

LABOR JOURNAL



Service-Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 11-2018

Special

Mikrobiologie

**Kultur,
Mikrobiomik & Co**

SCHNELL & PRÄZISE
Selbstgebaute
Kolonien-Picker

TCR-THERAPIE
Effektiv
gegen Krebs

BURNOUT & CO
Doktoranden im
Dauerstress

Buy Three, Get the Fourth Free!



Sparen Sie bei Ihren Lieblingsprodukten von CST. Kaufen Sie 3 Produkte und erhalten Sie ein 4. KOSTENLOS!* Wählen Sie aus dem gesamten Portfolio. Verwenden Sie bei Ihrer Bestellung den Promocode **EUMBG18**. Warten Sie nicht zu lange, dieses Angebot gilt nur bis zum 31. Dezember 2018.*

Nicht sicher welche Antikörper Sie testen möchten?

Kundenfavoriten:

- **#4060** Phospho-Akt (Ser473) (D9E) XP® Rabbit mAb
- **#9661** Cleaved Caspase-3 (Asp175) Antibody
- **#9733** Tri-Methyl-Histone H3 (Lys27) (C36B11) Rabbit mAb
- **#4370** Phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) (D13.14.4E) XP® Rabbit mAb
- **#8242** NF-κB p65 (D14E12) XP® Rabbit mAb
- **#2983** mTOR (7C10) Rabbit mAb
- **#3108** Phospho-Smad2 (Ser465/467) (138D4) Rabbit mAb
- **#9251** Phospho-SAPK/JNK (Thr183/Tyr185) Antibody

Täglicher Bedarf:

- **#7074** Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody
- **#7076** Anti-mouse IgG, HRP-linked Antibody
- **#4970** β-Actin (13E5) Rabbit mAb
- **#2118** GAPDH (14C10) Rabbit mAb
- **#3724** HA-Tag (C29F4) Rabbit mAb
- **#2276** Myc-Tag (9B11) Mouse mAb
- **#9860** Senescence β-Galactosidase Staining Kit
- **#6813** BrdU Cell Proliferation Assay Kit
- **#8112** SignalStain® Antibody Diluent
- **#9803** Cell Lysis Buffer (10X) 15ml
- **#9998** BSA 50g
- **#4084** DRAQ5® 50 µl/200 µl

* Allgemeine Geschäftsbedingungen: Das Angebot gilt in Deutschland und Österreich. Es läuft am 31. Dezember 2018 ab. Keine Barmittel oder Barmitteläquivalente. Keine Substitutionen. Das Angebot gilt nur für neue Katalogbestellungen von Antikörpern, Kits, siRNA, Aktivatoren und Inhibitoren, Puffern und Farbstoffen, experimentellen Kontrollen und WB & IP-Reagenzien. Das Angebot gilt für den Kauf von 3 Katalogprodukten oder mehr, von denen jedes 4. Produkt kostenfrei ist. Der kostenfreie Artikel muss den gleichen oder einen geringeren Wert haben wie der günstigste gekaufte Artikel. Der Wert des kostenlosen Artikels (inkl. der gültigen Mehrwertsteuer) wird beim Auschecken oder zum Zeitpunkt der Bestellung von der Gesamtsumme abgezogen. Dienstleistungen und kundenspezifische Bestellungen sind ausgeschlossen. Das Angebot kann nicht auf bestehende, ausstehende oder vorherige Bestellungen angewendet werden. Unzulässige Artikel, Steuern und Versandkosten und Bearbeitungsgebühren werden nicht bei der Bestimmung der Kaufschwelle berücksichtigt. Kann nicht mit anderen Aktionen kombiniert werden. Der Aktionscode muss bei der Bestellung angegeben werden. Alle Produkte auf welche das Angebot angewendet werden soll, müssen deutlich gekennzeichnet sein. Ungültig, wenn kopiert oder übertragen und wo gesetzlich verboten.

Nur für Forschungszwecke. Nicht zur Verwendung in diagnostischen Verfahren.

Erfahren Sie mehr auf:

www.cellsignal.com/b3g4

© Cell Signaling Technology® is a trademark of Cell Signaling Technology, Inc.

 Cell Signaling
TECHNOLOGY®



Neulich in der Redaktion...

...klingelt's. Das ist zunächst mal nichts Ungewöhnliches. Auch an stöhnende und schwitzende Paketboten haben wir uns schon gewöhnt. Ein Paket mit frisch gedruckten *Laborjournalen* wiegt schließlich 30 kg. Und der Sommer war beängstigend lang und heiß.

Diesmal bringt der Bote aber keine *Laborjournalen*, sondern T-Shirts – ebenfalls frisch aus der Presse. Shirts für unseren Shop. Die alten haben wir auf der letzten Messe verschrenkt, weil die noch das alte Logo hatten.



Die Freude über die nagelneuen, fischen Leibchen ist groß, doch dann kommt unvermeidlich die Frage auf: Wohin damit? Schließlich sind wir keine Boutique. Die meisten Regalfächer sind belegt mit alten und neuen Ausgaben unserer eigenen Zeitschriften und denen anderer Leute. Oder mit einst ganz wichtigem und jetzt längst vergessenem Recherchematerial. Daneben Druckerkartuschen, Dekomaterial für Fotos, Kabel, Router, Switches – Material eben. Regalfächer sind

die Kehrwässer im Strom der Redaktion. Hier verlangsamt sich der Fluss und das Material sammelt sich an.

Und jetzt kommen die Shirts und wollen da rein. Also bleibt nur eines: Aufräumen. Dann Fotos machen, Werbung entwerfen, den Shop wieder aktivieren, hoffen, dass die Rechnungssoftware noch läuft,... und, und, und. Und wofür? Werden wir dadurch jetzt endlich reich? Oder wenigstens berühmt?

Dreimal laut gelacht! T-Shirts, Bücher, Rucksäcke – das sind für uns: *Dinge-bei-denen-man-sich-zwar-fragt-warum-man-sie-eigentlich-tut-es-aber-komisch-ist-wenn-man-sie-dann-nicht-tut.*

So, wie beispielsweise auch unsere Messeauftritte bei Analytica und Labvolution. Das ist für unser kleines Team jedesmal ein ganz schöner Batzen. Das Schlimmste daran ist – abgesehen von den hohen Kosten – der enorme Zeitaufwand. Vier Leute sind eine ganze Woche lang weg. Was man da alles redigieren, schreiben und layouten könnte!

Aber so bleibt nur einer für den Stalldienst „zu Hause“ übrig, der Rest tummelt sich in München oder Hannover. Und dort, am Messestand, machen wir dann den großen Zampano – beispielsweise mit Autofußball oder Buzzer-Quiz, damit die Leute an den Stand kommen und mit uns reden, ein *Laborjournal* mitnehmen und... Ja, wofür eigentlich noch?

Letztes Jahr haben wir dann entschieden, es nicht zu tun und stattdessen „zu Hause“ zu bleiben. In Ruhe redigieren, recherchieren, layouten. Aber irgendwie war es ein komisches Gefühl, nicht dabei gewesen zu sein. Dort, wo viele unserer Anzeigenkunden den großen Aufwand auf sich genommen hatten, um präsent zu sein. Nur wir eben nicht. Und unser Anzeigenagent war auch ganz zerknirscht. Kurzum: Wir haben es nicht ausge-

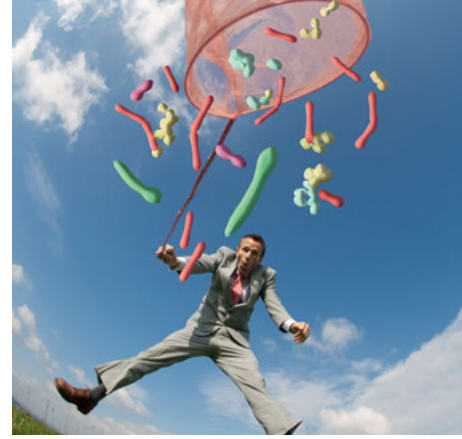
halten. Und dieses Jahr waren wir wieder dabei. Eine Woche. Stand aufbauen, reden, Autofußball.

So ähnlich ist es mit den T-Shirts. Wenn man keine hat, ist das komisch. Damit fehlen dann zum Beispiel die Preise für unser beliebtes „Wer-war's“-Rätsel. Bei dessen Gewinnern der letzten Hefte entschuldigen wir uns an dieser Stelle demütigst für die lange Wartezeit. Wir geloben Besserung!

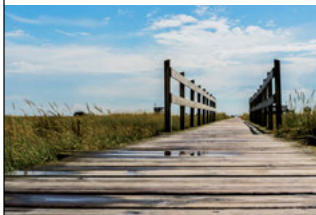
Bleibt uns noch, Ihnen die neuen Leibchen ans Herz zu legen. Sie können sie käuflich erwerben in unserem Online-Shop. Oder Sie verdienen sich eines als Rätsel-Gewinner oder als Autor eines Methoden-Tipps.

Laut einer internen Umfrage sind übrigens *Dinge-bei-denen-man-sich-zwar-fragt-warum-man-sie-eigentlich-tut-es-aber-komisch-ist-wenn-man-sie-dann-nicht-tut* nicht einmal halb so unbeliebt wie *Geräte-die-nicht-funktionieren-obwohl-man-sie kräftig-geschüttelt-hat.*



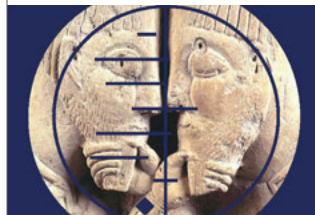


NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto:
„Darm-Smile“ /
Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert:
Inkubiert /
Klinische Forschung
- 10 Frisch gepreist:
*EARTO Innovation
Award* und Tierschutz-
forschungspreis /
Schellenberg
Forschungspreis /
*Eppendorf & Science
Prize in Neurobiology*
- 12 Frisch gefördert:
*European
Research Council*

HINTERGRUND



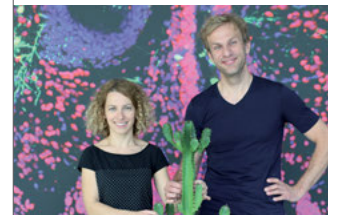
- 14 **Psychische Erkrankun-
gen: Doktoranden im
Dauerstress**
- 18 Richtungsstreit
bei Cochrane

SERIEN

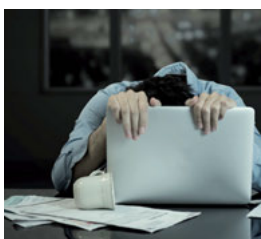


- 20 Wissenschaftsnarr (15):
Mit schlichten Wetten die
Wissenschaft retten?
- 22 Tagebuch einer
Jungforscherin (21):
Doktorprüfung
- 23 Erlebnisse einer TA (121):
Listige Listen
- 70 Lab Cooking (6):
Nr. 47
- 72 Wo gibt's Geld? (6):
Max-Planck-
Forschungsgruppen

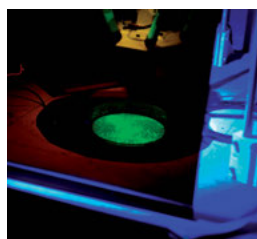
JOURNAL CLUB



- 24 Journal Club kompakt
- 25 Schöne Biologie:
Alles nur Zufall
- 26 Zellbiologie in Dresden:
Mit Pflanzenhormon
Tier-Protein entfernen
- 28 Aufrüsten in Langen:
Gentechnisch veränderte
T-Zellen erkennen
Krebszellen
- 30 Stichwort des Monats:
De-Novo-Domestikation



Eine Promotion geht an die Substanz. Doktorandenvertreter haben jetzt zwei große Umfragen ausgewertet und kommen zum Schluss: PhD-Studenten haben oft zu viel Stress sowie schlechte Arbeitsbedingungen. Das Resultat sind psychische Erkrankungen. Seite 14



Das Problem bei der gerichteten Evolution von Proteinen ist nicht die Herstellung der Mutanten, sondern das Verlesen der Varianten. Von Hand ist dies aussichtslos, und kommerzielle Screening-Plattformen sind teuer. Die Lösung ist ein selbstgebauter Kolonien-Picker, der schnell und präzise arbeitet. Seite 66

„ Unser Titelthema: Special Mikrobiologie

Mikrobielle Gemeinschaften gibt's überall – im Darm, im Boden oder in der Tiefsee. Und weil ihre Umwelt manchmal extrem ist oder sie auf einen Mitbewohner angewiesen sind, kann ihre Kultivierung im Labor schwierig werden. Sogar einzelne Bakterienzellen fangen Mikrobiologen mit Mikrofluidik-Chips ein und schrecken nicht davor zurück, im großen Stil ganze Mikrobiome zu sequenzieren. Ab Seite 36

