispiel das Konzept der künstlichen neuronalen Netze, die die Verknüpfungen in einem biologischen Gehirn nachahmen (zum Prinzip neuronaler Netze siehe auch den Hintergrund-Artikel „Lernfähige Meister der Daten“ in LJ 3/2019, ab S. 16). Neuronale Netze können zum Beispiel anhand eines Trainings

mit Daten lernen, Bilder zu erkennen. In der ersten Ebene steht jedes „Neuron“ für ein Pixel des Bildes. Über weitere Ebenen verrechnet das Netz diese Eingaben und könnte zum Beispiel einen Wert für die Wahrscheinlichkeit angeben, dass ein Foto eine Katze zeigt. Voraussetzung hierfür ist ein Training. Zunächst wird das Tool mit annotierten oder gelabelten Bilddaten gefüttert, die bereits als „Katze“ oder „nicht Katze“ ausgewiesen sind. Darauf folgt ein überwachtes Training mit neuen Daten. Die KI erhält eine Rückmeldung, ob sie korrekt entschieden hat und lernt daraus. Die Ausgaben müssen nicht unbedingt binär sein, neuronale Netze können alle möglichen Formen oder Strukturen zuordnen. Die Rechenkapazitäten der Computer erreichten aber erst Anfang dieses Jahrtausends ein ausreichend hohes Niveau, um die konzeptionell alten Algorithmen neuronaler Netze tatsächlich auch auf Datensätze anzuwenden.

Die Architektur neuronaler Netze kann ganz unterschiedlich aufgebaut sein. Sogenannte Convolutional Neural Networks (CNN) nutzen Forschende häufig für das überwachte Trainieren. Sie enthalten einzelne Schichten, die als Filter fungieren. Bei der Bildverarbeitung könnte zum Beispiel ein Filter des

Netzwerks einzig für das Erkennen rechteckiger Kanten zuständig sein, ein anderer könnte Kreise erfassen.

Fokus auf relevante Daten

Für das nicht-überwachte Lernen sind andere Architekturen besser geeignet. Je nach Aufgabenstellung sind auch hier die Daten gelabelt oder nicht gelabelt. Ein Beispiel sind sogenannte Autoencoder, die die eingegebenen Daten komprimieren und versuchen, mit einem Decoder aus den komprimierten Daten etwas zu generieren, das der Eingabe ähnelt. Die Kompression zielt darauf ab, Muster in Datensätzen eigenständig zu erkennen. Sie nimmt dabei in Kauf, dass Information verloren geht und legt es sogar darauf an: Das Ziel ist, nur die wirklich relevanten Merkmale herauszufiltern und Muster zu erkennen. Mit dieser Technik kann eine Software zum Beispiel Rauschen reduzieren. Sie könnte damit aber auch die Wahrscheinlichkeiten berechnen, mit denen bestimmte Worte in Kombination mit anderen Worten auftauchen. Füttert man einen derartigen Autoencoder mit DNA- oder Aminosäure-Sequenzen, kann er lernen, ähnliche Sequenzen zu generieren.

Ein Autoencoder erkennt ein Muster in einer Wort- oder Basenfolge, ohne zu wissen, was die Worte bedeuten. Er extrahiert einfach nur statistische Informationen zu den eingegebenen Elementen. Auch ChatGPT hat solche Encoder implementiert, arbeitet insgesamt aber noch ausgefeilter: Der Algorithmus wertet auch die Position der einzelnen Wörter im Satz aus und setzt sie mit allen anderen Wörtern in Beziehung, die in der Nähe stehen – Informatiker nennen das Self-Attention. Ein einzelnes Wort in einem anderen Satz kann ChatGPT also ganz anders gewichten und berücksichtigt somit auch den Kontext. Diese neuesten Kreationen des maschinellen Lernens heißen Transformer-Modelle.

Aber ob altmodisches neuronales Netz aus den Siebzigerjahren oder moderne Transformer wie ChatGPT – klar ist, dass diese Tools auch bei identischen Eingaben nicht mehr reproduzierbar denselben Output liefern. Zwar sind die Algorithmen definiert. Ihre Anwendung wird aber durch Trainingsdaten und beim überwachten Lernen auch durch das Feedback der Entwickler oder Nutzer angepasst. Wird eine Software mit verschiedenen Datensätzen trainiert, wird sie auf den gleichen Prompt jeweils andere Ergebnisse ausgeben.

NEU

Automatische Extraktionssysteme zur magnetischen Bead-basierten DNA/RNA-Aufreinigung

Steigern Sie Ihren Durchsatz und verhindern Sie Kreuzkontaminationen.

- ▶ Schnelle und gründliche Aufreinigung dank magnetischer Beads Technologie.
- ▶ Offenes System für mittleren oder hohen Durchsatz.
- ▶ Große Auswahl an gebrauchsfertigen Kits mit vorgefüllten Platten.
- ▶ Effektive Dekontamination mit der internen UV-Lampe.

MP
MP Biomedicals



MPPure-96™



MPPure-32™



MagBeads® Kits*

Einfach: Probe zufügen,
Programm wählen, in weniger
als einer Stunde - reine DNA
oder RNA für Ihre Analysen.

*Kits für menschliches & tierisches Gewebe sowie für Umweltproben.



Forschende wie Dominic Grün vom Institut für Systemimmunologie der Universität Würzburg verwenden für die Datenanalyse sowohl altbewährte Algorithmen als auch aktuelle Techniken des maschinellen Lernens. Eigentlich ist Grün Statistischer Physiker. Er hat sich aber auf die Einzelzell-Transkriptomik spezialisiert und setzt für die Sequenzanalyse von Transkripten die unterschiedlichsten Tools ein und entwickelt sie auch selbst.

„In einer humanen Zelle befinden sich etwa 20.000 Gene“, sagt der Forscher und erklärt, dass man in einem Experiment durchaus zehn- bis hunderttausend Zellen sequenzieren kann. „Daraus resultiert ein großer und sehr komplexer Datensatz, den man mit herkömmlicher Statistik nur schwer bearbeiten kann. Von daher braucht man maßgeschneiderte Methoden, um die Daten zu strukturieren und Informationen aus ihnen herauszuziehen. Da kommen maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz ins Spiel.“

erhält man die Koordinaten für jede Einzelzelle aus den jeweiligen Kopienzahlen pro Transkript. Jede einzelne Zelle kann man durch einen Punkt in einem virtuellen Raum darstellen. „In diesem hochdimensionalen Raum möchte man Nachbarschaften ableiten“, erläutert Grün.

Weniger Dimensionen

Entsprechende Methoden zur Dimensionsreduktion sind nicht neu. Grafisch dargestellt sieht man dann Cluster von Zellen, die zusammengehören und wahrscheinlich demselben Zelltyp oder dem gleichen Differenzierungsschritt zuzuordnen sind. „Uns interessiert, wie eine Stammzelle im Blut ausreift und wie das reguliert wird“, nennt Grün ein Beispiel. Läuft die Entwicklung hin zu einem Erythrozyten, oder differenziert sie sich eher zu einer T- oder B-Zelle?

Aus den Einzelzellendaten kann man auch Zeitreihen rekonstruieren – man spricht von

künftigen KI-Tools, dass sie vorhersagen können, welche molekularen Hebel zu welchen Änderungen führen. „Die Repräsentation im Computer sollte die Grammatik der Zelle verstehen, sodass ich *in silico* Gene an- und ausschalten kann“, wünscht sich Grün.

Von seiner Gruppe seien derzeit KI-Tools in Begutachtung, die neuere Methoden des maschinellen Lernens einsetzen, verrät Grün. Ein Modell basiert zum Beispiel auf dem sogenannten Deep Reinforcement Learning. Bildhaft gesprochen nähert sich der Algorithmus durch Belohnung und Bestrafung der optimalen Zielfunktion an. „Wir haben den Algorithmus so trainiert, dass er nicht gesehene Zellzustände rekonstruieren kann.“ Grundlage sind Transkriptome von gesunden Menschen und von Leukämie-Patienten. Die KI soll Zwischenzustände auf dem Weg zur Erkrankung erkennen. „Mit diesen Krankheits-Trajektorien könnte man dann frühzeitig diagnostizieren und intervenieren“, betont Grün.

Nicht aus der Perspektive des Entwicklers, sondern aus der des Anwenders blickt Tobias Erb am Max-Planck-Institut für Terrestrische Mikrobiologie in Marburg auf die KI. Die Gruppe des aktuellen Leibniz-Preisträgers rekonstruiert metabolische Wege in künstlichen Zellen und modifiziert sie durch Enzyme, die in der Natur nicht vorkommen. An der Schnittstelle zwischen Mikrobiologie und synthetischer Biologie schuf sein Team zum Beispiel synthetische Zellen, die per Fotosynthese Kohlenstoff fixieren (siehe dazu auch den Hintergrundartikel „Das Leben neu erfinden“ in LJ 6/2020, ab S. 18, sowie den Journal Club „Störrische Klima-Mikroben“ in LJ 3/2024, ab S. 38). Erb und Co. wissen daher, wie man in zellfreien Systemen DNA zu RNA umschreibt, die schließlich in Proteine translatiert wird.

Die Marburger setzen ein entsprechendes System ein, um neuartige Peptide auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit zu testen. „Die können Sie nicht in einem Organismus produzieren“, begründet Erb, „denn wenn man ein potentes antimikrobielles Peptid hat und *E. coli* zwingen will, dieses herzustellen, stirbt natürlich auch der Wirtsorganismus und man bekommt die besten Peptide gar nicht zu sehen.“

Bakterientötende Peptide

Doch zunächst zum eigentlichen Hintergrund der Arbeit, die vergangenen November erschienen ist (*Nat. Commun.* 14(1): 7197). Tiere, Pflanzen und sogar Bakterien schützen sich vor mikrobiellen Angreifern unter anderem durch antimikrobielle Peptide (AMPs). Diese erkennen vor allem bakterielle Eindringlinge. Der Mensch schützt mit AMPs zum Beispiel seine Haut vor unerwünschten Besuchern, ohne die adaptive Immunabwehr hochfahren zu

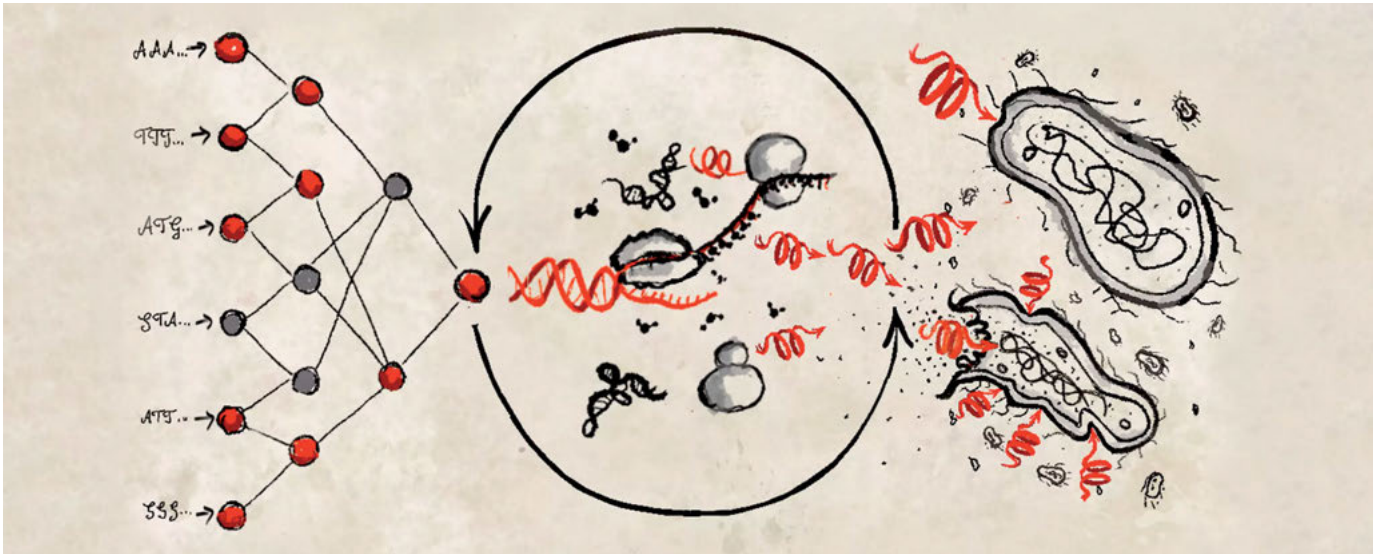


Dominic Grün ist Inhaber des Lehrstuhls für Computational Biology of Spatial Biomedical Systems an der Universität Würzburg. Der gelernte Physiker entwickelt unter anderem KI-basierte Programme für die Analyse von RNA-Sequenzierdaten.

Foto: Uni Würzburg

Nicht immer wird man bei einer Fragestellung die Transkripte von 20.000 Genen analysieren – aber auch die zahllosen Spleißvarianten oder nicht-codierenden RNAs könnten von Interesse sein. Da kommen schnell Tausende Transkripte zusammen, die in ganz unterschiedlichen Kopienzahlen vorliegen. Erstellt man ein Koordinatensystem, bei dem jedem Transkript eine Achse zugeordnet wird,

„Pseudozeiten“, weil man nicht einzelne Zellen beim Differenzieren beobachtet, sondern unterschiedliche Zellen in verschiedenen Stadien repräsentativ plottet. Grün findet spannend, wie Zellen auf sogenannten Differenzierungs- und Zustands-Trajektorien virtuell von einem Cluster zu einem anderen gelangen, und „sich sozusagen durch diesen Raum bewegen“. Der Gruppenleiter verspricht sich von



Mit einer Kombination aus künstlicher Intelligenz und einem zellfreien Expressionssystem sucht Tobias Erbs Gruppe am MPI für Terrestrische Mikrobiologie in Marburg in einer virtuellen Peptidlandschaft nach antimikrobiellen Peptiden.

Illustr.: MPI für Terrestrische Mikrobiologie

müssen. Auch therapeutisch sind AMPs wegen ihrer antibiotischen Wirkung interessant.

Im Einleitungsteil ihres Papers schreiben die Autoren, dass die WHO die antimikrobielle Resistenz als eines der weltweit zehn dringlichsten Gesundheitsprobleme ansieht. Mehrfachresistenzen können dazu führen, dass bei einer bakteriellen Infektion kein wirksames Antibiotikum mehr zur Verfügung steht. AMPs könnten eine Lösung für dieses Problem sein. „Wir wollten mit dieser Arbeit dorthin vordringen, wo es noch keine natürlichen Analoga gibt. Zudem wollten wir ergründen, wie schnell und effizient man diese AMPs herstellen kann.“ Den Marburgern ging es also nicht darum, AMPs zu screenen, die bereits in der Natur vorkommen. Sie wollten völlig neue Aminosäure-Sequenzen ermitteln, die zu Peptiden mit antimikrobieller Wirkung führen. Ohne KI wäre dieses Unterfangen aussichtslos gewesen.

Sequenz-Landschaften

In der ersten Stufe des Projekts verwendeten Erb und Erstautor Amir Pandi einen sogenannten Variational Autoencoder (VAE), der eigenständig relevante Muster aus Datensätzen extrahieren kann. „Den VAE haben wir zunächst mit 1,5 Millionen Peptid-Sequenzen gefüttert“, beschreibt Erb den ersten Schritt. Der VAE erstellte daraus eine Art innere, dimensionsreduzierte Repräsentation. Erb vergleicht das mit einer Landschaft. Der Decoder des Tools kann rückwirkend aus jedem Punkt der Landschaft die ursprünglich eingegebene Peptid-Sequenz berechnen (oder zumindest eine ähnliche Sequenz). In der Landschaft kann man aber auch einen unbekanntem Punkt „decodieren“, der irgendwo zwischen den bereits bekannten Punkten liegt. Der VAE generiert eine neue Peptid-Sequenz mit ähnlichen Eigenschaften, die an den Ort dieser Land-

schaft passt. Der VAE „wusste“ bis zu diesem Zeitpunkt aber noch nichts über AMPs. Das Team fütterte den Autoencoder daher mit rund 5.000 Sequenzen von Peptiden mit bekannter antimikrobieller Aktivität. Diese fügten sich in die „innere Landschaft“ ein und bildeten eigene Regionen. „Dann haben wir den VAE über den Prompt aufgefordert: Finde ähnliche Sequenzen!“, fährt Erb fort. Die KI hatte also die Aufgabe, nicht irgendwo in der „Peptidlandschaft“ Punkte zu suchen, sondern nur dort, wo Peptide mit antimikrobieller Aktivität zu erwarten waren. Decodiert in eine Aminosäure-Sequenz lieferte der VAE Peptide, die keine direkten Entsprechungen in der biologischen Welt haben – auch wenn Erb nicht ausschließt, dass man eines Tages vielleicht Pendanten mit sehr ähnlichen Sequenzen in metagenomischen Datensätzen finden könnte.

Der Forscher vergleicht die Suche des Algorithmus nach AMPs in der Peptidlandschaft mit der Suche nach Bergziegen im Gebirge. „Bergziegen findet man, wo Berge und Hütten sind. Dort kann man also hingehen und eine Bergziege voraussagen.“ Ob dort tatsächlich Ziegen herumkraxeln – oder die vom VAE ausgegebenen Sequenzen tatsächlich antimikrobiell wirken – muss jedoch immer mit einem Experiment aus der realen Welt gezeigt werden. Für die Synthese der Peptide benötigt man die zellfreien Systeme. Anschließend schaut man, wie gut sie gegen Bakterien wirken. Die Maßzahl hierfür ist die Minimum Inhibitory Concentration (MIC), also die notwendige Mindestkonzentration, die die Bakterien aufhält. Je niedriger die MIC, desto besser das AMP.

Allerdings lieferte der VAE 500.000 potenzielle AMP-Kandidaten – unmöglich, die alle in einem überschaubaren Zeitraum zu screenen. Die Gruppe musste die Zahl daher mit einem zusätzlichen Software-Tool, einem sogenannten Regressor, reduzieren. Der Re-

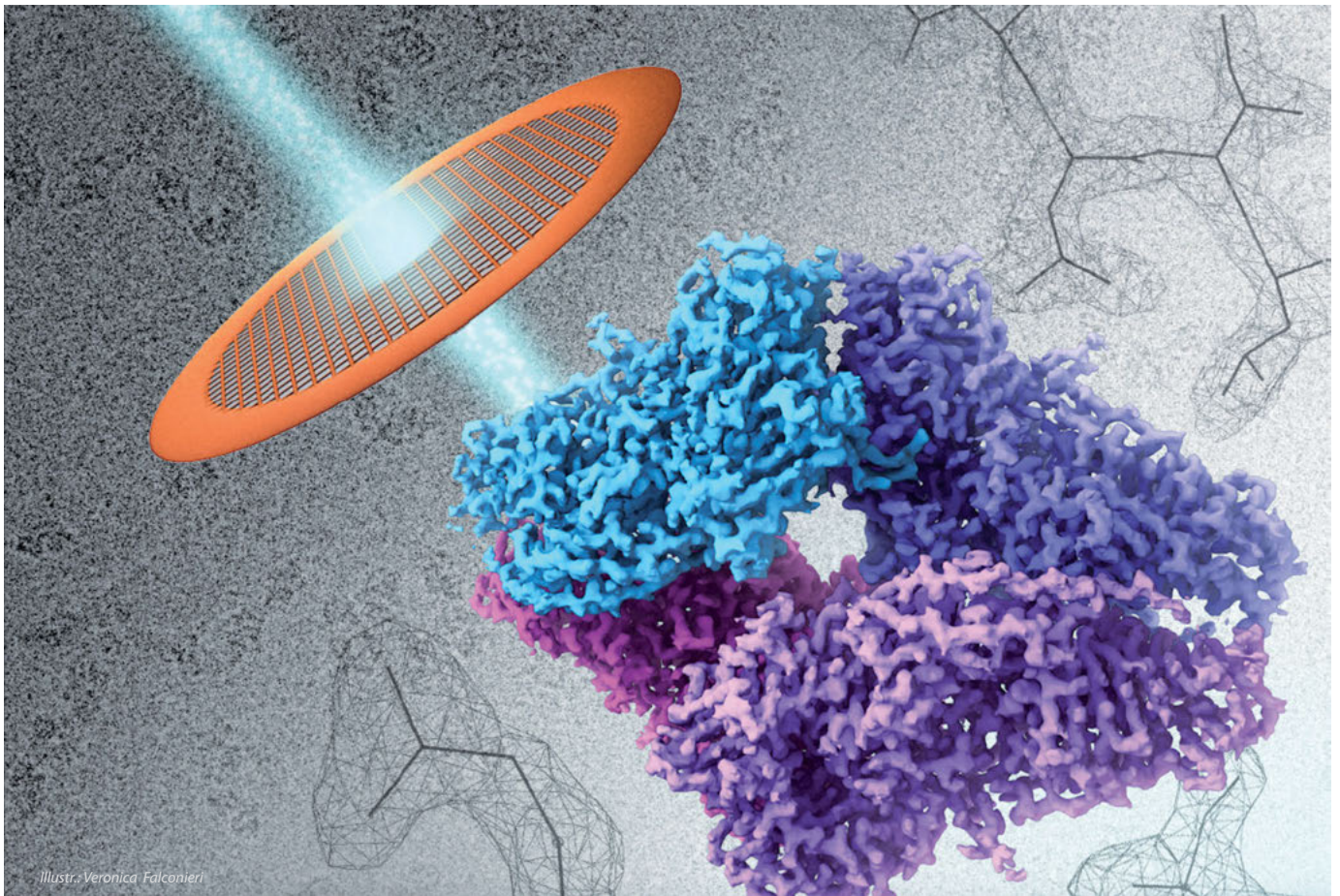
gressor analysierte die 500.000 Kandidaten und glich sie mit bekannten Kennzahlen der 5.000 bekannten AMPs ab. „Es ging vor allem darum, die Sequenzen herauszufiltern, die vermutlich eine geringe MIC haben“, so Erb. Übrig blieben 500 Sequenzen, die dann tatsächlich im zellfreien Expressionssystem ein Screening durchliefen. Heraus kamen dreißig AMPs, von denen das Team schließlich sechs auswählte, die therapeutisch wirksam sein könnten. Bei diesen war laut Erb die Breitbandwirkung sowie eine geringe Toxizität gegenüber menschlichen Zellen ausschlaggebend.

Kein Ersatz für Versuche

Die KI ersetzt also nicht alle Laborexperimente. Sie kann aber zunächst einen Möglichkeitsraum durchsuchen, der in der analogen Welt gar nicht zugänglich ist. Die Marburger nutzen diesen Arbeitsablauf in ähnlicher Weise auch, um die Bedingungen für künstliche Stoffwechselwege zu optimieren. „Darin kombinieren wir manchmal 25 Enzyme“, erläutert Erb. Die Konzentrationen der Enzyme kann man beliebig variieren und auf ewig durchtesten. Schlägt die KI aber bestimmte Konzentrationen vor, ist die astronomisch hohe Zahl auf ein überschaubares Maß eingegrenzt.

In der Studie zu den AMPs sieht Erb nur einen ersten Schritt. „Vielleicht gab es unter den 500.000 allerersten Kandidaten Peptide, die viel besser gewesen wären?“, spekuliert er. Mit den experimentellen Daten der 500 gescreent Peptide könnte man das Modell erneut trainieren. „Ich denke, damit wird mein ehemaliger Postdoc Amir Pandi weitermachen, der inzwischen an die Universität Paris gewechselt ist“, vermutet Erb und betont: „Pandi hat das Projekt entwickelt, er war auch EMBO-Fellow und sehr wichtig für unser Labor.“

Mario Rembold



Illustr.: Veronica Falconeri

Vielversprechende Allianz

Der Wirbel um maschinelle Lernalgorithmen, respektive künstliche Intelligenz (KI), hat längst auch die Strukturbio-
logie erreicht. Nicht nur die Vorhersage von Proteinstrukturen, auch klassische experimentelle Methoden zur Struktur-
bestimmung von Makromolekülen, wie die Kryo-Elektronenmikroskopie, profitieren von der Datenauswertung mit KI.

