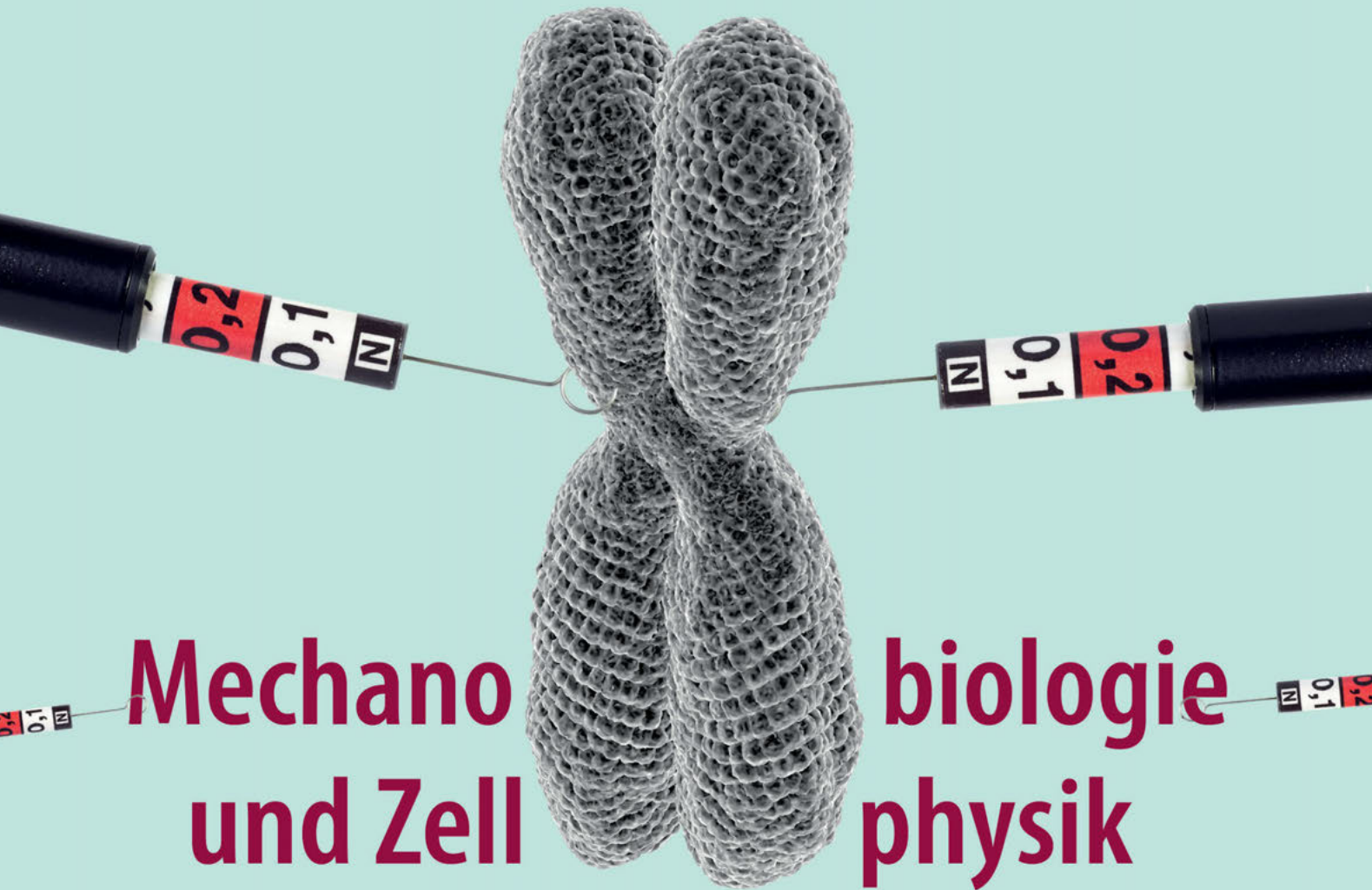


LABOR JOURNAL

Service-Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 11-2017

Special



**Mechano
und Zell**

**biologie
physik**

POLLENJÄGER
Allergenen
auf der Fährte

PFLANZENPATENTE
Züchter
gegen Konzerne

IMPACT-PUNKTE
Absurditäten der
Mediziner-Habil

Antibodies rooted in science.
Jetzt direkt von den
CST-Wissenschaftlern,
die sie entwickelt haben!



CST direkt in
Deutschland und
Österreich.



Rooted in Science.
Grounded in Reproducibility.SM
Erfahren Sie mehr: www.cellsignal.com/direkt





Neulich in der Redaktion...

Da war sie wieder, die Frage: „Wie findet ihr eigentlich eure Themen?“ Leser stellen sie in schöner Regelmäßigkeit, freie Mitarbeiter und Praktikanten sowieso.

„Puh, da gibt es viele verschiedene Wege“, antwortete unser Chefredakteur. „Kommt beispielsweise auch darauf an, um welche Rubrik es sich handelt.“

Eben. So lassen sich etwa Journal Club-Themen am einfachsten in den Pressemitteilungen der Forschungsinstitute oder Zeitschriften aufspüren. Öfter allerdings screenen wir auch eigenhändig die gängigen Literatur-Datenbanken nach frisch veröffentlichten Papern – und versuchen aus Titeln und Abstracts selbst „herauszulesen“, welche Werke samt ihrer Autoren besonders Spannendes zu bieten haben.

Bei anderen Rubriken dagegen liegt es ziemlich auf der Hand, auf welche Weise sie ihre Inhalte bekommen: Nachrichten, Buchbesprechungen, Specials, Publikationsvergleich, ... Und unsere Kolumnen-Schreiber suchen sich ihre Themen sowieso selbst – meist im Fundus ihrer eigenen Erlebnisse oder des eigenen Umfelds.

„Ja ja, schon klar“, meinte der Anrufer. „Ich meine aber vielmehr die kritischen und kon-

troversen Themen. Das, was bei euch meist als etwas längerer Artikel im »Hintergrund« oder auch mal in der »Wirtschaft« erscheint.“

Tja, auch die finden wir manchmal auf solch „unromantische“ Weise – etwa über öffentlich verfasste Meldungen, Stellungnahmen oder Positionspapiere. Aber nur manchmal. Und meistens resultieren daraus dann auch nicht genau die Art Artikel, die der Anrufer wohl im Sinn hatte.

„Die unserer Meinung nach spannendsten Artikel, für die wir oftmals auch die meisten Reaktionen bekommen, entstehen in aller Regel dadurch, dass uns jemand kontaktiert und erzählt, was ihm gerade ganz besonders unter den Nägeln brennt“, fasste der Chefredakteur zusammen, was er im Gegensatz dazu unter der „romantischen“ Weise versteht, zu Artikelthemen zu kommen.

Zuletzt lief das wieder ganz gut, dachte der Chefredakteur daraufhin. In den beiden Heften nach dem Sommer hatten wir gleich einige Themen, die uns entsprechend empörte, genervte oder besorgte Leser direkt zugezogen hatten: die Verschleppung der Tierversuchsanträge in Thüringen (LJ 9/2017: 14-17), die mehr als ungewisse Zukunft des TA-Berufs (LJ 10/2017: 14-16), oder der Streit um die

Wirksamkeit von Stammzelltherapien bei der Herzmuskel-Regeneration nach einem Infarkt (LJ 10/2017: 18-21).

Auch in diesem Heft haben wir wieder solch ein „romantisches“ Thema: Die absurde Art und Weise, mit der die hiesigen Medizinischen Fakultäten den Journal Impact-Faktor für ihre Habilitationsordnungen rekrutieren. Ein konsternierter Leser stellte selbst die entsprechende „Tabelle der Absurditäten“ zusammen – und schickte sie uns mit dem Auftrag: „Jetzt schreiben Sie dazu einen guten Text – und ich bin sicher, das Ganze wird für ziemliches Aufsehen sorgen.“

Gesagt, getan (S. 16 ff.). Wir sind gespannt!

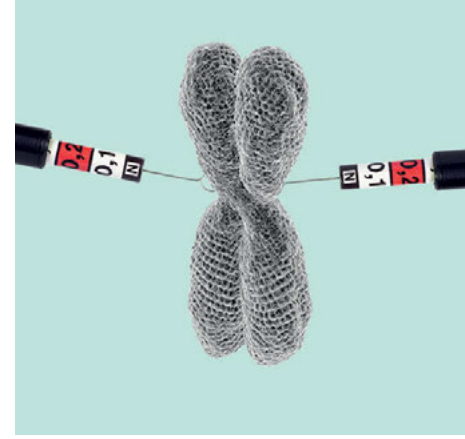
Und auf ganz ähnliche Weise sind aktuell noch zwei weitere Themen ins Rollen gekommen, die wir hoffentlich beide im nächsten Heft präsentieren können. Mehr verraten wir darüber hier natürlich noch nicht.

Am Ende des Gesprächs hatte der Anrufer also nicht einfach nur erfahren, *wie* wir zu Themen kommen – sondern vielmehr, *wie* wir *am liebsten* zu unseren Themen kommen.

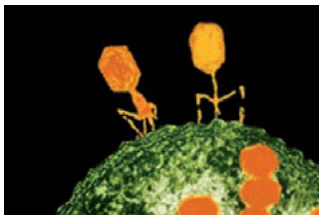
Vielleicht haben Sie ja auch gerade eines, das Ihnen unter den Nägeln brennt. Und tun uns damit schon bald einen „romantischen“ Gefallen...?



Illustr.: Fotolia / freshidea



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto:
„Krümelmonster-Follikel“
Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert:
Inkubiert /
Forum für Phagen-
forschung /
„Damen-Fehlbesetzun-
gen“? Fakten bitte!
- 10 Frisch gepreist:
Mathilde-Wagner-Preis /
m4 Award /
Alzheimer-
Forschungspreis

HINTERGRUND



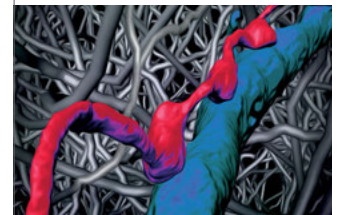
- 12 Zellen im Herz:
Verdacht auf Leitfähigkeit
bestätigt – Interview mit
Peter Kohl (Freiburg) und
Bernd Fleischmann (Bonn)
- 16 **Rechnerei an Klinika:
Journal Impact Faktor als
Habilkriterium für
Mediziner**

SERIEN



- 23 Erlebnisse einer TA (112):
Auf der Suche
- 24 Wissenschaftsnarr (6):
Frage nicht, was das
Experiment für Dich tun
kann – frage, was Du für
das Experiment tun
kannst!

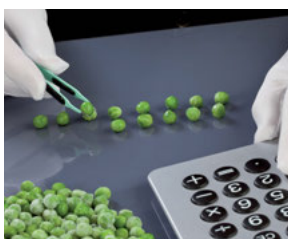
JOURNAL-CLUB



- 26 Journal Club kompakt
- 27 Schöne Biologie:
Unerwarteter Sex
- 28 Hirnforschung in
Frankfurt:
Kommunikatives Trio
- 30 **Allergen-Suche in
Salzburg:
Mit Pollen-Proteomik
gegen reizende Kräuter**

STATISTIK

- 34 Publikationsanalyse:
Krebsforschung



Erbsenzählen an deutschen Medizinischen Fakultäten. Denn was einst als Ausweichlösung für Mittelvergabe diente, bleibt Dauerbrenner: Der Journal Impact Faktor als Garant für Qualität bei Habilitationen. Wir verraten, warum das ziemlich sinnlos ist. Seite 16



In Salzburg ist die Jagd auf Pollen eröffnet. Denn immer mehr invasive Kräuter machen Allergikern das Leben schwer. Doch wie findet man unter hunderten Proteinen im Pollenextrakt die reizenden Allergene? Seite 30

» Unser Titelthema: MECHANOBIOLOGIE/ZELLPHYSIK

Der Aufbau von Kräften ist für das Leben fundamental – kein Wunder also, dass sich Forscher immer mehr für die Mechanik und Physik auf zellulärer Ebene interessieren. Sie strecken, drücken, vermessen und beobachten sowohl Zellen als auch Proteine, um der Frage nachzugehen: Wie wirken mechanische Kräfte auf und in Zellen?
Mehr ab Seite 38

SPECIAL



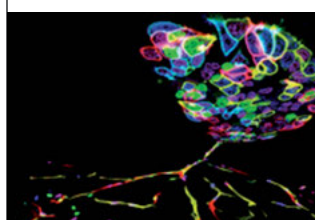
- 38 Überblick: Drei der wichtigsten Methoden in der Mechanobiologie
- 42 Interview: Mechanobiologin Viola Vogel (Zürich) stellt Proteine vor eine Zerreißprobe
- 46 Neuer Mechano-Rezeptor: Der Erste, der nicht auch ein Ionenkanal ist

WIRTSCHAFT



- 48 Nachrichten: Tübinger Milliarden-Deal / Wilex heißt nun Heidelberg Pharma
- 49 Interview mit dem HIV-Forscher Frank Buchholz (Dresden)
- 50 **Kampf ums Patent**
- 56 Firmenportrait: Quattro Research (Martinsried)
- 58 Firmenportrait: Briefcase Biotech (Graz)
- 60 Produktübersicht: Chromatografie-Systeme
- 66 Neue Produkte

METHODEN



- 64 Neulich an der Bench (175): Neue Methode für die Analyse genetischer Mosaik

SONSTIGES

- 33 Preisrätsel: Der emigrierte Goethe-Verehrer
- 41 Impressum
- 82 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

BUCH ET AL.



- 68 Nich' Fisch, nich' Fleisch *Mikrobiologische Methoden* von Eckhard Bast
- 69 Ein Leben als Mops? Sinnlos! *Der Geschmack von Laub und Erde* von Charles Foster

SERVICE

- 70 Kongresse
- 71 Fortbildungen
- 73 Vorträge
- 80 Stellenmarkt



Traditionelle Züchter und die agrochemische Industrie streiten um Patente, derweil das Europäische Patentamt noch mehr Verwirrung stiftet. Doch was wollen die verschiedenen Züchter-Gruppierungen eigentlich? Seite 50

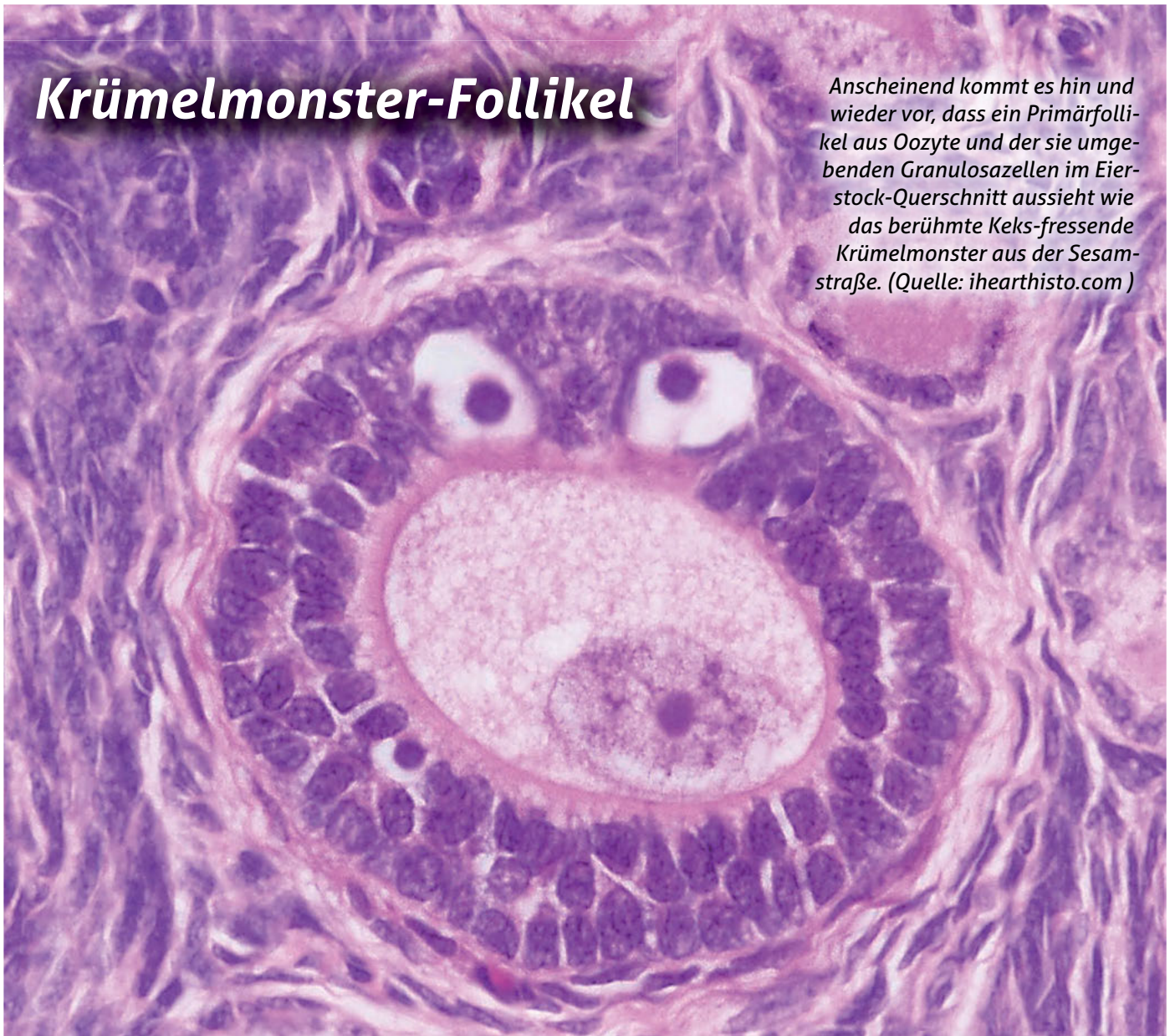
 www.facebook.de/laborjournal

 @Lab_Journal

www.laborjournal.de

Krümelmonster-Follikel

Anscheinend kommt es hin und wieder vor, dass ein Primärfollikel aus Oozyte und der sie umgebenden Granulosazellen im Eierstock-Querschnitt aussieht wie das berühmte Keks-fressende Krümelmonster aus der Sesamstraße. (Quelle: ihearthisto.com)



Forscher Ernst

von Rafael Florés





An Easy Choice

Sind Ihre Pipetten mit der IVD-Richtlinie konform? Müssen sie es sein?

Eppendorf bietet jetzt all seine manuellen Luftpolsterpipetten in zwei Ausführungen an: als IVD-konforme Variante mit CE-Kennzeichnung gemäß der IVD Richtlinie 98/79/EG und als »General Lab Product«-Version, d. h. als allgemeines Laborprodukt für die Forschung. Die Wahl zwischen beiden fällt leicht, denn beide Ausführungen

erfüllen die gleichen hohen Qualitätsstandards von Eppendorf.

Bei der Präzision, Richtigkeit, Robustheit, Sicherheit und Ergonomie gehen wir keine Kompromisse ein.

Erfahren Sie mehr unter

www.eppendorf.com/easy-choice



www.eppendorf.com

Eppendorf®, the Eppendorf Brand Design and Eppendorf Research® are registered trademarks of Eppendorf AG, Germany. All rights reserved, including graphics and images. Copyright © 2017 by Eppendorf AG.

* The pipette is designed and constructed for low-contamination transfer of liquids, in particular for samples from the human body and for reagents within the scope of an *in-vitro* diagnostic application in order to allow the *in-vitro* diagnostic medical device to be used as intended. This pipette is an *in-vitro* diagnostic device according to Directive 98/79/EC of the European Parliament and the Council dated October 27, 1998. It is intended exclusively for indoor use and for operation by qualified staff.

Inkubiert

Wer Geld für seine Forschung haben will, muss einen **Projektantrag** stellen. Sicher, wenn es ein bisschen größer sein soll, heißt das Ganze auch mal „Programm“ oder „Initiative“. Aber woraus setzen sich diese in aller Regel zusammen? Genau, aus lauter **Einzel-Projekten!** Schon lange ist Forschung auf diese Weise nahezu ausschließlich in **Projekten** organisiert. Das **Projekt** ist die Keimzelle einer jeden Forschungsförderung.

Paradox ist das schon. Denn damit etwas **projektiert** werden kann, muss es noch unbekannt sein. Andernfalls machte die Forschung keinen Sinn. Oder anders gesagt: Das **Projekt** wäre dann kein **Forschungsprojekt**. Zugleich muss das **Unbekannte** aber **bekannt** genug sein, damit sich überhaupt eine vernünftige Forschungsplanung entwerfen lässt. Denn ohne vernünftigen Plan gilt heutzutage nix als **Projekt** – und wird auch nicht gefördert.

Es passt also nicht wirklich zusammen: Das Ideal von Forschung als offener, durch reine Neugier gelenkter Prozess einerseits – und die **Projektierung** von Forschung andererseits. Für ein **Projekt** ist das Vorwegnehmen des Neuen zu Beginn eines Prozesses unvermeidbar. Der Vorstellung von Wissenschaft als Prozess fortlaufender Entdeckungen widerspricht dies jedoch fundamental. In **Projekten** kann man naturgemäß nicht einfach nur von irgendwelchen Prämissen ausgehen – und dann schauen, was daraus wird. Ebenso wenig, wie sich Änderungen leicht hinnehmen lassen. Wie könnten **Projekte** sonst auf die ihnen innewohnende Art Unsicherheiten minimieren?

Daher stellen sich zwei Fragen: Wie kann man vorweg etwas bestimmen, das man gerade durch die Forschungstätigkeit entdecken will? Und welche Art Wissenschaft könnte überhaupt **projektierbar** sein? Letzteres mag funktionieren, wenn man ganz konkrete Fälle analysiert und auf jegliche Form der Generalisierung verzichtet. Forschung, die allerdings genau dieses Ziel verfolgt – nämlich ein generalisierendes Modell oder eine übergeordnete Theorie zu entwerfen –, ist in der Organisationsform „**Projekt**“ denkbar schlecht aufgehoben.

Ralf Neumann

Fokussiert

Bakteriophagen-Forschung

Forum für mehr Schubkraft

Phagen sind die natürlichen Feinde der Bakterien. Dass sie somit prinzipiell auch zur spezifischen Bekämpfung bakterieller Infektionen in Pflanze, Mensch und Tier taugen, ist gut bekannt. Nur gab es in der westlichen Welt dafür lange keinen Bedarf – zu gut erfüllten die Antibiotika diesen Auftrag.

Anders war dies beispielsweise in den osteuropäischen Ländern, solange der „Eiserne Vorhang“ existierte. Antibiotika standen dort nicht zur Verfügung oder waren zu teuer – sodass man dort in der Tat Bakteriophagen als wirksame, wenn auch nicht wirklich erforschte Medikamente einsetzte.

In Deutschland und anderen westeuropäischen Ländern würde man dies heute angesichts der zunehmenden Antibiotikaresistenzen bakterieller Krankheitserreger auch gerne tun. Doch die Hürden sind hoch: In der EU sind Bakteriophagen generell nicht zur medizinischen Behandlung zugelassen; und um sie in Deutschland als zugelassenes Arzneimittel auf den Markt zu bringen, sind teure und langwierige Tests notwendig. Eine

Situation, die auch die reine Erforschung von Phagentherapien erschwert.

Um diese Verhältnisse zu verbessern, hat sich Mitte Oktober im Rahmen des ersten Deutschen Bakteriophagen-Symposiums an der Uni Hohenheim das „Nationale Forum Phagen“ gegründet. Deren Ziel: Die bisher vernachlässigte Phagenforschung aus den genannten Gründen anzuschieben, damit Deutschland bei diesem „heißen“ Thema nicht noch weiter ins Hintertreffen gerate.

Kontaktstelle für das Forum ist das Forschungszentrum für Gesundheitsforschung der Uni Hohenheim (<http://health.uni-hohenheim.de/phagen>). RN

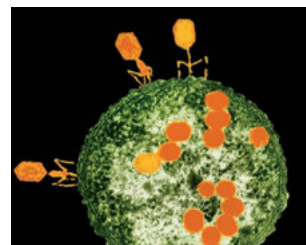


Foto: Sarah Jensen, CC: BY-NC-SA

Leserbrief zu

„Gender-Debatte: Unsinnige Glaubenslehre in der Biologie?“ (LJ 9/2017: 12-13)

„Damen-Fehlbesetzungen“? Fakten bitte!

Im September 2017 veröffentlichte das *Laborjournal* einen Artikel meines Kollegen Professor Ulrich Kutschera (Institut für Biologie, Universität Kassel), in dem dieser schreibt: „Die zahlreichen jedermann (und Frau) bekannten „Damen-Fehlbesetzungen“ sind auf Dauer für die ohnehin bescheidene internationale Reputation deutscher Universitäten von erheblichem Nachteil“ (*Laborjournal* 9/2017, S. 13). In dem Artikel geht es Herrn Kutschera darum, die Biologie als „eine Ideologie-freie, ergebnisoffene Naturwissenschaft“ hochzuhalten. Als Biologe und Wissenschaftler frage ich natürlich sofort nach den Fakten: Woher hat Herr Kutschera Daten zu zahlreichen „Damen-Fehlbesetzungen“, die der Reputation unserer deutschen Unis schaden?

Als langjähriges Mitglied eines DFG-Fachkollegiums, zahlreicher Besetzungskommissionen in Skandinavien, Österreich und Deutschland (sowie den USA), Sprecher eines Schwerpunktprogramms sowie diverser wissenschaftlicher Gremien und Akademien sind mir Publikationstätigkeit und Bewerberlage in der Biologie einigermaßen gut bekannt. Ich weiß von keiner „Damen-Fehlbesetzung“, wobei die geringe Zahl weiblicher Professoren den Überblick erleichtert. Ich wäre sehr daran interessiert, Herrn Kutscheras Datenbasis zu den zahlreichen mit Frauen fehlbesetzten Professuren an deutschen Bio-Fakultäten zu erfahren.

In Erwartung eines kollegialen wissenschaftlichen Datenaustausches,

Prof. Dr. Susanne S. Renner, Universität München (LMU)

ENTDECKEN SIE DIE NEUE DIMENSION DES
TEMPERIERENS: LAUDA LOOP

**UNENDLICH
AGIL.
EFFIZIENT.
VIELSEITIG.**



LAUDA LOOP: Der thermoelektrische Umwälzthermostat. Neu gedacht für die Bedürfnisse von heute und morgen: ganz ohne Kältemittel, kompakt in der Größe und stark im Bereich von 4 bis 80 °C.

Förderung kompakt

» Die DFG stellt insgesamt 17 **Hochleistungs-Elektronenmikroskope** im Wert von 43 Millionen Euro für die universitäre Forschung zur Verfügung. Aktuell entstehen an acht Hochschulen Schwerpunkte in Hochleistungs-Kryo-Elektronenmikroskopie: in Berlin (FU und Charité), Hamburg (UHH), Heidelberg, Köln, München (LMU), Regensburg und Würzburg.

» Unter der Leitung von **Alexander Goemann**, Professor an der Justus-Liebig-Universität Gießen, soll der Engpass an Speicher- und Rechenkapazität in den Lebenswissenschaften behoben werden. Dazu wurde 2015 die **Cloud des Deutschen Netzwerks für Bioinformatik-Infrastruktur** (de.NBI) ins Leben gerufen – und ist schon in Gießen, Bielefeld, Heidelberg, Freiburg und Tübingen im Einsatz. Für den weiteren Aufbau spendiert das BMBF 2,3 Millionen Euro.

» Zoonosen sind Infektionskrankheiten, die von Tieren übertragen werden. Das BMBF fördert mit 40 Millionen Euro das Nationale Forschungsnetz **Zoonotische Infektionskrankheiten**. Sprecher des Netzwerks ist **Christian Drosten**, Direktor des Instituts für Virologie der Charité Berlin. Über die nächsten fünf Jahre werden sieben Forschungsverbünde und sechs Nachwuchsgruppen in dem Netzwerk zusammengefasst sein. Ein Schwerpunkt ist die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen aus der Tierzucht.

» Und noch eine Förderung hat das BMBF parat: 1,3 Millionen Euro fließen in das Projekt „Krankheitsmodellierung und Substanzverifikation“, das sich mit der Behandlung von Glioblastomen und bestimmten Medulloblastomen beschäftigt. Die Düsseldorfer **Ulf Kahlert** vom Universitätsklinikum sowie **Ellen Fritsche** von der Heinrich-Heine-Universität möchten den **Hirntumoren mit personalisierten Therapien** zu Leibe rücken. Dafür verwenden Kahlert und Fritsche eine auf automatischer Bildakquise basierende Auswertungstechnologie von Stammzellversuchen – die es aber zunächst einmal in die Klinik schaffen muss. JM

Frisch gepreist

Mathilde-Wagner-Preis

Rettet die Zähne

Wenn sich das Zahnfleisch entzündet, drohen die Zähne auszufallen. **Susanne Proksch** vom Universitätsklinikum Freiburg hatte da eine Idee: Stammzellen könnten den Zahnhalteapparat und die Zahnpulpa (Nerv) regenerieren. Die Therapieoption hat Proksch zumindest während ihrer Habilitation erfolgversprechend untersucht – und erhält dafür nun den Mathilde-Wagner-Preis, der mit 10.000 Euro dotiert ist.



Susanne Proksch
Foto: Privat

m4 Award

Bayern gegen Krebs und MS

Satte 2,5 Millionen Euro erhalten fünf Forscherteams aus Bayern. Warum? Sie sind die diesjährigen Gewinner des m4 Awards, dessen Durchführung vom BMBF und dem Freistaat Bayern gefördert wird. Jedes Team kann mit 500.000 Euro für zwei Jahre eine ausgezeichnete Projektidee weiterentwickeln – und hoffentlich eine Ausgründung vorbereiten. Folgende Projekte haben es geschafft:

» **Anja Bosserhoff** und **Claus Hellerbrand** von der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg planen die „Entwicklung eines oral applizierbaren Inhibitors zur Therapie des malignen Melanoms“.

» In dem Projekt namens „ImmuCon – Depletion proinflammatorischer Monozyten zur Behandlung von akuten Schüben einer Multiplen Sklerose (MS)“ möchten **Matthias Mack** und **Kerstin Renner** vom Universitätsklinikum Regensburg MS-Patienten anstelle von Kortison eine Kombinationstherapie aus Steroiden und einem humanisierten Antikörper verabreichen.

» Am Universitätsklinikum Würzburg hingegen versuchen Valentin Bruttel und Jörg Wischhusen die „gezielte Hemmung von Autoimmunreaktionen bei neuroinflammatorischen Erkrankungen durch *Autolimmunity Modifying Biologicals* (AIM Biologicals)“.

» Der „Entwicklung innovativer Ferroptose-Induktoren zur stratifizierten Krebstherapie“ widmen sich **Marcus Conrad** und **Bettina Proneth** am Helmholtz Zentrum München. Dabei möchten sie mit dem regulierten Zelltod Ferroptose gezielt Tumorzellen zerstören.

» „*Tubulis Therapeutics* – Antibody-Drug-Conjugates der nächsten Generation (Akronym Tubulis)“ nennt sich das Projekt von **Jonas Helma-Smets**, **Dominik Schumacher**, **Heinrich Leonhardt** und **Christian Hackenberger** von der Ludwig-Maximilians-Universität München. Mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wollen sie Krebszellen im Gegensatz zur Chemotherapie ohne viele Nebenwirkungen abtöten.



Steffi Riedel-Heller
Foto: Universitätsklinikum Leipzig

Alzheimer-Forschungspreis

Nicht vergessen

Steffi Riedel-Heller kümmert sich an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig um die Frage, wie neurodegenerative Erkrankungen wie Demenz verhindert und Patienten besser versorgt werden können. Die Hans und Ilse Breuer-Stiftung würdigt Riedel-Hellers Arbeit mit dem diesjährigen Alzheimer-Forschungspreis und einem Preisgeld in Höhe von 100.000 Euro.

Juliet Merz



Alzheimer Risk

Alzheimer disease (AD) is a degenerative and still incurable disease. Common symptoms are memory loss, confusion, irritability and aggression; with increasing loss of bodily functions Alzheimer's disease becomes fatal.

More than 50% of all dementia are elicited by Alzheimer's disease. Unfortunately there are currently no treatments available to halt or at least delay the progression of AD.

A number of life-style habits have been suggested to prevent or reduce the risk of contracting

the disease. An early risk assessment can, therefore, be essential in the prevention or management of AD.

A very important risk factor seems to be the ApoE genotype. Apolipoprotein E is essential for the catabolism of triglyceride-rich lipoproteins.

There are three common alleles known:

ApoE3 (112C 158R, normal function)

ApoE2 (112C 158C, Type III Hyperlipidemia)

ApoE4 (112R 158R, increased cholesterol levels¹)

Individuals homozygote for the ApoE4 allele (112R/R 158R/R) have an increased risk for the development of Alzheimer disease type 2.

Order no. 40-0445-16

ApoE C112R R158C

Order no. 40-0519-16

ApoB-100 R3500Q

This LightMix® Kit has been tested and optimized on the LightCycler® 1.x / 2.0 / 480 (96 well and 384 well formats) Instruments with Roche Diagnostics 'LightCycler® FastStart DNA Master HybProbe'.

USA TIB MOLBIOL LLC
 Email: dna@tibmolbiol.com
 Tel. +1 (877) 696-5446
 Fax +1 (877) 696-5456

DEUTSCHLAND TIB MOLBIOL GmbH
 Email: dna@tib-molbiol.de
 Tel. +49 30 78 79 94 55
 Fax +49 30 78 79 94 99

ITALIA TIB MOLBIOL s.r.l.
 Email: dna@tibmolbiol.it
 Tel. +39 010 362 83 88
 Fax +39 010 362 19 38

ESPAÑA TIB MOLBIOL sl
 Email: dna@tib-molbiol.es
 Tel. +34 91 344 6642
 Fax +34 91 344 6670

Wenn Stumme sprechen

Seit Beginn der neunziger Jahre kursiert in der kardiovaskulären Forschung der Verdacht, dass im Herzen nicht nur Muskelzellen elektrisch untereinander kommunizieren, sondern dass auch Nicht-Muskelzellen „mitreden“ können. Nach 25 Jahren kommt nun der Beweis. Peter Kohl und Bernd Fleischmann erklären, warum das so lange gedauert hat.

Laborjournal: Herr Kohl, Sie haben die Herzforschung erst kürzlich gründlich aufgemischt. Wie hat das alles begonnen?

Peter Kohl » Die Idee, dass im Herzen erregbare Muskelzellen und nicht-erregbare Zellen miteinander elektrisch kommunizieren, geht etwa auf das Jahr 1992 zurück. Zu dem Zeitpunkt war das eine Hypothese, die sehr deutlich gegen das etablierte Konzept der elektrischen Kopplung von Zellen im Herzen verstieß.

Warum?

Kohl » Man muss wissen, dass die Herzmuskelzellen miteinander über transmembrane Connexine elektrisch gekoppelt sind. Connexine bilden einen Kanal, wenn zwei Zellen mit je einem Connexin-Halbkanal aufeinandertreffen. So verbinden sie die intrazellulären Zellräume. Durch diese Kopplung geben die Zellen die elektrische Erregung an die nächste weiter, sodass die Zellen nacheinander kontrahieren. Im Herzen beginnt die Erregung vom sogenannten Sinusknoten und wandert über die Vorhöfe in die Ventrikel – und das in einer wunderschön koordinierten, rhythmischen Sequenz. Deshalb ist die Wissenschaftsgemeinschaft lange davon ausgegangen, dass Herzmuskelzellen eben nur mit ihresgleichen kommunizieren.

Gab es einen Verdacht, dass es anders sein könnte?

Kohl » Es ist Fakt, dass es im Herzen mehr Nicht-Muskelzellen als Muskelzellen gibt – das kann man sich kaum vorstellen. Es liegt daran, dass Muskelzellen viel größer sind als die meisten Nicht-Muskelzellen. Man übersieht die Nicht-Muskelzellen deshalb auch leicht, beispielsweise bei einer Färbung.

Was sind das für Zellen?

Kohl » Das sind zum Beispiel Endothelzellen, die die Herzkammern und -gefäße auskleiden und Neurone, die im Herzen

vorhanden sind; aber es sind auch die bislang etwas stiefmütterlich behandelten Gewebszellen, wie Fibroblasten, oder Makrophagen.

Nun hat man auch bei Nicht-Muskelzellen Connexine gefunden, die eigentlich in den Muskelzellen für die Potentialweiterleitung zuständig sind. Warum Nicht-Muskelzellen Connexine bilden, darüber ist sich die Herzforschung noch nicht sicher, da Nicht-Muskelzellen eben keine rhythmische Änderung des elektrischen Potentials haben. Dadurch schien es lange weniger relevant.

Ist es aber nicht?

Kohl » Im Gegenteil. Wie zwei Arbeiten im letzten Winter und dieses Frühjahr zeigen konnten, können Nicht-Muskelzellen durchaus mit Muskelzellen elektrisch gekoppelt sein (*PNAS* 113(51): 14852-7; *Cell* 169(3): 510-22). Nicht-Muskelzellen zeigen dann plötzlich die gleiche elektrische Aktivität auf, die von der Muskelzelle ausgelöst wird. Es scheint so zu sein, dass Makrophagen die Erregungsüberleitung

von den Vorhöfen zu den Hauptkammern beeinflussen, wohingegen in Narbenrändern [*Anm. d. Red.: beispielsweise nach einem Infarkt*] Fibroblasten mit erregbaren Muskelzellen gekoppelt sind.

Welche physiologische Relevanz hat das Ergebnis?

Kohl » Welche Rolle das tatsächlich spielt und ob man das steuern oder sogar medizinisch nutzbar machen kann, wissen wir nicht. Allerdings gibt es ein paar Konzepte, die man durchaus weiter beleuchten sollte: zum Beispiel beim Vorhofflimmern. Bei dieser Erkrankung läuft die elektrische Erregung wirt durcheinander und führt dadurch zu Erregungsstörungen. Wenn die medikamentöse Behandlung nicht hilft, kann der Kardiologe über einen Katheter in den Vorhof eindringen und dort eine Ablationsnarbe durch radiofrequenzbasierte Erhitzung setzen. Die Narbe dient dann als elektrische Barriere. Das führt allerdings dazu, dass der Vorhof nicht mehr ordnungsgemäß kontrahieren kann. Da sich die Hauptkammern auch ohne Vorhofaktivität mit 80 bis 85 Prozent des für den nächsten Herzschlag nötigen Blutvolumens füllen, nimmt der Kardiologe die mechanische Einschränkung der Vorhöfe gerne in Kauf, solange er damit die elektrisch kreisende Erregungsstörung in ihnen beenden kann.

Und wo liegt nun das Problem?

Kohl » Leider wird die Ablationslinie bei zwei Drittel der Patienten durchlässig für elektrische Signale, was durch einen erneuten Eingriff korrigiert werden muss.

Wie kommt diese große Zahl zustande?

Kohl » Wenn der Kardiologe die Ablationsnarbe setzt, sind das im Prinzip punktförmige Verbrennungen. Ist deren Abstand zu groß, kann eine Lücke bleiben, ohne dass der Operateur es merkt. Eine alternative Begründung wäre allerdings, dass die Nicht-Muskelzellen die Erregung passiv durch die Narbe leiten.

»Wissenschaftliche Arbeit
braucht Skeptizismus.«



Zur Person

Peter Kohl studierte Medizin und Biophysik an der Pirogov Russian National Research Medical Universität in Moskau und promovierte anschließend an der Berliner Charité. Nach 25-jährigem Aufenthalt in Oxford und später in London, kehrte Kohl 2010 nach Deutschland zurück. Seitdem ist er Direktor am Institut für experimentelle kardiovaskuläre Medizin in Freiburg.

Foto: Britt Schilling

Wie könnte das verhindert werden?

Kohl » Wenn man den Nicht-Muskelzellen in der Ablationsnarbe „beibringen“ könnte, weniger Connexine zu bilden, wäre der Eingriff vermutlich effektiver.

Und dann würde eine dünnere Narbe vermutlich ausreichen?

Kohl » Genau. Das Konzept kann man auch auf den Kopf stellen: Wenn in der Herzauptkammer nach einem Herzanfall eine Narbe wächst, wäre es eventuell vorteilhaft, man könnte elektrische Signale durch sie durchleiten. Beispielsweise mit Fibroblasten oder anderen Zellen, die mehr Connexine bilden.

Warum hat die Erkenntnis über die Leitfähigkeit der Nicht-Muskelzellen so lange gedauert?

Kohl » Die Idee, dass Herzmuskelzellen und Nicht-Muskelzellen elektrisch miteinander gekoppelt sind, basiert auf zwei grundsätzlichen Beobachtungen. Erstens, dass man diese Kopplung in der Zellkultur sieht. Da muss man als Einwand jedoch hinzufügen, dass sich Zellen in Kultur meist anders verhalten als *in vivo*. Die zweite Beobachtung war, dass es die Connexine nicht nur zwischen Muskelzellen gibt, sondern eben auch an Berührungspunkten von Muskelzellen und Nicht-Muskelzellen. Allerdings gibt es auch hier ein „Aber“: Denn die Präsenz des Proteins an dieser Stelle sagt nicht notwendigerweise, dass es da tatsächlich eine elektrische Kopplung gibt. Damit waren zwar Anfang der neunziger Jahre Indizien vorhanden, aber keine Nachweise.

»Die Nachweise der elektrischen Kopplung zwischen Herzmuskelzellen und Nicht-Muskelzellen erharteten sich immer weiter.«

Hat man damals schon versucht, die Hypothese zu beweisen?

Kohl » Ja. Die Methode der Wahl war zu diesem Zeitpunkt, mit Mikroelektroden-Paaren in Herzgewebe zu stechen – in der Hoffnung, dass eine der Spitzen in einer Muskelzelle, und die andere in einer benachbarten Nicht-Muskelzelle steckt. Das ist wie die Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Allerdings stellte sich heraus: Das geht! Man kann wirklich den Unterschied zwischen einer Muskelzelle und einer elektrisch isoliert vorliegenden Nicht-Muskelzelle zeigen. Die Muskelzelle ändert rhythmisch ihr Potential, während die Nicht-Muskelzelle einfach nichts tut. Sticht man aber mit den Elektroden spitzen in eine Muskelzelle und in eine gut gekoppelte Nicht-Muskelzelle, sieht man im Prinzip in beiden Zellen das Gleiche.

Aber dann kann der Experimentator doch gar nicht unterscheiden, ob es nun eine Muskel- oder Nicht-Muskelzelle war.

Kohl » Genau! Die Mikroelektroden können also bestenfalls wieder Indizien beitragen – aber diese Indizien erlauben keine definitive Aussage darüber, ob es die Kopplung gibt oder nicht. Erst zwanzig Jahre später konnten wir die Leitfähigkeit dank der Etablierung der Optogenetik nachweisen.

Wie genau?

Kohl » Wir konnten ein Protein, das seine Fluoreszenz in Abhängigkeit vom elektrischen Membranpotential ändert, gezielt in Nicht-Muskelzellen des Herzens einbringen. Diese Zellen sind elektrisch ‚inert‘. Dennoch waren im Narbenrandgewebe Potential-

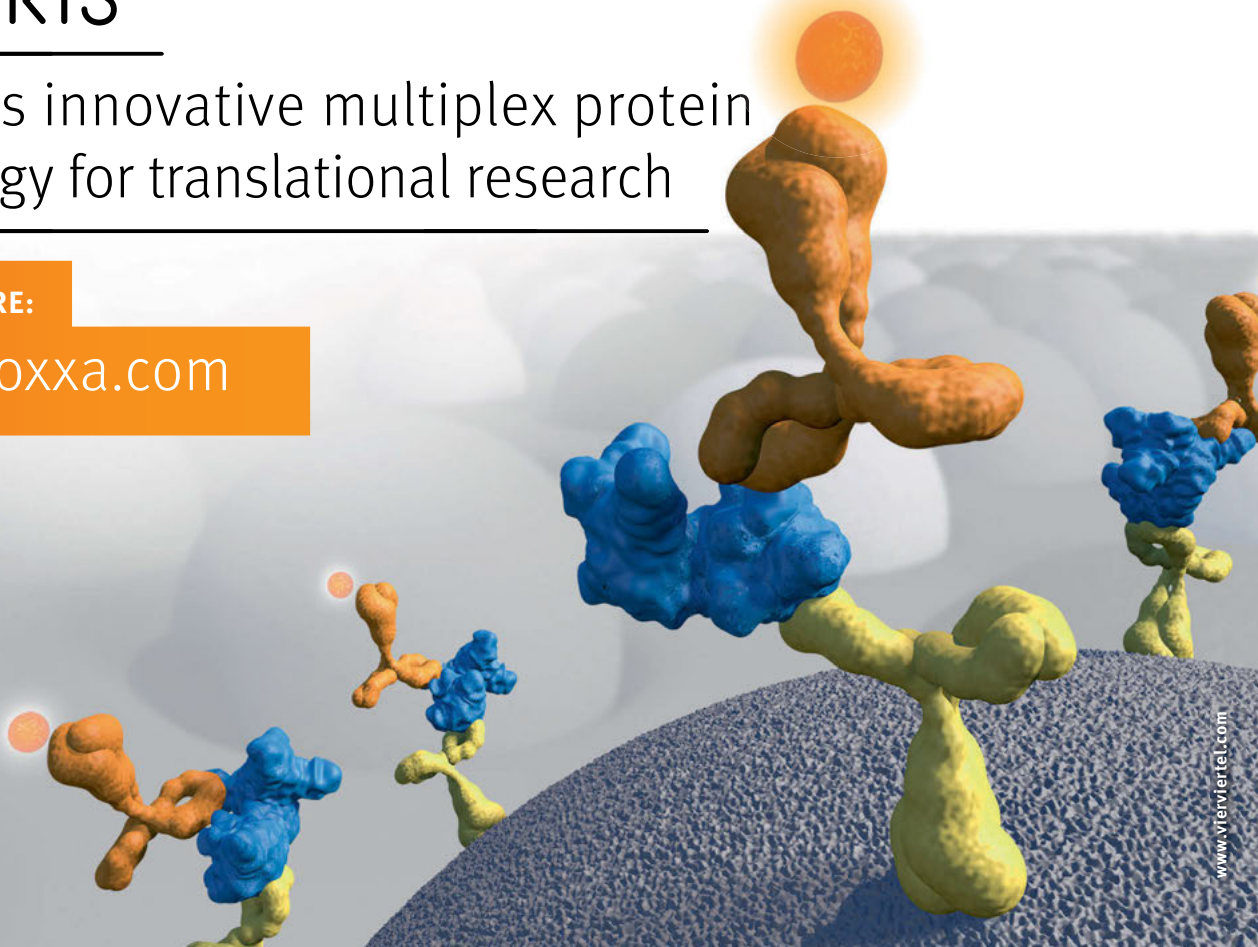
AYOXXA
Biosystems

LUNARIS™

AYOXXA's innovative multiplex protein technology for translational research

FIND OUT MORE:

www.ayoxxa.com



schwankungen sichtbar, die man sonst nur in Muskelzellen sieht. Da diese von einem Protein dargestellt wurden, das sich ausschließlich in Zellen befand, die selbst keine Erregungs-Potentiale generieren können, schlussfolgerten wir, dass eine direkte elektrische Kopplung mit den Muskelzellen vorliegen musste.

Ist die Idee in der Forschungsgemeinschaft nun angekommen?

Kohl » Es ist nicht in dem Sinne angekommen, dass es in den Lehrbüchern ausführliche Erwähnung finden würde. Aber Herzforscher, die die heterozelluläre Natur des Herzens akzeptiert



Kommentar Bernd Fleischmann Rheinische Friedrich- Wilhelms-Universität Bonn

Laborjournal: Die Rolle der Nicht-Muskelzellen im Herzen befindet sich im Umbruch. Erste Indizien gab es schon vor 25 Jahren. Warum hat das so lange gedauert?

Foto: Uniklinikum Bonn

Bernd Fleischmann » Über viele Jahre hinweg standen Herzmuskelzellen im Vordergrund, da sie für die elektrischen Eigenschaften des Herzens verantwortlich gemacht wurden. Und so waren die Fibroblasten initial nicht so im Fokus, denn sie können nun mal keine Aktionspotentiale generieren. Deshalb scheint es erstmal naheliegend, dass sie keine Rolle für die elektrischen Prozesse im Herzen spielen. Man hat also zuerst das Offensichtliche abgearbeitet.

Aber wenn es doch Hinweise gab?

Fleischmann » Na ja, die Wissenschaft ist ein Erkenntnisprozess und zu allererst müssen natürlich Technologien zur Verfügung stehen, um gewisse Fragen beantworten beziehungsweise die Arbeitshypothese mit Experimenten klar untermauern zu können. Erst eindeutige Daten mit modernen Techniken überzeugen Gutachter in wissenschaftlichen Journalen sowie die Wissenschaftsgemeinschaft und können zu einer Neubewertung führen. Es gab immer mal wieder Gruppen, die eine Rolle der Fibroblasten für die elektrischen Prozesse im Herzen propagiert haben – aber der eindeutige Nachweis hat gefehlt. Es ist außerdem wichtig, dass mehrere Arbeitsgruppen weltweit idealerweise mit unterschiedlichen Methoden Befunde wie diejenigen der Arbeitsgruppe von Peter Kohl reproduzieren. Nur so können sie in die Lehrbücher einfließen.

Sie sagten gerade, dass man sich eher auf das Offensichtliche stürzt. Ist es nicht gerade deshalb wichtig, auch das Nicht-Offensichtliche im Blick zu behalten – auch wenn das womöglich für die eigene Karriere riskanter ist?

Fleischmann » Wenn man als Wissenschaftler von einer Idee überzeugt ist, sollte man versuchen, diese konsequent zu verfolgen. Entweder kann man mit Hilfe experimenteller Daten die Arbeitshypothese untermauern, wenn nicht gar beweisen – oder man muss sich eingestehen, dass sie nicht richtig war. Von diesem aktiven, Erkenntnis-geleiteten Prozess lebt die Wissenschaft.

Also auch mal gegen den Strom schwimmen?

Fleischmann » Nun, auch das macht Wissenschaft aus.

Interview: Juliet Merz

haben, nehmen die Idee allmählich an – auch weil sie mittlerweile unabhängig reproduziert wurde (*Cardiovasc Res* doi: 10.1093/cvr/cvx163). Wir haben also einen Punkt erreicht, an dem wir an dem Fakt nicht mehr vorbei kommen, dass es diese Kopplung gibt. Aber all die Fragen, die daraus entstehen, bezüglich Relevanz sowie Einflussnahme, da wissen wir sehr wenig.

Gibt es Kollegen, die zweifeln?

Kohl » Eins ist ganz wichtig: Wissenschaftliche Arbeit braucht Skeptizismus. Wir müssen unsere eigenen Arbeiten und Daten, oder auch Daten, die wir in der Literatur lesen, kritisch hinterfragen. Denn es gibt fast immer eine alternative Erklärungsmöglichkeit. Deshalb sind Kontrollexperimente notwendig, sowie genaues Arbeiten und statistisch aussagefähige Verfahren. Speziell wenn die neue Idee gegen den allgemeinen Kanon geht, muss man die Sache kritisch anpacken. Die Nachweise der elektrischen Kopplung zwischen Muskelzellen und Nicht-Muskelzellen im Herz erhärten sich aber immer weiter.

Vorher haben wir über Fibroblasten und Connexine gesprochen, ebenso wie darüber, dass man beide nutzen kann, um passiv elektrische Weiterleitung zu generieren oder zu stoppen. Wie möchten Sie das bewerkstelligen?

Kohl » Jetzt bringen Sie mich in Verlegenheit, weil wir dahingehend vorerst nur über erste Ideen diskutieren. Aber ich denke, dass es machbar sein sollte, darauf Einfluss zu nehmen. Es gibt eine sehr schöne *Nature*-Publikation der Bonner Arbeitsgruppe um Bernd Fleischmann [*Anm. d. Red.: Kommentar von Bernd Fleischmann im Kasten links*] vor einigen Jahren (450: 819-24). Die haben in einem Mausmodell eine Infarkt-Narbe gesetzt, und in dieses Narbengewebe embryonale Herzmuskelzellen und Skelettmuskelzellen injiziert, die entweder viele Connexine ausbildeten oder keine. Sie konnten zeigen, dass die Neigung zur Arrhythmie in den Herzen deutlich geringer war, wenn sie Zellen mit vielen Connexinen injizierten. Das zeigt, dass eine elektrisch homogene Narbe eventuell Vorteile bieten kann. Doch wie wir das in Zukunft in Patienten anwenden könnten, darauf haben wir noch keine Antwort.

Und haben Sie eine Idee? Eine verrückte?

Kohl » Es gibt Sachen, da ist es verfrüht, darüber zu reden. Denn in der Wissenschaft ist es zwar wichtig, Hypothesen zu kommunizieren, die bisher noch nicht bewiesen werden konnten, aber es muss schon wenigstens Indizien geben. Leider haben wir noch keine Pilotversuche. Über unsere verrückten Ideen zu sprechen, wäre daher aus meiner Sicht ziemlich unseriös.

Wie geht es nun mit der Herzforschung weiter?

Kohl » Kollegen aus Freiburg von verschiedenen Fakultäten und Institutionen der Universität sowie dem Max-Planck-Institut für Immunologie und Epigenetik zeigen großen Enthusiasmus, sich in der Herz-Kreislaufforschung gemeinsam zu engagieren. Speziell bei der Natur von Läsionen im Herz-Kreislaufsystem könnten Klinik, Grundlagenforschung, Ingenieurwissenschaften und Computermodellierer gemeinsam viel bewegen. Uns treibt der Gedanke, dass man das sogenannte *Remodelling* – die Veränderung von Gewebe, zum Beispiel nach einem Herzinfarkt – erst einmal positiv sehen sollte: nämlich als lebenswichtigen, natürlichen Reparaturprozess. Diesen Prozess zum Patientenwohl gezielt zu beeinflussen, wäre eine tolle Vision. Ich gehe davon aus, dass wir in den kommenden Jahren einige neue Einsichten gewinnen werden.

Interview: Juliet Merz

www.laborjournal.de:

Methoden und mehr

Wir bündeln auf Laborjournal online alles, was wir an methodischem Content zu bieten haben, in der neuen Plattform „Methoden & mehr“. Sie werden sehen, wir haben ganz schön viel gebündelt: Methoden-Reviews, Tipps und Tricks, Problemlösungen, Produktübersichten, usw.

Wissen | Methoden | Karriere | Meinung | Archiv | Termine | Spaß | Service | Startseite

Blog
Lab Times
Shop
Kontakt
Suchen

Methoden & mehr

Methoden, Tipps & Tricks, Produktübersichten, Whitepaper, Produktinformationen, ...

Die neuesten Beiträge finden Sie hier.

Antikörper

ELISA, Handling, Immunfluoreszenz, Proteomics, Recherche, ...

Biotechnologie

Arzneimittelentwicklung, Qualitätsmanagement, ...

Daten

Bioinformatik, Programme, Webtools, ...

Automation

Hardware, ...

Chromatographie

Affinität, HPLC, Säulen, ...

Flüssig

Filter, ...



Kühl- und Heiz-Thermoshaker

Aktionsset



Sie möchten wissen, was Ihre Zellen im Schilde führen, wenn Sie nicht hinschauen ...

LUNA University

Laborjournal online

Wissen | Methoden | Karriere | Meinung | Archiv | Termine

Methoden & mehr Molekularbiologie

Informationen in diesen Bereichen erleichtern direkt die Arbeit an der Bench, am Computer oder Schreibtisch. Die grauen Marker zeigen an, zu welcher Kategorie der Beitrag gehört.

Fortbildungen / Kurse

Produkte

Whitepaper

Direkt zu:

Editing
Extraktion
Mutagenese
Sequenzierung
Transformation

Enzyme
Geld sparen
Problemlösungen
Tools
Zentrifugen

Editing



DNA-Origami
DNA-Origami-Pionier Strukturen. Man könnte Zellen zu bringen.... mehr



Gene Drive
Mittels Gene Drive Gentechnisch veränderte übertragende Parasiten.... mehr



Gene Editing in Zebrafisch
Mit dem CRISPR/Cas9 gezielt editieren.... mehr

Enzyme



Computerprogramm für Restriktionsenzyme
Computerprogramme, die unterbringbaren Restriktionsenzyme.... mehr



Iso- und Neoschizomere
Iso- und Neoschizomere (Nukleinsäuren) kostengünstig.... mehr

Laborjournal online

Wissen | Methoden | Karriere | Meinung

Methoden & mehr Geräte

Informationen in diesen Bereichen erleichtern direkt die Arbeit an der Bench, am Computer oder Schreibtisch. Die grauen Marker zeigen an, zu welcher Kategorie der Beitrag gehört.