STATISTIK



- 32 Publikationsanalyse: Evolutionsforschung

SONSTIGES

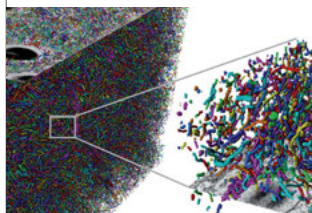
- 25 Impressum
- 31 Preisrätsel: Der blumenpflückende Leibarzt
- 90 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SPECIAL



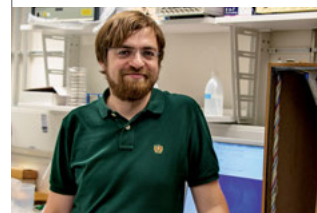
- ### Mikrobiologie
- 36 Mikrobiomik: Von Darmbewohnern und Algenfressern
 - 40 Das Problem mit den unkultivierbaren Mikroben
 - 44 Bakterienzellen in Mikroinkubatoren
 - 48 Findet die Fehler: Mikrobiomik in der Reproduzierbarkeitskrise

WIRTSCHAFT



- 52 Medigene-Interview: Das enorme Potential von T-Zell-basierten Krebstherapien
- 56 Firmenporträt: ariadne-service GmbH (Buchrain, Schweiz)
- 58 Produktübersicht: Brutschränke
- 65 Neue Produkte

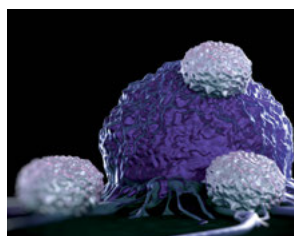
METHODEN



- 66 Neulich an der Bench: Selbstgebaute Screening-Plattform
- 68 Tipps und Tricks: Nukleinsäure-Extraktion mit BOMB-Beads

SERVICE

- 76 Kongresse
- 79 Fortbildungen
- 80 Vorträge
- 86 Stellenmarkt



„Chemisch austherapierte“ Patienten können neu hoffen: In der T-Zell-basierten Krebstherapie steckt enormes Potential. Denn nur das Immunsystem ist in der Lage, absolut alle Krebszellen im Körper zu vernichten. Seite 52



@Lab_Journal



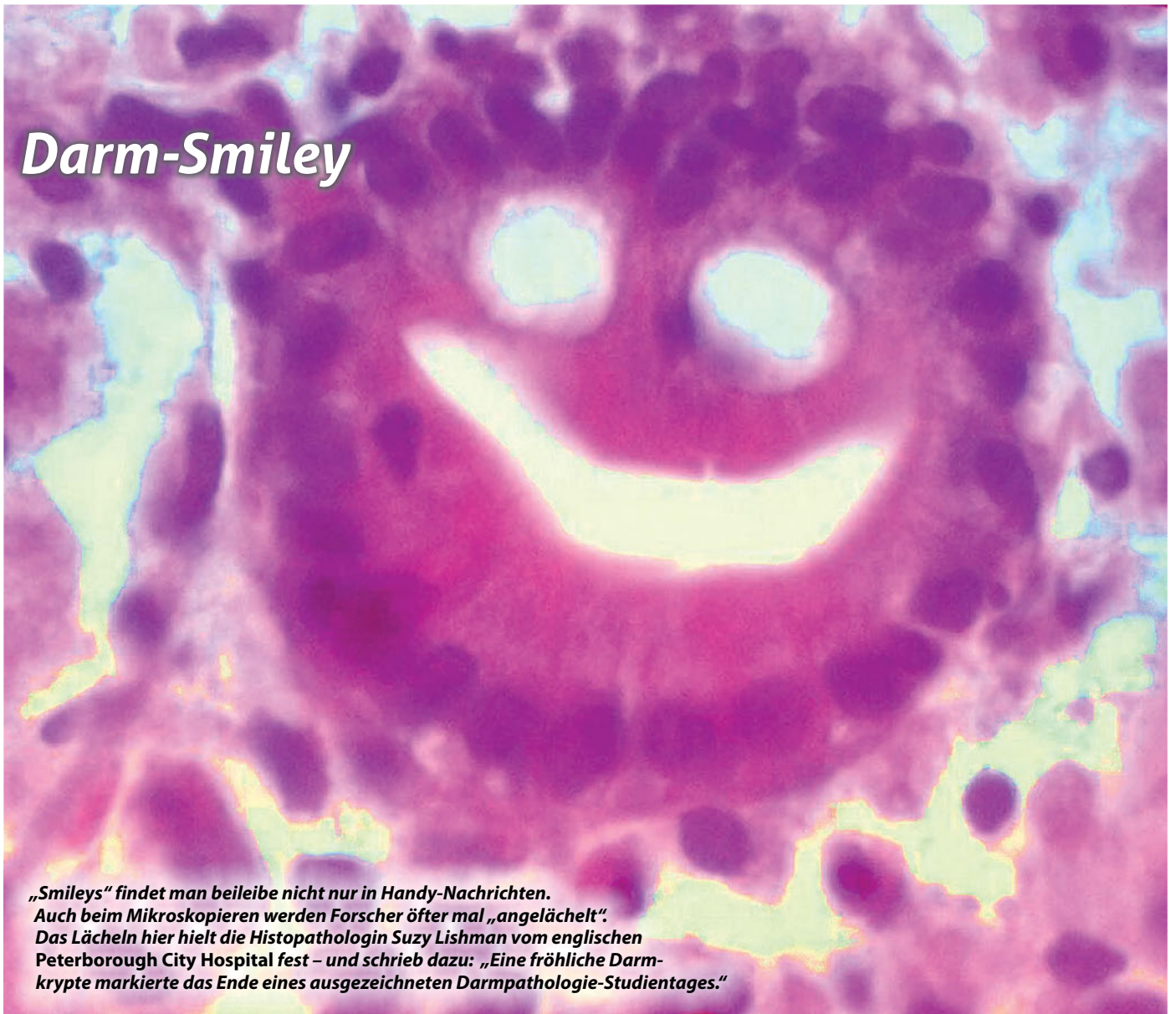
www.facebook.de/laborjournal



@laborjournal

www.laborjournal.de

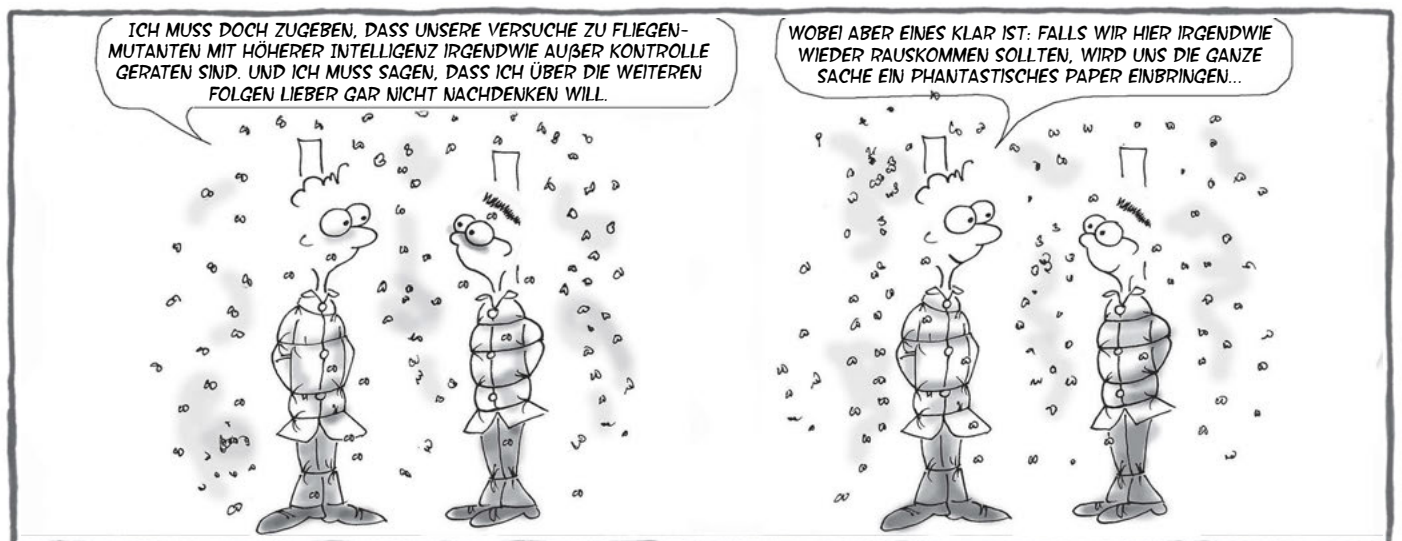
Darm-Smileys



„Smileys“ findet man beileibe nicht nur in Handy-Nachrichten. Auch beim Mikroskopieren werden Forscher öfter mal „angelächelt“. Das Lächeln hier hielt die Histopathologin Suzy Lishman vom englischen Peterborough City Hospital fest – und schrieb dazu: „Eine fröhliche Darmkrypte markierte das Ende eines ausgezeichneten Darmpathologie-Studententages.“

Forscher Ernst

von Rafael Florés



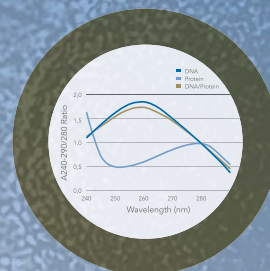
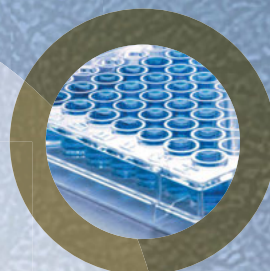
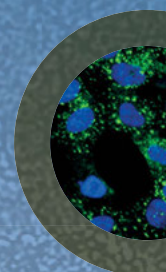
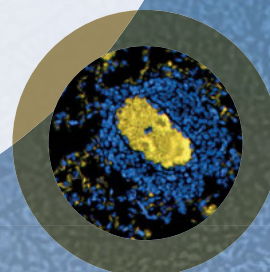
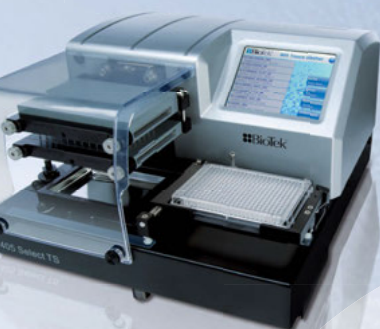
Think Possible

50

CELEBRATING

YEARS

OF PASSION AND
INNOVATION



Inkubiert

Wann bringt Forschung den größten Ertrag? – Wenn man mit seinem Projekt auf einem breiten, gut gesicherten Pfad wandelt? Oder wenn man auf einem riskanten und herausfordernden Trip neue Schneisen in ein dunkles und unwegsames Dickicht schlägt? Die Antwort ist klar und bis heute immer wieder neu belegt: Die leckersten Früchte pflückt man nicht aus sicherem Stand vom Baum, da muss man schon eine aufwendigere Kletterpartie riskieren.

Warum macht es die große Mehrheit der Forscher dennoch anders? Warum bleiben sie auf ausgetretenen Pfaden und pflücken mickrige Früchte in Kopfhöhe?

Vor einigen Jahren rechneten kanadische Biochemiker vor, dass drei Viertel der Paper über menschliche Proteinkinasen nur rund fünfzig der über fünfhundert bekannten Kinasen abdeckten – und dass sich in diesem Zehntel immer noch fast ausschließlich diejenigen „alten Bekannten“ tummelten, die schon seit Jahrzehnten auf zahlreichen Labortischen schwimmen. Bei den pharmakologisch ebenso spannenden Proteinfamilien der Ionenkanäle und Nukleären Hormonrezeptoren waren die Verhältnisse ähnlich „konservativ“, wie die Kanadier weiter fanden. Gibt es etwa eine weitverbreitete Abneigung, solche Schätze aus dem Dunkel zu heben – selbst wenn man weiß, wo man sie finden kann?

Bestätigt wird dieser Verdacht durch folgende Resultate einer frischen Studie, die sich alle annotierten Gene unseres Genoms vornahm: Bis heute dreht sich die Hälfte aller biomedizinischen Artikel um Gene, die schon vor 1991 bekannt waren; nur einige wenige „Rookies“ sind seit dem Humangenomprojekt durchgestartet; 27 Prozent standen noch nie im Fokus einer wissenschaftlichen Veröffentlichung.