Neben Röntgenkristallographie und Kernspintomographie ist die Kryo-Elektronenmikroskopie (Kryo-EM) eine der Hauptmethoden für die Strukturbestimmung von Proteinen und Proteinkomplexen. Die „Auflösungsrevolution“ bei Elektronendetektortechnologie und Bildverarbeitungsverfahren verlieh der Kryo-EM in den vergangenen Jahren einen gehörigen Schub. Forschende konnten mit ihr nicht nur die Position einzelner Atome, sondern sogar die Dichte der Wasserstoffe in Proteinen sichtbar machen (*Nature* 587: 152-56; *Nature* 587: 157-61).

Kombiniert mit künstlicher Intelligenz (KI) könnte man aus der Kryo-EM aber noch weit mehr herausholen, meint die Strukturbio-
login Andrea Thorn – vor allem mit Blick auf die Fortschritte bei der KI-basierten Vorhersage von Proteinstrukturen. An der Universität Hamburg tüfelt Thorns Gruppe an maschinellen Lernalgorithmen für Kristallographie, Kryo-EM und integrative Strukturlösung.

„Die Kryo-EM ist im Prinzip parallel zur

Kristallographie entwickelt worden. Die Problemstellungen entsprechen sich daher häufig“, sagt Thorn. Die Rekonstruktionskarten der Kryo-EM sehen den Elektronendichten der Kristallographie manchmal so ähnlich, dass Forschende sie zum Teil mit denselben Programmen analysieren – etwa mit dem eigentlich für die Kristallographie entwickelten Tool Coot (*Struct. Biol.* 66: 486-01). Auch maschinelle Lernalgorithmen für die Datenprozessierung und -auswertung folgen laut Thorn oft diesem Dualismus: „Es gibt kaum einen Entwickler in der Kristallographie, der nicht auch Kryo-EM in gewissem Grad versteht und umgekehrt.“

KI nur mit Helferaufgaben

Forschende nutzen unterschiedliche Programme, um die verschiedenen Prozesse bei der Kryo-EM zu automatisieren – von der Datenaufnahme über mehrere Bildbearbeitungsschritte bis hin zur 3D-Rekonstruktion und Mo-

dellbildung. Bisher, so Thorn, verwenden sie maschinelle Lernalgorithmen aber hauptsächlich, um repetitive Arbeit zu ersetzen und visuelle Überprüfungen zu vereinfachen.

In der Einpartikel-Kryo-EM gilt das zum Beispiel für die Markierung der Partikel auf Mikrographen. Um eine Proteinstruktur zu lösen, sind Aufnahmen von vielen Tausenden Molekülen nötig. Mikroskopiker und Mikroskopikerinnen erhalten diese, indem sie aufgereinigte Proteine auf EM-Grids auftragen und von diesen mit dem Elektronenmikroskop zweidimensionale, hochaufgelöste Bilder aufnehmen. Die Mikrographen enthalten jeweils Hunderte Proteine, die Forschende als Partikel zunächst mühsam auswählen müssen, um dann mit entsprechenden Programmen deren dreidimensionale Struktur zu rekonstruieren. Statt die Partikel per Hand selbst anzuklicken, versuchen sie diese Aufgabe an maschinelle Lernalgorithmen zu delegieren.

„Algorithmen des maschinellen Lernens

zeichnen sich dadurch aus, dass sie in riesigen Datenmengen Muster und Merkmale finden sowie Vorhersagen und Entscheidungen über neue Daten ähnlicher Art treffen können“, beschreibt Thorn den Vorteil von Algorithmen in einem Review über die Rolle von KI in der Strukturbiologie (*Curr. Opin. Struct. Biol.* 74: 102368).

Algorithmen erleichtern aber nicht nur zeitaufwendige Arbeiten wie das Auswählen der Partikel auf Mikrographen. Thorns Gruppe hat zum Beispiel das auf neuronalen Netzen beruhende Tool HARUSPEX entwickelt, das sowohl Sekundärstrukturen von Proteinen als auch Nukleinsäuren in Rekonstruktionsmappen identifizieren kann (*Angew. Chem. Int. Ed.* 59: 14788-95). HARUSPEX ist als Teil der CCP-EM-Software frei verfügbar – CCP-EM ist das Kryo-EM-Äquivalent des unter Kristallographen weit verbreiteten Softwarepakets zur Strukturbestimmung CCP4. „Vor allem wenn man nicht rekombinant exprimiert hat und deswegen nicht genau weiß, was für ein Proteinkomplex vorliegt, hilft unsere Methode, die Rekonstruktionsdichte zu annotieren und dann zu entscheiden: Ist das RNA oder DNA? Ist dieser Abschnitt alpha-helical? Sind das



Mit KI lässt sich das Potenzial der Kryo-EM deutlich steigern, ist Andrea Thorn sicher, die sich an der Universität Hamburg maschinelle Lernprogramme ausdenkt, die Kryo-EM-Daten interpretieren sollen.

Foto: Universität Hamburg

Beta-Faltblätter, oder sind die Strukturen etwas ganz anderes?“, erklärt Thorn.

Darüber hinaus ermöglichen auf maschinellem Lernen basierende Programme völlig neue Methoden der Strukturanalyse, die zum ersten Mal auch die Bewegung von Proteinkomplexen berücksichtigen. Mit dem Soft-

ware-Paket CryoDRGN ist es zum Beispiel möglich, die Verteilung von heterogenen Proteinstrukturen aus Kryo-EM-Bildern zu rekonstruieren (*Nat. Methods* 18: 176-85).

Maschinelle Algorithmen lernen aus riesigen Datensätzen sowie aus bereits bekannten Strukturen, EM-Daten zu lesen. Sie verstärken die zum Teil schwachen Signale biologischer Moleküle und erleichtern Forschenden die Interpretation der Daten. Zudem erkennen sie auch das Hintergrundrauschen auf EM-Bildern und minimieren es, um die Proteinsignale stärker hervorzuheben. EM-Bilder sind im Gegensatz zu den oft grell leuchtenden Aufnahmen der Fluoreszenzmikroskopie grau auf grau, wodurch verschiedene Strukturen schlecht zu erkennen sind. Reduziert die KI das Hintergrundrauschen, hilft das sowohl dem Betrachter als auch Computer-basierten Analysetechniken, die auf eine klare Abgrenzung von Probe und Hintergrund (Signal und Rauschen) angewiesen sind.

Besonders wichtig ist das in der Kryo-Elektronentomographie (Kryo-ET), dem Pendant zur Einpartikel-Kryo-EM. Anders als bei Letzterer geht es bei der Kryo-ET nicht primär darum, detaillierte Strukturen von Proteinen zu

Inspiring the Future of Chemistry and Life Sciences.

18. – 19. SEPTEMBER 2024

BEAULIEU LAUSANNE (SCHWEIZ) | HALLE 36

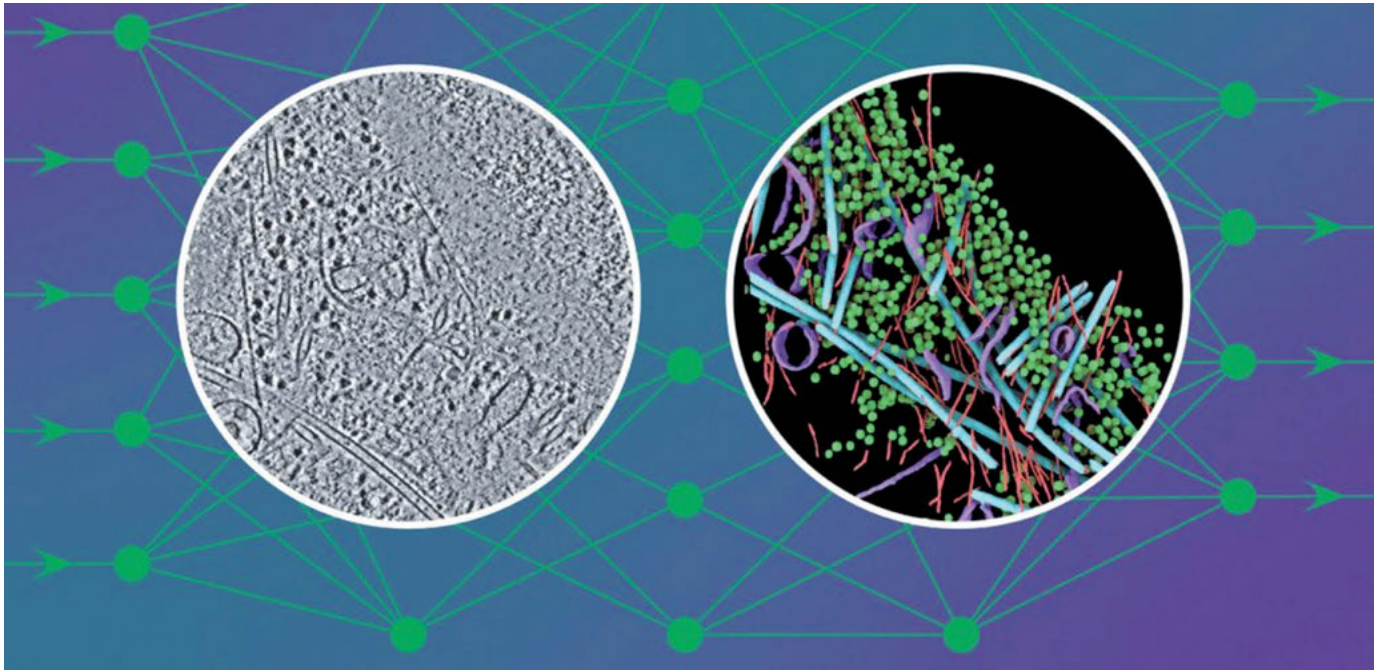
Kostenloses Ticket sichern!

PrioCode:
laborjournal-24



[ILMAC.CH/FREE-TICKET](https://ilmac.ch/free-ticket)

ilmac
INSPIRING THE FUTURE OF
CHEMISTRY AND LIFE SCIENCES.



Spezialisten können zwar problemlos zelluläre Strukturen, wie Membranen oder Ribosomen, in Kryo-Elektronentomogrammen (li.) erkennen. Sie brauchen dafür aber sehr viel Zeit. Das KI-basierte Programm DeePiCt „sieht“ die Strukturen auf den ersten Blick und visualisiert sie. Aktinfasern sind rot dargestellt, Ribosomen grün, Mikrotubuli cyan und Membranen lila.

Illustr.: Joana Gomes Campos de Carvalho/EMBL

lösen. Im Fokus steht vielmehr der biologische Kontext der zu untersuchenden Proteine: Von welchen anderen Makromolekülen sind sie umgeben? Wie verteilen sie sich in der Zelle? Sind Membranen in der Nähe, die eine Rolle bei der Lokalisation oder Funktion könnten?

Anstelle von aufgereinigten Proteinen oder Proteinkomplexen untersuchen Forschende mit der Kryo-ET vollständige Viren, kleine Bakterien oder Schnitte von Zellen, die für Elektronenstrahlen klein genug sind, um sie durchdringen zu können. Das Ergebnis sind dreidimensionale Schnappschüsse der Proben oder sogenannte Tomogramme.

Da biologische Zellen hunderte Kopien von Proteinen und Proteinkomplexen, Nukleinsäuren und manchmal ganze Organellen enthalten, besteht die Kunst darin, in den verschiedenen überlagerten Grautönen überhaupt etwas zu erkennen. Die unzähligen Moleküle in der Probe verursachen einen geringen Kontrast und ein schlechtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Forschende müssen die Daten daher für die weiteren Analysen aufbereiten.

Sinnvolle Daten aus Graustufen

„Wie können wir aus diesen dreidimensionalen Matrixdarstellungen von Graustufen Daten extrahieren, die biologischen Sinn ergeben?“, formuliert die Strukturbiologin Julia Mahamid das Problem. Sie arbeitet mit ihrer Forschungsgruppe am Europäischen Labora-

torium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg an der Schnittstelle zwischen hochauflösenden Strukturen und der komplexen Architektur von Zellen.

In einem Vortrag im Rahmen der Konferenz „AI in biology“, die vom 12. bis 15. März am EMBL in Heidelberg stattfand, kommentierte sie, wie KI die Kryo-ET beeinflusst. „Das Problem beginnt mit den Rohdaten“, sagt Mahamid. „Mithilfe maschineller Lernalgorithmen können wir das Signal-zu-Rausch-Verhältnis in Daten verbessern, bevor wir sie visuell auswerten und als Strukturbiologen interpretieren und erforschen.“

KI wählt Partikel aus

Ihr Team entwickelte dazu zusammen mit den Arbeitsgruppen von Judith Zaugg und Anna Kreshuk, ebenfalls am EMBL, den Algorithmus DeePiCt, der die überwachte Segmentierung von Makromolekülen in Tomogrammen sowie deren Lokalisierung ermöglicht (*Nat. Methods* 20: 284-94). Ähnlich wie in der Einpartikel-Kryo-EM geht es auch hier um das automatisierte Auswählen von Partikeln sowie das Klassifizieren in verschiedene Kategorien, zum Beispiel „Membran“, „Ribosom“ oder „unbekannter Proteinkomplex“. DeePiCt ist wie das Tool DeepFinder ein überwachter Lernalgorithmus, der Forschende dabei unterstützt, dreidimensionale Tomogramme von Zellen zu annotieren (*Nat. Methods* 18: 1386-94).

„Für meine Daten verwende ich normalerweise eine Kombination aus verschiedenen

Programmen“, sagt Mahamids Postdoktorand Rasmus Jensen. „Bei anderen Makromolekülen als Ribosomen gehe ich die Daten am Ende nochmal manuell zur Korrektur durch. Das kostet zwar Zeit, ist aber viel schneller, als alle Partikel manuell auszuwählen. Oft ist das auch gar nicht möglich – man sieht sie einfach nicht.“

Gemittelte Subtomogramme

Nachdem die Tomogramme annotiert sind, liefern sie laut Jensen viele verschiedene Informationen, etwa die Koordinaten von Proteinkomplexen. Aus Letzteren erstellt er kleine, dreidimensionale Ausschnitte beziehungsweise Subtomogramme, die nur den zu untersuchenden Proteinkomplex beinhalten, und mittelt sie für die Strukturbestimmung. Um mit diesem sogenannten Subtomogram Averaging eine gut aufgelöste Struktur zu erhalten, sind ähnlich wie bei der Einpartikel-Kryo-EM mehrere Tausend Subtomogramme nötig.

Auch das Subtomogram Averaging wird mittlerweile durch KI unterstützt, etwa bei der sogenannten Blush-Regularisierung (*bioRxiv* doi.org/mn7s). Diese von Sjoers Scheres' Team am MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, UK, entwickelte Methode nutzt Deep-Learning-Algorithmen und entraschen-de neuronale Netze für die Mittelung von Einzelpartikeln und Subtomogrammen.

Die unterschiedlichen Strukturen in annotierten Tomogrammen kann man zudem auch farblich hervorheben. Damit erhält man

nicht nur hübsche Bilder, sondern auch die Möglichkeit, die Lokalisation der Makromoleküle, ihre Orientierung in der Probe sowie ihre Positionen zueinander zu analysieren.

Maschinelle Lernalgorithmen vereinfachen diese Prozesse und sind unverzichtbar, wenn man wie Jensen nicht nur ein einziges, sondern Hunderte Tomogramme für die Datenanalyse benötigt. Gerade in der Kryo-EM, in der mittlerweile viele Daten in kurzer Zeit generiert werden können, ist die Datenprozessierung und -interpretation das eigentliche Nadelöhr – KI-unterstützte Programme könnten es beseitigen und den Durchsatz erhöhen.

KI-basierte Methoden für die Analyse von Kryo-EM-Daten stecken aber noch in den Kinderschuhen. Eines der drängendsten Probleme ist das lästige Training der Algorithmen mit Daten, die Forschende zuvor mühsam per Hand annotieren müssen. Um diese „Handarbeit“ weiter zu reduzieren, entwickelt Zauggs Doktorandin Frosina Stojanovska einen nicht-überwachten Lernalgorithmus, der ohne manuelle Korrektur oder Eingabe funktionieren soll.

„Das zugrunde liegende Prinzip bezeichnet die Informatik als Selbstlernen, in anderen Forschungsfeldern wird es schon länger eingesetzt. Als ich die Kryo-ET-Daten sah, war



Julia Mahamids Gruppe programmiert am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg Algorithmen, die die rausgrauen und schwer zu interpretierbaren Kryo-EM-Tomogramme in farbige und gut deutbare Bilder verwandeln.

Foto: EMBL

ich inspiriert und sah das Potenzial der KI für Analysetechniken, die noch niemand zuvor ausprobiert hat“, sagt Stojanovska.

In ihrer Zukunftsvision der KI-unterstützten-Kryo-ET können Forschende die Tomogramme komplett automatisch annotieren und in diese 3D-Modelle aller bekannten Makromoleküle einbauen. „Ich will keinerlei

manuelle Eingabe – ich bin niemand, der vor einem Computer sitzt und stundenlang Partikel auswählt“, sagt sie.

Das bedeutet, der Experimentator oder die Experimentatorin würden die Kryo-EM-Proben vorbereiten und die Tomogramme mit einem Elektronenmikroskop aufnehmen, das eventuell auch schon durch KI automatisiert ist. Datenprozessierung, Auswahl der Partikel, Segmentierung und Visualisierung würden danach die KI und der Computer völlig selbstständig übernehmen.

Zeit fürs Wesentliche

Für Kryo-ET-Nutzer und -nutzerinnen ist das natürlich ein verlockendes Szenario. Sie könnten sich voll und ganz auf biologische Fragestellungen fokussieren und müssten nicht mehr viele Stunden am Computer mit Bildbearbeitung und Prozessierung verbringen. Noch ist nicht klar, wie lange es dauert, bis diese Vorstellung Realität wird. Aber schon heute ist KI aus der Kryo-EM nicht mehr wegzudenken: Sie hilft den Forschenden Strukturdaten effektiver zu analysieren, sie neu zu interpretieren und damit letztlich mithilfe der Daten auch neue Hypothesen aufzustellen.

Sophie Winter

HUPO

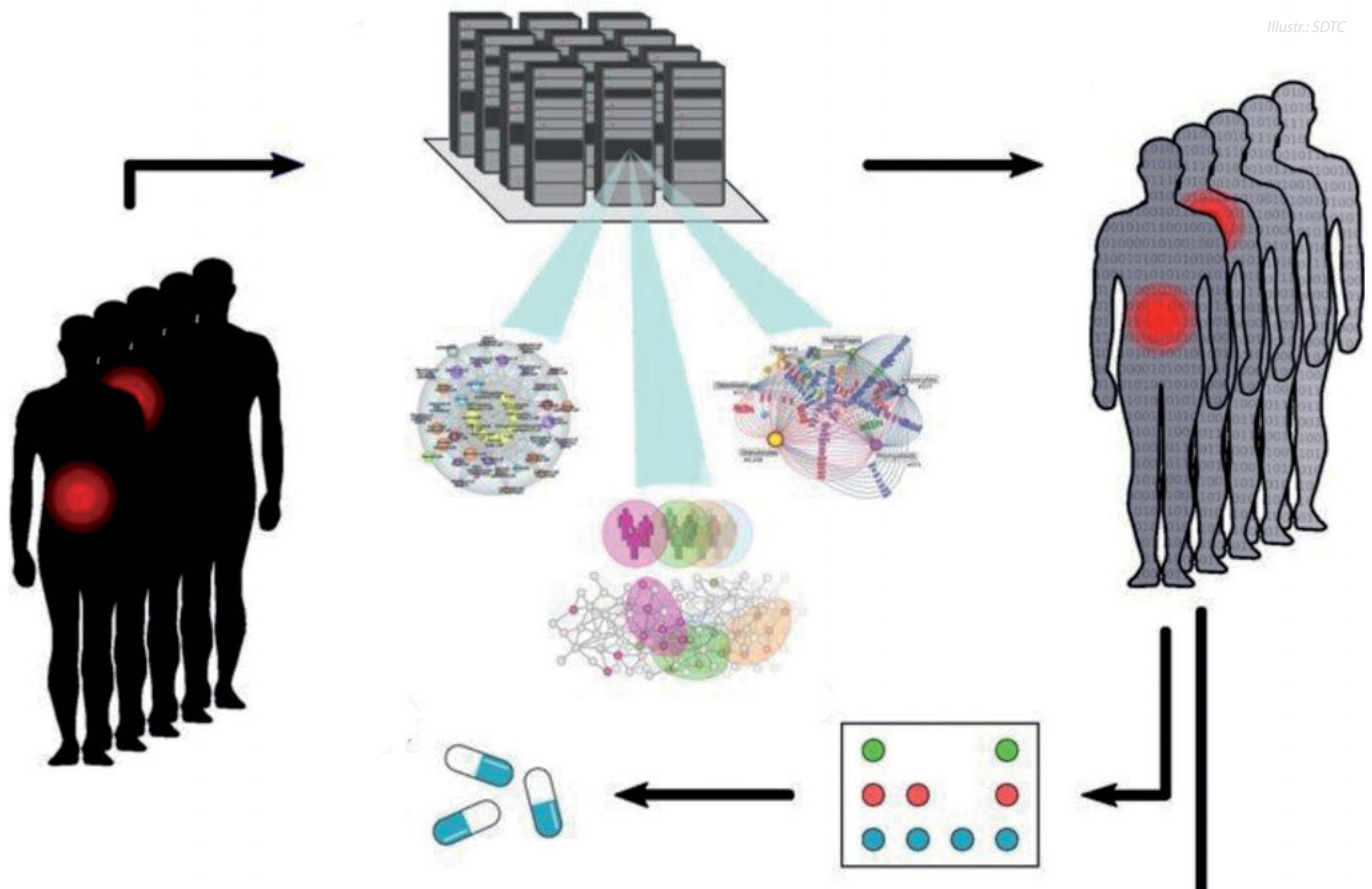
OCT 20-24

23rd HUMAN PROTEOME ORGANIZATION WORLD CONGRESS

DRESDEN, GERMANY 2024

ABSTRACT DEADLINE: MAY 31, 2024

Find more information on **2024.hupo.org**



Illustr.: SDTC

Zelle aus Nullen und Einsen

Der Begriff „digitaler Zwilling“ stammt aus der Industrie, die NASA verwendete ihn erstmals 2010 in einer Roadmap. Inzwischen konstruieren Forschende auch digitale Zwillinge von biologischen Systemen – ohne maschinelle Lernprogramme hätten sie kaum eine Chance, die komplexen Prozesse in Zellen virtuell darzustellen.

Digitale Zwillinge sind mathematische Modelle beziehungsweise virtuelle Repräsentanten physischer Gegenstände oder Systeme. *Per definitionem* sind realer und virtueller Zwilling miteinander verbunden und können sich gegenseitig beeinflussen. Erst die massive Steigerung der Rechenleistung von Computern sowie maschinelle Lernprogramme ermöglichten es, sie zu entwickeln. Digitale Zwillinge biologischer Entitäten sind demzufolge mathematische Beschreibungen von Zellen, Geweben, Organen und Systemen, die vom Immunsystem bis zu einem vollständigen Organismus reichen können. Sie simulieren das Verhalten ihrer lebendigen Partner, kommunizieren allerdings nicht direkt mit ihnen.

Forschende arbeiten gegenwärtig insbesondere an digitalen Zwillingen für die Wirkstoffforschung oder individualisierte Therapie, die größten Fortschritte erzielten sie bisher mit digitalen Zwillingen von Herzen. Axel Loewe vom Institut für biomedizinische Technik am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) berichtet: „Man kann heute neben der Morpho-

logie und Mechanik des Herzens auch die molekularen und elektrophysiologischen Vorgänge bei der Erzeugung des Herzschlags digital nachbilden.“ Die Form des Herzens lässt sich mit Kernspintomographie-Verfahren, die Erregungsleitung mit Elektrokardiogrammen (EKG) darstellen. Die elektrophysiologischen Gegebenheiten, etwa Ionenkanäle, Membranpotenziale *et cetera*, sind grundsätzlich bekannt.