Fortbildungen / Kurse

Produkte

Whitepaper

Direkt zu:

Geld sparen
Problemlösungen
Zentrifugen

Geld sparen



Das nachhaltige Nachfolgemodell
Nachhaltiges, sondern auch... mehr



Selbstgebaute Ein selbstgebaute (Nukleinsäuren) kostengünstig.... mehr

Laborjournal online

Wissen | Methoden | Karriere | Meinung

Methoden & mehr Imaging/Mikroskopie

Informationen in diesen Bereichen erleichtern direkt die Arbeit an der Bench, am Computer oder Schreibtisch. Die grauen Marker zeigen an, zu welcher Kategorie der Beitrag gehört.

Fortbildungen / Kurse

Produktübersicht

Kataloge / Broschüren

Tricks

Direkt zu:

Fluoreszenz
Problemlösungen

Fluoreszenz



Molekulare Leuchttürme - Fluoreszenz
Zu bekannten Fluoreszenzproteinen und Zellbestandteilen mithilfe der Klick-Chemie... mehr

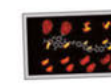


qPCR-Mastermixe enthalten
Einige Organe autofluoreszenzmarkierte Antikörper... mehr

Färben



Gemühteres Zell-Zählen
Carbon-Dots könnten ein alternatives Fluoreszenzfarbstoff für Biomikroskopie... mehr



Der optimale DNA-Farbstoff
SIR-Hoechst ist ein optimaler DNA-Farbstoff für Biomikroskopie... mehr

Laborjournal online

Wissen | Methoden | Karriere | Meinung | Archiv | Termine | Spaß | Service

Methoden & mehr Proteinbiochemie

Informationen in diesen Bereichen erleichtern direkt die Arbeit an der Bench, am Computer oder Schreibtisch. Die grauen Marker zeigen an, zu welcher Kategorie der Beitrag gehört.

Fortbildungen / Kurse

Produktübersicht

Kataloge / Broschüren

Tricks

Methoden

Whitepaper

Produkte

Direkt zu:

Blot
Geld sparen
Problemlösungen
Strukturanalyse

Elektrophorese
Isolieren
Proteinanalytik

Extraktion
Molekularbiologie
Signale

Blot



ReadyFactor® – Die all-in-one-Solution für Western Blots
ReadyFactor® ist die all-in-one Detektionslösung für Western Blots. Sie ermöglicht eine schnelle Einschritt-Immundetektion ohne Hintergrund.... mehr



Western Blots vor intensivem Halogenlicht schützen
Schützen Sie Ihre Western Blots vor Licht aus Halogenlampen. Halogenlicht inaktiviert Antikörper. Resultat sind blanke Membranen. Zusätzlich gibt's hier Blot-Tipps für Vegetarier und eine kleine Einführung ins Blotten überhaupt.... mehr



AptaBodies®
Western Blots mit kurzen DNA-Fragmenten, die hundertmal günstiger als Antikörper.... mehr



Western Blot-Transfersysteme
Wie Southern- und Northern Blot kann man auch den Western Blot ohne Strom und elektrisches Feld durchführen. Legt man einen Filterpapierstapel auf das pufferge tränkte Gel, so transportieren die Kapillarkräfte des Papiers die Pufferflüssigkeit und die darin gelösten Proteine auf die Blotmembran. Beim Semi-Dry-Blotten spannt man den Blotsandwich zwischen zwei Graphitplatten ein und hilft den Proteinen einem kräftigen elektrischen Feld auf die Sprünge.... mehr



Kürzere Transferdauer beim Semi-Dry-Blotten
Mit dem „Fast Semi-Dry WesternBlot“ lässt sich die Blotdauer bei Western Blots auf 12 min verkürzen. Wir zeigen, wie Sie damit auch noch Geld sparen.... mehr



Western Blot trocknen
Banden auf einem Western-Blot kommen besser heraus, wenn die Membran trocknet. Pusten, oder föhnen, dann schnell fotografieren.... mehr



Mediziner-Habil durch Erbsenzählen

Der Journal Impact Faktor taugt nicht viel zur Bewertung individueller Publikationsleistungen – das weiß inzwischen fast jeder. Dennoch spielt er bei den Habilitationskriterien der Medizinischen Fakultäten in Deutschland weithin eine tragende Rolle. Auch wenn diese sich insgesamt als ziemlicher Gemischtwarenladen präsentieren.

Manchmal verbirgt sich ein echter Schatz unter den Aberdutzenden von E-Mails, die unser Redaktions-Postfach täglich fluten. Als solch einer sollte sich auch diejenige Mail entpuppen, die wir bereits vor einiger Zeit erhielten – und die mit der schlichten Frage begann: „Was braucht ein Mediziner, um sich hierzulande zu habilitieren?“

„Eigentlich sollte man das Wesen der Habilitation und ihrer Voraussetzungen auf einer halben DIN A4-Seite in großer Schrift auflisten können“, schrieb der Verfasser weiter. Ja, *eigentlich!* Aber jeder vom Fach weiß natürlich, dass das nicht so ist. Denn, so unser Autor weiter, „deutsche Habilitationsordnungen sind nun mal juristische Texte – und dazu noch auf gewisse Weise *Initiationshandbücher*.“ Und wem nicht klar sei, was er damit meinte, dem empfahl er, sich als besonders „eindrucksvolles“ Beispiel für ein solches Handbuch ruhig mal die Habilitationsordnung der TU München anzuschauen.

Gut. Damit war das Vorgeplänkel vorbei – und der Verfasser kam zur Sache: „Neben dem

üblichen lästigen Formulkram der deutschen Wissenschaftsbürokratie und so unnötigen Dingen wie Lehrnachweisen ist des Pudels Kern ja mittlerweile, wie viele Publikationen für die Zulassung zur Habilitation nötig sind.“ Und zu deren Evaluation haben die deutschen Medizinischen Fakultäten – man höre und staune – mittlerweile den Journal Impact Faktor (JIF) entdeckt.

Aus Ausweich- wird Dauerlösung

Zu den Medizinischen Fakultäten und dem JIF zunächst jedoch ein kleiner Exkurs. Dreizehn Jahre ist es jetzt her, dass die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) den Medizinischen Fakultäten empfahl, den JIF als Evaluationskriterium in eine leistungsorientierte Vergabe der zugewiesenen Landesmittel miteinzubeziehen. Damals schrieb sie: „Die Übertragung der Entscheidungsverantwortung für die zugewiesenen Landesmittel an die Hochschulklinika hat zur Folge, dass die Medizinischen Fakultä-

ten ein geeignetes Instrumentarium zur hochschulinternen Vergabe dieser Mittel nach Leistungskriterien entwickeln müssen, wenn sie internationale Wettbewerbsfähigkeit sichern wollen. [...] Die Forderung, an den Medizinischen Fakultäten einen Teil des Zubehörs betrags leistungsorientiert zu vergeben, ist bis heute nur unzureichend umgesetzt worden.“

Doch wie Leistung messen? Neben dem Abschneiden beim Einwerben kompetitiv vergebener Drittmittel sollten – klar! – die jeweiligen Publikationen als Leistungsnachweis dienen. Und als Hilfsmittel, um deren Qualität vergleichend beurteilen zu können, schlug die DFG letztlich den JIF vor. Dies allerdings mit deutlich vernehmbarem Zähneknirschen. Wörtlich schrieb sie in ihren damaligen Empfehlungen:

„Die formelle Festlegung der Verwendung des Impact Faktor als Maßstab für die Qualität wissenschaftlicher Publikationen ist [...] problematisch und kann nur im Zusammenhang mit anderen Kriterien erfolgen. [...] Sinnvoll-

ler ist es, die inhaltliche Bewertung von Publikationen, also die Qualität der erbrachten Forschungsleistung, zum Kriterium der Vergabe von Forschungsmitteln zu machen. Hierfür müssen unter Mitwirkung der Fakultäten Mechanismen entwickelt werden, wie ein echtes Prüfverfahren zeitnah und kostengünstig erfolgen kann. Die Entwicklung und Erprobung solcher Verfahren kommt einem eigenen Forschungsvorhaben gleich und wird Zeit brauchen. In dieser Übergangsphase kann die ersatzweise Verwendung des Impact Faktor eine wenn auch mit Ungenauigkeiten versehene, aber vergleichsweise unaufwändige Ausweichlösung darstellen. Sie kann auf Dauer eine inhaltliche Bewertung nicht ersetzen.“

Also implementierten die Medizinischen Fakultäten eine nach der anderen gehorsam den JIF in ihre Evaluierungsverfahren zur leistungsorientierten Mittelvergabe. Doch bis heute warten sie vergeblich, dass die DFG – oder wer auch immer – ihnen endlich sagt, wie sie diese „problematische Ausweichlösung“ wohl endgültig durch ein handfestes Evaluierungsverfahren ersetzen können. Und so ist die Übergangslösung schon längst zum Dauerzustand

geworden. Aber das ist eine andere Geschichte und wird vielleicht demnächst auf diesen Seiten erzählt...

Im gleichen Aufwasch jedoch merkten die Medizinischen Fakultäten damals offenbar sehr schnell, dass sich das vermeintliche Qualitäts-Messinstrument JIF ebenso gut als „schlankes“ Kriterium für die Habilitation an ihren Kliniken einsetzen lässt. Und auf welche Weise sie ihn hierbei im Einzelnen implementiert haben – das hatte sich unser E-Mail-Schreiber mal genauer angeschaut.

Erstaunlich? Eher absurd!

„Bis heute gibt es keine vergleichende Übersicht dazu“, schreibt er. „Irgendjemand musste folglich mal daran gehen, eine solche zu erstellen. Denn schließlich soll doch jeder wissen, was die Habil eines Arztes von wo auch immer eigentlich wert ist. Ich war also neugierig und fleißig, und habe die Publikationsminima zur Habilitation an sämtlichen deutschen Unikliniken herausgesucht – und dabei erstaunliche Unterschiede in den Anforderungen gefunden.“

Die Ergebnisse unseres fleißigen Lesers haben wir in der Tabelle zusammengestellt, die diesem Text auf den Seiten 19 bis 21 folgt. Und die Unterschiede zwischen den Fakultäten sind nicht nur „erstaunlich“, sondern teilweise schlichtweg absurd.

Ein halbwegs schlankes Beispiel einer entsprechenden JIF-Rechnerei liefert etwa das Universitätsklinikum Marburg. Grundsätzlich will man dort von den Kandidaten zehn Publikationen sehen, davon sechs als Erst- oder Letztautor. In Einzelfällen dürfen es auch weniger als zehn sein – allerdings nur dann, wenn die JIF-Summe aus den Erst- und Letztautor-Veröffentlichungen über 30 liegt.

Kann man beim reinen Durchlesen noch halbwegs nachvollziehen, oder?

Etwas komplizierter ist die Lage beispielsweise am Universitätsklinikum Tübingen. Dort heißt es bei den Publikationsanforderungen:

„Die wissenschaftliche Tätigkeit in der Forschung wird in der Regel durch die Vorlage von mindestens 15 Originalpublikationen, davon mindestens 5 Arbeiten als Erstautor, weitere 5 Arbeiten als Erst- oder Letztautor nachgewiesen. Geteilte Erstautorenschaften können wie Erst-

PIPETTIEREN IN MULTIWELLPLATTEN EINFACH UND PREISWERT

VIAFLO 96 | 384

Die Elektronische Handpipette

Zahlreiche Betriebsmodi wie Mehrfachdispensieren, Verdünnungsreihen und kundenspezifische Programme vereinfachen Ihre Pipettierungen mit 96 und 384 Kanälen und sorgen für gesteigerte Produktivität. Austauschbare Pipettierköpfe ermöglichen präzises Pipettieren in Volumenbereichen von 0,5 bis 1250 µl.



EVOLVE



VIAFLO II



VOYAGER II



ASSIST

www.integra-biosciences.com

autorenschaften, Arbeiten als verantwortlicher ‚corresponding author‘ können wie Letztautor-schaften berücksichtigt werden. Mindestens 5 der Arbeiten als Erst- oder Letztautor sollen in Journalen publiziert sein, die in den oberen 50 Prozent der Fachkategorie gelistet werden.“

Explizit erwähnt wird der JIF hier zwar nicht, aber bei der Bestimmung der oberen 50 Prozent der jeweiligen Fachkategorie taucht er durch die Hintertür wieder auf.

Am „genügsamsten“ sind die Klinika in Mainz und Gießen, denen prinzipiell fünf Publikationen als Erstautor (Mainz) beziehungsweise als Erst- oder Letztautor (Gießen) ausreichen.

Bleiben letztlich noch die Klinika der Unis Köln und Regensburg sowie der TU München, die gar keine Zahlen nennen, sondern laut Habilitationsordnung lediglich eine qualifizierte wissenschaftliche Tätigkeit in und nach der Pro-

schlechtere habilitierte Mediziner kommen als aus Bochum oder Münster? Keiner, oder? Was die ganze Publikations- und JIF-Erbsenzählerei letztlich doch zu einer ziemlichen Farce verkommen lässt.

Unser E-Mail-Schreiber, dem wir diesen Vergleich und diese Einsichten verdanken, sieht das übrigens genauso. Und zieht folgendes Fazit: „Man schaffe Promotion und Habilitation in der Medizin endlich ab.“ Okay, mit der Promotion hat seine Tabelle erstmal nichts zu tun – aber wenn schon, denn schon. Und immerhin formuliert er – wenn auch etwas süffisant – quasi als Zugabe einen einfachen Zwei-Punkte-Vorschlag, wie man dahin kommen könnte:

„1) Statt Promotion soll jeder Mediziner einen *Dr. med.* bekommen, der ein Erstautor-Paper nachweisen kann. Das zeigt doch ausreichend, dass der junge Doktor sich auch mal in eine wissenschaftliche Fragestellung verirrt hat. Alles, was sonst für die Wissenschaft wichtig ist, sollte ja bereits in einem guten Studium gelehrt worden sein. Und *selbstständig* wissenschaftlich arbeiten, lernt man während einer medizinischen Doktorarbeit in der Regel sowieso nicht, sondern ist nur der Gratis-Pi-pettierheini.

2) Statt der Habilitation gäbe es flächendeckend einen Professorentitel, wenn man zehn Paper geschafft hat – davon fünf als Erst- oder Letztautor. Dazu käme dann lediglich noch eine festzulegende Zahl von Semesterwochenstunden an Lehre, welche die Studierenden noch als ausreichend gut evaluieren müssten.“

Habil kann eigentlich weg

Man stelle sich vor, wie entlastend das für unsere schuftenden Ärzte wäre, schließt er. All die gesparte Zeit käme den Patienten, der Familie – und vielleicht ja auch einer guten Lehre enorm entgegen.

Bleibt zum Abschluss noch der Kommentar eines Professors an einer deutschen Uniklinik, den wir um seine Meinung zu dieser Tabelle samt Schreiben baten. Dessen Antwort:

„Ich denke, eine globale Sicht auf die Dinge hilft hier weiter. Viele Länder kennen den *Dr. med.* für Ärzte gar nicht – eine Habilitation schon gar nicht. Und die Patienten sterben deswegen auch nicht früher, sofern genug Geld im System ist.

Man könnte also sicher auch hierzulande die Voraussetzungen schaffen, um die Habilitation zu streichen. Will man aber doch an der Habilitation festhalten – was ich befürchte, da man die Leute damit wunderbar am Nasenring hat –, ist es in keiner Weise angemessen, die Publikationen nur nach Anzahl beziehungsweise JIF zu bewerten.“

Ralf Neumann



Wem das jetzt noch nicht kompliziert genug erscheint, dem empfehlen wir zur weiteren Steigerung die Publikationsanforderungen der Universitätskliniken in Homburg oder Münster. Dort meint man offenbar tatsächlich, dass eine Qualitätsbeurteilung der Publikationsleistung noch „griffiger“ wird, wenn man vorweg die Zeitschriften einer jeden Disziplin anhand ihrer JIFs in distinkte Klassen einteilt – und mit diesen Klassen nochmals ein eigenes Punktesystem kreiert. Wie das dann im Detail funktionieren soll, sparen wir uns an dieser Stelle aus Gründen der flüssigen Lesbarkeit des Artikels – und verweisen dazu auf das Studium der nachfolgenden Tabelle (S. 19-21).

Schlimmer geht immer

Wir wollen aber ehrlich sein: Einige wenigen Universitätsklinika haben den JIF tatsächlich nicht in ihren Publikationsanforderungen festgeschrieben – sondern doch eher das Motto „Einfachheit ist Trumpf“ befolgt. So verlangt etwa das Universitätsklinikum der TU Dresden schlichtweg zwölf Publikationen, davon sechs als Erst- oder Letztautor. Einige andere gehen sogar noch weiter runter auf zehn oder acht Publikationen, inklusive sechs Erst- oder Letztautorschaften – und das alles ohne jegliche JIF-Beschränkungen.

motion verlangen. Als Nachweis verlangt etwa die Uniklinik Köln aber dennoch eine „angemessen große Zahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die in der Regel in international anerkannten Fachzeitschriften des jeweiligen Fachgebiets publiziert sind.“ Das ist am Ende zwar dehnbar, bietet aber zumindest die Möglichkeit, sich die wissenschaftlichen Leistungen der Kandidaten tatsächlich individuell anzuschauen – statt „JIF-Erbsen“ zu zählen.

Mehr Impact-Punkte = besser?

Ein wahrer Gemischtwarenladen also, als der sich die Publikationsanforderungen für eine Habilitation an den deutschen Medizinischen Fakultäten entpuppen. Gießen und Mainz gibt's mit ihren jeweils fünf Publikationen quasi im Sonderangebot am Wühltisch, während etwa Bochum, Düsseldorf und die LMU München mit 15 Publikationen inklusive acht Erst- oder Letztautorschaften vergleichsweise „hochpreisig“ in der Glasvitrine stehen. Und wahre Rechenkünste muss man mitbringen, um überhaupt ausrechnen zu können, was man für Münster oder Homburg ausgeben muss.

Und jetzt kommt natürlich die Ketzfrage, die sich aus alledem zwangsweise ergibt: Hat schon mal jemand festgestellt, dass deswegen aus Gießen oder Mainz in irgendeiner Form

„Mediziner-Habil durch Erbsenzählen“ – Tabelle

| Universitätsklinikum | Publikationsanforderungen für die Habilitation |
|---|--|
| Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen | 8 Erst- oder Letztautor-Paper mit Summe der gewichteten Impact Faktoren (IF) über 15. Davon in den letzten 5 Jahren gewichteter IF kumulativ über 10. Ausnahmen möglich. <i>[Anm. d. Red.: Mittlerer Impactfaktor oder Median (mIF) wird aus den IFs aller Zeitschriften einer Fach-Kategorie ermittelt; gewichteter Impactfaktor = IF / mIF]</i> |
| Charité – Universitätsmedizin Berlin der Freien Universität und der Humboldt-Universität | 10 Erst- oder Letztautor-Paper oder 5 Erst- oder Letztautor-Paper mit IF-Summe > 30 (inklusive Publikationsleistungen im Rahmen der Promotion) |
| Klinikum der Ruhr-Universität Bochum | 15 Publikationen, davon 8 als Erst- oder Letztautor. Oder: Weniger, wenn die IF-Summe aller Originalschriften > 75 liegt, oder die kumulative Zitationsfrequenz aller Originalschriften mehr als 300 beträgt, oder mehr als 3 Arbeiten als Erst- oder Letztautor in der Spitzengruppe des Fachgebietes liegen. |
| Universitätsklinikum der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn | 12 Publikationen, davon 8 als Erstautor (im Einzelfall auch Letztautor). Bei hochrangigen Publikationen auch weniger. Die IF-Summe muss dem Zwölfwachen des fachspezifischen Medians entsprechen. Für Koautor- und Review-Veröffentlichungen zählt der halbe IF. |
| Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden | 12 Publikationen, davon 6 als Erst- oder Letztautor |
| Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf | 15 Publikationen, davon 8 als Erst- oder Letztautor. Oder: 10 Publikationen und 6 als Erst- oder Letztautor, wenn die IF-Summe über 10 liegt |
| Universitätsklinikum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg | 8 Publikationen, davon 4 als Erst- oder Letztautor in „angesehenen“ Journals (definiert durch einen IF von mindestens 10 % des IFs des höchsten fachspezifischen Journals). Oder: Die IF-Summe aller Publikationen liegt über 40. |
| Universitätsklinikum der Universität Duisburg-Essen | 10 Originalarbeiten, davon 6 als Erst- oder Letztautor. „Auskunft per Mail.“ |
| Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt | 12 Publikationen, davon 8 als Erstautor sowie 6 in internationalen Journals. Zudem 4 Publikationen in Journals aus der oberen Hälfte der fachspezifischen IF-Rangliste. |
| Universitätsklinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg | 10 Publikationen, davon 6 als Erst- oder Letztautor sowie nicht länger als 5 Jahre vor der Antragstellung publiziert. IF-Summe muss mindestens 15 betragen. |
| Universitätsklinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen | 5 Publikationen als Erst- oder Letztautor |
| Universitätsmedizin der Georg-August-Universität Göttingen | 12 Publikationen, davon 7 als Erst- oder Letztautor. Einige Sonderfälle, wie etwa: Bis zu 2 Paper mit IF > 10 zählen doppelt, insgesamt wären dann nur noch 5 Erst- oder Letztautor-Paper nötig. |
| Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald | 12 Publikationen, davon 8 als Erst-, Zweit- oder Letztautor. Sind darunter Paper in Top Ten-Zeitschriften, können eventuell weniger Publikationen reichen. Patente zählen wie Publikationen, bis zu 3 anrechenbar. |
| Universitätsklinikum der Martin-Luther-Univ. Halle-Wittenberg | 10 Publikationen, davon 5 als Erstautor sowie 2 weitere als Erst- oder Letztautor |
| Universitätsklinikum Eppendorf der Universität Hamburg | Mindestens 2 Publikationen in fachspezifisch hochrangigen Journalen, davon 1 als Erst- oder Letztautor („Fachspezifisch hochrangig“ ist ein Journal, wenn es sich laut dem <i>Journal Citation Report (JCR)</i> im IF-Ranking der Zeitschriften aus dem Fachgebiet des Antragstellers im oberen Drittel befindet). <i>Dazu:</i> Mindestens 4 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor in fachspezifisch sehr guten Journals (obere 60% im IF-Ranking der fachspezifischen Journals). <i>Und dazu:</i> Mindestens 5 weitere Originalarbeiten in international anerkannten Journals, zu denen die Autorin/der Autor einen entscheidenden Beitrag geliefert hat (Journals in den fachspezifischen Journallisten des <i>JCR</i> gelistet). |
| Medizinische Hochschule Hannover | In der Regel mindestens 15 Originalarbeiten (keine Reviews, Letter und Einzelkasuistiken). Davon 50% englischsprachig sowie 50% als Erst- oder erkennbar verantwortlicher Autor. Allerdings lediglich eine Richtgröße: Der Anteil der Originalpublikationen kann beispielsweise „deutlich niedriger sein, wenn >> |

| | |
|---|---|
| | » die einzelnen Arbeiten in entsprechend renommierten Zeitschriften veröffentlicht wurden oder anderweitig eine besonders hochwertige wissenschaftliche Leistung erkennbar wird“. |
| Universitätsklinikum der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg | 7 Publikationen als Erst- oder Letztautor |
| Universitätsklinikum Homburg der Universität des Saarlandes | Publikationen müssen in der Summe mindestens 35 Punkte erreichen (s.u.), dazu müssen von mindestens 5 Erst- oder Letztautor-Veröffentlichungen wenigstens 3 in Klasse 1 oder 2 erschienen sein. [Klasse-1-Journal (= Top 20% der gelisteten Journale einer Fach-Kategorie) gibt 7 Punkte; Klasse-2-Journal (= zwischen 21 und 60% der gelisteten Journale) gibt 5 Punkte; Klasse-3-Journal (zwischen 61 und 100% der gelisteten Journale) gibt 2 Punkte]. Bei extrem guten Publikationen wie <i>Nature, Science,...</i> gegebenenfalls reduzierbar. |
| Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena | 6 Publikationen als Erst- oder Letztautor. Der summierte, gewichtete IF aller Publikationen muss größer als 10 sein, unabhängig von der Position in der Autorensreihung. |
| Universitätsklinikum Schleswig-Holstein der Christian-Albrechts-Universität Kiel | In der Regel 12 Publikationen, davon 6 als Erst- oder Letztautor (keine Reviews, keine Case Reports). Bei Originalarbeiten ist der IF gemäß <i>Journal Citation Report (JCR)</i> anzugeben (Keine Details mit welcher Konsequenz). |
| Universitätsklinikum der Universität zu Köln | Angemessen große Zahl von wissenschaftlichen Arbeiten „in international anerkannten Fachzeitschriften des jeweiligen Gebiets“. Richtlinien dazu nicht publiziert. |
| Universitätsklinikum der Universität Leipzig | 12 Publikationen, davon 8 als Erst- oder Letztautor |
| Universitätsklinikum Schleswig-Holstein der Universität Lübeck | 8 Publikationen, davon 6 als Erst- oder Letztautor |
| Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg | 10 Publikationen (keine Reviews oder Case Reports), davon 5 als Erstautor |
| Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz | 5 Publikationen als Erstautor |
| Universitätsklinikum Mannheim der Universität Heidelberg | Siehe „Heidelberg“. |
| Universitätsklinikum der Philipps-Universität Marburg | 10 Publikationen, davon 6 als Erst- oder Letztautor; weniger als 6 ist möglich, wenn IF-Summe der Erst- und Letztautoren-Paper über 30 liegt. |
| LMU Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München | 15 Publikationen, davon mehr als die Hälfte als Erst- oder Letztautor. Hiervon kann abgesehen werden, wenn „überragende“ Publikationen vorgelegt werden können, die in hochkarätigen Zeitschriften publiziert wurden (z. B. <i>Nature, Science & Co.</i>). Übersichtsartikel (Reviews) zählen in der Regel nicht, können aber bei hohem IF der Zeitschrift in Ausnahmefällen kompensatorisch angerechnet werden. |
| TU Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München | „Die Befähigung zu selbständiger Forschung [wird] auf Grund einer Habilitationsschrift oder einer Mehrzahl von Fachpublikationen mit dem einer Habilitationsschrift entsprechenden wissenschaftlichen Gewicht festgestellt.“ Keine genaueren Richtlinien. |
| Universitätsklinikum der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster | 12 Publikationen, davon 6 als Erstautor. Von den 6 Erstautor-Papern 4 in Klasse 1 oder 2 (erste 20% bzw. 60% der <i>JCR</i> -gelisteten Journale einer Fachkategorie). Dazu mindestens eine Übersichtsarbeit sowie insgesamt 35 Punkte in der Summe nach folgendem Schema: Klasse-1-Paper 7 Punkte, Klasse-2-Paper 5 Punkte, Klasse-3-Paper 2 Punkte; davon aber max. 18 Punkte aus Kategorie 3. Letters und Kasuistiken zählen mit max. 5 Punkten (wobei nur 50% der Punkte gerechnet werden). Eine Ausnahmesituation liegt vor, wenn Publikationen in hervorragenden Zeitschriften (z. B. <i>Nature</i> oder <i>Cell</i>) vorliegen. Zudem werden 15 zitierfähige Abstracts von wissenschaftlichen Kongressen verlangt, davon 8 als Erstautor. Erteilte Patente werden wie Originalpublikationen mit Erst- oder Mitautorenschaft gewertet. Deren Einordnung in die Klassen 1, 2 oder 3 nimmt die Habilitationskommission [...] vor. Maximal können 3 Patente zusätzlich zu den mindestens geforderten 12 Publikationen angerechnet werden. |

Universitätsklinikum

Publikationsanforderungen für die Habilitation

Universitätsklinikum der
Universität **Regensburg**

Zitat: „... über besondere Befähigung zur wissenschaftlichen Arbeit verfügt, die in der Regel durch eine herausragende Qualität der Promotion oder durch entsprechende wissenschaftliche Publikationen belegt ist.“ Keine genaueren Richtlinien publiziert.

Universitätsmedizin der
Universität **Rostock**

10 Publikationen, davon 6 als Erst- oder Letztautor

Universitätsklinikum der
Eberhard Karls Universität
Tübingen

15 Publikationen, davon 5 als Erstautor und 5 als Erst- oder Letztautor. Mindestens 5 Erst- oder Letztautor-Publikationen in Journals, die in den oberen 50% der jeweiligen Fachkategorie gelistet werden. Review-Artikel und Case Reports zählen als Ausnahme nur dann, wenn sie hoch publiziert sind – und dann maximal nur 2.

Universitätsklinikum der
Universität **Ulm**

12 Publikationen, davon 8 als Erst- oder Letztautor. Alternativ kann eine IF-Summe von 20 für die Veröffentlichungen als Erst- oder Letztautor ausreichend sein. Dazu werden mindestens 10 Beiträge zu nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen als Erst- oder Letztautor gefordert.

Kliniken der Universität
Witten/Herdecke

12 Publikationen davon 6 als Erst- oder Letztautor. Eines der Erst- oder Letztautor- sowie eines der Koautoren-Paper müssen in Journals stehen, die zu den oberen 50% der IF-besten Zeitschriften des Fachs gehören. Reviews und Metaanalysen können gewertet werden, darüber entscheidet der Habilitationsausschuss.

Universitätsklinikum der
Bayerischen Julius-Maximilians-
Universität **Würzburg**

12 Publikationen davon 6 als Erst- oder Letztautor (Letztautor nur dann, wenn Gruppenleiter).



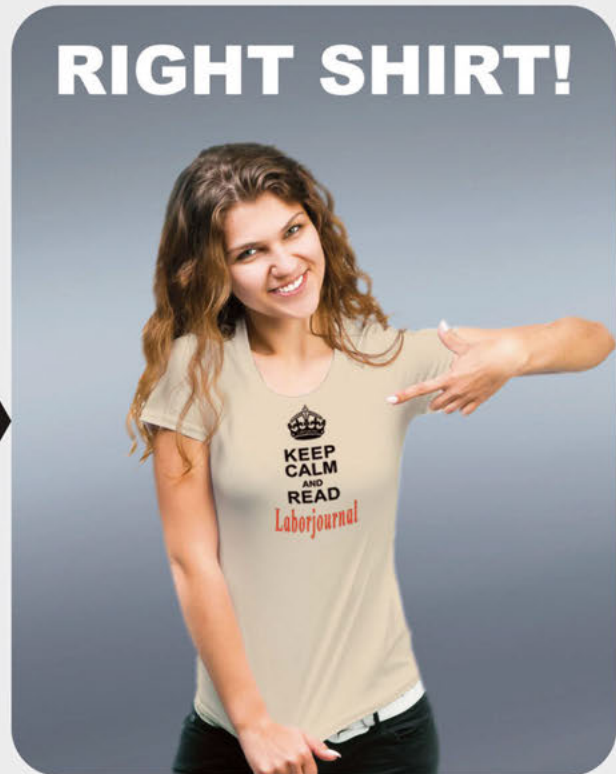
F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

**UNSER NEUER
KATALOG 2018
IST DA!**

JETZT ANFORDERN UNTER:
TELEFON 06221 905050
ODER FINESCENCE.DE

**FINE SURGICAL INSTRUMENTS
FOR RESEARCH**[™]

Noch fast ganz
frisch und schon Vintage
Neu: Im Preis gesenkt #hausraus



Suchen Sie ein cooles T-Shirt?

2 Farben: Beige oder Schwarz

2 Schnitte: Damen (S, M, L), Herren (S, M, L, XL, XXL)

2 Preise: 1 Shirt für 9,90 Euro, 2 Shirts für 15,90 Euro (jeweils inkl. Versand)

Lieferung gegen Rechnung. Bestellbar online im LJ-Shop oder
unter verlag@laborjournal.de (bitte mit vollständiger Lieferadresse)



(Rückseite unbedruckt)



Erlebnisse einer TA

Auf der Suche

Gewöhnlich starte ich meinen Arbeitstag gut gelaunt und mit einem ausgetüftelten Plan in meinem Kopf. So steuerte ich auch neulich wieder voller Tatendrang die weit und breit einzige Zentrifuge an, in der wir unsere Bakterien abzentrifugieren. Zu meiner Überraschung war das Display dunkel, die Zentrifuge also aus.

So leicht kann eine TA am frühen Morgen ja nichts aus der Fassung bringen – also drückte ich beherzt den Einschaltknopf und wartete auf ein betriebsbereites Display. Das erschien dann auch, nur leider mit einem Warnsymbol, welches mir zumindest signalisierte, dass ich nicht sofort loslegen kann. Und da es sich gar um einen orangen blinkenden Schraubenschlüssel handelte, hatte ich auch gleich das ungute Gefühl, dass sich diese Angelegenheit wohl nicht allzu schnell erledigen ließ.

Gut, dass es Benutzerlisten gibt!

Ich hatte recht: Das Benutzerhandbuch ließ mich wissen, dass ich bitte einen Techniker dazuholen sollte. Da ich nicht wusste, ob dieser Anruf bereits getätigt war, entnahm ich erstmal dem Benutzerkalender der Zentrifuge, wer gestern das Gerät zuletzt benutzt hatte. Auf die Frage, ob der nette Schraubenschlüssel gestern auch schon zu sehen war, antwortete der entsprechende Kollege jedoch: „Ich war nicht als Letztes an der Zentrifuge, der Thomas hat sie nach mir noch gebraucht.“

Das fing ja gut an. Ich suchte Thomas, der offensichtlich vergessen hatte sich einzutragen. „Nee, ein orangener Schraubenschlüssel lag da nicht“, bekam ich zu hören. Ich versuchte ihm gerade den Unterschied zwischen dem blinkenden Schraubenschlüssel-Symbol und einem real existierenden zu erklä-

ren, als er mich unterbrach und meinte: „Kannst ja mal die Saskia fragen, die hat nach mir noch zentrifugiert.“ Wie gut, dass wir eine Benutzerliste haben.

Immerhin wusste Saskia wovon ich rede – wenigstens fast: „Ach, das soll ein Schraubenschlüssel sein? Ich dachte, die Zentrifuge wurde zu heiß und hab sie deshalb über Nacht ausgeschaltet. Aber offenbar war das ja nicht das Problem.“ Dann fiel ihr noch ein: „Ich hab’s der Conny auf nen Zettel geschrieben, vielleicht kann die was machen?“

Gut, tief durchatmen und weiter zu Conny. „Ja, den Zettel hab’ ich gesehen. Aber ich wusste gar nicht, welche Zentrifuge sie meint – und dachte, Saskia würde bestimmt noch mal wieder kommen, wenn nix passiert.“ Manchmal kann man der phänomenalen Logik im Labor nichts entgegenzusetzen. Ich überlegte, bei wem nun gerade der Schwarze Peter mit dem Schraubenschlüssel liegt. Man blickt ja selbst nicht mehr durch.

Ich fragte also Conny, die schon öfter mit unserem Techniker telefoniert hatte, ob sie sich darum kümmern könnte, dass da mal jemand nachschaut. Mittlerweile hatte ich nämlich haarscharf kalkuliert, dass der Anruf noch nicht geschehen war.

„Warum eigentlich immer ich? Ich hab schon letzte Woche den neuen Abfallbehälter organisiert!“ Der Schwarze Peter streckte mir die Zunge raus und wedelte mit dem Schraubenschlüssel durch die Luft. Ich war mal wieder sprachlos. „Und außerdem hab ich heute echt viel zu tun!“

Ein schlagendes Argument. Soweit hatte ich noch nicht gedacht. Ich ging also weiter auf die Suche nach dem Schwarzen Peter. Vielleicht holte der sich ja gerade einen Kaffee, weil jemand den Wassertank aufgefüllt und den Abfallbehälter geleert hatte...

Annette Tietz



Life Science
at your doorstep.

OUR KEY ASPECTS

- 40+ years experience in Microbiology
- Granulated Media
- Broadest range of Chromogenic Media worldwide
- Animal Free Peptones and Media
- Customized formulations



Visit us at booth
3D36
at Medica

HiMedia Laboratories GmbH

- 🏠 Marie-Curie-Str. 3, 64683 D-Einhausen
- ☎ +49 6251 989 24 - 26
- 📅 +49 6251 989 24 - 27
- ✉ infoeu@himedialabs.com
hdmexpo@himedialabs.com
- 🌐 <http://himedialabs.com>

HIMEDIA®

For Life is Precious

* Portrait of Hon. Dr.G. M. Warke, Founder of HiMedia Labs
Winner of people's choice award 2017 at the ASM
Using HiCrome UTI Agar (Product code – M1353)
medium with Enterococcus faecalis ATCC 29212



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (6)

Frage nicht, was das Experiment für Dich tun kann – frage, was Du für das Experiment tun kannst!

Der Nobelpreis ist das ultimative Argument für den Individualismus und gegen echte Kollaboration. Wie echte Kollaboration überhaupt geht? Schaut mal rüber zu den Physikern!

Eigentlich wollte ich diesmal die Physik als Vorbild herausstellen. Als Champion einer Publikationskultur und einer *Team Science*, von dem wir in den Lebenswissenschaften viel lernen könnten. Und dann geht der Physik-Nobelpreis an die drei (!) Herren Weiss, Barish und Thorne – für den „experimentellen Beleg“ der von Albert Einstein 1919 vorausgesagten Gravitationswellen. Publiziert in einer Arbeit mit mehr als 3.000 Autoren!

Klar, ist wieder viel kritisiert worden am Nobelpreis. Dass ihn stets „alte, weiße Männer“ bekommen, die an US-Universitäten lehren“. Oder daran erinnert, dass der gute Herr Nobel eigentlich bestimmt hatte, dass nur *einer* pro Gebiet ausgezeichnet wird – und das auch nur für eine Entdeckung im zurückliegenden Jahr.

Geschenkt! Viel schwerer wiegt, dass der Nobelpreis damit abermals ein absolut antiquiertes Bild von Wissenschaft fortführt: Die einsamen, genialen Forscher, von denen es nur wenige – genauer gesagt maximal drei pro gepreistem Gebiet – gibt, die für die „Menschheit den größten Nutzen geleistet haben“. Verliehen mit einem Spektakel, das einem Eurovision Song Contest oder der Oskar-Verleihung alle Ehre macht.

Es wundert mich nicht, dass dies von der Öffentlichkeit begeistert aufgenommen wird. Dort hat man diese Cartoon-hafte Vorstellung von Wissenschaft ja sowieso spätestens seit dem bereits erwähnten Albert Einstein. Zumal dieses Bild der Wissenschaft von Newton bis zum Zweiten Weltkrieg, also vor der Industrialisierung und Professionalisierung von Forschung, auch durchaus Berechtigung hatte.

Beunruhigend finde ich aber, dass sich die wissenschaftliche *Community* in großem Stil auf diesen Anachronismus einlässt. Sicher, Sie werden nun fragen: „Na und, warum regt sich

der Narr darüber jetzt auf?“ Die Preisträger sind dennoch fast immer preiswürdig. Und schaden kann der Wissenschaft ein wenig PR in den heutigen postfaktischen Zeiten, in der Impfgegner und Klimawandel-Leugner fröhliche Urstände feiern, wohl auch kaum.

Für den Narren lohnt es sich dennoch, den Nobelpreis zu hinterfragen, da dessen Bild von der Wissenschaft als Sache von vereinzelt Genies komplett an der Sache vorbeigeht. Abgesehen davon, dass *Rückständigkeit* am Ende allemal wissenschaftsfeindlich ist.

Natürlich gibt es diese Ausnahmewissenschaftler. Und ihr Beitrag ist wichtig. Aber der

»Bei echter Kooperation bekommt das ganze Team den Credit.«

Fortschritt der Wissenschaften basiert doch wesentlich auf der Leistung vieler, ebenso origineller wie fleißiger Forscherinnen und Forscher. Die dann am effektivsten vorwärts kommen, wenn sie *zusammenarbeiten*. Und „normale Wissenschaft“ im Kuhn'schen Sinn betreiben (siehe *LJ 09/17*: S. 28-29).

Gerade die internationale LIGO-Kollaboration, die jetzt die Gravitationswellen nachgewiesen hat, ist doch das glatte Gegenteil einer *Three Men Show*. Sie publizierte ihre Ergebnisse als „*LIGO Scientific Collaboration*“, mit jeweils über 1.000, manchmal 3.000 Autoren und Hunderten von Institutionen. Und das ist gar nichts Besonderes in der Physik, insbesondere in der Teilchen- und Astrophysik.

Dort erkannte man erstmals im *Manhattan Project*, dass große, komplizierte und die Grenzen des momentan Machbaren überwindende Projekte nur durch große kollaborierende Teams zu lösen sind. Denn das Projekt zur kriegstauglichen Nutzbarmachung der Kernspaltung stand dazu noch unter massivem Zeitdruck. Und heute gilt folgerichtig der *Large Hadron Collider* des CERN in Genf als Mustereinrichtung einer multinationalen Forschung zu den

großen physikalischen Fragen der Menschheit. Von dort kommen Publikationen mit mehr als 5.000 Autoren, in alphabetischer Reihenfolge.

Publiziert werden deren Arbeiten übrigens nur noch selten in den Prestige-reichen Journalen wie *Physical Review Letters* oder *Nature*. Die Physik-Community hatte nämlich mit *arXiv* schon in den frühen 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts einen Dokumentenserver für *Preprints* eingerichtet, der heute weltweit als wesentliches Forum der wissenschaftlichen Kommunikation in Physik und Mathematik fungiert. Völlig kostenlos für Autoren und Leser – und ganz ohne Review.

Bei *Peer Review*-Journals wird heutzutage nur noch ein geringer Anteil der Physik-Artikel eingereicht – und wenn, dann häufig schon mit dem Feedback der Fachwelt aus der *Preprint*-Phase. Die Publikationslisten der Physiker sind voll von solchen Arbeiten, auch deren „Top 5- Auswahlen“. Häufig ist man da auch nicht namentlicher Koautor. Wie auch, bei Listen mit 1.000 Autoren? Professorwerden oder Anträgedurchbringen kann man dort auch mit *arXiv*-Papers. Die werden nämlich, wenn sie einen relevanten Beitrag leisten, auch gelesen. Und die Qualität eines Forschers misst sich ganz wesentlich am Beitrag zur Lösung der gemeinsamen Fragestellung.

Man vergleiche dies mit den Lebenswissenschaften. Die dort bearbeiteten Fragen sind in ihrer Komplexität denen der Physik absolut ebenbürtig: Krebs, Demenz, Altern... Auch dies sind große Fragen der Menschheit – und stehen sogar unter größerem Zeitdruck als die Suche nach dem Higgs Boson oder einer Gravitationswelle. Schreit dies nicht nach *Manhattan*-artiger Kollaboration? Doch hätte man Lebenswissenschaftler auf die Suche nach dem Higgs Boson angesetzt, hätten 20.000 Labore versucht *SMALL* Hadron Colliders zu bauen – von der Größe einer Tischzentrifuge!

Wir arbeiten in Gruppen von im Schnitt acht Forschern (inklusive Studenten), die durchweg Arbeitsverträge über wenige Jahre haben – und mit Fördergeldern, die höchstens für drei Jahre gesichert sind. Die Forschungsstrategien

und Ergebnisse werden bis zur endgültigen Publikation unter Verschluss gehalten, man könnte ja ge-scoopt werden. Data Sharing? Um Himmels willen. Hab' ich ja nichts davon, könnte im Zweifelsfall sogar schaden.

Wie verrückt aber ist die Frage, ob sich die grundlegenden Fragen der Biowissenschaften und der Medizin nicht besser in multinationalen, koordinierten sowie ausreichend und langfristig alimentierten Kooperationsprojekten aufklären ließen? Sollte man das wenigstens nicht mal ausprobieren?

Sie verdrehen die Augen? Sie denken an EU-Antragsbürokratie, an AZA-Formulare, endlose Listen von *Milestones* und *Deliverables*? Leider nicht ganz richtig, denn die derzeitigen Kollaborationen in den *Life Sciences* laufen ja gar nicht im CERN-Stil. Es sind vielmehr meist Beutegemeinschaften, die lokale Projekte finanzieren, welche aus anderen Quellen keine Förderung erhalten haben – oder auf diese Weise auffinanziert werden.

Selbst die Genetik kann hier leider kaum



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

Vorbildfunktion haben. Das *Human Genome Project* war nicht das Manhattan-Projekt der Medizin, auch wenn manch einer das behauptet hat. Dessen Kern war die Verteilung von Sequenzierarbeit über viele Labore. Letztlich war das Auftragsarbeit im industriellen Maßstab – und konnte genau deshalb auch von einer Firma ge-scoopt werden.

Echte Kollaboration im Stile des CERN funktioniert anders. Hier werden Projekte individuell oder gemeinsam entwickelt, dann in einem wissenschaftlichen Diskurs priorisiert, permanent optimiert und im Team durchgeführt. Und das ganze Team bekommt den „Credit“.

Aber *warum* funktionieren die Lebenswissenschaften so anders? *Muss* das etwa so sein? Liegt es daran, dass die erwähnten Projekte der Physik nur an Maschinen durchgeführt werden können, deren Anschaffung im Haushalt von nationalen Volkswirtschaften sichtbar werden? Der Zwang zur Kooperation spielt hier sicher eine große Rolle. Es hat aber auch sehr viel mit der Wissenschaftskultur der einzelnen Disziplinen zu tun, die natürlich wiederum von Infrastrukturfragen beeinflusst wird.

Karin Knorr-Cetina hat in *Epistemic Cultures – How the Sciences Make Knowledge* (Harvard Press) die Organisation und Durchführung von Forschung in der Hochenergiephysik und der Molekularbiologie verglichen. Wie sind jeweils Labore strukturiert, wie werden Gruppen geleitet, wie und auf welchem Level findet „Wettbewerb“ statt, wie wird kooperiert, und so weiter...?

Die von ihr ausgemachten Unterschiede könnten nicht drastischer sein. Sie kommt zu dem Schluss, dass die Hochenergiephysik (HEP) das „*Epistemic Subject*“, also den individuellen Wissenschaftler, zugunsten des bedingungslosen Austausches von Wissen aus dem Zentrum des gemeinschaftlichen Forschungsprozesses verdrängt hat. Frei nach dem Motto: „Frage nicht, was das Experiment für Dich tun kann – frage, was Du für das Experiment tun kannst.“

Umgekehrt regieren in der Molekularbiologie nach ihrer Analyse Individuen, deren Forschung auf einer Logik des Austausches beruht. Für jede Handlung wird im Gegenzug eine Leistung erwartet. Weil aber auch in der Molekularbiologie der Fortschritt individueller Forscher von Kollaboration abhängt, entstehen uns allen wohlbekannte Konflikte. Wenn sich ein Beitrag zum Fortschritt des Faches nicht auf ein Individuum zurückführen lässt (zum Beispiel durch Erst- oder Letztautorschaft), ist er für dieses „vergeudet“.

Daraus resultieren dann auch innerhalb eines Labors Probleme und Konflikte, die durch die bekannten Hierarchien in Schach gehalten werden: Doktoranden und Postdocs sind Wasserträger des Gruppenleiters, der Gruppenleiter ist Wasserträger des Einrichtungsleiters (vor allem, aber nicht nur in der Medizin).

All dies existiert in der Hochenergiephysik entweder gar nicht oder nur rudimentär. Hinter der Frage, wie stark in einer Wissenschaftsdomäne kollaboriert wird, lauert eben nicht nur der Anschaffungspreis von Forschungsinfrastruktur, sondern auch gravierende kulturelle Unterschiede der Forschungsorganisation.

Was bedeutet all dies, wenn wir das Potential von Kollaborationen im Geiste von CERN – wenn auch nicht gleich in deren Maßstab – entwickeln wollen? Dass es um wesentlich mehr geht als die Anschaffung gemeinsamer Geräte oder die Verteilung von *Work Packages* à la EU-Projekt. Unsere Wertschätzung des gemeinsamen Arbeitens an Hypothesen und deren Bestätigung, der Austausch von Mate-

»Probleme und Konflikte innerhalb des Labors werden durch Hierarchien in Schach gehalten.«

rial und Rohdaten wie auch das Mitteilen der Ergebnisse müssen sich grundlegend ändern. Solange das Aufsteigen des individuellen Forschers vom Studenten zum Professor einzig und allein von der individuellen Leistung abhängt, und nicht auch oder sogar vor allem vom Beitrag zum Vorankommen des Gebiets, wird das nicht passieren.

Womit wir wieder beim Nobelpreis wären – dem ultimativen Argument für den Individualismus und gegen echte Kollaboration. Dieser Physik-Nobelpreis ist ein Atavismus, weil die Physik schon lange nicht mehr so funktioniert. Warum also nicht einfach – der Wissenschaftsnarr dreht damit jetzt mal völlig frei – die Nobelpreise in Physik, Chemie und Medizin auch an Kollaborationen vergeben, so wie beim Friedensnobelpreis. Das wäre doch ein schönes Signal – auch und gerade für die Lebenswissenschaften.

Weiterführende (und hier teils ohne Angabe zitierte) Literatur findet sich unter <http://dirnagl.com/lj>

Frisch erforscht

» Hirngewebe lässt sich nur begrenzt mit gängigen Zellkultur-Nährlösungen am Leben erhalten. Irgendetwas fehlt offenbar in den üblichen Mixturen. Tübinger Neurowissenschaftler um **Niklas Schwarz**, **Henner Koch** und **Thomas Wuttke** haben nun eine eigentlich naheliegende Kulturmethode für Hirnsubstanz entwickelt: Anstatt der käuflichen, meist auf Kälberserum basierenden Nährmedien verwenden sie menschliches Hirnwasser, das Patienten bei Operationen entnommen wurde. Die Gewebeproben waren in diesem besonderen Saft auch nach drei Wochen noch gut erhalten und funktionsfähig, berichten die Forscher des Tübinger Instituts für klinische Hirnforschung (Sci. Rep. 7: 12249).

» DNA ist nur zwei Nanometer dick, aber die Gesamtlänge der Chromosomen einer Säugerzelle beträgt etwa einen Meter. Dieses Knäuel muss wiederum im Zellkern verpackt werden, der nur zehn Mikrometer Durchmesser hat. Dabei kommt es eventuell zu komplizierten Knoten im Strang, behaupten Mainzer Physiker um **Peter Virnau** und Kollegen aus Cambridge, UK. Jedenfalls entstehen die Knoten in theoretischen Berechnungen, die sich auf publizierte 3D-Modelle von Chromosomen stützen (Polymers 9: 317). Tatsächlich hat aber noch niemand DNA-Knoten beobachtet. Was nicht unbedingt für den „Wahrheitsgehalt“ der 3D-Modelle spricht.

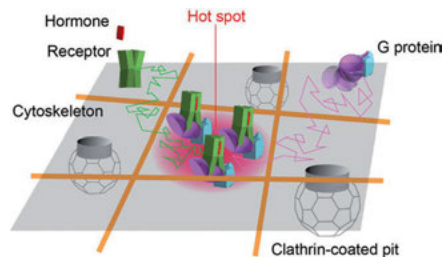
» In Afrika können Tsetsefliegen durch Übertragung der Schlafkrankheit ganze Rinderherden auslöschen – ganz abgesehen von dem Risiko einer Übertragung auf den Menschen. Einen einfachen und kostengünstigen Herdenschutz haben jetzt Forscher vom Zentrum für Entwicklungsforschung (ZEF) der Universität Bonn um **Christian Borgemeister** erfunden, zusammen mit Teams aus Großbritannien und Kenia. Der Trick: Tsetsefliegen meiden den Geruch von Wasserböcken, einer Antilopenart. Rinder, die Halsbänder mit synthetischem Wasserbock-Parfüm tragen, werden seltener von der Tsetsefliege heimgesucht (PLoS Negl. Trop. Dis. 11: e0005977).

Hans Zauner

Würzburg

G-Protein auf Speed Dating

Wenn wir Gerüche wahrnehmen, wenn Zellen sich teilen oder wenn Hormone ihre Wirkung entfalten, dann kann man darauf wetten, dass G-Protein-gekoppelte Rezeptoren beteiligt sind. Exemplare dieser Rezeptor-Großfamilie (beim Menschen gibt es etwa 800 verschiedene) sind an einer unüberschaubaren Zahl biologischer Prozesse beteiligt. Die Details der Funktionsweise variieren, je nach Rezeptor- und Zelltyp, aber das Prinzip ist eigentlich immer das Gleiche. Ein Ligand, beispielsweise ein Hormon, bindet an der extrazellulären Seite. Daraufhin ändert sich die Konformation des Rezeptors, und intrazellulär wird das gekoppelte G-Protein aktiviert, das wiederum alle möglichen Downstream-Effekte auslösen kann – je nach Kontext.



Rezeptoren und G-Proteine treffen sich an „Hot spots“. (Illustr.: Uni Würzburg)

Die Interaktion zwischen Rezeptor und G-Proteinen ist zwar biochemisch rauf und runter beschrieben. Aber **Davide Calebiro** und seine Mitarbeiter vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie Würzburg haben dieses Dream Team der zellulären Signalverarbeitung nun in lebenden Zellen bei der Arbeit beobachtet (Nature, doi:10.1038/nature24264). Die Würzburger haben dazu mit britischen Kollegen der Universitäten von Birmingham und Nottingham zusammengearbeitet. Mit einer Kombination aus Einzelmolekülmikroskopie und Partikel-Tracking-Methoden analysierten die Zellbiologen einzelne Rezeptoren und G-Proteine *in vivo* – mit beeindruckender räumlicher und zeitlicher Auflösung (jeweils 20 nm und 30 ms). Als Modell wählte das deutsch-britische Team den $\alpha 2A$ -adrenergen Rezeptor ($\alpha 2A$ -AR) und sein inhibitorisches G-Protein. Eine interessante Beobachtung dabei: Der Kontakt zwischen G-Protein und Rezeptor wird nicht zufällig irgendwo an der Zellmembran angebahnt, sondern an „Hot spots“, also bestimmten Zytoskelett-Strukturen.

Mit FRET (Förster Resonance Energy Transfer) konnten die Forscher zudem messen, wie lange der unmittelbare Kontakt zwischen einzelnen Rezeptoren und G-Proteinen *in vivo* dauert. Ergebnis der molekularen Zeitmessung: Der direkte Kontakt zwischen G-Protein und Rezeptor dauert in der Regel nicht länger als eine Sekunde.

Hans Zauner

Bremen

Duale Befruchtung

Eine Eizelle wird nur von einem einzigen Spermium befruchtet – denn sofort nach deren Fusion verändern sich die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Oberfläche des weiblichen Gameten. Spermien, die zu spät kommen (also alle außer einem), haben keine Chance mehr, zum Zug zu kommen. Soweit das biologische Allgemeinwissen – das, wie so oft, nur meistens richtig ist. Dass in seltenen Ausnahmen auch mal zwei Spermien ein und dieselbe Eizelle befruchten können, haben Bremer Pflanzengenetiker um **Rita Groß-Hardt** in einer schlaue angelegten Hochdurchsatz-Studie mit der Ackerschmalwand *Arabidopsis* gezeigt (Nature Comm. 8: 1033).

Den Forschern war klar, dass sie nur mit einem ausgeklügelten Kreuzungsschema eine Chance haben, solche Ausnahmebefruchtungen direkt nachzuweisen. Sie setzten daher auf zwei verschiedene genetisch modifizierte Pollen, die zusammen ein Reportersystem bilden.

Pollen-Donor 1 ist mit einem Gal4-Transkriptionsfaktor ausgestattet, und Pollen-Donor 2 bringt das Gen für einen Resistenzfaktor gegen das Herbizid BASTA mit – unter der Kontrolle des Gal4-Promotors.

Mit nur einem Spermium befruchtete Pflanzen gehen bei Behandlung mit BASTA ein: Kam das Spermium von Pollen-Donor 2, so hatte die Pflanze zwar das Resistenz-Gen, aber für die Transkription fehlte der passende Transkriptionsfaktor von Pollen-Donor 1. Gameten, die mit beiden Pollensorten befruchtet wurden, sind jedoch resistent gegen BASTA. Mit diesem Trick fischten die Bremer sieben Pflanzen heraus, die je zwei Väter hatten – aus einem Experiment mit über 100.000 Keimlingen. Ein extrem seltenes Ereignis also. In der langen Evolutionsgeschichte der Pflanzen könnten Zwei-Väter-Pflanzen aber durchaus gelegentlich eine Rolle gespielt haben, spekulieren die Forscher.

Hans Zauner



Schöne Biologie

Unerwarteter Sex

Wie ist es, wenn man am Beginn einer neuen Reihe von Experimenten steht? In dem sicherlich weitaus gängigsten Szenario steht am Anfang das Interesse an einem ganz bestimmten *Phänomen*. Aufgrund dessen studiert man erst einmal alles, was darüber bekannt ist – und bekommt dabei womöglich bestätigt, dass es tatsächlich noch äußerst spannende Lücken in dem gesamten „Gebilde“ gibt. Eigentlich hatte man das ja von Anfang an geahnt – und ehrlich gesagt, sich auch genau deswegen für das *Thema* interessiert...