Das Fazit der Studien muss also sein, dass wir eine Menge sicherlich interessanter Biologie außen vor lassen. Doch warum? Weil man erstmal Zeit braucht, die geeigneten Tools für das Studium eines neuen Gens oder Proteins zu etablieren – etwa Tiermodelle, Essays, Antikörper, Expressionsvektoren, Markerkonstrukte,...? Ziemlich sicher, denn diese Zeit lässt das System den Forschern heutzutage nicht. Sie brauchen Ergebnisse für ihre Karrieren. Und die bekommt man am schnellsten mit fertigen Tools – und niedrig hängenden Früchten.

Ralf Neumann

Fokussiert

Klinische Forschung

Viel Luft nach Oben

„Das Potenzial klinischer Studien wird in Deutschland nicht ausgeschöpft.“ So leitete der Wissenschaftsrat auf seiner Herbsttagung die Präsentation seiner frischen „Empfehlungen zu Klinischen Studien“ ein. Und in der gemeinsamen Erklärung mit der DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung, die die Empfehlungen flankiert, legen beide sogar noch einen drauf: „Rezente Analysen zeigen, dass die Leistungsfähigkeit Deutschlands in bestimmten Feldern klinischer Studien [...] derzeit nicht den Erwartungen Deutschlands als führende Wissenschaftsnation entspricht.“



Foto: Fotolia / animalflora

Neu ist das nicht. Blenden wir sechs Jahre zurück zu einem Übersichtsartikel über klinische Studien in Deutschland in *Trials* (13: 205), der letztlich festhielt: „Obwohl deren Nutzen bereits in vielen anderen Ländern erkannt wurde, finden klinische und vergleichende Effektivitätsstudien in Deutschland sehr selten statt.“ Als Ursache identifizierten die Autoren vor allem strukturelle Barrieren, die die Studienzahl auf derart niedrigem Niveau hielten.

Vor zwei Jahren überschlug sich dann der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) geradezu mit der Meldung, dass Deutschland weltweit die Nr. 2 bei denjenigen klinischen Arzneimittelstudien sei, die von Pharmafirmen veranlasst wurden. Was generell hieß, dass der Standort offenbar doch einiges für Arzneimittelstudien zu bieten hat.

Dennoch klaffte zwischen den Pharma-Arzneimittelstudien und den klinischen Grundlagenstudien, die von der akademischen Medizin initiiert werden und keine kommerzielle Verwertung anpeilen, ein Riesenloch. Bei der „Königsdisziplin“ der großen randomisierten und kontrollierten Vergleichsstudien (RCT), die die Effektivitäten verschiedener Behandlungsmethoden für ein und dieselbe Krankheit miteinander vergleichen, sah die Welt beispielsweise ganz anders aus: Von über hundert publizierten RCT-Studien eines Jahres kam gerade mal eine Handvoll aus deutschen Landen.

Der Wissenschaftsrat hatte diese Schiefelage da schon längst erkannt. Bereits kurz zuvor hatte er in seinem damaligen Papier „Perspektiven der Universitätsmedizin“ bilanziert, dass „die Strukturen und Ressourcen für eine leistungsfähige klinische Forschung hierzulande nicht in ausreichendem Maße gegeben“ seien.

Die Diagnose für den Patient „Klinische Forschung“ steht also schon länger fest. Mit seinen neuen Empfehlungen startet der Wissenschaftsrat nun einen ersten Therapievorschlag.

„Pille Nummer 1“ ist Geld. Studien von acht bis zehn Jahren Dauer und Kosten im Umfang von fünf bis zehn Mio. Euro sollten durch ent-

sprechende Förderangebote ermöglicht werden. Adressaten sind natürlich zunächst einmal das Bundesforschungsministerium (BMBF) sowie die DFG. Dazu regen die Empfehlungen aber an, mittelfristig auch die Krankenkassen in die Finanzierung mit einzubeziehen – auch wenn dies eine weitreichende Änderung des Rechtsrahmens erfordere.

„Pille Nummer 2“ ist die Verbesserung der Rahmenbedingungen durch die Schaffung professionalisierter *Clinical Trial Units* (CTUs) an den Universitäten – wie auch von *Specialized Clinical Trial Units* (SCTUs), um spezifische Profile in klinischen Studien auszuprägen.

Des Weiteren empfiehlt der Wissenschaftsrat noch die Einnahme weiterer kleinerer Pillen. Dazu gehört etwa die Einbeziehung der Patienten in die Entwicklung und Konzeption klinischer Studien, um sie besser als bislang am Patientenwohl zu orientieren. Und weiterhin – wie eigentlich zu erwarten war – die Professionalisierung und Intensivierung der Zusammenarbeit von Universitätsmedizin und Industrie.

Ob die gesamte Therapie am Ende anschlägt und der Patient Linderung erfährt, müssen die weiteren Untersuchungen zeigen. Eine komplette Genesung jedoch dürfte eher eine langwierige Angelegenheit werden. Vorausgesetzt die Therapie wird nicht nur empfohlen, sondern auch konkret gestartet.

RNA



DAS GESAMTE SPEKTRUM PERFEKTER TEMPERIERUNG.

Intelligente Temperierlösungen für nahezu jede Anwendung haben LAUDA zum Weltmarktführer für exaktes Temperieren gemacht. Unser neuer Auftritt macht unsere Kompetenz, Innovationskraft und kompromisslose Qualität weltweit erlebbar. Denn ganz gleich, ob Sie Temperatur in °Fahrenheit oder °Celsius messen: Unser wichtigster Gradmesser heute und in Zukunft ist die Begeisterung unserer Kunden auf der ganzen Welt. www.lauda.de

Preise kompakt

» Der häufigste bösartige Lungentumor ist der nicht-kleinzellige Lungenkrebs (NSCLC). Eine Besonderheit des Tumors: Er trägt charakteristische Genmutationen. Eine davon ist die EML4-ALK-Mutation, bei der ein Bruch im DNA-Strang falsch repariert wurde. Dabei verknüpft die Zelle die beiden Gene ALK und EML4, was zu einer stärkeren Produktion der krebsfördernden Kinase ALK führt. Ärzte können das Tumorwachstum deshalb gut mit einem ALK-Hemmstoff aufhalten. Leider entwickeln die Tumorzellen häufig Resistenzen. Was auf molekularer Ebene passiert, ist jedoch wenig bekannt.

Rocio Sotillo vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg konnte etwas Licht ins Dunkle bringen. Mithilfe von CRISPR-Cas induzierte sie drei der wichtigsten EML4-ALK-Fusionsvarianten in Mäuse-Lungen und identifizierte eine besonders bösartige Variante – die „Nr.3“. Sotillo belegte dadurch den ersten Platz des **Forschungspreises** des Unternehmens Takeda Oncology und ein Preisgeld von 30.000 Euro.

» **Friederike Kögler** von der Uni Duisburg-Essen hat eine Methode entwickelt, wie sich Pflanzen darauf trainieren lassen, mit weniger Wasser auszukommen. Dabei fand sie heraus: Nach einem gezielten milden Wasserstress steigert die Pflanze ihr Wachstum im Schnitt um 47 Prozent. Die Gesellschaft für Pflanzenbauwissenschaften zeichnet Kögler mit dem **Ernst-Klapp-Zukunftspreis** aus, der mit 2.500 Euro dotiert ist.

» An der Uniklinik Tübingen in der Arbeitsgruppe von **Ulrich Lauer** dreht sich alles um Viren. So konnten die Mediziner beispielsweise den schwer zu behandelnden Bauchfellkrebs mit Pocken-Impfviren bekämpfen. Derzeit arbeiten die Mediziner an einem neuartigen Masern-Virostatikum, welches die Viren-Vermehrung hemmt. In Zeiten von immer mehr Impfverweigerern, die den Herdenschutz bedrohen, sind solche Wirkstoffe besonders wichtig. Die Dr. K. H. Eberle Stiftung zeichnet Lauer Arbeiten mit ihrem **Forschungspreis** und einem Preisgeld in Höhe von 300.000 Euro aus.

Juliet Merz

Frisch gepreist

EARTO Innovation Award und Tierschutzforschungspreis Tierersatz

Tierversuche polarisieren und sind für den Großteil der Gesellschaft ein Dorn im Auge. Dennoch können Forscher auf Tierexperimente nicht verzichten. Mit den richtigen Alternativsystemen ließe sich das zukünftig ändern.

Einen großen Schritt weiter Richtung tierfreie Forschung ist das Fraunhofer-Institut für Werkstoff- und Strahlentechnik IWS Dresden: Dort hat Mikrosystemtechniker **Frank Sonntag** einen Multiorgan-Chip entwickelt, mit dem sich der Blutkreislauf und ganze Organe von Tieren und Menschen simulieren lassen. Mit einem Laser schneiden die Fraunhofer-Forscher in Kunststofffolien Blutbahnen, Kammern für Organzellen und andere Funktionselemente. Die Folien stapeln sie anschließend übereinander und verbinden sie sowohl miteinander als auch mit Ventilen, Pumpen und Co. Der Chip misst etwa drei mal zehn Zentimeter.

Für dieses System erhalten die Fraunhofer-Ingenieure von der *European Association of Research and Technology Organisations* (EARTO) den *EARTO Innovation Award* in der Kategorie „Impact Expected“.

Am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen ist es **Dirk Görlich** und **Tino Pleiner** gelungen, sekundäre Nanobodies zu entwickeln. Nanobodies sind Fragmente von besonders einfach aufgebauten Mini-Antikörpern aus unter anderem Kameliden wie etwa Alpakas. Diese können aus einer Blutprobe der Tiere einfach in Bakterien weiter produziert werden. Weil diese Technik die Anzahl der Tiere in der Antikörper-Produktion drastisch reduzieren könnte, erhalten Görlich und Pleiner den Tierschutzforschungspreis des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft mitsamt 25.000 Euro.

Schellenberg Forschungspreis 2018

Gepreiste Gliazell-Forscherin

Alle zwei Jahre verleiht die Internationale Stiftung für Forschung in Paraplegie den mit 100.000 Schweizer Franken dotierten Schellenberg Forschungspreis. Dieses Jahr geht die Auszeichnung zu gleichen Teilen an **Magdalena Götz** vom Helmholtz Zentrum München und Claire Jacob von der schweizerischen Universität Fribourg.

Götz konnte etwa zeigen, dass Gliazellen im Gehirn während der Hirnentwicklung Stammzellen sind, aus denen sich alle möglichen unterschiedlichen Zellarten differenzieren. Im Mausmodell hatten es die Neurobiologen außerdem geschafft, 90 Prozent der behandelten Gliazellen zu Nervenzellen umzuprogrammieren (*Cell Stem Cell* 18: 396-409) – ein Meilenstein für die Behandlung von Gehirnverletzungen.



Magdalena Götz beschäftigt sich mit der Entwicklung von Gliazellen. Foto: HZM

Eppendorf & Science Prize in Neurobiology 2018

Schwangerschafts-Schaltkreis

Der *Eppendorf & Science Prize for Neurobiology* mitsamt 25.000 Euro geht dieses Jahr an **Johannes Kohl**. Der Neurobiologe hatte an der *Harvard University* herausgefunden, dass eine kleine Population genetisch definierter Neuronen die motorischen, motivatorischen, hormonellen und sozialen Aspekte des elterlichen Verhaltens bei Mäusen steuert. Kohl bewies, dass spezifische Neuronen im medialen präoptischen Teil des Hypothalamus einen Knotenpunkt in einem komplexen hirnweiten Brutpflege-Netzwerk bilden. Am *Francis Crick Institute* in London wird Kohl seine Arbeit fortsetzen und untersuchen, wie etwa die Schwangerschaft die Informationsverarbeitung im Hirn beeinflusst.

Juliet Merz



CRISPR with confidence

Are you using the best tools and reagents for your CRISPR research? With leading products, innovative web tools, hands-on customer service, and expert educational content, we are here to help you achieve the best CRISPR editing results. At IDT, your success is our success.

Get the latest tips from our scientists at:
www.idtdna.com/CRISPRwithCONFIDENCE.