Komplizierte Reizleitung übers Herz

Allerdings gilt auch: „Das Herz jedes Menschen ist einzigartig, Größe und Form variieren, pathologische Herzen sind mitunter anatomisch stark verändert“, erklärt Thomas Pock vom Institut für Maschinelles Sehen und Darstellen der TU Graz, der ebenfalls digitale Herz-Zwillinge entwickelt. Daher müssen viele Herzen tomographisch exakt vermessen, die anatomisch verschiedenen Areale klar definiert und die Simulationssoftware mit diesen Daten gefüttert werden. Forschende müs-

sen aber auch die Art der Reizleitung berücksichtigen. Eine elektrische Welle, die über das Herz läuft, löst den Herzschlag aus. „Über große Herzen läuft die Welle anders als über kleine. Quer zu den Muskelfasern läuft sie langsamer als längs dazu“, so Pock. „Und beschädigte Fasern können keinen elektrischen Reiz leiten, die Welle muss also außen herum laufen. Die Ausbreitung einer Erregungswelle lässt sich mathematisch ausdrücken und somit können wir das Pumpen eines Herzens simulieren.“

Um den Algorithmus zu verbessern, vergleicht man real erhobene Werte mit simulierten und korrigiert die Abweichungen. Auf diese Weise lernt die Software und wird genauer. „Mit solchen wirklichkeitsnahen Computermode-llen, die auch wir am KIT entwickeln, lassen sich Störungen der elektrischen Erregung an den Herzen individueller Patienten simulieren und der Ort lokalisieren, an dem die Erregung gestört ist. Sie bieten eine perfekt kontrollierbare Umgebung für Experimente, mit denen man die Effekte einzelner Änderungen, etwa der Gabe von Medikamenten, simulieren und

ihre Folgen für das Gesamtsystem berechnen kann“, berichtet Loewe.

Mit den personalisierten Computermodellen will man den Weg zu einer maßgeschneiderten Therapie bereiten. Denn bei bis zu fünfzig Prozent aller Patienten mit Herzrhythmusstörungen führt die Standardtherapie – das Inaktivieren geschädigter oder abgestorbener Muskelfasern – nicht zur Beseitigung der potenziell lebensgefährlichen Herzrhythmusstörung, weil man die Position des betroffenen Gewebes nicht exakt lokalisieren kann.

Wie gut der digitale Herz-Zwilling die Wirklichkeit abbildet, lässt sich aus dem Vergleich des Verhaltens von menschlichem Herzen und digitalem Zwilling erkennen. Bisher erfolgte der Test meist in retrospektiven Studien. Bei diesen vergleicht man die Daten und den Zustand behandelter Patienten mit jenen, die das Modell errechnet. Es existieren aber auch erste prospektive Arbeiten, etwa von Natalia Trayanovas Gruppe an der Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore (USA). Trayanovas Computermodell schlug bei Patienten mit ventrikulärer Tachykardie, einer Rhythmusstörung die von den Herzkammern ausgeht, eine Therapie vor, die auch ausgeführt wurde (*Nat. Biomed. Eng.* 2: 732-40). Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern konnte der digitale Zwilling der Gruppe die Problemregion identifizieren (*Nat. Biomed. Eng.* 3: 870-79). Hervorzuheben ist, dass man sich damit in der Klinik umfassende Reizleitungsmessungen am Herzen ersparen kann. Klinische Studien stehen in den Startlöchern.

Digitales Herzkammerflimmern

Das Team hat auch Genotyp-spezifische digitale Herz-Zwillinge programmiert. Für jeden Patienten luden die Forschenden die Kernspindaten zur Herzgeometrie sowie die Genomdaten (pathogene und nicht-pathogene Varianten) für das Protein Plakophilin 2 (PKP2) in das Modell. PKP2 ist ein wichtiger Bestandteil von Desmosomen, die die mechanische Integrität des Gewebes sichern. Mutationen im PKP2-Protein führen zum Verlust von Herzmuskelzellen. Anschließend berechneten sie die Lokalisation beschädigter Herzmuskeln sowie die elektrophysiologischen Vorgänge, die das Herzkammerflimmern auslösten. Die Modelle verglich das Team mit den tatsächlichen Untersuchungsergebnissen der Patienten-Hezen und fand eine sehr gute Übereinstimmung (*eLife*, doi.org/mqg9).

Doch nicht nur an elektrisch erregbaren Zellen kann man Schwankungen des Membranpotenzials messen, sondern auch an nicht erregbaren. Christian Baumgartner, Leiter des Instituts für Health Care Engineering an der TU Graz, berichtet: „Man kann bei Krebszellen

beobachten, dass sich das Membranpotenzial mit dem Status des Zellzyklus ändert. Während sich bei Neuronen oder Herzmuskelzellen das Membranpotenzial innerhalb von Millisekunden ändert, passiert das bei sich teilenden Krebszellen im Rahmen von Stunden oder Tagen. Das können wir messen und auch in ein Computermodell überführen.“

Warum ist das interessant? Man könnte testen, ob es möglich ist, die Teilung einer Krebszelle zu unterbinden oder sie sogar in die Apoptose zu treiben, indem man die Funktion bestimmter spannungsgesteuerter Ionenkanäle moduliert. Diese Hypothese könnte man mit digitalen Zwillingen überprüfen – und das Ergebnis mit dem des Laborversuchs vergleichen.

Baumgartner und sein Team entwickelten den weltweit ersten digitalen Zwilling zur Elektrophysiologie einer Krebszelle (*PLoS Comp. Biol.* 17(6): e1009091). Allerdings bildet er nur das elektrophysiologische System der Krebszelle ab. Andere Signalwege sind nicht implementiert. „Wir arbeiten also mit einem stark vereinfachten System, das nur das Subsystem einer Zelle repräsentiert. Und diese Zelle ist wiederum ein Subsystem eines Tumors und seiner Struktur. Wir fügen unserem Modell nach und nach mehr Informationen hinzu, aktuell beispielsweise solche zum Calcium-Mechanismus“, erläutert Baumgartner.

Eine andere Spielwiese für digitale Zwillinge ist die pharmazeutische Forschung. Viele neue Wirkstoffe floppen in späten Entwicklungsstadien – selbst wenn sie in den präklinischen Analysen erfolgreich waren. Das kostet Unsummen. Wirkstoffforscher und -forscherinnen wären glücklich, wenn sie schon früh erkennen könnten, ob ein Wirkstoff hält, was sie sich von ihm versprechen.

Start-ups wie DeepLife aus Paris oder Turbine Simulated Cell Technologies mit Sitz in London bieten digitale Modelle für viele Zelltypen sowie Zellen von Patienten an. In Zusammenarbeit mit Olivier Devuysts Gruppe „Mechanisms of Inherited Kidney Disorders“ (MIKADO) an der Universität Zürich sucht DeepLife beispielsweise nach der Ursache der seltenen Cystein-Speicherkrankheit Cystinose und benutzt dafür digitale Zwillinge von Patienten-Zellen. „Wir verwenden Einzelzell-Omics-Daten, um das Innenleben der menschlichen Zelle zu beleuchten und Erkenntnisse zu gewinnen, mit denen Forschende die Geschwindigkeit und Qualität der Target-Entwicklung entscheidend verbessern können“, erklärt der DeepLife-CEO und Mitgründer Jonathan Baptista in einer Firmenpublikation.

Turbine ist auf digitale Zwillinge von Krebszellen spezialisiert. Mit ihnen will das Start-up den Einfluss von Inhibitoren tes-

ten, neue therapeutische Zielmoleküle suchen und die Mechanismen von Wirkstoffresistenzen analysieren.

Neben Firmen arbeiten auch akademische Gruppen an digitalen Zwillingen für die Wirkstoffforschung. Beispielsweise diejenige von Fabian Theis am Helmholtz Zentrum München. Sein Team entwickelte einen sogenannten Compositional Perturbation Autoencoder (CPA). Der CPA soll vorhersagen, wie eine Zelle auf kombinierte Veränderungen, etwa die Gabe von Wirkstoffen, zu verschiedenen Zeitpunkten und in unterschiedlichen Dosierungen reagieren wird (*Mol. Syst. Biol.* 12, e11517). „Der CPA kann in Einzelzellen in unterschiedlichen biologischen Szenarien vorhersagen, wie sich Störungen auf die mRNA-Level auswirken. Er ist das erste Modell, das Vorhersagen für kombinatorische Störungen generieren kann“, heißt es in einer Pressemitteilung des Helmholtz Zentrums München. Das Programm ist eine Open-Source-Software.

Virtueller Proband

Digitale Zwillinge könnten auch klinische Studien unterstützen, etwa wenn es für diese schwierig ist, ausreichend viele Patienten zu akquirieren. Mit Simulationen ließe sich ein Teil der Probanden ersetzen, insbesondere im Placebo-Kontrollarm, was den gesamten Prozess beschleunigen würde. Solche Programme bietet die Firma Unlearn.ai aus San Francisco bereits an.

In der Zeitschrift *Expert Opinion on Drug Discovery* schreiben die Autoren eines Reviews: „Wir sind der festen Überzeugung, dass generative digitale Zwillinge die Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln erheblich verändern werden, von einzelnen Zellen und Zellkulturmodellen über alternative Tierversuchslösungen bis hin zu Patienten und klinischen Studien“ (19: 33-42). Sogar vom „Potenzial, klinische Studien zu revolutionieren“, ist die Rede. Bis dahin ist es aber ein weiter Weg, auf dem noch einige Hürden zu überwinden sind. Nicht nur was die Technik betrifft, sondern auch hinsichtlich der Regulierung und Kontrolle digitaler Zwillinge durch die zuständigen Behörden. Bisher haben diese keinerlei Bestimmungen zur Verwendung digitaler Zwillinge im Gesundheitswesen erlassen.

Die Zwillinge der Zukunft seien multi-modal, meinen die Autoren des oben genannten Reviews. Aktuell bilden digitale Zwillinge von Zellen jeweils nur eine zelluläre Eigenschaft ab, etwa das Transkriptom oder die Morphologie. Multi-modale Programme sollen in Zukunft jedoch mehrere Charakteristika einer Zelle gleichzeitig analysieren, simulieren und deren Reaktionen vorhersagen.

Karin Hollricher

KI UND BIOTECH (I)

Mehr als eine gute Partnerschaft

Künstliche Intelligenz (KI) hat in der Biotech-Branche Einzug gehalten. Insbesondere bei der Entwicklung von Wirkstoffen setzen immer mehr Unternehmen auf KI-Unterstützung.

„Erst gestalten wir unsere Werkzeuge, dann gestalten sie uns“, soll der US-amerikanische Schriftsteller John Culkin einst gesagt haben. Was schwer nach Science Fiction klingt, ist heute schon gewollte Realität. Jedenfalls ein Stück weit. Denn mithilfe von künstlicher Intelligenz können die Nukleotid-Sequenzen maßgeschneiderter Proteine mit gewünschten Eigenschaften und Funktionen berechnet werden. Gerichtete Evolution war gestern, heute erledigt das alles eine KI und gestaltet dadurch die Biotechnologie der Zukunft mit.

Chance oder Risiko?

Welche Vorteile ergeben sich daraus? Wird sich die Arbeit in den Laboren verändern? Ist KI eine Chance oder eher ein Risiko? Diese Fragen hat der Laborprodukte-Anbieter Starlab rund 350 Unternehmen aus der Life-Sciences-Branche gestellt und daraus ein Stimmungsbarmeter mit eindeutigen Tendenzen angefertigt. Die Mehrheit der Befragten sieht KI als relevante Technologie, die in den nächsten Jahren die Arbeit in den Laboren maßgeblich verändern wird. Besonders zutreffend finden das die

Befragten aus den Forschungs- und Entwicklungsabteilungen. Über achtzig Prozent denken, dass KI ihre Arbeit effizienter macht, und auch beim Punkt Kostenersparnis gibt es hohe Zustimmung. Nur rund die Hälfte der Befragten glaubt allerdings, dass KI dabei hilft, komplexe Probleme in der Forschung zu lösen. Das erstaunt, denn eine Vielzahl der Technologien wurde genau dafür entwickelt. KI hilft etwa bei der Suche nach neuen Wirkstoffen, analysiert Genome oder liefert Beiträge zur Erforschung von seltenen Erkrankungen.

Etwa zwei Drittel der Teilnehmenden der Starlab-Befragung ordnen KI als Chance ein. Trotzdem bestehen Ängste, dass die juristischen Regelungen nicht ausreichend sein könnten und es beim Datenschutz und der Transparenz mangelt. Dass gerade in Deutschland Skepsis gegenüber KI herrscht, weiß auch Ingmar Schuster, CEO beim Berliner Start-up Exazyme, das sich auf KI-gestützte Enzymoptimierung spezialisiert hat. „Das Vertrauen gegenüber KI in der Biotech-Branche könnte durchaus größer sein“, so Schuster. „KI wird häufig als Blackbox gesehen, weshalb viele Leute große Skepsis haben.“ Bei Exazyme ver-

suche man den Kunden durch einen transparenten Ansatz sowohl in der Kommunikation als auch im Design der KI-Modelle diese Skepsis zu nehmen und zu erklären, was wie wo passiert und wie die Ergebnisse zu erklären sind.

Intelligente Datenbank

Der Nutzen, den KI für die Life-Sciences-Branche bringen kann, ist unbestreitbar, denn überall fallen große Datenmengen an, die irgendwie organisiert werden müssen. Beim Pharmakonzern Abbvie beispielsweise erstellt eine KI eine Literaturdatenbank, die es ermöglicht, weit über die Keyword-Liste hinaus, Zusammenhänge zwischen Forschungsergebnissen zu finden. Das spart Zeit und liefert den Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen Informationen, die sie möglicherweise in den klassischen Literaturdatenbanken nicht gefunden hätten. Auch Qiagen gab kürzlich die Markteinführung einer KI-basierten Wissensdatenbank bekannt. In der Presseerklärung heißt es dazu: „Die Datenbank identifiziert und extrahiert Kausalzusammenhänge

Illustration KI-kreiert mit DeepAI



zwischen Genen, Krankheiten, Medikamenten und anderen biologischen Einheiten mithilfe von KI. Sie generiert über 640 Millionen biomedizinische Beziehungen aus Literatur, Patenten, Forschungsprojekten und anderen Quellen.“

Nicht nur in der bildgestützten Diagnostik, wie beispielsweise der MRT, kann KI die Diagnosestellung erleichtern. Auch in der molekularen Diagnostik kann sie verwendet werden, um Daten auszuwerten. So nutzt das Gendiaagnostik-Unternehmen Centogene schon seit 2019 KI zu Diagnosezwecken. Dabei kommt Centogene die firmeneigene Datenbank mit genetischen Informationen – nach eigenen Angaben weltweit die umfangreichste ihrer Art – zugute. Der KI gelingt es deutlich schneller und effizienter als mit herkömmlichen Methoden, aus diesen Daten klinisch relevante Genvariationen zu identifizieren. Dabei bleibt es nicht nur bei einem Datenabgleich, die Ergebnisse ermöglichen auch die Interpretation unbekannter Varianten, die von Bedeutung für pathologische Zusammenhänge sein könnten.

Smarte Helfer bei der Wirkstoff-Entwicklung

Neue oder bessere Wirkstoffe zu entwickeln, ist eine zentrale Aufgabenstellung, der sich die moderne Biotechnologie widmet. Erste KI-unterstützte Erfolge konnten Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen dabei schon vor einigen Jahren verzeichnen. 2020 berichtete ein US-amerikanisch-kanadisches Forschungsteam vom Wirkstoff Halicin, den es durch KI-basierte Methoden gefunden hatte (*Cell*, 180(4): 702.e13). Halicin ist ein Antibiotikum, das über einen bislang unbekanntes Mechanismus Bakterien am Wachstum hindert: Es verhindert, dass der pH-Gradient über die Zellmembran aufrechterhalten wird und stört so den Stoffwechsel der Bakterien. Das Forschungsteam hatte aber nicht speziell nach einem neuen Antibiotikum gesucht. Es trainierte seine neuronalen Netzwerke mit über zweitausend antimikrobiell wirkenden Substanzen und ließ die KI dann auf eine Datenbank mit über Hundert Millionen Molekülen los, die bereits als Wirkstoffe bei anderen Krankheiten bekannt waren. Diese lieferte 99 Zielsubstanzen, darunter auch Halicin, von denen über die Hälfte auch in ersten Wirksamkeitstests erfolgreich waren. Ob KI tatsächlich ein Licht am Ende des Resistenz-tunnels aufleuchten lässt, wird allerdings erst die weitere Forschung an den Wirkstoffkandidaten zeigen.

Neben Antibiotika sind proteinbasierte Wirkstoffe eine Substanzklasse, bei der KI sich als äußerst hilfreich erweisen kann. AlphaFold und Co. bilden den Auftakt in eine neue Ära des Proteindesigns: Erstmals kann

die 3-D-Struktur von Eiweißmolekülen korrekt vorhergesagt werden. 2019 wurde das noch als der heilige Gral der Molekularbiologie bezeichnet.

Heute ist sogar noch mehr drin: Das Berliner Start-up Exzyme hat eine Methode entwickelt, auch die Funktionen und Eigenschaften von Proteinen vorherzusagen (*ACS Synth Biol*, 12(12):3521-30). Das ist auf dem Markt gefragt. „Kunden wenden sich an uns, wenn sie Enzyme, Peptide oder Peptidhormone verbessern wollen. Auch Antikörper oder Transkriptions- oder Wachstumsfaktoren können wir optimieren“, sagt Ingmar Schuster, Mitgründer von Exzyme. Die Fragestellung, wonach optimiert wird, könne ganz unterschiedlich sein, erklärt Schuster, neben Stabilität auch Aktivität, Selektivität, Bindungsaffinität oder Löslichkeit.

Proteindesign: ein Festessen für KI-Entwickler

Pharma- und Biotech-Firmen kaufen solche Proteindesign-KI-Tools oft teuer ein. BioNTech ließ sich im Juli 2023 die Übernahme des KI-Unternehmens InstaDeep fast 550 Millionen US-Dollar kosten. Schon Jahre zuvor hatten die beiden Unternehmen zusammengearbeitet und 2020 ein AI Innovation Lab gegründet. Von Interesse für BioNTech ist vor allem InstaDeeps Software DeepChain. Sie ermöglicht es, Proteinsequenzen mit KI-Sprachmodellen zu erkunden, die auf Milliarden von Aminosäuren trainiert wurden. Novartis und Ely Lilly nutzen AlphaFold zum Proteindesign. Für eine Kooperation mit Isomorphic Labs, einem Tochterunternehmen von DeepMind, das wiederum dem Google-Mutterkonzern Alphabet angehört, schlossen Novartis und Ely Lilly vor einigen Monaten Verträge in Höhe von rund drei Milliarden US-Dollar ab.

Der Biopharmazeutika-Hersteller Amgen nutzt bei der Entwicklung neuer Proteinwirkstoffe ebenfalls KI. Das Unternehmen gibt an, dass die Entwicklungszeiten neuer Arzneimittel mithilfe von KI heute um sechzig Prozent kürzer sind als noch vor fünf Jahren. Zudem scheint maschinelles Lernen auch äußerst effizient zu sein, denn laut Amgen schaffen es über neunzig Prozent der durch KI identifizierten Kandidaten in die klinische Phase.

Mit Start-ups zu Speziallösungen

Für die medizinische Biotechnologie gibt es neben den großen Themen „Target Identification“ und „Proteindesign“ noch unzählige kleinere, in denen sich KI-Entwickler ausbilden können. Solche Speziallösungen werden oft von Start-ups wie Tcelltech entwickelt,

eine Ausgründung des Deutschen Krebsforschungszentrums. Tcelltech hat ein KI-Modell kreiert, das mit hoher Genauigkeit und in kürzester Zeit geeignete T-Zellen für die zelluläre Immuntherapie identifizieren kann. Der Algorithmus arbeitet mit Daten aus verschiedenen Sequenzierungstechnologien und funktioniert bei vielen verschiedenen Tumorarten.

Das Freiburger Start-up LABmaiTE bietet KI-Lösungen speziell für die Krebsforschung an. Konkret unterstützt es Forschungsteams mit Bildanalysen in der Mikroskopie und versucht, die Zellklassifizierung in der Brustkrebsforschung zu automatisieren.

Sorgfältig abwägen und sinnvoll abstecken

Praktische Hilfe im Labor bietet bAhead mit dem Laborroboter Buddy, der durch KI gewissermaßen das Sehen gelernt hat (wir berichteten in *LJ* 12/2023). Er wurde so trainiert, dass er Mikrotiterplatten erkennen kann, ohne dass diese eine spezielle Markierung tragen. Das bringt dem Cobot mehr Flexibilität. Er kann sogar erkennen, ob die Wells ordnungsgemäß gefüllt sind und entsprechend reagieren.

Fassen wir zusammen: Auf dem Weg zum Therapeutikum gibt es eigentlich keinen Schritt, bei dem KI Forschern und Forscherinnen nicht schon helfend zur Seite steht. Sie wertet Literaturdaten aus und hilft beim Verständnis von Krankheiten, sie identifiziert Angriffspunkte für Arzneimittel und schlägt unter Umständen sogar selbst welche vor. Sie zeigt die beste Syntheseroute auf und berechnet pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter. Schließlich organisiert sie auch noch das Datenmanagement während der klinischen Phasen und analysiert das Studiendesign auf Fehleranfälligkeit.

Neben all den Lobpreisungen und Versprechungen rund um KI, maschinellem Lernen und Deep Learning gilt es aber auch die Rahmenbedingungen sinnvoll abzustecken. Es gilt sorgfältig abzuwägen, zwischen den vielen neuen Möglichkeiten, welche Zeiterparnis und Effizienz bringen und das Handling komplexer und enorm umfangreicher Daten erlauben, und der Datensicherheit und Transparenz. Ingmar Schuster von Exzyme findet deutliche Worte: „Die strengen KI-Regeln in der EU wären in Ordnung, wenn man auf der anderen Seite bessere Marktbedingungen schaffen würde. Andere Länder, vor allem die USA, China und der Mittlere Osten, investieren mehr und haben größere Märkte.“ Schuster findet, gerade bei den einheitlichen Marktbedingungen in der EU müsse die Politik ein klares Zeichen setzen.

Carolin Sage

KI UND BIOTECH (II)

„Viele Entwicklungen gingen schneller als ich vermutet habe“

Seit Juni 2023 arbeiten im PharmaScienceHub über 300 Forscher und Forscherinnen der Universität des Saarlandes und des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) interdisziplinär an der Entwicklung neuer Wirkstoffe. Andreas Keller, Professor für klinische Bioinformatik, erklärt, wo genau dabei KI eingesetzt wird.

Laborjournal: Herr Keller, wie lange beschäftigen Sie sich schon mit KI-Anwendungen?

Andreas Keller » Seit fast 25 Jahren. Ich habe in Saarbrücken Bioinformatik studiert. Dazu gehören auch Programmierkenntnisse und sich mit maschinellem Lernen und künstlicher Intelligenz auseinanderzusetzen.

Welche Rolle spielt KI heute in Ihrer Forschung?

Keller » Wir setzen KI dafür ein, unsere Daten besser – oder vielleicht eher anders – zu analysieren. Aber auch über die reine Analyse hinaus setzen wir KI ein. Mit Sprachmodellen arbeiten wir zum Beispiel daran, komplexe Informationen zu kondensieren und verständlich wiederzugeben.

Das ist eine relativ junge Entwicklung, oder?

Keller » Ja, die letzten drei Jahre sind aus meiner Sicht dabei ganz entscheidend. Viele Entwicklungen sind schneller gegangen als ich persönlich es vermutet habe.

Im PharmaScienceHub, PSH, werden Expertisen zur pharmazeutischen und biotechnologischen Wirkstoffforschung gebündelt. Welche Rolle spielt KI dabei?