Damit sollte der Forschergeist endgültig geweckt sein. Im nächsten Schritt werden daher aus der klaren Kenntnis dieser Lücken eine oder mehrere Fragestellungen formuliert, aus denen am Ende gar eine Art *Hypothese* erwächst. Idealerweise besticht diese jedoch nicht nur durch Plausibilität, sondern auch durch einfache und klare Testbarkeit. Denn nur dann kann unser Forscher umgehend eine stringente experimentelle Strategie entwickeln, um die Hypothese peu à peu mit handfesten Daten zu untermauern. Und erst damit ist er endgültig bei einem konkreten – und beantragbaren! – *Projekt* angekommen.

(Zum *Thema* „*Projekt*“ siehe aber auch „*Inkubiert*“ auf Seite 8.)

Tja, und dann gehts los: Die ersten Experimente werden gemacht, die Daten sehen vielversprechend aus, dann weitere Versuche, deren Daten wieder „passen“, irgendwann dazwischen auch mal ein reines Kontrollexperiment – und plötzlich bekommt man ein völlig unerwartetes Ergebnis. Eines, das rein gar nichts zu tun hat mit dem ach so klar umrissenen *Projekt*. Vielmehr aber eines, das viel spannender ist als das eigentlich anvisierte (und beantragte) *Projekt* – und zwar deswegen, weil es auf einen Schlag das Tor zu einem völlig neuen *Phänomen* aufstößt...

Beispiele dafür gibt es genug. Dass Alexander Fleming kein Antibiotika-*Projekt* verfolgte, als er Penicillin entdeckte, ist Allgemeinwissen. Ebenso fahndete etwa Alec Jeffreys *nicht* nach genetischen Finger-

abdrücken, als er sie fand. Oder erforschte Wilhelm Röntgen eigentlich die Kathodenstrahlung, als er die nach ihm benannten Strahlen nur wegen eines zufällig auf dem Labortisch liegenden, chemisch behandelten Papiers entdeckte.

So viele große und kleine Entdeckungen wurden in den Naturwissenschaften eher nach dieser Art „Prinzip Zufall“ gemacht, dass es wohl kaum als seltene Ausnahme gelten kann. Und dass das kein reines *Phänomen* längst vergangener Forschungsgeschichte ist, sondern beileibe auch heute noch mannigfach passiert, belegt wunderschön das folgende „frische“ Beispiel:

US-Zellbiologen aus Berkeley und Harvard untersuchten, ob – und wenn ja, welche – bakteriellen Signalfaktoren den Choanoflagellaten *Salpingoeca rosetta* zur Zellteilung animieren. Was sie aber völlig unerwartet bekamen, als sie den Kragengeißeltierchen das Meeresbakterium *Vibrio fischeri* mit in die Kultur mischten, war... Sex!

Von *S. rosetta* war bis dahin überhaupt keine sexuelle Fortpflanzung bekannt – sondern eben nur reine, asexuelle Zellteilung. Plötzlich aber schwärmten die Choanos Köpfchen an Köpfchen zu Gruppen zusammen – und duplizierten und rekombinierten kräftig ihre DNA, um sich dann in genetisch unterschiedliche Nachkommen aufzuteilen. Als entsprechendes „Flagellaten-Aphrodisiakum“ identifizierte das US-Team schließlich eine von *Vibrio* sezernierte Chondroitinase, die den Geißeltierchen offenbar die Zellwand aufweicht – und die sie sinnigerweise EroS taufen (*Cell* 170: 1175-83).

So öffnete sich mit diesen Erkenntnissen plötzlich ein völlig neues Feld: Die Regulation sexueller Reproduktion von Eukaryoten durch Bakterien. Und dies nur, weil die Autoren *Vibrio* lediglich für reine Kontrollversuche vorgesehen hatten – wie sie später anmerkten.

Unverhofft kommt offenbar tatsächlich oft in der Forschung. Und immer jenseits von *Projekten*.

Ralf Neumann

Sie suchen
noch ein tolles
Weihnachts-
geschenk
für Ihre Kollegen
im Labor?



Wie wäre es mit einem Buch:



„Ein humoriger Blick auf die wirklichen Probleme dieser Welt: defekte Kaffeemaschinen, unverständliche Vorträge, miesgelaunte Chefs, oder noch schlimmer: gutgelaunte Chefs. Die führen garantiert etwas im Schilde.“

„Aus dem Leben einer TA“.

Von Annette Tietz

210 Seiten, Softcover, erschienen 2012.

Preis: 12,80 € (inkl. MwSt. und Versand)

Bestellmöglichkeiten:

- <http://www.laborjournal.de/rubric/shop/shop.lasso>
- per E-Mail: versand@laborjournal.de (bitte mit vollständiger Lieferadresse)

Kommunikatives Trio

FRANKFURT: Doch kein Zufall. Ein Team um Moritz Helmstädter vom Max-Planck-Institut für Hirnforschung zeigt in einer neuen Studie, dass erregende und inhibierende Neuronen im Gehirn nicht wahllos Aktionspotentiale weiterleiten, sondern hochgradig organisiert verschaltet sind.

„Woran denken Sie, wenn Sie ans Gehirn denken? Ich hoffe, diese Gedanken erfüllen Sie mit Stolz. Weil nämlich dieses Gehirn in unseren Köpfen ganz beachtliche Leistungen vollbringt.“ Mit diesen Worten eröffnete Moritz Helmstädter vor etwas über einem Jahr seinen *Campus Talk* bei ARD alpha, um in den folgenden zehn Minuten den Zuschauern von seiner Arbeit zu berichten: der Erforschung komplexer Netzwerke im Gehirn.

Am Ende dürfte keiner der Zuschauer mehr Zweifel gehabt haben: Das A und O ist die Kommunikation zwischen den Nervenzellen. Davon hat jeder Mensch zehnmal mehr in seinem Gehirn, als es Menschen auf der Erde gibt – und jede einzelne davon kommuniziert im Schnitt mit eintausend anderen Nervenzellen. „Wer von Ihnen hat tausend Freunde? Selbst in Zeiten von *Facebook* ist das keine typische Zahl“, betonte Helmstädter damals.

Der Mediziner und Physiker stieg bereits während seiner Doktorarbeit in die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung ein. Bei Patch-Clamp-Pionier und Nobelpreisträger Bert Sakmann vermaß er am Max-Planck-Institut (MPI) für Medizinische Forschung in Heidelberg einzelne Nervenzellen auf ihre Leitfähigkeit. Ihn reizte aber mehr der Blick aufs große Ganze, weshalb er als Postdoc ein paar Türen weiter bei dem Physiker und Mikroskopie-Tüftler Winfried Denk anklopfte. Seit 2014 ist Helmstädter jetzt Direktor am MPI für Hirnforschung in Frankfurt und widmet sich dort der Konnektomik, also der Erforschung der Gesamtheit aller Neuronenverbindungen, mithilfe hochauflösender Mikroskope und 3D-Modellierungen.

EM im Dauereinsatz

Da nicht nur Nervenzellen, sondern auch Wissenschaftler gerne kommunizieren, traf Helmstädter irgendwann auf Michael Brecht, der an der Humboldt-Universität Berlin eine komplexe Hirnstruktur studierte: den medialen entorhinalen Cortex (MEC). „Der mediale entorhinale Cortex ist berühmt geworden, weil Forscher dort Nervenzellen gefunden haben, die ganz regelmäßig Aktionspotentiale feuern, wenn das betreffende Tier sich in einem Raum bewegt“, erläutert Helmstädter. Somit ermöglicht dieser Teil der Großhirnrinde die räumliche Orientierung. Für die Entdeckung dieses

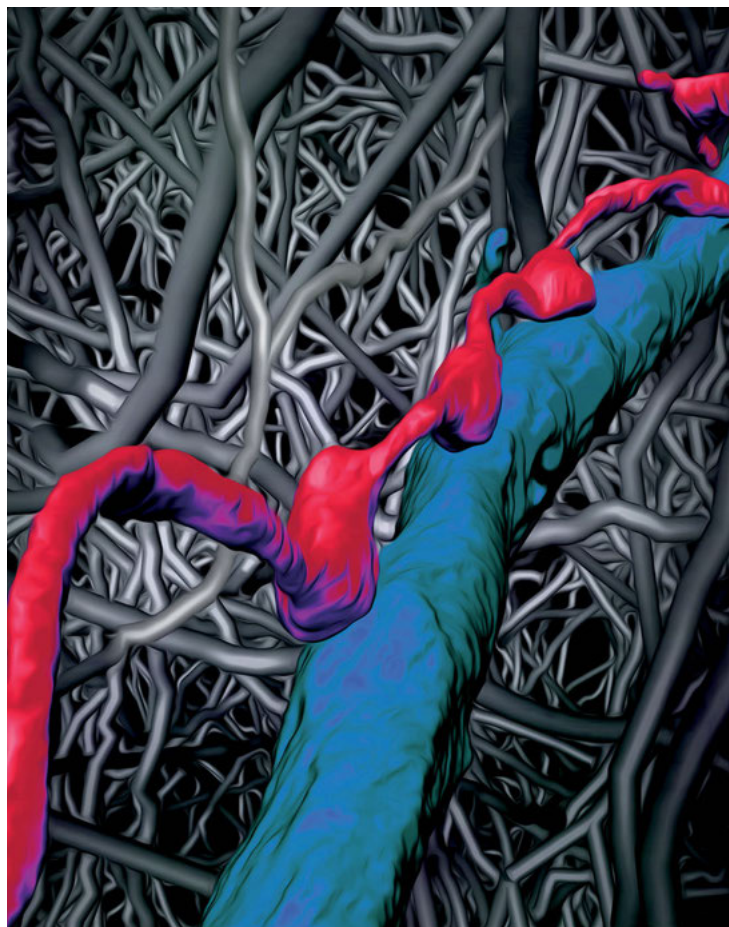
Gehirn-„Navis“ teilten sich 2014 John O’Keefe sowie May-Britt und Edvard Moser den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie.

Kurz zuvor, im Jahr 2013, hatte sich Brechts Doktorandin Helene Schmidt aufgemacht, gemeinsam mit Helmstädter und weiteren Kollegen die Struktur des MEC zu entschlüsseln. Die Biologin fixierte dafür ein präpariertes Stück Rattengehirn in einem Elektronenmikroskop und kartierte so die Gewebeoberfläche mit einer Auflösung von elf Nanometern. Anschließend

raspelte ein integriertes Mikrotom dreißig Nanometer Gewebe ab, ein weiteres Bild von der neuen Oberfläche entstand, und so weiter.

Diese *Serial Block-Face Scanning Electron Microscopy* (SBEM) wurde bereits vor über zehn Jahren bei Winfried Denk in Heidelberg entwickelt. „Das war der große Durchbruch für die *Connectomics*“, sagt Helmstädter heute. „Erstmalig war es möglich, routinemäßig nicht nur einzelne, sondern tausende von Bildern hintereinander aufzunehmen und auf diese Weise ein dreidimensionales Bild vom Nervengewebe zu bekommen.“ Vier Monate lang lief das EM Tag und Nacht, bis das sandkorngroße Stück Rattengehirn komplett vermessen war. Schmidt berichtet, dass mindestens alle drei Stunden kontrolliert werden musste, ob alle Parameter noch in Ordnung waren.

Mehr als 8.000 Bilder später präsentierte sich der Ratten-MEC zwar in voller 3D-Pracht, stellte die Neurowissenschaftler aber vor ein enormes Problem. Damit die Zellmilliarden in den Schädel passen, sind sie extrem dicht gepackt. Stellen Sie sich vor, Sie haben Ihre Spaghetti zu lange gekocht und statt einzelner Nudeln rutscht Ihnen mit einem schmatzenden „Plöpp“ ein kompakter Spaghettiklotz aus dem Topf ins Nudelsieb. Der Versuch, jede einzelne Nudel aus diesem Klotz vom Anfang bis zum Ende zu verfolgen, würde vermutlich bereits nach wenigen Zentimetern scheitern. Ähnlich ging es den Frankfurter Forschern, nur dass



ihr Nudelklotz aus Rattengehirn bestand und weniger als einen halben Millimeter Kantlänge aufwies.

Beim Aufdröseln der Struktur halfen deshalb zwei Dutzend Studenten – und die Software *webKnossos*. Dieses Programm wurde im Helmstädter-Labor mitentwickelt (*Nature Methods* 14: 691-4) und hilft dem Nutzer, einzelne Zellen samt deren Zell-Zell-Verbindungen virtuell durch das 3D-Gewirr zu verfolgen. „Das ist wie ein Flugwerkzeug – um nicht zu sagen: Flugsimulator“, erklärt Helmstädter. „Unsere Studenten können zu Hause am PC sitzen und durch das komplexe Netzwerk fliegen – und wir sammeln die Daten dann ein.“

Klare Ordnung im Chaos

Ganze 665 Neuronen rekonstruierten die Frankfurter Hirnforscher in dem kleinen Gewebestück, insgesamt anderthalb Meter (!) neuronales Kabel – und dazu noch ihre zahlreichen Kontaktstellen, die den Schaltkreis zwischen inhibierenden und exzitatorischen Nervenzellen aufrecht erhalten. In ihrer aktuellen Veröffentlichung zeigten Erstautorin Schmidt und Co. damit erstmals, dass dieses System kein schnödes Wechselspiel aus Aktivierung und Hemmung, sondern hochgradig präzise organisiert ist (*Nature* 549: 469-75). Denn was auf den ersten Blick wie ein absolutes Chaos aus Axonen, Dendriten und Synapsen aussieht, ist in Wahr-



Oben: Moritz Helmstädter
Foto.: MPI für Hirnforschung

Links: Im dichten Neuronen-Wirrwarr des medialen entorhinalen Cortex (MEC) sind die Synapsen nach einem präzisen Muster geschaltet.

Illustr.: Julia Kuhl, MPI für Hirnforschung

heit wohl sortiert: Synapsen, die inhibierende Interneurone ansprechen, sind auf dem Axon eines erregenden Neurons näher am Zellkörper positioniert als ihre exzitatorischen Synapsen-Kollegen.

Dieses *Path-Length-Dependent Axonal Synapse Sorting* (PLASS) getaufte Phänomen sei eine große Überraschung gewesen, so Helmstädter. Bei Insekten und Vögeln seien bereits ganz spezifische Schaltkreise gefunden worden, aber in der Großhirnrinde von Säugetieren habe dies niemand erwartet. Sogar Groß-

projekte, wie etwa die von der EU mit gut einer Milliarde Euro geförderte Simulationsinitiative *Human Brain Project*, basieren laut Helmstädter auf der Annahme, dass Neuronen zufällig verschaltet sind. „Deshalb ist das so fundamental, was wir gefunden haben“, sagt der Hirnforscher. „Wir zeigen, dass die Kontaktpunkte, die Synapsen, auf dem Kabel aufgereiht sind wie auf einer Perlenkette – erst diejenigen für inhibierende, dann diejenigen für exzitatorische Neurone.“

Identifiziert ja, aber verstanden?

Indem die Interneurone ihre Synapsen sehr nah am Zellkörper platzieren, werden sie beim Eintreffen eines Aktionspotentials besonders früh angesprochen. Außerdem ist ihr massiv myelinisiertes Axon mehr als doppelt so dick wie dasjenige der erregenden Zellen – ein wahres Highspeed-Kabel. Diese strukturellen Besonderheiten führen zu einem sogenannten *cellular feedforward inhibition* (cFFI)-Schaltkreis: Eine exzitatorische Nervenzelle aktiviert sowohl das Interneuron als auch die nachfolgende exzitatorische Nervenzelle, welche wiederum von demselben Interneuron inhibiert wird. „Das ist also ein Nervenzelltrio“, erläutert Helmstädter: „Wir haben hier einen hochpräzisen, ganz wesentlichen Schaltkreis, der wie ein Transistor funktioniert.“

Aber wofür sind solche Schaltkreise im MEC sinnvoll? „Ich muss sagen, das haben wir noch nicht ganz verstanden“, so Helmstädter. Klar sei, dass sie dafür sorgen können, plötzlich auftretende starke Nervenzell-Aktivität zu blockieren. PLASS könne demnach ermöglichen, Aktionspotentiale gezielt freizuschalten, so die Hypothese.

Ein Beispiel: Es sind Nervenzellen bekannt, die abhängig von der Kopfblickrichtung aktiviert werden. Erreicht eine solche Erregung das Nervenzelltrio, könne nun eine zielgerich-

tete Bewegung mit der Blickrichtung synchronisiert werden; nur dann erfolge die Freischaltung und somit Weiterleitung der Erregung.

Um dies zu beweisen, sei aber noch eine Menge Forschungsarbeit nötig, sagt Helmstädter. Dennoch ist er sicher, dass die nun präsentierten Netzwerk-Informationen, der strukturelle Aufbau einzelner Neurone und Synapsen, die Möglichkeit biete, den Cortex mechanistisch zu beschreiben. „Gemeinsam mit allen anderen Erkenntnissen der Neurowissenschaften ergibt sich endlich ein schlüssigeres Gesamtbild.“

Eine Art Wettrüsten

Offene Fragen gibt es natürlich weiterhin – zum Beispiel, ob PLASS ein Spezifikum des MEC oder doch ein generelles Verschaltungsprinzip in der Großhirnrinde ist. Deshalb laufen die Elektronenmikroskope weiter heiß, wie auch die Rechner und Hirne der auswertenden Studentenschaft. Das sei eine Art Wettrüsten, berichtet Helmstädter. Mal seien die Mikroskope wieder schneller und effizienter geworden, sodass sich Terabyte an Bilddaten zur Auswertung stapeln. Dann mache die Datenanalyse wieder einen Sprung. „Jetzt kommen wir mit den Mikroskopen gerade in einen Bereich, wo wir zehn- bis hundertmal schneller Daten aufnehmen“, erklärt er.

Für ihr Projekt *Brain Mapping* arbeiten die Frankfurter deshalb auch mit Spiele-Entwicklern zusammen, die die Bildanalyse noch nutzerfreundlicher gestalten sollen: Forschung als Computerspiel. Mit dem Programm *Brain Flight* soll der Spieltrieb der Web-Gemeinde genutzt werden. „Viele Nutzer, viele Daten“ lautet die Theorie – und Helmstädter ergänzt: „*Brain Flight* ist unser Trumpf, den wir dann ziehen, wenn wir die großen Daten haben.“

Sigrid März



 **Semadeni**
Plastics Group

Filtereinheiten von Nalgene
rasch und zuverlässig geliefert
von Semadeni.

www.semadeni.com/webshop



Semadeni (Europe) AG | D-40219 Düsseldorf | Tel. +49 211 3003 423
europe@semadeni.com | www.semadeni.com



Großes Bild: Beim Pollensammeln (Foto: AG Gadermaier)
 Insert: Gabriele Gadermaier (Foto: Luigi Caputo)

Reizende Kräuter

SALZBURG: Nicht nur Birken und Gräser verbreiten Allergene, auch unscheinbares Grünzeug wie Beifuß, Spitzwegerich und Traubenkraut kann sensibilisierte Menschen in Atemnot bringen. Und jetzt kommen noch zunehmend invasive Kräuter dazu. Ein Salzburger Team setzt auf Pollen-Proteomik, um die „neuen“ Allergene aufzuspüren.

Schlechte Nachricht für Pollenallergiker: Die Kräuter kommen. Invasive Pflanzen wie das Traubenkraut (*Ambrosia artemisiifolia*) oder das Fieberfew (*Parthenium hysterophorus*) gehören zu den Gewinnern von Globalisierung und Klimawandel: Einmal eingeschleppt, setzen sie sich oft in neuen Lebensräumen fest und verdrängen einheimische Arten.

Die Neuankömmlinge bringen auch ihren arttypischen Pollen mit – und damit jede Menge neue Allergene, die zur Blütezeit übers Land geblasen werden. Da viele dieser Kräuter bis weit in den Spätsommer hinein blühen, verlängert sich damit die Heuschnupfensaison. Wer früher vielleicht zwei, drei Wochen im Jahr heftig auf eine bestimmte Pollensorte reagierte, könnte in Zukunft den ganzen Sommer hindurch mit tränenden Augen und triefender Nase kämpfen.

Die Salzburger Molekularbiologinnen Gabriele Gadermaier und Fatima Ferreira haben sich den Kräuter-Allergenen angenommen. Seit vielen Jahren erforschen sie die Allergie-auslösenden Proteine in einheimischen Kräutern wie Spitzwegerich und Beifuß. Und zunehmend kümmern sie sich auch um invasive Arten aus der neuen Welt, wie *Ragweed* oder *Fieberfew*.

Kräuter haben nicht nur andere Pollenflugzeiten als Birken und Gräser – sie haben auch ein ganz anderes Allergen-Spektrum. Allergologen müssen also wissen, auf welche Pollen ihre Patienten reagieren. „Wenn ich weiß, dass ich ein *Ragweed*-Allergiker bin oder ein Spitzwegerich-Allergiker, dann muss ich auch entsprechend therapiert werden. Eine Birken- und

Gräserpollentherapie bringt dann eigentlich nichts“, erklärt Gadermaier.

Aber wie findet man unter den hunderten Proteinen im Pollenextrakt diejenigen, die eine allergische Reaktion hervorrufen? Es gibt gewisse Gemeinsamkeiten. So findet man Allergene etwa gehäuft in bestimmten Proteinfamilien, wie beispielsweise den Defensinen. Grundsätzlich sind es meist kleine, eher kompakte Proteine. Und auch Proteasen sind oft heiße Kandidaten. Aber an der Struktur ablesen kann man deren allergene Eigenschaft nicht. Was bedeutet, dass ein Protein, das bei manchen Pollenallergikern eine starke Reaktion auslöst, für andere sensibilisierte Patienten völlig harmlos sein kann.

Seren als Suchwerkzeuge

Es führt also kein Weg daran vorbei, die Allergie-auslösende Eigenschaft von Pollenproteinen mit sauberen Methoden experimentell zu belegen – und genau darin haben die Salzburgerinnen über die Jahre ihre spezielle Expertise entwickelt.

Das Kerngeschäft aller Allergenjäger ist dabei der Nachweis einer spezifischen Reaktion mit Antikörpern der Klasse IgE. Denn der generelle Mechanismus der Sensibilisierung ist im Prinzip immer der gleiche, und IgEs spielen dabei eine Hauptrolle. Beim ersten Kontakt wird das Allergen T-Zellen präsentiert. Diese instruieren daraufhin B-Zellen, IgE-Antikörper herzustellen, welche spezielle Strukturelemente des Allergens erkennen. Dieser Erstkontakt verläuft ohne Symptome – aber die Pa-

tienten haben nun IgEs gegen das Allergen, sie sind „sensibilisiert“. Bei wiederholtem Kontakt binden die Allergene an IgEs auf Mastzellen, und die allergische Reaktion nimmt ihren Lauf. Lange Rede, kurzer Sinn: Will man neue Allergene finden, braucht man IgEs aus Patientenserien als Suchwerkzeuge.

Wie die Salzburger Molekularbiologen um Gadermaier dabei konkret vorgehen, zeigt exemplarisch ihre aktuelle Arbeit „*Proteomic profiling of the weed feverfew, a neglected pollen allergen source*“ (*Sci. Rep.* 7, 6049).

Parthenium (auf Englisch oft „*feverfew*“ genannt) war ursprünglich nur in Nord- und Südamerika verbreitet, mittlerweile macht sich die Pflanze aber in Indien und Australien breit. Auch in Polen und Belgien wurden schon wild wachsende Pflanzen gesichtet, jedoch konnte sich das invasive Kraut in Europa bisher noch nicht dauerhaft ansiedeln. Dass *Parthenium*-Pollen Allergien auslösen, ist bekannt – aber für eine genauere Charakterisierung hat das Salzburger Team um die Erstautorin Isabel Pablos in die Methodenkiste der Molekularbiologie und Proteomik gegriffen. „Die interessantesten Allergen-Kandidaten klonieren wir dann typischerweise und produzieren sie rekombinant in *E. coli*“, erläutert Gadermaier.

Zum Einsatz kam unter anderem die zweidimensionale Gelelektrophorese. Damit trennten die Molekularbiologen einen Proteinextrakt aus *Parthenium*-Pollen nach zwei Eigenschaften auf: In die eine Richtung nach Größe der Proteine, wie bei einer normalen SDS-PAGE. Zuvor aber erfolgt noch eine Auftrennung quer dazu nach dem isoelektrischen Punkt. Die Prote-

ine kommen dabei in einem pH-Gradienten an dem Punkt zur Ruhe, an dem sich deren jeweilige positive und negative Ladungen aufheben.

Pablos und Kollegen extrahierten die einzelnen „Spots“ eines solchen 2D-Gels und jagten sie durch das Massenspektrometer. Insgesamt ergab die Proteomik 47 allergene Proteinfamilien in *Parthenium*. ELISA- und Immunoblot-Experimente mit Seren von österreichischen und indischen Allergikern zeigten, dass die Extrakte tatsächlich IgE binden, und damit das Potential haben, eine Immunreaktion auszulösen.

Dass auch die Seren von Österreichern auf *Parthenium*-Pollen reagieren, obwohl das Kraut dort gar nicht wächst, deutet auf Kreuzreaktionen hin.

Übrigens: Diese Kreuzreaktionen machen die invasiven Arten unter anderem so lästig für Heuschnupfengeplagte: Breitet sich ein Neuankömmling aus, so reagieren Beifuß- und Spitzwegerich-Allergiker zu allem Überfluss auch auf den Pollen des neu hinzugekommene Krauts. Die Folge: Bestehende Allergien verlaufen heftiger, und der Zeitraum, in dem die Betroffenen mit Symptomen zu kämpfen haben, wird wegen der unterschiedlichen Blütezeiten der einzelnen Arten länger.

Von einem bestimmten Defensin-artigen Protein, Par h 1, wussten die Salzburger Forscherinnen schon von früheren Arbeiten, dass es wohl ein Allergen ist. Sie klonierten die entsprechende cDNA, stellten Par h 1 rekombinant her und zeigten auch damit dessen Allergen-Potential.

Rekombinant hergestellte Allergene sind grundsätzlich eine Salzburger Spezialität – und eine wichtige Bestätigung, dass es sich tatsäch-

lich um ein allergenes Protein handelt. Auch in der klinischen Diagnostik kommen zunehmend rekombinante Allergene zum Einsatz. Denn man kann zwar Kandidatenproteine auch aus Pollenextrakten reinigen; dann bleiben aber Zweifel, ob die IgE-Reaktion nicht etwa doch von einem Rest Verunreinigung mit anderen Komponenten des Pollens ausgelöst wird.

Designer-Allergene

Gadermaier hofft, dass rekombinante Allergene zukünftig nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie zum Einsatz kommen. Denn auf die leichte Schulter nehmen sollte man eine Pollenallergie nicht. Was im Jugendalter als lästiger, aber im Prinzip harmloser Heuschnupfen beginnt, kann in späteren Jahren unter Umständen zu Asthma auswachsen. Allergologen sprechen vom „Etagenwechsel“.

Dabei gibt es eine gut eingeführte Therapie: die Hyposensibilisierung, also die schrittweise Gewöhnung an das Allergen. Der Allergologe steigert die Dosis des Allergens dabei behutsam, um einen Gewöhnungseffekt zu erreichen. Durch dieses Regime lernt das Immunsystem, das Allergen nicht mehr als Feind zu betrachten.

Diese oft sinnvolle Behandlung hat aber einen Nachteil, erklärt Gadermaier: „Der Prozess ist sehr langwierig, typischerweise dauert er mehrere Jahre. Die Patienten steigen leider oft vorzeitig aus.“

Rekombinante und gentechnisch veränderte Allergene könnten den Prozess abkürzen. Man müsste dazu das rekombinante Allergen so umbauen, dass es von den IgE-Mo-

lekülen in Ruhe gelassen wird, aber dennoch der Ausgangsstruktur ähnlich genug ist, um die von T-Zellen vermittelte Veränderung im Immunsystem zu erreichen. „So könnte man in Zukunft die Sensibilisierung schneller durchführen und mit einer höheren Dosis beginnen“, erläutert die Forscherin.

Drei Paper mit Schüler-Projekt

So weit ist man mit den Kräuter-Allergenen allerdings noch nicht. Aber dass die Arbeiten aus Salzburg auf breites Interesse stoßen, beweist auch ein Projekt im Rahmen der österreichischen „Sparkling Science“-Initiative, einem Programm des Wissenschaftsministeriums zur Nachwuchsförderung. Mehr als 500 Schülerinnen und Schüler aus dem Bundesland Salzburg haben dabei über einen längeren Zeitraum an einem ALRAUNE getauften Projekt gearbeitet. „Die Schüler haben beispielsweise in ihrer Wohnung Hausstaub gesammelt und konnten dabei lernen, wie Forscher Proben nehmen“, erläutert Gadermaier. Auch einen Tropfen Blut spendeten die jungen Teilnehmer für die Untersuchung mit einem Allergen-Chip. „Damit kann man die IgE-Bindung mit 112 Allergen-Molekülen gleichzeitig testen.“

Das war nicht nur für die Schüler lehrreich, die Forschung hautnah erleben konnten. Es kam auch wissenschaftlich etwas dabei heraus – gleich drei Publikationen sind aus ALRAUNE hervorgegangen. Eine beunruhigende Erkenntnis brachte das Projekt jedoch ebenfalls: Mehr als die Hälfte der getesteten Schüler hat Allergen-spezifische IgE-Antikörper im Blut.

Hans Zauner

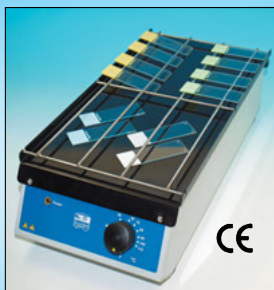


Vielfalt und Präzision

Die Assistent®-Vielfalt können Sie auf unserer Homepage entdecken: www.assistent.eu

Tausende Apparate & Geräte stehen zur Wahl. Ihr Fachhändler zeigt Ihnen die Möglichkeiten für sicheres + komfortables Arbeiten im Labor.

Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH & Co KG
Präzisions-Instrumente und -Geräte für Arzt und Labor
97647 Sondheim/Rhön · Tel. (097 79) 808-0 · Fax (097 79) 808-88



Niederlassungen in Frankreich, Österreich und in der Schweiz

E-Mail: info@hecht-assistent.de

Besuchen Sie uns auf der MEDICA in Düsseldorf (13.-16. November 2017) Halle 3, Stand D72



Stichwort des Monats

Protein-Add-ons

In einer Zelle geht es alles andere als geruhsam zu. Dicht gedrängt katalysieren unzählige Proteine vielfältige chemische Reaktionen – oft erst, nachdem sich mehrere Untereinheiten zu einem Komplex zusammengelagert haben. Wie aber gelingt es ihnen, in dem Gedränge die richtigen Partner zu finden? Zwar passen diese in der Regel nach einer Art Schlüssel-Schloss-Prinzip zu- beziehungsweise ineinander. Andererseits sind aber die Faltungsmöglichkeiten eines Proteins – und damit die möglichen Geometrien der Kontaktflächen zweier Proteine – begrenzt. So existieren in der Natur nur etwa tausend verschiedene Faltungstypen und Geometrien – viel zu wenig für die Hunderttausende von möglichen Proteininteraktionen.

Molekulares Proteine-Upgrade

Ein Team von Proteinspezialisten aus Regensburg und den USA hat nun in Bakterien kleine Strukturelemente aufgespürt, die eine Lösung dieses Problems darstellen (*PNAS*, doi: 10.1073/pnas.1707335114). Entlehnt aus der Computersprache prägten sie dafür den Begriff „Add-on“. So wie Add-ons als Zusatzpakete die bestehenden Funktionen einer Software erweitern, fügen Protein-Add-ons einer bestimmten Interaktionsfläche Strukturen hinzu, die die molekulare Erkennung verfeinern. Ein Protein-Add-on verändert also die Fähigkeit eines Proteins, sich mit einem anderen zu verbinden – etwa wie ein zusätzlicher Zinken einen Generalschlüssel in einen speziellen Schlüssel umwandelt.

Helices, Schleifen und Stränge

Warum aber konnte ein so fundamentales Prinzip der Proteininteraktion erst jetzt entdeckt werden? Der Grund ist, dass die Autoren sich bisher vernachlässigte Bereiche der Interaktionsfläche von Proteinkomplexen angeschaut haben. An deren Randbereichen fanden sie schließlich Sequenzmotive, die sicherstellen, dass von Proteinen, von denen mehrere Homologe vorkommen, nur die richtigen mit-

einander wechselwirken. Bei etwa jedem zehnten von 305 untersuchten bakteriellen Komplexen kam so ein molekulares Zusatzpaket zum Vorschein. Die Add-ons waren im Schnitt 23 Aminosäuren groß und bildeten typischerweise gut definierte sekundäre Strukturelemente wie Alpha-Helices und Schleifen, seltener auch Beta-Stränge.

Passgenaue Partnerwahl

Als Paradebeispiel dienten den Forschern Glutamin-Amido-Transferase-Komplexe, die aus Glutaminase- und Synthaseuntereinheiten bestehen und einen Teil des Tryptophan- und Folat-Synthesewegs darstellen. Ihre Aufgabe ist es, Ammonium von Glutamin auf ein Akzeptorsubstrat zu übertragen. Die Glutaminase TrpG etwa leitet das bei der Hydrolyse von Glutamin entstandene Ammonium an die Anthranilat-Synthase TrpE weiter, die damit aus Chorismat die Tryptophanvorstufe Anthranilat herstellt. Eine weitere Glutaminase, PabB, liefert das Ammonium dagegen an die zum Folat-Weg gehörende Aminodeoxychorismat-Synthase PabA.

Beide Synthase-Untereinheiten sind homolog zueinander und weisen den gleichen Faltungstyp auf. Woher also wissen sie mit welcher Glutaminase sie interagieren sollen? Hier kommen natürlich die Add-ons ins Spiel: TrpE besitzt eins, PabB dagegen nicht. Dieses Add-on, mit 51 Aminosäuren eines der größten bisher entdeckten, bildet zwei Alpha-Helices, die durch einen Beta-Strang miteinander verbunden sind – und bestimmt damit die Spezifität der Interaktion zwischen der Glutaminase TrpG und der Synthase TrpE.

Durch die Analyse von 15.000 bakteriellen und archaealen Genomen fanden die Wissenschaftler heraus, dass die Anthranilat-Synthase-Untereinheiten einer Bakterienart immer dann Add-ons besitzen, wenn gleichzeitig verschiedene Glutaminasen für den Tryptophan- und den Folat-Syntheseweg vorhanden sind. Existiert dagegen nur eine Glutaminase, die beide Synthase-Untereinheiten bedient, verzichtet die Anthranilat-Synthase auf das Add-on.

Als nächstes testete das Team die gereinigten Enzyme auf ihre Fähigkeit zur Wechselwirkung miteinander. Interessanterweise ließen sich die verschiedenen Untereinheiten über Bakterienfamilien- und Domänengrenzen miteinander koppeln, so lange sie nur in Bezug auf die An- und Abwesenheit der Add-ons zueinander passten. Entfernte man das Add-on einer Anthranilat-Synthase, veränderte dies ihre „Partnerwahl“ und sie bildete mit der Glutaminase, die Synthasen ohne Add-ons erkennt, einen funktionalen Komplex.

Schädliche Verknüpfungen

Offensichtlich dienen die Add-ons bei den Glutamin-Amidotransferase-Komplexen dazu, Tryptophan- und Folat-Syntheseweg zu trennen. Bei Bakterien, die nur eine Glutaminase und dementsprechend Synthasen ohne Add-ons besitzen, müssen die Stoffwechselwege durch komplexe Regulationsmechanismen getrennt werden. Wurden diese bei *Bacillus subtilis* gestört, gelang es dem Bakterium nicht mehr, den Ammoniumfluss zwischen beiden Stoffwechselwegen zu kontrollieren. Da die Anthranilat-Synthase bei einer Mutante die gemeinsame Glutaminase weitgehend blockierte, kam deren Folatsynthese zum Erliegen, was mit erheblichen Wachstumseinbußen einherging.

Rätselhafte Entstehung

Am Ende bleibt die Frage, wie sich die Add-ons im Verlaufe der Evolution überhaupt entwickeln konnten, da eine Synthase durch ihr „Upgrade“ die Fähigkeit zur Interaktion mit ihrer herkömmlichen Glutaminase verliert. Im Reagenzglas reichten jedoch wenige Mutationen aus, um die Glutaminasen so zu verändern, dass sie sowohl Synthasen *mit* als auch *ohne* Add-ons binden konnten. Möglicherweise war solch eine flexible Glutaminase der Ausgangspunkt, der die Entwicklung von Synthasen mit Zusatzpaket ermöglichte.

Larissa Tetsch



Kennen Sie den?

Der emigrierte Goethe-Verehrer

Wir suchen einen der ganz großen Biochemiker des 20. Jahrhunderts, der Bahnbrechendes zur Glykolyse und zur physiologischen Rolle des Adenosintriphosphats veröffentlichte, aber auch zeitlebens ein Verehrer der schönen Künste war.

Die Franzosen nahmen ihn mit Kusshand, klar. Den genialen Nobelpreisträger aus Heidelberg, Superstar der internationalen Biochemie und Nebenberufs-Philosophen, dem man wegen seines nicht ins völkische Konzept passenden Glaubens die Lehrbefugnis entzogen und mit immer neuen Schikanen von der Uni vertrieben hatte. 1938 wurden ihm die Repressalien zu groß – wie vor ihm schon Edward Teller, Fritz Haber, Hans Krebs, Max Perutz und Leó Szilárd, um nur die berühmtesten Kollegen zu nennen – und unser Mann emigrierte nach Paris ans dortige *Institut de Biologie Physico-Chimique*. Als Direktor, klar – im Gegensatz zu seinen Landsleuten wussten unsere linksrheinischen Nachbarn die akademische Extraklasse des hier Gesuchten zu würdigen.

Als Flüchtling in Frankreich

Leider ging es auch an der Seine nur zwei Jahre lang gut. Im Juni 1940 standen Stahlhelm-bemützte Teutonen an der Stadtgrenze, während ihre Blitzkriegs-berauschten Genossen anfangen, den Süden zu überrennen. Unserem Mann gelang nur knapp die Flucht, und über Spanien verließ er das zerstörte Europa. Elf Jahre später starb der in Sachen Biochemie vielleicht produktivste und klügste Kopf seiner Zeit in einer Millionenstadt am Delaware River an einem Herzinfarkt.

Der Mann, um den es hier geht, hat den Zusammenhang zwischen Sauerstoffverbrauch und Milchsäure-Metabolismus im menschlichen Muskel aufgeklärt und die zentrale Rolle von Adenosintriphosphat für den Energie-

stoffwechsel entdeckt; er hat die wichtigsten Einzelreaktionen und Intermediärprodukte der Glykolyse aufgedröselte und eine Anzahl der dafür notwendigen Enzyme bestimmt. Geboren in Hannover als Sohn eines jüdischen Textilkaufmanns und aufgewachsen in Berlin, war der Gesuchte aber auch geisteswissenschaftlich interessiert. Während seines Medizinstudiums kam er in Kontakt mit einer studentischen Clique aus Möchtegern- und tatsächlichen Philosophen, und nach seiner Promotion (zur „Theorie der Geistesstörung“) machte er mit einem



inhaltlich hochgelobten Essay über Johann Wolfgang von Goethes „Methoden der Naturforschung“ auf sich aufmerksam.

Zu der Zeit war unser Mann längst in der Kurpfalz ange- langt und arbeitete an der Medizinischen Klinik in Heidelberg eng mit einer fast gleichaltrigen späteren Legende der Naturwissenschaften zusammen: mit dem Freiburger Ot-

to Heinrich Warburg, der später auch noch den für die Zellatmung zentralen Enzymkomplex, die Cytochrom-C-Oxidase, entdecken sollte.

Der hier Gesuchte hingegen wurde mit 34 Jahren Assistenzprofessor – und keine vier Jahre später sogar Nobelpreisträger; an seinen grundlegenden Beiträgen zum Zellstoffwechsel kam das Preisvergabe-Komitee einfach nicht mehr vorbei. Prompt versuchte man, den Top-Forscher in die USA zu locken, doch vorerst wurde nichts daraus: Die Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft, Vorgänger der Max-Planck-Gesellschaft, verschaffte ihm flugs einen wohldotierten Direktorenposten, und so wechselte unser Mann ziemlich genau zu der Zeit, als sich in München Hitler und Ludendorff wegen Polizistenmord und Hochverrat vor Gericht verantworten mussten, nach Berlin (und fünf Jahre später zurück nach Heidelberg). 14 Jahre später hatten die politischen Ereignisse unseren Mann dennoch eingeholt, und er verließ Deutschland für immer.

Wie erwähnt, beschäftigte sich der gelehrte Mediziner in seiner Freizeit intensiv mit dem

umfangreichen naturwissenschaftlichen Werk Goethes, publizierte darüber und hielt gut besuchte Vorträge zum Thema. Daneben interessierte er sich auch für Psychologie und Literatur; als Jugendlicher verfasste er Gedichte.

Wie heißt der Mann, der mit einer Malerin verheiratet war und nach dem der zentrale eukaryotische Stoffwechselprozess beim Abbau von Kohlenhydraten benannt ist? WK

Na, wer ist's?

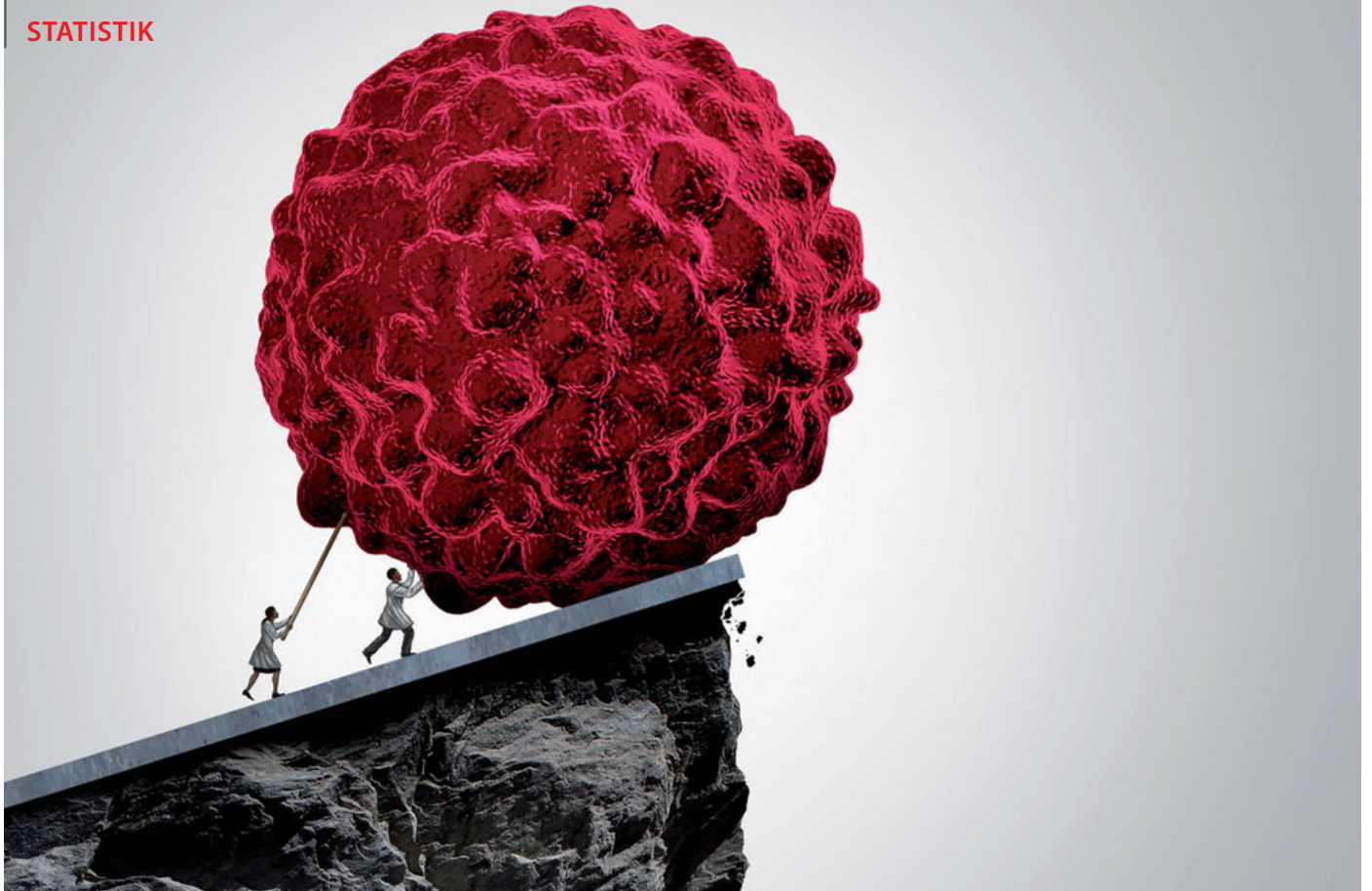
Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: wk@laborjournal.de. Wir verlosen mehrere Laborjournal-T-Shirts.

In LJ 9/2017 war Yoshinori Ohsumi gesucht. Gewonnen haben Christian Praetorius (Dresden) und Anja Hackbart (Jena).

Auflösung aus LJ 10/2017:

Der gesuchte, pazifistische Sprengstoff-Liebhaber ist der deutsche Chemiker Hermann Staudinger (1881-1965).

Der in Worms geborene Sohn eines sozialdemokratisch-gewerkschaftlich engagierten Gymnasialprofessors gilt als Begründer der makromolekularen beziehungsweise Polymer-Chemie. Zu Lebzeiten war Staudinger damit ein Außenseiter, der mit seinen Theorien von den meisten Kollegen eher belächelt denn ernstgenommen wurde; selbst als er an der ETH Zürich und später an der Uni Freiburg experimentelle (und durchwegs beeindruckende) Daten folgen ließ, änderte sich dies kaum. Der Pazifist verweigerte sich im Ersten Weltkrieg als einer von wenigen dezidiert einer Mitarbeit an chemischen Waffen, blieb unter Hitler unauffällig und erlangte erst zum Karriereende nach dem Nobelpreis 1953 allgemeine Bestätigung. WK



Illustr.: Fotolia / freshidea

PUBLIKATIONSANALYSE 2011–2015: KREBSFORSCHUNG

Nicht gerade eine Nischendisziplin

Ein Drittel der vielzitierten Krebsforscher im Laborjournal-Verbreitungsgebiet arbeitet in Heidelberg. Vor allem klinische Studien und Artikel zur Genetik onkologischer Erkrankungen landen weit vorne.

Jeder zweite Mann erkrankt hierzulande irgendwann im Leben an Krebs; bei den Frauen sind es gut vierzig Prozent. Diese Zahlen schätzte das Robert-Koch-Institut in einem Bericht aus dem Jahre 2015. Bei Männern trifft es demnach vor allem die Prostata, Frauen erkranken am häufigsten an Brustkrebs – bei beiden Geschlechtern folgen Darm- und Lungenkarzinome, wobei Männer häufiger mit Lungenkrebs konfrontiert sind.

Doch auch ohne Zahlen, Daten und Statistiken wissen wir: Krebs ist allgegenwärtig. Wohl jeder ist irgendwie betroffen – wenn nicht selbst, so gibt oder gab es Fälle im Kreis der Freunde oder der Familie. Kein Wunder also, dass Krebs in der biomedizinischen Forschung ein ganz großes Thema ist. Biologen wollen Mechanismen der Krebsentstehung entschlüsseln und ergründen, welche Gene bei welchen Tumoren somatische Mutationen zeigen, wann eine genetische Veranlagung eine Rolle spielt – und wann womöglich Viren und andere Erreger ihre Finger im Spiel haben. Mediziner suchen nach immer neuen und immer besseren Therapien, die im besten Fall ganz persönlich

auf den jeweiligen Patienten und seinen Tumor zugeschnitten sind.

So überrascht es nicht, dass einige onkologische Arbeiten sehr viele Zitierungen einfahren. Weil Krebsforschung keine Nischendisziplin ist, sondern eine große Community dahintersteckt, trifft ein Artikel dieses Gebiets auch auf zahlenmäßig viele Kollegen. Auf diese Weise werden die einschlägigen Arbeiten der Onkologie dann schon fast automatisch in auffällig vielen anderen Publikationen zitiert.

Große Community, viele Zitate

Um sich diese Dimensionen einmal zu verdeutlichen: Neuroonkologe Marc Remke von der Uniklinik Düsseldorf erreicht mit 4.252 Zitierungen Platz 50 unserer aktuellen Köpfe-Liste – ein Pharmakologe hätte mit dieser Zahl im letzten Pharmakologie-Ranking Platz 2 belegt! Um unter den Onkologen aber noch gerade eben in die Top10 einzuziehen, brauchte Peter Fasching von der Frauenklinik der Uni Erlangen fast 8.600 Zitierungen. Der meistzitiertest Krebsforscher wiederum heißt Dirk Scha-

dendorf und kommt auf mehr als 17.000 Zitierungen. Spezialgebiet des Essener Dermatologen sind Melanome.

Schadendorf hat auch am meistzitierten onkologischen Artikel im Analysezeitraum mitgeschrieben. In dieser Arbeit testeten die Autoren in einer klinischen Phase-3-Studie den BRAF-Kinase-Inhibitor Vemurafenib an Patienten mit Melanomen. In deren entarteten Zellen war zuvor eine bestimmte Mutation im BRAF-Gen nachgewiesen worden. Wer an dieser Arbeit mitgeschrieben hat, hat alleine damit bereits 3.500 Zitierungen auf dem Konto.

Insgesamt handelt es sich bei sieben der zehn meistzitierten Artikel um klinische Studien zu Krebstherapien. In den drei anderen Arbeiten haben Autoren genetische Auffälligkeiten von Tumorzellen untersucht. So auch im Paper auf Platz 2: Hier ging es um somatische Mutationen bei Darmkrebs.

Der Blick auf die Köpfe-Liste zeigt eine bunte Mischung verschiedener Disziplinen. Dass Dermatologen wie Schadendorf, Gynäkologen wie Peter Fasching (10.) aus Erlangen und Urologen wie Shahrokh Shariat (17.) von der Medi-

zinischen Uni Wien darunter sind, überrascht nicht weiter – schließlich diagnostiziert und therapiert man in diesen Disziplinen auch gängige Krebserkrankungen. Das Know-how für die Analyse von Tumorgewebs-Biopsien haben dann Pathologen wie Andrey Korshunov (12.) oder Andreas von Deimling (8.), beide aus der Neuropathologie der Uni Heidelberg. Sie sind in die Kooperationseinheit Neuropathologie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg eingebunden und publizieren vor allem zu Glioblastomen und Astrozytomen.

Ebenso entdecken wir Hämatologen in der Liste, die Krebserkrankungen des blutbildenden Systems erforschen: Michael Hallek (28.) von der Uniklinik Köln zum Beispiel, oder Torsten (36.) und Claudia Haferlach (42.) vom Münchner Leukämie Labor. Martin Reck (27.) wiederum ist auf Lungentumore spezialisiert und in der LungenClinik Grosshansdorf als Forscher zu Hause.

Bunter Fächer-Mix

Dieser thematische Rundumschlag durch die Liste der meistzitierten Köpfe spiegelt wider, was jeder sowieso schon weiß: Krebs ist nicht auf ein Organ beschränkt, sondern kann überall im Körper entstehen. Man mag fragen, ob es *den* Krebs überhaupt gibt. Grundsätzlich haben onkologische Erkrankungen aber gemeinsam, dass sich Zellen unkontrolliert teilen und sich auch außerhalb ihres Zellverbands vermehren können.

Somit gibt es sehr wohl einen klaren „Zuständigkeitsbereich“, der einen Krebsforscher als solchen kennzeichnet. Für uns war auch diesen Monat wieder ausschlaggebend, dass ein Forscher in den speziellen Zeitschriften der entsprechenden Disziplin in nennenswertem Umfang publiziert haben muss. Aber auch die Institutsbezeichnung war uns wichtig. Wer etwa im DKFZ arbeitet, betritt täglich ein Institut mit klarem Auftrag zur Krebsforschung.

Deshalb haben wir diesen Monat auch Epidemiologen in der Liste. Die klammern wir in anderen Disziplinen meist aus, weil sie lediglich Prävalenzen und Vorkommen von Erkrankungen in einzelnen Bevölkerungsgruppen anschauen und daher weit weg sind von biologisch-medizinischen Mechanismen. Andererseits liegt bei den Ursachen zur Krebsentstehung einiges im Dunkeln. Epidemiologen helfen dabei, Korrelationen zu entdecken, die dann auf *mögliche* Ursachen hinweisen. Die Epidemiologen liefern also Hypothesen, die dann wieder von „Labor-Onkologen“ getestet werden können. Dass Rauchen zu einem erhöhten Lungenkrebsrisiko führt, dürfte ja kaum mehr umstritten sein. Doch wie sieht es mit dem Passivrauchen aus? Was ist mit der Feinstaubbelastung in Innenstädten? Welche Rol-

le spielen Dauer oder Intensität einer Exposition? Zur Krebsforschung gehört also auch die Epidemiologie.

Zudem sind die Statistiker und Zahlenexperten auch beim DKFZ in Heidelberg zu finden – allen voran Hermann Brenner auf Platz 2 der meistzitierten Köpfe. Eine Grenze ziehen wollten wir aber zu den Epidemiologen, die ganz allgemein nach Korrelationen zwischen Lebenswandel und allen möglichen Krankheiten suchen. So gehören Ernährungsforscher eigentlich nicht in die Liste, mit einer Ausnahme: Heiner Boeing (7) vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE) in Potsdam ist dennoch mit im Boot. Denn mehr als zwei Drittel seiner 397 Artikel sind in onkologischen Fachjournalen erschienen. Und 90 Prozent der Arbeiten tragen krebsrelevante Stichworte im Titel.

Wo ist die Grundlagenforschung?

Abgrenzen wollten wir die Onkologen auch zu den Molekulargenetikern. Hier kommt es gelegentlich zu Überschneidungen, doch innerhalb der 50 meistzitierten Köpfe spielten diese Überlappungen fast keine Rolle. Arif Ekici (39) war einer der wenigen Grenzfälle. Ekici forscht in der Abteilung Humangenetik der Uniklinik Erlangen und würde demnach nicht speziell unter die Krebsforscher fallen. Doch auch bei ihm spielt die Onkologie eine zentrale Rolle. Zwei Drittel seiner Artikel haben einen Bezug zur Krebsforschung, also gehört er aus unserer Sicht mit auf die Liste.

Experten für die unterschiedlichsten Organe, Pathologen, Statistiker und Genetiker – die Krebsforscher warten mit einer breiten Palette an Fachrichtungen auf. Trotzdem fällt eine Gemeinsamkeit ins Auge: Praktisch alle hier gelisteten Forscher untersuchen den Krebs direkt am Menschen; die meisten der Köpfe sind in Kliniken tätig. Wo also sind die Grundlagenforscher, die molekularen Mechanismen der Krebsentstehung am Mausmodell oder in Zellkulturen auf der Spur sind?

Hier sollte klar sein, dass in diesem Ranking natürlich die Artikel und Reviews vorne landen, die am häufigsten zitiert sind; und die Autoren, deren Publikationen in der Forscher-Community auf hohe Resonanz stoßen. Verständlich, dass hier vor allem klinische Studien Aufmerksamkeit erregen, die einen unmittelbaren Nutzen für uns Menschen zeigen.



Das bedeutet keineswegs, dass Grundlagenforschung im Kampf gegen den Krebs weniger wichtig wäre! Den Namen dieser Autoren begegnen wir aber wohl eher in anderen Publikationsanalysen. Manch einer mag später bei den Zellbiologen zu finden sein, anderen sind wir letzten Monat erst im Pharmakologie-Ranking begegnet: Da waren es unter anderem Matthias Schwab und Thomas Efferth,

die nach Wirkstoffen gegen Tumorzellen suchen, aber mit ihren Zitierzahlen weit unterhalb der hier gelisteten Krebsforscher landen. Deren Forschung ist für den Kampf gegen Krebs aber genauso wichtig wie klinische, genetische und epidemiologische Studien. Das Beispiel zeigt, dass eine möglichst saubere Abgrenzung der Disziplinen bei unseren Rankings auch gewährleistet, dass die Leistungen einzelner Forscher wahrgenommen werden.

Zurück zu den Krebsforschern: Hier fehlt noch der Blick auf die regionale Verteilung. Ein Standort sticht klar hervor: Heidelberg. 18 unserer Köpfe haben irgendwann im Analysezeitraum in der Stadt am Neckar geforscht, 13 von ihnen am DKFZ. Offenbar ist das DKFZ ein wichtiger Kristallisationskeim für die hiesige Krebsforschung. Nach Heidelberg fallen keine besonderen Hotspots mehr auf. Viermal tritt die Uniklinik Erlangen in Erscheinung, dreimal das Universitätsspital Zürich – und anschließend verteilt sich die hochzitierte Krebsforschung gleichmäßig dünn durchs Verbreitungsgebiet.