YOUR ADVOCATE
FOR THE GENOMICS AGE

custom oligos • qPCR • next generation sequencing • RNAi • genes & gene fragments • CRISPR genome editing



Förderung kompakt

» Die subakute sklerosierende Panenzephalitis ist eine stets tödlich verlaufende, nicht behandelbare Hirnhautentzündung. Ausgelöst werden kann sie noch Jahre nach einer **Masernvirus-Infektion**. Um zu untersuchen, wie und unter welchen Bedingungen Viren im Organismus überdauern und sogar neue Infektionen auslösen, haben sich **Jan Felix Drexler** von der Charité Berlin infizierte Vampirfledermäuse ausgesucht. Die Tiere tragen ein neuartiges Morbillivirus in sich, ein mit dem Masernvirus verwandter Erreger. Das Human Frontier Science Program fördert das Vorhaben für drei Jahre mit 900.000 Euro.

» Seit Oktober gibt es in Wien ein neues Christian Doppler Labor für Geschmacksforschung. Unter der Leitung von **Barabara Lieder** versuchen die Forscher, die an der **Süßwahrnehmung** beteiligten Rezeptoren im menschlichen Körper zu ergründen. Denn Zuckeraustauschstoffe weisen bisher ein recht unterschiedliches sensorisches Profil auf im Vergleich zu Zucker. Das Budget für die nächsten sieben Jahre liegt bei 800.000 Euro. Einer der wichtigsten öffentlichen Fördergeber ist das österreichische Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort.

» Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert für die nächsten drei Jahre mit rund 2,6 Millionen Euro das Programm „Exzellenz in der Medizin: Clinician Scientist Academy der Universitätsmedizin Essen“. Ziel ist es, den wissenschaftlichen Nachwuchs zu stärken und **Ärzte wieder mehr in die Forschung einzubeziehen**. Leiterin ist **Dagmar Führer-Sakel**. Unterteilt wird das Vorhaben in drei Bereiche: Bei „Herz-Hirn“ dreht sich alles um molekulare Wechselwirkungen zwischen geschädigtem Hirn und krankem Herz; etwa, wie sich das Gewebe nach einer Minderdurchblutung verändert. In „Onko-Immun“ konzentrieren sich die Ärzte auf Immun-Checkpoints, die bei der Krebsbehandlung eine große Rolle spielen, und bei „Transplant-Immun/Infekt“ möchten Führer-Sakel und Co. das Gelingen von Transplantationen verbessern, etwa durch die Verringerung der Nebenwirkungen von immunsuppressiven Medikamenten. -JM-

Frisch gefördert

European Research Council

Interdisziplinäre Forschung in Europa

Der European Research Council (ERC) hat insgesamt 27 Forschergruppen seine begehrten Synergy Grants zugesprochen. Die Finanzierung von insgesamt 250 Millionen Euro ermöglicht Gruppen von zwei bis vier Wissenschaftlern, Forschungsprobleme im interdisziplinären Team anzugehen, und könnte rund 700 Arbeitsplätze für Postdocs, Doktoranden und andere Mitarbeiter schaffen. Von den 27 Forschergruppen beschäftigen sich 13 mit biologisch-medizinischen Fragen und sitzen im deutschsprachigen Raum.

» „Advancing osteoporosis medicine by observing bone microstructure and remodelling using a fourdimensional nanoscope“ – **Georg Schett** (Universitätsklinikum Erlangen), **Andreas Maier** (Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg) und **Silke Christiansen** (Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie)

» „The self-teaching brain“ – unter Beteiligung von **Michael Brecht** (Humboldt-Universität zu Berlin), **Robert Gütig** (Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften) und **Dietmar Schmitz** (Charité – Universitätsmedizin Berlin)

» „Connecting to the networks of the human brain“ – unter Beteiligung von **Ulf Ziemann** (Eberhard Karls Universität Tübingen)

» „Decoding Context-Dependent Genetic Networks in vivo“ – **Michael Boutros** (Deutsches Krebsforschungszentrum), **Jan Lohmann** (Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg), **Wolfgang Huber** (European Molecular Biology Laboratory, EMBL) und **Oliver Stegle** (EMBL)

» „From epigenetics of cranial neural crest plasticity to intervertebral disc regeneration“ – **Filippo Rijli** (Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research) und **Ivan Martin** (Universität Basel)

» „Exploring the dynamics and causes of prehistoric land use change in the cradle of European farming“ – unter Beteiligung von **Albert Hafner** (Universität Bern) und **Willy Tinner** (Universität Bern)

» „A synergistic approach toward understanding receptor signaling in the cell at very high resolution“ – unter Beteiligung von **Andreas Plückthun** und **Ohad Medalia** (beide Universität Zürich)

» „Genetics of individuality“ – **Ewan Birney** (EMBL) und **Joachim Wittbrodt** (Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg)

» „Natural integration of bionic limbs via spinal interfacing“ – unter Beteiligung von **Oskar Aszmann** (Medizinische Universität Wien)

» „Plant mobile RNAs: function, transport and features“ – unter Beteiligung von **Friedrich Kragler** (Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften) und **Julia Kehr** (Universität Hamburg)

» „Principles of integrin mechanics and adhesion“ – **Reinhard Fässler** (Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften), **Matthias Rief** und **Andreas Bausch** (beide Technische Universität München)

» „Radical pair-based magnetic sensing in migratory birds“ – unter Beteiligung von **Henrik Mouritsen** (Carl von Ossietzky Universität Oldenburg)

» „Well-aging and the tanyctytic control of health“ – unter Beteiligung von **Markus Schwaninger** (Universität Lübeck)

Juliet Merz



Georg Schett möchte mit Kollege Andreas Maier und...

Foto: FAU/Erich Malter



... Silke Christiansen die Osteoporose unter die Lupe nehmen. Foto: HZB



Jan Lohmann erforscht die pflanzliche Stammzellentwicklung.

Foto: RKU Heidelberg



Henrik Mouritsen widmet seine Forschung den Zugvögeln.

Foto: Uni Oldenburg

invitrogen

Let's get to the science

Translate insights into discoveries



Conjugated antibodies



Cell health



Flow RNA



Everyday essentials



Flow cytometry instrument

Analyze single cells like never before

The Invitrogen™ Attune™ NxT Flow Cytometer and Invitrogen™ reagents are engineered to deliver reliable, discovery-driving results faster, more efficiently, and without the limitations of yesterday's methods. Together, they are a powerful solution that flexes to fit your needs, paving the way for your next research breakthrough.

To find out more, go to thermofisher.com/flow

ThermoFisher
SCIENTIFIC

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures. © 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. COL22505 0418



Foto: iStock/ kaipong

Doktoranden im Dauerstress

Eine Promotion ist kein Zuckerschlecken – das wissen die meisten. Doch wie sehr die Arbeitsbedingungen den PhD-Studenten an die Substanz gehen, hat ein Team um den Biomediziner und Psychologen Yorick Peterse nun zusammengetragen. Es ist ein Versuch, das Tabu rund um psychische Erkrankungen zu brechen.

Yorick Peterse hat es selbst erlebt: Vergangenes Jahr erfuhr der gebürtige Niederländer, dass mit einer Frist von zwei Wochen die Finanzierung seiner Doktorarbeit nicht verlängert würde – und das trotz vorheriger Versprechungen seines Betreuers sowie der Institutsdirektion. Für den damaligen Doktoranden der Humanbiologie bedeutete das vor allem eins: Stress und Unsicherheit.

Wie Peterse geht es vielen Doktoranden. Und es gibt noch viele andere Umstände, die Doktoranden in Deutschland und anderswo zur Verzweiflung treiben. Die Auswirkungen hat ein Team um Peterse nun in einem Artikel für *PLOS Blog* zusammengefasst (*Addressing the Mental Health Crisis among Doctoral Researchers, Part I and II*). Das Fazit: Viele Doktoranden sind mit ihrer Promotion überfordert und mit den Arbeitsbedingungen unzufrieden, sodass viele mit Symptomen von psychischen Erkrankungen kämpfen.

Das bestätigt auch eine Studie der belgischen Psychologin Katia Levecque (*Research*

Policy, doi: 10.1016/j.respol.2017.02.008). Levecque *et al.* hatten gezeigt, dass PhD-Studenten der Flämischen Region (Belgien) so stark belastet sind, dass sie im Vergleich zu Nicht-Doktoranden ein mehr als doppelt so hohes Risiko haben, an einer psychischen Störung zu leiden oder eine zu entwickeln.

Alarmierende Ergebnisse

„Das ist alarmierend“, so Erstautor Peterse. Der Biomediziner und Psychologe hatte sich mit Doktorandenvertretern des N²-Netzwerks (ein Zusammenschluss der außeruniversitären Promovierendennetzwerke *Helmholtz Juniors*, *Leibniz PhD Network* und *Max-Planck PhD-net*) zwei große Umfragen der *Helmholtz Juniors* und des *Max-Planck PhDnet* zur Brust genommen. Denn die Helmholtz-Gemeinschaft und Max-Planck-Gesellschaft (MPG) wollten es genau wissen: Wie geht es unseren Mitgliedern? Die Fragen behandelten auch die Arbeitsbedingungen, den Stress sowie die psy-

chische und physische Gesundheit der Promovierenden.

Das *Max-Planck PhDnet*, bei welchem Peterse bis vor kurzem selbst Mitglied war, fragte die MPG-Doktoranden unter anderem, ob sie an mindestens einem der folgenden Stress-Symptome litten: Depression, Burnout, Essstörung, chronische Müdigkeit, Schlaflosigkeit und Migräne. Von den insgesamt 2.218 Personen, die geantwortet hatten, gab die Hälfte an, an mindestens einem Symptom zu leiden oder gelitten zu haben, ein Drittel an zwei oder mehr Symptomen und 16 Prozent an mindestens drei. Über die Hälfte der „Symptom-Träger“ verknüpften den Stress direkt mit ihrem PhD-Projekt.

Für Kerstin Platt von der Psychologischen Beratungsstelle der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen, die sich an Studierende und Doktoranden richtet, sind die Ergebnisse wenig überraschend: „Ein gesteigertes Risiko für psychische Erkrankungen oder deren Symptome besteht in Zeiten,

in denen das Leben besondere Anforderungen stellt.“ Die Promotion sei dafür ein gutes Beispiel. „Der *Workload* ist hoch, die Promotionsstudenten haben wenig Zeit für Freunde und Familie – das sind nur ein paar Beispiele, aber all diese Faktoren bedeuten vor allem eins: Stress“, weiß die Diplom-Psychologin aus ihrer Arbeit. Dazu kämen noch weitere Umstände, die häufig in denselben Zeitraum fielen und die Doktoranden zusätzlich beschäftigten – wie etwa die Familiengründung.

Ein Tabuthema

Peterse und sein Team zeigten außerdem, dass besonders Frauen, Doktoranden aus dem Ausland oder ältere sowie fortgeschrittene Promotionsstudenten anfällig für die sechs Stress-Symptome waren. Interessanterweise entdeckten die Autoren eine große Diskrepanz zwischen erlebten Stress-Symptomen und tatsächlicher ärztlicher Diagnose: Nur sechs Prozent der Symptom-Träger in der *Max-Planck PhDnet*-Umfrage hatten während ihrer Promotion eine psychische Störung diagnostiziert bekommen. „Das liegt teilweise daran, dass ein Symptom nicht gleich bedeutet, dass man eine Krankheit hat. Es hängt aber vermutlich auch damit zusammen, dass die psychische Gesundheit nach wie vor ein Tabuthema ist“, versucht Peterse eine Erklärung.

Diese Vermutung bestätigt eine Untersuchung der britischen Wohltätigkeits-Organisation *Times to Change* (<https://www.time-to-change.org.uk/news/top-employers-pledge-stigma>). Danach fürchten sich 67 Prozent der Arbeitnehmer vor einer Stigmatisierung und Diskriminierung, sollten sie ihrem Vorgesetzten

von ihren psychischen Problemen erzählen. „Psychische Störungen scheinen auch heute noch als Schwäche zu gelten“, so Peterse. Eine Grippe oder eine Verletzung hingegen brächten Kollegen oder Vorgesetzte häufig nicht mit der Arbeit in Verbindung. Burnout oder Depressionen ließen sich schon eher mit einer stressigen Arbeit und Überbelastung assoziieren.

Die Umfrage der *Helmholtz Juniors* ergänzt das Bild. Zwanzig Prozent der Befragten gaben an, mit der Arbeitsbelastung überfordert zu sein und über die Hälfte der Befragten sind zu sehr mit anderen Arbeitsaufgaben beschäftigt und können sich deshalb nicht ausreichend um ihre Promotion kümmern. Vierzig Prozent können ihre auferlegten Aufgaben erst gar nicht bewältigen. Auch die *Work-Life-Balance* der Doktoranden scheint nicht ausgeglichen: Über sechzig Prozent gaben an, nicht genug Freizeit zu haben und mehr als 41,5 Stunden in der Woche zu arbeiten – ein Pensum, welches die vertraglich geregelten Stunden überschreitet. „Und auch die Bezahlung ist oft zu niedrig“, ergänzt Peterse.