Keller » KI hat für uns einen sehr hohen Stellenwert. Das Department für Klinische Bioinformatik am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland, dem HIPS, besteht aus vier Gruppen, weitere vier Bioinformatik-Gruppen aus drei Fakultäten der Universität des Saarlandes arbeiten ebenfalls an unserem Zentrum für Bioinformatik. Dazu kommen Mitglieder der Fachrichtung Informatik des Deutschen Forschungszentrums für Künstliche Intelligenz oder dem Helmholtz Zentrum CISPA. Neben Pharmazeuten, Biologen, Biotechnologen und Medizinern ist mehr als jeder Vierte im PSH Informatiker oder Bioinformatiker.

Was ist Ihr Ziel?

Keller » Wir wollen schneller und effizienter werden, auch mit dem Hintergedanken, den translationalen Charakter, also von For-



Foto: Oliver Dietze

Andreas Keller: „KI ist aus der Biotechnologie nicht mehr wegzudenken.“

schung zur Anwendung hin, zu beschleunigen. Dazu gehört auch die KI, die uns an vielen Schritten in der Medikamentenentwicklung hilft. Vom Auffinden neuer Targets bis zur Lead-Optimierung oder *In-silico*-Toxizitätsstudien kommen Algorithmen und Modelle zum Einsatz. Das beinhaltet natürlich nicht nur neuronale Netze, sondern auch Simulationen oder gezielte Modellierung.

Welchen Ansatz verfolgen Sie dabei ganz konkret?

Keller » Wir arbeiten mit sogenannten neuro-expliziten Modellen. Das sind Algorithmen, die die Vorteile von beschreibenden Modellen und neuronalen Netzen kombinieren.

Hat in Ihrer Wahrnehmung KI in der Biotechnologie schon ein breites Anwendungsfeld gefunden oder sind es eher noch einzelne Leuchtturmprojekte?

Keller » In meinen Augen ist KI aus der Biotechnologie heute nicht mehr wegzudenken. Traditionell ist die Grundlagenforschung etwas schneller in der Adaptation – oder entwickelt die entsprechenden Algorithmen selbst. Wir haben aber auch über die Grundlagenforschung hinaus den Status einzelner Leuchtturmprojekte hinter uns gelassen.

Haben Sie den Eindruck, dass man sich in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern schwerer tut, KI-basierte Anwendungen zu etablieren, z.B. aufgrund hoher Anforderungen an den Datenschutz?

Keller » Der direkte Vergleich mit anderen Ländern ist schwierig. Ich glaube, wir tun gut daran, europäische Antworten auf die wichtigen Fragen zu finden. Viele Aspekte wie Datenschutz oder Datensicherheit sind dabei natürlich wesentlich. Aber auch weitere Themen, etwa möglichen „Dual Use“, sind wichtig zu

berücksichtigen. KI „Made in Germany“ kann sich so durch höchste Qualitätsstandards vielleicht sogar abheben.

Wenn Sie eine Prognose wagen würden: Wie wird sich der Markt für KI in der Biotech-Branche in den nächsten fünf bis zehn Jahren entwickeln?

Keller » Positiv! Aber im Ernst: In einem sich so schnell entwickelnden Umfeld wie der KI tue ich mich manchmal schwer, die nächsten zwei Jahre korrekt zu antizipieren. Klar ist, dass der Stellenwert von KI zunehmen wird. Von Einzellösungen, ähnlich zu Expertensystemen, entwickeln wir uns hin zu immer komplexeren Modellen, die mehr Aufgaben der Entwicklungspipeline übernehmen. Es ist wichtig, dass wir diese Entwicklungen konsequent mitverfolgen, den Anschluss nicht verlieren, oder im Optimalfall, die Entwicklung mitprägen.

»Mithilfe von KI können in komplexen Proben „neue“ Naturstoffe gefunden werden, die Potenzial als Medikamente haben.«

Welche Risiken sehen Sie im Zusammenhang mit KI-Anwendungen und werden diese Ihrer Meinung nach angemessen berücksichtigt?

Keller » Das Thema „Dual Use“ habe ich schon angesprochen. Absichtlich oder unabsichtlich können KI-Modelle negative Konsequenzen in ihrer Anwendung hervorrufen. Dual Use ist dabei aber nur ein Beispiel. Es ist wichtig, mögliche negative Auswirkungen so weit als möglich zu berücksichtigen und hohe Standards anzulegen.

Da stimme ich Ihnen zu. Sprechen wir noch ein wenig über Ihre eigene Forschung. Welchen Beitrag liefern KI-Anwendungen zum Verständnis von Erkrankungen?

Keller » Eine der Stärken von KI ist die Analyse von Bildern, dieses Potenzial wird heute zum Beispiel schon in der klinischen Onkologie eingesetzt. Aber auch in der Erforschung von Neurodegeneration oder Alterungsprozessen, meinem eigentlichen Forschungsgebiet, wird KI verwendet, um pathologische oder physiologische Prozesse zu verstehen. Dabei wird die KI mit hochauflösenden Daten, zum Beispiel Einzelzell-Sequenzierungen gefüttert. Entsprechende Datensätze bestehen aus Millionen von Gehirn- oder Immunzellen, für jede dieser Millionen von Zellen ist die Expression von Tausenden von Genen gemessen. Mithilfe von KI können wir zum Beispiel sagen, wel-

che Gene in welchem Zelltyp zur Neurodegeneration beitragen.

Welchen Beitrag liefern KI-Anwendungen bei der Entwicklung von neuen Arzneimitteln?

Keller » Lassen Sie mich ein Beispiel aus der Medikamentenentwicklung geben, die auf Naturstoffen basiert. Naturstoffe, die unter anderem antibiotische Wirkung haben können, werden oftmals aus Bodenmikroben beziehungsweise aus anderen Bakterien gewonnen. Moderne Metagenomik erlaubt es zum ersten Mal, Tausende von Proben mit vertretbarem Aufwand zu analysieren und die kompletten Mikrobiome auszulesen. Das sind oftmals viele Hunderte Stämme in jeder Probe, wie wir sie zum Beispiel aus unserem Community-Science-Projekt Microbelix bekommen. Aber auch Patientenproben, wie Stuhl- oder Speichelproben, sind wertvolle Quellen für neue Naturstoffe. Erste internationale Studien belegen inzwischen, dass aus solchen komplexen Proben mithilfe von KI „neue“ Naturstoffe gefunden werden können, die Potenzial als Medikamente haben.

Wie kann man bei einer so großen Datenmenge sicher sein, dass der Input an Trainingsdaten der richtige ist bzw. dass er ausreicht, um eine Fragestellung zu beantworten?

Keller » Die Definition von „richtigen Daten“ ist eine Herausforderung. Um beim Beispiel der Naturstoffe zu bleiben: Hier sind Hunderttausende genetische Sequenzen bekannt, die den Bauplan zur Herstellung der Naturstoffe enthalten. Aber nur für wenige Tausend ist auch bekannt, was sie genau machen. Zur Vorhersage neuer Medikamente ist diese Information aber essenziell.

In der Vergangenheit haben sich verschiedene Lösungen wie Transfer Learning etabliert, spezielle Algorithmen, die auch aus kleinen Datensätzen Modelle generieren können, wurden entwickelt. Sensitivitätsanalysen geben Aufschluss, wie stabil Modelle sind. Eine wichtige Entwicklung ist es, Daten auch verfügbar zu machen, sodass andere KI-Forscher damit arbeiten können. Die Plattform Hugging Face ist hier ein gutes Beispiel. Um zu Ihrer Frage zurückzukommen: Gerade bei der Medikamentenentwicklung ist es wichtig, breite Kohorten in die grundlegenden Analysen zu integrieren. Ansonsten besteht gegebenenfalls die Möglichkeit, dass der Computer ein Medikament gezielt für die Gruppe vorschlägt, die in die ursprüngliche Studie eingeschlossen war.

Gespräch: Carolin Sage

LABOR JOURNAL

gibt's nicht
beim Friseur

ABER

im Labor

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

FIRMENPORTRÄT: VALANX BIOTECH, KLOSTERNEUBURG (ÖSTERREICH)

Wie eine Holzkugel mit kleinen Magneten

Protein-Wirkstoff-Konjugate sind Hoffnungsträger der Biomedizin. Gängige Kopplungsverfahren verlaufen aber weitgehend stochastisch. Das Start-up VALANX Biotech bringt Ordnung ins Chaos.

Proteine sind nicht nur die „Arbeitstiere der Zelle“, sondern inzwischen auch wichtige Werkzeuge in der Biomedizin. Ihre Fähigkeit, aufgrund ihrer 3D-Struktur sehr spezifisch an andere Biomoleküle zu binden, macht man sich beispielsweise in der Krebstherapie zunutze. Dafür wählt man Antikörper aus, die an Antigene binden, die nur – oder zumindest deutlich häufiger – auf der Oberfläche von Krebszellen vorkommen, und koppelt diese an einen zytostatischen Wirkstoff. Bindet der Antikörper an die Krebszellen, gelangt der Wirkstoff in die Zelle und tötet sie. Diese neuartigen Biopharmazeutika werden als Antikörper-Wirkstoff-Konjugate oder kurz ADCs (für Antibody Drug Conjugate) bezeichnet.

Da die Konjugation dabei über die Seitenketten der Aminosäuren des Proteins erfolgt und ein Antikörper aus hunderten Aminosäuren besteht, lässt sich nicht vorhersagen, wie das Endprodukt aussehen wird. Für den Einsatz von ADCs in der Medizin ist das ein großer Nachteil, denn die Art der Kopplung kann auch die Wirksamkeit der Konjugate beeinflussen. Das niederösterreichische Start-up VALANX Biotech hat dieser Zufälligkeit bei der Herstellung von Protein-Wirkstoff-Konjugaten deshalb den Kampf angesagt.

Wirkstoffe einfach an „klicken“

Basierend auf einem Patent, das aus der Doktorarbeit des Gründers Michael Lukesch stammt, wurde die Firma im Jahr 2017 aus der Technischen Universität Graz ausgegründet. Heute logiert sie mit ihrem derzeit 13-köpfigen Team im Technologiepark des Institute of Science and Technology Austria (ISTA) in Klosterneuburg. Ihren Kollaborationspartnern bietet sie die ortsspezifische Kopplung eines Zielproteins an bis zu zehn definierten Stellen an. Die grundsätzliche Idee ist einfach, wie Firmengründer Lukesch erklärt: „Die Ortsspezifität erreichen wir, indem wir eine synthetische Aminosäure an bestimmten Stellen ins Zielprotein einbauen, an der dann die Kopplung stattfindet. Diese Aminosäure ist der Kern unserer Intellectual Property.“

Die Kopplung erfolgt über Click-Chemie, eine Methode, für die 2022 der Nobelpreis für Chemie an Carolyn R. Bertozzi von der Stanford University, Morten Meldal von der Universität Kopenhagen und Barry Sharpless am Scripps Research Institute verliehen wurde. Dafür trägt die synthetische Aminosäure eine Tetrazin-Gruppe, die mit einer *trans*-Cycloocten-Gruppe des Wirkstoffs reagiert. „Für unser Kerngeschäft, die ADCs, sind bereits viele Wirkstoffe ‚off the shelf‘ verfügbar“, freut sich Lukesch. Für andere Konjugate gäbe es diver-

wird.“ Der Organismus erhält dafür eine neue tRNA-Synthetase, die eine tRNA mit dem entsprechenden Anticodon mit der synthetischen Aminosäure belädt.

Recodierung im großen Stil

Damit ergibt sich allerdings ein neues Problem: Diese Recodierung gilt für alle TAG-Stoppcodons des Expressionsstamms – betrifft also auch Gene, die für essentielle Proteine codieren. Doch auch hierfür hat VALANX eine Lösung gefunden: „Wir haben tatsächlich 150 von 280 natürlich im bakteriellen Expressionsstamm vorkommenden TAG-Codons recodiert, indem wir sie durch ein TAA ersetzt haben“, so der Firmengründer. „Dafür haben wir eine eigene CRISPR-Technologie entwickelt, die es uns ermöglicht, sehr viele Codons in einem einzigen Engineering-Durchgang zu recodieren. Eukaryotische Zellen sind hier spannenderweise robuster und benötigen nur tRNA und tRNA-Synthetase.“

Das fertige Protein besitzt nun also an genau festgelegten Stellen regelrechte „Andockstellen“ für den Wirkstoff. Ein echter Gamechanger für die Herstellung von Protein-Wirkstoff-Konjugaten, was Lukesch mit einem Bild auf den Punkt bringt. Für ihn ist ein Protein, das überall mit einem Wirkstoff reagieren kann, „wie eine Magnetkugel, die man über einen Berg Eisennägel bewegt.“ Man werde niemals dieselbe Verteilung von Nägeln, die an der Kugel haften, sehen. „Unsere veränderten Proteine sind dagegen wie eine Holzkugel, bei der an

definierten Stellen ein kleiner Magnet eingelassen ist. Genau an diesen Stellen wird ein Eisennagel haften bleiben.“ Aus dem Chaos ist also Ordnung geworden, was sich auch im Firmennamen widerspiegelt: VALANX geht zurück auf die griechische Phalanx und damit auf „die erste geordnete Militärformation der Geschichte“, wie Lukesch betont.

Die Aminosäure-Sequenz des Zielproteins reicht aus, wenn man bei VALANX Biotech eine ortsspezifische Konjugation in Auftrag



Foto: VALANX

Versehen Proteine mit definierten Andockstellen für Wirkstoffe: Michael Lukesch (li.) und Georg Altenbacher

se Synthesestrategien. Hier trifft VALANX gemeinsam mit den Kollaborationspartnern für jedes Projekt eine individuelle Entscheidung.

Wie aber bekommen die Österreicher die Aminosäuren im Protein an die richtige Stelle? Tatsächlich geschieht das bereits bei der Synthese in bakteriellen und eukaryotischen Expressionsstämmen, wie Lukesch erläutert: „Wir haben das TAG-Stoppcodon in unserem Expressionsstamm recodiert, sodass dafür unsere synthetische Aminosäure eingebaut

ben möchte. „Wir schauen uns die Sequenz an und definieren gemeinsam mit dem Kollaborationspartner, wie viele Stellen wir testen sollen. Anschließend exprimieren wir das Protein, sehen uns die Ausbeuten an und machen erste Aufreinigungstests“, fasst Lukesch zusammen. Um auszuschließen, dass die Kopplung die Funktion des Proteins beeinträchtigt, wird außerdem die 3D-Struktur mit der des unveränderten Proteins verglichen. Finden sich hier keine Abweichungen, ist davon auszugehen, dass auch die Funktion des Proteins unverändert ist. Das fertige Konjugat geht zum Tes-

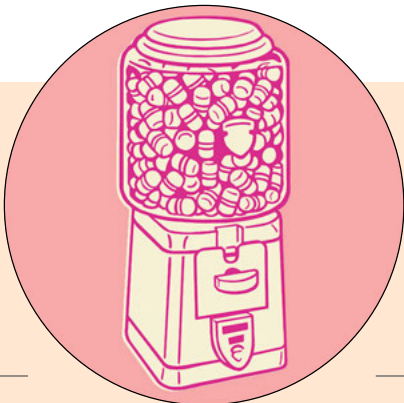
ten zurück zum Kollaborationspartner. „Danach wird eine Entscheidung getroffen, ob das Projekt weiterverfolgt wird oder nicht“, sagt der Chemiker.

Auf Wachstumskurs

Bislang läuft es gut für VALANX Biotech: 2022 erhielt das Start-up den Boehringer Ingelheim Innovation Prize, Ende 2023 sicherte es sich eine Wachstumsfinanzierung über 2,3 Millionen Euro mit der niederösterreichischen SkyGene als Hauptinvestor. Weitere Geldge-

ber sind die ista science ventures (ehemals IST cube), der globale Kapitalgeber SOSV und das Land Niederösterreich über tecnet equity. Im April 2023 wurde außerdem ein Advisory Board etabliert, dem derzeit der gründererfahrene kanadische Chemiker Pascal Deschatelets und die Patentanwältin Gabrieler Stabler angehören. Neben dem Einwerben von Geldern sieht Lukesch das Unternehmenswachstum als derzeit wichtigstes Ziel: „Der Markt für ADCs wächst momentan sehr stark und wir wollen dieses Wachstum mitnutzen.“

Larissa Tetsch



Wirkstoff des Monats

Pelabresib

Das kleine Molekül Pelabresib ist ein Inhibitor, der die Funktion des BET-Proteins Brd4 beeinträchtigt. Die Firma Morphosys in Planegg bei München, ein Dinosaurier der deutschen Biotech-Szene, gab kürzlich bekannt, dass Pelabresib in Kombination mit dem Wirkstoff Ruxolitinib sich günstig auf Myelofibrose auswirkt. Dies ist eine seltene und lebensgefährliche Erkrankung des hämatopoetischen Systems, bei der die Bildung von roten Blutkörperchen und anderer Blutzellen vermindert ist.

Menschen haben vier Brd-Proteine, die jeweils zwei BET-Domänen enthalten. BET steht für Bromodomain and Extraterminal Domain. Diese Moleküle sind effektive Regulatoren der Transkription und wirken beispielsweise auf den Zellzyklus. Vielfach wurde beschrieben, dass sie eine ganze Reihe von Krebsformen fördern.

Brd-Proteine lagern sich mittels ihrer BET-Domänen an die acetylierten Lysine von Histonen, die an Chromatin gebunden sind. Daraufhin rekrutieren sie verschiedene Faktoren, die die Transkription des Gens, an dem diese Histone sitzen, aktivieren. Ihre Wirkung entfalten Brd-Proteine also über einen epigenetischen Mechanismus.

Brd4 hat eine Vorliebe für Promotoren- und Enhancer-Regionen und fördert dadurch beispielsweise die Transkription von Onkogenen wie MYC und BCL2. Infolgedessen ist es nur allzu verständlich, dass Brd4-Inhibitoren als Kandidaten für Krebstherapeutika gelten.

Die Krebserkrankung Myelofibrose wird meist durch somatische Mutationen in den Genen JAK2, CALR oder MPL ausgelöst und endet unbehandelt tödlich. Aktuell erhalten Patienten einen Inhibitor der Kinasen JAK1 und JAK2. Auf die Wirkung dieser JAK-Hemmer scheint die im letzten Jahrzehnt beobachtete längere Lebensdauer der Patienten zurückzugehen (Cancer, 128(8): 1658-65).

Morphosys testete Pelabresib in Kombination mit dem JAK-Hemmer Ruxolitinib in einer klinischen Phase-3-Studie. Die Patienten bekamen entweder die Kombinationstherapie oder Ruxolitinib mit Placebo. Ergebnis laut Mitteilung von Morphosys nach 24 Wochen Behandlung: Die Vergrößerung der Milz ging unter der Kombinationstherapie deutlicher zurück als mit Ruxolitinib alleine, 65,9 % vs. 35,2 %. Da die Bildung von Blutzellen im Knochenmark gestört ist, findet sie verstärkt in der Milz statt, was sie anschwellen lässt. Ein Rückgang der Schwellung wird daher als Verbesserung des Krankheitsbildes gewertet.

Als zweites Ziel der Studie hatte Morphosys eine Verbesserung der Symptome der Betroffenen angegeben. Über alle teilnehmenden 430 Patienten hinweg zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. In der großen Untergruppe der Patienten mit mittlerem Risiko allerdings schon. Die Schwere der Erkrankung wird nach dem Grad der Blutarmut und der Knochenmarksfibrose, der Höhe des Hämoglobinwerts und der Häufigkeit einer Transfusion mit roten Blutkörperchen bewertet. Diese Eigenschaften verbesserten sich deutlicher im Studien-Arm der Kombinationstherapie.

Die Hämatologin Claire Harrison meint, diese Therapie könne zum neuen Standard bei der Behandlung von Myelofibrose werden. Harrison ist klinische Direktorin am Guy's and St. Thomas' Hospital, einer Klinik in London, die an der Manifest-2-Studie teilnahm (Future Oncol, 18(27): 2987-97).

Künftig wird allerdings der Pharmakonzern Novartis die Weiterentwicklung und klinische Prüfung von Pelabresib betreiben – vor kurzem kündigte er die Übernahme von Morphosys an. Auf Lj online erzählen wir im Artikel „Wirkstoff wechsel dich“ vom 7.3.2024 noch einmal die Geschichte von Morphosys, die 1992 begann – und nun endet.

Karin Hollricher



PRODUKTÜBERSICHT: 3D-ZELLKULTURSYSTEME

Die Welt der Zellen ist keine Scheibe

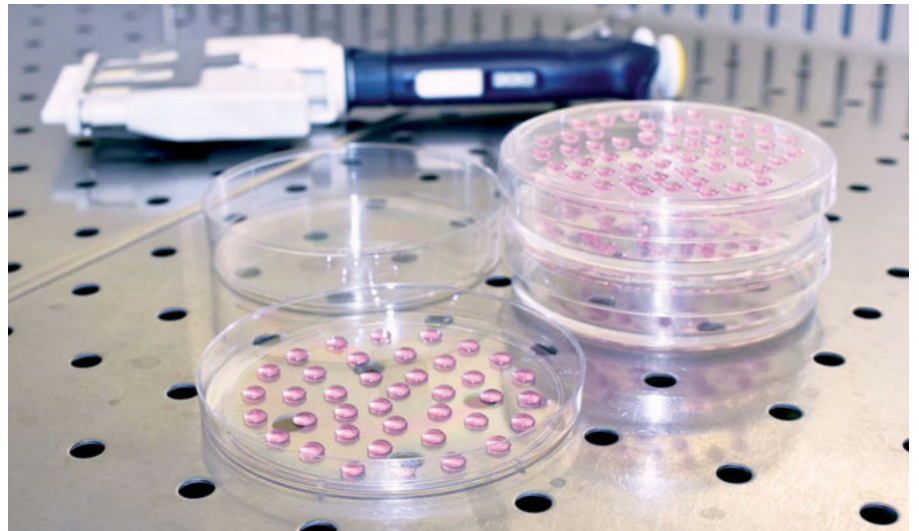
Zellen lassen sich mit verschiedenen Techniken dazu bringen, dreidimensional zu wachsen. Gemeinsamer Tenor aller 3D-Kultursysteme ist, dass sie das Anwachsen der Zellen an die Oberfläche der Kulturgefäße vereiteln.

Dass Zellen nicht besonders erpicht darauf sind, in zweidimensionalen Schichten auf den Oberflächen von Kulturgefäßen zu wachsen oder als Einzelzellen in Suspensionskulturen regelmäßig von Rührwerken, Schikanen oder Propellern „verprügelt“ zu werden, wissen Forschende schon seit den Anfängen der dreidimensionalen (3D-)Zellkultur in den Siebzigerjahren des vorigen Jahrhunderts. Und genauso lange ist ihnen klar, dass weder adhärenente Zellen noch Suspensionskulturen adäquate Modelle sind, um die Entstehung von Krankheiten oder die Wirkung von Medikamenten in Organen oder Geweben möglichst realitätsnah abzubilden.

Der Abschied von zweidimensionalen Kulturen fiel Zellkultivierenden jedoch lange Zeit schwer, weil ihnen das Risiko, ein über Jahre etabliertes und bewährtes zweidimensionales Kultursystem umzustellen, zu groß war oder passende kommerzielle 3D-Zellkultursysteme fehlten. In den vergangenen Jahren ist die Zahl der angebotenen 3D-Zellkultursysteme jedoch so stark angewachsen, dass es zumindest in dieser Hinsicht kaum noch einen Grund gibt, nicht in die 3D-Zellkultur einzusteigen. Die Palette reicht von Mikrotiterplatten mit zellabweisenden, antiadhäsiven Oberflächen über Hydrogele und andere Gerüst- beziehungsweise Scaffoldstrukturen bis zu ausgefeilten Bioreaktoren sowie 3D-Biodruckern.