Behalten wir aber im Hinterkopf, dass wir beim Blick auf die meistzitierten Köpfe und Paper aus der Krebsforschung nur auf die Spitze eines riesigen Eisbergs schauen.

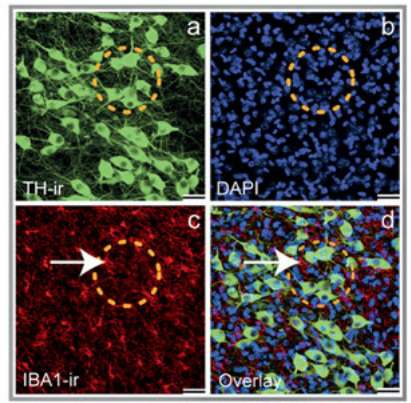
Mario Rembold

OUR EXPERIENCE-YOUR SUCCESS

professional figure service
for your next publication in *medical and life sciences*

- ☆ effective illustrations
- ☆ figure preparation
- ☆ graphical abstracts
- ☆ lettering
- ☆ formatting
- ☆ optimization



Dr. Andreas Schober
info@pfs-artwork.de ☆ www.pfs-artwork.de

Krebsforschung

| Die meistzitierten Originalartikel | Zitate |
|---|--------|
| 1. Chapman, PB; Hauschild, A; Dummer, R; Garbe, C; Schadendorf, D; McArthur, GA Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. <i>N ENGL J MED</i> 364(26): 2507-16 (30 JUN 2011) | 3.582 |
| 2. Muzny, DM; Dörner, A; Zornig, C; Thomson, E Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. <i>NATURE</i> 487(7407): 330-7 (19 JUL 2012) | 2.180 |
| 3. Robert, C; Garbe, C; Hauschild, A; Harmankaya, K; Wolchok, JD Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. <i>N ENGL J MED</i> 364(26): 2517-26 (30 JUN 2011) | 1.941 |
| 4. Alexandrov, LB; [+ 69 Koautoren, darunter 13 aus D] Signatures of mutational processes in human cancer. <i>NATURE</i> 500(7463): 415-21 (22 AUG 2013) | 1.584 |
| 5. Scher, HI; Miller, K; de Bono, JS Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. <i>N ENGL J MED</i> 367(13): 1187-97 (12 SEP 2012) | 1.447 |
| 6. Larkin, J; Schadendorf, D; Dummer, R; Wolchok, JD Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. <i>N ENGL J MED</i> 373(1): 23-34 (2 JUL 2015) | 1.321 |
| 7. Shaw, AT; Thomas, M; Janne, PA Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. <i>N ENGL J MED</i> 368(25): 2385-94 (20 JUN 2013) | 1.316 |
| 8. Brahmer, J; Eberhardt, WEE; Steins, M; Reck, M; Spigel, DR Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N ENGL J MED</i> 373(2): 123-35 (9 JUL 2015) | 1.292 |
| 9. Hammerman, PS; Peifer, M; Thomas, RK; David, K; Muley, T; Meyerson, M Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. <i>NATURE</i> 489(7417): 519-25 (27 SEP 2012) | 1.277 |
| 10. Hauschild, A; Gutzmer, R; Kaempgen, E; Mauch, C; Chapman, PB Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. <i>LANCET</i> 380(9839): 358-65 (28 JUL 2012) | 1.246 |



Hautarzt und Epidemiologe:
Dirk Schadendorf (li., 1.), **Hermann Brenner** (re., 2.)



Hirntumoren:
Stefan Pfister (li., 5.), **Michael Weller** (re., 40.)



Krebs-Epidemiologen:
Heiner Boeing (li., 7.), **Jenny Chang-Claude** (re., 16.)



| Die meistzitierten Reviews et al. | Zitate |
|--|--------|
| 1. Travis, WD; [+47 Koautoren, darunter Huber, RM aus D] International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. <i>J THORAC ONCOL</i> 6(2): 244-85 (FEB 2011) | 1.732 |
| 2. Fearon, K; Strasser, F; Anker, SD; Radbruch, L; Baracos, VE Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. <i>LANCET ONCOL</i> 12(5): 489-95 (MAY 2011) | 835 |
| 3. Schwarzenbach, H; Hoon, DSB; Pantel, K Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. <i>NAT REV CANCER</i> 11(6): 426-37 (JUN 2011) | 808 |



Brustkrebs:
Peter Fasching (li., 10.), **Sibylle Loibl** (re., 29.)



So entstehen
unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2011 bis 2015 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 18. Oktober 2017. Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2011 und 2015 bevorzugt in Fachblättern zur Krebsforschung 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

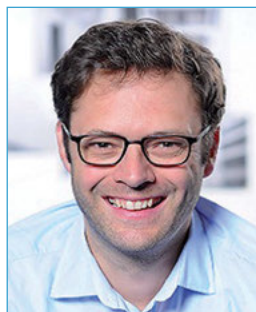
Publikationsanalyse 2011 – 2015 Von Mario Rembold



Ebenfalls Hautärzte in Kiel und Zürich:
Axel Hauschild (li., 3.), **Reinhard Dummer** (re., 4.)



Neuropathologen: **Andreas von Deimling** (li., 8.),
Guido Reifenberger (re., 24.)



Tumorgenetik und -genomik:
Peter Lichter (li., 9.), **Roman Thomas** (re., 45.)



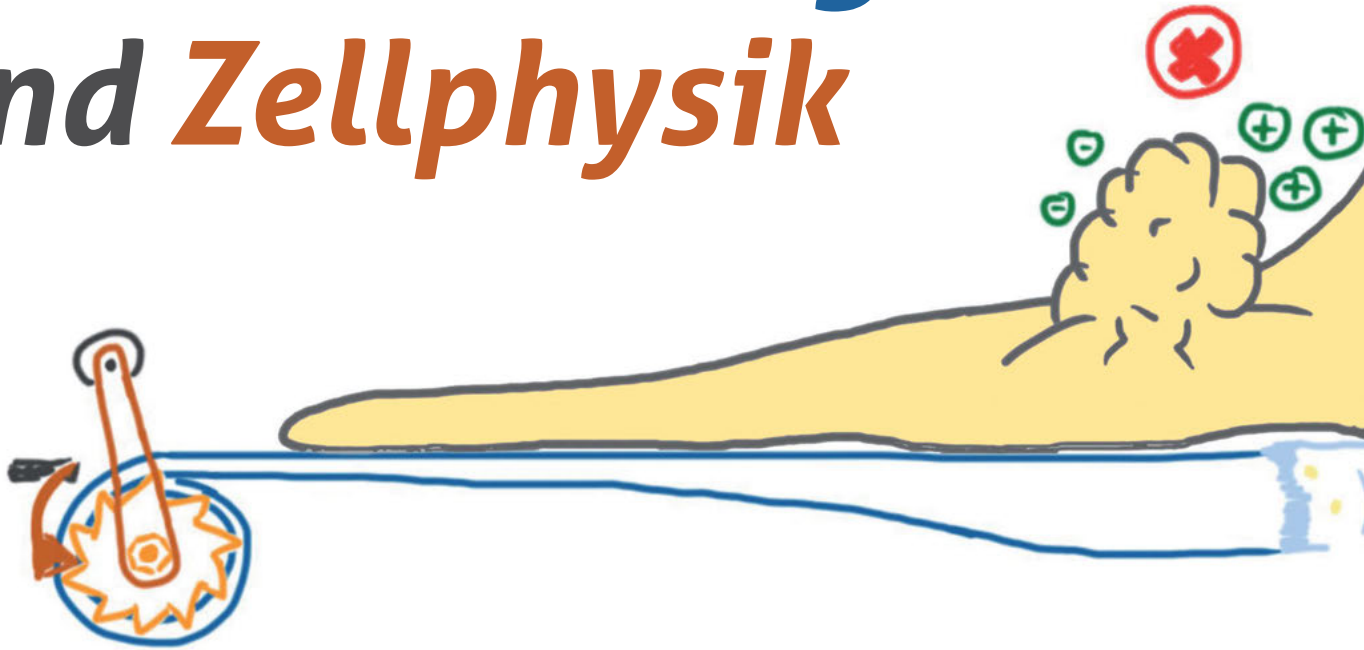
Leukämien im Fokus:
Richard Greil (li., 18.), **Hartmut Döhner** (re., 23.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

| | Zitate | Artikel |
|--|--------|---------|
| 1. Dirk Schadendorf, Dermatol. Univ.-klin. Essen | 17.137 | 160 |
| 2. Hermann Brenner, Klin. Epidemiol. & Altersforsch. DKFZ Heidelberg | 16.357 | 147 |
| 3. Axel Hauschild, Dermatologikum Univ.-klin. Kiel | 12.067 | 68 |
| 4. Reinhard Dummer, Dermatol. Univ.-spit. Zürich | 12.054 | 117 |
| 5. Stefan M. Pfister, Pädiatr. Neuroonkol. DKFZ Heidelberg | 11.217 | 126 |
| 6. Claus Garbe, Dermatol. Onkol. Univ.klin. Tübingen | 10.819 | 99 |
| 7. Heiner Boeing, Deutsch. Inst. f. Ernähr.-forsch. Potsdam-Rehbrücke (Dife) | 10.139 | 397 |
| 8. Andreas von Deimling, Neuropathol. Univ.klin. Heidelberg & DKFZ | 10.128 | 156 |
| 9. Peter Lichter, Mol. Gen. DKFZ Heidelberg | 8.713 | 83 |
| 10. Peter A. Fasching, Frauenklin. Univ.klin. Erlangen | 8.592 | 209 |
| 11. Rudolf Kaaks, Epidemiol. v. Krebskrankungen DKFZ Heidelberg | 8.553 | 301 |
| 12. Andrey Korshunov, Neuropathol. DKFZ Heidelberg | 8.529 | 88 |
| 13. Marcel Kool, Pädiatr. Neuroonkol. DKFZ Heidelberg | 8.240 | 86 |
| 14. David T. W. Jones, Mol. Genetik DKFZ Heidelberg | 7.907 | 65 |
| 15. Paul A. Northcott, St. Jude Childr. Res. Hosp. Memphis (bis 2014 DKFZ HD) | 7.851 | 76 |
| 16. Jenny Chang-Claude, Gen. Epidemiol. DKFZ Heidelberg | 7.727 | 240 |
| 17. Shahrokh F. Shariat, Urologie Med. Univ. Wien / AKH Wien | 7.359 | 344 |
| 18. Richard Greil, Hämatol. Univ.-Klin. Salzburg | 6.912 | 140 |
| 19. Markus W. Büchler, Allg.-, Visz.- & Transplant.-chirurgie Univ.-klin. Heidelberg | 6.674 | 277 |
| 20. Matthias W. Beckmann, Frauenklin. Univ.klin. Erlangen | 6.319 | 282 |
| 21. Gunter von Minckwitz, German Breast Group (GBG) Neu-Isenburg | 6.306 | 108 |
| 22. Michael Gnant, Chirurgie beim Rathaus & Univ.-klin. Wien | 6.272 | 87 |
| 23. Hartmut Döhner, Innere Med. Univ.-klin. Ulm | 5.836 | 101 |
| 24. Guido Reifenberger, Neuropathol. Univ.-klin. Düsseldorf | 5.496 | 72 |
| 25. Hermann Einsele, Med. Klin. & Poliklin. II Univ.-klin. Würzburg | 5.300 | 143 |
| 26. Wolfgang Wick, Neurol. u. Poliklin. Univ.Klin. Heidelberg | 5.299 | 109 |
| 27. Martin Reck, Onkologie LungenClinic Grosshansdorf | 5.239 | 73 |
| 28. Michael Hallek, Hämatol. & Onkol. Univ.-klin. Köln | 5.239 | 124 |
| 29. Sibylle Loibl, German Breast Group (GBG) Neu-Isenburg | 5.209 | 92 |
| 30. Reiner Siebert, Humangen. Univ.-klin. Ulm | 5.183 | 118 |
| 31. Michael Untch, Brustzentr. Helios Klin. Berlin | 5.092 | 70 |
| 32. Andreas Rosenwald, Patholog. Univ. Würzburg | 5.073 | 128 |
| 33. Klaus Pantel, Tumorbil. Univ.-klin. Eppendorf Hamburg | 5.010 | 116 |
| 34. Holger Moch, Pathol. & Mol.-pathol. Univ.-spit. Zürich | 4.978 | 152 |
| 35. Andreas Schneeweiss, Frauenheilk. & Geb.-hilfe Univ.-klin. Heidelberg | 4.877 | 109 |
| 36. Torsten Haferlach, MLL Münchner Leukämielabor GmbH | 4.841 | 117 |
| 37. Roland Eils, Theoret. Bioinform. DKFZ Heidelberg (BioQuant & Univ. HD) | 4.824 | 84 |
| 38. Arndt Hartmann, Pathol. Univ.-klin. Erlangen | 4.768 | 231 |
| 39. Arif B. Ekici, Humangenetik Univ.-klin. Erlangen | 4.662 | 134 |
| 40. Michael Weller, Neurol. Univ.-spit. Zürich | 4.561 | 124 |
| 41. Kurt Miller, Urol. Klin. Charité Berlin | 4.483 | 96 |
| 42. Claudia Haferlach, MLL Münchner Leukämielabor GmbH | 4.476 | 99 |
| 43. Arnold Ganser, Klin. f. Hämatol. & Onkol. Med. Hochsch. Hannover | 4.473 | 133 |
| 44. Andreas Hochhaus, Hämatol. & Internist. Onkol. Univ.-klin. Jena | 4.461 | 113 |
| 45. Roman K. Thomas, Translat. Genomik Univ. Köln | 4.453 | 38 |
| 46. Natalie Jäger, Pädiatr. Neuroonkol. DKFZ Heidelberg | 4.410 | 17 |
| 47. Hendrik Witt, Pädiatr. Hämatol. & Onkol. Univ.-klin. Heidelberg | 4.376 | 35 |
| 48. Guido Sauter, Pathol. Univ.-klin. Eppendorf Hamburg | 4.337 | 158 |
| 49. Peter Schirmacher, Pathol. Univ. Heidelberg | 4.290 | 175 |
| 50. Marc Remke, Päd. Neuroonkol. Univ.klin. Düsseldorf | 4.252 | 65 |

Mechanobiologie und Zellphysik



Zellen im Krafraum

Leben ist Wahrnehmung der Umwelt und Bewegung. Das gilt nicht nur für Organismen, sondern auch für Zellen. Um herauszufinden, wie sie mechanische Kräfte registrieren und darauf reagieren, entwickelten Forscher zuletzt eine Reihe neuer Messmethoden. Drei davon stellen wir vor.

Seit langem weiß man, dass mechanische Kräfte biologische Prozesse beeinflussen. Schon 1817 beschrieb D'Arcy Wentworth Thomson in seinem Buch „*On Growth and Form*“ die unglaublich vielfältigen Formen der belebten Welt. Der Forscher konnte ohne Kenntnis von DNA und Genen zwar nicht erklären, wie diese Formen entstehen, doch er erkannte, dass sich viele durch simple mathematische Gesetze erklären lassen. Deshalb hält etwa der Neurobiologe Steven Rose von der University of London dieses Buch nach Darwins „*Origin of Species*“ für das zweitwichtigste Buch der Biologie.

Wachstum und Form lebender Organismen unterliegen indes nicht nur der Gestaltungskraft der Gene, sondern auch derjenigen physikalischer Kräfte. Zellen krümmen, strecken, dehnen und bewegen sich, sie wandern einzeln oder mit ihren Nachbarn – alles, damit sich Organismen entwickeln und leben können. Dabei üben sie Kräfte auf die eigenen Be-

standteile im Zellinnern aus, wie auch auf umliegende Zellen – sind selbst aber auch Kräften von außen ausgesetzt.

Obwohl wir es demnach mit einem wichtigen Aspekt der Biologie zu tun haben, steckt die Untersuchung mechanisch-sensorischer Prozesse dennoch in den Kinderschuhen. Vermutlich liegt dies insbesondere daran, dass das Methodenspektrum zur Untersuchung solcher physikalisch-mechanischer Vorgänge ziemlich übersichtlich ist.

Vertraute Nachbarschaft

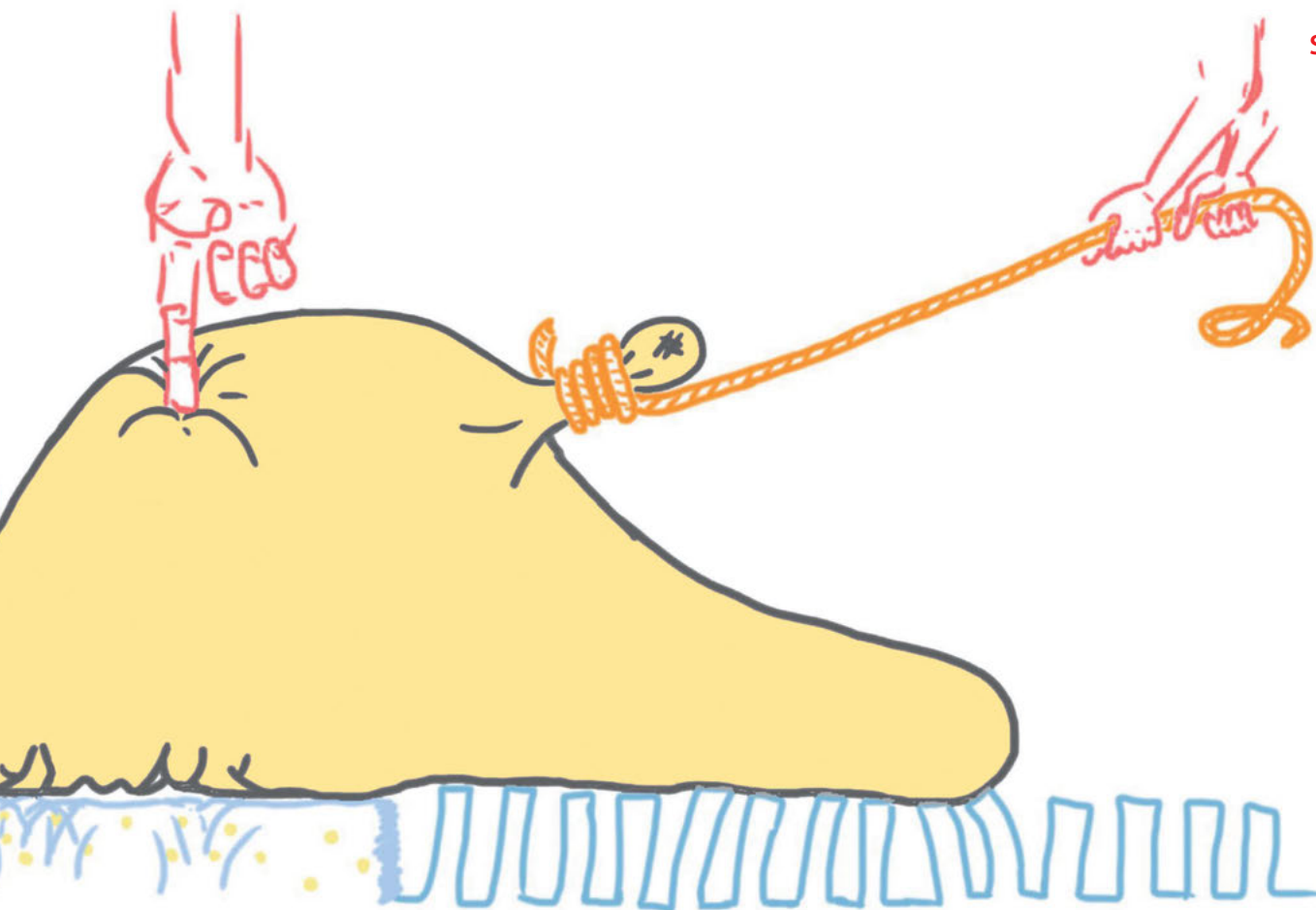
Doch gerade jetzt gibt es neue Entwicklungen. Einige davon wollen wir im Folgenden vorstellen:

- » die *Traction Force Microscopy* (TFM) in ihrer neuesten Version, der referenzfreien TFM;
- » die *Elastic Resonator Interference Stress Microscopy* (ERISM);

» sowie eine auf Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) basierende Messmethode, mit der sich ermitteln lässt, ab welcher Zugkraft sich ein elastisches Biomolekül entfaltet.

Was weiß man heute über mechano-sensorische Prozesse? In aller Kürze und auf das Wesentliche reduziert: Zellen müssen ihre direkte Umgebung wahrnehmen, sich aneinander und auf einer Unterlage festhalten sowie wandern können. Mit sogenannten fokalen Adhäsionspunkten krallen sie sich förmlich in der extrazellulären Matrix (ECM) fest; über Zell-Zell-Kontakte koppeln sie sich an ihren Nachbarn.

Den Kontakt zwischen Außen und Innen vermitteln Adhäsionsproteine, die in der Membran verankert sind. Dazu gehören beispielsweise Integrine, die man auf allen menschlichen Zellen findet (außer Erythrozyten). Sie binden außen an Moleküle in der ECM und innen unter anderem an Paxillin, Vinculin und



Illustr.: Thomas van Zanten

Talin, die gemeinsam eine Verbindung zu Aktin-Fasern herstellen.

An fokalen Adhäsionspunkten sammeln sich Integrine und konzentrieren damit intrazellulär viele Aktinfasern, die sich ihrerseits über Myosine zu sogenannten Stressfasern miteinander verbinden.

Aufgeben oder feshalten?

Innerhalb dieses Systems versuchen Forscher beispielsweise herauszufinden, mit welcher Kraft sich eine Zelle auf der Unterlage festhält, ob diese Kräfte über die gesamte Auflagefläche gleich groß sind, wie eine Zelle die Steifigkeit ihrer Unterlage detektiert – und wann eine Zelle einfach loslässt und den Kontakt aufgibt. Letzteres ist übrigens eine Kerneigenschaft metastasierender Krebszellen.

Diese Art Geschehen wird mit physikalischen Größen beschrieben. Man misst den Druck, also Kraft pro Fläche (in Pascal), den eine Zelle ausübt, oder stellt diesen als Verformung dar, also als Veränderung der Länge des Untergrunds. Das Verhältnis von Druck zu Verformung bezeichnet man als Steifigkeit oder Elastizität.

Druck und Verformung wurden in den letzten zwanzig Jahren mit verschiedenen Methoden gemessen – beispielsweise mit Rasterkraftmikroskopie, in optischen Fallen, mit magnetischen Pinzetten, oder auf flachen elastischen Untergründen mit TFM. Diese elastischen Un-

tergründe können glatte Oberflächen haben oder eher wie ein Nagelbrett konstruiert sein. Bei diesem so genannten *Pillar Array* sind elastische Säulen mit einem Durchmesser von 100 Nanometer eng nebeneinander angeordnet; ihre Spitzen können funktionalisiert, also mit Biomolekülen oder chemischen Liganden bestückt werden. Wenn sich die Zellen auf dem *Pillar* bewegen, werden die Säulen gebogen. Daraus lässt sich die Kraft berechnen, die sie auf den Untergrund ausüben.

„Wir haben damit viel gearbeitet“, sagt Joachim Spatz von der Universität Heidelberg und zugleich Direktor am Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme in Stuttgart. „Pillars werden heute aber kaum noch benutzt, weil die *Traction Force Microscopy* inzwischen so einfach geworden ist.“

Traction Force Microscopy misst, wie der Name andeutet, die Traktion, also eine Form der Zugkraft. Wobei ein Mikroskop ja nicht messen, sondern nur abbilden kann, was auf dem Objektträger passiert. Für eine klassische TFM wird eine glatte Unterlage mit elastischem Material beschichtet, in das in sehr regelmäßigen Abständen Fluorophore eingebettet werden.

Darauf kommen die Zellen. Wenn sich jetzt eine Zelle bewegt, wird sie die Unterlage verformen und dabei die Position der Farbmoleküle verändern. Diesen Vorgang dokumentiert man im Bild. Natürlich braucht es dazu eine Referenz. Dazu wäscht man die Zellen von dem Material wieder ab und fotografiert die Unterlage abermals. Aus der Differenz der Positionen der Farbpunktchen lässt sich dann mit mathematischen Methoden (Fourier Transformation oder Finite Elemente Analyse) errechnen, welche Kraft die Zellen aufbringen mussten, um die Moleküle zu bewegen. 1995 beschrieb ein Team um Ken Jacobson von der University of North Carolina in Chapel Hill erstmals diese Art der TFM (*Cell Motil Cytoskeleton* 31: 225-40).

Die Messgenauigkeit von TFM steht und fällt mit der Fähigkeit, die Farbpunktchen wirklich exakt zu positionieren. Und das war dann auch lange das Problem. Eine weitere Fehlerquelle entsteht beim Abwaschen der Zellen – abgesehen davon, dass man mit ihnen dann auch keine weiteren Analysen mehr machen kann. „Wir ha- >>



Joachim Spatz
Foto: MPI für
medizinische Forschung

ben daher eine Methode entwickelt, bei der wir erstens die Farbpunktchen sehr exakt drucken können und zweitens die Zellen nicht mehr entfernen müssen“, erklärt Tobias Lendenmann, Doktorand in der Arbeitsgruppe von Aldo Ferrari an der ETH Zürich – und einer von drei Erstautoren der Publikation, in der sie die Methode vorstellten (*Nature Comm* 7: 12814). Der Clou liegt darin, eine Silikonmatrix extrem exakt mit Quantenpunkten zu bedrucken. Das macht man natürlich nicht mit einem Laserdrucker; vielmehr werden die Punkte unter dem Mikroskop aus einer mit Gold beschichteten Glaskapillare unter der exakten Führung eines Piezo-gesteuerten Probenstisches gedruckt.

Lendenmann: „Wir platzieren die 200 bis 300 Nanometer großen Dots mit exakt einem Mikrometer Abstand voneinander. Die Abweichungen liegen im einstelligen Nanometer-Bereich.“ So entsteht ein Muster, bei dem jeder Quantenpunkt im Zentrum eines Sechsecks liegt, an dessen Ecken jeweils ein weiterer Quantenpunkt sitzt. Diese Matrix wird mit Fibronectin beschichtet und dann kommen die Zellen darauf.

„Die Zellen strecken sich erst einmal und ziehen sich anschließend wieder zusammen“, beschreibt Lendenmann. „Dabei verschieben sie die Quantendots, was wir mikroskopisch detektieren. Anschließend berechnen wir die Nachbarschaften der Quantendots, das nennen wir *Meshing*. Aus dem Verhältnis von ursprünglicher und aktueller Position der Quantendots können wir dann die Kräfte berechnen, welche die Zellen auf die Matrix ausgeübt haben.“

Die Zürcher stellten dabei unter anderem fest, dass die Positionen, an denen ihre Zellen am heftigsten auf die Unterlage gedrückt hat-

ten, perfekt mit ihren fokalen Adhäsionspunkten korrelierten. Diese wiederum identifizierten sie mit Hilfe von markierten Paxillin-Molekülen, die sich in den Adhäsionspunkten konzentrieren. Die berechneten Traktionskräfte lagen schließlich zwischen einem und dreißig Piconewton – und damit im Bereich der Werte, die auch mit anderen Methoden bereits gemessen wurden.

Da Lendenmann *et al.* überdies konfokale Mikroskope verwendeten, konnten sie neben der lateralen auch die vertikale Verschiebung (in der z-Achse) der Quantendots beobachten. Sie fanden heraus, dass die Zellen lateral, also in der Ebene, bis zu zehnmal stärkere Traktionskräfte ausübten als in vertikaler Richtung.

Kräfte messen

Da man die Zellen – wie gesagt – nach den Messungen nicht abwaschen musste, konnten die Forscher daran weitere Untersuchungen vornehmen. Als *Proof of Principle* fixierten sie Epithelzellen direkt nach der Kraftmessung und markierten deren YAP-Moleküle mit Antikörpern. YAP ist ein Transkriptionsfaktor, der gemeinsam mit einem weiteren namens TAZ nach stärkeren mechanischen Reizen vom Zytosol in den Kern gelangt, wo sie die Genexpression und damit schließlich auch das Ver-



Tobias Lendenmann
Foto: Privat

halten der Zelle verändern. In den Experimenten der Zürcher drückten die Epithelzellen am Rand einer dichten Zellpopulation am kräftigsten auf den Untergrund, was direkt mit der höchsten Konzentration von YAP im Zellkern korrelierte.

Eine solch koordinierte, ungleiche Verteilung der Kräfte entlang einer einzelnen Zelle beobachteten ebenfalls Forscher an der Universität von St. Andrews in Schottland – allerdings mit einer ande-

ren Methode, der *Elastic Resonator Interference Stress Microscopy* (ERISM).

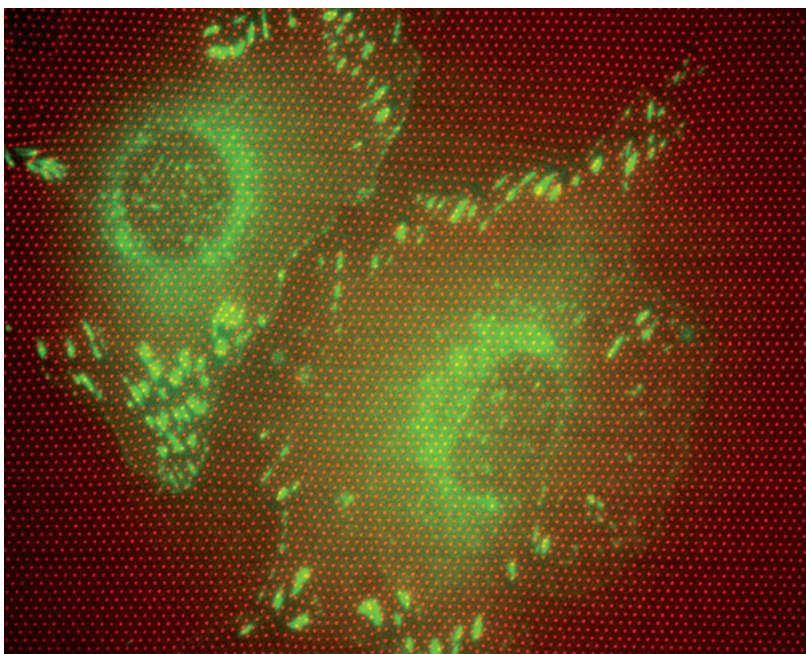
Mit Interferenz-Mikroskopie kann man generell die Dicke eines transparenten, durchstrahlten Materials messen. Beleuchtet man ein transparentes Objekt, geht nicht alles Licht hindurch, sondern ein kleiner Teil wird an der unteren, ein weiterer an der oberen Grenzschicht zwischen Umgebung und Material reflektiert. Da die reflektierten Lichtstrahlen unterschiedliche Weglängen bis zu den jeweiligen Grenzflächen zurückgelegt haben, sind ihre Phasen und Amplituden nicht mehr identisch. Wenn sie sich dann treffen, entsteht die Interferenz. Aus dem Interferenzmuster lässt sich schließlich der Wegunterschied und damit die Dicke des Präparats berechnen.

Schnell, aber schonend

Die Arbeitsgruppe von Malte Gather hat auf der Basis dieser schon älteren Technik in St. Andrews eine Methode entwickelt, um die Bewegung von Zellen zu beobachten und die Kräfte zu bestimmen, die sie dabei auf eine elastische Matrix ausüben. Sie vermessen dabei die Verformung der Matrix über die Durchlässigkeit, oder Transmission – was besonders sensitiv entlang der z-Achse möglich ist.

„Damit können wir vertikale Kräfte auf weniger als ein Piconewton exakt berechnen und haben eine Sensitivität von unter 300 Piconewton in der lateralen Fläche“, erklärt Gather. „Dabei sind wir sehr schnell, denn wir rastern die Bilder nicht, sondern nehmen wie bei konventioneller Lichtmikroskopie mit jedem Bild die gesamte Probenfläche auf.“ Allerdings müssen die Forscher viele Bilder entlang des Wellenlängen-Spektrums von 550 bis 750 Nanometern machen. Bei einer Aufnahme pro Wellenlänge sind das am Ende 201 Bilder, aus denen sie dann das Interferenzbild erhalten. Auf diese Weise benötigten sie vor einigen Monaten doch fünf Sekunden für ein vollständiges Interferenzbild, aus dem dann die Verformung berechnen-

Zwei Ratten-Fibroblasten mit GFP-getagtem Paxillin; die roten Punktchen sind die Quantendots. Foto: Tobias Lendenmann



bar ist (*Nature Cell Biol* 19: 864-72). Mittlerweile, sagt er, sind sie schneller.

Um die Theorie in der Praxis zu beweisen, legten die Schotten für ihre Pionierstudie Makrophagen unter ihr ERISM. Aus den Interferenzbildern konnten sie dann schließen, dass die Ausläufer der Zellen, die für die Wanderung wichtigen Podosomen, mit etwa zehn Pascal auf die Matrix drückten, die Zellkörper aber deutlich weniger Druck ausübten.

Auch für ERISM ist kein Referenzbild nötig, sodass man an die Kraftmessung weitere Untersuchungen wie etwa Immunfluoreszenz-Mikroskopie anschließen kann. Außerdem ist die Methode für die Zellen sehr schonend. Die Lichtintensität liegt bei hundert Mikrowatt pro Quadratcentimeter und ist damit niedriger als bei TFM. Daher kann man die Zellen lange beobachten. Gather: „Wir haben mal eine ganze Woche lang Fibroblasten messen können – und dabei Mitosen und auch Differenzierungsprozesse beobachtet.“

Federleicht

Eine neue Methode, die Kräfte zwischen Molekülen zu bestimmen, hat die Gruppe von Carsten Grashoff am MPI für Biochemie in Martinsried entwickelt. Wobei sie nicht wirklich neu ist, sondern letztlich eine Verbesserung der Biosensoren darstellt, mit denen die Martinsrieder schon länger arbeiten. Das Prinzip basiert auf dem Förster-Resonanzenergietransfer (FRET). FRET benutzt man für gewöhnlich, um zu testen, ob zwei Moleküle miteinander interagieren. Das Prinzip ist nicht kompliziert: Man markiert die beiden Moleküle, die man intimer Kontakte verdächtig, mit zwei unterschiedlichen Fluorophoren. Diese wählt man so, dass bei spezifischer Anregung das eine seine Energie auf das benachbarte zweite Fluorophor überträgt – woraufhin dann dieses fluoresziert.

Die Mitarbeiter der Grashoff-Gruppe benutzen FRET allerdings als Kraftsensor. Wie das geht, erklärt Pia Ringer, Doktorandin und Erstautorin der betreffenden Publikation (*Nature Methods*, doi: 10.1038/nmeth.4431): „Das



Malte Gather
Foto: University of St. Andrews

Prinzip ähnelt dem einer Federwaage“, sagt sie. „Der Sensor besteht aus einer Feder, an die außen zwei Fluorophore gekoppelt sind. Diese Feder, ein artifizielles Molekül, entspannt sich schlagartig, wenn man mit einer Kraft von fünf Piconewton daran zieht. Diese Entspannung sieht man als Verlust des FRET-Signals, weil die Fluorophore sich dann zu weit auseinander befinden. Die Methode ist sehr sensitiv, wir können damit im einstelligen Piconewton-Bereich messen. Da wir zwei verschiedene Paare von Fluorophoren einsetzen, die sich beide mit 400 Nanometer anregen lassen, aber unterschiedliche FRET-Signale machen, konnten wir Multiplex-FRET machen, also zwei verschiedene Moleküle gleichzeitig testen.“

Konkret untersuchten die Martinsrieder *in situ* die Moleküle Talin und Vinculin, die in den fokalen Adhäsionspunkten lokalisiert sind. Talin-Moleküle sind die Verbindungselemente zwischen den Integrinen, die die physikalische Beschaffenheit der Umgebung wahrnehmen, und den Aktinfasern. Talin-negative Fibroblasten können keine Adhäsionspunkte bilden. Die Talin-Sensoren konnten diesen Mangel kompensieren. Nach der Adhäsion bildete sich ein Kräftegradient entlang des stäbchenartigen, an die Aktinfasern bindenden C-Terminus, der von drei bis über sieben Piconewton reichte. Dieser Kräftegradient war abhängig von der Anwesenheit von Vinculin. „Das ist sehr interessant“, findet Ringer, „denn nun können wir die auf Talin wirkenden Kräfte einstellen, indem wir weitere Vinculin- und Aktin-Bindestellen einfügen – oder die vorhandenen ändern und prüfen, was dann in der Zelle passiert.“

Mit der Methode können die Max-Planck-Forscher nun weitere Beiträge zum Verständnis mechanischer Zellkräfte im physiologischen Kontext leisten. Bisher war man mit solchen Experimenten noch nicht sehr weit gekommen. Jetzt aber scheint die Zeit langsam reif, dass sich die Mechanobiologen tatsächlich den konkreten Messungen an Zellverbänden und Geweben zuwenden können – statt sich vorwiegend der Entwicklung neuer Methoden zu widmen.



Karin Hollricher

IMPRESSUM

Laborjournal 24. Jahrgang | Heft 11/2017

gegründet 1994 von
Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Merzhauser Straße 177
D-79100 Freiburg
Fax: +49-761-35738
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

Hofmann Infocom GmbH
Emmericher Str. 10
90411 Nürnberg

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

Verwand/Abos:

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, Winfried Köppelle,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-29 25 884
Kai Herfort (-28 68 69)
Winfried Köppelle (-29 25 882)
Harald Zähringer (-29 25 886)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

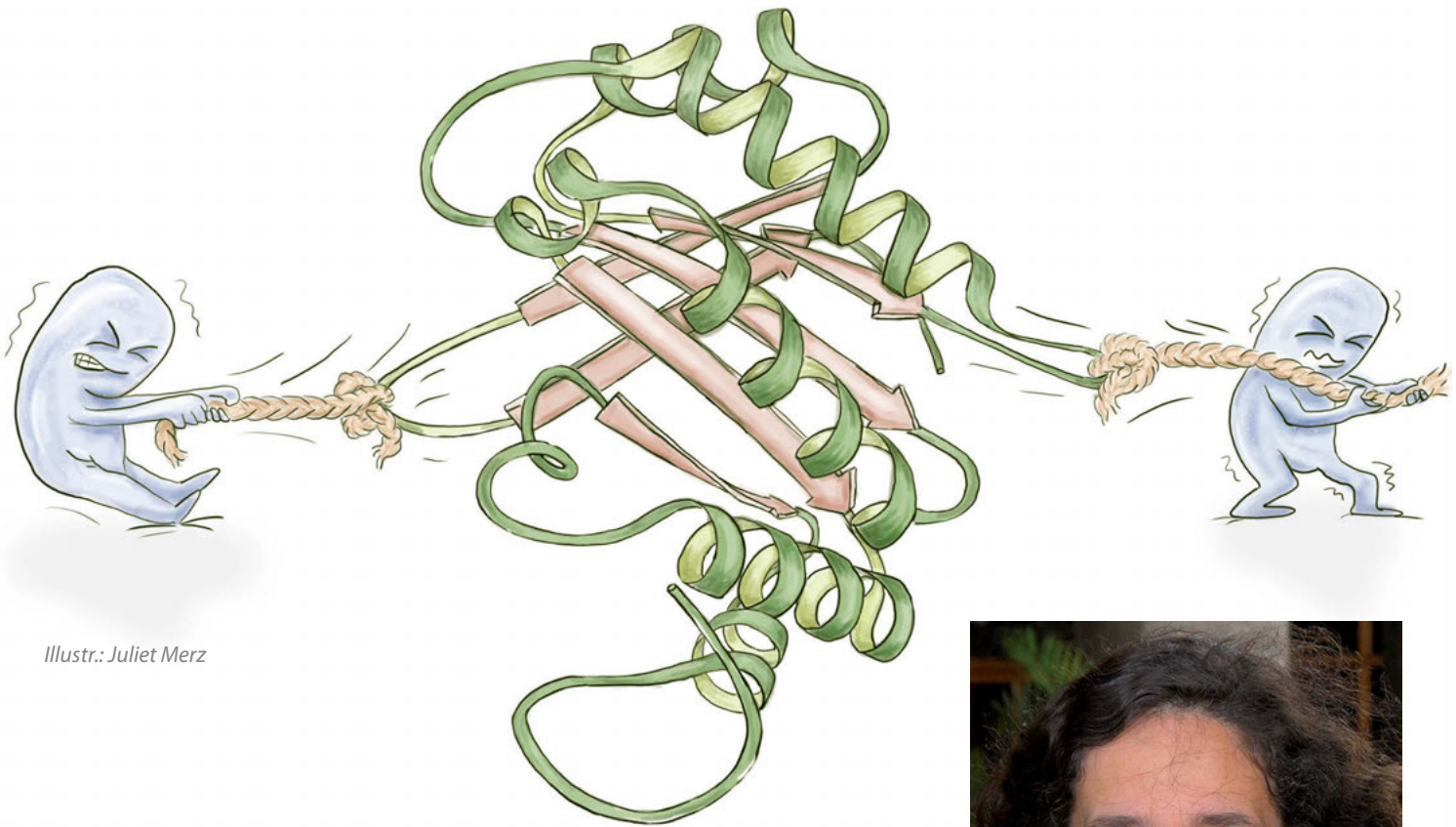
© pit24, iarenkeno (beide Fotolia)
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Julia Eckhoff, Rafael Florés,
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,
Sigrid März, Juliet Merz, Andrea Pitzschke,
Mario Rembold, Chris Schlag, Larissa
Tetsch, Annette Tietz, Hans Zauner

Bankverbindung:

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



Illustr.: Juliet Merz

Viola Vogel,
Mechanobiologin
Foto: ETH Zürich

Die neue Dimension

Erst pieken, dann ziehen – Viola Vogel von der ETH Zürich mutet ihren Zellen viel zu. Im Interview erklärt sie, warum sie das tut und weshalb die lange ignorierte Mechanobiologie für die Zukunft so wichtig ist.

Laborjournal: Frau Vogel, unser Special dreht sich um Mechanobiologie. Was ist das eigentlich?

Vogel » Die Mechanobiologie ist ein ganz neues Gebiet, was eigentlich erst durch den Zugang zu vielen Nanotechnologien ermöglicht wurde. Mit ihnen können wir messen, mit welchen Kräften Zellen an ihrer Umgebung ziehen oder Moleküle gestreckt werden. Denn das Zellverhalten wird nicht nur genetisch und biochemisch reguliert, sondern auch mechanisch.

Und die Mechanobiologie versucht herauszubekommen, wie?

Vogel » Genau. Wie mechanische Kräfte zusammen mit den genetischen Komponenten und biochemischen Faktoren Zellfunktionen regulieren.

Sie hatten gerade erwähnt, dass die Mechanobiologie noch jung sei. Seit wann gibt es sie denn?

Vogel » Vor mehreren Jahrzehnten gab es bereits die Biomechanik, die sich beispielsweise mit Knochen und Knochenbrüchen auseinandergesetzt hat. Die Mechanobiologie hingegen ist um die zwanzig Jahre alt und versucht Zusammenhänge zu analysieren, die man allerdings erst einmal messen können muss. Es ist nicht ganz klar, wer den Begriff zu allererst geprägt hat. Aber das Gebiet als solches ist sehr jung, wächst jedoch seit den letzten zehn Jahren exponentiell.

Mit welchen Methoden arbeiten Mechanobiologen?

Vogel » Man muss sich rückbesinnen, dass mindestens 99 Prozent der Biologie in Petri-

schalen gelernt wurde. Biologen besiedeln die Oberfläche also mit Zellen und ziehen daraus irgendwelche Rückschlüsse. In natürlichem Gewebe hingegen ist eine Zelle Kräften ausgesetzt: Das können Zugspannungen, Drücke oder mechanische Beanspruchungen durch Flüssigkeiten sein, wie wir sie aus dem kardiovaskulären System kennen. Alle diese Faktoren haben Biologen in ihren Analyse-Techniken lange nicht miteinbezogen. Die großen Fortschritte erzielten die Forscher, indem sie Zellen nicht mehr nur in eine Petrischale setzten, sondern zum Beispiel in mikro- oder nanofabrizierte Umgebungen sowie in *Microfluidic Devices*.

Welcher Vorteil ergibt sich daraus?

Vogel » Dadurch können wir speziell den Einfluss von Materialeigenschaften wie Steifigkeit oder Topographien auf das Zellverhalten

anschauen und beispielsweise Flussgeschwindigkeiten sehr genau kontrollieren. Wir können mit *Optical* und *Magnetic Tweezers* an Zellen ziehen, sie stimulieren oder anstupsen. Alle diese Techniken hatten wir früher nicht zur Verfügung. Und auch die optische Mikroskopie hat rasante Fortschritte gemacht. So können wir heute auf der Submikron- und Nano-Skala Moleküle in Zellen sehen, abbilden und funktionell verstehen.

Mit welchen Geräten arbeiten Sie im Labor?

Vogel » Von *Steered Molecular Dynamics Simulations*, *Atomic Force Microscopes* und Elektronenmikroskopen bis hin zu hochauflösender optischer Mikroskopie ist nahezu alles dabei. Einige dieser Technologien haben wir bei uns im Labor; andere stehen in den *User Facilities* zur Verfügung.

Und was stellen Sie damit an?

Vogel » Wir versuchen seit zwanzig Jahren zu verstehen, auf welche Weise Proteine ihre Funktion verändern, wenn wir sie strecken. In der Biochemie wurde lange angenommen, dass jedes Protein eine Struktur-Funktions-Be-

ziehung hat. Streckt man allerdings ein Protein, ändert es seine Struktur und damit auch seine Funktion. Wir beschäftigen uns damit, wie sich die Struktur ändert, wenn wir an Proteinen ziehen, und welche neuen Funktionszustände wir mechanisch einstellen können.

»Es hat daher viele sehr gute Experimente gebraucht, da die Gleichgewichtsstrukturen unser Denken völlig dominiert haben.«

Wenn Sie die Proteine strecken, bleiben diese in dieser Konformation oder falten sie sich wieder zurück?

Vogel » Es gibt sicherlich ein paar Proteine, die nicht wieder in ihren Originalzustand zurückkehren können. Aber die meisten falten sich sehr schnell wieder zurück – vor allem diejenigen Proteine, die von den Organismen als mechanisch-chemische Schalter benutzt werden. Die sind in aller Regel sehr robust, denn man möchte natürlich einen solchen Schalter

nicht beim ersten Strecken zerstören. Das heißt, sie haben besonders gut ausgeprägte Kinetiken um die originale Sekundärstruktur wieder neu zu bilden.

Kommen diese Streckungsprozesse der Proteine in der Natur wirklich so vor?

Vogel » Das war natürlich die ganz große Frage, weshalb es auch so lange gedauert hat, bis die Mechanobiologie in weiten Kreisen akzeptiert wurde. Es ist leichter, mit einem *Atomic Force Microscope* Proteine im Labor zu strecken als das in der Zellkultur bei extra- und intrazellulären Proteinen zu zeigen. Das war ein steiniger Weg. Biologen und Biochemiker haben gelernt, in Gleichgewichtsstrukturen von Proteinen zu denken. Es hat daher sehr viele sehr gute Experimente gebraucht, da dieses Denken die Proteinforschung lange völlig dominiert hat.

Und was ist aktuell der Stand der Dinge?

Vogel » Dass die Zellen sehr gut Proteine strecken können und dass dies eine wesentliche Rolle im *Cell Signalling* sowie in der Art und Weise spielt, wie Zellen auf ihre physi- »

Zuverlässigkeit und Sicherheit im Laborbereich

- Menügeführte Profi-Elektronik mit Klartext-Anzeige zur präzisen Temperatureinstellung
- Optischer und akustischer Temperatur-, Türöffnungs- und Netzausfallalarm
- Integrierter 12 Volt Akku zur Stromversorgung der Elektronik bei Netzausfall
- Integrierter Datenspeicher zur Dokumentation von Alarmereignissen und Innenraumtemperaturen
- Infrarot-Schnittstelle, serielle Schnittstelle RS 485 und potentialfreier Kontakt zur externen Temperatur- und Alarmdokumentation
- 3-Punkt-Kalibrierung zur äußerst präzisen Temperatursteuerung



www.lab.liebherr.com

LIEBHERR

Qualität, Design und Innovation

kalische Umgebung reagieren. Zellen müssen physikalische Stimuli wahrnehmen. Wir merken das zum Beispiel, wenn wir zwei Tage unsere Beine nicht bewegen: Das Muskelgewebe baut schnell ab. Das zeigt, wie sehr die Zellen von einer mechanischen Stimulation abhängig sind. Aber auch, dass sie die physikalischen Stimuli ihrer Umgebung wahrnehmen.

Könnten Sie ein konkretes Beispiel nennen?

Vogel » Dass Zellkräfte groß genug sind, um Proteine zu strecken, haben wir zu allererst an dem extrazellulären Protein Fibronectin demonstrieren können (PNAS 98: 14464-8; PNAS 99: 5139-43). Denn die extrazelluläre Matrix gibt den Zellen nicht nur ein Zuhause, sondern interagiert intensiv mit ihnen, teilweise über die Fibronectin-Fasern.

Wir haben nun festgestellt, wie der Spannungszustand der Fasern von den Zellen und sogar von Bakterien wahrgenommen wird, und welche funktionellen Konsequenzen das hat.

»Der Aufbau von Kräften ist absolut fundamental für unser Leben.«

Und welche funktionelle Konsequenzen hat das?

Vogel » Das Bakterium *Staphylococcus aureus* hat ein Peptid entwickelt, mit dem es sich an Fibronectin festhalten kann. Dass sich Bakterien an den Proteinen festhalten können, war bekannt, aber wir haben festgestellt, dass das bakterielle Peptid ein Mechanosensor ist. Dieser kann sich nur an relaxierte, also nicht gestreckte Fasern anbinden. Solche Fasern kommen beispielsweise in Wunden vor, wo sie entweder mechanisch oder enzymatisch geschnitten wurden. Das hat uns völlig begeistert.

Warum?

Vogel » Es zeigt, dass Bakterien einen Sensor entwickelt haben, der es ihnen ermöglicht, über Wunden in ihren Wirt einzudringen. Das Ganze an einer Wunde zu zeigen, ist allerdings extrem schwer, denn eine bakterielle Oberfläche enthält extrem viele molekulare Bausteine. Außerdem sind Wunden unendlich kompliziert, sodass wir diesen Nachweis mit aufgereinigten Peptiden und Fibronectin-Fasern zeigen mussten.

Planen Sie, in Zukunft auch mit Wunden zu arbeiten?

Vogel » Im Prinzip versuchen wir primär neue molekulare Mechanismen zu entdecken. In der Wunde gibt es so unendlich viele Moleküle, die alle miteinander interagieren oder konkurrieren – da ist ein eindeutiger Nachweis sehr schwer. Selbst wenn wir glauben, einen Nachweis in der Wunde erbracht zu haben, wäre es fast unmöglich zu zeigen, dass das Verhalten nicht durch etwas anderes beeinflusst wurde.

Geben Sie uns doch noch einen weiteren Einblick in Ihr Labor.

Vogel » Wir versuchen auch herauszubekommen, wie eine Zelle ihr Cytoskelett umbaut, um gegen ihre Umgebung Spannung zu erzeugen.

Warum macht eine Zelle so etwas?

Vogel » Damit kann sie beispielsweise die Weichheit oder Topographie eines Materials erkennen. Das wirkt sich im Umkehrschluss auf ihre nuklearen Zellfunktionen aus.

Inwiefern könnte man dieses Wissen einsetzen?

Vogel » Es wurde in der *Community* schon gezeigt, dass Stammzellen sich anders differenzieren, wenn sie sich auf einer harten oder we-

chen Oberfläche befinden. Außerdem migrieren Zellen unterschiedlich schnell, abhängig von der physikalischen Eigenschaft der Unterlage. Oder Tumore werden bösartiger, je rigider das umliegende Gewebe ist. Es gibt also unheimlich viele Hinweise, dass die physikalischen Eigenschaften einer Umgebung teilweise sogar biochemische Stimuli überschreiben können. Aber wie genau die Zelle das wahrnimmt, und sich eine Veränderung der Genexpression einstellt – da gibt es noch viele offene Fragen. Deshalb ist es auch so ein schönes, tolles Gebiet.

»Physik und Biologie sind zwei Welten, die noch fusionieren müssen.«

Was fasziniert Sie daran am meisten?

Vogel » In vielerlei Hinsicht ist es bemerkenswert, dass sich aus einer Eizelle ein komplexer Organismus entwickeln kann. Diese Komplexität haben wir aber nie von Grund auf nachbauen können. Wenn Zellen keine mechanischen Kräfte ausüben könnten, würde sich kein Organismus bilden. Denn wenn man die molekularen Motoren inhibiert, mit denen Zugkräfte aufgebaut werden, dann stoppt die Embryonalentwicklung. Der Aufbau von Kräften ist also absolut fundamental für unser Leben.

Und kann vermutlich auch großen Schaden anrichten?

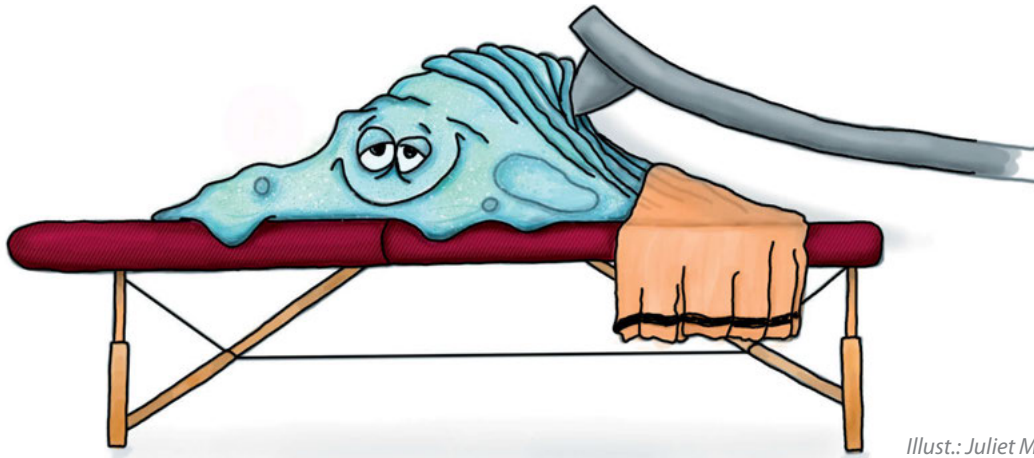
Vogel » Nehmen wir als Beispiel den Bluthochdruck. Dieser führt zu unglaublich vielen Funktionsveränderungen in einer Vielzahl von Organen und Geweben. Eine andere Auswirkung einer mechanischen Dysbalance ist beispielsweise die Osteoporose.



Zur Person

Die gebürtige Tübingerin Viola Vogel studierte Physik sowie Biologie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main und promovierte am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen. Es folgte eine zweijährige Postdoktorandenzeit an der University of California in Berkeley. Im Jahr 1991 begann Vogel ihre akademische Laufbahn als Assistant, Associate und Full Professor für Bioingenieurswesen an der University of Washington in Seattle. Sechs Jahre später gründete sie dort das Zentrum für Nanotechnologie. 2004 kehrte Vogel aus den USA in den deutschsprachigen Raum zurück und leitete in den Materialwissenschaften der ETH Zürich das Labor für biologisch orientierte Materialien. Seit der Gründung des neuen ETH-Departments für Gesundheitswissenschaften und Technologien im Jahr 2012 ist Vogel Leiterin des Labors für Angewandte Mechanobiologie.

Foto: Canna Patel



Illust.: Juliet Merz

Um die Komplexität der Auswirkung von Kräften auf Zellen zu verstehen, braucht es sicherlich ein hochqualifiziertes Team.

Vogel » Nun, die Dimension Mechanik wurde lange Zeit außer Acht gelassen. Allmählich beginnen Physiker und Ingenieure, ihr Wissen und ihre Werkzeuge zur Biologie beizutragen. Die Herausforderung für Biologen ist, dass sie diese Werkzeuge und ihre Quantifizierung beherrschen. Während umgekehrt die Physiker und Ingenieure lernen müssen, die biologischen Assays anzuwenden. Es sind wirklich noch zwei Welten, die fusionieren müssen, um große Durchbrüche zu ermöglichen.

Sie leiten ein interdisziplinäres Team. Gibt es da manchmal Schwierigkeiten?

Vogel » Das ist eine Frage der Perspektive. In der Physik bin ich so aufgewachsen, dass jeder Student die gleichen Grundvorlesungen hatte – selbst der Chef. Deshalb hat jeder versucht, ein Thema zu bekommen, was sich von dem des Kollegen fundamental unterschied. Bei uns ist es umgekehrt: Wir versuchen uns große Themen vorzunehmen. Jeder kann mit seinem individuellen Hintergrund etwas Besonderes dazu beitragen oder anderen helfen. Trotz unterschiedlicher Fähigkeiten sehen die Leute einen Mehrwert darin, wenn sie zusammenarbeiten. Deshalb ist es gerade bei interdisziplinären Fragestellungen wichtig, ein interdisziplinäres Team innerhalb der Arbeitsgruppe zu haben. Am spannendsten ist es, wenn im Seminar ein Problem angesprochen wird, denn irgendjemand sagt immer: „Die Technik habe ich früher einmal gelernt, ich mache das Experiment gerne.“ Auf die Art und Weise ist es sehr belebend und stimulierend. Es ist wunderschön, ein interdisziplinäres Team führen zu dürfen.