Zusätzlich gaben einige Doktoranden an, ihre Supervisoren würden mehr Arbeit verlangen, und das sowohl an den Wochenenden, in ihrer Freizeit oder im Urlaub. Das bedeutet Frustration: Fast vierzig Prozent der Doktoranden der *Helmholtz-Association* ziehen es in Betracht, ihre PhD-Arbeit aufgrund von defizitärer Betreuung und zu großem Arbeitsaufwand beenden zu wollen.

Die Doktoranden der MPG haben laut der Umfrage noch weniger Freizeit. Im Durchschnitt arbeiteten sie 47 Stunden in der Woche und 81 Prozent gaben an, mehr zu arbei-

ten, als es ihr Vertrag vorschreibt. Paradoxerweise scheint das die MPG-PhD-Studenten im Vergleich zu ihren Helmholtz-Kollegen weniger zu stören: Drei Viertel der MPG-Befragten gaben an, mit den Arbeitsbedingungen ihrer Doktorarbeit entweder zufrieden oder sogar sehr zufrieden zu sein. Wie passt das zusammen?

(Aus)Brennen

„Viele Wissenschaftler brennen für ihre Forschung“, mutmaßt Peterse. „Sie arbeiten gerne lange und opfern ihre Freizeit – weil ihnen Spaß macht, was sie tun. Doch nur weil sie gerne forschen, heißt das nicht, dass ihr Arbeitsverhalten gut für ihre Gesundheit ist.“ Viele Forscher befänden sich laut dem Autor unter Dauerstress, den sie möglicherweise in dem Moment gar nicht bemerkten. Die Folgen schlagen dann entweder schleichend oder viel später zu.

Doch was wäre eine Anklageschrift ohne Lösungsvorschläge? Peterse *et al.* präsentieren Ideen aus sechs unterschiedlichen Kategorien, die das Leben der Doktoranden verbessern sollen (eine Zusammenfassung gibt es in der Infobox auf Seite 16). Doch der Psychologe gibt zu bedenken: „Es gibt keinen Garant dafür, dass eine psychische Erkrankung durch unsere Lösungsansätze ausbleibt.“ Trotzdem möchten die Autoren ein paar Verbesserungsvorschläge aufzählen. Ganz oben auf der Liste stehen die Betreuung und das Management der Doktoranden. Ein realistischer Zeitplan solle stets zu Beginn der Promotion angefertigt werden und falls alle Stricke reißen, auch ein Plan B: „Wenn die Experimen-

Freie Mitarbeiter gesucht



Sie sind Wissenschaftler? Sie möchten gerne schreiben?

Riechen Sie rein, in die Welt des Journalismus.

redaktion@laborjournal.de

Promotionsstudenten müssen mal abschalten – auch wenn sie ihre Arbeit und Forschung lieben.
Foto: Pixabay



» te zu keinen publizierbaren Daten führen, brauchen die Doktoranden eine Alternative, um dennoch ihren PhD-Abschluss in der gleichen Zeit schaffen zu können – das gibt ihnen Sicherheit“, sagt Peterse.

Einen Lösungsansatz, den schon viele Institute umsetzen, ist ein sogenanntes *Thesis Advisory Committee*. Den Ausschuss bilden in der Regel der eigene Promotions-Betreuer sowie mindestens eine weitere, unabhängige Person. Bei regelmäßigen Treffen (ein- oder zweimal pro Jahr) muss der Doktorand seine bisherigen Ergebnisse und Pläne präsentieren, die anschließend diskutiert werden. „Der Promotions-Betreuer hat natürlich eigene Ziele und übt eine ganz andere Kritik aus, wenn es um die eigenen Forschungsprojekte geht“, so Peterse. „Ein unabhängiger Ausschuss kann da

Lösungsvorschläge der Autoren gegen Promotionsstress

1. Betreuung

- » Ein obligatorischer PhD-Projektplan, einschließlich eines realistischen Zeitplans.
- » Obligatorische regelmäßige Statustreffen. Implementierung von Thesis Advisory Committees, die regelmäßig (mindestens jährlich) Erfahrungsberichte erhalten, bei Konflikten mit dem Supervisor vermitteln und in wissenschaftlichen Fragen beraten.
- » Begrenzung der Anzahl der Doktoranden pro Betreuer (maximal sechs).
- » Führungstraining für neue Mentoren. Dies würde sicherstellen, dass sie nicht nur über das notwendige akademische Wissen, sondern auch über die Managementfähigkeiten verfügen, um Doktoranden zu betreuen. Diese Schulungen werden bereits in modernen Hochschuleinrichtungen durchgeführt.
- » Überwachung der Leistung der PhD-Betreuer. Dies würde es den angehenden Doktoranden erleichtern, einen geeigneten Betreuer auszuwählen, und es würde den Vorgesetzten ermöglichen, sich selbst zu verbessern.

2. Finanzielle und Job-Sicherheit

- » Die Vergabe eines Dokortitels sollte von der Erreichung vorher abgesteckter Ziele (zum Beispiel einer bestimmten Anzahl von Publikationen) abhängig gemacht werden. Außerdem sollten finanzielle

Anreize für Institute geschaffen werden, einen Doktoranden zum erfolgreichen Abschluss der Promotion zu führen. Dies würde den Abschluss einer Promotion an die finanzielle Situation der akademischen Einrichtung binden und damit die Interessen der Doktoranden und ihrer Betreuer in Einklang bringen.

3. Arbeitsanforderung und Work-Life-Balance

- » Regelmäßige Arbeitspausen.
- » Entspannungskurse, von den Instituten zur Verfügung gestellt.
- » Work-Life-Balance-Initiativen und/oder -Coaching für Doktoranden und Betreuer.
- » Einrichtungen sollten Doktoranden ermutigen, verfügbaren Urlaub zu nehmen und entmutigen, an Wochenenden und Feiertagen zu arbeiten.
- » Familienfreundliche Strukturen aufbauen, wie etwa Tagesbetreuung für Kinder, finanzielle Unterstützung für Familien oder die Möglichkeit, von daheim oder in Teilzeit zu arbeiten.

4. Karriereentwicklung

- » Verbesserte Beratung über alternative Karrierewege außerhalb der Forschung, sowie eine offene und positive Kommunikation darüber.

» Eine Karriere außerhalb der Wissenschaft sollte der neue Standard in der Karriereentwicklung sein und die damit verbundenen negativen Konnotationen sollten vermieden werden.

5. Administrative und materielle Unterstützung

- » Einbezug von psychischer Gesundheit in den institutionellen Gesundheitschecks.
- » Kostenlose psychologische Unterstützung und Coaching.
- » Schulung, wie Symptome psychischer Belastung erkannt werden können (bei einem selbst und bei anderen).
- » Online-Leitfaden (und ein Psychologeregister) für psychologische Hilfe (auch in Fremdsprachen).

6. Soziales Umfeld

- » Regelmäßige Social Events für den Kontakt zu Kollegen und erfahrenen Forschern.
- » Gerade für ausländische Forscher sind soziale Aktivitäten wichtig, um die räumliche Entfernung zu Familie und Freunden zu kompensieren.
- » Sensibilisierungs-Initiativen, um das Wissen über allgemeine psychische Gesundheitsprobleme zu erweitern.
- » Kein Normalisieren von Symptomen wie etwa Schlafstörungen oder Stress bei Abgabeterminen.

Alle genannten Punkte sind dem Blogbeitrag von Peterse et al. entnommen und sollen lediglich als Anregung dienen. Vieles wird bereits an einigen Instituten umgesetzt.

die Ergebnisse womöglich besser beurteilen und beobachten sowie einen Kompromiss finden zwischen den Interessen des Doktoranden und denen des Betreuers.“

Ein Kompromiss ist vor allem schwierig, weil sich Arbeitsgruppen im weltweiten Wettbewerb mit anderen Forschern befinden. Es geht um Publikationen und Forschungsgelder. Peterse *et al.* setzen diesem Argument eine Zahl entgegen: 418 Milliarden Euro – so viel kosten psychische Gesundheitsstörungen laut einer Studie aus dem Jahr 2012 die europäischen Länder (*Eur. J. Neurol.* 19: 155-62).

Ein weiterer Verbesserungsvorschlag ist die Begrenzung der Anzahl der Doktoranden. „Es sind zum Glück nur Einzelfälle, aber es gibt Postdocs und Professoren, die an die dreißig Promotionen betreuen“, erzählt Peterse. Maximal sechs seien die Obergrenze, um jedes Projekt noch optimal begleiten zu können.

Verständnis und Geduld

Die zwischenmenschlichen Beziehungen sind für RWTH-Psychologin Kerstin Platt ein besonders wichtiger Punkt. „Zu uns in die Beratung kommen Promotionsstudenten hauptsächlich aus zwei Gründen: Entweder läuft plötzlich etwas in ihrem Privatleben schief, was ihre eigentlich gut laufende Promotion gefährdet; oder es gibt Spannungen zwischen Doktorand und Betreuer.“ Platt plädiert deshalb für die Stärkung eines guten Verhältnisses zwischen Betreuer und „Schützling“ sowie allgemein in der Arbeitsgruppe und am Institut.

Auch die Enttabuisierung von psychischen Erkrankungen steht für Platt ganz oben auf der Liste – aber wie soll das funktionieren? „Es ist weiterhin ganz viel Aufklärungsarbeit nötig, mit einer Menge Geduld und Wiederholung“, ist Platt überzeugt. Denn viele Leute könnten sich unter einer psychischen Störung kaum etwas vorstellen, sollten sie diese nicht selbst oder im nahen Bekanntenkreis erlebt haben. „Verständnis und Wissen fehlen, wie man mit einer erkrankten Person umgeht. Es kommt immer wieder zu Missverständnissen, sodass Erkrankte wirken können, als woll-

ten sie etwas nicht tun, obwohl sie es einfach nicht können.“

Doch so sehr die Bedürfnisse der Doktoranden in den Vordergrund rücken; auch die Betreuer stehen in der Regel unter Dauerstress. Postdocs und Professoren kämpfen ebenso mit Zeitverträgen, Publikationsdruck und Überstunden. Das sieht Peterse genauso: „Es gibt leider noch nicht so viele Studien, welche die psychische Gesundheit von Postdocs oder Professoren thematisieren. Aber es würde mich nicht überraschen, wenn man auch in dieser

Gruppe erhöhte psychologische Probleme finden würde.“ Die von den Autoren genannten Lösungsvorschläge gelten deshalb zumindest teilweise für alle Wissenschaftler.

Für Platt steht im Bezug zur Studie von Peterse und Co. jedenfalls fest: „Promotionsstudierende erbringen wirklich eine große Leistung, und ich freue mich, dass ihre Bedürfnisse nun mehr in den Fokus treten.“ Allzu häufig würden diese eher hinten runterfallen – das wird sich zukünftig hoffentlich ändern.

Juliet Merz



4 GILSON®

pipetmax

Reproduzierbarkeit maXimieren
Kosten und Aufwand minimieren

Der Pipettierroboter PIPETMAX® übernimmt Ihre Routine-Pipettierprotokolle und gibt Ihnen so mehr Zeit, sich auf die wichtigen Aufgaben zu fokussieren.

- | Individualisierbar für Ihre Applikation und Labware.
- | Intuitive Software-Assistenten für Proben-Normalisierung und qPCR
- | Präziser Transfer von 1 - 1000 µL. Konsistente Ergebnisse, unabhängig vom Anwender.
- | Intelligentes Spitzenaufnahmesystem für die flexible Nutzung von 1 bis 8 Spitzen.
- | Zwei parallel montierte Pipettenköpfe.

Erreichen Sie mehr durch die Automatisierung von z. B.:

- | Cell-based Assays
- | "Cherry-Picking"
- | Seriellen Verdünnungen
- | PCR und qPCR

www.gilson.com
info-de@gilson.com

Cochrane in der Krise

Cochrane gilt als Markenname für neutrale und fundierte Bewertungen klinischer Studien. Doch der gute Ruf hat einen Knacks bekommen: Im Spätsommer wurde Peter Gøtzsche, ein unbequemes Mitglied des Leitungsgremiums der Organisation, hochkant rausgeworfen. Die Entscheidung führte zum Rücktritt von vier Board Members und offenbart einen Richtungsstreit.