Im Grunde genügt aber schon eine simple Kulturschale mit Deckel, um mit der von dem Zellkultur-Pionier Ross Harrison Anfang des 20. Jahrhunderts an der Universität Yale erfundenen Hanging-Drop-Methode kleine dreidimensionale Zellkugeln oder Sphäroide zu kultivieren. Harrison pipettierte einen Tropfen Nährlösung, der ein kleines Stück Nervengewebe enthielt, auf ein Deckgläschen, drehte das Glasplättchen auf den Kopf und platzierte den Tropfen genau über der Vertiefung eines Objektträgers.

Anschließend versiegelte er die Kontaktstellen von Deckglas und Objektträger mit Wachs und beobachtete mit einem Mikroskop, wie die Nervenfasern in dem Tropfen in wenigen Tagen in die Länge wuchsen.



In hängenden Tropfen wachsen Zellen auch ohne spezielle Zellkulturgefäße zu Sphäroiden heran. Der Austausch des Mediums ist aber etwas umständlich.

Foto: IGB

Hätte Harrison einen anderen Zelltyp, etwa eine Krebszelle, in dem Tropfen kultiviert, wäre ihm sicher aufgefallen, dass die Zellen aufgrund der Schwerkraft nicht an der Unterseite des Deckgläschens anhaften können und stattdessen an der inneren Grenzfläche des Tropfens zur Luft zu einem kleinen Sphäroid zusammenwachsen.

Magnetschwebbahn für Zellen

Die unterbundene Adhäsion der Zellen an die Oberfläche des Zellkulturgefäßes ist die Basis für nahezu alle sogenannten Scaffold-freien 3D-Zellkultursysteme, bei denen die Zellen nicht auf einer stützenden Gerüststruktur wachsen. Ziemlich einfach lässt sich das Andocken der Zellen an das Oberflächenmaterial mit der sogenannten magnetischen Levitation verhindern. Dazu inkubiert man die Zellen einige Zeit mit magnetischen Nanopartikeln, die an der Zelloberfläche anhaften, und hält die magnetisierten Zellen danach mit einem über dem Kulturgefäß angebrachten Permanentmagneten in der Schwebe. Wie bei der Hanging-Drop-Technik finden die quasi schwerelos durch das Zellkulturmedium treibenden

Zellen zusammen und werden hierdurch angeregt, die verschiedenen Komponenten der Extrazellulären Matrix (EZM) zu exprimieren, etwa faserförmige Glykoproteine sowie Proteoglykane. Ähnlich wie in einem natürlichen Gewebe umgibt die Extrazelluläre Matrix die Zellen des entstehenden Sphäroids. Das EZM fungiert dabei nicht nur als mechanisches Gerüst, sondern auch als Medium, über das sowohl die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen erfolgt als auch die Kommunikation der Zellen untereinander. Auch in speziellen Mikrotiterplatten für die 3D-Zellkultur, deren meist U- oder V-förmige Nüpfchen mit aaglaten Beschichtungen oder zellabweisenden Oberflächenstrukturen versehen sind, bleibt den Zellen nichts anderes übrig, als zu kleinen Zellkugeln heranzuwachsen.

Besonders ausgeklügelt, aber auch entsprechend teuer, sind Bioreaktoren für die 3D-Zellkultur, die als sogenannte Rotating-Wall-Vessel (RMV)-Reaktoren ausgelegt sind. RMV-Reaktoren sind zwar wesentlich komplexer aufgebaut als simple Mikrotiterplatten. Wie bei Letzteren geht es aber auch hier nur darum, die Zellen in einem Schwebezustand zu halten und das Anhaften an der

Reaktoroberfläche zu unterbinden. Schweben und Schwerelosigkeit sind auch das ureigentliche Metier von Luft- und Raumfahrt-Ingenieuren und -Ingenieurinnen. Es ist daher kein Zufall, dass der Vorläufer des RWV-Reaktors, der sogenannte Clinostat, 1983 von dem Raumfahrtmediziner Wolfgang Briegleb an der Deutschen Forschungs- und Versuchsanstalt für Luft- und Raumfahrt in Köln konstruiert wurde. Beim Clinostat rotiert eine Plattform um eine horizontale, senkrecht zur Schwerkraft angeordnete Achse. Auf der Plattform ist sehr nah am Rotationszentrum eine Küvette oder Zellkulturflasche montiert, die zum Beispiel mit einer Zellsuspension befüllt ist. Rotiert die Plattform mit der passenden Geschwindigkeit, treiben die Zellen in einem Mikrogravitationsfeld nahezu schwerelos in der Kulturflasche.

Briegleb untersuchte mit dem Clinostat insbesondere die Auswirkungen der Mikrogravitation auf Zellen. Seine US-amerikanischen Kollegen Ray Schwarz und David Wolf von der National Aeronautics and Space Administration (NASA) kamen Anfang der Neunzigerjahre auf die Idee, den Clinostat zu einem RWV-Reaktor für die 3D-Zellkultur umzumodeln. Dazu ersetzten sie die Plattform durch einen hohlen, mit der Zellsuspension befüllten Zylinder. Im Rotationszentrum des Zylinders ist ein dünner, mit einer Membran überzogener zweiter Zylinder angeordnet, über den der Gasaustausch stattfindet. Dieser Zylinder dreht sich mit der gleichen Winkelgeschwindigkeit wie der äußere um die gemeinsame horizontale Achse. Rotieren beide Zylinder, stellt sich ein fein austariertes Gleichgewicht zwischen zentrifugalen und hydrodynamischen Kräften ein, das die Zellen, ohne größere Turbulenzen zu verursachen, in der Schwebelage hält und hierdurch die Bildung von Sphäroiden begünstigt.

Es geht auch einfacher

Das Clinostat-Prinzip findet man in verschiedenen kommerziellen Varianten des RWV-Reaktors. So kompliziert wie im Clinostat muss man die Sache aber offensichtlich gar nicht angehen. Vor wenigen Jahren brachte ein deutscher Hersteller einen kleinen Benchtop-Reaktor für die 3D-Zellkultur auf den Markt, in dem sich zwei senkrecht stehende Zellkultur-Vials im ständigen Wechsel einige Umdrehungen mit und dann wieder gegen den Uhrzeigersinn um die eigene Achse drehen.

Der Trick sind offensichtlich speziell geformte kleine Flossen am flachen Boden der Tubes. Zusammen mit den ständig hin und her wechselnden Beschleunigungskräften der Drehbewegungen sorgen sie dafür, dass sich die Zellen sehr schonend und ohne gefährli-

chen Scherkräften ausgesetzt zu sein, zu Sphäroiden zusammenballen.

Während kleine Sphäroide oft ohne stützende Gerüststrukturen oder Scaffolds kultiviert werden, sind für die Herstellung künstlicher Gewebe Trägersubstanzen erforderlich, die den Zellen nicht nur als formgebendes Fundament dienen, sondern auch ihre ursprüngliche Umgebung in den natürlichen Organen nachbilden sollen. Als Scaffolds verwenden Zellkultivierende meist Hydrogele oder andere schwammartige Biomaterialien, die sie inzwischen häufig mit Biodruckern in Form bringen und mit den gewünschten Zellen versehen.

Mit Tintenstrahl ...

Kaum waren Ende der Achtzigerjahre die ersten Tintenstrahldrucker auf dem Markt, versuchten Forschende mit ihnen auch Zellen zu drucken. Richtig los ging es damit aber erst im neuen Millennium mit zellschonenderen Drucktechniken – ganz so einfach wie ein Tropfen Tinte lässt sich eine Zelle nicht auf eine Trägersubstanz drucken, ohne sie dabei zu sehr in Mitleidenschaft zu ziehen.

Wie die farbige Tinte in einem konventionellen Tintenstrahldrucker fließt auch die aus den Zellen und dem Scaffold-Material bestehende Biotinte durch eine feine Düse. In thermischen Biotintenstrahldruckern erzeugt ein kurzer Heizimpuls mit hoher Frequenz an der Düse Flüssigkeitsblasen. Nach den kurzen Heizphasen zerfallen die Blasen in 10 bis 150 Mikrometer große Tropfen, die schließlich aus der Düse austreten. Bei piezoelektrischen Tintenstrahldruckern vibriert die Düse so stark, dass sich ebenfalls winzige Tropfen bilden. Ein elektrisches Feld leitet die aus der Düse fallenden leitfähigen Tropfen bei beiden Gerätetypen anschließend in die gewünschte Richtung.

Nach dem Prinzip einer Zahnpastatube oder einer Kartusche für Sanitärsilikon funktionieren sogenannte Extrusions-Biodrucker. Die Biotinte wird in diesen mit mechanischer Kraft, etwa mithilfe eines Kolbens, durch die Düse gepresst und fließt in einem kontinuierlichen Strom auf die gewählte Trägeroberfläche. Ursprünglich entwickelten Forschende Extrusions-Biodrucker, um auch zähflüssige Biotinten drucken zu können, die die Druckköpfe von Biotintenstrahldruckern häufig verstopfen. Sie erkannten aber schnell, dass sich mit der Extrusions-Technik auch größere Gewebestrukturen relativ einfach herstellen lassen, und nutzen sie insbesondere für das Tissue-Engineering.

Mit einer räumlichen Auflösung von wenigen Mikrometern lassen sich künstliche Gewebe oder Organe mit dem Laser-induzierten

Biodruck herstellen. Im Prinzip benötigt man dazu nur einen UV-Laser, der wenige Nanosekunden andauernde Laserimpulse abfeuert, ein dreilagiges Donorsubstrat sowie ein Empfängersubstrat, auf dem Zellen wachsen können.

... oder Laser

Die äußere Schicht des Donorsubstrats besteht aus einem lichtdurchlässigen Material, das an der Unterseite mit einer Laserlicht absorbierenden Substanz, etwa Gold, überzogen ist. Direkt unter dieser ist die aus Zellen, Hydrogel oder anderen Biomaterialien bestehende Biotinte platziert. Trifft der Laserstrahl auf die Goldbeschichtung, verdampft das im Fokus des Lasers liegende Gold. In der Biotinte entsteht hierdurch eine Luftblase, die sich schließlich zu einem dünnen Strahl ausdehnt, der kleine Tropfen der Biotinte mitreißt und auf das Empfängersubstrat schleudert. Mit dem Laser-induzierten Bioprinting können Forschende beliebige Gewebeformen präzise herstellen. Die dritte Dimension erreichen sie dabei einfach durch Übereinanderschichten der aus dem Donorsubstrat geschleuderten Tropfen an vorgegebenen Positionen.

Ein Manko bleibt aber selbst bei den ausgefeiltesten 3D-Zellkultursystemen bestehen, das insbesondere die Kultur möglichst naturnaher Organoiden beeinträchtigt: In den künstlichen Zellhaufen fehlen klar strukturierte Gradienten von Morphogenen, die in den Organen die Musterbildung während der Entwicklung lenken. Dazu bräuhete man ein Vehikel, mit dem man Morphogene ganz gezielt in gewünschte Areale von Organoiden einschleusen könnte, um in diesen entsprechende Morphogen-Gradienten zu etablieren.

Eine Technik, mit der dies gelingen könnte, stellen Kerstin Göpfrich und Joachim Wittbrodt von der Universität Heidelberg zusammen mit ihren Mitarbeitern Tobias Walther und Cassian Afting in einem *bioRxiv*-Manuskript zur Diskussion (doi.org/mp5z). Die Forschenden entwickelten einfach herzustellende DNA-Microbeads aus Y-förmigen DNA-Nanostrukturen, die sie über eine photoreaktive Gruppe mit dem als Morphogen wirkenden Wnt-Surrogat-Protein verknüpften. Injizierte die Gruppe die modifizierten DNA-Microbeads in Retina-Organoiden und setzte das Morphogen mit einem Lichtimpuls frei, bildete sich ausgehend von der Injektionsstelle ein Morphogen-Gradient, der in dem Organoid zur gleichen Musterbildung führte wie im natürlichen Vorbild. Noch ist die Arbeit von Göpfrich und Wittbrodt nur eine Konzeptstudie. Sie könnte aber den Weg zu noch naturgetreueren 3D-Zellkultursystemen ebnen.

Harald Zähringer

3D-Zellkultursysteme

| ANBIETER HERSTELLER | PRODUKTNAME | SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES | PREIS / EURO |
|--|---|--|--|
| abc biopply Solothurn (CH) www.biopply.com Kontakt: Tel. +41 41 747 25 50 service@biopply.com | 3D CoSeedis Standard Assay | Für alle Zell- und Gewebetypen | 7.980,- |
| | 3D CoSeedis Co-Culture Assay; adaptive microenvironment (AME) | Für alle Zell- und Gewebetypen Inklusive Feeder-Support | 11.980,- |
| | 3D CoSeedis Co-Culture Assay; organ-to-organ communication (OOC) | Für alle Zell- und Gewebetypen Multi-Chip-System | 15.980,- |
| | Zahlreiche weitere 3D CoSeedis Assays | Standard, Co-Kultur, AME und OOC | Auf Anfrage |
| ADS Biotec Limited Glasgow (UK) www.adsbiotec.com Kontakt: info@adsbiotec.com Tel. +44 141 892 8800 | Oviduct, Colon Organoids Kits (Human) | Optimierte Wachstumsmedien für humane Eileiter- oder Darm-Organoid | 505,- (100 ml) |
| | Oviduct, Colon, Liver Organoids Kits (Mouse) | Optimierte Wachstumsmedien für murine Eileiter-, Darm- oder Leberorganoid | 330,- |
| Advanced Solutions Louisville, KY (USA) www.advancedsolutions.com Kontakt: Tel. +1 877 438 2741 | BioAssemblyBot 200, 400 und 500 | 3D-Druck von Gewebemodellen und Organoiden Pneumatische oder mechanische Dispensiertechnik | Auf Anfrage |
| Amsbio BV Alkmaar (NL) www.amsbio.com Kontakt: Tel. +31 72 8080 244 Tel. +49 (0) 69 779099 info@amsbio.com eurosales@amsbio.com | MatriMix ECM Hydrogel | Vollständig definiert Hohe Reproduzierbarkeit von Charge zu Charge zwischen den Fläschchen Geeignet für Organoid-, Sphäroid- und Xenograft-Modelle | 250,- |
| | Extrigel ECM | Basement-Membrane-Extrakt, Alternative zu Matrigel Geeignet für Organoid-, Sphäroid- und PDX-/Xenograft-Modelle | Auf Anfrage |
| | CollaFibR Scaffold for Cell Culture | Hochkonsistentes GMP-Kollagen-I-Gerüst, das natürlichen Kollagenfasern ähnelt Kompatibel mit verschiedenen bildgebenden Verfahren Benutzerfreundliche 12-Well-Platteneinsätze und FITC-Tags erhältlich | 45,- (1x12-Well) 525,- (12x12-Well-Platte) |
| | µCollaFibR- Additive for Bioinks and Hydrogels | Trockengesponnene GMP-Kollagen-I-Fasern Erhöht die mechanische Festigkeit und das Modul von Hydrogelen Verbessert die Formerhaltung/Haltbarkeit für mindestens 28 Tage in zellulären Konstrukten | 260,- (10 mg) 575,- (25 mg) |
| | Alvetex 3D Cell Culture System | Poröses synthetisches Gerüst für 3D-Zellkulturen 200 µm dicke Membran, in die Zellen eindringen, sich vermehren und wachsen können Verbesserte funktionelle Aktivität der Zellen | Auf Anfrage |
| | EZSPHERE – Low adhesion Plates | Beschichtet mit MPC-Polymer (Very Low Binding) Gleichmäßig gestaltete Mikrowellen auf der Oberfläche Erhältlich in den Formaten Dish, 12- und 96-Well-Platten für High-Throughput-Screening | Auf Anfrage |
| | Recombinant Laminin iMatrix-511 | Rekombinante Laminin-511-E8-Proteinfragmente, für Feeder-freie Zellkulturen Adhäsion von menschlichen ES- und iPS-Zellen Ermöglicht die Passage einzelner Zellen | 385,- (2 x 175 µg) 670,- (6 x 175 µg) |
| | MAPTriX HyGel - 3D ECM Hydrogel | Frei von tierischen Bestandteilen Hohe Reproduzierbarkeit von Batch-to-Batch zwischen Proben und Fläschchen Herstellung biochemisch definierter Hydrogele <i>in situ</i> | Auf Anfrage |
| Bio-Techne Wiesbaden-Nordenstadt www.bio-techne.com Kontakt: Tel. +49 6122 90980 Tel. +49 800 7235208 (frei) info.de@bio-techne.com | Cultrex Reduced Growth Factor Basement Membrane Extract, PathClear | Extrazelluläres Matrix-Hydrogel Reduzierte Menge an Wachstumsfaktoren | 457,- |
| | Cultrex Reduced Growth Factor Basement Membrane Ext., Type 2, Pathclear | Besonders für die Etablierung und Expansion robuster Organoid-Kulturen geeignet Zusammensetzung ahmt <i>In-vivo</i> -Mikroumgebung nach | 430,- |
| | Cultrex UltiMatrix Reduced Growth Factor Basement Membrane Extract | Optimiertes Matrix-Hydrogel für Organoid, pluripotente Stammzellen etc. Erhöhte Proteinkonzentration und hoher Entactingehalt verbessern die Festigkeit der Matrix | 533,- |
| BioCat Heidelberg www.biocat.com Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 6221 7141516 info@biocat.com | VitroGel Hydrogel Matrix | Ready-to-use, biofunktionales, xenofreies Hydrogel Imitiert die natürliche extrazelluläre Matrix | 170,- (2 ml) 476,- (10 ml) |
| | VitroGel STEM, MSC, HEK293 | s.o. 3D-Kultur von humanen pluripotenten Stammzellen (hPSCs), mesenchymalen Stammzellen (MSCs) oder HEK293-Zellen | 184,- (2 ml) 574,- (10 ml) |
| | VitroGel Organoid | Ready-to-use, biofunktionale, xenofreie Hydrogele für die Kultur von Organoiden aus Patienten oder pluripotenten Stammzellen (PSCs) Imitieren die natürliche extrazelluläre Matrix | 574,- (4x 2 ml, Kit) / 192,- (2 ml, Hydrogel 1, 2, 3, 4) / 600,- (10 ml) |
| | VitroGel Angiogenesis Assay Kits | Ready-to-use, biofunktionales, xenofreies Hydrogel zur Unterstützung des Angiogenese-Prozesses mit der 2D-Hydrogel-Coating-Methode oder 3D-Zellkultur | 600,- |
| | VitroGel Cell Recovery Solution | Ready-to-use, enzymfrei Rückgewinnung der Zellen aus der VitroGel-Hydrogel-Matrix | 99,- (100 ml) |
| | VitroGel Organoid Recovery Solution | Ready-to-use, enzymfreie Lösung Rückgewinnung von Organoiden aus der VitroGel-Hydrogel-Matrix | 97,- (100 ml) 444,- (500 ml) |

Produktübersicht

| ANBIETER HERSTELLER | PRODUKTNAME | SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES | PREIS / EURO | |
|---|--|---|--|------------------|
| BlueCatBio Lebanon (USA) www.bluecatbio.com Kontakt: info@bluecatbio.com Tel. +1 978 405-2533 | BlueWasher XL (1574-L) | Automatisierter steriler Medienwechsel von 3D-Zellkulturen, hochdurchsatzfähig Kompatibel mit allen Zellkulturplatten-Formaten | Auf Anfrage | |
| Cellendes Reutlingen www.cellendes.com Kontakt: Brigitte Angres Tel. +49 7121 15940 0 info@cellendes.com | 3-D Life Ready-to-Design Hydrogele | Chemisch definierte Komponenten für individuelles Design von biomimetischen Hydrogelen Stufenlos einstellbare Gelfestigkeit | 83,- bis 200,- (2 ml) | |
| | 3-D Life ToGro | Chemisch definiertes Hydrogel mit biomimet. Eigenschaften Einfache Handhabung | 279,- (2 ml) | |
| | 3-D Life PVA-HA Hydrogel und 3-D Life Dextran-HA Hydrogel | Hydrogele mit Hyaluronsäure-Komponente Modifizierbar mit biomimetischen Komponenten | 194,- und 206,- (je 2 ml) | |
| | 3-D Life RGD Peptide und 3-D Life GFOGER-3 Peptide | Peptide zur biomimetischen Modifizierung von 3-D Life-Hydrogelen Motive aus Fibronectin und Kollagen | 110,- (1 µmol), 120,- (2,4 mg) | |
| | 3-D Life Dextranase | Zellschonende Auflösung von Dextran-basierten Gelen Konzentrat | 33,- (500 µl) | |
| Cellink Göteborg (SWE) www.cellink.com Kontakt: Tel. +31 12 87 00 | Bio One | Spritzenbasierter Druckkopf Präzises Drucken von Biomaterialien mit hoher oder niedriger Viskosität | Auf Anfrage | |
| CELLnTEC Advanced Cell Systems Bern (CH) www.cellntec.com Kontakt: Tel. +41 31 331 9582 info@cellntec.com | CnT 3D Epithelial Starter Kit | Liefert Epidermis-Modelle mit hoher Barrierefunktion Definierte Medien, Serumfrei und frei von tierischen Bestandteilen Mit oder ohne Zellen (Keratinocyten) | 1.799,- / 903,- (mit/ohne Zellen) | |
| | CnT 3D Full Thickness Starter Kit | Liefert 3D-Full-Thickness-Modelle (Dermis und Epidermis) an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche Inklusive Inserts, Zellen und Medien Mit oder ohne Zellen | 2.333,- / 963,- (mit/ohne Zellen) | |
| | CnT-Prime Airway Epithelial Proliferation Medium & CnT-Prime Airway Epithelial 2D/3D Differentiation Medium | Medien zur Isolierung und Expansion von Epithelzellen der Atemwege sowie zur 3D-Kultur an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche (Epitheliale Modelle) Definiert, Serum-frei und frei von tierischen Bestandteilen | 462,- | |
| CellSystems Troisdorf www.cellsystems.de Kontakt: Tel. +49 2241 25515 0 info@cellsystems.de Hersteller: Advanced BioMatrix | PureCol, Nutragen & FibriCol Type I Atelokollagen (Bovine) | Über 99,9 Prozent Kollagen, als Lösung bzw. lyophilisierte Substanz, 3 mg/ml, 6 mg/ml und 10 mg/ml verfügbar | 279,- bis 549,- | |
| | TeloCol Type I Telokollagen (Bovine) | Intaktes Telokollagenpeptid, stark vernetzte Hydrogele mit geringerer Zellpermeabilität, 3 mg/ml, 6 mg/ml und 10 mg/ml verfügbar | 423,- bis 569,- | |
| | VitroCol Type I Atelokollagen (human) | Humanes Kollagen mit >99% Reinheit & >97% Typ I Kollag. Hoher monomerer Anteil | 375,- bis 425,- | |
| | RatCol Type I Ratten-Telokollagen | Als Lösung (4 mg/ml) und Kit erhältlich 10mg/ml, lyophilisiert auf Anfrage | 259,- bis 419,- | |
| | SpongeCol - Kollagenschwämme mit säulenförmiger Porenarchitektur | Type-I-Kollagenschwämme mit vergrößerter Oberfläche 1,5 mm dick, Porendurchmesser ~200 µm (100–400 µm), steril 96-Well (Ø 4 mm)- oder 12-Well (Ø 21 mm)-Platten | Auf Anfrage | |
| | Kollagenbeschichtete Zellkulturgefäße | Beschichtet mit PureCol, >99,9% reines bovines Atelokollagen | Auf Anfrage | |
| | Thiol-modifizierte Hydrogele (HyStem Thiolierte Hyaluronsäure Hydrogel Kits) | Für chemische Vernetzung Xenofrei: synthetische, Thiol-modifizierte Hyaluronsäure und Thiol-reaktiver Crosslinker (PEGDA)/Extralink-Lite | 233,- bis 589,- | |
| | Methacrylierte Hydrogele | Große Auswahl modifizierter Matrices Einstellung der gewünschten Steifigkeit und Gelierzeit durch Konzentration der Komponenten sowie Länge der Bestrahlung | 219,- bis 455,- | |
| | CytoSoft Rigidity Zellkulturplatten | 7 unterschiedliche Grade an physiologischen Matrix-Steifigkeiten Für Mikroskopie | Auf Anfrage | |
| | Silk Fibroin oder Sericin von der Seidenraupe <i>Bombyx Mori</i> | Lösliches Protein (50 mg/ml), lyophilisiertes Pulver oder methacryliert Zur Herstellung von Beschichtungen, Filmen, Schwämmen, Hydrogelen & elektrogesponnenen Fasern | Auf Anfrage | |
| | Hersteller: LifeLine | BronchialLife B/T Medium Komplettkit & HBTEC Air-Liquid Interface (ALI) Epitheliales Differenzierungsmedium | Serum-freies Expansions- und gebrauchsfertiges Kompletmedium für die mukoziliäre Differenzierung von HBTEC in einer Luft-Flüssigkeits-Grenzflächenkultur | Auf Anfrage |
| | Corning Life Sciences Amsterdam (NL) www.corning.com Kontakt: Tel. +31 20 659 6051 info@corning.com | Corning Matrigel-Matrix C. Matrigel-Matrix für Organoid-Kultur | EHS-Tumor/Maus Wachstumsfaktor-reduziert, frei von Phenolrot 10 ml Frei von Phenolrot 10 ml | 540,91 612,96 |
| Corning Spheroid Mikrotiterplatten | | 96, 384 und 1.536 Wells Ultra Low Attachment (ULA), Rundboden, mit Deckel | Ab 191,64 | |
| Corning Elplasia Platten | | 6, 24, 96 & 384 Wells, Quadrat/Rundboden ULA- oder Plasma-Oberflächenbehandlung | Ab 566,- | |
| Corning Elplasia 12k Flasche und Open Well Plate | | 12.000 Mikrokavitäten, Rundboden ULA-Oberflächenbehandlung | Ab 475,- | |
| Corning Matrigel Matrix -3D Platten | | Phenolrot-freies Matrigel, 96- und 384-Well-Platten Schwarz/klar oder weiß/klar | Ab 184,89 | |
| Corning 3D Gewebe Clearing-Reagenz | | Schnelle Gewebereinigung 10- oder 30-ml-Flaschen | Ab 151,70 | |
| Weitere ULA-Produkte | | Zellkulturschalen, -platten und -flaschen ULA-Oberflächenbehandlung | Ab 321,07 | |
| Permeable Supports & Transwells | | Verschiedene Formate, z.B.: 6-, 12-, 24- und 96-Well-Platten Einzel und HTS-Membraneinsätze verfügbar, verschiedene Porengrößen | Ab 196,59 | |