Ist es manchmal nicht schwierig, die gleiche „Sprache“ zu sprechen?

Vogel » Durch die interdisziplinären Studiengänge gibt es im Moment in der Ausbildung

riesige Veränderungen. Allein die Kommunikation unter Studenten wird durch spezielle interdisziplinäre Masterkurse immer leichter. Das war vor zwanzig Jahren sicherlich schwieriger. In Bewerbungsgesprächen merke ich immer wieder, dass die Leute ein interdisziplinäres Team suchen. Sie sind dann sehr gewillt, allerdings braucht man immer wieder Geduld, ihnen zu erklären, warum man etwas machen möchte und wie man dies erreichen könnte.

Dann ist Vertrauen auch ein großer Faktor?

Vogel » Ja, auf alle Fälle.

Wie geht es bei Ihnen im Labor weiter?

Vogel » Wir möchten gerne wissen, unter welchen Umständen die Prinzipien, die man auf der zellulären Ebene erkannt hat, in Geweben von Bedeutung sind. Leider gibt es bisher keine Möglichkeit, in Geweben die Kräfte zu messen, mit denen Zellen an ihren Gewebefasern ziehen. Und da entwickeln wir gerade die bakteriellen Peptide als ganz neue Proben, um so etwas zu ermöglichen.

»Die Forschung kann die Mechanobiologie in Zukunft nicht mehr ignorieren.«

Können sie diesbezüglich noch genauer ins Detail gehen?

Vogel » Das ist ein bisschen schwierig, weil ich noch unter Embargo stehe. Die Zielsetzung der Technik ist es, dass wir in Geweben Regionen identifizieren können, wo die Zellen sehr stark oder schwach an ihrer Umgebung ziehen – wie auch, dass wir Korrelationen zwischen gestreckten und relaxierten Fasern sowie erkranktem Gewebe herstellen können. Unsere Vision ist es, letztlich zu verstehen, welchen funktionellen Einfluss das Strecken von Gewebefasern auf die Organfunktionen hat.

Wo sehen Sie die Mechanobiologie in ein paar Jahren?

Vogel » Im Moment gibt es zwei große Wellen in der Biologie: die Systembiologie und *Personalized Health*. Beide Gebiete ignorieren noch bis heute die Tatsache, dass Kräfte Funktionen steuern können. Eigentlich sind das aber wichtige Aspekte, die berücksichtigt werden müssen, um vernünftige Rückschlüsse ziehen zu können.

Denken Sie, das wird sich bald ändern?

Vogel » Immer mehr Veröffentlichungen zeigen, dass Funktionen durch Kräfte geschaltet werden, sodass die Forschung dieses Gebiet in der Zukunft nicht mehr ignorieren kann. Die Schwierigkeit der Mechanobiologie ist, dass die meisten Assays keine *High-Throughput*-Assays sind. Deshalb werden auch alle Medikamente bislang nur gegen Proteine im Gleichgewichtszustand gescreent. Selbst *Signalling*-Diagramme zeigen stets, welche Proteine miteinander agieren, aber nicht, ob solch eine Interaktion durch Kräfte modifiziert werden kann.

Wenn sie an *Signalling*-Diagramme denken, steht ganz selten dabei, dass eine Interaktion mechanisch reguliert wird. Und daran merkt man, wie viel noch vor uns liegt, um bei all diesen Interaktionen herauszufinden, ob sie mechanisch schaltbar sind oder nicht – und ob das funktionelle Konsequenzen hat.

Könnte man dieses Wissen dann für Medikamente einsetzen?

Vogel » Ich nehme stark an, dass das zukünftig der Fall sein wird. Überdies sollten wir langfristig darüber nachdenken, ob die gegenwärtigen *High-Throughput-Screening*-Plattformen angemessen sind. Oder ob viele Funktionen, die man medikamentös regulieren sollte, übersehen werden, weil man dafür kein gutes Screening hat. Das ist das Dilemma zwischen *High-Throughput* und *Low-Throughput*, das die meisten biomechanischen Assays heute leider immer noch haben. *Interview: Juliet Merz*

Rezeptor unter Druck

Ob Licht, Geräusche oder Geruch – viele Sensorproteine gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Jetzt kommen noch mechanosensorische Rezeptoren dazu – jedenfalls in *Drosophila*.

Foto: iStock / janeff

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind molekulare Design-Ikonen. Zeitlose Form und durchdachte Funktionalität zeichnen sie aus – und sind gleichsam der Grund dafür, dass sie seit Millionen von Jahren in der belebten Welt genutzt werden. Sie sind Schlüsselemente beim Sehen, Riechen und Hören, bei der Kontrolle des Blutdrucks, der hormonellen Steuerung. Dass entsprechende „Familienmitglieder“ überdies an der Adhäsion von Zellen beteiligt sind, weiß man auch schon eine Weile. Doch damit nicht genug: Zumindest bei der Taufliege übertragen GPCRs auch mechanische Reize, wie Forscher in Würzburg und Leipzig herausgefunden haben.

Robust doch sensitiv

GPCRs sind membranständige Proteine mit sieben helikalen Transmembrandomänen, die Signale von außen wahrnehmen und sie ins Zellinnere übertragen. Auf der Innenseite wird nach Signalerkennung das am G-Protein gebundene GDP durch GTP ersetzt, woraufhin sich das G-Protein ablöst und das Signal weiter ins Innere transportiert. Die Funktionsweise ist gleichermaßen sensitiv wie robust.

Die G-Protein-gekoppelten Adhäsionsrezeptoren, die oben erwähnten aGPCRs, unterscheiden sich von anderen GPCRs anhand ihres auffällig langen, extrazellulären N-Terminus. Zudem binden sie keine löslichen Liganden, die von außen kommen, sondern zelluläre aus dem Zellinnern oder der extrazellulären Matrix.

aGPCRs bilden den zweitgrößten Zweig der gesamten GPCR-Familie. Der Mensch hat, soweit man heute weiß, 33 solcher Rezeptoren. Ein Ausfall kann Entwicklungsstörungen und Erkrankungen zur Folge haben. Personen, die eine Mutation in dem Rezeptor namens GMR2 haben, der auf Mastzellen sitzt,

reagieren schon auf sanfte Berührung mit allergischen Reaktionen. Vibratorische Urticaria heißt dieses Krankheitsbild. Die Mutation setzt die Reizschwelle des offensichtlich sensorischen Rezeptors stark herab.

Seitens der Wissenschaft jedoch bringt man den aGPCRs offenbar kein großes Interesse entgegen. Tobias Langenhan von der Universität Leipzig erklärt das damit, dass die Rezeptorgene teilweise sehr groß und deshalb nicht so einfach zu handhaben sind. Ihn selbst jedoch hat das nicht abgeschreckt. Wobei die Latrophilin-Rezeptoren, mit denen er arbeitet, zugegebenermaßen mit 1.700 Aminosäuren nicht so gigantisch sind wie beispielsweise VLGR1 („VL“ steht für *very large*). Das in den Haarsinneszellen des Ohrs aktive Molekül besteht beispielsweise aus 6.300 Aminosäuren.

Das erste Latrophilin-Protein wurde als Rezeptor für das Gift Latrotoxin der schwarzen Witwe identifiziert, das auf neuronale Synapsen wirkt. Daher erhielt es seinen Namen – und das war's dann auch schon im Wesentlichen, was die Fachwelt bis zur Jahrtausendwende zum Latrophilin zustande gebracht hatte.

Tobias Langenhan
Foto: Universität Leipzig



Lahme Larven

Langenhan begann während seiner Promotionszeit in Oxford, nach der Funktion der Rezeptoren zu suchen. Damals war noch der Fadenwurm *C. elegans* sein Studienobjekt. Mit dem Umzug in die Neurophysiologie der Universität Würzburg im Jahr 2009 wechselte er auch das Forschungsobjekt. Fortan arbeitete er mit *Drosophila melanogaster* – vor allem weil es für dieses Tier bessere elektrophysiologische Tests gebe, so Langenhan.

Im gleichen Jahr kam Robert Kittel mit seiner Erfahrung in elektrophysiologischen Methoden von Leipzig nach Würzburg. Die

beiden taten sich zusammen und studierten Mutationen in *dCirl*, dem einzigen Latrophilin-Rezeptor der Fliege. Zunächst machte sich Enttäuschung breit. „Die Tiere schienen in allen Stadien völlig normal zu sein. Wir sahen keinen offensichtlichen Phänotyp, und sie starben auch nicht vorzeitig“, erinnert sich Langenhan.

„Irgendwann haben wir dann bemerkt, dass sich die Larven ein bisschen langsamer bewegen als diejenigen der Wildtypen. Und ihr Aktionsradius war ebenfalls geringer. Offensichtlich waren Latrophiline also nötig für die Fortbewegung. Das hat uns schon sehr überrascht. Außerdem waren die homozygoten Larvenmutanten weniger berührungsempfindlich.“

Vor allem die Änderung der Reaktion auf Berührung setzte die beiden Forscher auf die richtige Spur. „Dass mechanische Reize überall im Körper operieren, ist ja logisch. Aber für mich war das ein ganz neuer Blickwinkel. Die Veränderung in der Berührungsempfindlichkeit war für mich der Durchbruch“, sagt Kittel, der sich zuvor viel mit der Funktionsweise des Proteins *Bruchpilot* beschäftigt hatte. Dieses brauchen die Fliegen – wie der Name suggeriert – zum „sauberen“ Fliegen.

Für die weiteren Analysen holten sich Langenhan und Kittel Unterstützung bei anderen Würzburger Forschern. Aus diesem Grund zieren denn jetzt auch so bekannte Namen wie Georg Nagel (Optogenetik-Spezialist) und Markus Sauer (Experte für hochauflösende Mikroskopie) das letzte Paper, das aus der Kooperation der beiden hervorging und in dem sie die Funktion von *dCirl* beschreiben (*eLife* 6: e28360).

Die stärkste Expression von *dCirl* fand das Team in den neuronalen Zellen der Chordotonal-Organen. Diese vermitteln den Tieren die Information über ihre räumliche Position und reagieren auf leichte Berührung, Vibration und Schall – uns Menschen fehlen sie. Mit hochauflösender 3D SIM (*Structural Illumination Microscopy*) orteten die Wissenschaftler die Moleküle in den Membranen der Dendriten und der Zilien dieser Organe. Knockout-Mutationen hatten zwar keinen Einfluss auf die Ultrastruktur der Organe, soweit man das elektronenmikroskopisch feststellen konnte – doch ist *dCirl* für die physiologische Antwort auf mechanische Stimulation der Organe nötig. Das Molekül ist folglich tatsächlich ein metabotroper Sensor und übrigens der erste identifizierte Mechano-Rezeptor, der kein Ionenkanal ist.

Handgranaten-Szenario

Wie der Rezeptor einen mechanischen Reiz aufnimmt, konnten die Forscher allerdings nicht klären. Auf der äußeren Seite enthält das *dCirl*-Protein eine Domäne namens GAIN, in der die so genannte Stachel-Sequenz verborgen liegt. GAIN kann durch Autoproteolyse den Rezeptor in seine N- und C-terminalen Bereiche spalten. Das N-terminale Ende kann dann durch Scherkräfte abreißen. „Handgranaten-Szenario“ sagt Langenhan dazu. Dabei könnte die Stachel-Sequenz entblößt werden, und es wäre möglich, dass dies den Rezeptor aktiviert. Noch ist das eine Hypothese – und sie ist umstritten.

Eine Punktmutation im Stachel schaltet jedenfalls den Rezeptor ganz ab. Die Forscher sahen aber auch, dass die proteolytische Spaltung keinen Effekt auf das Signal hat. Auch ohne die Abspaltung des N-Terminus funktioniert der Stachel offensichtlich als Aktivator. Er ist somit ein „Molekül-interner Ligand“.



Robert Kittel
Foto: Privat

Langenhan erzählt: „Wir ringen gerade alle im Feld mit den theoretischen Konsequenzen unserer neuesten Daten aus dem *eLife*-Paper. Es bleibt spannend, wie die mechanische Aktivierung denn nun molekular umgesetzt wird. Eine letztgültige Antwort gibt es im Moment nicht, wir sind quasi an der *Cutting Edge* des Wissensstands. Ganz klar ist es eine, wenn nicht die Kernfrage, die die Physiologie und molekulare Pharmakologie von Adhäsions-GPCRs betrifft.“

Und was passiert nach der Aktivierung? Als erste physiologische Änderung nach dem Reiz fand die Würzburger Ko-Autorin Isabella Maillaro ein Absinken des cAMP-Spiegels in der Zelle. Was danach folgt, liegt im Dunkeln. Vielleicht wird im Folgenden ein Ionenkanal vom TRP-Typ mit einbezogen. Kittel: „Diese

mechanosensitiven Kanäle ko-lokalisieren mit *dCirl*-Molekülen. Sie wandeln einen mechanischen Reiz in ein elektrisches Signal. Möglicherweise moduliert *dCirl* die Aktivität dieser Kanäle.“


Besonders für junge Forscher

Diese und andere Spekulationen nahmen Langenhan und seine Arbeitsgruppe jetzt erstmal mit nach Leipzig, wo er eine Professur am Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie bekam. Doch die Kontakte bleiben natürlich erhalten, denn seine, Kittels sowie neun andere Arbeitsgruppen sind in einer DFG-Forschergruppe mit dem schlichten Namen „FOR2149“ vereint. Und deren Finanzierung wurde gerade nochmals um drei Jahre verlängert.

Langenhan wird der Forschung an aGPCRs folglich auch an neuem Wirkungsort erhalten bleiben. Zumal er schwärmt: „Das ist ein wirklich weites Feld, das ich besonders für junge Forscher interessant finde. Gerade weil sich noch nicht so viele damit beschäftigen, kann man sich hier eher wissenschaftliche Sporen verdienen als in hochkompetitiven Feldern.“

Und dann hat er ja noch mit dem Kollegen Kittel gerade drei weitere aGPCRs entdeckt. CRISPR-Cas sei dank gibt es auch schon Mutanten. Weitere Enthüllungen werden also folgen.

Karin Hollricher




Zelluläre Biomechaniksysteme

Untersuchung der Auswirkungen von Zug-, Druck- und Scherkräften auf 2D und 3D Zellkulturen, sowie Tissue Engineering Anwendungen.



In Europa exklusiv erhältlich von:

Dunn Labortechnik GmbH · Thelenberg 6 · D-53567 Asbach · Germany
Tel. +49 (0) 2683 43094 · Fax +49 (0) 2683 42776 · info@dunnlab.de · www.dunnlab.de

Wirtschafts-Ticker

» Die **Willex AG** aus München heißt nun **Heidelberg Pharma AG** und sitzt künftig in Ladenburg nahe Heidelberg. Die betreffende Eintragung ins Handelsregister wurde am 18. Oktober 2017 getätigt; die Notierung an der Frankfurter Wertpapierbörse unter bisheriger Kennnummer (WKN) und Börsenkürzel bleiben unverändert. Schwerpunkt der **neubenannten Gesellschaft** sind laut Vorstandssprecher Jan Schmidt-Brand die hauseigene ATAC (Antibody Targeted Amanitin Conjugates)-Technologieplattform sowie daraus resultierende, eigene Produktkandidaten zur Krebstherapie; deren Erster namens HDP-101 soll Ende 2018 in die klinische Testung in der Indikation Multiples Myelom gehen.

» Im schweizerischen Baar hat die 2016 gegründete **Corflow Therapeutics AG** ihre erste Finanzierungsrunde hinter sich gebracht; das Gründerteam um den Kardiologen Robert Schwartz und den Unternehmer Jon Hoem hat inzwischen **4,3 Millionen Euro eingeworben**. In Bälde soll in einer klinischen Phase-I-Studie an 80 Akutpatienten die hauseigene „Corflow Controlled Flow Infusion Technology“ zur Diagnose von „mikrovaskulärer Obstruktion nach einem Herzinfarkt“ getestet werden.

» Nach dem plötzlichen Tod von Andreas Dreusch, dem Gründer und Geschäftsführer der Karlsruher **Micromol GmbH**, hat dessen Witwe Andrea Dreusch das **Unternehmen verkauft**, und zwar an die Berliner **Tentamus-Laborgruppe**. Diese betreibt laut eigener Aussage „ein globales Netzwerk von hochspezialisierten Labortorien“, spezialisiert auf die Analyse von Lebensmitteln, Pharmazeutika und Medizinprodukten – Micromol gehört nun auch dazu. Andreas Dreusch war übrigens nicht nur erfolgreicher Firmengründer, sondern als ironisch-bissiger Biotech-Insider auch auf dem legendären Gemeinschaftsblog „Dotcomtod“ aktiv, das bis 2004 über Pleiten, Pech und Pannen der New Economy berichtete. Leider gelang es nie, den profunden Szenekenner Dreusch als Laborjournal-Kolumnisten zu verpflichten. WK

KREBSIMPFSTOFF-ALLIANZ: CUREVAC KOOPERIERT MIT ELI LILLY

Tübinger Milliarden-Deal

Außer prominenten Investoren und mitreißenden Homestories in Hochglanzmagazinen hatte das Biotech-Unternehmen bislang nicht viel zu bieten. Schwimmt sich Curevac durch den Einstieg eines US-Pharmakonzerns endlich frei?

Das Jahr 2017 war für Ingmar Hoerr, den Superstar der schwäbischen Biotechnologie, bislang eine Totalpleite. Die Tübinger Curevac AG, finanziert von den Milliardären Dietmar Hopp und Bill Gates, vermeldete am 11. Januar, dass der therapeutische Prostatakrebs-Impfstoff CV9104 in einer Phase-IIb-Studie an 197 Patienten, „leider keinen Überlebensvorteil erbringen konnte“.

Zu deutsch: Die „selbstverstärkende“ RNAActive-Technologie der Schwaben, die angeblich eine „starke, ausgeglichene und langfristig anhaltende zelluläre Immunantwort“ zur Folge haben sollte, funktioniert nicht. Zumindest

verabreichten DNA-Ansätzen. Zusammen mit zwei Doktorandenkollegen hatte Hoerr daraufhin Curevac gegründet; inzwischen soll die Firma 380 Mitarbeiter zählen und wird von Finanzexperten mit rund 1,5 Milliarden Euro bewertet.

Doch wie erwähnt: Außer der unausgesprochenen Hoffnung auf das ultimative Mittel zur Krebsbekämpfung oder -prävention, oder zumindest auf ein Medikament, das die enormen Einlagen der Geldgeber refinanziert, konnte Hoerr bislang nicht viel bieten. Die neben CV9104 laufenden Studien sind allesamt präklinisch oder in Phase I, sprich: in Frühphasen.



Das Curevac-Management um Unternehmensgründer Ingmar Hoerr (dritter von links) muss endlich liefern. Foto: Curevac

noch nicht, und nicht dort, wo sie funktionieren sollte: am Menschen. Dass RNAActive-Impfstoffe „sicher verabreicht werden können“ und dass sie in präklinischen Modellen „synergistische Effekte mit Bestrahlung und Antikörpern“ zeigen, mag ermutigend sein – mehr aber auch nicht. Es fehlt der durchschlagende Beweis, dass Curevacs RNA-Wirkstoffe auch zweibeinige Krebspatienten zu heilen vermögen.

Der schlagende Nachweis fehlt

Wie Hopp und Gates auf die Studienpleite reagiert haben, ist nicht überliefert. Der SAP-Gründer soll über seine Beteiligungsgesellschaft Dievini mit rund 90 Prozent an Curevac beteiligt sein; Gates wiederum hat 2015 über seine Stiftung 46 Millionen Euro in die schwäbische Biotech-Firma investiert, um in Tübingen Impfstoffe für die Dritte Welt herzustellen.

Für den Curevac-Gründer Ingmar Hoerr ist es dennoch „weiterhin erklärtes Ziel, das weltweit erste mRNA-basierte Medikament auf den Markt zu bringen“. Hoerr war es während seiner Doktorarbeit bei Hans-Georg Rammensee Ende der 1990er Jahre gelungen, mit RNA-Molekülen in Labormäusen eine Immunreaktion auszulösen – „viel heftiger“ als bei den parallel

Der Einstieg des amerikanischen Eli-Lilly-Konzerns, bekannt gegeben im Oktober 2017, darf man als positives Signal werten: Schaut her, eine der weltweit größten Firmen, noch dazu aus den USA, setzt auf schwäbisches Biotech-Know-how! Gemeinsam wollen der Pharma-Riese aus Amerika und der Biotech-Zwerg aus Tübingen mRNA-basierte Krebsimmuntherapien entwickeln. „Bis zu fünf Krebsimpfstoffe“, auf Neoantigene verschiedener Tumortypen abzielend, will man in die Pipeline bringen und, sofern erfolgreich, auch kommerzialisieren. Bei Vertragsunterzeichnung erhalten die Deutschen 50 Millionen US-Dollar vorab; ferner beteiligt sich Eli Lilly als Aktionär mit 45 Millionen Euro an Curevac. Werden alle fünf anvisierten Krebsimpfstoffe erfolgreich entwickelt, so sind insgesamt 1,5 Milliarden Euro in Form von Meilenstein-Prämien drin.

Man freue sich auf die Zusammenarbeit, ließ der Lilly-Vertreter mitteilen, und Ingmar Hoerr fügte hinzu: „Unsere Kooperation mit Lilly belegt den Reifegrad, den unsere RNAActive-Technologie inzwischen erreicht hat.“

Das wohl eher nicht. Sie belegt höchstens, dass auch in Amerika das Prinzip Hoffnung eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt.

Winfried Köppelle

INTERVIEW MIT FRANK BUCHHOLZ (EUPHERIA, DRESDEN)

„Im Prinzip eine Gentherapie“

Das HI-Virus schleust sein Genom in das menschlicher Zellen ein und entzieht sich so dem Immunsystem. Eine Firma aus Dresden kann diesen Integrationsprozess möglicherweise rückgängig machen. Laborjournal sprach mit dem Erfinder der zugrunde liegenden Technologie.

Weltweit leben 36 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion. Der tückische Erreger schlummert als Provirus oft jahrelang unerkannt in menschlichen Immunzellen – und ist für das Immunsystem und antiretrovirale Medikamente nicht greifbar. Der Molekularbiologe Frank Buchholz, Professor für Medizinische Systembiologie an der TU Dresden und Mitgründer des RNAi-Unternehmens Eupheria (siehe auch Firmenportrait in *Laborjournal* 09/2017, Seite 52) hat eine Gentherapie entwickelt, die nicht nur bereits infizierte Zellen von lästigen Fremdgenomen befreit, sondern sie auch immun gegen neue Infektionen macht.



Frank Buchholz
Foto: Eupheria

nicht, wie genau die Zelle den Doppelstrangbruch eigentlich repariert hat. Rekombinasen hingegen schneiden nicht nur die DNA, sondern sie bringen auch gleich den ‚Kleber‘ mit. Denn es handelt sich um eine Basenpaar-genaue Rekombination. Man weiß also hinterher auf das Nukleotid genau, wie die Sequenz aussieht – für therapeutische Anwendungen ein enormer Vorteil.

Brec1 soll menschliche Zellen vom HIV befreien. Warum ausgerechnet HIV?

Buchholz » Man braucht für eine Rekombination immer zwei Erkennungssequenzen, bei Cre-lox zum Beispiel die loxP-Sites, die beispielsweise ein Exon flankieren. HIV integriert sich so ins humane Genom, dass links und rechts vom viralen Genom repetitive Sequenzen liegen, nämlich die ‚long terminal repeats‘. Sollte es also gelingen, eine Rekombinase zu machen, die eine Sequenz in den LTRs erkennt, dann würde das gesamte Virusgenom ausgeschnitten. Mittlerweile haben wir die Technologie auch auf andere Erkrankungen ausgeweitet, zum Beispiel das Retrovirus HTLV, ein humanes Leukämievirus, das ähnlich wie HIV intergriert.

Wie gelangen die Rekombinasen in den Menschen?

Buchholz » Das ist im Prinzip eine Gentherapie: Die Rekombinase soll über eine Gen-Fähre in hämatopoetische Stammzellen eingeschleust werden. Anschließend erhält der Patient seine eigenen Zellen wieder zurück. Die Blutzellen, insbesondere T-Zellen, die dann gebildet werden, sind mit dem Rekombinaseplan bewaffnet, der ausschließlich in infizierten Zellen abgelesen werden kann. Bei einer Infektion würde die Rekombinase das integrierte Provirus herauschneiden und die Zelle damit heilen. Diese T-Zellen könnten dann ihren Job wieder aufnehmen und gegen die Infektion arbeiten.

Wie weit sind Sie mit der Entwicklung?

Buchholz » Im HIV-Projekt sind wir jetzt so weit, dass wir in eine klinische Testung gehen wollen, das ganze also am Menschen anwenden wollen.

Herr Buchholz, Sie betreiben Gene Editing fernab von CRISPR/Cas & Co. Wie kamen Sie zu den Rekombinasen?

Frank Buchholz » Ich arbeite schon seit meiner Doktorarbeit an *Genome Editing*. Damals gab es einen riesigen Hype um Rekombinasen, und ich dachte mir: Es wäre doch wirklich klasse, wenn man dieses Enzym therapeutisch einsetzen könnte. Heutzutage wird das Cre-lox-System in der Forschung in ganz vielen Laboren eingesetzt, beispielsweise um konditionale Knockouts in Mäusen herzustellen. Ich habe dann viele Jahre damit verbracht, die Rekombinasen umzuprogrammieren, ähnlich wie man das anfangs auch mit Meganukleasen gemacht hat. Wir konnten das Enzym so verändern, dass es HIV-Genom-spezifische Sequenzen erkennt. Damit haben wir 2007 als erste zeigen können, dass man eine HIV-Infektion rückgängig machen kann (*Science* 316: 1912-5).

Welchen Vorteil haben Rekombinasen als doch eher konservatives System?

Buchholz » CRISPR/Cas, TALENs und Zinkfinger-nukleasen sind alles Nukleasen – das heißt, sie machen einen Doppelstrangbruch in der DNA, und die Zelle muss diesen Doppelstrangbruch irgendwie wieder reparieren. Diese Reparatur kann man relativ schwierig steuern. Häufig geschieht das über ‚non-homologous end joining‘, das führt zu sogenannten ‚Indels‘, also kleine oder größere Deletionen, vielleicht auch mal eine Insertion. Hinterher weiß man

Wirtschafts-Ticker

» Eine Messe kaufen – geht das denn? Offenbar schon: Die **Messegesellschaft München** hat laut eigener Aussage kürzlich die **Labortechnikmesse Lab Africa erworben**. Man sehe Afrika als „Zukunftsmarkt“, so Messe-München-Geschäftsführer Reinhard Pfeiffer; angesichts jahrzehntelanger Diktaturen und Bürgerkriege auf dem schwarzen Kontinent sicherlich eine mutige Einschätzung. Thematisch werde die Mitte 2019 in Johannesburg stattfindende Waren- und Dienstleistungsschau zu einem „Teil des Analytica-Messenetzwerks“, ließen die Bayern weiter wissen.

» Am Forschungszentrum Jülich und der Uni Düsseldorf ist ein Start-up entstanden: Vorläufiges Ziel der **Priavoid** getauften GmbH ist es, den Wirkstoffkandidaten PRI-002 zur **Behandlung der Alzheimer-Krankheit** zu testen; dieser habe laut Pressemitteilung im Tierversuch an Mäusen mit Alzheimer-ähnlichen Symptomen zu einer kognitiven Leistungsverbesserung geführt. PRI-002 wandelt β -Amyloid-Oligomere in nicht mehr amyloide Einheiten um; die toxischen Plaques werden daher abgebaut. Das Präparat habe bereits alle nötigen Sicherheits- und Toxizitätstests überstanden und könne somit jetzt auch am Menschen getestet werden, heißt es weiter. Um dies zu finanzieren, befinde sich das Team um Geschäftsführer Ralph Zahn im Gespräch mit potentiellen Geldgebern.

» Der Wirkstoffentwickler **Inflarx** hat in einer Finanzierungsrunde umgerechnet 62 Millionen Euro eingesammelt; nun plant die Jenaer Firma den **Börsengang** an der New Yorker Nasdaq. Dieser soll weitere 73 Millionen Euro einbringen. Mit dem Erlös sollen gegen Entzündungen entwickelte therapeutische Antikörper, speziell der in Phase II befindliche Produktkandidat IFX-1, in die Nähe einer Zulassung gebracht sowie weitere Wirkstoffe gefunden werden.

» Die Heidelberger **Progen Biotechnik GmbH**, eines der ersten Biotech-Unternehmen in Deutschland, hat die **Forschungsantikörper-Sparte** des niederländischen Konkurrenten **Europroxima** übernommen. WK

Interview: Sigrid März

Kampf ums Patent

Seit sich Biotechnologen für die Optimierung von Pflanzen interessieren, streiten sich traditionelle Züchter und die agrochemische Industrie um Patente. Das Europäische Patentamt stiftet derweil noch mehr Verwirrung. Doch was wollen die verschiedenen Züchter-Gruppierungen eigentlich? Ein Feature von Florian Fisch.



Sojaernte in Brasilien.

Foto: Alfribeiro/iStockphoto

Am 30. April 2008 reichte der Pflanzenschutzmittelhersteller und Saatgutzüchter Syngenta beim Europäischen Patentamt einen Patentantrag für „insektenresistente Pflanzen“ ein (EP2140023). Hinter dem allgemein gehaltenen Namen versteckt sich ein Patent für eine Paprika-Pflanze, die besonders gegen die Weiße Fliege (*Bemisia tabaci*) resistent ist – eine gefürchtete Plage für Gemüsebauern und deren Erzeugnisse. Die Bioingenieure von Syngenta fanden die Samen einer wilden Paprika-Pflanze aus Jamaika in der Saatgutbank Centre for

Genetic Resources (CGN) im niederländischen Wageningen und kreuzten deren Eigenschaften in eine Paprika-Gemüsesorte ein. Dabei stellten sie die Präsenz der Insektenresistenz mit dem Nachweis von insgesamt sieben verschiedenen „Quantitative Trait Locus“ (QTL)-Markern sicher. Das Patent auf die so gezüchtete Pflanze wurde am 8. Mai 2013 akzeptiert; Syngenta sicherte sich somit das exklusive Vermarktungsrecht an der Paprika.

Am 3. Februar 2014 jedoch erhob die Koalition „Keine Patente auf Saatgut“ aus 14 eu-

ropäischen Nicht-Regierungsorganisationen (NGO) gegen das Patent Einspruch. Eine Anhörung beider Seiten durch das Europäische Patentamt wurde auf unbestimmte Zeit verschoben.

Der Grund dafür liegt in der Eskalation eines jahrelangen Streits um solche „Native Trait“-Pflanzenpatente: Nach zwei Urteilen der Obersten Beschwerdekammer des Patentamts über die Patentierbarkeit konventionell gezüchteter Schruppeltomaten für die Ketchup-Produktion (EP1211926) und von mar-

kerassiiert gezüchtetem Anti-Krebs-Brokkoli (EP1068819) mischte sich die EU ein. Seit dem Entscheid der Mitgliedsländer des Europäischen Patentamts vom 29. Juni dieses Jahres, werden solche Patente auf gekreuzte Pflanzen nicht mehr erteilt. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird deshalb auch das Paprika-Patent wohl noch dieses Jahr für ungültig erklärt. Damit könnte die Auseinandersetzung abgeschlossen sein.

Der „Bio gegen Gentech“-Disput

Doch der Streit zwischen den traditionellen Züchtern aus mittelständischen Betrieben und den biotechnologisch arbeitenden Züchtern der agrochemischen Industrie geht weiter. Worum es dabei wirklich geht und wo die Interessen und Beweggründe zwischen den verschiedenen Züchtern liegen, bleibt in der rechtlichen und medialen Schlacht auf der Strecke. Die Frontlinien verlaufen dabei scheinbar einfach, die zugrundeliegenden Argumentationen sind jedoch höchst kompliziert. Das einzige, worin sich alle einig sind: Es braucht Innovation, um trotz Klimawandel und Bevölkerungswachstum die Menschheit mit genügend und gesunden Nahrungsmitteln zu versorgen.

Nur: Braucht es für diesen Fortschritt Patente, oder sind sie für dieses Ziel eher hinderlich?

Kritik am Patentsystem ist allgegenwärtig. Bei Pflanzenpatenten ist der Widerstand jedoch viel hitziger, oft gar fundamental ausgeprägt. Dies zeigt zum Beispiel ein obskures Dokument mit dem Namen „Rheinauer Thesen zu Rechten von Pflanzen“. Den Autoren zufolge haben Pflanzen ein Recht darauf, nicht patentiert zu werden:

Pflanzen sind keine Erfindungen. Keine Pflanze verdankt ihre Existenz allein menschlichem Wirken. Patente auf Pflanzen sind deshalb nicht nur aus sozioökonomischen Gründen abzulehnen, sondern auch um der Pflanzen selbst willen.

Pflanzenrechte?

Unter den Autoren und Mitwirkenden sind auch Hochschul-Wissenschaftler: die emeritierten Professoren Edgar Wagner, Pflanzenphysiologe von der Universität Freiburg, und Jürg Stöcklin, Pflanzenökologe an der Universität Basel.

Die Mehrheit der Unterzeichner stammt aber aus dem Biolandbau. Für sie ist nur eins schlimmer als Patente: Gentechnik. Und die ersten, in den 1990er Jahren in Europa patentierten Pflanzen waren gentechnisch verändert. Deshalb können laut Amadeus Zschunke, Mitautor der Rheinauer Thesen und Geschäftsführer des kleinen Biozüchtungsbetriebs Sati-

va Rheinau bei Schaffhausen, einige Biozüchter den Patenten doch noch etwas Gutes abgewinnen: „Das europäische System hat unter anderem auch geholfen, Gentech-Mais, -Raps und -Zuckerrüben aus Europa draußen zu halten. Sonst würden gentechnisch veränderte Pflanzen schon lange in Europa angebaut, ob die Konsumenten das befürworten oder nicht.“

Ansonsten sieht Zschunke nichts Gutes am Patentsystem. Darin ist er sich mit fast allen konventionellen Züchtern einig. Für sie wird durch Patentierung die freie Weiterzucht und damit die Verbesserung von bestehenden Sorten eingeschränkt. Daher pocht diese Gruppe auf ihr so genanntes Züchterprivileg.

Selbstverständlich beanspruchen auch traditionelle Züchter ein Schutzrecht für ihre Produkte aus klassischer Kreuzung und Selektion: den Sortenschutz. Wenn zum Beispiel eine Insekten-resistente Paprika neue, homogene Eigenschaften aufweist und über Generationen stabil bleibt, kann sie zugelassen und somit gleichzeitig geschützt werden. Für das Saatgut müssen die Landwirte eine Lizenzgebühr entrichten. Die Konkurrenz unter den Züchtern hingegen kommt in den Genuss des Züchterprivilegs und kann diese Sorte für ihre Zuchtprogramme frei verwenden. Dabei ist egal, welche Gene für die Eigenschaft verantwortlich sind. Der Sortenschutz wird deshalb oft mit dem Open-Source-System in der Softwareentwicklung verglichen.

Sortenschutz als „Open Source“

Im Gegensatz dazu sind patentierte Eigenschaften in sämtlichen Sorten geschützt, in denen sie enthalten sind. So müssen alle, die Saatgut mit patentierten genetischen Elementen verkaufen, dem Patentinhaber dafür eine Lizenzgebühr zahlen. Würde das Patent auf die insektenresistente Paprika wider Erwarten aufrecht erhalten, müssten die Züchter künftig für diese Eigenschaft entweder zahlen oder die Finger davon lassen, um rechtlich auf der sicheren Seite zu stehen.

Seit patentierte Sorten im Umlauf sind, ist das System für die traditionellen Züchter somit aufwändig geworden. „Wir müssen nun immer mehr Aufwand betreiben, um abzuklären, ob es für bestimmte Sorten Patente gibt, für welche Traits und wo die Patente genau gelten“, erklärt der Biozüchter Zschunke: „Ein wachsender Teil der Genetik ist so für unsere züchterische Arbeit durch Patente verschlossen.“ Konkret betreffe ihn das in der Zwiebel-, Broccoli-, Zuckermais- und Salatzüchtung.

Ähnlich sieht das auch Dario Fossati, Leiter der Weizenzüchtung beim staatlichen schweizerischen landwirtschaftlichen Forschungsinstitut Agroscope in Changins am Genfer See: „Der Sortenschutz ist ein extrem effizientes System, das den Aufwand für die Zucht vergütet

und gleichzeitig der ganzen Züchtergemeinschaft erlaubt, vom genetischen Fortschritt zu profitieren.“ So könne Agroscope auf die eingetragenen Sorten zurückgreifen, während kommerzielle Zuchtbetriebe für die Entwicklung bis zur Marktreife und der Erhaltungszüchtung entschädigt würden.

Dem Patentsystem hingegen kann auch Fossati nicht viel abgewinnen. Das hat in seinem Fall nichts mit der Ablehnung der Biotechnologie zu tun, denn Agroscope forscht auch in diesem Bereich. „Ein Patent zu erhalten und zu verteidigen ist kostspielig, behindert die Verbreitung des genetischen Fortschritts und beschränkt die der Züchtung zur Verfügung stehende Biodiversität erheblich“, so Fossati. Wie Biozüchter Zschunke stört sich auch der konventionelle Züchter Fossati am nötigen Rechercheaufwand, der geleistet werden muss, um sicher zu sein, dass kein Patent verletzt wird.

Um die Suche nach patentierten Eigenschaften in Sorten zu erleichtern, hat die European Seed Association eine Datenbank für Pflanzenpatente erstellt, die Patent Information and Transparency On-line (PINTO; pinto.euroseeds.eu). Deren Nutzung kann die umständlichere Suche in der Patentdatenbank des Europäischen Patentamts (Espacenet) ersparen. Die Einträge in PINTO durch die Patentinhaber sind allerdings freiwillig; zudem wird die Datenbank nur zwei Mal im Jahr aktualisiert: „PINTO wird nie vollständig und völlig korrekt sein“, heißt es auf der Website.

Zahlen für den Nachbau?

Die Züchter- und Bauernverbände in Deutschland zeigen sich weniger besorgt über die Situation mit den Patenten. Die Pflanzenzüchtung ist hier privatwirtschaftlicher organisiert als in der Schweiz. Die 58 Züchtungsunternehmen sind alle im Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter vereint. Die meisten sind mittelständische Unternehmen, aber es sind auch Konzerne wie Syngenta und Monsanto vertreten. Zusammen melden die deutschen Züchter jedes Jahr etwa 200 zusätzliche Sorten an und kommen so insgesamt auf rund 3.000 zugelassene Sorten.

„Die Herausforderung in der Pflanzenzüchtung ist der hohe Aufwand“, sagt Ulrike Amoruso-Eickhorn, Sprecherin des Bundesverbandes: „Eine neue Pflanze zu züchten dauert zehn bis fünfzehn Jahre, und mit einer Quote von 15 Prozent für Forschung und Entwicklung liegen wir im Bereich von Spitzentechnologien.“ Die dafür nötigen ein bis zwei Millionen Euro müssen über Lizenzgebühren wieder eingefahren werden können.

Verbesserungsbedarf sieht der Bundesverband vor allem, wenn die Landwirte einen Teil ihrer Ernte als Saatgut zurückhalten und im eigenen Betrieb wieder aussäen – bekannt >>

als Nachbau. In Deutschland müssen sie dafür noch die Hälfte der Lizenzgebühren berappen; aufgrund einer lückenhaften Rechtsprechung entziehe sich ein Teil der Landwirte jedoch. „Wir möchten, dass die gesetzliche Lücke bei der Nachbauregelung geschlossen wird“, verdeutlicht Amoruso-Eickhorn. „Es ist ein sehr emotionales Thema, aber die Diskussion ist inzwischen viel partnerschaftlicher als vor 15 Jahren.“

Ob patentiert oder sortengeschützt – die Nachbauregelung dafür ist innerhalb Deutschlands identisch. In den verschiedenen europäischen Ländern unterscheiden sich die Regelungen allerdings teils erheblich. So ist zum Beispiel in der Schweiz der Nachbau frei, wird aber trotzdem kaum praktiziert.

Bauernverbände auf Züchterseite

Die nationalen Bauernverbände in der Schweiz wie in Deutschland stehen grundsätzlich auf der Seite der konventionellen Züchter. Für den Anbau der Pflanzen im Feld spielt es zwar keine Rolle, ob eine Sorte eine patentierte Eigenschaft enthält oder nicht. Ihre Mitglieder müssen sich aber nach wirtschaftlichen Kriterien ausrichten: Kundenbedürfnisse befriedigen, einen hohen Ertrag erwirtschaften und zu tiefen Preisen Saatgut einkaufen. Deshalb



Amadeus Tschunke (links), Geschäftsführer des „Biozüchters“ Sativa Rheinau, und Michael Kock (rechts), beim Basler Saatgut-Riesen Syngenta zuständig für geistiges Eigentum, haben recht unterschiedliche Ansichten zum Thema „Patentierung von Pflanzen“.

Fotos: Rapunzel (links), Syngenta (rechts)

haben sie Angst vor einer durch Patente ausgelösten Marktkonzentration und wünschen keine von der Mehrzahl der Bürger abgelehnte, gentechnisch veränderte Pflanzen. Daneben schätzen sie verlässliche, ertragsstabile (also homogene) Sorten.

Eine Minderheit unter den Biobauern experimentiert allerdings mit nicht-homogenen Sorten. Sie versprechen sich von Populationssaatgut und Vielliniensorten eine höhere Resistenz gegen Krankheiten und Schädlinge. Dies ist mit den heutigen Regulierungen aber schwierig, da von den Zulassungsbehörden, dem Bundessortenamt in Deutschland und dem Bundesamt für Landwirtschaft

in der Schweiz, nur homogene Sorten zugelassen werden. Laut dem Schweizer Biozüchter Amadeus Zschunke, Geschäftsführer von Sativa Rheinau, laufen zurzeit entsprechende Pilotprojekte auf EU-Ebene.

Das Agrochemie-Unternehmen Syngenta, der weltweit drittgrößte Saatgutverkäufer, möchte hingegen nicht auf Patente verzichten. Trotzdem stellt die kürzlich gefällte, eingangs erwähnte Entscheidung des Europäischen Patentamts für das Unternehmen kein großes Problem dar.

„Unser Herz hängt nicht an den Native-Trait-Patenten“, sagt

Michael Kock, Leiter der Abteilung Geistiges Eigentum bei Syngenta: „Wichtig ist, dass mit modernen Züchtungsverfahren wie der CRISPR-Cas-Technologie hergestellte Eigenschaften patentfähig bleiben.“

Und dies ist mit der gegenwärtigen europäischen Regelung der Fall.

„Technisch“ geht weiterhin

Im Gegensatz zu den „Native Traits“ sollen technisch bewirkte Mutationen laut Europäischem Patentamt patentierbar bleiben. Ob dies eine zufällige Mutagenese mit Chemikalien oder Strahlung ist oder eine gezielte mit „Genome Editing“, spielt dabei keine Rolle. So haben zum Beispiel die Brauereikonzerne Carlsberg (Kopenhagen) und Heineken (Amsterdam) mit chemischer Mutagenese zwei Gersensorten hergestellt, die den Geschmack von Bier verbessern und das Brauen selbst energiesparender gestalten sollen: Durch Inaktivierung zweier Lipoxygenasen (EP2384110) beziehungsweise der Methionin S-Methyltransferase (EP2373154). Beide verhindern die Entstehung von schlechten Geschmacksstoffen beim Brauprozess.

Auch Syngenta schützt seine Sorten mittels Sortenschutz. Denn wie „technisch“ die Züchtung auch immer ist: Zum Schluss wird jede Pflanze mittels Kreuzung gewonnen. „Das Patent ist trotzdem zentral, weil es einen Anreiz schafft, wirklich neue Eigenschaften zu entwickeln“, so Kock. Dieser Aspekt werde von den Gegnern der Pflanzenpatente vernachlässigt. „Die NGOs müssen sich überlegen, wie die Pflanzenforschung sonst gefördert werden soll.“

Dennoch versteht Kock die Kritik der traditionellen Züchter an Patenten: „Das System des geistigen Eigentums in der Pflanzenzucht ist veraltet und sollte erneuert werden.“ Der gegenwärtige Patentschutz fokussiere zu stark auf Exklusivität und bedarf einer Weiterentwicklung, damit das System einen einfachen Zu-

Zwei Schutzsysteme für Pflanzen

Sortenschutz

- ▷ Schutz für: vermehrungsfähiges Material
- ▷ Bedingung: Unterscheidbarkeit, Homogenität und Beständigkeit
- ▷ Verantwortliche Institution: normalerweise im Landwirtschaftsministerium angesiedelt
- ▷ Relevanter Vertrag: Europäisches Patentübereinkommen überwacht vom Europäischen Patentamt
- ▷ Spezielle Regelungen: Das Züchterprivileg erlaubt die freie Weiterzucht ohne Lizenzzahlungen und erlaubt eine fortschreitende Innovation, außer bei im Wesentlichen abgeleiteten Sorten. Landwirteprivileg erlaubt in gewissen Ländern die Wiederaussaat ohne oder mit reduzierten Lizenzgebühren.
- ▷ Datenbank: Nationale Sortenlisten mit sämtlichen handelbaren Sorten.

Patent

- ▷ Schutz für: gewerblich anwendbare Erfindungen
- ▷ Bedingung: Neuheit (nicht publiziert), erfinderische Tätigkeit (in den Augen von Fachleuten des Gebiets), gewerbliche Anwendbarkeit
- ▷ Verantwortliche Institution: normalerweise im Wirtschaftsministerium angesiedelt
- ▷ Relevanter Vertrag: Übereinkommen des Internationalen Verbandes zum Schutz von Pflanzenzüchtungen (UPOV)
- ▷ Spezielle Regelungen: Züchter müssen selbst überprüfen, ob sie Patentansprüche verletzen. Gerichte können Zwangslizenzen verordnen.
- ▷ Datenbank: Sämtliche internationalen Patente können auf praktisch allen Websites von Patentämtern frei durchsucht werden (zum Beispiel auf worldwide.espacenet.com).



Das Europäische Patentamt in München.

Foto: EPA

gang zu den Genen und eine gerechte Verteilung der daraus entstehenden Vorteile zulasse – das 2010 beschlossene Nagoya-Protokoll zur biologischen Vielfalt lässt grüßen.

Tatsächlich hat Syngentis-Mann Kock auch an der Gründung einer offenen Lizenzplattform für Züchter mitgearbeitet (*ilp-vegetable.org*). Dort verpflichten sich die Teilnehmenden, einander faire Preise für Lizenzen zu gewähren. Sichergestellt wird dies durch ein aus dem US-amerikanischen Sport bekanntes System, die „Baseball Arbitration“. Um ein faires Gehalt zu finden, machen dabei Club und Spieler je einen eigenen Vorschlag. Eine Gruppe unabhängiger Experten wählt das vernünftigeren der beiden Angebote aus. Beide Parteien haben so einen Anreiz, ein akzeptables Angebot zu unterbreiten. Außer Monsanto sei die ganze Industrie aus dem Gemüsebereich auf der Plattform vertreten. Damit würde auch der teure Gang vor den Richter entfallen, wo auch eine Zwangslizenz erteilt werden könnte, sagt Kock.

Bauern sind auch Züchter

François Meienberg, bis April 2017 Kampagnenleiter bei der NGO „Public Eye“ in Zürich und somit Teil der „Keine Patente auf Saatgut“-Koalition, steht dieser Lizenzplattform jedoch höchst skeptisch gegenüber. Gerade die Abwesenheit des größten Saatgutherstellers Monsanto zeige, dass die Plattform eben nicht wirklich funktioniere: „Eine Lizenzplattform kann zwar eine Vereinfachung für die Züchter darstellen, aber sie darf nicht auf Freiwilligkeit beruhen.“

Meienberg sagt, er sehe die Explosion der Innovation nicht, die durch das Patentsystem hätte kreierte werden sollen, und sehe folglich den Gesetzgeber in der Pflicht: „Solange der Beweis nicht erbracht ist, dass durch die Patente viel bessere Sorten auf den Markt kommen, sollte man die Züchter davor schützen.“

Auch ihm geht es offensichtlich um Fairness, aber auf einer anderen Ebene als beim Syngenta-Mann Kock. Dem NGO-Aktivisten geht es um das Verhältnis zwischen den Entwicklern und Nutzern des Saatguts: „Ein Bauer muss zahlen, wenn er Saatgut selbst vermehrt, aber ein Züchter darf sich bei den Landrassen frei bedienen. Das ist unfair.“ Auch solle es möglich sein, eine geschützte Sorte durch wiederholten Nachbau an lokale Bedingungen anzupassen. Diese „Adaptation Paysanne“ sei zum Beispiel in Frankreich im begrenzten Rahmen möglich.

Bauern unfair benachteiligt?

Meienberg sieht auch in der Liste der zugelassenen Sorten, die eigentlich zur Qualitätssicherung der Bauern gedacht ist, eine übermäßiges Hindernis der Freiheit der Bauern. „Man sollte beim Handel mit Sorten viel liberaler sein und Nischensorten, Landrassen sowie ganze Populationen zulassen.“

Im Augenblick wartet Public Eye mit der Anti-Saatgutpatente-Koalition auf die Verhandlung ihres Einspruchs; diese könnte voraussichtlich noch bis Ende 2017 stattfinden. Meienberg geht davon aus, dass das Patent nicht erteilt wird, stört sich aber daran, dass durch die »

Saatgutindustrie der EU in Zahlen

- ▷ 7.200 Saatgutunternehmen
- ▷ 3.500 neue Sorten werden jedes Jahr zugelassen
- ▷ 42.000 verschiedene Sorten sind auf dem Markt
- ▷ 7 Milliarden Euro Umsatz wird mit Saatgut pro Jahr erwirtschaftet
- ▷ 70 Milliarden Euro Umsatz wird mit Ackerbau jährlich erwirtschaftet
- ▷ bis zu 20 Prozent beträgt der Anteil an Forschung und Entwicklung am Umsatz der Unternehmen
- ▷ 52.000 Personen arbeiten in den Saatgutunternehmen

Quellen:

European Seed Association
www.euroseeds.eu/system/files/publications/files/esa_16.0300.1.pdf
 Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter
www.bdp-online.de/de/Presse/Aktuelle_Mitteilungen/Welttag_des_geistigen_Eigentums
 Bundesamt für Landwirtschaft
www.news.admin.ch/news/message/attachments/45154.pdf

Mutagenese weiterhin viele Möglichkeiten zur Patentierung – aus seiner Sicht sind es Schlupflöcher – offen bleiben.

Der Streit um die Pflanzenpatente wird weitergehen. „Die großen Saatgutunternehmen suchen vermarktbarere Sorten und haben sich bis anhin auf SMART-Breeding konzentriert“, so Herbert Zech, Professor für Life-Sciences-Recht an der Universität Basel: „Nach dem Entscheid des Europäischen Patentamts geht es jetzt in die nächste Runde mit der CRISPR/Cas-Technologie.“

Disput längst nicht beigelegt

Das Biopatentrecht sei verworren und bilde so eine Einnahmequelle für Anwälte und Professoren, sagt Zech mit Ironie. Er sieht die Hauptschuld an der steigenden Komplexität jedoch weniger auf der rechtlichen Seite, sondern bei der Innovation selbst. „Die Pflanzenzucht wurde in den vergangenen Jahrzehnten stetig technischer“, so Zech. Zu Urzeiten habe man noch reine Selektion betrieben, vor etwas mehr als hundert Jahren kam die Kreuzung hinzu, in den 1920ern die Hybriden, in den 1930ern die Mutationszüchtung, in den



François Meienberg, bis April 2017 Kampagnenleiter bei Public Eye, ist Teil der „Keine Patente auf Saatgut“-Koalition.

Foto: IISD/ENB (enb.iisd.org/biodiv/itpgrfa/gb6/3oct.html)

1960ern die Gewebekultur, in den 1990ern die Transgentechnik, in den 2000ern schließlich die Marker-assistierte Züchtung. Der jüngste Schritt ist das Genom-Editing (siehe zu diesem Thema auch das *Laborjournal*-Special in Ausgabe 9/2017).

Eine Kreuzung stellt ein einmaliges Ereignis dar, womit jede Sorte einzigartig wird und

nicht wiederholt hergestellt werden kann. Da durch die Biotechnologie Eigenschaften gezielt und reproduzierbar in einer Pflanze hervorgebracht werden können, stehe nun der Patentschutz zunehmend auch der Pflanzenzucht offen. Deswegen hat man im Europäischen Patentübereinkommen auch die „Pflanzensorten“ und die „im Wesentlichen biologischen Verfahren“ ausgenommen. Trotzdem blieben die Abgrenzungsprobleme bestehen, wodurch die vergangenen Rechtsstreitigkeiten ausgelöst wurden.

„Bei den Auseinandersetzungen geht es im Grunde um die Definition von Technik“, so Zech.

Alles nur Definitionssache?

Die gegenwärtig stattfindende Marktkonzentration, die von Bauern, traditionellen Züchtern und NGO so gefürchtet wird, hat laut Zech aber andere Gründe: „Die steigende Komplexität wird nicht durch eine Veränderung der Rechtspraxis verursacht, sondern durch eine zunehmende Technisierung der Pflanzenzucht.“

Florian Fisch

Pflanzenpatentierungs-Glossar

Die Produktion und der Handel mit Saatgut ist ein international hart umkämpftes Gebiet. Unzählige Verträge und Institutionen bieten viel Stoff für Machtspiele und Kritik. Ein kleine Einführung.

Sorten

▷ **UPOV** (*Union internationale pour la protection des obtentions végétales*)

Der internationale Verband zum Schutz von Pflanzensorten in Genf besteht gegenwärtig aus 74 hauptsächlich reichen Mitgliedsländern. Er ist das wichtigste Organ, das den Sortenschutz vertritt.

Patente

▷ **Patentzusammenarbeitsvertrag** (*Patent Cooperation Treaty, PCT*)

Der Vertrag ermöglicht einen einzigen Patentantrag für sämtliche Mitgliedsländer. Er wird von der Weltorganisation für geistiges Eigentum (WIPO) verwaltet. Ob ein Patent gültig ist, müssen die einzelnen Mitgliedsländer selbst definieren. Unterzeichnet wurde der Vertrag von 193 Staaten. Prominente Nichtunterzeichner sind Argentinien, Venezuela und Taiwan. Das **Europäische Patentübereinkommen (EPÜ)** regelt die Patentierbarkeit in Europa homogen. Ob es Bestand hat, regeln die Gerichte der Vertragsstaaten. Sämtliche europäische Staaten inklusive der Türkei, außer Russland, Weissrussland, Ukraine, Moldawien, Bosnien, Kosovo sind Mitglieder.

Freihandel

▷ **TRIPS-Abkommen** (*Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*)

Mit dem Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums wurde die WIPO übergangen und damit dem Einfluss armer Länder entzogen. Es ist Teil des Systems der Welthandelsorganisation (WTO).

Biodiversität

▷ **Biodiversitäts-Konvention** (*Convention on Biological Diversity, CBD*)

Praktisch alle Staaten mit Ausnahme der USA verpflichten sich, die Biodiversität zu erhalten, sie nachhaltig zu nutzen sowie den Zugang zu genetischen Ressourcen zu gewährleisten. Folgeabkommen sind das **Cartagena-Protokoll** von 2003, das den Handel mit gentechnisch veränderten Organismen regelt. Der 2012 in Bonn gegründete und sich immer noch im Aufbau befindende **Weltbiodiversitätsrat (IPBES)** soll Politiker mit dem aktuellen Konsens zu den Fragen der Biodiversität versorgen. Das **Nagoya-Protokoll** gewährt den Zugang zu genetischen Ressourcen und traditionellem Wissen besonders von Industrien in reichen Ländern und regelt die Beteiligung am Nutzen besonders für die Regierungen von armen Ländern. Analog zum Nagoya-Protokoll wurde im **Internationalen Saatgut-Vertrag** die von Bauern produzierte Biodiversität einbezogen.

Übrigens: Auf www.laborjournal.de finden Sie nicht nur jeden (Arbeits-) Tag ein **neues Editorial**. Wir haben auch einen großen **Methodenteil**, einen **Stellenmarkt**, einen **Veranstaltungskalender**, einen **Blog**, einen **Shop** und vieles mehr. Oder Sie können die **aktuelle Printausgabe als E-Paper lesen**. Und natürlich sind wir auch bei **Facebook** und **Twitter** aktiv.