Mitte September trat Gerald Gartlehner, Epidemiologe an der Donau-Universität Krems und Direktor von *Cochrane* Österreich, aus dem Leitungsgremium der internationalen *Cochrane*-Organisation zurück. Mit ihm warfen auch drei andere Mitglieder das Handtuch beim „*Cochrane Board*“: David Hammerstein, Jörg Mehrpohl und Nancy Stantesso.

Anlass für den Eklat war eine Personalentscheidung des Gremiums: Der Däne Peter Gøtzsche, eines der Gründungsmitglieder der Organisation, wurde von der *Cochrane Collaboration* ausgeschlossen. Die Entscheidung ge-

gen Gøtzsche fiel knapp aus – sechs zu fünf, bei einer Enthaltung. Der rüde Rauswurf samt dem Protest der bei der Abstimmung unterlegenen *Board Members* hat weltweit Schockwellen in der *Cochrane*-Community ausgelöst – und eine Diskussion über den zukünftigen Kurs der Organisation entfacht.

Weltweit vernetzt

Seit seiner Gründung im Jahr 1993 steht *Cochrane* für den Anspruch, publizierte klinische Studien unabhängig auszuwerten, um

aus der Zusammenschau aller Daten solide Aussagen über die Wirksamkeit von Medikamenten oder medizinischen Maßnahmen machen zu können. In den seither 25 Jahren ist aus einer Graswurzelbewegung eine weltweit vernetzte Community geworden.

Eiserne Prinzipien

Die „*Cochrane Reviews*“ wurden zum Maßstab für saubere Evidenzbewertung. Transparent und ohne Einfluss von außen die in der Literatur vorhandenen Daten zu bewerten – das klingt nach einer simplen Idee. Aber in der Praxis ist es gar nicht so leicht. Welche Studien sind hochwertig und wirklich verlässlich? Wie erkennt man „Bias“ in der Literatur, etwa Verzerrungen durch selektive Publikationspraxis? Mit welchen Methoden kommt man – von der Literatursuche bis zur statistischen Auswertung – zu einer nachvollziehbaren, korrekten Bewertung der Studienlage? *Cochrane* setzt hier seit 25 Jahren Maßstäbe für „*Best Practice*“.

Wenn es um die *Cochrane*-Prinzipien – um Transparenz und Unbeeinflussbarkeit – geht, ist Peter Gøtzsche kompromisslos und meinungsstark. So sehr, dass er damit aneckt. Entladen hat sich der schwelende Konflikt nun in der jüngsten Sitzung des *Cochrane Boards*, die mit dem Rauswurf des unbequemen Mitglieds endete. In der Entscheidung des Leitungsgremiums wird dann auch das angeblich „schlechte Benehmen“ des dänischen Forschers explizit erwähnt.

Dabei hatte Gøtzsche und sein *Nordic Cochrane Centre* in Kopenhagen entscheidend zum guten Ruf des ganzen Unterfangens *Cochrane Collaboration* beigetragen. Was ist also passiert? Gerd Antes, Leiter des deutschen *Cochrane*-Zentrums, entwirrt das Knäuel aus Konfliktstoff in einem ausführlichen Statement (<https://goo.gl/TV1PDK>).

Knackpunkt Papilloma-Impfung

Ein konkreter Anlass war eine abweichende Meinung Gøtzsches und zweier Mitautoren über ein *Cochrane*-Review zur Wirksamkeit der Papillomavirus-(HPV)-Impfung. Gøtzsche ist unter anderem der Ansicht, dass beim Zustandekommen dieses Reviews zu sehr auf Belange der Pharmaindustrie Rücksicht genommen wurde (*BMJ Evidence-Based Medici-*

ne, doi: 10.1136/bmjebm-2018-111012). Ein schwerer Vorwurf, und es ist verständlich, dass die beteiligten Forscher das nicht so stehen lassen und zur Tagesordnung übergehen. Dennoch entsteht der Eindruck, dass der Streit um den HPV-Review nur als Vehikel genutzt wurde, um einen unbequemen Geist loszuwerden.

Vier Rücktritte

Dazu kommen offenbar grundsätzliche Meinungsverschiedenheiten, wie sich die Organisation mit ihrem zunehmenden Gewicht und ihren international vernetzten Leitungsstrukturen fernhalten kann von Einflussversuchen und Interessenskonflikten.

Die vier zurückgetretenen Board-Mitglieder hätten es jedenfalls lieber gesehen, wenn man den Konflikt anders gelöst hätte. Gartlehner, der 2017 eigentlich für drei Jahre in das Entscheidungsgremium gewählt worden war, erklärt die Beweggründe für den Rücktritt: „Wir hielten den Rauswurf von Gøtzsche für völlig überzogen, und es war absehbar, dass *Cochrane* dadurch in massive Turbulenzen kommen wird. Wir wollten mit unserem Rücktritt aber nicht Gøtzsches Verhalten verteidigen oder wissenschaftliche Positionen unterstützen. Es war die Unverhältnismäßigkeit dieser Entscheidung, die wir als Board-Mitglieder mittragen und öffentlich verteidigen hätten müssen.“

Und es geht eben nicht nur um eine Personalie, wie David Hammerstein, der bis zu seinem Rücktritt als externes Mitglied im Leitungsgremium war, in einem Editorial erklärt (<https://googl/11ofmL>). Es geht auch darum, ob *Cochrane* wirklich noch eine „*Collaboration*“ sein will, also ein Zusammenschluss von unabhängigen Forschern. Oder doch lieber eine zentralistische Organisation mit entsprechendem *Branding*, bei der im Zweifel die Eigenständigkeit der beteiligten Wissenschaftler hinten ansteht. Die *Cochrane*-Leitung unter CEO Mark Wilson will diesen Konflikt offenbar aussitzen.

Sowohl Gartlehner als auch sein deutscher Kollege Antes betonen in ihren Stellungnahmen,

dass der Ärger auf der internationalen Leitungsebene keinen Einfluss auf die Arbeit vor Ort in Österreich oder Deutschland habe.

Verstoß gegen *Cochrane*-Ethos

Gelitten hat aber auf jeden Fall das Image der Organisation. Und eines ist bei dem ganzen Theater ebenfalls deutlich geworden: Der Anspruch, Daten aus klinischen Studien unvoreingenommen zu bewerten, nur nach wissenschaftlichen Kriterien, ist kein Selbstläufer. Um

Unabhängigkeit und Transparenz muss immer wieder neu gerungen werden. Unterschiedliche Ansichten gehören bei diesem Ringen um die richtige Haltung dazu.

Das gemeinsame Protestvotum der vier zurückgetretenen Mitglieder bringt es auf den Punkt: „Wir glauben, dass der Ausschluss von unbequemen Mitgliedern gegen das *Cochrane*-Ethos verstößt, und weder den Gründungsgeist noch das Anliegen der *Collaboration* widerspiegelt (*Übersetzung Laborjournal*).“

Hans Zauner

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

DYNEO™

Dynamisch. Intuitiv.
-50 °C ... +200 °C

Mehr Informationen
www.julabo.com

50
YEARS
1967 – 2017

Julabo
300P



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (15)

Mit schlichten Wetten die Wissenschaft retten?

Könnte man mit Wetten statt Peer Review entscheiden, welche Projekte gefördert werden sollen? Die Bilanz würde womöglich besser werden.

„Durch Wetten die Wissenschaft retten?“ Diese Frage stellte der US-Ökonom Robin Hanson mit einem Artikel des Jahres 1995. Er schlug darin vor, den klassischen Review-Prozess durch eine Markt-basierte Alternative zu ersetzen: Statt *Peer Review* könnten Wetten darü-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

ber entscheiden, welche Projekte gefördert werden oder welche wissenschaftlichen Fragestellungen priorisiert werden.

In diesen sogenannten *Prediction Markets* (Prognosemärkten) handeln Individuen mit „Wetten“, die auf ein bestimmtes Resultat oder Ergebnis setzen. Je mehr Leute auf einem solchen Markt handeln, umso genauer wird die Vorhersage des Ergebnisses, welche letztlich auf der aggregierten Information der Teilnehmer basiert. Der Prognosemarkt bedient sich also der Schwarmintelligenz.

Bei Sportwetten und Wahlprognosen kennt man das schon. Aber taugt es für die Wissenschaft? Klingt total verrückt, ist es aber nicht! Tatsächlich finden solche Konzepte gerade Eingang in einige Sparten der Wissenschaft. Wie funktioniert's also, und was ist dran?

Ausgangspunkt von Hansons Überlegungen ist die gängige und ernstzunehmende Kritik an der Art und Weise, wie wir Forschungsarbeiten beurteilen und Förderentscheidungen treffen – nämlich, dass *Peer Review* zu Risikoaverser Mainstream-Forschung führe und daher innovationsfeindlich sei, dass er zum *Story Telling* anrege, und dass er Außenseiter diskriminiere wie auch bereits Erfolgreiche favorisiere („Matthäus-Effekt“).

Für Hanson stellt sich daher die Frage, wie Konsens über die Wertigkeit oder Innovation von Forschung gefunden werden kann, ohne sich auf ein paar Meinungen von „Peers“ mit all deren Bias und persönlichen Interessen verlassen zu müssen. Seine Antwort: Analog zu Sportwetten könnte man doch eine viel breitere Basis von Experten auf den Erfolg eines geplanten Projektes oder die Richtigkeit eines Befundes wetten lassen. Je nach Fragestellung könnte man auch Nicht-Experten mitspielen lassen – und damit für Partizipation und gesellschaftlichen Konsens sorgen. Letztlich schlägt er damit eine Art *Crowdsourcing* von Konsensbildung vor – und dies mit einem spielerischen Element!

Dass so etwas in der Wissenschaft tatsächlich funktionieren kann, zeigen einige neu-

ere Arbeiten, in denen die erwähnten *Prediction Markets* (Prognosemärkte) eingesetzt wurden. Dabei ging es zum Beispiel um die Vorhersage, ob eine Studie replizierbar sein werde oder nicht.

Konkret geht das so: Die teilnehmenden Wissenschaftler erhalten hundert Spielmarken (manchmal auch echtes Geld), mit denen sie dann auf den Replikationserfolg setzen. Sie würden verstärkt auf Studien setzen (das heißt: Lose kaufen), von denen sie glauben, dass sie erfolgreich wiederholt werden können. Umgekehrt würden sie diejenigen Stu-

»„Exzellenz“ könnte man auch gut durch Wetten selektieren.«

dien meiden, denen sie das nicht zutrauen. Durch Kauf und Verkauf von Losen stellt sich auf diesem Markt ein Preis für die Lose ein (in Spielmarken oder echter Währung). Dieser Preis reflektiert die Wahrscheinlichkeit, mit der die Marktteilnehmer an die Replizierbarkeit der Studie glauben.

Dieses Verfahren wurde in einer eben veröffentlichten Publikation eingesetzt. Darin wurden 21 Studien aus der Psychologie wiederholt, die zwischen 2010 und 2015 in *Nature* oder *Science* erschienen waren. Zuvor konnte ein Gruppe von Studenten und Wissenschaftlern, die nicht an den Replikationsstudien beteiligt und nicht einmal notwendigerweise als Experten in den jeweiligen Feldern ausgewiesen waren, durch Setzen ihrer Spielmarken Lose kaufen und damit auf die Replizierbarkeit jeder der 21 Studien wetten. Das Ergebnis: Die „Spieler“ sagten nahezu perfekt voraus, welche Studien nachfolgend erfolgreich repliziert wurden und welche nicht wiederholbar waren.

Mit einer Vergleichsgruppe wurde eine klassische Befragung durchgeführt: „Glauben Sie, dass Studie X oder Y wiederholbar

sein wird?“ Die Ergebnisse dieser Umfrage waren jedoch nicht besser als das, was man auch durch pures Raten hätte erreichen können.

In einer anderen Studie wurde ein *Prediction Market* benutzt, um die Ergebnisse der sogenannten REF (*Research Excellence Framework*) für das Fach Chemie vorherzusagen. Mit dem hochkomplexen und teuren REF-Verfahren evaluiert der englische Staat seine Universitäten, um auf Basis der Resultate (Exzellenz!) seine Forschungsmittel zu verteilen. In der Studie sagte ein einfacher *Prediction Market* mit nur 13 Chemikern, vom Studenten bis zum Professor, ziemlich akkurat das Ergebnis der REF 2014 für alle 33 Chemie-Departments Englands voraus.