3D-Zellkultursysteme

| ANBIETER HERSTELLER | PRODUKTNAME | SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES | PREIS / EURO |
|---|--|---|---------------------------------|
| Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 26 83 4 30 94 info@dunnlab.de | FX-5000TT Tissue Train System | 3D-Zellkulturen in einer Gelmatrix Untersuchung von zyklischen/statischen Zugwirkungen auf 3D-Zellkulturen, unterschiedliche Frequenzen, Amplituden & Wellenformen | Auf Anfrage |
| | FX-5000C Compression System | Simuliert <i>in vivo</i> wirkende Kräfte auf Zellen aus Muskel, Lunge, Herz, Blutgefäßen, Haut, Sehnen, Bändern & Knochen Unterschiedl. Frequenzen, Amplituden, Wellenformen | Auf Anfrage |
| | BellcoCell System | Hohe Ausbeuten, BioNOC-II-Matrix bindet die Zellen Modulares System | Auf Anfrage |
| FaCellitate Mannheim www.facellitate.com Kontakt: info@facellitate.com | F Biofloat 6 oder 24 well plate | Transparent, Flat-Bottom, Well-Volumen 5,75 ml oder 3,39 ml | 18,- |
| | F Biofloat 96 well plate | Transparent, Flat-Bottom, Well-Volumen 390 µl | 16,80 |
| | U Biofloat 96 well plate | Transparent, Round-Bottom, auch in 4er Packung erhältlich | 16,80 |
| | U Biofloat 384 well plate | Transparent, Round-Bottom, Well-Volumen 90 µl | 176,- |
| Formulatrix Oberursel/Frankfurt www.formulatrix.com Kontakt: info@formulatrix.com Tel. +49 6171 923 7222 | Mantis V4 | Dispensiert 96 Organoid-Domes in weniger als einer Minute Reduziertes Volumen spart Reagenzien Handling von 3D-Zellkulturen für Medikamenten-Screenings | Auf Anfrage |
| Genekam Biotechnology Duisburg www.genekam.de Kontakt: anfrage@genekam.de Tel. +49 203 555 858 31 (32/33) Mobil: +49 170 3503779 (WhatsApp Messenger) | 3D Genekam-Bullets containing MSC | Nur humane Zellen | 199,- (5 St.) 299,- (10 St.) |
| | 3D Genekam-Bullets containing cell line | Nur humane Zellen | 99,- (5 St.) 199,- (10 St.) |
| | Staining solution for 3D Genekam Bullet | -- | 10,- (1 ml) |
| | G-Bullet lyser for 3D Genekam Bullet | -- | 40,- (10 ml) |
| Greiner Bio-One Frickenhausen www.gbo.com Kontakt: info@de.gbo.com Tel. +49 7022 9480 | Cellstar Zellkulturgefäße mit zellabweisender Oberfläche | Oberfläche unterbindet adhärentes Zellwachstum effektiv für die Kultivierung von Sphäroiden in Lösung 6–1.536-Well-Mikrotiterplatten, Flaschen und Zellkulturschalen | Auf Anfrage |
| | Magnetische 3D-Zellkultur | Schnelle, einfache und reproduzierbare Sphäroidbildung Skalierbar: 6–1.536 Wells | Auf Anfrage |
| | ThinCert membranbasierte Zellkultureinsätze | Für ein breites Spektrum von Zell- und Gewebekulturanwendungen in 6-, 12-, 24- und 96-Well-Platten Verschiedene Membran-Spezifikationen (Porengröße und Dichte) | Auf Anfrage |
| HB-Technologies Tübingen www.h-net.com Kontakt: Tel. +49 7071 976 11 marcus.rothe@h-net.com Hersteller: Aquarray | Droplet Microarray | Nanoliter-Tropfen von 3D-Zellkulturen Bis zu 2.187 3D-Zellkulturspots auf einem Objektträger | 99,- |
| HiSS Diagnostics Freiburg i. Br. www.hiss-dx.de Kontakt: hiss@hiss-dx.de Tel. +49 761 389 490 Hersteller: Cell Guidance Systems | PeptiGels | Synthetische selbstorganisierende Peptid-Hydrogele bieten Gerüst für 3D-Zellkultur & Bioprinting Transparent, sprühbar, injizierbar, druckbar, ohne tierische Bestandteile | Auf Anfrage |
| | PODS | Nanometergroße Proteinkristalle, die Wachstumsfaktoren enthalten Anhaltende Freisetzung von Wachstumsfaktoren, stabile Konzentration oder Gradient, über 80 Wachstumsfaktoren verfügbar | Auf Anfrage |
| ibidi Gräfelfing www.ibidi.de Kontakt: Tel. +49 089 520 46 170 info@ibidi.de | Collagen Type I, rat tail, bovine 5 mg/ml | Native Kollagenlösung (Extrazelluläre Matrix) für Herstellung von 3D-Gelen Sehr gute Mikroskopierbarkeit | 170,- (5 ml) |
| | µ-Slide I Luer 3D ibiTreat | Mikroskopierbarer, zellkulturbehandelter Objektträger mit Kanalformat Zellkultivierung auf 3D-Gelmatrix, Langzeitkult. unter definiertem Scherstress mit Pumpe möglich | 298,- (5 St.) |
| | µ-Slide III 3D Perfusion ibiTreat | Mikroskopierbarer, zellkulturbehandelter Objektträger mit 6 perfundierbaren Töpfchen Zellkultivierung auf/in 3D-Gelmatrix, Langzeitzellkultivierung mit Pumpe möglich | 270,- (15 St.) |
| | µ-Slide Spheroid Perfusion Bioinert | Mikroskopierbarer Objektträger mit 21 nicht-adhäsiven (bioinert-behandelten), perfundierbaren Töpfchen Langzeitzellkultivierung mit Pumpe möglich | 466,- (15 St.) |
| | µ-Slide VI 0.4 µ-Pattern RGD, cir100, pit500, hex | Mikroskopierbarer Objektträger mit 6 mikrostrukturierten Kanälen Lokalisierte Immobilisierung von 2D- und 3D-Zellstrukturen, Langzeitzellkultivierung mit Pumpe möglich | 640,- (10 St.) |
| | µ-Slide 8 Well high µ-Pattern RGD, cir100, pit500, hex | Mikroskopierbarer Objektträger mit acht mikrostrukturierten, offenen Kammern Lokalisierte Immobilisierung von 2D- und 3D-Zellstrukturen (Sphäroide, Organoide) | 640,- (10 St.) |
| | µ-Slide Chemotaxis ibiTreat | Mikroskopierbarer, zellkulturbehandelter Objektträger mit drei parallelen Zellassays Chemotaxis und Migrationsexperimente in 3D-Gelen, stabile chemische Gradienten | 378,- (10 St.) |
| | µ-Slide 15 Well 3D ibiTreat | Mikroskopierbarer Objektträger mit 15 individuellen, zellkulturbehandelten, offenen Töpfchen 3D-Zellkultur in oder auf 10 µl Gelvolumen | 266,- (15 St.) |
| | µ-Plate 96 Well 3D ibiTreat | Mikroskopierbare Multiwell-Platte mit 96 Töpfchen s.o. | 491,- (15 St.) |
| | µ-Slide 8 Well high Bioinert µ-Slide 4 Well Bioinert | Mikroskopierbarer Objektträger mit acht bzw. vier offenen Kammern Nicht-adhärente Oberfläche (bioinert), Kultivierung von Sphäroiden und Organoiden | 379,- (15 St.) |

Produktübersicht

| ANBIETER HERSTELLER | PRODUKTNAME | SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES | PREIS / EURO |
|--|---|--|-------------------------------|
| ibidi (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 56 | µ-Slide VI 0.4 Bioinert | Mikroskopierbarer Objektträger mit 6 Kanälen und nicht-adhärenter Oberfläche Kultivierung von Sphäroiden & Organoiden, Langzeitzellkultivierung mit Pumpen möglich | 419,- (15 St.) |
| | µ-Dish 35 mm, high Bioinert | Mikroskopierbare Zellkulturschale Nicht-adhärenter Oberfläche (bioinert) | 275,- (30 Stk) |
| | ibidi Pump System | Pumpensystem für die Langzeitkultivierung von 2D- und 3D-Zellstrukturen Physiologische, <i>in-vivo</i> -nahe, sterile Bedingungen, definierter Scherstress | 17.244,- |
| | ibidi Stage Top Incubator Slide/Dish CO ₂ /O ₂ – Silver Line | Stage-Top-Inkubationssystem für inverse Mikroskope Präzise Temperatur-, CO ₂ /O ₂ - und Feuchteregeung, Langzeit-Lebendmikroskopie von 2D- und 3D-Zellstrukturen | 17.372,- |
| InSphero Schlieren (CH) www.insphero.com Kontakt: Tel. +41 44 515 04 90 customerservice@insphero.com | Akura 96, 384 Spheroid Microplates | Universelle Mikroplatte für Sphäroid-Kultur und -Analyse Konisches Well-Design verhindert Aspiration der Sphäroide | Auf Anfrage |
| | Akura 384 ImagePro | Für High-Content-Imaging geeignet | Auf Anfrage |
| | Akura PLUS Hanging Drop System | Automatisierbares Top-Loading Für viele Zelltypen geeignet, die auf zellabweisenden Oberflächen keine Sphäroide oder Organoide bilden | Auf Anfrage |
| Inventia Life Science Alexandria (Australien) www.inventia.life Kontakt: info@inventia.life Tel. +61 1800 958 467 | Rastrum-Plattform | Kontrollierter und schonender 3D-Druck von Zellen Schneller, reproduzierbarer Druck durch digitale Bioprinting-Technik | Auf Anfrage |
| Kugelmeiers Erlenbach (CH) www.kugelmeiers.com Kontakt: info@kugelmeiers.com Tel. +41 44 562 49 57 | Sphericalplate 5D (3D cell culture platform) 6-Well-Format (SP5D 6w), 24-Well-Format (SP5D 24w), 96-Well-Format (SP5D 96w) | Generation von Sphäroiden mit gleicher Größe, einfaches Upscaling Ermöglicht Hochdurchsatz-Analysen | 75,- bis 115,- |
| OMNI Life Science Bremen www.ols-bio.de Kontakt: info@ols-bio.de Tel. +49 421 27 61 69 0 | Cero 3D | Inkubator und Bioreaktor für 3D-Zellkultur Auch für Langzeitkultivierung geeignet | Auf Anfrage |
| | Ceroplates | Antiadhäsive Oberfläche und U-förmiger Well-Boden fördert die Bildung von Sphäroiden und Organoiden | Auf Anfrage |
| Primacyt Schwerin www.primacyt.de Kontakt: Tel. +49 385 3993600 info@primacyt.de | Cynomolgus Hepatozyten kryokon-serviert | Zytochrom-P450 induzierbar, 3D-Sphäroide, > 4 Mio. lebende Zellen Zytochrom-P450 induzierbar, 3D-Sphäroide, > 6 Mio. lebende Zellen | 664,- 996,- |
| | Ratten (Wistar:Han) Hepatozyten kryokon-serviert | Zytochrom-P450 induzierbar, 3D-Sphäroide, > 4 Mio. lebende Zellen Zytochrom-P450 induzierbar, 3D-Sphäroide, > 6 Mio. lebende Zellen | 310,- 508,- |
| | Maus Hepatozyten kryokon-serviert | CD-1: 3D-Sphäroide, > 2 Mio. lebende Zellen / > 4 Mio. lebende Zellen C57BL/6: 3D-Sphäroide, > 2 Mio. lebende Zellen | 746,- / 906,- 845,- |
| | 3D-Hepatozyten Maintenance Medium | Basales Medium mit Zusätzen | 311,- |
| | Auftaukit | Für kryokon-servierte Hepatozyten | 74,50 |
| Promega Walldorf www.promega.com Kontakt: Michaela Mack michaela.mack@promega.com Tel. +49 6227 6906 0 | CellTiter-Glo 3D Cell Viability Assay | Speziell entwickelt für 3D-Kultursysteme ATP-basierter, biolumineszenter Viabilitätsassay Multiplexing mit anderen Assays | 75,- (100 Assays/96 Well) |
| | Caspase-Glo 3/7 3D Assay | Speziell entwickelt für 3D-Kultursysteme Biolumineszente Aktivitätsmessung der Caspasen-3/7 Multiplexing mit anderen Assays | 428,- (100 Assays/96 Well) |
| | LDH-Glo Cytotoxicity Assay | Geeignet für 3D-Zellkultur auch in Kombination mit fluidischen Modellen Biolumineszente Messung der LDH-Freisetzung ins Zellkulturmedium Probennahme aus dem Überstand über die Zeit | 268,- (100 Assays/96 Well) |
| | Metabolite Detection Assays | Gleichzeitige Messung mehrerer Metaboliten in der derselben Probe aus dem Überstand Geeignet für gängige 3D-Zellkulturmodelle, z.B. Sphäroide, Organoide | Ab 459,- (100 Assays/96 Well) |
| Sarstedt Nümbrecht www.sarstedt.com Kontakt: vertrieb@sarstedt.com Tel. +49 0800 0833050 | Biofloat Zellkulturplatten | Anti-adhäsive Biofloat-Beschichtung Zuverlässige Sphäroidgenerierung Robuste kratz- und waschfeste Beschichtung erlaubt langfristige Zellkultivierung | Auf Anfrage |
| | Zellkultur-Inserts | Einsätze ermöglichen die Bildung eines 2-Kompartiment-Systems Beidseitige Oberflächenbehandlung (TC-Behandlung) und benutzerfreundliches Design | Auf Anfrage |
| Stemcell Technologies Köln www.stemcell.com Kontakt: Tel. +49 221 888 799 0 Info.eu@stemcell.com | Aggrewell 400/800 | Mikrowell-Kulturplatte zur Herstellung von Embryoid Bodies und Sphäroiden | Ab 81,- |
| | PBS-MINI MagDrive Bioreaktor und PBS-MINI Single-Use Vessel with Bottom Port | Mit vielen Zelltypen kompatibel Hervorragende optische Eigenschaften für kristallklares Imaging 3D-Suspensionskultur von hPSCs und anderen Zelltypen im Single-use-Vessel | Ab 1.028,- bzw. 639,- |
| | IntestiCult Organoid Growth Medium | Reduzierte Scherkräfte Praktische Aggregatgewinnung Auch erhältlich als Serum-freies Medium | Ab 437,- |
| | IntestiCult Organoid Differentiation Medium (Human) | Zellkulturmedium zur weiteren Differenzierung humaner intestinaler Organoide in 3D- oder Monolayer/Air-Liquid-Interface-Kultur | Ab 285,- |

3D-Zellkultursysteme

Produktübersicht

| ANBIETER HERSTELLER | PRODUKTNAME | SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES | PREIS / EURO | |
|---|--|---|--|----------------------------------|
| Stemcell Technologies (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 57 | HepatiCult Organoid Initiation, Growth, and Differentiation Media | Zellkulturmedium zur Initiierung, Langzeitexpansion und Differenzierung humaner Leberorganoiden | Ab 262,- | |
| | PancreaCult Organoid Growth Medium | Zellkulturmedium zur Initiierung und Expansion von Pankreasorganoiden | Ab 556,- | |
| | PneumaCult Airway Organoid Kit | Serum- und BPE-freies Zellkulturmedium zur Herstellung und Differenzierung humaner Atemwegsorganoiden | Ab 963,- | |
| | PneumaCult Apical-Out Airway Organoid Kit | Serum- und BPE-freies Zellkulturmedium zur Differenzierung humaner primärer bronchialer Epithel- oder Atemwegszellen zu reifen Apical-Out-Atemwegsorganoiden | Ab 781,- | |
| | PneumaCult Alveolar Organoid Kit | Zellkulturmedium zur Expansion und Differenzierung humaner Alveolarorganoiden | Ab 183,- | |
| | STEMdiff Pluripotent Stem Cell Differentiation Media | Standardisierte Zellkultur-Kits zur Differenzierung von hPSCs in zahlreiche 3D-Organoid-Modelle | Je nach Kit | |
| Synthecon Houston, Texas (USA) www.synthecon.com Kontakt: Tel. +1 713 741 2582 | Single Use 3D Bioreactor Systems | Keine Sterilisierung vor Gebrauch nötig | Auf Anfrage | |
| | Autoclavable Vessel Culture Systems | 3D-Suspensionskulturen Kompatibel mit verschiedenen Kulturgefäßen | Auf Anfrage | |
| Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: info.labequipment.de@thermofisher.com Tel. 0800 1 536 376 (innerhalb Deutschlands) Tel. +49 6184 90 6000 | OncoPro Tumoroid-Kulturmedium-Kit | Optimierte Formulierung für die Kultur von Tumor-/Krebsorganoiden, die von Patienten stammen Kompatibel mit einer Suspensions- oder Matrix-eingebetteten Methode | 648,- | |
| | OncoPro Tumoroid Zell-Linien | Vollständig charakterisierte, von Patienten stammende Krebsorganoid-Zelllinien aus unterschiedlichen Krebsindikationen Tumoroidlinien wachsen konsistent | Auf Anfrage | |
| | Humane Sphäroid-qualifizierte Hepatozyten | Kryokonservierte menschliche Zellen für die Erzeugung von hepatischen Sphäroiden Längere Haltbarkeit von Zellen in der Kultur | Auf Anfrage | |
| | Kryokonservierte Hepatozyten aus Tieren | Verschiedene Tierarten verfügbar Charakterisiert für allgemeine Aktivitäten mit Phase-I- und Phase-II-Arzneimittelmetabolisierungsenzymen | Auf Anfrage | |
| | Kryokonserviertes Hepatozyten-Rückgewinnungsmedium (CHRM) | CHRM wird zum Auftauen von kryokonservierten humanen Hepatozyten für eine optimale Zellrückgewinnung und -viabilität verwendet | 101,- | |
| | Geltrex LDEV-freie Basalmembran-Matrix mit reduziertem Wachstumsfaktor | Enthält Laminin, Kollagen IV, Entactin und Heparinsulfat-Proteoglykane Konsistente Proteinkonzentration von durchschnittlich 15 mg/ml | Je nach Packungsgröße | |
| | William's E Medium | Kultur von primären Hepatozyten verschiedener Spezies sowie humanen HepaRG-Zellen | s.o. | |
| | Kollagen I, beschichtete Platten | 96-Well-, 24-Well- und 6-Well-Platten Kollagen I aus dem Rattenschwanz | s.o. | |
| | Laminin, Maus-Protein | Isoliert aus dem Engelbreth-Holm-Swarm (EHS)-Sarkom, 0,5–2,0 mg/ml | 437,- | |
| | Kollagen I, Rind | 5 mg/ml | 361,- | |
| | Kollagen I, Rattenschwanz | Gel bildet 3D-Matrix Substrat für die Kultur von Primärzellen, 3 mg/ml | 346,- | |
| | AlgiMatrix 3D-Kultursystem, Mikrotiterplatten | Multizelluläre Tumor-Sphäroid-Assays, Hepatozyten- und Kardiomyozyten-Organogenese oder Co-Kultur-Studien Ohne tierische Bestandteile | Je nach Packungsgröße | |
| | Nunclon Sphera-Schalen, -Platten und -Kolben | Kontinuierliche Sphäroid- und Organoid-Kultur durch zellabweisende Oberfläche Besonders geeignet für die Kultur von Embryoidkörpern aus pluripotenten Stammzellen | s.o. | |
| | Nunc Polycarbonat-Zellkultureinsätze in Multi-Well-Platten | Drei verschiedene Höheneinstellungen für Zellkultureinsätze, Porengrößen 0,4 µm, 3 µm und 8 µm, 12- oder 24-Well | s.o. | |
| | Humanes Plasmaähnliches Medium | HPLM ahmt das Stoffwechselprofil des menschlichen Plasmas nach | s.o. | |
| | Primärzellen | Organoide und sphäroidische 3D-Zellkultur mit Primärzellen | Auf Anfrage | |
| | CytoVista 3D-Zellkultur-Klärungs-/Färbe-Kit | Klärt fluoreszierend markierte 3D-Kulturzellen, für Sphäroide oder Organoiden mit einer Dicke von bis zu 1 mm empfohlen | 572,- | |
| | Viscofan BioEngineering Weinheim www.bio.viscofan.com Kontakt: Tel. +49 6201 86 358 sales@bio.viscofan.com | Fibercoll-Flex-N Bioink | Kit mit neutralisierbarer fibrillärer Kollagen-Biotinte für den 3D-Druck mit Zellen, Härtung nicht notwendig | 415,- |
| | | Fibercoll-Flex-A Bioink | Kit mit saurer fibrillärer Kollagentinte für den 3D-Druck stabiler Modelle als Bioscaffolds, Härtung nicht notwendig | 332,- |
| | | Soluble Collagen, Sterile Kollagenlösung (5 mg/ml, Rind) | Beschichtung von Zellkulturgefäßen, Herstellung von Hydrogelen für 3D-Zellkultur | 335,80 (20 ml) 819,- (100 ml) |
| Collagen Cell Carrier (CCC) Bioscaffold | | Mobiler Zellträger für Zellkultur & Implantatforschung, 50 x 50 mm / 100 x 150 mm Mobiler Zellträger für Zellkultur & Implantatforschung, Durchmesser 88 mm | 67,85 / 328,90 111,55 | |
| Collagen Cell Carrier (CCC) Bioscaffold | | Zellkultivierung in 6-Well Mikrotiterplatte, Durchmesser 34 mm Zellkultivierung in 12-Well Mikrotiterplatte, Durchmesser 21 mm Zellkultivierung in 24-Well Mikrotiterplatte, Durchmesser 14 mm Zellkultivierung in 48-Well Mikrotiterplatte, Durchmesser 10 mm | 118,45 (6 St.) 129,95 (12 St.) 136,85 (24 St.) 142,60 (48 St.) | |



Ich kenne da einen Trick...