(25.10.17) Gepoolte CRISPR Screens sollen Auskunft über die Gene liefern. Die üblicherweise berücksichtigten jedoch identische sgRNAs von verschiedenen Phänotypen in einer Analyse auslösen können. Ein barcodierter sgRNA Screening-Technik



(24.10.2017) Die Durchschnitte von zwei Papers über 10 Jahren so nennenswert sicher viele

Laborjournal online

Wissen Methoden Karriere Meinung Archiv Termine Spaß Service Startseite

LJ Blog Lab Times Shop Kontakt Suchen

Methoden Methoden, Tipps & Tricks Produktübersichten, Produktinformationen

Die neuesten Beiträge

Antikörper ELISA, Handling, Recherche, ...

Biotechnologie Arzneimittelentwicklung, ...

Daten Bioinformatik

Geräte Chirurgische Optik und Kultur Zentrifugen

Laborjournal Blog

Das Life Science Blog der Laborjournal-Redaktion

Startseite Stellenmarkt Kontakt Impressum Laborjournal

Kaffeefahrten statt Meetings

12. Oktober 2017 von Laborjournal

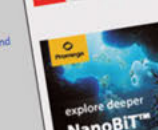
12. Oktober 2017 von Laborjournal

Lichtgesteuerte 3D-Zellkultur

(24.5.17) In vitro Zellen und Organe sind...



- Top LJ-Editorials
- Cannabinoid-Rezeptor macht Spermien scharf
- Künstliche Enzyme werden immer natürlicher
- Augen auf Wanderschaft
- Koryphäe tot, Forschung blüht
- Grüner wird es nicht
- "Systematische Fehler" bei Tierversuchen am F1J Jena
- Ein neuer Kanal: Laborjournal jetzt auf Facebook
- Rekombinieren als Historiker der Zelle
- Meine Studie, meine Daten, meine Patienten
- Epis im Gothic-Style
- Vertrauenssache Peer Review?
- Harte Evidenz
- Hefe-Genetik: Von Mendel bis komplex
- Laborjournal-Sommerlektüre: Unsere Forscher-Essays
- Laborjournal-Podcast (5): Höhenflüge und Sport



STATISTIK

Publikationsanalyse 2011 bis 2015:

Virusforschung

von SEBASTIAN REIBERGER

Die meistzitierten Originalartikel

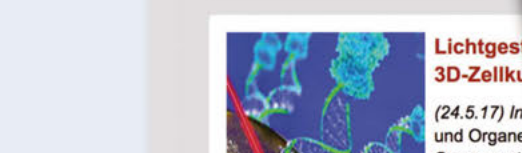
1. Bialek, R. (1-36) **Koaxonen**, **Graniter** & ein O. **Seitenraster**: **Dücker**, G. *Emergence of Zeta-Etic Virus Diseases in Guinea*. **NATURE** 542(7151): 1418-1423 (06 OCT 2016)
2. **Multiplexing**, J. ... **Jahres**, R. ... **Van Riel**, M. *University of Indiana virus recombination processed by the Rotavirus Class II gene*. **VIROLOGY** 480(1): 1-10 (01 SEP 2015)
3. **Schmitt**, M.M. (1-18) **Koaxonen**, **Graniter** & ein O. **Seitenraster**: **Dücker**, G. *Emergence of Zeta-Etic Virus Diseases in Guinea*. **NATURE** 542(7151): 1418-1423 (06 OCT 2016)
4. **Hoffmann**, A. ... **Bees**, M. **King** **T3 Antigen**, alle von DE **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
5. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
6. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
7. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
8. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
9. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
10. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
11. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
12. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
13. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
14. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
15. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
16. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
17. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
18. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
19. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
20. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
21. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
22. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
23. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
24. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
25. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
26. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
27. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
28. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
29. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)
30. **Antigen** **RESEARCH** 2015: 26-47 (13 FEB 2017)

Die meistzitierten Reviews et al.

1. **Thompson**, M.A. ... **Gilbert**, W.F. ... **Voloshin**, P.A. *Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
2. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
3. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
4. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
5. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
6. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
7. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
8. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
9. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
10. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
11. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
12. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
13. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
14. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
15. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
16. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
17. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
18. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
19. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
20. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
21. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
22. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
23. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
24. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
25. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
26. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
27. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
28. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
29. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)
30. **Lahnstein**, M. ... **Gilbert**, W.F. ... **Margolis**, R.M. *ISAM 2012: Antiviral Treatment of Acute HIV Infection 2012 Recommendations of the International Society of Antiviral Medicine (ISAM) 2012*. **ANTIVIRAL THERAPY** 17(12): 1857-1864 (12 DEC 2012)

Laborjournal als E-Paper

mehr...



Lichtgesteuerte 3D-Zellkultur

(24.5.17) In vitro Zellen und Organe sind...

FIRMENPORTRAIT: QUATTRO RESEARCH (MARTINSRIED)

Gut organisiert per Mausclick

In Martinsried tüfteln die Techniker und Wissenschaftler von Quattro Research an verschiedenen Computerprogrammen, um Forschern und Medikamentenentwicklern den Laboralltag zu erleichtern.

Jeder nutzt sie täglich in Labor und Büro, ohne sich allzu große Gedanken darüber zu machen: Computerprogramme. Erst wenn sie nicht mehr funktionieren, merken wir, wie wichtig die elektronischen Helferlein inzwischen geworden sind: Datenanalyse, Auswertung, Protokollieren – aber auch Messgeräte selbst laufen inzwischen nicht mehr ohne Einsen und Nullen. Oft sind die Probleme in den Forschungslabors recht speziell, und es findet sich keine kommerzielle Lösung (oder diese ist zu teuer). Ein Gerät Marke Eigenbau schafft Abhilfe, oder der Techie aus dem Nachbarlabor hilft mit kleinen Makros und Softwareerweiterungen. Und hin und wieder verselbständigen sich solche Entwicklungen und finden ihren Weg in die große, weite Welt.

So oder so ähnlich muss es gewesen sein, als sich eines Tages ein Grüppchen von Softwareentwicklern bei der Martinsrieder Biotechfirma 4SC zusammensetzte und entschied: Die Zeit – und der Markt – sind reif für unsere Software. Unter dem Dach des börsennotierten Medikamentenentwicklers, der dieses Jahr sein zwanzigjähriges Bestehen feiert, war es zu eng geworden für Markus Weisser, Bernhard Schirm und Kollegen. Die beiden Wissenschaftler hatten sich bei 4SC kennen gelernt und arbeiteten dort an Ideen, um die reichlich anfallenden Daten des Biotechunternehmens zu zähmen. Heraus kam dabei Quattro/suite, ein Vierkomponenten-Datenmanagementsystem. Auch andere Firmen hätten Interesse an dem ‚Software-Kleeblatt‘ angedeutet, ergänzt Schirm beim Gespräch mit *Laborjournal*. Und so wurden im Jahr 2004 aus den beiden 4SClern die neuen Geschäftsführer von Quattro Research, welches sich fortan um Software-Entwicklungen sowie IT-Dienstleistungen für Forschung und Pharma kümmerte.

Auf eigenen Beinen

Weit ist das Team von Quattro Research nicht gekommen – zumindest räumlich. Die Geschäftsräume liegen Luftlinie keine hundert Meter vom früheren Arbeitgeber 4SC entfernt, eingebettet im Münchener Life-Science-Stadtteil Martinsried. Aber die Technologiefirma steht sicher auf eigenen Beinen. Vor dreizehn Jahren zu dritt gestartet, beschäftigt Quattro Research heute knapp 25 Mitarbeiter, davon einige in der jüngst gegründeten Tochterfirma in San Francisco. „Wir sind ein klassisches

Unternehmen, wir leben von dem, was wir erwirtschaften“, berichtet Chemiker Schirm und fügt schmunzelnd hinzu: „Es kann sein, dass wir im ersten Jahr 200, 300 Euro im Minus waren. Aber seitdem sind wir profitabel.“ Er führt das darauf zurück, dass Quattro Research erfolgreich eine Nische besetzt habe. Es sei nie das Ziel gewesen, durch übermäßiges Wachstum in Konkurrenz mit anderen Anbietern zu treten.

„Wir sind gerne spezialisiert“, bringt es Cathrin Pautsch auf den Punkt. Die Molekularbiologin arbeitet seit drei Jahren als ‚Life Science Business Consultant‘ bei Quattro Research und stellt damit nach eigenen Angaben die Schnittstelle zwischen Entwickler und Kunde dar.

Was will der Kunde eigentlich?

Zu letzteren zählen die Martinsrieder nicht nur ihren ehemaligen Arbeitgeber, sondern große und kleine Firmen aus Pharma- und Chemieindustrie sowie Biotechunternehmen und Start-Ups. Wichtig sei anfangs immer, genau festzustellen, was der Kunde überhaupt möchte. Biologe Weisser verdeutlicht: „Oft sind Begriffe unklar, wie zum Beispiel LIMS [Labor-Informationssystem; Anm. d. Red.]. Für den Kliniker ist ein LIMS vielleicht etwas anderes als für den Wissenschaftler.“

Erst wenn Vorstellungen und Definitionen geklärt seien, beispielsweise im Rahmen eines Workshops, so Pautsch, würde über eine geeignete Zusammenstellung verschiedener Produkte nachgedacht, oder sogar über die Entwicklung neuer Programme. „Zunächst suchen wir gemeinsam mit dem Kunden nach existierenden Lösungen, auch von anderen Anbietern“, so Schirm. Eigene oder weitere kommerzielle Programme integrieren die Entwickler von Quattro Research dann in vorhandene Systeme. „Wir haben beispielsweise gerade ein Pathologieprojekt abgeschlossen, bei dem es darum ging, Paraffinblöcke zu verwalten. Es gab bereits ein System, welches von uns um Komponenten zur Lagerungsautomatisierung erweitert wurde“, berichtet Schirm.

Müssen Ergebnisse aus Hochdurchsatzscreenings, Proteinreinigungen oder Bindungsstudien erfasst werden, kommen sogenannte Data Warehouses zum Einsatz. „Das ist eine Art Metadatenbank, in der wir Daten aus allen möglichen Datenquellen zusammenfassen“, erklärt Schirm. „Dies erlaubt dem Anwender einen schnellen Zugriff auf Experimentbe-

schreibungen, elektronisches Laborjournal, Molekülregistrierung und vieles mehr.“ Gerade in der Pharmabranche, wo Wirkstoffentwicklungen teilweise über viele Jahre laufen, seien gute Datenbanken immanent wichtig, ist Schirm sicher. Hier läge auch der Unterschied zu bereits vorhandenen Datenbanken, eben: Data Warehouses, die zum Beispiel Banken und Versicherungen nutzten, ergänzt Weisser. Diese würden sich für Monats- und Quartalsreports interessieren. In der Medikamentenentwicklung kommt es manchmal auf einen einzelnen Datenpunkt an: „Hat die Substanz in diesem Versuch eine Nebenwirkung gezeigt oder nicht?“, führt Weisser beispielhaft an. Allzu grobes Zusammenfassen sei da oftmals kontraproduktiv. Deshalb sei es wichtig, dass die Mitarbeiter von Quattro Research nicht nur programmieren könnten, sondern auch wissenschaftliches Verständnis mitbringen. So tummeln sich an der Fraunhoferstrasse 18a neben einem ‚reinen‘ Informatiker vor allem Chemiker, Biologen, Bio- und Medizininformatiker.

Bunte Mischung

Generell seien die Aufgaben sehr vielfältig und breit gefächert, sind die drei Wissenschaftler sich einig: Dienstleistungen wie die Integration oder Trennung von geistigem Eigentum nach Unternehmensfusionen oder Spin-Offs; Aufbau, Umzug oder Anpassung von Datenbanken; Systeme zur Patentverwaltung oder Biomolekülregistrierung.

Insbesondere letzteres ist nicht trivial. Klassische Chemiedatenbanken könnten nur mit einer begrenzten Anzahl von Atomen umgehen, umschreibt Schirm die Problematik. Komplexe Verbindungen wie Antikörper oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) seien schlicht zu groß. Dies gelänge nun aber mithilfe der HELM-Notation. Der HELM-Standard (*Hierarchical Editing Language for Macromolecules*) ermöglicht die exakte Beschreibung großer Moleküle, ausgehend von Atomen und Monomeren, über einfache bis hin zu komplexen Polymeren – egal, ob es sich um RNA, DNA, Peptide oder Proteine handelt.

„Wenn Sie einen Antikörper haben, ist das ein komplexes Polymer aus schweren und leichten Ketten. Das kann man herunterbrechen auf Domänen, die wiederum weiter auf die Sequenz und so weiter“, erläutert Weisser das hierarchische Prinzip. „Alles ist de-

finiert bis auf die Atomebene: Bindungen, chemische Modifikationen, Stereozentren.“ Aber auch die Produktentwicklung kann schrittweise verfolgt werden: Wann wurde der Antikörper aufgereinigt, chemisch modifiziert, im Tiermodell getestet oder humanisiert? So kann jeder, der an einem Projekt arbeitet, anhand einer Kennziffer jederzeit feststellen, ob bei diesem speziellen Molekül eine geplante Modifikation vielleicht schon vor einigen Jahren getestet und wieder verworfen wurde. Auf diese Weise sollen Arbeitsabläufe optimiert, doppelte Arbeiten vermieden werden.

Gut vernetzt

Hierfür kooperiert Quattro Research mit der Pistoia-Allianz, einer weltweiten Organisation aus etwa einhundert Unternehmen, sowohl kleinen Firmen wie den Entwicklern aus Martinsried bis hin zu Biotech- und Pharmariesen wie Roche, Novartis oder Merck. Be-

reits 2008 veröffentlichte Pfizer erstmals die freie HELM-Software und stellte den Quellcode der Wissenschaft zur Verfügung. Das sei ein Paradigmenwechsel gewesen, so Weisser, weg von Abkapselung und Konkurrenz hin zu Open Source und Interaktion. Seitdem arbeiten einige Firmen der Pistoia-Gruppe an der Weiterentwicklung des Programms.

Gemeinsam mit Roche hat Quattro Research beispielsweise den HELM-Antibody-Editor entwickelt. Ein Pluspunkt ist die einfache Handhabung. Der Nutzer könne beispielsweise bei einem bispezifischen Antikörper manuell die leichten Ketten zuordnen oder Disulfidbrücken schließen, erläutert Pautsch, und auf diese einfache Art die Beschreibung des Makromoleküls beeinflussen. Zudem können in Datenbanken hinterlegte Funktionseinheiten problemlos eingebaut werden. Bevor ein neuer Antikörper dann in einer Datenbank gespeichert wird, kann er anhand seiner HELM-Definition mit bereits vorhandenen verglichen wer-

den. Nur ein wirklich neuer Antikörper erhält dann eine eigene Kennung.

Und das sei erst der Anfang, ist Schirm sicher. Bei chemischen Zeichentools oder Sequenzprogrammen beispielsweise gab es vorher oftmals inkompatible Einzelstandards der Hersteller. Jetzt würden quasi alle großen Softwareanbieter auf HELM umstellen. Weisser sagt, dass selbst die amerikanische Zulassungsbehörde FDA und große Chemiedatenbanken wie Pubchem inzwischen die HELM-Notation nutzen würden.

Es tut sich also etwas – und die Entwickler aus Süddeutschland sind mittendrin.

Sigrid März

» Wer mehr über Quattro Research erfahren möchte: Auf www.laborjournal.de erschien am 19. Oktober ein Interview mit den Firmengründern Markus Weisser und Bernhard Schirm („Warum heißt Ihre Firma eigentlich Quattro Research, meine Herren?“)

Das interdisziplinäre Entwicklerteam von Quattro Research mit Cathrin Pautsch (links vorne) sowie den Geschäftsführern Bernhard Schirm (dritter von links) und Markus Weisser (fünfter von links).

Foto: Sigrid März





Das Briefcase-Gründertrio aus Graz (v.l.n.r.): Bernhard Tittelbach, CEO Alexander Murer und Martin Jost...

Foto: Briefcase Biotech

FIRMENPORTRAIT: BRIEFCASE BIOTEC (GRAZ, ÖSTERREICH)

Biohacking Goes Industry

Ein handliches Gerät, mit dem jeder Forscher einfach und schnell synthetische DNA auf seiner Laborbank herstellen kann – dies ist die Geschäftsidee von drei jungen Wissenschaftlern aus der Steiermark.

Anarchie an österreichischen Unis! Unter dem Slogan „Bildung statt Ausbildung“ protestierten im Herbst 2009 die Studenten mit Hörsaalbesetzungen unter anderem in Wien und Graz gegen Zugangsbeschränkungen und die starren Ausbildungssysteme österreichischer Universitäten. Mittendrin: Alexander Murer, Student der Molekularbiologie.

Knapp acht Jahre später sitzt Murer mit seinen Mitstreitern von Briefcase Biotech im nigel-nagelneuen Firmensitz im Grazer „Impulszentrum“ (einem Gründer- und Wirtschaftspark der Steirischen Wirtschaftsförderung) und erzählt der *Laborjournal*-Reporterin von Venture Capital, Marktpotential und Produktoptimierung. Ein Widerspruch? Nicht unbedingt. Denn die größte Antriebskraft, daran lässt der Start-up-Geschäftsführer keinen Zweifel, sei die große Unzufriedenheit mit dem universitären Ausbildungssystem gewesen: „Ich bin kein großer Fan unseres Bildungssystems.“ Dröge Lehrpläne und unflexible Praktika würden Kreativität und freies Denken im Keim ersticken, ist Murer sicher.

So stürzte er sich schon früh auf außeruniversitäre Projekte. Gleichgesinnte fand er im Hackerspace „realraum“, einer unabhängigen Spielwiese für Kreative, Tüftler und Weltverbes-

serer. Seit nunmehr zehn Jahren zimmern in dieser offenen Werkstatt in Graz vorlesungsmüde Studenten und Technik-Fans an visionären 3D-Druckern oder Robotikprojekten. Murer und Martin Jost, ebenfalls Molekularbiologe, erweiterten das Realraum-Themenportfolio um lebenswissenschaftliche Ideen, etwa einen Mini-Bioreaktor.

Biotech-Nerds im Hackerspace

2013 gründeten sie ein Gemeinschafts-Gentech-Labor, den Biohackerspace Olga (Open Biolab Graz Austria). Dort können Interessierte für einen monatlichen Mitgliedsbeitrag von 25 Euro Experimente zum Beispiel mit gentechnisch veränderten Mikroorganismen durchführen; lediglich molekularbiologische Grundkenntnisse sind nötig. Ganz ohne Regeln geht es aber auch hier nicht; wie auf der Olga-Webseite nachzulesen, wacht ein Beauftragter für Biologische Sicherheit über die Einhaltung gesetzlicher Vorgaben, und der zweiseitige Einsteiger-Guide stellt klar: „Keine Bio-Waffen, Drogen oder Sprengstoff“!

Offenbar war trotzdem noch ausreichend Luft für kreatives Schaffen: „Während der La-

borarbeit kam uns die Idee, die klassische DNA-Synthese aus der Do-it-yourself-Perspektive heraus anzugehen, mit einem Selbstversorger-Gedanken“, resümiert Murer die Anfänge seines jungen Unternehmens. Auch andere Bastler profitierten vom gründerfreundlichen Klima. Bereits sechs Geschäftsideen hat das Realraum-Olga-Konsortium schon ausgespuckt – Startups wie Saphium Biotechnology zum Beispiel, die kompostierbaren Bio-Kunststoff mithilfe von Bodenbakterien produzieren. Und im Jahr 2014 eben Briefcase Biotech.

Deren „Baby“ ist ein DNA-Synthetisierer. Murer und seine Mitstreiter bewerben ihr „Kilobaser“ getauftes Gerät als „Nespressomaschine für DNA-Stränge“ – nur dass dieser eben keinen Kaffee, sondern Basenreihen ausspuckt. Kernstück ist ein Apparillo in der Größe eines Desktop-Druckers, der die Herstellung synthetischer DNA revolutionieren soll.

Bisher würden Labore Oligonukleotide bei entsprechenden Firmen bestellen, was nicht nur enorme Kosten sondern durch externe Produktion und Versand auch einen Zeitverlust bedeute, erklärt Murer. „Unser Ziel ist es, die Synthese stark zu vereinfachen und so angenehm und kostengünstig zu machen, dass je-



... und ihre Entwicklung, beworben als „The Nespresso machine for DNA synthesis“: der Kilobaser. Dessen Logo (oben) basiert auf dem legendären Röntgenbeugungs-Diagramm Nr. 51, aufgenommen im Mai 1952 in Rosalind Franklins Labor am King's College London, das letztlich zur Entdeckung der DNA-Doppelhelixstruktur führte.

Abbildungen: Briefcase Biotec (Logo basierend auf einem Foto von R. Gosling)

der DNA selbst im eigenen Labor synthetisieren kann.“ Durch die Modularität des Kilobasers sei die Bedienung auch für ungeübte Experimentatoren machbar, so Murer. „Der Anwender muss lediglich zwei Schritte ausführen: Chip und Kartusche einlegen, DNA-Sequenz am Display eintippen – und los geht's.“ Reagenzien wie die vier Basen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin aus der Kartusche werden nun automatisch über Kanäle und Ventile in Kammern geleitet, in welchen sich weitere Puffer- und Enzymmischungen befinden. So werden auf dem mikrofluidischen Chip mittels klassischer Festphasensynthese bis zu 500 Picomol kurzer DNA-Stränge fabriziert, die nach zwei bis drei Stunden in wässriger Lösung für weitere Experimente zur Verfügung stehen.

Multiple Kenntnisse erforderlich

Seit den ersten Tagen von Olga tüftelten die DIY-Forscher bereits an der Technik. Nicht nur biologische und chemische Prozesse müssen sie zähmen; die Konstruktion einer Maschine wie dem Kilobaser erfordert Kenntnisse in Elektronik, Mikrofluidik und Automatisierung. Das Gründertrio, Murer und Jost sowie der Telematiker Bernhard Tittelbach, haben sich 2017 deshalb Verstärkung ins Boot geholt, in Person von Maschinenbauer Reinhard Diethardt.

Dennoch stellt sich die Frage: Wie verhindern die jungen Unternehmer, das Rad neu zu erfinden und etwas auf den Markt zu bringen, was andere längst anbieten? Etliche der verwendeten Technologien existieren bereits, das Know-how ebenso. „Vieles in der Mikrofluidik steckt noch in den Kinderschuhen. Das muss-

ten wir in den letzten Jahren schmerzhaft lernen, als wir unsere Entwicklung auf akademischen Arbeiten aufbauen wollten“, wiegelt Murer selbstbewusst ab. „Am ineffizientesten ist es, auf überzogene Versprechungen von externen ‚Experten‘ hereinzufallen und erst viel später deren Unfähigkeit zu erkennen.“ Die gebe es in jungen Technologiezweigen zur Genüge. Auch wenn Briefcase Biotec durchaus auf Kooperationen setzt, bleibt am Ende daher oft: Selbst ausprobieren, tüfteln, machen.

Ausprobieren, tüfteln, machen

Die möglichen Anwendungen für einzelsträngige Oligonukleotide sind mannigfaltig, beispielsweise Primer oder Sonden für PCR, Sequenzierung und nukleotidbasierte Microarrays, oder auch die neuen Lieblingswerkzeuge der Pharmaindustrie: Aptamere. Die amerikanische Analysefirma BCC Research bezifferte das Marktpotential synthetischer Biologie für das Jahr 2016 in einer Marktstudie auf elf Milliarden Dollar. Wenngleich das natürlich alle Technologien und Nischen der synthetischen Biologie umfasst, muss man kein Hellseher sein, um zu erahnen, dass die Nachfrage für kleine und größere DNA-Schnipsel in den nächsten Jahren nicht nachlassen wird: Weltweit arbeiten Labore in Grundlagenforschung und Industrie regelmäßig mit Primern und anderen Oligonukleotiden.

„Wir haben auch Kontakt zu Forschungsabteilungen großer Pharmaunternehmen“, berichtet Murer. Insbesondere die seien an DNA-Eigenproduktionen interessiert, damit möglichst wenig Informationen über geheime Projekte

die Firmenmauern verlassen. Das zukünftige Hauptgeschäft seiner Firma sieht Murer in den „Disposables“, also Kartuschen und Chips, die für etwa 150 Euro pro Stück zu haben sein werden. Der Kilobaser sei mit einem Anschaffungspreis zwischen sieben- und achttausend Euro vergleichsweise günstig.

Ein paar Investoren glauben bereits an das Potential des Kilobasers. Während sich das Gründertrio anfangs Laborausüstung und Chemikalien aus Spenden und günstigen Second-Hand-Geräten zusammenklaubte, überwies im Jahr 2014 die amerikanisch-irische Investmentfirma SOSventures im Gegenzug für 25 Prozent der Unternehmensanteile eine halbe Million Dollar aufs Firmenkonto. Unter deren Fittiche hatte Briefcase Biotec den Sommer 2014 im irischen Cork verbracht, um beim Start-up-Accelerator-Programm „SynBio axlr8r“, mit 30.000 Dollar Startkapital sowie unternehmerischer und wissenschaftlicher Betreuung die Idee des ‚DNA-Druckers‘ der Marktreife ein wenig näher zu bringen.

Marktreife in Reichweite?

Und die ist – darf man Murer glauben – nicht mehr bloße Utopie. Kurz vor Weihnachten 2016 sei der erste erfolgreiche Durchlauf am Kilobaser gelungen. Bisher hätten die synthetisierten DNA-Fragmente eine Länge von maximal 20 Basen, so Murer, doch theoretisch seien längere Basenstränge möglich. Deren Synthese sei momentan aber zweitrangig: „Unser nächstes Ziel wird die RNA-Synthese sein, da diese Moleküle ja noch fragiler sind und sich daher schwerer verschicken lassen.“

Natürlich sei noch viel Arbeit und Geld nötig, um ein marktfähiges Produkt anbieten zu können, weiß Murer. Gefördert werden sie dabei nicht nur von Investoren sondern beispielsweise auch von der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft (FFG) und der Steirischen Wirtschaftsförderung (SFG). Außerdem werde im kommenden Herbst eine neue Investmentrunde eingeläutet, um mit erhofften drei Millionen Euro das System des Kilobasers robuster zu machen.

Dennoch: So ganz Unternehmer ist Murer noch immer nicht. Nach wie vor besucht er einmal pro Woche „seinen“ Biohackerspace Olga. Ganz so, als wolle er sich seinen freien Geist erhalten. „Dort, wo ich bin, bin ich nicht hingekommen, weil ich meine ganze Zeit in einer dunklen Kammer verbracht habe, sondern weil ich immer vielfältige Interessen und einen Hang zu ausgiebiger Freizeit hatte, die meine Motivation, Projekte und neue Ideen beflügelt haben“, sagt Murer. Und er ergänzt: „Das hat mir erlaubt, viele spannende Menschen kennenzulernen, auf die ich heute wie damals baue. Management kann man nicht in der Schule lernen.“

Sigrid März

PRODUKTÜBERSICHT: CHROMATOGRAPHIE-SYSTEME

Mit Hochdruck in die zweite Dimension

In den Anfangszeiten der Flüssigchromatographie wurde hektoliterweise Laufmittel auf meterlange Säulen gekippt. In modernen, superdünnen Nano-HPLC-Säulen fließt inzwischen so wenig Lösungsmittel, dass es nicht einmal mehr für einen winzigen Flüssigkeitstropfen reicht.



Kaum ein biowissenschaftliches Labor kommt ohne Chromatographie-System für die Reinigung oder Analyse von Proteinen aus. Während es bei der präparativen Flüssigchromatographie noch recht gemütlich zugeht, werden die Substanzen bei der analytischen HPLC mit hohem Druck durch immer dünnere Säulen gepresst, um eine möglichst rasche und effektive Trennung zu erzielen.

Foto: Ohio State University

Die Flüssigchromatographie (LC) ist eine der ältesten Analysemethoden in der Biologie. Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts versuchten Forscher, biologische Proben mit ihr zu trennen und die darin enthaltenen Bestandteile beziehungsweise Analyten zu analysieren oder zu präparieren. Dazu stopften sie zu meist Kieselgel, das als stationäre Phase mit den Analyten wechselwirken sollte, in eine lange Glassäule mit Glasfritte und Auslaufhahn. Die zu trennende Probe lösten sie in einem geeigneten Laufmittel (Eluent) und trugen dieses auf das Säulenmaterial auf. Anschließend warteten sie, bis die Flüssigkeit, angetrieben durch die Schwerkraft, aus der Säule herauströpfelte, fingen das Eluat in kleinen Gläschen auf und analysierten den Inhalt.

Bereits in den vierziger Jahren wussten die zwei Vordenker der Flüssigchromatographie, Archer Martin und Richard Syngé, die 1952 für die Erfindung der Partition-Chromatographie den Chemie-Nobelpreis erhielten, was man theoretisch tun muss, um eine möglichst effektive Trennung zu erreichen: Sehr kleine Partikel in die stationäre Phase packen, und das Laufmittel gleichzeitig mit hohem Druck durch die Säule pressen.

Erste HPLC-Versuche

Zu Zeiten von Martin und Syngé war die technische Umsetzung dieser theoretischen Vorgaben aber noch Utopie. Erst Mitte der sechziger Jahre entwickelte der englische Chemiker Elmar Piel ein Hochdruck-Flüssigkeitchromatographie (HPLC)-Verfahren, mit dem er Farbstoff-Mischungen sowie einen Spinat-Extrakt auftrennte und analysierte. Als stationäre Phase packte Piel Silica-Granulat mit Partikelgrößen von kaum einem Mikrometer Durchmesser in kleine Glaskapillaren mit ein oder zwei Millimetern Innendurchmesser. Das Laufmittel presste er mit einer Hochdruckpumpe, die mehr als 200 bar erzeugte, durch die Glassäulchen, die ihm dabei erstaunlicherweise nicht um die Ohren flogen. Piel's HPLC dauerte nur wenige Minuten und trennte die Substanzen mit hoher Auflösung.

Das HPLC-Verfahren des Engländers verschwand jedoch sang- und klanglos in der Versenkung. Neuen Schwung in die Sache brachte der ungarische LC-Pionier Csaba Horváth, der

kurz nach Piel die ersten Ionenaustausch-Säulen für die Nukleinsäure-Analyse vorstellte. Und nachdem der Amerikaner Sandy Lipsky nur wenig später die erste HPLC-Apparatur mit angeschlossenem UV-Detektor entwickelt hatte, erkannten auch die Hersteller instrumenteller Analysegeräte das Potential der HPLC. Inzwischen zählen HPLC-Instrumente zu den in den Biowissenschaften am häufigsten eingesetzten Chromatographie-Systemen.

Harte Nuss

Die Ingenieure in den Entwicklungsabteilungen der großen HPLC-Hersteller konnten natürlich die Forderung von Martin und Syngue nach möglichst kleinen Säulenpartikeln. Partikel mit Durchmessern unter zwei Mikrometern (Sub-2 μ), statt der üblichen zwei bis fünf Mikrometern in üblichen HPLC-Säulen, erzeugen jedoch extreme Rückdrücke bis über 1.000 bar – viel zu hoch für klassische HPLC-Instrumente, die mit etwa 400 bar arbeiten. Erst zu Beginn des neuen Millenniums knackten die Konstrukteure auch diese Nuss. Seither haben viele Anbieter ultraHPLC oder kurz uHPLC-Geräte im Portfolio, die mit hohen Drücken zurechtkommen.

Die uHPLC mit Sub-2 μ -Partikeln ist nicht nur schneller und empfindlicher als die klassische HPLC. Sie führt auch zu schärfer getrennten Signalen (Peaks) und einer besseren Auflösung. Zudem spart sie Laufmittel und damit Geld. Eigentlich perfekte Voraussetzungen für viele Forschungslabore, wäre nicht der erheblich höhere Preis der Geräte – und die Scheu vieler Wissenschaftler, die noch einwandfrei funktionierenden HPLC-Anlagen einfach verstauben zu lassen.

Es gibt aber noch einen weiteren Trick, die HPLC zu optimieren: Reduziert man sowohl den Innendurchmesser der Säule als auch die Flussrate des Laufmittels, wird aus der HPLC eine sehr sensitive Nano-HPLC. Statt der üblichen HPLC-Säulen mit 4,6 Millimeter Innendurchmesser (ID), werden bei der Nano-HPLC Säulen mit weniger als 100 Mikrometer ID eingebaut. Gleichzeitig verringert man die Flussraten von einigen dutzend Mikrolitern auf wenige hundert Nanoliter pro Minute. Tatsächlich fließt durch Nano-HPLC-Säulen so wenig Laufmittel, dass man am Säulenende nicht einmal mehr einen Tropfen sehen würde, könnte man in die Säule hineinschauen.

Höhere Empfindlichkeit

Der Grund für die hieraus resultierende erhöhte Sensitivität ist ziemlich einleuchtend: Die Analyten sind in dem winzigen Volumen des Laufmittels stärker konzentriert als bei der klassischen HPLC. Ergo gelangen auch mehr zur Detektionseinheit – die bei der in der Proteo-

mik üblichen LC-MS aus einem Massenspektrometer besteht.

Ganz so einfach, wie auf dem Papier sind die Konstruktion und der Betrieb von Nano-HPLC-Anlagen natürlich nicht. Im Grunde müssen sämtliche Komponenten verkleinert werden, zum Beispiel Pumpen, Ventile, Verbindungstücke, Injektionsschleifen oder Detektoren. Durch die geringen Volumina treten ganz neue Probleme auf. So führen die kleinen Flussraten, etwa bei Gradienten-Läufen, zu längeren Reaktionszeiten (Delay Time), weil mehr Zeit vergeht, bis die veränderte Laufmittelzusammensetzung in der Säule tatsächlich ankommt und das Trennverhalten beeinflusst.

Trotz dieser Umstellungsschwierigkeiten ist die Nano-HPLC inzwischen nicht nur etwas für Spezialisten, sondern auch für „normale“ Anwender – zumal etliche Hersteller entsprechende kommerzielle Systeme anbieten.

Zweidimensionale HPLC

Für Biologen immer interessanter wird die lange Zeit nur von experimentierfreudigen HPLC-Freaks durchgeführte Zweidimensionale HPLC (2D-HPLC). Bei dieser trennt man die Substanzgemische nacheinander mit zwei unterschiedlichen Säulen. Die beiden Säulen hierzu einfach nur in Serie zu schalten, und das Eluat von der ersten direkt auf die zweite zu leiten, würde jedoch nicht viel bringen. Der Trick der 2D-HPLC besteht darin, einzelne Fraktionen der ersten Säule mit schlecht aufgelösten Peaks herauszupicken und nacheinander durch die zweite Säule zu schicken.

Bei dieser Vorgehensweise sind zwei Extreme denkbar: Der Experimentator greift nur eine einzige Fraktion heraus und leitet sie auf die zweite Säule. Oder er sammelt kontinuierlich diskrete Fraktionen in regelmäßigen Zeitintervallen von wenigen Sekunden und trägt diese eine nach der anderen auf die zweite Säule auf. Die erste Technik wird als Single Haircut-Methode bezeichnet (LC-LC), die zweite nennt sich umfassende 2D-LC (LC x LC).

Der Effekt ist jeweils gleich: Die Trennleistung des Gesamtsystems ist um ein Vielfaches höher als die der einzelnen Säulen, weil die Peak-Kapazitäten der Säulen miteinander multipliziert werden. Die Peak-Kapazität ist ein Maß für die Anzahl der Peaks, die eine Säule in einer bestimmten Zeit sauber auflösen kann. Je höher sie ist, desto wildere Substanz-Mischungen lassen sich mit der jeweiligen Säule beziehungsweise HPLC-Methode trennen. Kein Wunder, dass die Technik insbesondere bei Proteomikern immer beliebter wird. Meist nutzen sie die LC x LC, um sehr komplexe Proteinmischungen bei der LC-MS auseinander zu fieseln, bevor sie im Massenspektrometer analysiert werden.

Harald Zähringer



Axel Semrau®

Präparative HPLC



ACCQ Prep
HP125

ein neues Konzept!

breiter Einsatzbereich
bestechend einfach
beste Performance

Zum Video!



analytica 2018
Halle A2.306

info@axel-semrau.de

Chromatographie-Systeme für Biowissenschaftler

| ANBIETER HERSTELLER | PRODUKT- NAME | PUMPENDRUCK FLUSSRATE | SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES | PREIS IN EURO |
|--|--|---|--|------------------|
| Agilent Waldbronn www.genomics.agilent.com Kontakt: Tel. +49 7243 6020 customercare_germany@ agilent.com | 1220 Infinity II | Bis zu 600 bar Bis zu 10 ml/min | Verschiedene Konfigurationen | Auf Anfrage |
| | 1260 Infinity II | Bis zu 600 bar Bis zu 10 ml/min | Schnelle und präzise Gradienten-Elution Analytische und semi-präparative Reinigung | Auf Anfrage |
| | 1260 Infinity II Prime | Bis zu 800 bar Bis zu 5 ml/min | Verschiedene Detektionsmöglichkeiten Einfache Handhabung von Lösungsmitteln und Säulen Flexibles System | Auf Anfrage |
| | 1290 Infinity II | Bis zu 1.300 bar 2 ml/min | Einfacher Wechsel zwischen UHPLC und 2D-UHPLC Schnelle Injektionszyklen Flexibles System | Auf Anfrage |
| Axel Semrau Sprockhövel www.axel-semrau.de Kontakt: Tel. +49 2339 12090 info@axel-semrau.de | AccoPrep HP125 | Bis zu 414 bar 1–125 ml/min | Wahlmöglichkeit zwischen UV oder UV-Vis plus ELSD- und MS-Optionen Unterschiedliche Injektionsschleifen bis zu 20 ml verfügbar Integrierter Touchscreen | Auf Anfrage |
| | CombiFlash EZ Prep | Flash: 13,8 bar; Prep: 240 bar 5–200 ml/min (Flash & Prep) | 4 Lösungsmittel anschließbar Binärer Gradient mit zwei frei wählbaren Lösungsmitteln Probenauftrag: flüssig oder fest im Flash-Modus (10 mg bis 33 g), flüssig im Prep-Modus, Volumen der Injektionsschleife wählbar: Standard 5 ml-Schleife, alternativ 1 ml oder 10 ml | Auf Anfrage |
| | Symbiosis Pico | Bis zu 1.240 bar Bis zu 5 ml/min | Gleichzeitige Probenvorbereitung und Flüssigchromatographie Betriebsarten: Standard-HPLC, Online Solid Phase Extraction (SPE) sowie Multidimensionale SPE | Auf Anfrage |
| | CombiFlash Rf+ | 14 bar 5–200 ml/min | Grundfläche: 35,8 x 43,2 cm; Höhe: 61,0 cm; Gewicht: 24,5 kg Hohe Fraktionierungskapazität in verschiedene Gestelle Einfacher Säulenwechsel, vier Lösungsmittel zur Auswahl | Auf Anfrage |
| BIA Separations Ajdovscina, Slowenien www.biaseparations.com Kontakt: Tel. +38 659699500 sales@biaseparations.com | PATfix | 400 bar 10 ml/min | Biokompatible/inerte HPLC-Komponenten Hochsensitiver Multi-Wellenlängen-UV-Detektor, Fluoreszenz-Detektor, Konduktivitäts-Monitor, pH-Monitor Automatisiertes Funktions-Monitoring Automatisierte Detektion kleinster Veränderungen in Chromatogrammen Management, Evaluierung und Visualisierung großer Datenmengen, Prognose- und Modellierungstools | 99.724,- |
| Bio-Rad Laboratories München www.bio-rad.com Kontakt: Tel. 00 800 00246723 info.sales.LSG@bio-rad.com | NGC Quest 10 System | 252 bar 0,001–10 ml/min | Zur Trennung von Biomolekülen bei hoher Auflösung unter Verwendung präziser Gradienten Flexibel, modular aufgebaut, anpassbar und kompakt Point-to-Plumb-Funktion erleichtert das schrittweise Verschlauchen des Systems mit Hilfe von LEDs ChromLab-Software zur Systemkontrolle sowie für automatisierte Methoden und zur Analyse der Daten | Auf Anfrage |
| | NGC Quest 10 Plus | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| | NGC Quest 100 System | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| | NGC Scout 100 Plus | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| | NGC Scout 10 | 252 bar 0,001–10 ml/min | Für Anwendungen mit mittlerem Probendurchsatz, die eine zügige Bestimmung der optimalen Reinigungsbedingungen erfordern Flexibel, modular aufgebaut, anpassbar und kompakt Point-to-Plumb-Funktion erleichtert das schrittweise Verschlauchen des Systems mit Hilfe von LEDs ChromLab-Software zur Systemkontrolle sowie für automatisierte Methoden und zur Analyse der Daten | Auf Anfrage |
| | NGC Scout 10 Plus | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| | NGC Scout 100 | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| | NGC Scout 100 Plus | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| | NGC Discover 10 | 252 bar 0,001–10 ml/min | Für Hochdurchsatz-Anwendungen, die schnelle und stabile Automatisierung erfordern und die Tools zur Methodenentwicklung benötigen Flexibel, modular aufgebaut, anpassbar und kompakt Point-to-Plumb-Funktion erleichtert das schrittweise Verschlauchen des Systems mit Hilfe von LEDs ChromLab-Software zur Systemkontrolle sowie für automatisierte Methoden und zur Analyse der Daten | Auf Anfrage |
| | NGC Discover 10 Pro | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| | NGC Discover 100 | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| | NGC Discover 100 Pro | 100 bar 0,01–100 ml/min | | |
| Cecil Instruments Cambridge, Großbritannien www.cecilinstruments.com Kontakt: Tel. +44 1223 420821 info@cecilinstruments.com | Adept HPLC System 6S | Bis zu 400 bar Bis zu 10 ml/min | Qualitätskontrolle, Nukleinsäuren, Proteine, klinische Metaboliten und Arzneimittelanalysen | Auf Anfrage |
| | IonQuest Ion Chromatography System IC3 | Bis zu 400 bar Bis zu 10 ml/min | s.o. | Auf Anfrage |
| | Adept HPLC System 2P | Bis zu 150 bar Bis zu 50 ml/min | s.o. | Auf Anfrage |
| ChromaCon Zürich, Schweiz www.chromacon.com Kontakt: Tel. +41 44 445 2010 info@chromacon.com | Contichrom Discovery | 50 bar 36 ml/min | FPLC mit stufenweiser Elution und Gradienten-Elution Automatische mehrstufige Aufreinigungen Enthält eine Bibliothek mit optimierten Methoden für einzel- und mehrstufige Prozesse | 65.000,- |

Produktübersicht

| ANBIETER HERSTELLER | PRODUKT- NAME | PUMPENDRUCK FLUSSRATE | SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES | PREIS IN EURO |
|---|--|---|--|------------------------|
| GE Healthcare Life Sciences www.gelifesciences.com | Äkta Pure | 200 bar 0,001–25 ml/min (normaler Betrieb), 0,01–50 ml/min (Säulen packen) | Modulares, erweiterbares System für die Reinigung von Proteinen und Nukleinsäuren | Auf Anfrage |
| | Äkta Start | 5 bar 0,5–5 ml/min | Einfache Reinigung von Proteinen, zum Beispiel mit HiTrap-Säulen Entsalzen, Pufferwechsel, Affinitätschromatographie, Gelfiltration, Ionenaustausch | Auf Anfrage |
| | Äktaexpress | 30 bar 0,1–65 ml/min | Automatische Reinigung von Proteinen, Antikörpern etc. Optimierte Reinigungsprotokolle Hohe Reinheit der gereinigten Proteine | Auf Anfrage |
| Gilson International Deutschland Limburg www.gilson.com Kontakt: Tel. +49 6431 212150 info-de@gilson.com | GX-Oligo Purification Bundle | 400 bar 0,3–30 ml/min | Detektion: UV/VIS, Leitfähigkeit GX-Injektion/Fraktionssammlung Doppelkolbenpumpen pulsationsfrei | Ab 90.000,– |
| | PLC2050 | 300 bar 1–50 ml/min | Benchtop, UV/VIS, MS, Injektor, Fraktionssammler, Doppelkolbenpumpe, biokompatibel | Ab 45.000,– |
| | PLC2250 | 230 bar 1–250 ml/min | s.o. | Ab 45.000,– |
| | PLC2500 | 130 bar 10–500 ml/min | s.o. | Ab 48.000,– |
| Knauer Wissenschaftliche Geräte Berlin www.knauer.net Kontakt: Tel. +49 30 809 7270 sales@knauer.net | Azura Bio SEC | 50 bar 10 ml/min | Kompaktes System – ideal für SEC Einfache Installation und Bedienung Modulares System – einfach erweiterbar Intuitive FPLC-Software PurityChrom | 15.900,– |
| | Azura Bio Two-Step Purification | 200 bar 50 ml/min | Gesteigerte Effizienz bei der Protein-Aufreinigung Erhöhte Reproduzierbarkeit Deutliche Verringerung der Fehlerrate durch Automatisierung | Auf Anfrage |
| PerkinElmer LAS (Germany) Rodgau-Jügesheim www.perkinelmer.com Kontakt: Thomas Becker Tel. +49 6305 994927 Thomas.Becker@ perkinelmer.com | Flexar HPLC-System | 420 bar 0,01–10,00 ml/min | Breite Auswahl an Detektoren (inkl. Massenspektrometrie), Säulenthmostaten sowie Autosampler-Konfigurationen Hochempfindlicher DAD mit Flusszelle bis 50 mm Schichtdicke Kompatibilität mit Datensystemen verschiedener Hersteller | Ab 14.800,– |
| | Flexar UHPLC-System | 1.241 bar 0,001–5 ml/min | s.o. | Ab 38.800,– |
| Shimadzu Duisburg www.shimadzu.de Kontakt: info@shimadzu.de | Nexera X2 Modulares UHPLC- System | Bis zu 1.300 bar 0,0001–10 ml/min | Schneller Probengeber mit geringer Verschleppung Automatisierte Probenvorbereitung möglich (z.B. Verdünnung, Derivatisierung, Spiken von internen Standards) Große Vielfalt an hochempfindlichen Detektoren, z.B. UV, PDA, Fluoreszenz oder Massenspektrometrie Aufrüstbar zur 2D-LC oder SFC Steuerbar in allen großen CDS-Systemen | Auf Anfrage |
| | Nexera XR Modulares (U)HPLC- System | Bis zu 660 bar 0,0001–5 ml/min | Schneller Probengeber mit geringer Verschleppung Flexibles System für HPLC- und UHPLC-Anwendungen Große Vielfalt an hochempfindlichen Detektoren, z.B. UV, PDA, Fluoreszenz oder Massenspektrometrie Softwareunterstützung bei Methodentransfer und -Entwicklung Steuerbar in allen großen CDS-Systemen | Auf Anfrage |
| | Nexera-i kompaktes (U)HPLC- System Prominence-i kompaktes HPLC-System | Bis zu 660 bar 0,0001–10 ml/min Bis zu 440 bar 0,0001–10 ml/min | Bedienung über Touchdisplay oder Smartphone möglich Schneller Autosampler mit großer Probenkapazität und offenem Zugang Optional durch zusätzliche Detektoren erweiterbar, wie Fluoreszenz, Brechungs- index oder Massenspektrometrie Umfangreiche Unterstützung bei ana- lytischen Prozessen wie z.B. Startup, Shutdown, Systemeignungstests und Methodentransfer Steuerbar in allen großen CDS-Systemen | Auf Anfrage |
| Thermo Fisher Scientific Langenselbold www.thermoscientific.de Kontakt: Tel. +49 6184 90 6000 info.labequipment.de@ thermofisher.com | Vanquish Horizon UHPLC-System | 1.500 bar Bis zu 5 ml/min | Luftstromkühlung gewährleistet maximale Probenintegrität Einlesen von Barcodes | Auf Anfrage |
| | Vanquish Flex UHPLC-System | 1.000 bar Bis zu 8 ml/min | 2 oder 4 Lösungsmittelkanäle Präzise Probendosierung Hohe Fluss- und Gradientenpräzision | Auf Anfrage |
| | UltiMate 3000 | 620 bar Bis zu 10 ml/min | Erweiterbares, modulares System | Auf Anfrage |
| | UltiMate 3000 RSLCnano | Bis 860 bar 50 nl/min bis 50 µl/min | Breiter Flussratenbereich Einfache Integration in LC-MS Für Proteomik- oder Metabolomik-Anwendungen | Auf Anfrage |
| Waters Eschborn www.waters.com Kontakt: Tel. +49 6196 400 600 Deutschland@waters.com | Acquity H-Class Bio | Max. 1.034 bar 0,001–2,2 ml/min | Quartärnere UPLC mit minimalem Totvolumen AutoBlend-plus- Technologie zum Mischen von Puffern und Einstellen von pH-Werten Korrosionsbeständigkeit durch Einsatz von Titan und Nickel/Kobalt- Legierungen UPLC-SEC-Säulen mit 1,7 µm Partikeln für die Größenausch- schlusschromatographie von Proteinen Für UPLC optimierte IEX-Säulen (Anionen/Kationenaustauscher) für den Einsatz in der UPLC H-Class Bio | Je nach Ausstattung |

Neulich an der Bench (175): Duale ifg-Mosaik

Kunstvolle Genmosaik

Die Herstellung induzierbarer genetischer Mosaik, mit denen sich Genfunktionen in einzelnen Zellen untersuchen lassen, war in Wirbeltieren bisher sehr kompliziert. Mit einer neuen Technik geht es erheblich einfacher.



Wir alle sind genetische Mosaik. Obwohl wir aus einer einzigen befruchteten Eizelle hervorgingen, enthalten unsere Zellen keine völlig identischen Genome. Schon während der Embryonalentwicklung kommt es zu einer oder mehreren Mutationen. Die können neutral, von Vorteil oder nachteilig sein. Je früher sie auftritt, desto mehr Tochterzellen sind betroffen.

Genetisch bedingte Krankheiten wie Krebs müssen daher nicht zwangsläufig erblich sein. Weitergereicht werden sie nur, wenn Keimbahn-Mosaik, also nicht-somatische Mosaik vorliegen. Elefantenmenschen (Proteus-Syndrom) liefern ein gutes Beispiel für somatische Mosaik. Sie „verdanken“ ihren Körperbau Mosaik-Mutationen im AKT1-Onkogen. Je nach Verteilung und Intensität wuchern manche Körperregionen massiv, einzelne Gliedmaßen bleiben hingegen völlig symptomfrei.

Tanzen einzelne Zellen im Gewebe durch eine Mutation aus der Reihe, können sie ihre nicht-mutierten Nachbarzellen beeinflussen, zum Beispiel durch Sekrete. Anders herum können aber auch die Nachbarzellen dafür sorgen, dass mutierte Zellen sich unauffällig benehmen und ihrer unkontrollierten Vermehrung Grenzen setzen.

Kompliziertes Wechselspiel

Dieses Wechselspiel zu durchschauen, ist für Forscher, die die Entwicklung von Organen oder auch Krankheiten untersuchen, nicht einfach. Noch werden die meisten Vergleichsstudien an vermeintlich genetisch homogenen Systemen durchgeführt, zum Beispiel normalen und mutierten Mäusen oder normalen und transgenen Zellkulturen. Diese geben jedoch keinen Einblick in potenzielle Einflüsse durch genetisch andersartige Nachbarzellen.

Genetische Mosaik ermöglichen den Vergleich von Organismen mit prinzipiell identischem genetischem Hintergrund. Die Organismen unterscheiden sich lediglich in der ei-

nen oder anderen Zelle, die mutiert ist oder ein Wunschgen exprimiert. Irreführungen durch sekundäre und nicht-zellautonome Effekte entfallen daher.

Möchte man wissen, welche Konsequenzen bestimmte Mutationen in Zell-Subpopulationen für ein ansonsten normales (Wildtyp-) Gewebe haben, muss man einzelne Mosaiksteinchen manipulieren und das veränderte Gesamtbild funktionell untersuchen. Anders als der klassische Mosaikleger, der zuerst unterschiedliche Steinchen sammelt und dann zusammenlegt, geht der Genetiker von einem „farblosen“ Grundgebilde aus, etwa einer Zellkultur oder einem Gewebe. Durch gezielten DNA-Umbau ändert er Form und Farbe einzelner Steinchen, respektive Zellen.

Sein Hauptwerkzeug ist hierbei die Cre-vermittelte Rekombination. Diese beruht auf der ursprünglich aus Bakteriophagen stammenden Rekombinase Cre und zwei kurzen DNA-Erkennungsmotiven (LoxP). Der Abstand der beiden Elemente voneinander ist relativ flexibel. Je ein Lox-Motiv upstream (links) und downstream (rechts) des gewählten DNA-Abschnitts bewirken, dass beim Eintreffen von Cre genau dieser Abschnitt hinausgeworfen und die entstandene Wunde verschlossen wird. Folgt auf das rechte Lox-Motiv ein Zielgen, gibt die Cre-vermittelte Deletion den Startschuss für dessen Expression. So kann etwa aus einer fluores-

zierenden Zelle eine Onkogen-produzierende Zelle werden.

Gefloxt

Solange die Rekombinase ruht, passiert nichts. Erst durch Kreuzung einer „gefloxt“ Zelllinie (zu deletierender DNA-Abschnitt flankiert von zwei Lox-Motiven) mit einer Cre-exprimierenden Zelllinie gelangt Cre zum Wirkort. Platziert der Genetiker vor das Cre-Gen einen gewebespezifischen oder induzierbaren Promotor, kann er die Rekombination räumlich und zeitlich kontrollieren.

In Organismen wie *Drosophila*, in denen Rekombinationen leicht stattfinden, sind Mosaik-Techniken zur Genfunktionsanalyse gut etabliert. Für humanmedizinisch relevante Aussagen muss aber zumeist die Maus als Modell erhalten. Hier ist es etwas schwieriger, genetische Mosaik herzustellen. Die für die Manipulation nötigen DNA-Konstrukte sind sehr umfangreich und entsprechend schwer im Genom unterzubringen.

Eine der gängigen Techniken ist die MADM-Strategie (Mosaic Analysis with Double Markers). Mit ihr gelang es 2005 einem amerikanischen Forscherteam erstmals, Mosaik in Mäusegeweben durch interchromosomale Rekombination zu erzeugen (*Cell*, 6;121(3): 479-92). Das Verfahren funktioniert allerdings nur mit konstitutiv aktiven Cre-Linien. Weil interchromosomale Rekombinationen seltene Ereignisse sind, tragen bei MADM nur sehr wenigen Zellen eines Gewebes die gewünschte genetische Manipulation.

Könnte man nicht einfach die Frequenz der Rekombinationsereignisse erhöhen, um genetische Mosaik zu erzeugen? Mit der bislang üblichen Methode für Genfunktionsanalysen, die auf der Mosaikbildung durch intrachromosomale Rekombination basiert, ist dies möglich. Mit einem gewebespezifischen Promotor und dem CreERT2-Liganden Tamoxifen wird



Die ifg-Mosaik-Methode erleichtert die Konstruktion von Genmosaik in Mäusen.

Foto: Martin Cheek

die Rekombination am gewünschten Ort zu einer festgelegten Zeit ausgelöst.

Die anfängliche Euphorie wurde jedoch rasch gebremst, als sich herausstellte, dass die Rekombination des Reporter-Allels (zum Beispiel der Verlust der Fluoreszenz durch Deletion) und die Aktivierung des Zielgens nicht unbedingt korrelierten (*Genesis*, 51(6): 436-42). Welche Zellen des genetischen Mosaiks das Zielgen tatsächlich exprimieren und welche abnorme Zellform sie selbst und etwaige beeinflusste Wildtyp-Nachbarzellen annehmen, blieb mangels Signalstärke beziehungsweise Sensitivität weitgehend im Dunkeln.

Schwarz-weiß statt bunt

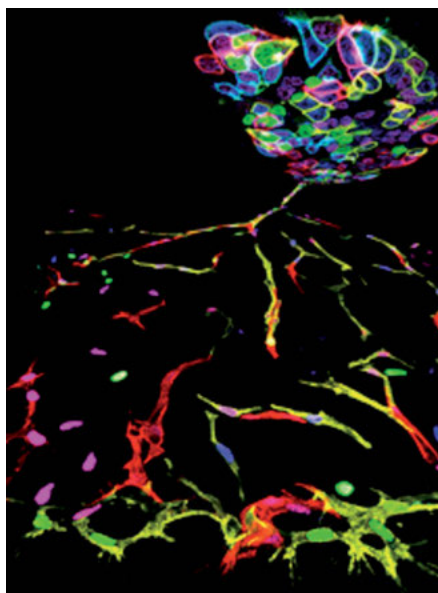
Die rekombinierten Mosaiksteinchen offenbarten ihre Identität erst in Immunostaining-Analysen. Dummerweise ist die dafür nötige Zellfixierung mit Lebendzell-Untersuchungen partout nicht vereinbar. Mehrere Reporter- und Zielgene für einen komplizierteren Mosaikbau zu kombinieren erwies sich weitgehend als Illusion. Sprich, die Mosaiksteine waren nicht bunt, sondern nur schwarz-weiß – eigentlich nur grau-weiß.