Hätte man die frisch in der deutschen Exzellenzstrategie von Bund und Ländern gekürten Exzellenzcluster womöglich ebenso durch ein einfaches Wettspiel selektieren können? Ohne dass Tausende von Wissenschaftlern Anträge schreiben mussten, statt zu forschen, und ohne dass ein Heer von internationalen Gutachtern durch die Republik reisen musste?

Woran liegt es aber, dass Wetten bessere Vorhersagen liefern können als Umfragen oder *Peer Review*? Dass dies so ist, ist keineswegs neu. Wir wissen das, wie gesagt, beispielsweise aus Sportwetten oder Wetten auf Wahlausgänge. Diese erreichen erstaunliche Vorhersagekraft und liegen fast immer deutlich besser als Umfragen.

Ein Faktor hierbei ist vermutlich, dass der Anreiz größer ist, sich mit dem Umfrage-Gegenstand auseinanderzusetzen, wenn man dabei etwas gewinnen kann. Selbst wenn es nur „Spielmarken“ sind und kein reales Geld, wie bei manchen der *Prediction-Market*-Studien in der Wissenschaft. (In Deutschland könnten diese wohl ohnehin nicht mit echtem Geld

durchgeführt werden, denn das wäre unerlaubtes Glücksspiel!)

Ein weiterer Faktor könnte sein, dass man in einem *Prediction Market* seine Wetten über längere Zeit durch Kauf oder Verkauf von Losen adjustieren kann. Man kann also seine Kan-

»Wichtiger aber ist die Schwarmintelligenz, die sich einstellt.«

didaten wechseln – auch durch den Blick auf den Kurswert der Wette, der sich ja durch Käufe und Verkäufe anderer verändern kann.

Womöglich noch wichtiger ist aber die Schwarmintelligenz, die sich einstellt, wenn viele mit unterschiedlichem Wissen oder Perspektiven sich einer Fragestellung annehmen.

Ist das alles bloße Gedankenspielerei, oder gäbe es für *Prediction Markets* in unserem Wissenschaftssystem tatsächlich ernsthafte Anwendungen? Eine offensichtliche Einschränkung ist natürlich, dass sich auf diese Weise vor allem dichotomisierbare Entweder-Oder-Fragestellungen bearbeiten lassen. Ist eine Studie replizierbar oder nicht? Ist ein bestimmtes Resultat richtig oder falsch? Sollte eine bestimmte Fragestellung untersucht werden oder nicht? Ist der Antrag förderwürdig oder nicht? Die Ergebnisse des Marktes sind dann lediglich Wahrscheinlichkeiten, ein inhaltliches Feedback liefert ein *Prediction Market* nicht.

Dennoch zeigt das oben erwähnte Beispiel aus der Psychologie, dass ein solcher Prognosemarkt eine einfache und zudem offenbar sehr präzise Konsensbildung in einem Forschungsfeld ermöglichen kann. Forschungsförderer könnten dies durchaus bei

ihren Entscheidungen nutzen, welche Forschungsprogramme sie priorisieren und etablieren wollen. Die Entscheidung wäre dann „besser informiert“ – mithilfe der Community, vielleicht aber auch mithilfe anderer Stakeholder (etwa Patienten).

In der translationalen Medizin stellt sich etwa häufig die Frage, ob mit einer in Modellsystemen wirksamen Substanz eine teure und potenziell Patienten-gefährdende klinische Entwicklung gestartet werden soll. Ein Prognosemarkt wäre ein simples Verfahren, die von der Community als vielversprechend angesehenen Substanzen auszuwählen; sie ließen sich sogar nach Erfolgswahrscheinlichkeiten sortieren. Natürlich garantiert das keinen Erfolg, aber mangels objektivierbarer Kriterien wird ja auch heute bereits auf die Expertenmeinung gesetzt. Allerdings nicht auf diejenige des „Schwarms“, sondern auf diejenige weniger ausgewählter Individuen, die überdies häufig eigene Interessen verfolgen.

Nach meinem Vorstoß zur Einführung einer *Peer-To-Peer*-Forschungsgrundförderung (*LJ 6/17*: 22-23) und zur Fortbildung für Gruppenleiter und Professoren (*LJ 6/18*: 28-29) also wieder mal eine völlig närrische Idee: Wetten auf die Wissenschaft! Auch wenn es womöglich nie dazu kommen wird, liefert uns die Beschäftigung mit radikal von der gängigen Praxis abweichenden Lösungen dennoch einen informativen Blick in den Spiegel auf eben diesen Status quo – mit all seinen Stärken und Schwächen. Und womöglich erkennen wir dabei umso mehr: Es läuft nicht optimal, wir sollten etwas anderes probieren!

(Die zitierten Artikel sowie weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter <http://dirnagl.com/lj/>)

Wir entwickeln und produzieren für die
MIKROBIOLOGIE

Chromogene Substrate

Fluoreszenz-Substrate

Pro-Luziferine (caged luciferins)

STAADIUM™ Enzym-aktivierte Inhibitoren

NEU: AquaSpark™
Chemilumineszenz-Substrate für schnelle und direkte Bakterien-Identifikation *in vitro* und *in vivo*

BIO SYNTH[®]
CHEMISTRY & BIOLOGY



Aus dem Tagebuch einer Jungforscherin (21)

Doktorprüfung

Auf Autopilot folge ich Professor Waldner durchs Chemiegebäude. Sind wir wirklich auf dem Weg zu meiner Doktorprüfung? Unter meinem Arm trage ich eine Kopie meiner Dissertation, voller unleserlicher Notizen, während sich meine Beine unwillkürlich voranschleichen und meine Hände vor Schweiß triefen.

Den ganzen Sommer über habe ich mich darauf vorbereitet. Noch gestern hatte ich das Gefühl, alles zu wissen – aber jetzt ist mein Kopf leer.

Wir betreten einen kleinen Raum im hinteren Teil des Chemiegebäudes. Ein grauhaariger Mann springt von seinem Stuhl auf und stellt sich vor: „Professor Grün, guten Tag.“ Er spricht mit sanfter Stimme und hält mir eine kalte, schweißige Hand hin. Meine Güte, er wirkt so verletzlich. Bilder schießen durch meinen Kopf, wie er wohl als Schulkind jeden Tag seine Brotzeitdose rausrücken musste und immer der Letzte war, der im Sportunterricht in die Mannschaft gewählt wurde.

Wir haben noch nicht einmal begonnen und ich empfinde bereits Mitleid mit meinem Prüfer. Wie komisch. Irgendwie habe ich das Gefühl, dass er mehr Angst vor der Prüfung hat als ich selbst.

Ich setze mich ihm gegenüber auf einen Stuhl. Wenngleich Professor Grün viel weniger angsteinflößend ist, als ich es mir vorgestellt hatte, befindet sich mein Stresslevel noch immer in der Stratosphäre. Dieser Mann wird entscheiden, ob ich bestehe oder nicht. Schon sehr bald...

„Wen haben wir denn hier? Ich würde gerne etwas mehr über Sie erfahren, bevor wir loslegen. Was treibt Sie an?“

Ich starre ihn an und weiß nicht, was ich sagen soll. In der Vergangenheit hat mich meine Liebe zur Wissenschaft angetrieben, aber heute habe ich keine Ahnung, was mich antreibt oder warum ich überhaupt hier bin.

Professor Grün fixiert mich. „Was möchten Sie nach der Promotion gerne arbeiten?“

Vor vier Jahren wollte ich eine herausragende Wissenschaftlerin werden. Jetzt habe ich noch nicht einmal die Selbstsicherheit, um sagen zu können, dass ich gut Klos reinigen könnte.

„Haben Sie das Gefühl, dass Sie während Ihrer Promotion genug gelernt haben, um den nächsten Schritt in Ihrer Karriere zu tun?“

Die beiden Professoren blicken mich prüfend an, sie erwarten eine Reaktion. Ich könnte ihnen niemals die ungeschminkte Wahrheit sagen. Dass ich so viel „gelernt“ habe wie ein Pinguin, wenn er seinen tausendsten Fisch isst. Dass ich „gelernt“ habe, dass ich ein suboptimales, ach schlichtweg ein fehlerhaftes „Modell“ bin – und gerade jetzt hoffnungslos schwach?

„Ich nehme an, es gibt immer noch mehr zu lernen“, schaffe ich es gerade noch herauszupressen – und hoffe, dass sie nicht merken, wie mir die Frage beinahe die Tränen in die Augen getrieben hätte.

Beide Männer öffnen eine Kopie meiner Dissertation. Professor Grün hat sich massenhaft Notizen gemacht.

„Dann gehen wir Seite für Seite durch“, erklärt er.

Ich blicke auf die 250 Seiten vor mir, dann auf all die Anmerkungen, die er in seiner Kopie gemacht hat. Verzweifelt schaue ich zu Professor Waldner. Er vermeidet Blickkontakt, doch verrät mir seine faltige Stirn, dass auch er diesen Vorschlag für irrsinnig hält.

„Hm, gerne doch“, entgegne ich.

Geduldig blättert Grün durch die ersten dreißig Seiten der Einleitung. „Sehr gut“, murmelt er. Dabei schaut er nicht auf und stellt auch keine Fragen. Wenn wir also nur die Existenz der 250 Seiten bestätigen, dann bin ich damit voll einverstanden. Dann werde ich bestehen, denn ich verfüge über unbestreitbare Kompetenz, wenn es darum geht, Buchseiten stumm anzustarren.

Schließlich deutet er auf eine chemische Formel. Nüchtern informiert er mich, dass eines von dutzenden Wasserstoffatomen in die falsche Richtung zeigt. Ah, Felix hatte mich schon vor der berüchtigten „Wasserstoff-Mafia“ gewarnt.

„Macht nur weiter, ich bin gleich zurück“, sagt Professor Waldner und verlässt den Raum. Professor Grün lässt das verwirrt zurück.

„Sie kennen Professor Waldner?“, frage ich schnell. „Nein, erst seit heute.“ „Vermutlich ist er nur eine rauchen gegangen.“ Professor Grün

blickt mich an, als hätte ich ihm offenbart, dass Professor Waldner sich gerade seine wöchentliche Dosis Rohypnol abholt.

Als Professor Waldner zurückkommt, werde ich gerade zu den verwendeten Techniken befragt – und wie ich bestimmte Schlussfolgerungen treffen konnte. All diese Fragen, die nicht mich persönlich betreffen, kann ich beantworten. Ich bin nicht mehr nervös.

Nach etwa zwei Stunden neigt sich die Prüfung dem Ende zu und Professor Waldner bittet mich, den Raum kurz zu verlassen. Im Gang lehne ich mich gegen die Wand und merke, wie mein Kopf schmerzhaft dröhnt. Ich schließe meine Augen und atme tief durch. Ich habe mich selbst vor Augen, wie ich vor vier Jahren als hochmotivierte Doktorandin anfang, besessen von dem Wunsch, eine Wissenschaftlerin zu werden. Und was ist davon heute übrig? Ich bin eine desillusionierte Doktorin-in-spe, die zu viel Wein trinkt und keine Zukunftspläne hat...

„Karin?“

Ich öffne meine Augen. Professor Waldners Finger ruhen auf meiner Schulter. „Du kannst wieder reinkommen.“

„Gratulation, Sie haben bestanden“, sagt Professor Grün mit einer Begeisterung, die ich nicht empfinde, und schüttelt meine Hand. Seltsamerweise fühle ich mich irgendwie erniedrigt, wo ich doch stolz sein sollte.

»Felix hatte mich vor der „Wasserstoff-Mafia“ gewarnt.«

Karin Bodewits, Autorin von

„You must be very intelligent - The PhD delusion“ (Springer 2017)



Erlebnisse einer TA

Listige Listen

Fehlt Ihnen auch manchmal der Überblick? Oder der Durchblick? Oder beides? Man könnte an manchen Tagen sehr gut einen Labormanager an seiner Seite gebrauchen, der einem immer sagt, was man wann noch zu erledigen hat. Und was man noch suchen wollte, aber vergessen hat. Bis man es dann ganz dringend braucht...

Man sollte es einfach aufschreiben. Mein Wochenplan für den Laboralltag könnte in etwa so aussehen:

MONTAG: Unerledigte Aufgaben: 5 | Zu suchende Dinge: 1 (Primer) | Nachträge ins Laborbuch: 4 (gefühlte 12) | Nervige Kollegen: 1 | Suche nach Fehlerquelle nicht funktionierender Absauganlage.