Aspiration mit Staubsauger

Im Labor müssen ständig Flüssigkeiten aus Zentrifugenröhrchen oder anderen Gefäßen abgesaugt werden. Mit einem selbst gebauten Aspirationssystem aus dem 3D-Drucker geht das genauso gründlich wie mit weitaus teureren Geräten.

Im Morgengrauen beendet die Putzkolonne ihre Runde durch Labore und Büros. Bis die Experimentierfreudigen wieder eintrudeln, ist sie längst von dannen gezogen. Ihre Staubsauger stehen danach aber zur Verfügung und können zweckentfremdet werden. Nicht zum Fliegenfangen oder Übertönen des Zentrifugenlärms, sondern für seriöse Vorhaben etwa um Überstände von zentrifugierten Proben abzusaugen. Natürlich kann man die auch einfach abgießen – das ist aber nicht besonders gründlich. Sauberer geht es mit der manuellen Pipette. Bei Massenabfertigungen ist das aber eine echte Aschenbrödelarbeit mit programmiertem Daumenschmerz.

Axel Schambachs Team an der Medizinischen Hochschule Hannover verwendet wahlweise Staubsauger, Aquariumpumpe oder konventionelle Laborpumpe, um Flüssigkeiten mit einem selbst hergestellten Aspirationsystem abzusaugen. Für jedes Saugergerät hat seine Mannschaft einen Absaugrüssel sowie die passenden Aufsätze und Anschlüsse parat. Aspirationsysteme für unterschiedliche Pipettenspitzen, Pasteur- oder Multipetten erhält man zwar auch im Laborhandel. Die Preise sind aber recht happig, die Handhabbarkeit mäßig und die Flexibilität dürftig. Teng-Cheong Ha und Michael Morgan aus Schambachs Gruppe machten daher einen Streifzug durch den Heimwerkermarkt und warfen den 3D-Drucker an, um ein vielseitiges Absaugsystem für Flüssigkeiten zu konstruieren, das weniger als 25 Euro kostet (*HardwareX* 17: e00509).

Für Adapter sind maßgeschneiderte Unikate aus dem 3D-Drucker eine bewährte Lösung. Die komplette Saugvorrichtung der Gruppe besteht neben der Vakuumpumpe aus zwei Flaschen, Silikonschläuchen, einem Filter sowie diversen hohlen Plastikteilen, die man benötigt, um die einzelnen Komponenten mit den Silikonschläuchen zu verbinden. Die Flüssigkeit wird mit einer Glaspipette oder Pipettenspitzen aus Plastik abgesaugt, die per Adapter luftdicht mit einem Silikonschlauch verbunden sind. Der Schlauch führt zur einer Flasche, die die abgesaugte Flüssigkeit aufnimmt. Ein weiterer Silikonschlauch verbindet diese Flasche mit einer zweiten und führt von



Hier ist das Aspirationsystem aus dem 3D-Drucker an eine Vakuumpumpe angeschlossen. Mit einem entsprechenden Adapter könnte man es aber auch mit einem Staubsauger verbinden.

Foto: AG Schambach

dieser über einen Filter schließlich zur Pumpe. Das Absaugsystem würde zwar auch ohne die zweite Flasche funktionieren. Doch wenn der Flüssigkeitspegel in der ersten Flasche zu hoch steigt und sie nicht entleert wird, landet die Brühe ohne den Sicherheitscontainer in der Pumpe, respektive im Staubsauger – Pumpe oder Putzfrau würden das sicher verübeln.

Ha, Morgen und Schambach stellen die Druckanleitungen für alle Komponenten in *Hardware X* zur Verfügung. Wer Einzelteile etwas schmaler, dicker oder kürzer haben will, kann die Anleitung für den 3D-Druck entsprechend anpassen. Die meisten Teile bestehen aus Polymilchsäure (PLA), dem Lieblingsmaterial der 3D-Druckgemeinde. Angebracht werden sie per Schraub- oder Schnappmechanismus. Das Herzstück des Hannoveraner Absaugsystems ist die zwischen Schlauchende und Pipettenadapter angeordnete Griffereinheit, die einer Pipette nachempfunden ist. Der von der Pumpe kommende Silikonschlauch wird durch das Griffteil geführt und am Ende mit einem Schraubadapter versehen, in den Einzel- oder Mehrkanal-Aufnahmen für Plastikspitzen geschraubt werden. Unterhalb des Schlauchs ist ein Gestänge für den Spitzenabwurf in den

Handgriff eingelassen, das ähnlich wie bei einer manuellen Pipette per Daumendruck bedient wird. Die Saugleistung lässt sich über einen Knopf auf dem Handgriff regeln, der den Silikonschlauch zusammenquetscht, wenn man auf ihn drückt. Die Auffangflaschen können aus Laborglas oder recyceltem stabilem Plastik gefertigt sein, die Ein- und Ausgänge für die Silikonschläuche bohrt man in die Deckel und versieht sie mit luftdichten Adaptern für die Schläuche.

Wer Flüssigkeiten lieber mit der Pasteurpipette absaugt, setzt dazu eine passende Halterung aus Silikon auf den Handgriff, die mit einer einfachen Gussform aus dem 3D-Drucker hergestellt wird. Mit der sehr detaillierten Bauanleitung sollte dies genauso einfach gelingen wie der Zusammenbau der anderen Komponenten.

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

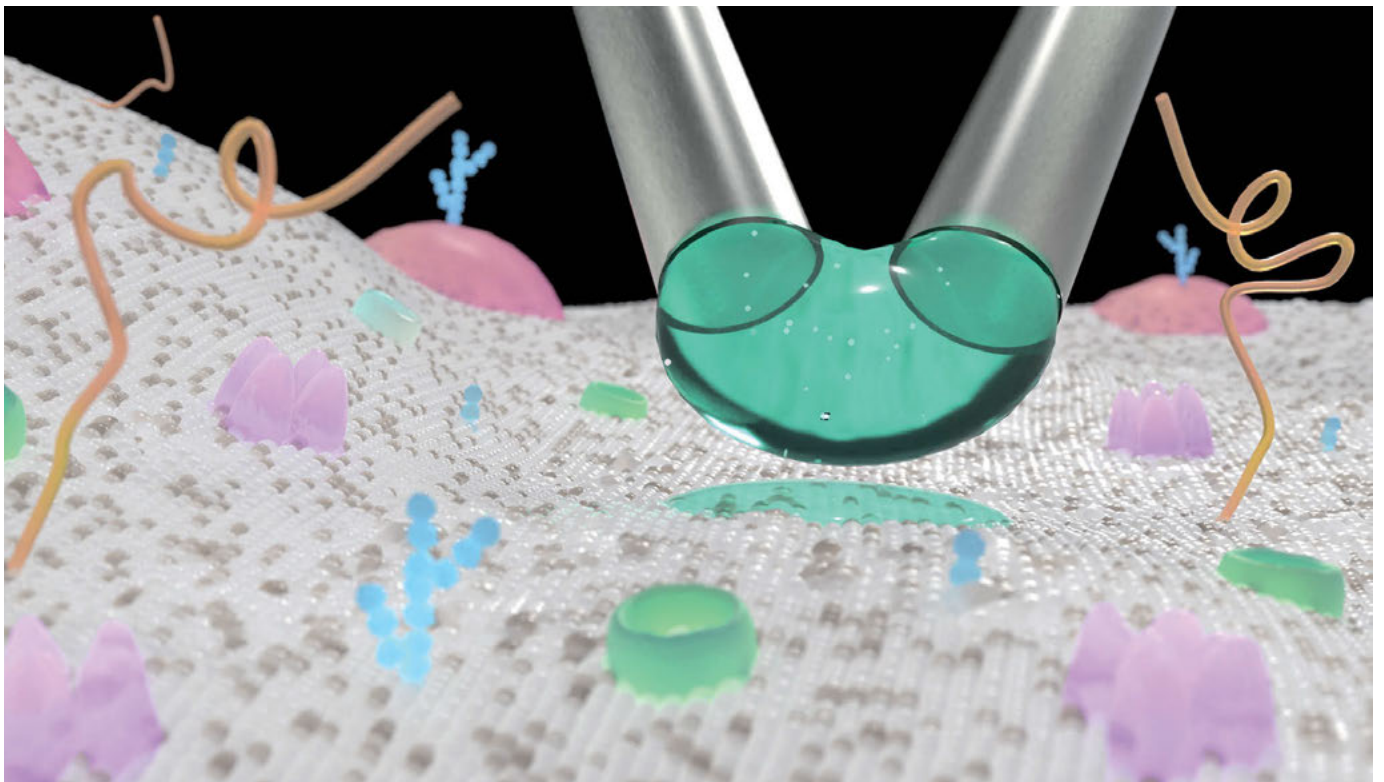
(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)



NEULICH AN DER BENCH (229): MICRO-KISS

Sanfter Pinselstrich oder Todeskuss

Um Substanzen punktgenau auf der Zelloberfläche deponieren zu können, benötigt man nicht viel mehr als zwei geschickt geformte Mikropipetten.



Mit der von Vahid Sandoghders Gruppe am Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin in Erlangen ausgetüftelten μ kiss-Technik können Forschende winzige mit Reagenzien, Farbstoffen oder anderen Nanopartikeln versehene Tropfen auf ausgewählte Regionen der Zelloberfläche absetzen und dort ganz ähnlich wie mit einem Pinselstrich verteilen.

Illustr.: Richard Taylor

Kleiner, genauer, besser – während Forschende vor einigen Jahrzehnten noch kaum eine Chance hatten, Prozesse in einzelnen Zellen im Detail zu verfolgen, gehören konfokale Mikroskopie, *In-situ*-Massenspektrometrie sowie Elektronenmikroskopie heute zu den Standardmethoden biologischer Labore. Auch der Transport einzelner Proteine innerhalb einer Zelle lässt sich mit vielen Verfahren analysieren. Doch wie können Biowissenschaftlerinnen und Biowissenschaftler in einer Einzelzelle untersuchen, wie ein Signal, das zum Beispiel von einem Pathogen, Liganden oder Wirkstoff herrührt, verarbeitet und weitergeleitet wird? Zwar existieren ausgefeilte Technologien, um einzelne Zellen sowie Proteine mikroskopisch zu beobachten, doch die Optionen zur Auslösung eines Signals sind be-

grenzt. Für Letzteres benötigt man eine möglichst einfache Methode, mit der man definierte Substanzmengen in die unmittelbare Nähe einer Zelle befördern oder sogar direkt auf der Zelle ablegen kann.

Zu aufwendig und ungenau

Bisher verwendeten Forschende hierfür beispielsweise die Rasterkraftmikroskopie. Bei dieser wird Material mit einer Nanometerfeinen Nadel auf der Zelloberfläche deponiert oder von ihr entfernt. Andere Ansätze nutzen elektromagnetische Strahlung oder Druck. Via Elektroporation oder Mikroinjektion können auch Substanzen ins Zellinnere übertragen werden. Diese invasiven Techniken sind aber aufwendig und können die Zelle beschädi-

gen. Auch ihre Präzision lässt meist zu wünschen übrig – die zugegebenen Moleküle diffundieren oft unkontrolliert in der Zelle und wirken nicht mehr punktgenau.

Die von Vahid Sandoghders Team am Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin in Erlangen erfundene Micro-Kiss (μ kiss)-Technik umgeht diese Schwierigkeiten (*Nat. Methods* 21: 512-20). Die Forschenden nutzen für μ kiss zwei Mikropipetten mit hauchdünnen Öffnungen. Eine dient als Injektionspipette zum Einleiten von Substanzen, die andere als Vakuumpipette zum Absaugen. Durch die hydrodynamischen Kräfte der entstehenden Strömung formt sich eine Flüssigkeitshülle, mit der sich Moleküle präzise und in exakt definierten Mengen in die unmittelbare Nähe einer Zelle schleusen lassen. „Das ist wie ein Kuss, harm-

los und sanft zu den Zellen“, erklärt Sandogh-dars Doktorandin Cornelia Holler.

Die Idee für μ kiss entstand aus einem spontanen Vorschlag, der eine andere Methode der Gruppe verbessern sollte. Eigentlich wollten Cornelia Holler und ihr Kollege Richard W. Taylor die Proteinverfolgung mit der Interferometrischen Streumikroskopie (iSCAT) optimieren (*Nat. Photonics* 13: 480-87). Dazu mussten sie einzelne Zellrezeptoren mit Goldpartikeln markieren. Die Zeit, bis die Partikel die Zellen nach der Zugabe ins Medium erreicht hatten, war aber viel zu lang. Mit einer einfachen Injektionspipette konnten die zwei das Verfahren zwar beschleunigen. Die Injektion markierte aber beinahe alle Zellen in der näheren Umgebung der anvisierten Zelle und löste eine Alles-oder-Nichts-Reaktion aus. An einem Freitagabend hatten Holler und Taylor den Einfall, zwei Pipetten zu kombinieren: eine zur Injektion, die andere zum Absaugen. Richteten sie die Pipetten entsprechend aus, konnten sie die Zugabe durch hydrodynamische Strömungsbegrenzung so einstellen, dass die Substanzen ohne Streuung ins Zellmedium transportiert wurden.

„Die Pipetten müssen sich nahezu treffen und im richtigen Winkel zueinander positioniert werden“, erklärt Holler. „Das zu optimieren, war ein langwieriger Prozess.“ Das Herumfriemeln hat sich jedoch gelohnt – mit der perfektionierten Methode konnten die Forschenden einzelne Zellen gezielt manipulieren. Die nötigen Kapillaren mit einem inneren Durchmesser von ein bis zwei Mikrometern und einer Spitzenlänge von etwa sechs Millimetern fertigte das Team, zu dem auch Alexandra Schambony und Leonhard Möckl gehörten, mit einem speziellen Mikropipetten-Zieher selbst. Für Kapillaren mit sechs Mikrometern Innendurchmesser verwendeten die Forschenden Standard-Mikropipetten. Anschließend bogen sie die hauchdünn ausgezogenen Kapillaren mithilfe eines CO_2 -Lasers am Übergang zum dickeren Teil der Mikropipette in einem Winkel von 25 Grad, um sie unter dem Objektiv eines Konfokalmikroskops montieren zu können.

Tropfen zwischen Hokey-Sticks

Ähnliche, kommerziell erhältliche Systeme hätten nicht zu dem Konfokalmikroskop der Gruppe mit Wasserimmersions-Objektiv gepasst. „Mit zwei individuellen Pipetten ging das deutlich leichter“, erläutert Holler. Die wie Hockeyschläger an den Enden abgeknickten Mikropipetten richtete das Team in einem Winkel von 35 Grad zueinander aus. Alle Parameter sind perfekt darauf abgestimmt, das aus der Injektions-Kapillare austretende Tröpfchen zu stabilisieren. „Die zwei Mikropipetten wer-

den jeweils einzeln von einem Mikromanipulator gesteuert, der präzise ausgerichtet sein muss. Sonst können die zugegebenen Substanzen ins umliegende Medium diffundieren. Vom Beladen der Mikropipette bis zur Ausrichtung und dem Einstellen des Fokus vergehen etwa drei bis vier Minuten“, beschreibt Holler den Versuchsablauf.

Und wofür kann man die μ kiss-Technik einsetzen? Um zu zeigen, wie präzise das Verfahren ist, deponierte die Gruppe fluoreszierende Partikel so auf einem Objektträger, dass sie die Initialen „MPZPM“ des Max-Planck-Zentrums für Physik und Medizin formten.

Danach ging es an die Arbeit mit Zellen. Das Team verwendete μ kiss zunächst für das sogenannte Fluorescence Recovery After Photobleaching (FRAP), mit dem man die Diffusionsgeschwindigkeiten von individuellen Teilchen in Membranen misst. Bei FRAP wird eine Fluoreszenz-gelabelte Membran in ausgewählten Arealen mit einem Laserstrahl gebleicht. Anschließend beobachtet man, wie lange es dauert, bis das Fluoreszenzsignal wieder auftaucht, weil fluoreszierende Moleküle zur gebleichten Stelle der Membran diffundieren. Das Erlanger Team untersuchte mit FRAP die Diffusion des Membranlipids GM1 in einer synthetischen Membran. Dazu labelte es GM1 mithilfe der μ kiss-Technik mit einem Fluoreszenzfarbstoff.

Manipuliertes Zytoskelett

In einem weiteren Experiment setzten die Forschenden mit μ kiss die antagonistische Substanz Demecolcin an der Zellmembran frei, die das feine Netzwerk aus Mikrotubuli in Zellen aufbricht. Stoppten sie die Zugabe von Demecolcin, bildete sich das Zytoskelett nach wenigen Minuten wieder neu.

Danach analysierte die Gruppe mit der Methode den zeitkritischen Schritt bei der Rezeptorbindung und die darauffolgende Signalaktivierung. Als Beispiel wählte sie die Interaktion von Clathrin-Molekülen mit Transferrin-Rezeptoren. Holler und Co. trugen das markierte Transferrin mit μ kiss so präzise auf, dass sie das Experiment in verschiedenen Zielregionen der gleichen Zelle und sogar mehrfach in der identischen Region wiederholen konnten – durch die kurzen Zeitfenster wurden die Rezeptoren nicht gesättigt.

In einem multizellulären Modell beobachteten die Forschenden mit der Technik schließlich den Effekt des Toxins Latrunculin A auf Aktinfilamente. „Die anvisierte Zelle zog sich wie ein Spinnennetz zusammen und man konnte sehen, wie ein gewisser Zug auf die Nachbarzellen wirkte. Die umliegenden Zellen schienen weiterhin gesund und lebensfähig zu bleiben – im Gegensatz zum Target“,

schildert Holler die Auswirkungen des „Todeskusses“ auf die Zelle.

Noch etwas Luft nach oben

μ kiss-Experimente sind einfach umzusetzen und kostengünstig. Zudem ist die Methode mit der konventionellen Probenvorbereitung an einer offenen Zellkulturschale kompatibel und sollte in den meisten biologischen Laboren einfach zu etablieren sein. Dennoch ist noch Raum für Verbesserungen: „Der nächste Schritt ist natürlich, dass man beide Kanäle in einer Pipette verankert, um den Ausrichtungsprozess zu vereinfachen“, verrät Holler. Der erste Ansatz in diese Richtung ist die Verknüpfung der beiden Mikromanipulatoren, sodass beide Pipetten nach der initialen Ausrichtung gemeinsam steuerbar sind. Längerfristig will die Gruppe versuchen, die beiden Kapillaren im richtigen Winkel aneinander zu fixieren.

Da die Methode sowohl innerhalb als auch außerhalb des Instituts auf reges Interesse stieß, plant das Team sie zu kommerzialisieren. Holler und Co. wollen Prototypen entwickeln, die Kollaborationspartner testen sollen, um möglichst viele Anwendungen abzudecken. Die Erlanger haben schon eine Liste mit interessierten Forschenden zusammengetragen, die μ kiss einsetzen möchten, sind aber jederzeit auch für weitere Anfragen offen. „Wir profitieren davon, wenn Leute unser System für verschiedenste Anwendungen nutzen und neuartige Forschung damit betreiben“, betont Holler und führt weiter aus: „Gerade in der quantitativen Virologie könnte man die Entwicklung noch vorantreiben, um beispielsweise nachzuverfolgen, wie ein Viruspartikel eine Zelle infiziert und wie sich die Infektion von dort aus weiter in umliegenden Zellen ausbreitet.“

Bisher ist μ kiss noch nicht für S2-Labore geeignet, weshalb die Gruppe das Verfahren noch nicht mit infektiösen Viren getestet hat. Auch medizinische Anwendungen wären denkbar, meint Holler: „Eine Möglichkeit wäre, Medikamente lokal auf einzelne Zellen zu geben, was beispielsweise bei der Behandlung komplexer Krankheiten interessant sein könnte.“

μ kiss eröffnet neue Wege, um kleine Moleküle in der unmittelbaren Umgebung einzelner lebender Zellen freizusetzen. Ein bisschen erinnert das Verfahren an das Malen eines Bildes, die Gruppe bezeichnet die Mikropipetten daher auch als Pinsel: „Man kann sich die Technik so vorstellen, dass die Zelle eine Leinwand ist, auf die man mit einem Pinsel Farbe aufbringt“, veranschaulicht Holler.

Julia Hansen

Kongresse, Tagungen, Symposia

1.5.–3.5. Online

Keystone Symposium: AI in Biomedicine | *Info: www.kestonesymposia.org/conferences/conference-listing*

2.5.–4.5. Berlin

9th European Synapse Meeting | *Info: www.esm-berlin2024.com*

5.5.–7.5. Grainau

Internationales Symposium zur Translationsforschung im Bereich der Virushepatitis | *Info: www.dfg.de/de/aktuelles/neuigkeiten-themen/info-wissenschaft/2024/ifw-24-22*

6.5.–7.5. Berlin/Online

35th VH Yeast Conference – Yeast, Sour Dough, Enzymes: Baking with? | *Info: <https://35-vhyc-2024.konferenz-hub.de>*

6.5.–8.5. Drübeck (Harz)

From Model to Cellular Membranes – International Membrane Biophysics Meeting 2024 | *Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/dgfb-membrane-biophysics-meeting-druebeck-2024.html*

6.5.–8.5. Regensburg

Himmelfahrtstagung on Bioprocess Engineering 2024: Novel Strategies and Technologies for Sustainable Bioprocesses and Bioproducts | *Info: <https://dechema.de/en/BioPro24.html>*

8.5.–10.5. Berlin

4. Gemeinsamer Kongress der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) und der DGBP (Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie) | *Info: www.dgpb.de*

8.5.–10.5. Homburg

Gemeinsames internationales Symposium „Vitamin D zur Prävention und Therapie“ und „Biologische Effekte des Lichts“ | *Info: www.dfg.de/de/aktuelles/neuigkeiten-themen/info-wissenschaft/2024/ifw-24-22*

13.5. Online

Bayer's Expert Mondays 2024: Cell and Gene Regulatory Jungle in the EU and US | *Info: <https://go.inpart.io/bayers-expert-mondays-2024>*

13.5.–14.5. Frankfurt/M.