Die Gruppe des portugiesischen Angiogenese-Spezialisten Rui Benedito vom Spanish National Center for Cardiovascular Research in Madrid stellte jetzt eine neue Strategie zur Herstellung genetischer Mosaiksteine vor, die diese Hürden aus dem Weg räumt. Das Team benötigt nur zwei DNA-Konstrukte (iMb-Mosaik und iChr-Mosaik), um komplexe genetische Mosaiksteine aus bis zu fünfzehn verschiedenen „Steinchen“, respektive Zellklonen zu erzeugen (*Cell* 170, 800-14).

Beide Konstrukte tragen die drei Lox-Motiv-Paare Lox1, Lox2 und Lox3. Auf der linken Seite sind Lox1, 2 und 3 nach einem starken Promotor platziert. Ihre jeweiligen Lox-Partner auf der rechten Seite sitzen vor dem ersten, zweiten sowie dritten Reportergen. Als Reportergene dienen im iMb-Mosaik-Konstrukt YFP, Tomato und Kate2, im iChr-Mosaik mCherry, eGFP sowie Cerulean. Die Reporter des iMb-Mosaiks sind mit dem Membran-Tag Mb fusioniert, die Reporter des iChr-Mosaiks mit dem Histon-Tag H2B; das Membran-bindende Peptid Mb führt die Reporter zur Membran, das Chromatin-bindende Peptid H2B in den Zellkern. An die Reporter können zusätzliche Gene angehängt werden, die untersucht werden sollen. Ein sich anschließendes Stoppsignal sorgt für das Ende der Expression.

Clevere Rekombination

Der Clou ist, dass die Cre-vermittelte Rekombination bei diesen Konstrukten zufällig und sich gegenseitig ausschließend die Aktivierung je eines der drei Reportergene



Künstlerische Darstellung eines fluoreszierenden induzierten genetischen Mosaiks, das auf realen Mikroskop-Aufnahmen basiert. Rechts oben ist ein Cluster embryonischer Stammzellen zu erkennen, die sich in Endothelzellen differenzieren und Blutgefäße bilden.

Zeichnung: CNIC

führt. Zielt die Rekombinase zum Beispiel auf das Lox1-Paar, versperrt sie unwiderruflich den Weg für mögliche Rekombinationen der Lox2- und Lox3-Paare. In diesem Fall wird also ausschließlich das erste Reportergen exprimiert.

Die Spanier platzierten die Mosaik-Kassetten in den Rosa26-Lokus von Mäusen, der häufig für die konstitutive, ubiquitäre Genexpression eingesetzt wird. Hieraus entstanden die Mäuse-Zelllinien iChr-Mosaik und iMb-Mosaik. Durch die Transfektion mit einem Cre-exprimierenden Plasmid ist mit diesen die Expression von drei Chromatin-lokalisierten (iChr-Mosaik) sowie drei Membran-lokalisierten (iMb-Mosaik) Fluoreszenzproteinen möglich.

In der F0-Generation folgen hieraus je drei verschiedenfarbige Markierungen an Zellkern sowie Zellmembran. Das Kern-Label erlaubt die Zellzählung, die Membranmarkierung gibt Auskunft über die Zellform. Kreuzt man Zelllinien, die eines der beiden Konstrukte tragen, ergeben sich insgesamt fünfzehn Kombinationsmöglichkeiten für die F1-Generation: Sechs resultieren aus den jeweils drei Reportergenen von Vater und Mutter. Die weiteren neun Kombinationen treten in Zellen auf, die Reportergene beider Konstrukte koexprimieren. Dies könnte zum Beispiel aus der Rekombination des Lox1-Motivs auf dem ersten, sowie der Rekombination des Lox3-Motivs auf dem zweiten Konstrukt resultieren. Als Konsequenz würden Zellen kernlokalisierte YFP-Signale und membranständige Cerulean-Signale aussenden.

Diese sogenannten *Dual Induced Fluorescent Functional Gene Mosaics* (ifg) eignen sich für epistatische Analysen. Die zu testenden Kandidatengene werden hierzu mit einem der Reportergene fusioniert. Wer in den Mosaiken die Häufigkeit der fünfzehn Möglichkeiten nicht dem Zufall überlassen will, kann die Lox-Paare entsprechend platzieren: Je näher die beiden Partner eines Lox-Paares beieinander

liegen, desto wahrscheinlicher kommt es zur Rekombination. Das heißt, bei drei einzubauenden Zielgenkassetten kommt die kürzeste an den Anfang, die mittlere ins Zentrum, die längste ans Ende.

Bunte Mosaikmuster

Die Gruppe testete die Strategie unter anderem in embryonalen Stammzellen von Mäusen mit normaler oder verstärkter Notch-beziehungsweise VEGFR2-Signalleitung. Die Forscher beobachteten nach der Transfektion mit dem Cre-Plasmid bunte Mosaikmuster bei der Lebendzell-Analyse unter dem Mikroskop. Zusätzlich platzierten sie das Notch-Gen hinter eines der Reportergene und generierten mit diesem Konstrukt transgene Mäuse. Die iChr-Notch-Mosaik-Mauslinie kreuzten sie schließlich mit mPolr2a-CreERT2 Mäusen, um die Rekombination durch die gewebespezifische, Tamoxifen-induzierbare Expression von Cre in CreERT2-Mäuse zu steuern.

Hierzu erhielten Embryonen der gekreuzten Mäuse eine Tamoxifen-Spritze. Vier Tage später analysierten die Spanier die Proliferation und Differenzierung der Zellen während der Neuro- und Angiogenese – zwei zelluläre Prozesse die von den Notch und VEGFR-Signalwegen abhängen. Ein Ergebnis dieser Analyse war, dass einzelne Nervenvorläuferzellen offensichtlich recht schnell proliferieren, sich aber nur langsam weiter differenzieren – wodurch die Neurogenese länger aufrecht erhalten wird.

Theoretisch müsste sich das ausgetüftelte System der spanischen Gruppe erweitern lassen, um die Zahl der Kombinationsmöglichkeiten weiter zu erhöhen. Hierfür bräuchte es nur ein weiteres Lokalisationssignal, etwa für Mitochondrien, sowie drei zusätzliche Reportergene.

Andrea Pitzschke

Neue Produkte

ZELLBASIERTE ASSAYS

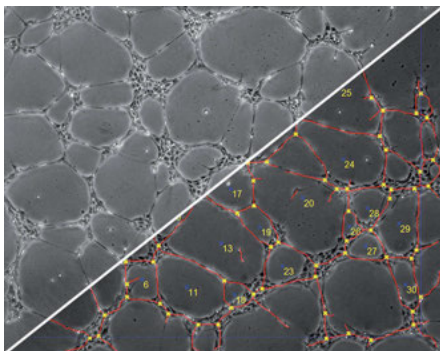
Bildanalyse-Software

Name und Hersteller:
ACAS von ibidi

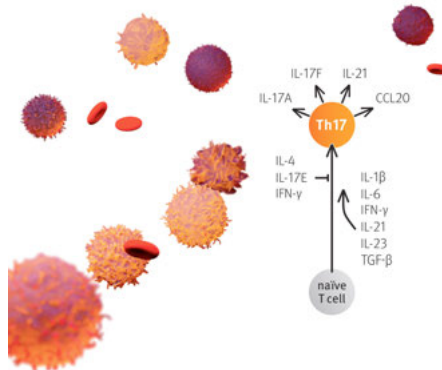
Technik: Nach Upload der Mikroskopie-Daten auf den eigenen Account und Starten des Analysis-Jobs steht bereits nach wenigen Minuten ein detaillierter Report zum Herunterladen für weitere Auswertungen bereit. Sowohl Einzelbilder als auch Stacks und Videos können gleichermaßen bearbeitet werden. Zum einfachen Einstieg werden jedem Nutzer monatlich 15 hochqualitative Analysen kostenlos bereitgestellt.

Vorteile: Durch die Verwendung der Software können Wissenschaftler hunderte Stunden bei der manuellen Bildanalyse einsparen und somit ihren experimentellen Durchsatz stark erhöhen. Die einfache Bedienung, eine schnelle Datenprozessierung sowie die Objektivität und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse machen das Programm zu einem wertvollen Werkzeug für die Analyse von Wundheilungs-, Zellmigrations- und Angiogenese-Assays.

Mehr Informationen:
Tel. +49 89 520 46 170
www.ibidi.de



PROTEIN-BIOMARKER



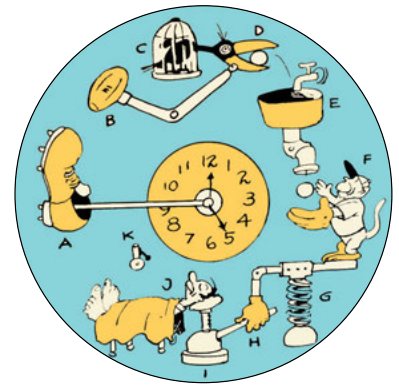
Multiplex Panel

Name und Hersteller:
Lunaris Mouse 12-Plex Th17 Kit von Ayoxxa Biosystems

Technik: Das Kit besteht aus einem Panel hochspezifischer Antikörper-Paare gegen CCL20, IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17E, IL-17F, IL-21, IL-23 und TGF- β 1. Diese Biomarker sind an der Regulation der Differenzierung von Th17-Zellen und ihrer Effektorfunktionen bei unterschiedlichen Erkrankungen, wie Autoimmunreaktionen, immunvermittelte Krankheiten, Asthma, Allergien und Krebs sowie bei der mikrobiellen Abwehr und bei Transplantationen beteiligt.

Vorteile: Simultane Bestimmung der Marker in kleinstem Probenvolumen sowie Detektion der aktiven Form von TGF- β 1 in Kombination mit Zytokinen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 221 222 5290
www.ayoxxa.com



LABORAUSTATTUNG

Vakuumregler

Name und Hersteller:
CVC 3000 detect von Vacuubrand

Technik: Der kompakte Zweipunkt-Vakuumregler kann an bereits vorhandene Vakuum-Pumpen oder -Netzwerke angeschlossen werden. Die Steuerungsfunktion „detect“ findet selbständig den Siededruck eines Lösemittels. Mühsames manuelles Suchen des Siedepunktes entfällt selbst beim Arbeiten mit Lösungsmittelgemischen. Ein Übersäumen und damit der Verlust von Probenmaterial werden verhindert.

Vorteile: Mit der Programmfunktion können sogar komplexere Anwendungen automatisch und reproduzierbar ablaufen. Die Eingabe von individuellen Druck-/Zeitprofilen („Rampen“) ist damit möglich.

Mehr Informationen:
Tel. +49 9342 808 5550
www.vacuubrand.com



PROBEN-HANDLING

Behälter

Name und Hersteller:

Samco Clicktainer von Thermo Scientific

Technik: Die Gefäße sind in zwei Größen mit 120 ml oder 90 ml Volumen und optional mit Etikett und Temperaturstreifen verfügbar. Der Deckel muss nur leicht bis zum auf dem Behälter angebrachten Schlosssymbol gedreht werden, dann zeigt ein hörbares Klickgeräusch an, dass das Probengefäß fest und sicher verschlossen ist. Die große Öffnung mit 53 mm Durchmesser vereinfacht die Probennahme und -verarbeitung; verschiedenfarbige Deckel erleichtern die Differenzierung der Proben. Die Behälter sind für anspruchsvollere Anwendungen durch Gammastrahlen sterilisiert erhältlich (Sterility Assurance Level SAL 10^{-6}) oder unsteril für allgemeine Anwendungen.

Vorteile: Die Gefäße sind für den sicheren Umgang mit flüssigen, festen und pulverförmigen Stoffen einschließlich Urin, Sputum und Stuhlproben konzipiert. Sie sind CE-zertifiziert und entsprechen den geltenden FDA-Richtlinien. Zudem sind sie sowohl auf Druck bis 95kPa gemäß BS EN 14401 als auch auf Dichtheit gemäß BS EN 14254 geprüft und wurden für den Einsatz in pneumatischen Transportsystemen getestet.

Mehr Informationen:

Tel. 0800 1536 376

thermofisher.com/clicktainer



ZELLKULTUR



Absaug-System

Name und Hersteller:

TopStream von Fastbiotec

Technik: Die Absaugsysteme sind inklusive Pumpenkopf mit einer Desinfektionslösung desinfizierbar. Während der Stand-by-Phase bleibt das gesamte System mit einer Desinfektionslösung gefüllt. Mit dem Einschalten des Gerätes wird die Desinfektionslösung automatisch in den Sammelbehälter gefördert und die Absaugung in der Zellkultur kann sofort beginnen. Die Sammelflaschenbelüftung wird mit einem Verbindungsschlauch zurück in die Sicherheitswerkbank geführt. Die Autoklavierungszeit der Sammelbehälter liegt bei 3,5 Stunden.

Vorteile: Das System schützt die Anwender im Labor vor gesundheitsschädigenden Stoffen, unangenehmen Gerüchen und lärmenden Pumpengeräuschen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 69 97204840

www.fastbiotec.com

LABORDIAGNOSTIK

Analyse-System

Name und Hersteller:

Atellica Solution von Siemens Healthineers

Technik: Das System beinhaltet Komponenten zum Probenmanagement sowie Analysesysteme für Immunoassays und klinische Chemie. Es ist für Labore mit mittlerem und hohem Probenaufkommen geeignet und bietet Flexibilität zur Anpassung an sich ändernde Testbedürfnisse und räumliche Einschränkungen. Die Lösung ermöglicht die Kombination von bis zu zehn Komponenten in mehr als 300 anpassbaren Konfigurationen – beispielsweise in linearer Form, L-förmig oder U-förmig. Sie kann alleinstehend betrieben oder an eine Aptio-Automation angeschlossen werden.

Vorteile: Die bidirektionale, magnetische Transporttechnologie, das Multi-Kamera-System, die intelligente Probenführung, sowie die automatische Durchführung von Qualitätskontrollen und Kalibrationen ermöglichen Laboren eine unabhängige Kontrolle jeder einzelnen Probe

Mehr Informationen:

Tel. +49 9131 844906

www.siemens.com/healthineers



Nich` Fisch, nich` Fleisch

Mehr Theorie oder mehr Praxis? Mehr Grundlagen oder mehr Kniffe für Profis? Ein Lehrbuch-Autor kanns nicht jedem recht machen, erst recht nicht jedem Rezensenten.

Paradox: Bevor der Leser lernt, wie er Mikroben isoliert und am Leben erhält, erfährt er erst einmal, wie er sie umbringen kann: Sterilisation mit dem Autoklaven, chemische Desinfektion, Abtöten mit UV-Licht. Tragisch – aus Mikrobensicht; aber wichtig für sauberes Arbeiten und Einhaltung der Biostoffverordnung. Autor Eckhard Bast erwähnt zudem, dass in einen Heißluftsterilisator ausschließlich Metall und Glas keimfrei gemacht werden sollten. Wer schon einmal eine Charge frisch gesteckter Pipettenspitzenkästen vom Metallrost pröckeln durfte, weiß warum.

Anschließend geht es dann aber doch zur Kultivierung von Mikroorganismen. Damit ist nicht die Anzucht bunt-schillernder Pelzkulturen auf der Salamipizza von vorletztem Dienstag gemeint, sondern Rezeptvorschläge, die Bakterien im Labor munden.

Mikroben zum Wachsen bringen

Saccharolytische Clostridien beispielsweise bevorzugen Kartoffelkulturen, weiß der Autor der *Mikrobiologischen Methoden*. Hierfür wird eine Kartoffel mehrfach eingestochen, die Löcher mit Gartenerde gestopft und das Ganze bei 35 °C bebrütet. *Lactobacillus casei* hingegen gedeiht bei etwa 30 °C auf Rogosa-Agar – falls Sie mal versuchen wollen, aus Yakult und Co. lebende Kulturen zu isolieren. Ein dazu praktikables Vereinzlungsprozedere mit Verdünnungsreihe und 13-Strich-Verfahren finden Sie ebenfalls im vorliegenden Praxiswerk. Einfrieren, trocknen und reaktivieren, das alles überstehen Mikroorganismen relativ unbeschadet, wenn man weiß, wies geht. Hier erfahren Sie es. Und wenn Sie Laborneuling sind, lernen Sie auch die „Bestimmung und Einstellung des pH-Werts einer Lösung“, ebenso wie Details zur Statistik mit zufälligem oder systematischem Fehler, Streuung, Mittelwert und Poissonverteilung. Fehlen darf auch nicht die Lichtmikroskopie inklusive Fixierungs-, Färbe- und neuerer Methoden wie der Fluoreszenzgramfärbung an lebenden Zellen. Konsequenter wird auch hier auf eine umfangreiche (insbesondere in der Bildgebungsmethodik sinnvolle) Bebilderung verzichtet; nur hier und da sind sparsam Skizzen und Fotos in schwarz-weiß ein-



Angewandte Mikrobiologie: Blauschimmelkäse aus Rohmilch von Jersey-Kühen, produziert in St. Gallen – ausgezeichnet mit dem „World's Best Jersey Cheese Award 2010“ Foto: Hubertl

gestreut. Dafür erfährt der Leser erneut reichlich Theoretisches wie das Köhlern, auch intime Details zum Strahlengang im Epifluoreszenzmikroskop.

Der Untertitel „Eine Einführung in grundlegende Arbeitstechniken“ hatte die Rezensentin mental auf ein praxisbezogenes Methodenwerk eingestimmt. Aber so richtig Arbeitslust kam nicht auf. Für ein Methodenbuch gibt es zu viel Theorie und Hintergrund, für ein reines Lehrbuch zu viele Methoden. „Nich` Fisch, nich` Fleisch“, würde Oma abschätzig raunen.

Dieser Zwiespalt zieht sich wie ein roter Faden durch das Werk: Größtenteils ist das Niveau der dargebotenen Informationen hoch. Theoretische Grundlagen gehen in die Tiefe, Vorschriften sind präzise bis pedantisch. Im Bonner Labor des Autors schallt kein knackiges „Kittel an!“ über den Flur, sondern die Aufforderung, „bei allen Arbeiten sei ein sauberer, 1/1 langer (das Knie bedeckender), möglichst hochgeschlossener Laborkittel mit langen Ärmeln („OP-, Visitenmantel“) aus schwer entflammbarem, autoklavierbarem Gewebe (Baumwolle) zu tragen.“

So viel Zeit muss sein

Auf der anderen Seite trifft der Leser auf Banalitäten, die bei Menschen mit Laborerfahrung vermutlich nur Kopfschütteln hervorrufen. Wenn Ihnen das nächste Mal ihre Masterratte schluchzend entgegen stürzt und beichtet, sie habe sich aus Versehen die *Staph.-aureus*-Kultur einverleibt, werden Sie dann sagen: „Aber im Bast-Buch steht doch eindeutig: „Infektioses Material im Mund: nicht schlucken!““

Anderes Beispiel: Dass man in einem x-beliebigen Labor seine Bakteriensuppe nicht mit dem Mund pipettiert, sollte jeden mit durchschnittlich viel gesundem Menschenverstand ausgestatteten Laborjünger klar sein, spätestens

nach der obligatorischen und jährlich erneut eingebläuten Sicherheitseinweisung. Dennoch verliert sich Bast in vielen solcher Laborbasics.

Dagegen vermisst die Rezensentin eine umfassendere Vorstellung diverser Keime, die es zu kultivieren gilt. Diese werden nur beispielhaft abgehandelt.

Mitgedacht hat immerhin der Verlag: Die praktische Ringbindung erlaubt es dem Anwender, gleichzeitig zu lesen und mit Mikroben zu hantieren, denn einmal aufgeschlagen bleibt das Buch in Position. Wenn der Experimentator vom Anfang der Methode bis zum Ende allerdings gefühlt 35-mal umblättern muss, ist dieser Vorteil dahin. Die Hälfte der Seiten (und Worte und Hintergrundinformationen) hätten für ein Methodenbuch sicherlich gereicht; alternativ wäre eine konsequente Unterteilung in Theorie und Methodenteil denkbar.

Mikrobiologische Methoden ist geschrieben für Jene, die sich auf ein Leben im Labor vorbereiten, aber noch nie eines betreten haben; etwa Laboranten und Technische Assistenten in den ersten Wochen ihrer Ausbildung oder vorlesungshörige Mikrobiologiestudenten zur Vorbereitung auf die nächste Klausur. Für alle anderen Theoretiker und Anwender gibt es passendere Bücher.

Sigrid März



Eckhard Bast

Mikrobiologische Methoden – Eine Einführung in grundlegende Arbeitstechniken.

3. Auflage. Springer Spektrum, 2014. 472 Seiten, 40 Euro.



Auf dem Dach eines Wohnhauses in Albertshausen, Nordhessen: Waschbär, der versucht, wie ein Mensch zu leben.
Foto: Carsten Volkwein

Ein Leben als Mops ist sinnlos, aber möglich.

(frei nach Lorient)

Im Selbstversuch bemüht sich ein Britte herauszufinden, wie ein Tier fühlt, lebt und seine Umwelt wahrnimmt. Da wäre deutlich mehr gegangen, mäkelte unser enttäuschter Rezensent.

Das Vorwort von Charles Fosters *Der Geschmack von Laub und Erde* endet mit einer Entschuldigung: Der Autor hatte gehofft, ein Buch zu schreiben, „in dem nichts oder nur wenig von meiner Person aufscheint. Diese Hoffnung war naiv [...]. Tut mir leid!“ (Seite 14). Diese Worte erinnern den Rezensenten an die Schulzeit, als unter dem Deutschaufsatz stand: Thema verfehlt – ungenügend! Doch während sein Deutschaufsatz glücklicherweise nicht veröffentlicht wurde, schaffte es Fosters Werk in die internationalen Bestsellerlisten – trotz oder wegen des abwegigen Themas: Der ausgebildete Tierarzt, Anwalt und Dozent in Oxford beschließt in einem Selbstversuch, wie ein Tier zu leben – genauer wie ein Dachs, ein Otter, ein Fuchs, ein Rothirsch und ein Mauersegler. Nun ja, die Engländer halt...

Als Dachs verspeist der Autor fleißig Regenwürmer und stellt fest, dass diese ein ausgeprägtes *Terroir* besitzen (eine Bezeichnung aus der französischen Sprache, die keine deutsche Übersetzung besitzt; Weinliebhaber benutzen sie, um den speziellen Einfluss einer Region auf den Weingeschmack zu benennen). Würmer aus unterschiedlichen Gegenden schmecken offenbar auch unterschiedlich, aber alle „nach Schleim und Erde“ (Seite 44). Foster beschreitet sein Experiment aber nicht alleine; er bekommt teilweise Unterstützung von seinen Kindern, die sich mit ihm zusammen draußen

herumtreiben und beispielsweise wie die Otter das Revier mit ihrem Kot markieren, während seine Gattin dafür weniger zu begeistern ist. Auch Freund Burt unterstützt ihn, beispielsweise durch die Fütterung mit Fischfrikadellen: „Ist geschummelt, ich weiß“, muss Burt gestehen, bietet aber an: „Zum Ausgleich komme ich später noch mal vorbei und hetze die Hunde auf euch. Und dann gehen wir zur Straße rauf, und ich versuche, euch zu überfahren“ (Seite 54).

Letzten Endes muss Foster aber sein Scheitern als Dachs, Otter, Fuchs, Rothirsch und (nicht so überraschend) als Mauersegler eingestehen. Es gelingt ihm zu seiner eigenen Unzufriedenheit nie, ein Tier zu sein – was im Übrigen auch der passendere Originaltitel des Buchs ist: *Being a Beast*.

Überzeugt nicht so recht

Dem Rezensenten gelang es nicht, Foster auf seinem Weg als Tier gedanklich zu begleiten. Erstens lebt der Engländer nie durchgehend als Tier, sondern immer nur in Teilzeit – anders als zum Beispiel A. J. Jacobs, der für sein Buch *Die Bibel und ich* ein komplettes Jahr wortwörtlich nach den Gesetzen der Bibel lebte. Foster hingegen erweckt den Eindruck, dass er sich immer nur für einen gewissen Zeitabschnitt in eine Erdhöhle zurückzieht.

Zweiter Grund für eine gewisse Ernüchterung ist Fosters Schreibstil. Dieser schreibt meist sachlich und streckenweise distanziert, sodass der Rezensent die Eindrücke und Erfahrungen Fosters nicht „hautnah“ miterleben konnte. Dass der Autor es durchaus besser kann, beweist er zwischendurch, wenn er beispielsweise schreibt, „Wir werden stets und

ausschließlich von Prozessen am Leben gehalten, die ohne unser Zutun ablaufen. Wenn man eine Herzelle auf einen Objektträger legt, zieht sie sich weiterhin im Takt des Stocks eines toten Dirigenten zusammen, der nicht einmal wusste, dass er dirigierte“ (Seite 187). Das ist Poesie! Leider eben viel zu selten.

Und drittens handelt das Buch viel zu häufig nicht über die jeweiligen Tiere, sondern über Charles Foster selber – *Being Charles Foster* wäre also der treffendere Buchtitel gewesen. Und dafür entschuldigt sich der Autor wie erwähnt im Vorwort.

So bleibt beim Rezensenten ein recht gemischtes Gefühl zurück; so, als würde man Burgunder und Bordeaux miteinander mischen. Eigentlich schmeckt einer wie der andere, andererseits überzeugt es nicht im Abgang – ein eigenartiges *Terroir*, würde der Dachs bei der Weinverkostung vermutlich denken. Vielleicht müsste sich der Leser aber auch nur mehr auf das Buch einlassen. Doch das fällt wegen der genannten Gründe schwer.

Daniel Weber



Charles Foster

Der Geschmack von Laub und Erde. Wie ich versuchte, als Tier zu leben.

Malik/Piper, 2017. 288 Seiten, 20 Euro (geb.), 17 Euro (eBook).

Kongresse, Tagungen, Symposia

2017

16.11.–17.11. Berlin
Neutrophil Extracellular Traps Meeting 2017 | www.mpiib-berlin.mpg.de/news/nets-2017

16.11.–17.11. Heidelberg
EMBL Conference on Revolutions in Structural Biology: Celebrating the 100th Anniversary of Sir John Kendrew | www.embl.de/training/events/2017

19.11.–22.11. Tegernsee
2017 Ringberg Symposium on Giant Virus Biology | www.mpimf-heidelberg.mpg.de/13934558/ringberg

20.11.–21.11. Martinsried
TOPAG Symposium (Toxic Protein Aggregation in Neurodegeneration) | <http://topag.mpg.de>

21.11.–22.11. Heidelberg
From Chromatin to RNA: A Systems View on Molecular Mechanisms – EMBL-DFG Women in Science Network Conference | www.embl.de/training/events/2017/SFB17-0

23.11.–25.11. Wien (AT)
Annual Meeting of the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI) | www.oegai2017.org

24.11.–25.11. Marburg
Synthetic Biology Made in Germany – 1st Conference of the German Association for Synthetic Biology (GASB) | www.synthetischebiologie.org/gasb-conference

27.11.–29.11. Berlin
Seed and Soil: In Vivo Models of Metastasis – Conference of the European Association for Cancer Research | www.eacr.org/conference/seedandsoil2017

27.11.–29.11. Braunschweig
10. Forum Wissenschaftskommunikation | www.forum-wissenschaftskommunikation.de

27.11.–29.11. Düsseldorf
Formation, Aggregation and Propagation of Amyloids – Düsseldorf-Jülich Symposium on Neurodegenerative Diseases | www.ipb.hhu.de/duesseldorf-juelich-symposium-2017.html

29.11.–30.11. Delmenhorst
Schädliche Algenblüten: Erkenntnisgewinn aus der Verbindung von Labor-Experimenten, Beobachtungen und Modellierung | Tel. 0441/798-2790

29.11.–30.11. Münster
Münster Conference on Biomolecule Analysis | <https://campus.uni-muenster.de/cu-proteomics/konferenz-2017>

29.11.–1.12. Berlin
Recognize, Repair, Regrow: Personalized Biomedicine Rises – 8th Symposium of the Berlin-Brandenburg School of Regenerative Therapies (BSRT) | <http://bsrt-symposium.charite.de>

30.11. Berlin
Breaking Barriers in Molecular Medicine – Silver Jubilee Symposium | www.mdc-berlin.de/symposium25

30.11. Frankfurt/M.
Gene und Lebensmittel | dechema.de/762_+Gene+und+Lebensmittel-p-20066155.html

4.12.–7.12. Wien (AT)
International Symposium on Microbe-Assisted Crop Production – Opportunities, Challenges and Needs (miCROPe 2017) | www.micropo.org

5.12.–7.12. Heidelberg
EMBL Conference on Lifelong Learning in the Biomedical Sciences | www.embl.de/training/events/2017/LLL17-01

6.12. Berlin
RegMed Forum 2017: Advanced Disease Models – From 3D Cell Culture and 3D Bioprinting towards Multi-Organ Chips | www.b2match.eu/regmedforum2017

7.12.–8.12. Basel (CH)
Helminth Infection: From Transmission to Control – Swiss TPH Winter Symposium | www.swisstph.ch/de/ueberuns/events/winter-symposium-2017

7.12.–9.12. Leipzig
20th Lipid Meeting Leipzig | www.lipidmeeting.de

2018

30.1.–31.1. Frankfurt/M.
Dechema Conference on Advances in Chemical Biology | <http://dechema.de/en/ChemBio2018.html>

5.2.–7.2. Bonn
PRINTEGER European Conference on Research Integrity: Why Research Integrity Matters to You | <https://printeger.eu/about-the-conference>

5.2.–7.2. Potsdam
„PLANT 2030“ Status Seminar 2018 | www.pflanzenforschung.de/de/plant-2030/termine

11.2.–14.2. Wien (AT)
19th Annual Meeting of the Gesellschaft für Biologische Systematik (GfBS) | <http://gfbs.univie.ac.at>

12.2.–13.2. Lausanne (CH)
Metabolism and Signaling in the Life Sciences – LS2 Annual Meeting 2018 | annual-meeting.ls2.ch

14.2.–16.2. Hannover
Lost in the Maze? Navigating Evidence and Ethics in Translational Neuroscience – Herrenhausen Conference | www.volkswagenstiftung.de/veranstaltungskalender.html

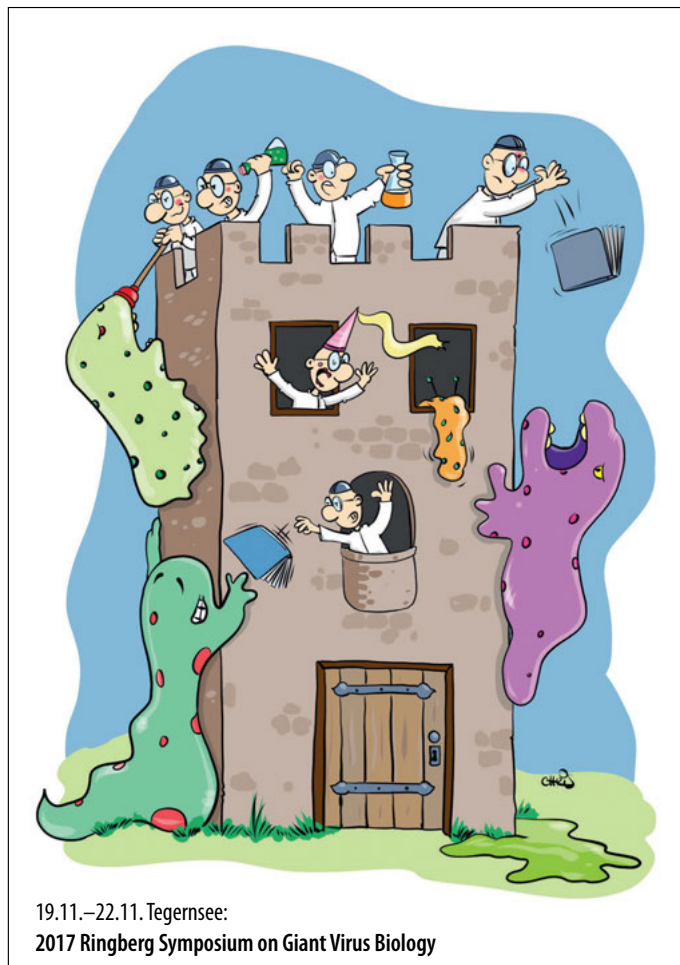
16.2.–17.2. Hamburg
Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselfrage | www.endokrinologie.net/veranstaltungen.php

18.2.–21.2. Bochum
70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) | www.dghm-kongress.de

21.2.–24.2. Berlin
33. Deutscher Krebskongress | www.dkk2018.de/home.html

21.2.–24.2. Frankfurt/M.
Leopoldina Symposium on Earth Surface Shaping by Biotic Processes | www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2506

26.2.–27.2. Berlin
Young Scientists' Forum | <http://zellbiologie.de/dgz-young-scientists-2018>



19.11.–22.11. Tegernsee:
2017 Ringberg Symposium on Giant Virus Biology

26.2.–1.3. Göttingen
3rd German Pharm-Tox Summit:
A Joint Meeting – 84th Annual
Meeting of the German Society for
Experimental and Clinical
Pharmacology and Toxicology (DGPT)
and 20th Annual Meeting of the
Association of Clinical Pharmacology
(VKliPha) | www.gpts-kongress.de

27.2.–2.3. Bielefeld
Beyond the Diffraction Limit –
2nd International Conference on
Nanoscopy |
www.icon-europe.org

28.2.–2.3. Wernigerode
German Plant Breeding Conference:
Leveraging the Value of Genomic
Information | www.pflanzenforschung.de/de/plant-2030/termine

5.3.–6.3. Frankfurt/M.
Dechema-Frühjahrstagung der
Biotechnologen | http://dechema.de/FJTbio_2017_+06__07_03-p-20070100.html

8.3. Darmstadt
New Innovative Trends in Early Drug
Discovery and Sample Management
– ELRIG-Forum 2018 (Europäische
Laborroboter-Interessens-Gemein-
schaft) | www.elrig.de

11.3.–14.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Tissue
Self-Organisation – Challenging the
Systems | www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-01

14.3.–16.3. Bonn
61. Deutscher Kongress für Endokrinolo-
gie | www.endokrinologie.net/veranstaltung/61-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php

14.3.–17.3. Münster
29. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Humangenetik
gemeinsam mit der Österreichischen
Gesellschaft für Humangenetik und
der Schweizerischen Gesellschaft
für Medizinische Genetik |
www.gfhev.de/de/kongress/index.htm

Workshops

2017

22.11.–24.11. Wien
Advanced Microscopy Techniques for
Plant-Microbe Interaction Analysis
– Training Course and Workshop |
http://www.epsoweb.org/webfm_send/2273

22.11.–24.11. Berlin
How to Use Bisulfite-Treated
Sequencing to Study DNA
Methylation – DNA Methylation Data
Analysis Workshop | www.ecseq.com

30.11. Reutlingen
Biologisierung der Medizintechnik
– Workshop VII des NMI Reutlingen:
Biomaterial-Immunsystem
Wechselwirkungen |
www.nmi.de/biologisierung

2018

25.1.–28.1. Saas Fee (CH)
16th EAACI Immunology Winter School
on Basic Immunology Research in
Allergy and Clinical Immunology |
<http://scientific.eaaci.org/ws2018>

5.3.–7.3. Wernigerode
International Workshop on
Membrane Models for Biophysics |
<http://dgb-membranes.uni-halle.de>

18.3.–21.3. Heidelberg
EMBO Workshop: Microglia 2018 |
www.embl.de/training/events/2018

8.4.–11.4. Les Diablerets (CH)
EMBO Workshop: Perspectives on
Skin Cancer Prevention |
<http://events.embo.org>

15.4.–17.4. Heidelberg
EMBO Workshop: Integrating
Systems Biology – From Networks to
Mechanisms to Models |
www.embl.de/training/events/2018

22.4.–26.04. Ascona (CH)
9th International Ascona Workshop
on Cardiomyocyte Biology |
www.cardioascona.ch

24.7.–27.7. Heidelberg
EMBO Workshop: Imaging Mouse
Development |
<http://events.embo.org>

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

15.11.–17.11.2017 Heidelberg
Promocell Academy: Techniken zur
Analyse von Protein-Protein- und
Protein-DNA-Interaktionen |
www.promocell-academy.com

16.11.–17.11.2017 München
Lab-Academy-Intensivkurs: ELISA |
www.lab-academy.de

29.11.–30.11.2017 München
Lab-Academy-Intensivkurs:
Assaydevelopment für ELISA |
www.lab-academy.de

1.12.2017 München
Lab-Academy-Intensivkurs:
Antikörper | www.lab-academy.de

4.12.–5.12.2017 München
Lab-Academy-Intensivkurs: Western
Blot | www.lab-academy.de

11.12.–12.12.2017 Heidelberg
Promocell Academy:
ELISA Basiskurs |
www.promocell-academy.com

13.12.–15.2.2017 Heidelberg
Promocell Academy: ELISA
Aufbaukurs |
www.promocell-academy.com

BIOTECHNOLOGIE

12.12.2017–8.6.2018 Berlin
CQ-Weiterbildung: Labormethoden
der Biotechnologie |
www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

16.11.2017 Gießen
GDCh-Kurs: Wirkungsbezogene
Analytik mit HPTLC-Bioassay-HRMS |
www.gdch.de/fortbildung

20.11.2017 München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen
der Massenspektrometrie |
www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

20.11.–23.11.2017 München
Dr.-Bichlmeier-Kombi-Seminar:
Experte der Massenspektrometrie –
Von den Grundlagen zum Experten |
www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

21.11.2017 München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massen-
spektrometrie für Fortgeschrittene –
Anwendung neuer MS-Techniken |
www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

22.11.2017 München
Dr.-Bichlmeier-Seminar:
LC-MS-Kopplungstechniken |
www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

22.11.–23.11.2017 München
Dr.-Bichlmeier-Kombi-Seminar:
Aufbaukurs Massenspektrometrie –
LC-MS-Kopplungstechniken und Inter-
pretation von Massenspektren | www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

23.11.2017 München
Dr.-Bichlmeier-Seminar:
Interpretation von Massenspektren |
www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

23.11.–24.11.2017 Leipzig
GDCh-Kurs: Theorie und
Praxis der UHPLC |
www.gdch.de/fortbildung

MOLEKULARBIOLOGIE

22.11.–24.11.2017 Heidelberg
Promocell Academy: Aufbaukurs
Realtime-PCR – Genexpressions-
studien |
www.promocell-academy.com

23.11.–24.11.2017 Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Workshop
MLPA | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/201.html>

27.11.–29.11.2017 Zwenkau
Genovia-Laborkurs: Epigenetik |
<http://biotechnologie-weiterbildung.de/145.html>

MOLEKULARBIOLOGIE

27.11.–8.12.2017 Berlin
**Akademie Gläsernes Labor:
 Fachkraft für Molekularbiologie –
 Intensivkurs mit TÜV-Zertifikat** |
www.glaesernes-labor-akademie.de

28.11.–29.11.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: PCR in der
 medizinischen Diagnostik und
 Gen-Diagnostik** |
www.promocell-academy.com

29.11.–1.12.2017 Heidelberg
**EMBL Course: Next Generation Sequencing –
 Whole Genome Sequencing
 Library Preparation** | www.embl.de

29.11.–1.12.2017 Berlin
DNA Methylation Data Analysis |
<http://ecseq.com>

30.11.–1.12.2017 Freiburg
**GDCh-Kurs: Aktuelle Trends der
 molekularbiologischen Lebensmittel-
 analytik** | www.gdch.de/fortbildung

30.11.–1.12.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: PCR- und Primer-
 Design** | www.promocell-academy.com

4.12.–5.12.2017 Zwenkau
**Genovia-Praxistraining: Real-Time-
 PCR** | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/215.html>

4.12.–7.12.2017 Heidelberg
**EMBL Course: Next Generation
 Sequencing – RNA Sequencing
 Library Preparation** | [www.embl.de/
 training/events/2017/ILL17-14](http://www.embl.de/training/events/2017/ILL17-14)

5.12.–7.12.2017 Basel (CH)
**EMBO Practical Course: Structure,
 Dynamics and Function of Biomacro-
 molecules by Solution NMR** | [www.
 biozentrum.unibas.ch/de/embo17_nmr](http://www.biozentrum.unibas.ch/de/embo17_nmr)

5.12.–8.12.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: Basiskurs
 Molekularbiologie** |
www.promocell-academy.com

6.12.–8.12.2017 München
**Next-Generation Sequencing Data
 Analysis: A Practical Introduction** |
<http://ecseq.com>

7.12.–8.12.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: In-situ-Hybridisie-
 rung** | www.promocell-academy.com

MOLEKULARBIOLOGIE

13.12.–15.12.2017 Zwenkau
**Genovia-Praxistraining: FISH und
 Sky** | [http://biotechnologie-
 weiterbildung.de/194.html](http://biotechnologie-weiterbildung.de/194.html)

18.12.–19.12.2017 Zwenkau
**Genovia-Praxistraining: Auswertung
 medizinischer Sequenzdaten** |
[http://biotechnologie-weiterbildung.
 de/180.html](http://biotechnologie-weiterbildung.de/180.html)

ZELLBIOLOGIE UND
MIKROSKOPIE

16.11.–17.11.2017 Bergisch-Gladbach
**MACS Academy: T Cell Flow
 Cytometry – Analyzing
 Antigen-Specific T Cells Extra- and
 Intracellularly** | [www.miltenyibiotec.
 com/en/support/macs-academy.aspx](http://www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx)

20.11.–24.11.2017 Heidelberg
**EMBO Practical Course: The Fundamen-
 tals of High-End Cell Sorting** |
www.embo.org/events/events-calendar

20.11.–24.11.2017 München
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung:
 Zellkultur** | www.lab-academy.de

21.11.–24.11.2017 Bergisch-Gladbach
**MACS Academy: Human ES/iPS Cell
 Research** | [www.miltenyibiotec.com/
 en/support/macs-academy.aspx](http://www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx)

21.11.–24.11.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: Basiskurs
 3D-Zellkultur** |
www.promocell-academy.com

23.11.–24.11.2017 München
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikroskopie-
 ren mit Licht- und Fluoreszenz-
 mikroskop** | www.lab-academy.de

26.11.–1.12.2017 Basel (CH)
**EMBO Practical Course on Volume
 Electron Microscopy by Automated
 Serial SEM** | <http://meetings.embo.org>

28.11.–29.11.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: Fluoreszenz-
 mikroskopie lebender Zellen** |
www.promocell-academy.com

29.11.–30.11.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: Basiskurs
 Primärzellkultur** |
www.promocell-academy.com

ZELLBIOLOGIE UND
MIKROSKOPIE

30.11.–1.12.2017 Hamburg
**Eppendorf-Seminar: Grundlagen
 der Zellkultur** | [www.eppendorf.com/
 DE-de/service-support](http://www.eppendorf.com/DE-de/service-support)

7.12.–8.12.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: Induzierte
 pluripotente Stammzellen –
 Maßgeschneiderte Zellmodelle** |
www.promocell-academy.com

5.12.–6.12.2017 Heidelberg
**Promocell Academy:
 Immunzytochemie und
 fluoreszente Lebendzellmarker
 in Zellkulturen** |
www.promocell-academy.com

10.12.–15.12.2017 Heidelberg
**EMBL Course: High-Accuracy
 CLEM – Applications at Room
 Temperature and in cryo** |
[www.embl.de/training/events/2017/
 LEM17-01](http://www.embl.de/training/events/2017/LEM17-01)

12.12.–14.12.2017 Heidelberg
**Promocell Academy: Zellkultur
 Bioassays** |
www.promocell-academy.com

12.12.–15.12.2017 Bergisch-Gladbach
**MACS Academy: MACSQuant
 Instrument Training** |
[www.miltenyibiotec.com/en/support/
 macs-academy.aspx](http://www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx)

RANDGEBIETE

6.11.–7.11.2017 Würzburg
**AGGE-Kurs Stuhlparasiten:
 Mikroskopie und Diagnostik von
 Gewebe- und Darmparasiten** |
www.agge-akademie.de

RANDGEBIETE

8.11.–10.11.2017 Würzburg
**AGGE-Seminar: Malaria und
 andere Blutparasiten** |
www.agge-akademie.de

2.12.2017 Tübingen
AGGE-Kurs: Malaria-Diagnostik |
www.agge-akademie.de

4.12.–6.12.2017 Tübingen
**AGGE-Kurs: Labordiagnostik in den
 Tropen** | www.agge-akademie.de

SONSTIGE
VERANSTALTUNGEN

20.11.–23.11.2017 Leimen
**EMBO Laboratory Management
 Course: Research Leadership
 for Group Leaders** |
[http://lab-management.
 embo.org/dates#group-leaders](http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders)

27.11.–30.11.2017 Leimen
**EMBO Laboratory Management
 Course: Research Leadership
 for Group Leaders** |
[http://lab-management.
 embo.org/dates#group-leaders](http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders)

5.12.–7.12.2017 Leimen
**EMBO Laboratory Management
 Course: Research Leadership
 for Postdocs** |
[http://lab-management.embo.org/
 dates#postdocs](http://lab-management.embo.org/dates#postdocs)

11.12.–14.12.2017 Leimen
**EMBO Laboratory Management
 Course: Research Leadership
 for Group Leaders** |
[http://lab-management.
 embo.org/dates#group-leaders](http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders)

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungsveranstaltungen etc. finden Sie auf unserer Homepage unter dem Stichwort „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen, Schulungs- bzw. Kurslisten oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Kurse veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Merzhauser Straße 177, 79100 Freiburg
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

Vorträge, Seminare, Kolloquien

AACHEN

Dienstag, 28. November
17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Physiologie, Bibliothek, 6. OG, neben D4, Raum 28, K.-H. Schäfer, Kaiserslautern: **News from the Gut – The enteric nervous system in health and disease**

Dienstag, 5. Dezember
17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Physiologie, Bibliothek, 6. OG, neben D4, Raum 28, B. Ganse, Aachen: **Physiology of space adaptation back pain**

Dienstag, 12. Dezember
17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Physiologie, Bibliothek, 6. OG, neben D4, R 28, N. Decher, Marburg: **The VAMP-associated protein VAPB is required for cardiac and neuronal pacemaker channel function**

BASEL

Mittwoch, 15. November
11:45 Uhr, Seminar, Unispital, Klinikum 2, Petersgraben 4, 2. OG, DIM-Konferenzraum, C. F. Deacon, Basel: **GLP-1, DPP-4 and type 2 diabetes: How much do we really understand the action of DPP-4 inhibitors?**

17:00 Uhr, Seminar, Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1, H. Heerklotz, Freiburg: **Trying to understand the mode of action of thermoresponsive liposomes**

Freitag, 17. November
12:15 Uhr, Seminar, Biozentrum, Klingelbergstr. 70, SR 103, M. Diepenbruck: **Epithelial-mesenchymal transition and metastasis**

18:15 Uhr, Vortrag, Naturhistorisches Museum, Augustinergasse 2, Aula, G. Leibundgut, Basel: **Atherosklerose – eine Autoimmunerkrankung?**

Dienstag, 21. November
12:30 Uhr, Seminar, ZLF, Hebelstr. 20, 2. OG, SR, R. Rad, München: **CRISPR- and transposon-based approaches for high-throughput functional cancer genomics in mice**

Dienstag, 21. November
15:15 Uhr, Seminar, Biozentrum/Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50-70, BZ 104, F. Cardarelli, Pisa: **A journey within cells, one molecule at a time: From FRAP to spatio-temporal correlation spectroscopy**

Donnerstag, 23. November
11:00 Uhr, Seminar, Biozentrum/Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50-70, BZ 103, P. Westermark, Dummerstorf: **Differential rhythmicity: Age-related changes in the diurnal transcriptomes of mouse liver and kidney**

Dienstag, 28. November
12:30 Uhr, Seminar, ZLF, Hebelstr. 20, 2. OG, SR, A. Obenauf, Wien: **Towards rational combination therapies: Dissecting mechanisms of metastasis and therapy resistance**

15:15 Uhr, Seminar, Biozentrum/Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50-70, BZ 310, P. Dittrich, Zürich: **Microfluidic approaches for single-cell analysis and membrane studies**

17:15 Uhr, Seminar, Unispital, Klinikum 2, Petersgraben 4, 2. OG, DIM-Konferenzraum, K. Scherer-Hofmeier, Basel: **Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)**

Mittwoch, 29. November
10:45 Uhr, Seminar, UKBB, Spitalstr. 33, 2. OG, Aula, P. Weber, Basel: **Neurobiologie – Autismus und ADHS**

16:00 Uhr, Seminar, ZLF, Hebelstr. 20, 2. OG, SR, N. Thomä: **Hijacking the ubiquitin ligase system for a good cause**

17:00 Uhr, Seminar, Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1, S. Borgwardt, Basel: **Acute effects of LSD on brain activity and connectivity**

Freitag, 1. Dezember
12:15 Uhr, Seminar, Biozentr., Klingelbergstr. 70, SR 103, J. P. Schindler: **Regulation of skeletal muscle metabolism by transcriptional coregulators**

Montag, 4. Dezember
16:00 Uhr, Seminar, Bio-/Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50-70, KLB61, Level 13, T. Baubec, Zürich: **Regulation of *de novo* DNA methylation**

Dienstag, 5. Dezember
15:15 Uhr, Seminar, Biozentrum/Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50-70, BZ 310, O. Guillaume-Gentil, Zürich: **Live cell biopsy: An innovative approach for single-cell analysis**

Mittwoch, 6. Dezember
17:00 Uhr, Seminar, PZ, Klingelbergstr. 50, HS 1, D. Barron, Lausanne: **The quest for bioactive molecules in food**

Freitag, 8. Dezember
12:15 Uhr, Seminar, Biozentrum, Klingelbergstr. 70, SR 103, K. Tan, Basel: **Basal ganglia cell-type specificity and role in locomotion**

Dienstag, 12. Dezember
12:15 Uhr, Seminar, Bio-/Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50-70, BZ 411, J. Rubinstein, Toronto: **Electron cryomicroscopy of rotary ATPases**

15:15 Uhr, Seminar, Bio-/Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50-70, BZ 310, O. Medalia, Zürich: **Cellular and molecular structural biology by cryo-EM**

17:15 Uhr, Seminar, Unispital, Klinikum 2, Petersgraben 4, 2. OG, DIM-Konferenzraum, P. Keller, Zürich: **Update Mykobakterien**

Mittwoch, 13. Dezember
17:00 Uhr, Seminar, Pharmazentr., Klingelbergstr. 50, HS 1, C. Heinis, Lausanne: **Phage display selection of bicyclic peptides for therapeutic application**

Freitag, 15. Dezember
12:15 Uhr, Seminar, Biozentrum, Klingelbergstr. 70, SR 103, C. Kohler: **An indirect gene therapy approach for autosomal dominant optic atrophy**

BERLIN

Mittwoch, 15. November
9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Axon 2, Robert-Rössle-Str. 10, G. Stoecklin, Heidelberg: **Control of specific and global mRNA turnover**

Donnerstag, 16. November
10:30 Uhr, Seminar, MPI f. Infektionsbiologie, Charitéplatz 1, SR 1+2, P. Martin, Bristol: **Live imaging of inflammation in wound healing and cancer**

Dienstag, 21. November
9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2, P. Bacher, Berlin: **Systemic modulation of human antifungal Th17 responses by *Candida albicans* via cross-reactive T cells**

Dienstag, 28. November
9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2, A. Rakhymzhan, Berlin: **Kinematic and functional application of intravital two-photon microscopy**

Mittwoch, 29. November
9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Axon 2, Robert-Rössle-Str. 10, F. Heyd, Berlin: **Body temperature cycles control alternative splicing in mammals: mechanism and functional implications**

Dienstag, 5. Dezember
9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2, A. Pelz, Berlin: **Antigen-specific depletion of plasma cells in myasthenia gravis**

Mittwoch, 6. Dezember
9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Dendrit 2+3, Robert-Rössle-Str. 10, E. Schumann, Frankfurt: **Neuronal transcriptomes and proteomes**

Freitag, 8. Dezember
12:30 Uhr, Kolloquium, FU, Biochemie, Thielallee 63, Lise-Meitner-HS, S. Hedtrich, Berlin: **Intercellular crosstalk between adipocytes and connective tissue**

Dienstag, 12. Dezember
9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2, C. Neumann, Berlin: **Foxp3+ regulatory T cell-mediated control of intestinal immune homeostasis is dependent on the transcription factor c-Maf**

Mittwoch, 13. Dezember
9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Axon 2, Robert-Rössle-Str. 10, S. Hüttelmaier, Halle: **GF2 mRNA binding proteins in cancer and diabetes**



Nanoporen-Sequenzierer, die mehrere Giga-basen Sequenzdaten produzieren und Genauigkeiten von neunzig Prozent erreichen, sind mittlerweile zu ernsthaften Herausforderern etablierter Hochdurchsatz-NGS-Systeme geworden. Dank langer Leseweiten, direkter Detektion methylierter DNA sowie schneller Protokolle für die Herstellung von Sequenzier-Bibliotheken, eröffnen sie neue Möglichkeiten für die Genetik. Wie die Nanoporen-Sequenzierung funktioniert und wie die gewonnenen Sequenzdaten ausgewertet werden, erklärt **Alexander Dilthey** am **22. November** in **Düsseldorf**.

BERN

Donnerstag, 23. November
12:00 Uhr, Seminar, Inst. f. Anatomie, SR A263, **U. Lorenz**, Lausanne:
Observing nanoscale dynamics by time-resolved electron microscopy

Dienstag, 28. November
12:15 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie, SR INO-F 703, **D. Fiedler**, Berlin:
Elucidating inositol pyrophosphate function with chemical tools

Mittwoch, 29. November
12:15 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie, SR INO-F 703, **P. Latzin**, Bern:
BILD-cohort: A longitudinal birth cohort focusing on the development of airways and allergies

BONN

Donnerstag, 14. Dezember
17:00 Uhr, Kolloquium, HS Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Von-Liebig-Str. 20, **T. Do/ M. Witzler**, Bonn:
Lignin-depolymerisation via UV photolysis/Functional polysaccharide hydrogels and hydrogel hybrid materials for tissue engineering

BRAUNSCHWEIG

Donnerstag, 16. November
17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Spielmannstr. 7, R 046, **J. Faix**, Hannover:
Dissection of cellular and parasitic actin assembly factors

Montag, 20. November
17:15 Uhr, Kolloquium, Chemiezent., Hagenring 30, HS HR 30.1, **U. Diederichsen**, Götting.:
Membranfusion vermittelt durch SNARE-Protein-Mimetika

Donnerstag, 23. November
17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Spielmannstr. 7, R 046, **A. Hejnol**, Bergen:
An era of skin-brains? Evolution of the patterning of nerve cords

Donnerstag, 30. November
17:00 Uhr, Sem., Biozent., Spielmannstr. 7, R 046, **C. Geiss**, Jena:
Autoantibody-associated diseases of the CNS

Donnerstag, 7. Dezember
17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Spielmannstr. 7, R 046, **F. Pessler**, Hannover:
Cerebrospinal fluid metabolites as biomarkers for neuroinfections

DRESDEN

Montag, 27. November
11:00 Uhr, Vortrag, MPI-CBG, Pfotenhauerstr. 108, Auditorium, **M. Hof**, Prag:
Does ganglioside GM1 promote neurodegeneration or does it act neuroprotectively? Molecular insights from single molecule fluorescence

DÜSSELDORF

Mittwoch, 22. November
17:30 Uhr, Seminar, Med. Mikrobiologie, Geb. 22.21, Ebene U1, SR, **A. Dilthey**, Düsseldorf:
Nanopore sequencing in human and microbial genetics

ERLANGEN

Dienstag, 28. November
17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiol. Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, **A. Triantafyllou**, Freiburg:
DNA damage signals instruct macrophage differentiation in granulomatous diseases

Dienstag, 5. Dezember
17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, **S. Jung**, Rehovot:
Macrophage strategies in gut and brain

Dienstag, 12. Dezember
17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, **A. Mellor**, Newcastle:
Exploiting DNA as an immune adjuvant to treat cancer & autoimmune syndromes

FRANKFURT

Donnerstag, 30. November
11:00 Uhr, Seminar, MPI BP, Max-von-Laue-Str. 3, L. **Passmore**, Cambridge:
The end of the message: Structural and functional insights into the cellular machinery that adds poly(A) tails onto mRNAs

Dienstag, 5. Dezember
17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Molekulare Biowissenschaften, Biozentrum, Campus Riedberg, Raum NU 260/3.13, **H. G. Sahl**, Bonn:
The cell envelope as target for new antibiotics

FREIBURG

Mittwoch, 15. November
13:00 Uhr, Seminar, MPI-IE, Stübweg 51, **D. Jarosz**, Stanford:
Deciphering the biochemical basis of phenotypic change

Donnerstag, 23. November
13:00 Uhr, Kolloquium, MPI-IE, Stübweg 51, HS, **P. Martin**, Bristol:
Studying inflammation in wound healing and cancer

Donnerstag, 30. November
13:00 Uhr, Seminar, MPI-IE, Stübweg 51, **T. Baubec**, Zürich:
Regulation of de novo DNA methylation

Dienstag, 5. Dezember
13:00 Uhr, Kolloquium, MPI-IE, Stübweg 51, HS, **J. O'Shea**, Bethesda:
Genomic views of lymphocyte differentiation and activation

Mittwoch, 6. Dezember
11:00 Uhr, Vortrag, MPI-IE, Stübweg 51, HS, **N. Cabezas-Wallscheid**, Freiburg:
Vitamine und Stammzellen. Der Einfluss von Vitamin A auf unsere Blutstammzellen

Mittwoch, 13. Dezember
17:15 Uhr, Seminar, ZBMZ, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, GSR 01 006, **A. Kuhn**:
Membrane protein insertion by the universally conserved YidC insertase

GIESSEN

Donnerstag, 23. November
16:00 Uhr, Vortrag, Inst. f. Anatomie und Zellbiologie, Aulweg 123, KHS, **J. Strotmann**, Hohenheim:
The OR37 subfamily – Unique odorant receptors involved in social communication

Donnerstag, 7. Dezember
16:00 Uhr, Seminar, Inst. f. Anatomie und Zellbiologie, Aulweg 123, KHS, **S. Hake**, Gießen:
Histones – How much variation do we need?