Hirnforschung und große Sprachmodelle – ein Quantensprung? Symposium der Leopoldina & des Max-Planck-Instituts f. Hirnforschung | *Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3148*

13.5.–14.5. Halle (Saale)

9th Leibniz Plant Biochemistry Symposium – Plant Metabolites and Signaling | *Info: www.ipb-halle.de/en/research/symposia-and-colloquia*

13.5.–14.5. Online

3rd International Akademie Fresenius Conference on Regulatory Toxicology of Active Substances in Plant Protection Products | *Info: www.akademie-fresenius.com/events*

13.5.–15.5. Leipzig

9th International Conference on Systems Biology of Mammalian Cells – Translating Systems Medicine into the Clinics | *Info: www.lisym-cancer.org*

14.5.–17.5. Heidelberg/Online

EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Phase Separation | *Info: www.embl.org/events*

15.5.–17.5. Online

YOUMARES 14 – Conference for Young Marine Researchers | *Info: <https://youmares.org>*

15.5.–17.5. Mainz

21st CIMT Annual Meeting – Europe's Cancer Immunotherapy Meeting | *Info: www.meeting.cimt.eu*

18.5. Weltweit

7th International "Fascination of Plants Day" – European Plant Science Organisation (EPSO) | *Info: <https://plantday18may.org>*

18.5.–24.5. Les Diablerets

Gordon Research Seminar and Conference on Single-Cell Genomics: Empowering Biology and Medicine with Single-Cell and Spatial Omics | *Info: www.grc.org/single-cell-genomics-conference/2024*

21.5.–23.5. Heidelberg/Online

EMBL Conference: BioMalPar XX – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | *Info: www.embl.org/events*

21.5.–23.5. Bad Herrenalb

23. Transporter- and Barrier-Days 2024 | *Info: <https://sites.google.com/site/transportertage>*

21.5.–24.5. Köln

TMS-CFFR Foraminifera Spring Meeting 2024 | *Info: <https://foram-spring24.uni-koeln.de>*

22.5. Berlin

Europäische Forschungszusammenarbeit in einem sich wandelnden geopolitischen Umfeld: Wie offen können wir sein? Öffentliches ALLEA-Symposium | *Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3142*

22.5. Marburg

Microbes 4 Climate: From Greenhouse Gases to Products – 11th Annual Symposium of the Center of Synthetic Microbiology | *Info: www.uni-marburg.de/synmikro*

22.5.–24.5. Münster

CRC 1348 Meeting: Molecular Mechanisms of Membrane Organization | *Info: <https://crc1348.ycode.site>*

23.5. Wien (AT)

4th APPN Meeting (Austrian Plant Phenotyping Network) | *Info: <https://appn.at/events/4thappn>*

23.5.–24.5. Berlin

12th Brain Tumor Meeting | *Info: www.braintumor-berlin.de*

26.5. Online

5th World Congress On Infectious Diseases and Antibiotics | *Info: www.infectiousdiseasescongress.com*

26.5.–30.5. Berlin

17th International Congress on Toxoplasmosis | *Info: <https://toxocongress2024.org>*

27.5.–28.5. Saarbrücken

Functional Epigenomics Conference | *Info: <https://icb.uni-saarland.de>*

1.6.–4.6. Berlin/Online

The European Human Genetics Conference – ESHG 2024 | *Info: <https://2024.eshg.org>*

1.6.–7.6. Les Diablerets (CH)

Gordon Research Seminar and Conference on Systems Aging | *Info: www.grc.org/systems-aging-conference/2024*

1.6.–7.6. Les Diablerets

Gordon Research Seminar and Conference on Nasopharyngeal Carcinoma: Elucidating Pathogenic Mechanisms and Developing Novel Therapeutics | *Info: www.grc.org/nasopharyngeal-carcinoma-conference/2024*

2.6.–5.6. Würzburg

7th Joint Microbiology & Infection Conference of the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM) and the Association of General and Applied Microbiology (VAAM) | *Info: <https://dghm-vaam.de>*

3.6. Ulm

Young One Health Forum 2024 | *Info: www.zoonosen.net/young-one-health-forum-2024*

3.6.–7.6. Puchberg (AT)

29th European Meeting for PhD students in Evolutionary Biology (EMPSEB29) – A Conference by PhD Students for PhD Students | *Info: <https://empseb29.pages.ist.ac.at>*



Termine 2024

7.5.2024, 20:00 Uhr: Bremen
(Kulturzentrum Schlachthof)

8.5.2024, 20:00 Uhr: Berlin
(Zeiss-Großplanetarium)

14.5. 2024, 20:30 Uhr: Hamburg
(Uebel & Gefährlich)

19.5.2024, 19:00 Uhr: Oldenburg
(Aula der Universität)

4.6.2024., 20:30 Uhr: Köln
(Gebäude 9)

6.6. 2024, 20:00 Uhr: Hamburg
(Laeiszhalle)

19.6.2024, 20:00 Uhr: Berlin
(Zeiss-Großplanetarium)

10.7.2024, 20:00 Uhr: Berlin
(Zeiss-Großplanetarium)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

4.6.–6.6. Rüdeshcim
AI in Chemistry and Biology: Evolution or Revolution? – Beilstein Bozen Symposium | *Info: www.beilstein-institut.de/en/symposia/bozen*

5.6.–7.6. Rostock/Warnemünde
7th International Symposium Interface Biology of Implants (IBI) | *Info: <https://ibi-symposium.org>*

5.6.–8.6. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Microtubules – From Atoms to Complex Systems | *Info: www.embl.org/events*

6.6.–7.6. Berlin
Lysosomes and Autophagy – 2nd Symposium of the Research Unit FOR2625 (Mechanisms of Lysosomal Homeostasis) | *Info: <https://lysosomes2024.de>*

9.6.–13.6. Ascona (CH)
New Approaches to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria, 2nd Edition | *Info: www.biozentrum.unibas.ch/events/conferences-symposia/nacarb2024*

9.6.–24.6. Les Diablerets
Gordon Research Conference on Marine Microbes: Linking Genes, Rates and Biogeochemistry in Marine Microbiology | *Info: www.grc.org/marine-microbes-conference/2024*

10.6.–11.6. Berlin
Symposium on Aquatic Toxins – German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) | *Info: www.bfr-akademie.de/english/aquatic-toxins-2024.html*

10.6.–14.6. Frankfurt/M.
Achema 2024 – Inspiring Sustainable Connections | *Info: www.chema.de*

12.6.–15.6. Düsseldorf
6th International AHR (Aryl Hydrocarbon Receptor) Meeting: Research – Prevention – Therapy | *Info: <https://ahr-2024.de>*

15.6.–21.6. Les Diablerets
Gordon Research Conference on Bio-inspired Materials: Using Nature's Design Principles to Create Functional Artificial Materials | *Info: www.grc.org/bioinspired-materials-conference/2024*

17.6.–20.6. Halle (Saale)
Plant Science Student Conference – PSSC 2024 | *Info: <https://kiranraj62.wixsite.com/pssc-2024-ipb>*

18.6.–21.6. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Innate Immunity in Host-pathogen Interactions | *Info: www.embl.org/events*

19.6.–21.6. Magdeburg/Online
6th FAM (Functional Architecture of Memory) Conference 2024 | *Info: www.lin-magdeburg.org/research/conferences/6th-fam-conference-2024*

22.6.–25.6. Hamburg
41st Blankenese Conference: Synaptopathies – Molecular Mechanisms of Brain Disease | *Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences*

23.6.–28.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference on Intrinsically Disordered Proteins – Biophysics and Biology of Intrinsically Disordered Proteins | *Info: www.grc.org/intrinsically-disordered-proteins-conference/2024*

24.6.–28.6. Ascona (CH)
Conference on Selective Transport Control in Biological and Biomimetic Nanopores | *Info: www.biozentrum.unibas.ch/de/events/conferences-symposia/nanopore24*

25.6.–29.6. Wien (AT)
FENS Forum 2024 – Annual Meeting of the Federation of European Neuroscience Societies (FENS) – In Partnership with the Austrian Neuroscience Association and the Hungarian Neuroscience Society | *Info: www.fens.org/meetings/fens-forum/upcoming-fens-forums*

26.6.–27.6. Basel (CH)
Future Labs Live: Digital. Automated. Connected | *Info: www.terrapinn.com/conference/future-labs-live*

27.6. Frankfurt/M.
ScieCon Frankfurt 2024 – Die Life Sciences Karrieremesse der bts (Life Sciences Studierendeninitiative) | *Info: <https://bts-sciecon.de/messe-frankfurt>*

Workshops

3.5.–6.5. Düsseldorf
EMBO Workshop: Intercepting Childhood Blood Cancer – From Single Cells To Malignant Clones | *Info: www.embo.org/events*

8.5. Online
Basics of the Nagoya Protocol: From Policy to Practice | *Info: <https://dechema-dfi.de/>*

13.5. Hannover
Spring School 2024 – (Miss)Erfolge in der One Health Forschung | *Info: www.zoonosen.net*

13.5.–17.5. Dresden
International Workshop: Chemotaxis – From Basic Physics to Biology | *Info: www.pks.mpg.de/chemt24*

24.5.–26.5. Berlin
Mechanisms of Ion Transport: Basic and Applied – Cellular Biophysics Workshop | *Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/cellular-biophysics-workshop-2024.html*

26.5.–30.5. Ascona (CH)
11th International Ascona Workshop on Cardiomyocyte Biology – Cardioascona 2024 | *Info: <https://cardioascona.com>*

6.6.–5.6. Dresden
Workshop on Computational Models in Biology and Medicine | *Info: www.biometrische-gesellschaft.de/termine*

12.6.–14.6. Fraueninsel/Chiemsee
Translational Immunology Schools (TIS) | *Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school>*

13.6.–15.6. Davos (CH)
Summer School on Genetic Epidemiology | *Info: <https://cardio-care.ch/training>*

17.6.–20.6. Caux (CH)
EMBO Workshop: Dynamic Kinetochore | *Info: www.embo.org/events*

INTERNATIONAL SYMPOSIUM **CRC 1507**

NEW HORIZONS IN MEMBRANE BIOLOGY
October 9 – 11, 2024
Goethe University Frankfurt, Otto Stern Center

INVITED SPEAKERS

| | |
|--|--|
| Marc Baldus <small>UTRECHT</small> | Francesca Marassi <small>MILWAUKEE</small> |
| Marek Basler <small>BASEL</small> | Simon Newstead <small>OXFORD</small> |
| Lynette Cegelski <small>STANFORD</small> | Crina Nimigean <small>NEW YORK</small> |
| David Drew <small>STOCKHOLM</small> | Stephan Pless <small>COPENHAGEN</small> |
| Sebastian Hiller <small>BASEL</small> | Sheena Radford <small>LEEDS</small> |
| Judy Hirst <small>CAMBRIDGE</small> | Carol Robinson <small>OXFORD</small> |
| André Hoelz <small>PASADENA</small> | Natividad Ruiz <small>COLUMBUS</small> |
| Ville Kaila <small>STOCKHOLM</small> | Jan Schuller <small>MARBURG</small> |
| Gülsün Elif Karagöz <small>VIENNA</small> | Alexander Sobolevsky <small>NEW YORK</small> |
| Alexej Kedrov <small>DÜSSELDORF</small> | Michael Stephen Trent <small>ATHENS</small> |
| Ilya Levental <small>CHARLOTTESVILLE</small> | Francesca Vallese <small>NEW YORK</small> |
| Filippo Mancia <small>NEW YORK</small> | Markus Weingarth <small>UTRECHT</small> |

REGISTRATION & SUBMISSION OF ABSTRACTS
March 20 – May 31, 2024
www.sfb1507.de

ORGANIZERS
Amparo Acker-Palmer
Clemens Glaubitz
Inga Hänelt
Mike Heilemann
Gerhard Hummer
Bonnie Murphy
Robert Tampé

Selected Short Presentations • Poster Presentations • Poster Flash Talks

CONTACT
Katrin Rettig • rettig@em.uni-frankfurt.de

Registration

DFG, COMPTON UNIVERSITY, ANA, UNIVERSITÄT ANA, UNIVERSITÄT BAYREUTH, UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN, UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN, UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

2.5. Online

Lab-Academy-Crashkurs: Proteine |
Info: www.lab-academy.de

13.5.–17.5. Altomünster

Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Proteine – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

14.5.–15.5. Berlin

Akademie Gläsernes Labor: Auswertung und Analyse von Proteinen mit Western Blot | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

1.6.–31.8. Online

Springer-Grundlagenkurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15 h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/

BIOTECHNOLOGIE

1.6.–31.8. Online

Springer-Zertifikatskurs: Molekulare Biotechnologie (3 Monate/10-15 h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.7.–30.9. Online

Springer-Zertifikatskurs: Biomedizin (3 Monate/10-15 h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.7.–30.9. Online

Springer-Zertifikatskurs: Industrielle Biotechnologie (3 Monate/10-15 h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

6.5. Online

Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Flüssigkeitschromatographie – Basiswissen HPLC |
Info: www.klinkner.de/Schulung

7.5. Online

Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Flüssigkeitschromatographie – Aufbauwissen HPLC |
Info: www.klinkner.de/Schulung

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

10.6. München/Online

LifeScience-Akademie: Grundlagen der Massenspektrometrie |
Info: www.lifescience-akademie.de

11.6. München/Online

LifeScience-Akademie: Interpretation von Massenspektren |
Info: www.lifescience-akademie.de

8.7.–11.7. Coburg

GDCh-Kurs: Einführung in die HPLC – Basiskurs mit Experimenten |
Info: <http://gdch.academy/c/309>

IMMUNOLOGIE

10.6. Online

Lab-Academy-Crashkurs: Therapeutische Antikörper | Info: www.lab-academy.de/termine.html

11.6.–12.6. Online

Lab-Academy-Kurs: Tumorigenologie | Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

1.5. Online

EMBL-EBI Webinar: Harmony in Diversity – Exploring the Rich Microbiomes of South American Wildlife |
Info: www.embl.org/events

6.5.–8.5. Berlin

EcSeq-Kurs: Single-Cell RNA-Seq Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com

8.5. Online

EMBL-EBI Webinar: Wine Yeasts as a Model System in Community Ecology | Info: www.embl.org/events

8.5.–10.5. Online

EMBL-EBI Virtual Course: Bioinformatics Resources for Protein Biology |
Info: www.embl.org/events

26.5.–31.5. Heidelberg

EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | Info: www.embl.org

27.5.–29.5. Online

EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow |
Info: www.ecseq.com

BASEL

Freitag, 17. Mai 2024, 11:15 Uhr

Seminar, „Discoveries in Life Sciences“,
Biozentrum, Spitalstr. 41, Raum U1.131

Michael T. Laub (MIT, Cambridge, USA): New Players in the Molecular Arms Race Between Bacteria and Phages



Bakterien und Bakteriophagen liefern sich seit Äonen eine verbissene koevolutionäre Schlacht. Um sich vor Phagen zu schützen, entwickelten Bakterien ausgeklügelte Schutzmechanismen, zu denen auch das CRISPR-System oder Restriktionsenzyme zählen. Offensichtlich existieren in Bakterien aber noch viele weitere Bollwerke gegen Phagen. Wie man diesen auf die Spur kommt und warum sie der Immunabwehr in Säugerzellen verblüffend ähnlich sind, erklärt **Michael T. Laub** am 17. Mai in Basel.

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

IN SILICO

3.6.–7.6. Online

EMBL-EBI Virtual Course: Systems Biology – From Large Datasets to Biological Insight |
Info: www.embl.org/events

9.6.–15.6. Heidelberg

EMBO Practical Course: C. elegans – From Genome Editing to Imaging |
Info: www.embo.org/events

10.6.–14.6. Berlin

8th NGS Data Analysis Berlin Summer School 2024 |
Info: www.ecseq.com

KARRIERE

17.5. Online

DHV-Online-Seminar: Juniorprofessur und Tenure-Track-Proffessur kompakt – Rechte, Pflichten und Perspektiven |
Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

27.5. Online

DHV-Online-Seminar: Erfolgreiche Besoldungsverhandlungen und Besoldungsoptimierungen in „W“ |
Info: www.dhvseminare.de

4.6. Online

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

KARRIERE

24.6. Online

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

8.7. Online

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

8.7.–9.7. Bonn

DHV-Workshop: Führung in der Wissenschaft – Grundlagen-Workshop für (Nachwuchs-)Führungskräfte | Info: www.dhvseminare.de

10.7. Online

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

23.7. Online

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

8.8. Online

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

14.8. Online

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

KARRIERE

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

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

27.8. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen |
 Info: www.dhvseminare.de

LABOR-MANAGEMENT

14.5.–17.5. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

22.5.–24.5. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

3.6.–6.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Scientists in the Americas |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

4.6.–6.6. Essen
Springer Campus: Führungstraining – Vom Mitarbeiter zum Laborleiter |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

4.6.–7.6. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

12.6.–13.6. Hamburg
Geniu Seminar: Lean Management im Labor | Info: www.geniu.com/de/event/lean-management-im-labor-2024-06

12.6.–14.6. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

LABOR-MANAGEMENT

18.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

18.6.–19.6. Essen
Springer Campus: Führungstraining für Laborleiter |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

9.7.–12.7. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

16.7.–18.7. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

24.7.–26.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

28.8.–30.8. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Women Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

MIKROBIOLOGIE

15.5.–16.5. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle | Info: www.lab-academy.de/termine.html

MIKROSKOPIE

12.5.–17.5. Heidelberg/Online
EMBL Course: Advanced Fluorescence Imaging Techniques |
 Info: www.embl.org/events

8.7.–13.7. Heidelberg
Leica/EMBL Practical Course: Time Resolved STED Nanoscopy in Life Sciences | Info: www.embl.org/events

18.8.–26.8. Heidelberg
EMBL Practical Course: Advances in Cryo-electron Microscopy and 3D Image Processing |
 Info: www.embl.org/events

MOLEKULARBIOLOGIE

3.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Crashkurs Molekularbiologie I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

4.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Crashkurs Molekularbiologie II – Methoden | Info: www.lab-academy.de

24.6.–28.6. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Cancer Genomics and Transcriptomics |
 Info: www.embl.org/events

PCR

6.5.–7.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: RealTime PCR und Digital PCR |
 Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr

10.6.–14.6. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Fachkraft PCR-Analytik – Präsenzkurs mit Laborpraxis |
 Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

2.5.–3.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Einführung in die Zellkultur | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

6.5.–7.5. Altomünster
Lab-Academy-Präsenzkurs: Viraler Gentransfer |
 Info: www.lab-academy.de

4.6.–5.6. Altomünster
Lab-Academy-Kurs Zellkultur: Qualitätssicherung und Troubleshooting Präsenzkurs mit Laborpraxis |
 Info: www.lab-academy.de

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

ZELLEN UND GEWEBE

5.6.–7.6. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Primärzellkultur – Präsenzkurs mit Laborpraxis |
 Info: www.lab-academy.de

6.6.–27.6. Online
Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz Zellkultur (4 Tage, immer donnerstags) | Info: www.lab-academy.de

SONSTIGES

1.6.–31.8. Online
Springer-Grundlagenkurs: Organische Chemie und Labormethoden (3 Monate/10-15 h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.6.–31.8. Online
Springer-Grundlagenkurs: Pflanzenphysiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15 h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.6.–31.8. Online
Springer-Grundlagenkurs: Tierphysiologie 1 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15 h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.6.–31.8. Online
Springer-Grundlagenkurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15 h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

12.6. Online
Klinkner-Seminar: Laborkonzepte der Zukunft | Info: www.klinkner.de

13.6. Online
Klinkner-Seminar: Labore planen, bauen und einrichten |
 Info: www.klinkner.de/Schulung

Stellenanzeigen



Research Group Co-Leader Diagnostics

You are motivated to co-lead a dynamic and multidisciplinary team of researchers and to provide new impetus for future-oriented scientific projects in diagnostics?



Join our team as research group co-leader diagnostics in Leipzig.
www.izi.fraunhofer.de/de/jobs-karriere

Change starts with us.



We offer training in:

- Neurobiology
- Genome Regulation
- Multicellular Systems

At the Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel, Switzerland, we explore the fundamental mechanisms of health and disease.

Our **International PhD & MD-PhD programs** provide students with fully funded fellowships and a solid training for a successful career in science.

We are now accepting applications from highly qualified candidates of all nationalities.

To apply, scan the QR code or visit: www.fmi.ch/phd



Apply by: May 1, 2024

Next call opens: September 2024



Affiliated Institute of the University of Basel
 Affiliated with Novartis Biomedical Research

ANZEIGEN IM SERVICETEIL

(Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

Formate und Preise

| Breite x Höhe in mm | s/w | farbig |
|-------------------------------------|-----------|-----------|
| 1/1 Seite (185 x 260) | € 2.450,- | € 2.990,- |
| 1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130) | € 1.290,- | € 1.690,- |
| 1/3 Seite (90 x 195) | € 1.030,- | € 1.390,- |
| 1/4 Seite (90 x 130) | € 799,- | € 899,- |
| 1/8 Seite (90 x 65) | € 549,- | € 649,- |

| Millimeterpreis (ab 65 mm Höhe) | s/w | farbig |
|---------------------------------|---------|---------|
| 90 mm breit | € 8,50 | € 10,00 |
| 185 mm breit | € 17,00 | € 20,00 |

Alle Preise zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer. 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.

Anzeigenschlusstermin der nächsten Ausgabe:

Ausgabe 5-2024 (erscheint am 27.05.2024) **10.05.2024**

Im Serviceteil gilt ein flexibler Anzeigenschluss, Stellenanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's schnell gehen soll: Rufen Sie einfach an (+49 761 292 5885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

Online-Stellenmarkt



Auch auf unserem Online-Stellenmarkt können Sie gestaltete Anzeigen aufgeben. Schicken Sie uns einfach eine PDF- oder eine HTML-Datei.

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 799,-/Monat *

Platzierung und Rotation auf den ersten sechs Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 6 Premium-Anzeigen gleichzeitig.

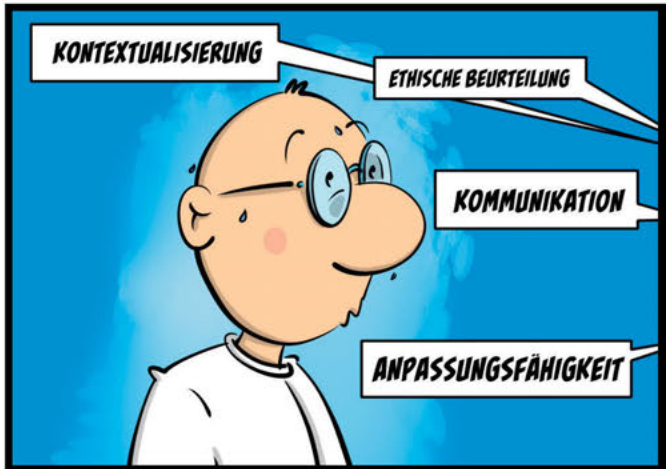
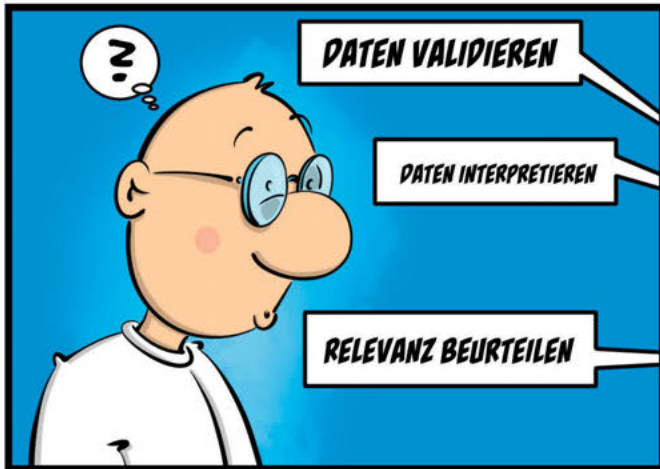
Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 549,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 200 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de. Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Noch Fragen? Tel. +49 761 292 5885 oder E-Mail: stellen@laborjournal.de

* Bitte vor Beauftragung anfragen, ob ein Premium-Platz frei ist.



Feiern Sie mit uns



50 Jahre Begeisterung für Wissenschaft

Vor 50 Jahren von Wissenschaftlern für Wissenschaftler gegründet, legt NEB großen Wert auf die Förderung der Wissenschaft, Nachhaltigkeit und gesellschaftliche Verantwortung.

Mit der Entwicklung qualitativ hochwertiger und innovativer Produkte sind wir bei NEB stets voller Begeisterung, Ihre Forschung zu fördern und die Wissenschaft von morgen mit Ihnen zu gestalten.

Um Ihnen für Ihr anhaltendes Vertrauen zu danken, möchten wir Sie einladen, mit uns das 50-jährige Jubiläum zu feiern.



Halten Sie Ausschau nach einem goldenen Glücksticket und gewinnen Sie eine inspirierende Reise in die USA, zum Hauptsitz von New England Biolabs.



Bewerben Sie sich für die Passion in Science Awards und werden Sie mit etwas Glück zur Verleihungszeremonie auf den NEB Campus eingeladen.



Besuchen Sie uns auf einer Station der NEB Welttournee für einen wissenschaftlichen Austausch, um neue Produkte kennenzulernen und Testmuster zu erhalten.



Profitieren Sie von den exklusiven Preisaktionen, die wir Ihnen anlässlich unseres Firmenjubiläums bieten.



Alle Informationen zum 50-jährigen Firmenjubiläum und den Aktivitäten finden Sie unter:
www.neb-online.de/NEB-50-Jahre