GÖTTINGEN

Donnerstag, 16. November
16:15 Uhr, Seminar, Deutsches Primatenzentrum, Kellnerweg 4, **D. Šmajs**, Prag:
Genomics of uncultivable pathogenic treponemes

17:15 Uhr, Seminar, Schwann-Schleiden-Forschungszentrum 1.101, **J. Gershenzon**:
Tree texts – How poplar uses volatiles to communicate with friends and enemies

Samstag, 18. November
11:00 Uhr, Seminar, Deutsches Primatenzentrum, Kellnerweg 4, Hörsaal im MFG, **L. Gavedoni**, Texas:
The search for novel therapies in the SIV animal model

Dienstag, 21. November
11:00 Uhr, Seminar, MPI BPC, Faßberg, AI Geb., GSR, **S. W. Grill**, Dresden:
Control of mechanochemical self-organization during cell polarization

17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06, **A. Goemann**, Gießen:
Comparative genomics

Mittwoch, 22. November
16:15 Uhr, Kolloquium, Hygiene-Inst., Kreuzberggring 57, Forum, **B. Duim**, Utrecht:
Two faces of *Campylobacter fetus*: infections in humans and a veterinary problem

Dienstag, 28. November

17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06, J. Wendland, Brüssel: **Pathogens and predators: Comparative genomics of special yeasts**

Mittwoch, 6. Dezember

13:30 Uhr, Seminar, MPI BPC, Faßberg, Al Geb., GSR, V. Dötsch, Frankfurt: **The function of the transcription factor p63 as a quality control factor in oocytes**

Donnerstag, 7. Dezember

13:00 Uhr, Seminar, MPI BPC, Faßberg, Tower IV, 2. OG, SR, J. Ahninger, Cambridge: **Genome architecture and transcription regulation in *C. elegans***

Dienstag, 12. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06, R. Hengge, Berlin: **Building a morphologically complex bacterial biofilm: Spatial heterogeneity of transcriptional control and c-di-GMP signaling in *E. coli* macro-colony biofilms**

Mittwoch, 13. Dezember

16:15 Uhr, Kolloquium, Hygiene-Inst., Kreuzberggring 57, Forum, C. Lück, Dresden: **Legionella-Update: Diagnostische, hygienische und infektiologische Aspekte**

GREIFSWALD**Donnerstag, 7. Dezember**

17:15 Uhr, Kolloquium, Universität, Friedrich-Ludwig-Jahn-Str.15a, Hörsaal Ost, T. Fuchs, Jena: **Metabolic niche occupation by enteropathogens**

Donnerstag, 14. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, Universität, Friedr.-Ludwig-Jahn-Str.15a, HS Ost, S. Halbedel, Berlin: **A class of conserved proteins coordinates steps prior and subsequent to bacterial cell division**

HANNOVER**Mittwoch, 15. November**

16:15 Uhr, Seminar, TiHo, Inst. f. Pharmakologie, Toxikologie & Pharmazie, Bünteweg 17, EG, SR, H. Haller, Hannover: **Molekulare Mechanismen v. Nierenerkrankungen & neue Entwicklungen in der therapeutischen Strategie**

Donnerstag, 23. November

16:15 Uhr, Kolloquium, TiHo, Physiologisches Inst., Bischofsholer Damm 15, 2. OG, SR, F. Felmy, Hannover: **Developmental plasticity of a binocular coincidence detector neuron**

Montag, 27. November

16:15 Uhr, Kolloquium, ITZ, Bünteweg 17p, HS, S. Mundstock, Porto Alegre: **The hyperspectral imaging tool for sexing of Tephritidae pupae as a basis of ecofriendly pest control by sterile insect technique**

17:00 Uhr, Seminar, MHH, Carl-Neuberg-

Str. 1, Geb. K5, Ebene 02, Knoten D, SR 30, M. Brink, Basel: **Impact of mTORC1 and mTORC2 on cardiac hypertrophy and heart failure**

Dienstag, 5. Dezember

16:15 Uhr, Kolloquium, MHH, Inst. f. Versuchstierkunde, Carl-Neuberg-Str. 1, HS Q (J6), G. Mazzuoli-Weber, Hannover: **Neuro-Gastroenterologie: Bauchhirn-Imaging**

Montag, 11. Dezember

16:15 Uhr, Kolloquium, ITZ, Bünteweg 17d, SR, R. DeSalle, New York: **The future of molecular science**

HEIDELBERG**Mittwoch, 15. November**

11:00 Uhr, Seminar, ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001, E. Levy, Rehovot: **Proteins evolve on the edge of supramolecular self-assembly**

Donnerstag, 16. November

16:00 Uhr, Kolloquium, ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001, P. Cramer, Göttingen: **Transcription of the genome: From molecular movies to regulatory systems**

Mittwoch, 22. November

13:00 Uhr, Seminar, IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2, C. Lington, Glasgow: **Fibroblast growth factor signalling: Cause or consequence of axonal loss in multiple sclerosis?**

Donnerstag, 23. November

15:00 Uhr, Seminar, EMBL, Meyerhofstr. 1, Large Operon, H. This, Paris: **Molecular gastronomy: Questions of scientific strategy and applications**

Mittwoch, 29. November

16:30 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Humangenetik, Im Neuenheimer Feld 366, 4. OG, R 413, A. Moretti, München: **Pluripotent stem cells in cardiovascular medicine**

Donnerstag, 30. November

16:00 Uhr, Kolloquium, ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001, R. Pasqualini / W. Arap, Albuquerque: **Phage display as a tool for tissue targeting and molecular imaging in translational medicine**

Montag, 4. Dezember

15:00 Uhr, Seminar, EMBL, Meyerhofstr. 1, The Operon, M. Abrahams: **Improbable research and the Ig Nobel Prizes**

Mittwoch, 6. Dezember

13:00 Uhr, Seminar, IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2, E. d'Este, Göttingen: **Nanoscale organization of the subcortical cytoskeleton in the nervous system**

Freitag, 8. Dezember

10:00 Uhr, Kolloquium, DKFZ, Im Neuenheimer Feld 280, Hauptgebäude, 3. OG, SR H2.03.068, I. S. Gilmore, Teddington: **Towards super-resolution metabolic imaging using secondary ion mass spectrometry**

Donnerstag, 14. Dezember

16:00 Uhr, Kolloquium, ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001, J. Krause, Jena: **Genome of the Black Death: The genetic history of the *Yersinia pestis***

INNSBRUCK**Mittwoch, 6. Dezember**

17:00 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Botanik, Sternwartestr. 15, HS A, A. Fleischmann, München: **Evolution of carnivory in angiosperms**

Dienstag, 12. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, Victor-Franz-Hess Haus, Technikerstr. 25, HS C, C. Haselwandter: **Physical mechanisms of membrane protein organization and collective function**

JENA**Donnerstag, 16. November**

11:30 Uhr, Seminar, MPI CE, Hans-Knöll-Str. 8, Schleiden/Stahl R., S. Giessner, Rotterdam: **Diversity, discrimination, and respect at work**

Dienstag, 21. November

17:00 Uhr, Kolloquium, Leibniz-Inst. f. Naturstoff-Forsch. & Infektionsbiologie, HKI, Beutenbergstr. 11a, HS, A. Diefenbach, Berlin: **How the microbiota instructs the epigenetic and metabolic groundstate of the immune system**

Donnerstag, 30. November

11:30 Uhr, Seminar, MPI CE, Hans-Knöll-Str. 8, Schleiden/Stahl R., T. Romeis, Berlin: **Function of CDPKs in systemic defence signalling upon microbial and herbivore attack**

KAISERSLAUTERN**Montag, 20. November**

17:15 Uhr, Kolloquium, Biologie, Geb. 42, HS 110, G. Borner, Martinsried: **Dynamic mapping of protein subcellular localization through quantitative proteomics**

Montag, 4. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, Biologie, Geb. 42, HS 110, B. Luke, Mainz: **Keeping telomeric R-loops in the right place at the right time regulates the rate of replicative senescence**

KARLSRUHE**Montag, 20. November**

17:30 Uhr, Kolloquium, KIT, Fritz-Haber-Weg 2-6, Criegee-HS, F. Hillmann, Jena: **Human pathogenic fungi escape and defend against predatory amoeba – an environmental training ground for virulence factors?**

Montag, 27. November

17:30 Uhr, Kolloquium, KIT, Fritz-Haber-Weg 2-6, Criegee-HS, L. Angenent, Tübingen: **From C1 to C8 with syngas fermentation and microbial chain elongation**

Montag, 4. Dezember

17:30 Uhr, Kolloquium, KIT, Fritz-Haber-Weg 2-6, Criegee-HS, B. Hohn, Basel: **Life as a scientist: Ideas, research, results, conclusions**

KASSEL

Donnerstag, 16. November

17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, SR 3139, N. Wagner, Göttingen: **Weeping willows, weeping scientists – Disentangling ancient polyploidisation, hybridisation and reticulate evolution in genus *Salix***

Donnerstag, 23. November

17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, HS 100, R. Möller, Köln: **What do we learn from microbiological space experiments**

Donnerstag, 30. November

17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, SR 3139, B. Morgan, Kaiserslautern: **The age of en-light-enment: Dissecting redox biology with fluorescent protein sensors**

Donnerstag, 14. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, SR 3139, E. J. Kennedy, Athens: **Targeting kinase regulation with constrained peptides**

KIEL

Mittwoch, 15. November

16:30 Uhr, Seminar, Rechtsmedizin, Arnold-Heller-Str.12, Eingang Hospitalstr, HS, U. Siebert, Hannover: **Ursachen für das Fasanensterben**

Dienstag, 21. November

17:45 Uhr, Seminar, SFB877, Biochemisches Institut, Otto-Hahn-Platz 9, SR Neubau, G. Hansson, Göteborg: **Proteolytic processing of the intestinal MUC2 mucin and importance for first and second defense lines protecting from colitis**

Mittwoch, 29. November

16:30 Uhr, Seminar, Rechtsmedizin, Arnold-Heller-Str.12, Eingang Hospitalstr, HS, G. Eisenbrand, Kaiserslautern: **Risikobewertung Prozess-bedingter Lebensmittelkontaminanten**

Mittwoch, 6. Dezember

16:30 Uhr, Seminar, Rechtsmedizin, Arnold-Heller-Str.12, Eingang Hospitalstr, HS, D. Appel, Kiel: **Ergebnisse eines Muschelmonitorings – welche Risiken gehen von versenkter Munition im Meer aus?**

Mittwoch, 13. Dezember

16:30 Uhr, Seminar, Rechtsmedizin, Arnold-Heller-Str.12, Eingang Hospitalstr, HS, K. P. Ebke, Homberg: **Die Risikoabschätzung von Pflanzenschutzmitteln in der Praxis: Vom Einzeltest bis zu Freiland-Modellökosystemen**

KÖLN

Donnerstag, 16. November

9:00 Uhr, Seminar, MPI PZ, Carl-von-Linne-Weg 10, SR II, B. Kracher: **Introduction to RNA-seq data analysis and ChIP-seq data analysis**

16:00 Uhr, Seminar, Biocenter (304), Zülpicherstr. 47b, 0.024, T. Astor:

German Federation for Biological Data – Supporting researchers throughout the data life cycle

Donnerstag, 23. November

16:00 Uhr, Seminar, CMMC, Geb. 66, Robert-Koch-Str. 21, SR, H. Omran, Münster: **Molecular defects in motile ciliopathies**

Montag, 4. Dezember

16:00 Uhr, Seminar, CMMC, Geb. 66, Robert-Koch-Str. 21, SR, J. Göbel: **Perivascular remodeling of astrocytic ER and mitochondrial networks following brain injury**

LANGEN

Dienstag, 21. November

14:15 Uhr, Kolloquium, PEI, Bundesinst. f. Impfstoffe & biomed. Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, HS, B. Mühlbauer, Bremen: **Adaptive Zulassung und “Real World Data” – eine Gefahr für Patienten?**



Schon seit Jahren wissen Zellbiologen, dass sich Veränderungen im Zellmetabolismus auf die Konzentration redoxaktiver Spezies, wie zum Beispiel Superoxid oder Wasserstoffperoxid, auswirken. Umgekehrt spielen letztere aber auch eine wichtige Rolle bei der Kontrolle und Regulation des Metabolismus. Der genaue Mechanismus des Zusammenspiels zwischen redoxaktiven Spezies und Zellmetabolismus wie auch die Folgen für zelluläre Prozesse sind jedoch unklar. Wie Forscher mithilfe von Hefezellen Licht ins Dunkel dieser gegenseitigen Abhängigkeit bringen wollen, erläutert **Bruce Morgan** am **30. November** in Kassel.

Montag, 20. November

16:00 Uhr, Seminar, CMMC, Geb. 66, Robert-Koch-Str. 21, SR, J. Neumann: **Transcription factor activity across cancer lineages**

Mittwoch, 22. November

12:00 Uhr, Seminar, CECAD, Joseph-Stelzmann-Str. 26, EG, HS, A. Trifunovic, Köln: **Mitochondrial genetics and gene expression**

15:00 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Biochemie, Zülpicherstr. 47, Raum 170, A. Sinz, Halle: **The advancement of cross-linking/mass spectrometry for studying protein structures and protein-protein interactions**

LEIPZIG

Dienstag, 28. November

17:00 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Biochemie, Brüderstr. 34, Beckmann-HS, R. Knorr, Potsdam-Golm: **Intracellular organisation of cells under revision: The impact of liquid droplets on lipid membranes**

Dienstag, 12. Dezember

17:00 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Biochemie, Brüderstr. 34, Beckmann-HS, T. Groth, Halle: **Biomimetic surfaces and 3D systems based on glycosaminoglycans for programming cell behavior**

MARBURG

Montag, 27. November

18:15 Uhr, Vortrag, Inst. f. Pharmazeutische Chemie, Marbacher Weg 6, KHS, D. Heider, Marburg: **Big data for medical diagnostics**

Montag, 4. Dezember

13:15 Uhr, Seminar, SFB 987, MPI TM, Karl-von-Frisch-Str. 10, HS, D. Wagner / A. Magalon, Potsdam / Marseille: **Microbial life in extreme environments – From the Earth's surface to the deep biosphere / The how and why of cellular organization of electron transport chains in bacteria**

Dienstag, 5. Dezember

17:00 Uhr, Seminar, Klinikum Lahnberge, HS I, J. Hinkelbein, Köln: **Notfallmedizin: Aktuelles aus der Forschung für die Klinik / Präklinik**

MÜNCHEN

Donnerstag, 16. November

11:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, SR N 02.017, N. Landsberger, Mailand: **Exploiting (novel) transgenic mice to understand MeCP2 functions and its involvement in Rett syndrome**

12:15 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, SR N 01.017, B. Salomon, Paris: **Role of immune metabolism in Treg biology and function**

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., GHS, S. Lichtenthaler, München: **Proteolysis in health and disease**

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12, M. Pauly, Düsseldorf: **Synthetic biology of plant cell wall polysaccharides**

Freitag, 17. November

9:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, SR N 02.017, A. Fröhlich: **Advanced FACS methods**

Montag, 20. November

13:15 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, R. Kopito, Stanford/USA: **The ubiquitin-proteasome system in cytoplasmic protein aggregation**

Montag, 20. November

14:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, A. Hyman, Dresden: **Aberrant phase separation and disease**

14:45 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, M. Hipp, Martinsried: **Amyloidogenic proteins and the endoplasmic reticulum**

16:45 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, D. Edbauer, München: **Repeat associated non-ATG translation triggers ALS and FTD in C9orf72 mutation carriers**

17:30 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, R. F. Busnadiego, Martinsried: **Unravelling the structure of toxic protein aggregates *in situ***

Dienstag, 21. November

9:30 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, M. Meyer-Lühmann, Freiburg: **The impact of Ab seeding on neurons**

10:15 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, I. Dudanova, Martinsried: **Cortical circuit alterations in Huntington's disease mice**

11:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, S. Radford, Leeds: **The importance of protein-protein interactions in amyloid disease**

11:45 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, J. Bader, Martinsried: **Proteomics in neurodegeneration**

13:30 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, C. Haass, München: **Microglia in neurodegeneration – From molecular mechanisms to human patients**

14:15 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., KHS, D. Cleveland, La Jolla: **Gene silencing therapy for diseases of protein misfolding in the nervous system**

Dienstag, 21. November

17:00 Uhr, Seminar, Biocenter, Small Auditorium B01.027, O. Heidenreich, Newcastle: **Transcriptional programmes of leukaemic fusion genes: From “omics” to drugs**

17:15 Uhr, Kolloquium, LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2, KHS 1, M. Gomes de Pinho, Lissabon: **Coordination of cell division and peptidoglycan synthesis in *Staphylococcus aureus***

Mittwoch, 22. November

11:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., HS, K. Tachibana-Konwalski, Wien: **How the genome is reorganized during zygotic reprogramming to totipotency**

17:00 Uhr, Seminar, Biocenter, G00.001, I. Hellmann, München: **The challenges of single cell RNA-seq analysis**

17:15 Uhr, Kolloquium, Campus Martinsried, BMC, KHS, N02.040, C. Reis e Sousa, London: **Regulation of immunity by infection & tissue damage**

Donnerstag, 23. November

11:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, SR N02.017, S. Stricker, München: **Editing fate changing marks**

12:15 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, SR N 01.017, F. Meissner, Martinsried: **Decoding intercellular immune signaling networks by quantitative proteomics**

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., GHS, R. Böttcher, München: **Genetic analysis of integrin signaling in mice**

Mittwoch, 22. November

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12, A. P. Mähönen, Helsinki: **Origin and growth dynamics of the *Arabidopsis* root cambium**

Freitag, 24. November

9:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, SR N02.017, M. Vanetti: **CRISPR-Cas**

Dienstag, 28. November

17:30 Uhr, Vortrag Anatomische Anstalt, LSt II, Pettenkoferstr. 11, S. Caspers, Düsseldorf: **Connectivity architecture in the human brain across scales and aging**

Donnerstag, 30. November

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., 1. OG, KHS, F. Herzog, München: **Insights into the kinetochore architecture and its role in cell cycle regulation**

Montag, 4. Dezember

18:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, GHS B00.019, H. Monyer, Heidelberg: **The long and short of inhibition in the postnatal brain**

Dienstag, 5. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2, KHS 1, T. Rudel, Würzburg: **Life inside cells: Subversion strategies of pathogenic *Chlamydia***

19:00 Uhr, Vortrag, Campus Martinsried, MPI, T-Geb., GHS, T. Brocker: **Einblicke in die Immunabwehr**

Donnerstag, 7. Dezember

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., GHS, M. Mann, München: **Proteomics applied to cell signaling and translational research**

Donnerstag, 7. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12, Y. Stahl, Düsseldorf: **Shedding light into the dark: Plant stem cell signaling studied by advanced fluorescence techniques**

Donnerstag, 14. Dezember

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPI f. Biochemie, T-Geb., GHS, S. Braun, München: **Heterochromatin — How to keep it silent**

MÜNSTER**Donnerstag, 16. November**

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, M. Stöltzing: **Evaluation of ET receptor expression during atherosclerotic plaque formation**

Dienstag, 21. November

17:00 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Biochemie, Wilhelm-Klemm-Str. 2, HS 01, K. Lang, München: **Expanding the genetic code – Chemistry in living systems**

Donnerstag, 23. November

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, C. Kug: **3D chromatin architecture during zygotic genome activation**

Donnerstag, 30. November

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, A. Singh: **A dynamic force balance defines cell shape during development**

Donnerstag, 7. Dezember

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, T. Würthwein: **Polarization-resolved coherent Raman spectroscopy**

16:15 Uhr, Vortrag, Inst. f. Med. Mikrobiologie, Domagkstr. 10, HS, D. Mazel, Paris: **Integrins, antibiotics, SOS response and horizontal gene transfer: intimate connections**

Donnerstag, 14. Dezember

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, M. Krahn: **Cell polarity in health and disease**

Kommt zum Science Slam!

15. November: Köln
6. Dezember: Berlin
13. Dezember: Hamburg

Mehr Infos unter
www.scienceslam.de



OLDENBURG

Dienstag, 21. November

17:00 Uhr, Kolloquium, IBU, R W4 1-162, S. Bouwhuis: **Animal innovation, social learning and the extended evolutionary synthesis**

POTSDAM

Mittwoch, 22. November

14:00 Uhr, Seminar, Golm, MPI f. Pflanzenphysiologie, Am Mühlenberg 1, Zentralgeb., SR, K. Forchhammer, Tübingen: **Prepared for awakening: The resuscitation program of a dormant cyanobacterium**

Montag, 4. Dezember

14:00 Uhr, Kolloquium, Golm, MPI f. Pflanzenphysiologie, Am Mühlenberg 1, Zentralgeb., SR, E. Haswell, St. Louis: **Stretching the imagination: Mechanosensitive channels in plants**

Donnerstag, 14. Dezember

13:00 Uhr, Kolloquium, DIfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzzentrum, M. Lohse, Berlin: **Receptor signaling in space and time**

REGENSBURG

Dienstag, 21. November

17:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, J. Buchner, München: **Molecular Chaperones – the cellular machines of protein folding**

Donnerstag, 23. November

14:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, S. N. Rosa, Potsdam: **A crowded one-lane two-way street: How to regulate the genetic information in space and time?**

Donnerstag, 30. November

14:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, G. Jürgens, Tübingen: **Membrane traffic and fusion in cytokinesis – An evolutionary perspective**

Dienstag, 5. Dezember

17:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, C. Jogler, Nijmegen: **On planctomycetes – Ecology, cell biology and biotechnological applications**

Donnerstag, 7. Dezember

14:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, M. Pilhofer, Zürich: **Structure and function of bacterial contractile injection machines revealed by electron cryo-tomography**

Dienstag, 12. Dezember

17:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, A. Henras: **Connections between Pol I transcription and the early assembly and maturation of nascent pre-60S particles in yeast**

Donnerstag, 14. Dezember

14:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, C. Carles, Grenoble: **Chromatin dynamics at the onset of plant developmental programs**

SALZBURG

Donnerstag, 16. November

12:30 Uhr, Billroth-Kolloquium, Universität, Billrothstr. 11, SR, S. Galler, Salzburg: **The power act of muscle**

TÜBINGEN

Mittwoch, 15. November

17:00 Uhr, Kolloquium, CRONA, Hoppe-Seyler-Str. 3, R B-04-221, H. Güvit, Istanbul: **Genetics of Alzheimer's Disease: An update**

Donnerstag, 16. November

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 766, IMIT, Biologie, Auf der Morgenstelle 28, HS 3N12, M. Mack, Mannheim: **FMN riboswitches control riboflavin biosynthesis and transport in bacteria and are targets for the antibiotic roseoflavin**

Montag, 20. November

17:00 Uhr, Kolloquium, IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, M. Schuldiner, Rehovot: **Making contact – Systematic exploration of contact sites between organelles**

Mittwoch, 22. November

17:00 Uhr, Kolloquium, CRONA, Hoppe-Seyler-Str. 3, R B-04-221, H. Wässle, Frankfurt: **Euthanasie und Hirnforschung: Die Ermordung von Geisteskranken in der NS-Zeit und Missbrauch der Opfer durch die Wissenschaft**

Montag, 27. November

17:00 Uhr, Kolloquium, IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, G. Natoli, Mailand: **Transcriptional and chromatin mediated control of macrophage function**

Donnerstag, 30. November

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 766, IMIT, Biologie, Auf der Morgenstelle 28, HS 3N12, T. Jin, Göteborg: **Molecular etiology of staphylococcal septic arthritis**

Montag, 4. Dezember

17:00 Uhr, Kolloquium, IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, C. Steegborn, Bayreuth: **Sirtuins as metabolic sensors in aging and disease – Functions, molecular mechanisms, and drug development**

Mittwoch, 6. Dezember

17:00 Uhr, Kolloquium, CRONA, Hoppe-Seyler-Str. 3, R B-04-221, S. Brandner, London: **Mouse models in neuro-oncology**

Donnerstag, 7. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 766, Med. Mikrobiologie, Elfriede-Aulhorn-Str. 6, SR, P. Garred, Kopenhagen: **The lectin pathway – The swiss army knife of innate immunity**

Montag, 11. Dezember

17:00 Uhr, Kolloquium, IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, J. Hall, Zürich: **Searching for new RNA functions using chemical tools**

Donnerstag, 14. Dezember

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 766, Biologie, Auf der Morgenstelle 28, HS N12, M. Galperin, Bethesda: **How a bacterium sees the world: Signal transduction systems in Bacteria and Archaea**

WIEN

Donnerstag, 16. November

11:00 Uhr, Seminar, IMBA/GMI, Bohr-Gasse 3, HS, J. Müller: **Mechanisms of the Polycomb/trithorax system for maintaining cell identity**

Dienstag, 21. November

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, E. van Nimwegen, Basel: **Gene expression noise, gene regulation, and genome evolution in *E. coli***

Dienstag, 28. November

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, M. Nordborg, Wien: **Epigenetic variation in *Arabidopsis***

Donnerstag, 30. November

11:00 Uhr, Seminar, IMP, Campus-Biocenter 1, HS, J. Walter: **At the intersection of vertebrate DNA replication and repair**

Donnerstag, 7. Dezember

15:00 Uhr, Vortrag, Vetmed, Geb. CA, 1. OG links, Festsaal-Erweiterung, R CA06B06, B. Sauer: **Rechtspopulismus und Geschlecht**

Dienstag, 12. Dezember

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, Ö. Carlborg, Uppsala: **Complex trait genetics beyond additivity**

Mittwoch, 13. Dezember

11:00 Uhr, Seminar, IMP, Campus-Biocenter 1, HS, F. Engert: **Neural circuits and behavior in larval zebrafish**

WÜRZBURG

Mittwoch, 15. November

19:30 Uhr, Vortrag, Marktbreit, Marktstr. 4, Rathausaall, V. Kozjak-Pavlovic: **Über Mitochondrien und Unsterblichkeit**

Dienstag, 21. November

17:00 Uhr, Kolloquium, IMIB, Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, R 01.002-004, D. Grün, Freiburg: **Revealing cell fate bias of multipotent hematopoietic progenitors with single-cell RNA-seq**

Montag, 27. November

16:15 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Virologie & Immunbiologie, Versbacher Str. 7, HS, C. Scheiermann, München: **Circadian rhythm in the immune system**

Dienstag, 28. November

17:00 Uhr, Kolloquium, IMIB, J.-Schneider-Str. 2, Geb. D15, R 01.002-004, K. Gerdes, Kopenhagen: **Activation of the bacterial stringent response**

20:00 Uhr, Vortrag, Estenfeld in der Mittelschule, Riemenschneiderstr. 26, F. Edenhofer: **Gesund und unsterblich durch Stammzellen? Hoffnung und Wirklichkeit in der Stammzellforschung**



Der Mythos von Unsterblichkeit und ewiger Jugend ist so alt wie die Menschheit, bleibt aber nur ein ferner Wunschtraum. Oder doch nicht? Neue Ergebnisse der Stammzellforschung zeigen, dass zumindest auf zellulärer Ebene eine offensichtlich uneingeschränkte Regeneration möglich ist. Im Mittelpunkt stehen dabei künstliche, durch Zell-Reprogrammierung erzeugte Stammzellen. Wie diese von dem japanischen Forscher Shinya Yamanaka entdeckten induzierten Stammzellen in Stammzellforschung und regenerativer Medizin eingesetzt werden, erklärt **Frank Edenhofer** am **28. November** in Würzburg.

Dienstag, 5. Dezember

17:00 Uhr, Kolloquium, IMIB, Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, R 01.002-004, **A. Koh**, Dallas: **Role of the gut microbiome in modulating host immune function in cancer and stem cell transplant patients**

Dienstag, 12. Dezember

17:00 Uhr, Kolloquium, IMIB, J.-Schneider-Str. 2, Geb. D15, R 01.002-004, **M. Basler**, Basel: **Structure, function and dynamics of type VI secretion systems**

ZÜRICH

Mittwoch, 15. November

18:15 Uhr, Kolloquium, ETH-Hauptgeb., Karl Schmid-Str. 4, HS K02 E-72a/b, **R. Beck**, Salford: **Pouch Fever: macroevolution and biogeography of marsupials and their fossil relatives**

Montag, 20. November

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Hirnforschung, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS 35F32, **J. Hackett**, Rom: **Genetic and epigenetic regulation of the mammalian life cycle**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage unter dem Stichwort „Termine“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ schicken. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Website ein. Die Veröffentlichung ist kostenlos. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen berücksichtigen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind.

» www.laborjournal.de

Montag, 20. November

16:15 Uhr, Kolloquium, Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS, **D. Fuster**, Bern: **Thiazide-induced glucose intolerance**

17:00 Uhr, Vortrag, UZZ, Rämistr. 71, Aula, KOL G-201, **R. Andorno**: **Moving from bioethics to biolaw – Advantages and risks**

Dienstag, 21. November

12:00 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Physiologisches Inst., Winterthurerstr. 190, R Y23 K52, **E. Olinger**, Zürich: **Modulation of uromodulin processing influences TAL activity**

12:15 Uhr, Seminar, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y03-G-85, **R. Snook**, Sheffield: **200 generations later – The phenotypic and genomic responses to experimental sexual selection**

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. mol. Lebenswissensch., Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32, **D. Choquet**, Bordeaux: **Linking AMPA receptor nanoscale dynamics and synaptic function**

17:15 Uhr, Seminar, Tierspital, Winterthurerstr. 260, GHS, TFA 00.44, **W. Maier**, Tübingen: **Die Zähne der Primaten: archaische und spezialisierte Eigenschaften**

Freitag, 24. November

16:00 Uhr, Kolloquium, INI, Winterthurerstr. 190, R Y35 F51, **M. Koessl**, Frankfurt: **Neuronal correlates of time and space perception in echolocating bats**

16:15 Uhr, Seminar, Pflanzen- & Mikrobiologie, Zollikerstr. 107, GHS, **S. E. Lindow**, Berkeley: **The many cell density-dependent behaviors of *Xylella fastidiosa*: Achieving disease control via pathogen confusion**

Montag, 27. November

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Hirnforschung, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS 35F32, **O. Brüstle**, Bonn: **Programming stem cells for neurological disease modeling**

16:15 Uhr, Kolloquium, Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS, **C. Y. Ewald**, Zürich: **Prolonged extracellular matrix homeostasis is essential for healthy aging**

Dienstag, 28. November

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Y17-H-05, **N. Sivakumar**: **Wireless optogenetics**

12:00 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Physiologisches Inst., Winterthurerstr. 190, R Y23 K52, **M. Thiersch**, Zürich: **High altitude and cancer**

12:15 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y03-G-85, **M. Paniw**: **Life-history traits and sensitivity of plants and animals to temporal autocorrelation**

Donnerstag, 30. November

17:00 Uhr, Seminar, Biochemie, Winterthurerstr. 190, R Y44H11, **L. Isa**, Zürich: **Active materials: Breaking the symmetry to introduce propulsion of microscale objects**

Freitag, 1. Dezember

16:00 Uhr, Kolloquium, INI, Winterthurerstr. 190, R Y35 F51, **J. Lecoq**, Seattle: **Large-scale calcium imaging and building standardized, opened brain observatories**

Montag, 4. Dezember

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Hirnforschung, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS 35F32, **M. Jucker**, Tübingen: **Proteopathic seeds in neurodegenerative diseases**

16:15 Uhr, Kolloquium, Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS, **F. Beuschlein**, Zürich: **Primary aldosteronism – From genes to clinical practice**

Dienstag, 5. Dezember

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Y17-H-05, **G. Alibetti**: **Spinal circuits transmitting itch – Elucidating the role of GRP interneurons**

Dienstag, 5. Dezember

12:00 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Physiologisches Inst., Winterthurerstr. 190, R Y23 K52, **D. Granjon**, Zürich: **Modeling of calcium and phosphate homeostasis: From research to eLearning**

Mittwoch, 6. Dezember

16:15 Uhr, Seminar, Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y42 G53, **O. Dutour**, Pessac: **How to explore plague epidemics of the past?**

17:30 Uhr, Seminar, Klinik f. Neuro-radiologie, Frauenklinikstr. 10, R Nord1, C 307, **P. Freund**, Zürich: **Tracking structural changes across the neuroaxis following spinal cord injury**

Freitag, 8. Dezember

16:00 Uhr, Kolloquium, INI, Winterthurerstr. 190, R Y35 F51, **J. Gjorgjieva**, Frankfurt: **Organizing principles in populations of sensory neurons**

16:15 Uhr, Seminar, Pflanzen- & Mikrobiologie, Zollikerstr. 107, GHS, **A. Hall**, Zürich: **Associations among resistance phenotypes in natural and clinical *E. coli***

Montag, 11. Dezember

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Hirnforschung, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS 35F32, **G. Knott**, Lausanne: **The structural plasticity of excitatory connections in the adult brain**

Dienstag, 12. Dezember


12:00 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Physiologisches Inst., Winterthurerstr. 190, R Y23 K52, **C. Le Foll**, Zürich: **Amylin acts as a neurogenesis and neurotrophic factor in the hypothalamus**

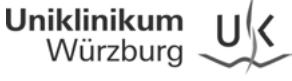
12:15 Uhr, Seminar, Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y03-G-85, **M. Schmid / A. Strandburg-Peshkin**: **Species' range shifts drive the evolution of spatial difference in phenotypic plasticity and environmental tolerance / Collective movement and communication in social mammals**

Freitag, 15. Dezember

16:00 Uhr, Kolloquium, INI, Winterthurerstr. 190, R Y35 F51, **T. Oertner**, Hamburg: **Imaging quantal information transmission at Schaffer collateral synapses**

Stellenanzeigen





Uniklinikum
Würzburg UK

Das endokrinologische Forschungslabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (AG Prof. Dr. Stefanie Hahner) sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine/n

➤ **Medizinisch-technische/n oder
Biologisch-technische/n Assistenten/
Assistentin - MTA bzw. BTA (w/m)
in Vollzeit**

Der Forschungsschwerpunkt unserer Arbeitsgruppe ist die Entwicklung neuer Radiotracer für die Diagnostik und Therapie adrenokortikaler Tumoren.

Ihr Aufgabengebiet umfasst u.a.:

- Zellkultur von Tumorzelllinien und molekularbiologische Versuche (PCR, Real-time etc.)
- Durchführung von immunhistochemischen Färbungen, Western Blots und ELISA
- Umgang mit radiomarkierten Tracersubstanzen
- Mithilfe bei tierexperimentellen Versuchen sowie bei der Koordination der Mausezucht (Genotypisierungsproben)
- Hormondiagnostische Methoden (ELISA, Kooperation Massenspektrometrie)

Voraussetzung für die Bewerbung ist:




- eine erfolgreich abgeschlossene Berufsausbildung als MTA/BTA
- strukturiertes, selbstständiges und sorgfältiges Arbeiten im Team sowie hohe Lernbereitschaft
- Erfahrung mit der Zellkultur
- eine sichere Handhabung radiomarkierter Substanzen
- Kenntnisse im Arbeiten mit Versuchstieren (Maus) und der FELASA Kurs B sind wünschenswert, jedoch nicht Voraussetzung

Wir bieten Ihnen die Möglichkeit, in einem freundlichen, interdisziplinären Laborbereich an einem sehr spannenden Forschungsprogramm aktiv mitzuwirken.

Die Vergütung erfolgt gemäß TV-L. Die Stelle ist zunächst auf 2 Jahre befristet, Teilzeitarbeit ist möglich. Schwerbehinderte Bewerberinnen und Bewerber werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Ihre Bewerbung senden Sie bitte, bevorzugt per E-Mail und zusammengefasst in einer PDF-Datei an Frau Dr. Britta Heinze E-Mail: Heinze_B@ukw.de. Für Fragen steht Ihnen Frau Dr. Heinze unter der Rufnummer 0931 201-39969 oder per E-mail gerne zur Verfügung.

➤ Universitätsklinikum Würzburg
Zentrum Innere Medizin (ZIM)
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie
Oberdürrbacher Straße 6 · 97080 Würzburg
www.medizin1.ukw.de

Mit über 6.200 Beschäftigten ist das Universitätsklinikum Würzburg der größte Arbeitgeber der Region.

Anzeigenschlusstermine Serviceteil

| | |
|---|-------------------|
| Ausgabe 12-2017 (erscheint am 08.12.2017): | 23.11.2017 |
| Ausgabe 1/2-2018 (erscheint am 05.02.2018): | 23.01.2018 |
| Ausgabe 3-2018 (erscheint am 05.03.2018): | 19.02.2018 |
| Ausgabe 4-2018 (erscheint am 03.04.2018): | 16.03.2018 |

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. In der Praxis wird es am einfachsten sein, Sie rufen uns an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



Das Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München widmet sich mit 1.161 Betten und rund 5.500 Mitarbeitern der Krankenversorgung, der Forschung und der Lehre. Jährlich profitieren rund 60.000 Patienten von der stationären und rund 240.000 Patienten von der ambulanten Betreuung. Das Klinikum ist ein Haus der Supra-Maximalversorgung, das das gesamte Spektrum moderner Medizin abdeckt. Seit 2003 ist das Klinikum rechts der Isar eine Anstalt des öffentlichen Rechts des Freistaats Bayern.

An der **Klinik und Poliklinik Innere Medizin 3**, Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie (Direktor: Prof. Dr. C. Peschel, Labor von PD Dr. med. Hendrik Poeck/ Dr. Tobias Haas) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München ist im Rahmen von Forschungsprojekten eine Stelle für

Technische/n Assistent/in (BTA/MTA/MTLA/CTA) (m/w)

Wir suchen:

- eine/n engagierte/n Mitarbeiter/in für eine junge zell- und molekularbiologische Arbeitsgruppe, die sich mit Stammzelltransplantation und Immuntherapien von Krebs beschäftigt

Aufgabengebiet:

- das Arbeitsspektrum wird die selbständige Durchführung von Experimenten, Labororganisation, Züchten von Mauslinien und das methodische Einlernen medizinischer Doktoranden umfassen
- die angewendeten Methoden umfassen Zellkultur, Molekularbiologie, Real time PCR, Westernblot, ELISA, FACS und das tierexperimentelle Arbeiten mit Mäusen (Genotypisierung, Tumormodelle, Stammzelltransplantationen, Gewinnung von Milz und Knochenmarkszellen)

Ihr Profil:

- wir freuen uns über motivierte Bewerber(innen) mit präziser Arbeitsweise und Organisationstalent, die gerne in einem kooperativen Team arbeiten. Eine zusätzlich abgeschlossene Lehre als Tierpfleger(in) ist von Vorteil
- Bereitschaft und gute Sachkenntnisse zur tierexperimentellen Arbeit mit Mäusen ist Voraussetzung, methodische Vorerfahrungen Zellkultur und Molekularbiologie sind erwünscht

Wir bieten:

- eine befristete TA Stelle (zunächst für 2 Jahre)
- Die Vergütung richtet sich nach dem TV-L mit den im öffentlichen Dienst üblichen Leistungen

Schwerbehinderte Bewerber und Bewerberinnen werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt. Vorstellungskosten können leider nicht erstattet werden

Ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen sowie 2 Empfehlungsschreiben bevorzugt per E-Mail richten Sie bitte bis zum **30.11.2017** unter Angabe der **Referenz Nr. 2017 TA 10** zeitnah an:

Hendrik Poeck und Martina Schmickl
E-Mail: martina.schmickl@tum.de

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Frau Martina Schmickl
Tel. 089 – 4140-4159



**UNIKLINIK
KÖLN**

Als modernes Krankenhaus der Maximalversorgung mit rund 1.540 Betten hat sich die Uniklinik Köln einer wissenschaftsnahen, innovativen Medizin verschrieben und übernimmt wichtige gesellschaftliche Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Jährlich lassen sich in der Uniklinik Köln über 340.000 Patientinnen und Patienten behandeln, davon über 60.300 stationär. Mit rund 10.700 Beschäftigten aus über 80 Nationen gehört die Uniklinik Köln zu den größten Arbeitgebern in Köln und den führenden Universitätskliniken in Deutschland.

Das **Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie** (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. David Maintz) der Uniklinik Köln sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt in Vollzeit zunächst befristet für zwei Jahre

Medizinisch-technische Radiologieassistentinnen/-assistenten

Ihr Aufgabengebiet umfasst:

- Eigenverantwortliche Durchführung sämtlicher in der Radiologie/Neuroradiologie anfallenden Tätigkeiten einer/eines MTRA in der:
 - Röntgendiagnostik in digitaler Technik
 - Computertomographie
 - Magnetresonanztomographie
 - Angiographie
 - Interventionellen Diagnostik & Therapie
 - Sonographie

Ihre Qualifikationen:

- Qualifizierter Abschluss zur/zum MTRA
- Teamfähigkeit und Einsatzbereitschaft
- Bereitschaft zur Teilnahme am Nacht- und Wochenenddienst

Wir bieten Ihnen:

- Eine verantwortungsvolle und interessante Tätigkeit an einem zukunftsweisenden Arbeitsplatz
- Moderne apparative Ausstattung
- Ein qualifiziertes und engagiertes Team
- Eine motivierende Arbeitsatmosphäre
- Möglichkeit der persönlichen Weiterentwicklung durch interne und externe Fort- und Weiterbildungen
- Wohnheimmöglichkeiten für ein Jahr
- Job-Ticket
- Kindertagesstätte für Mitarbeiter, Spielplatz, Mitarbeiter-Apotheke u.a.

Die Vergütung erfolgt nach den Bestimmungen des TV-L, je nach Eignungsvoraussetzung in EG 9.

Bewerbungen von schwerbehinderten Menschen sind uns willkommen und werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Der Arbeitsbereich ist für die Besetzung mit Teilzeitkräften grundsätzlich geeignet.

Für telefonische Auskünfte stehen Ihnen Natalie Philippke unter der Rufnummer +49 221 478-96060 oder Tina Büdenbender unter der Rufnummer +49 221 478-96061 gerne zur Verfügung.

Weitere Informationen erhalten Sie unter <https://radiologie.uk-koeln.de/>

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann senden Sie uns Ihre aussagekräftige und vollständige Bewerbung via Online-Formular auf unserer Karriere-Seite www.uk-koeln.de/karriere/stellenangebote zu.

Wir bevorzugen Online-Bewerbungen, da diese den Bewerbungsprozess beschleunigen. Falls eine Online-Bewerbung für Sie nicht möglich ist, können Sie sich natürlich auch per Post bei uns bewerben; richten Sie Ihre Bewerbung bitte unter Angabe der Ausschreibungsnummer **de1029** auf dem Postweg an die **Uniklinik Köln, Geschäftsbereich Personal, Bewerbungsmanagement - PA27, Ausschreibungsnummer de1029, 50924 Köln.**

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.lasso?typus=3) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) oder reine Textanzeigen aufgeben. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.
Achtung: Wenn Sie eine gestaltete Printanzeige aufgeben, ist eine vierwöchige Aufschaltung auf unserem Online-Stellenmarkt ist inklusive!
Wenn Sie eine Stellen- oder Kongressanzeige schalten wollen, erreichen Sie uns per E-Mail (stellen@laborjournal.de), telefonisch (0761-2925885)



The Klinikum rechts der Isar university hospital of the technical University Munich is a major European center of medical care and education. With over 1.161 beds and almost 5.500 employees, we treat some 300.000 patients per year with state-of-the art care.

The Klinik und Poliklinik Innere Medizin 3 (Department of Hematology/Oncology (Direktor: Prof. Dr. C. Peschel) at Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, invites applications for a

PhD student position (MD, pharmacist, veterinarian or equivalent) (male/ female)

We are offering an exciting scientific position in the field of cancer immunology / stem cell transplantation in a highly clinically relevant research area. The focus of the group "Immune Regulation in cancer and stem cell transplantation" (Head: PD Dr. med. Hendrik Poeck/ Dr. Tobias Haas) is to explore the molecular mechanisms and pathways that drive cancer therapy resistance to immunotherapeutic approaches and induce tissue regeneration during genotoxic stress such as radiation therapy, chemotherapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

We seek:

- We are looking for competitive applicants with a high interest and strong motivation to perform research in an academic environment
- Applicants should have a Master degree/Diploma in Biosciences/Biology or related fields, preferably with background knowledge in immunology and molecular biology from Germany or abroad
- Laboratory experience in particular in immunological techniques and mouse handling are advantageous

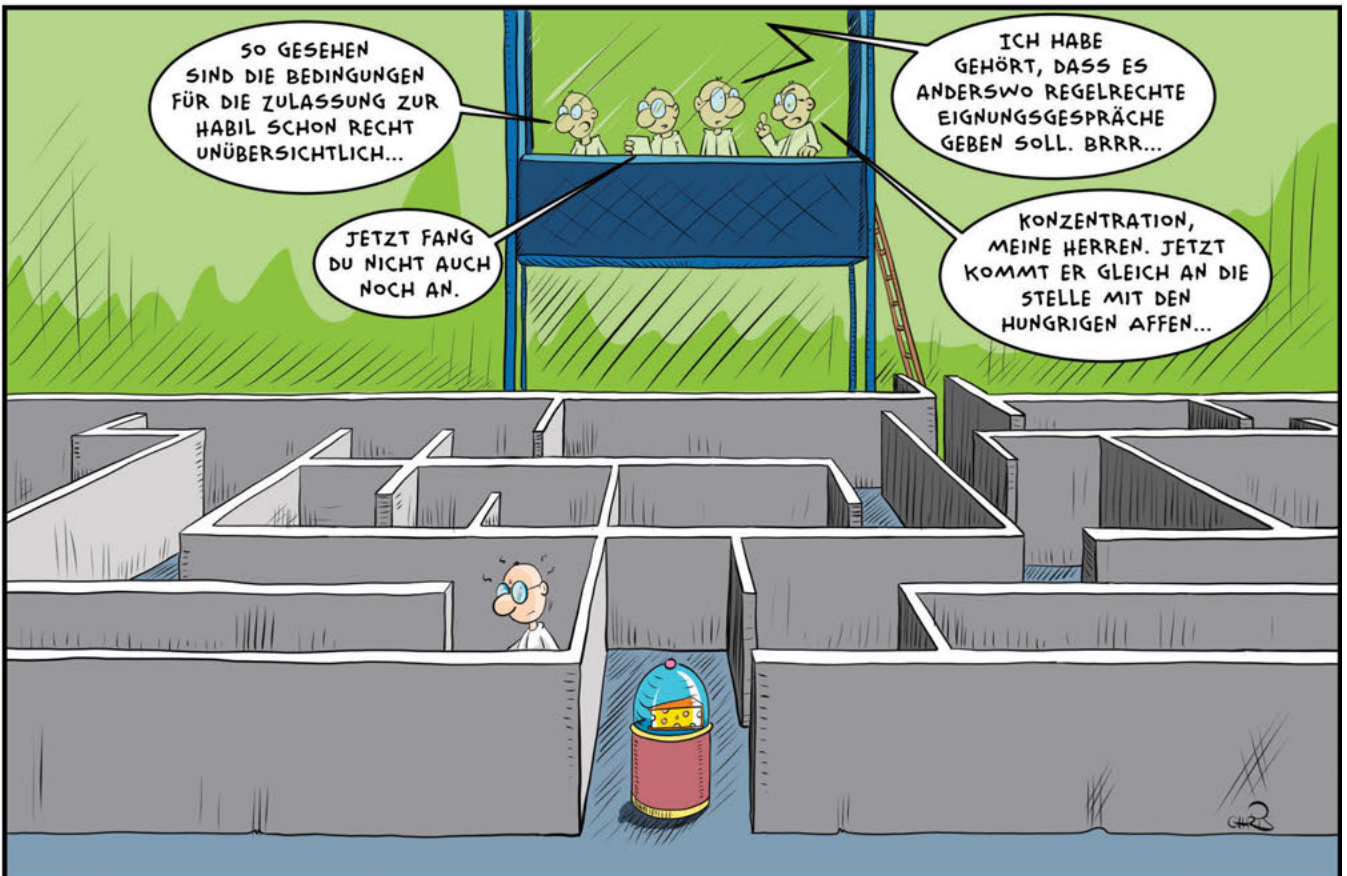
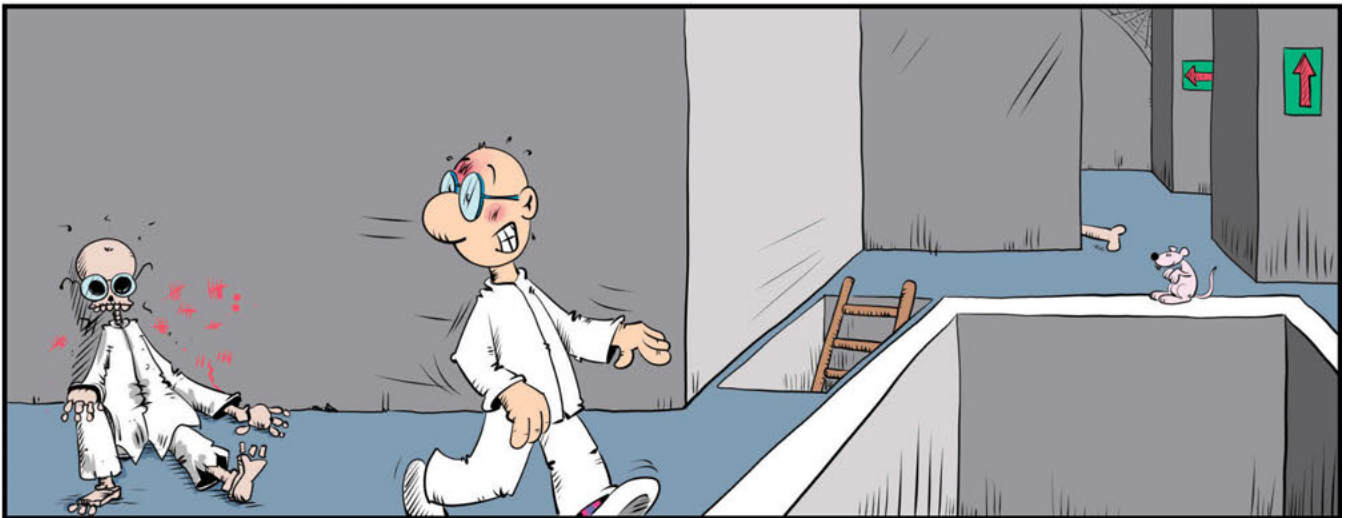
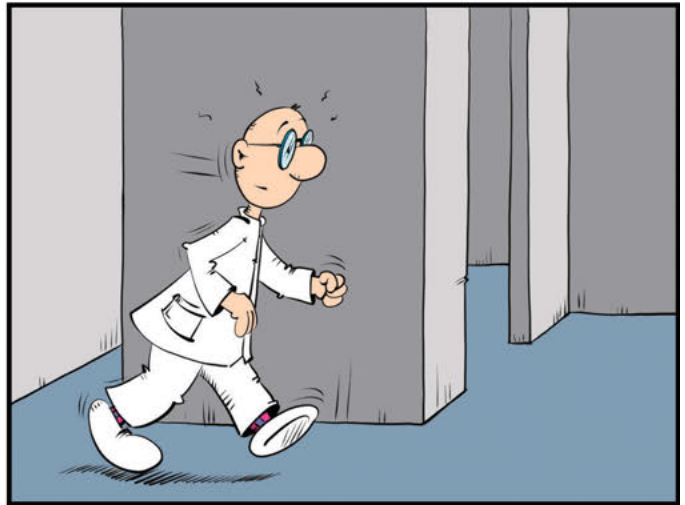
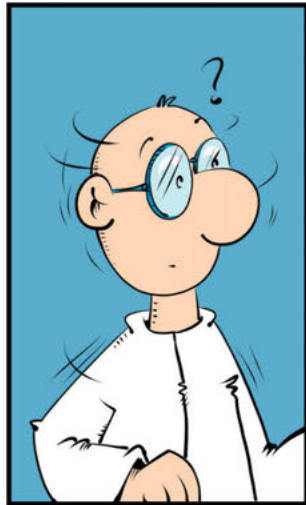
We offer:

- Starting from December 2017, we offer a PhD position for two year with the possibility of extension one more year.
- Salary is paid according to the German public service scale based on candidates' background and experience (TV-L)
- Disabled persons will be preferentially considered in case of equal qualification. Presentation costs cannot be refunded
- The prospective candidate will be a member of the TUM Graduate School (TUM-GS), a central academic institution at the Technical University of Munich. It promotes structured training for PhD students, and collaborates with the degree-awarding institutions at TUM to provide the best possible supervision
- TUM-GS was founded in 2009 by the Excellence Initiative to promote the networking and further qualification of doctoral candidates

The application in English or German language should include an application letter, CV, high school diploma, university diploma and list of courses, summary of the master thesis and two letters of recommendation or contact information of two referees.

Please send your application using the reference number **2017-PhD-12** via email to Hendrik.poeck@tum.de or tobias.haas@tum.de.

Application deadline: 30th of November 2017



**Die Experten
an Ihrer
Seite.**



Life Science



**135 Jahre Erfahrung
und Kompetenz**

Wir sind die Experten für Life Science, Laborbedarf und Chemikalien. Lassen Sie sich von einem breiten Sortiment, hohen Qualitätsstandards und einer gründlichen Beratung durch unsere erfahrenen Experten überzeugen.

Bestellen Sie unter:
Tel. 0800 5699000 · www.carlroth.com





Lighting the way.™

Luna® Universal qPCR & RT-qPCR Produkte.

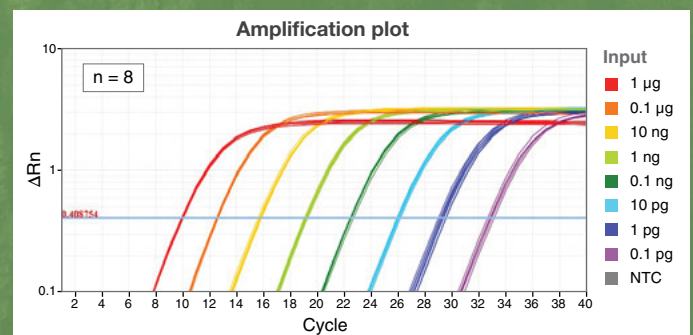
Diese Neuentwicklung von New England Biolabs nutzt die aktuellste Enzymtechnologie – ganz auf Höhe der Zeit – und bietet Ihnen zuverlässige Performance und optimale Resultate auf unterschiedlichsten Proben und Zielsequenzen.

Finden Sie kinderleicht das richtige Produkt für Ihre Experimente: verfügbar für Farbstoff- wie für Sonden-basierte Detektion sind Luna qPCR & RT-qPCR Reagenzien kompatibel mit allen gängigen Plattformen.

Nutzen Sie unsere kosteneffizienten Luna Produkte und erhalten Sie die Sensitivität, Spezifität und Zuverlässigkeit, die Sie vom aktuellsten und klassenbesten Reagenz erwarten dürfen.

Bestellen Sie Ihr kostenfreies Testmuster unter:
www.neb-online.de/LUNA

NEBs Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit bietet außergewöhnliche Sensitivität, Reproduzierbarkeit und RT-qPCR Performance.



RT-qPCR gegen humane GAPDH RNA mittels Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit über 8-log Verdünnungsstufen der Input-RNA (0,1 pg - 1 µg Jurkat Gesamt-RNA) und 8 Replikaten pro Verdünnung. Reaktionsansatz und Temperaturzyklus nach Protokollangaben, inklusive einem 10-minütigen RT-Schritt bei 55°C für die thermostabile Luna WarmStart® Reverse Transcriptase. NTC = Kontrolle ohne RNA Input.