Während die unerledigten Aufgaben langsam abnehmen, verlängert sich leider die Liste mit den zu suchenden Dingen um „Multikanalpipette“ und „Wasserdichter Edding“. Die Einträge ins Laborbuch nehmen zwar im Laufe des Tages ab, durch das Erledigen der unerledigten Aufgaben dann leider doch wieder zu. Und die Suche nach der Fehlerquelle wird mit „Copy Paste“ gestrost auf die Dienstags-Liste verschoben.

Wäre da nicht der Labordienst...

DIENSTAG: Unerledigte Aufgaben: 5 (Schon wieder?) | Zu suchende Dinge: Jetzt 3 | Minuten, die mit der Suche nach den Primern vom Montag verbracht wurden: 45 | Nachträge ins Laborbuch: Immer noch 4 | Nervige Kollegen: 1 | „Copy Paste“.

Nächster Versuch, meine Liste zu retten. Das Gel läuft, die Färbung steht, die Bestellung ist weitergegeben, „Start“ am Gerät gedrückt. Zeit, um sich mit der Suche nach den Primern und den restlichen unauffindbaren Dingen zu beschäftigen. Wäre da nicht der Kollege aufgetaucht, der einen an den anstehenden Labordienst diese Woche erinnert.

MITTWOCH: Unerledigte Aufgaben: Habe den Überblick verloren | Zu suchende Dinge: 2 (Multikanalpipette ist wieder aufgetaucht!) | Minuten, die mit der Suche nach den Primern vom Montag verbracht wurden: 45 (also die vom Dienstag) | Nachträge ins Laborbuch: Keine Angabe | Nervige Kollegen: Keiner (Wo isser jetzt hin?) | Labordienst: Erledigt (Yeah!) | Motivation, die Aufgaben dieser Woche noch zu schaffen: 7 (von 10 Punkten) | „Copy Paste“.

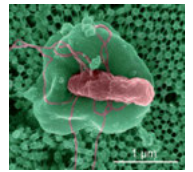
Ich überlege, die Liste von unten abzuarbeiten: Also begeben sich auf Spurensuche der tropfenden Absauganlage. Nachdem ich alle Filter, Verschlüsse und Leitungen überprüft habe, stellt sich noch immer kein Erfolg ein. Als letzte Möglichkeit umwickle ich alle Anschlussstücke mit Parafilm, um eventuelle Undichtigkeiten zu beseitigen. Es funktioniert! „Copy Paste“ wird ab sofort von der Liste gestrichen! Den Rest des Tages verbrachte ich mit meinem Laborbuch.

DONNERSTAG: Unerledigte Aufgaben: Siehe Mittwoch | Zu suchende Dinge: Keine (Suche nach Primern aufgegeben, neuen Edding im Sekretariat geholt) | Laborbuch: Fast fertig, fehlen nur noch die Ausdrucke vom Gel, die mangels Thermopapier nicht gedruckt werden konnten (Mist, muss unbedingt Thermopapier suchen) | Nervige Kollegen: Keiner (bin irritiert) | Sonstige Aufgaben: Herausfinden, wer die Kaffeemaschine entkalken muss | Motivation: 8 | „Copy Paste“: Fällt weg!

FREITAG: Unerledigte Aufgaben: Alle auf nächsten Montag verschieben | Zu suchende Dinge: Entkalker (Thermopapier war tatsächlich noch da!) | Laborbuch: Fertig, da keine weiteren unerledigten Aufgaben erledigt wurden (klasse Taktik!) | Nervige Kollegen: Vielleicht im Urlaub? | Sonstige Aufgaben: Auf Wochenende vorbereiten | Motivation: 11!!

Annette Tietz

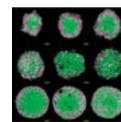
NOBEL PRIZE AWARDED CELL MANIPULATION WITH OPTICAL TWEEZERS



IONOVATION PICO TWEEZERS

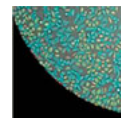
- Stretch Cells and Measure Forces with Ease
- Trap Objects inside Living Cells
- Use any Sample Carrier, like Petri Dishes, Microtiter Plates, or Individual Devices
- Single Molecule Measurements
- Robust and Compact Setup
- Compatible with Fluorescence Microscopy, STED, etc.

More Advanced Image based Cell Analytics manufactured by Technology Leaders from the US, Japan and Germany:



CQ1 Confocal Imaging Cytometer – 3D imaging benchmark for your benchtop

by Yokogawa Electric Corporation



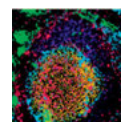
Celigo Imaging Cytometer

Every cell, every well
by Nexcelom Biosciences LLC



Cellometer®

The art of cell counting
by Nexcelom Biosciences LLC



Chip Cytometry Unlimited biomarker multiplexing

by Zellkraftwerk GmbH

CENIBRA

life science solutions

Cenibra GmbH
Große Straße 17
D-49565 Bramsche

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

Frisch erforscht

» Im Kampf gegen Viren und Bakterien setzt das Immunsystem unterschiedliche Taktiken ein. Bei einer **Doppelinfektion**, wenn also Viren und Bakterien gleichzeitig bekämpft werden, kann es zu einem Friendly Fire kommen: Eine Brigade Immunzellen schießt auf eine andere – zum Vorteil der Krankheitserreger. Den überraschenden Mechanismus zeigten Freiburger Immunologen um **Hanspeter Pircher** in einer Mausstudie (*Nature Comms*. DOI: 10.1038/s41467-018-06609-z). Gegen Viren müssen vor allem T-Zellen ran; bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) aktiviert hingegen Natürliche Killerzellen, die wiederum die T-Zellen angreifen. Im Kampf gegen die Viren stellt sich das Immunsystem also selbst ein Bein.

» Alle heute existierenden **Riesenschildkröten** leben auf Inseln. Sie galten daher als Beleg für eine alte Zoologen-Regel: Auf Inseln werden Großtiere im Lauf der Evolution klein und Kleintiere manchmal riesig. Forscher der Universität Halle-Wittenberg und des Paläontologischen Museums Trelew (Argentinien) haben jedoch gezeigt, dass sich die Natur nur sehr bedingt an diese Faustregel hält. Fossilien legen zumindest nahe, dass Riesenschildkröten in der Vergangenheit auch auf dem Festland aufgetreten sind, erklären **Evangelos Vlachos** und **Márton Rabi** im *Journal Cladistics* (doi: doi.org/10.1111/cla.12227).

» Forscher des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung haben in zehn Multiple-Choice-Fragen abgeklopft, ob Medizinstudenten Risiken einschätzen können und Wahrscheinlichkeiten verstehen. Wichtige Fähigkeiten für angehende Ärzte. Der Test mit 169 Studenten und 16 Dozenten an der Berliner Charité ergab: Es gibt Lücken, **Statistik** wird in der **Mediziner-Ausbildung** vernachlässigt. (*BMJ Open*. doi:10.1136/bmjopen-2017-020847). **Niklas Keller**, ein Koautor der Studie, bleibt optimistisch: „Mit mangelnder Statistik-Kompetenz müssen wir nicht leben“, sagt er. „Bereits ein neunzigminütiger Kurs kann die Statistik-Kompetenz erheblich verbessern.“

HZa

München

Proteinverhau in der Leber

Fast jeder Dritte in der westlichen Welt hat zu viel Fett in der Leber. Hauptursache: falsche Ernährung. Zunächst ist die Anhäufung der Fetttropfchen in den Leberzellen noch umkehrbar. Auf Dauer kann es jedoch zu Entzündungen kommen, schließlich kann das Organ kaputtgehen. Wie aber schädigt das Fett die (Protein-)Biologie der Leberzellen? Das hat sich ein Team um **Matthias Mann** am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried im Mausmodell mit den Werkzeugen der Proteomik angeschaut (*Developmental Cell*, doi: 10.1016/j.devcel.2018.09.017).

Die Forscher analysierten die verfetteten Mäuseleberzellen im Massenspektrometer – und sahen, dass viele Proteine an Orten der Zelle landen, an denen sie im gesunden Organ nichts zu suchen haben. „Bei 20 Prozent der Proteine konnten wir zeigen, dass sie durch die Fettleber in anderen Organellen vorkamen als bei gesunden Organen“, erklärt Postdoktorandin **Natalie Kraemer**, Erstautorin der Studie.

Die Fetttropfchen stören insbesondere den Golgi-Apparat – den berühmten „Verschiebeparkplatz der Zelle“, an dem sich Transportvesikel bilden. Dadurch kommt es zu einem Teufelskreis: Denn der Golgi sorgt auch dafür, dass Fette aus der Zelle ausgeschieden werden. Ist die Frachtfunktion gestört, beschleunigt sich die Verfettung erst recht. Alarmstufe rot für die Leber.

Bochum

Störfall im Mischgewebe

Forscherinnen der Ruhr-Universität Bochum haben sich – ebenfalls in einem Mausmodell – ein anderes, nicht weniger faszinierendes Organ angeschaut: die Plazenta. Die Säugplazenta besteht als genetischer Zwitter aus einem mütterlichen und einem embryonalen Teil. Wie sich Gendefekte bei der Entwicklung des Mutterkuchens auswirken, kann also teilweise davon abhängen, welche Gene der Vater beisteuert – oder auch nicht, je nachdem.

Das Bochumer Team um **Beate Brand-Saberi** spielten die eigenwillige Plazentagenetik jetzt mit *math6*-Knockout-Mäusen durch.

Der Transkriptionsfaktor *math6* spielt irgendwo in der frühen Entwicklung eine Rolle, so viel war schon bekannt. Aber wo genau? Aufschluss brachten reziproke Kreuzungsversuche. Kreuzungen von (*math6*-/-)-Mäuseweibchen mit Wildtyp-Vätern kann den Phänotyp nicht „retten“, es kommt zur Fehlgeburt. Verpaarten die Forscher jedoch heterozygote (*math6*-/+)-Weibchen mit (*math6*-/-)-Knockout-Männchen, entwickelte sich die Plazenta immer normal. „Somit beruht die Störung auf dem Genotyp der Mutter, nicht der Embryonen“, fasst Brand-Saberi zusammen.

Frankfurt

Tarnung mit Köpfchen

Kopffüßler wie Sepien, Kalmare und Oktopoden ändern in Sekundenbruchteilen ihr Aussehen, um optisch mit ihrer Umgebung zu verschmelzen. Sie nutzen dazu spezialisierte Zellen in der Haut, sogenannte Chromophoren, die über Motoneurone mit dem Gehirn verkabelt sind.

Diese direkte Steuerung der „Hautpixel“ durch das Gehirn haben Neurologen vom Max-Planck-Institut für Hirnforschung und der Frankfurter Goethe-Universität nun ausgelesen. Die Idee: Die Haut der Kopffüßler spiegelt ganz un-invasiv ein feinkörniges Abbild der Hirnaktivität. Die technische Herausforderung ist allerdings, die unzähligen „Pixel“ (also die einzelnen Chromophoren) in Aktion abzubilden, während das Tier atmet, sich bewegt und wächst. Der Datensatz der Forscher um Erstautor **Sam Reiter** beweist indes, dass der Ansatz funktioniert (*Nature* 562: 361-6.). Man kann tatsächlich aus Haut-Observationen neuronale Organisationsregeln ablesen. Vielleicht können die Biologen so auch dem großen Geheimnis der Kopffüßler auf die Schliche kommen. Denn wie genau Kalmar *et al.* das jeweils passende Tarnkleid aussuchen – eine angeborene Fähigkeit übrigens –, das ist noch ziemlich rätselhaft.



Foto: iStock / richcarey

Hans Zauner



Schöne Biologie

Alles nur Zufall

Biologen stecken in einem Dilemma. Schicksalhaft Vorherbestimmtes hat keinen Platz in ihrer Welt. Aber mit dem Zufall tun sie sich ebenfalls schwer. Allzu stark sind sie geprägt von dem naturwissenschaftlichen Leitmotiv schlechthin, dass alles, was im Universum geschieht, nach den Spielregeln unveränderlicher Naturgesetze abläuft.

Dieses Leitmotiv kommt natürlich nicht von ungefähr – und wurde in seiner umfassenden Gültigkeit auch immer wieder eindruckvoll bestätigt. Zugleich hat es aber den reinen Zufall als Gestaltungsprinzip weit in den Schatten gedrängt. Zu sehr widersprach das „Prinzip Zufall“ dem naturwissenschaftlichen Duktus, hinter allem und jedem kausale Ursachen oder wenigstens regulierende Ordnungsprinzipien zu postulieren.

Sicher, zuletzt bekam der Zufall zunehmend einen Fuß in die Tür der Naturwissenschaften, beispielsweise in der Quantenphysik oder der Chaostheorie. Aber gerade die Biologie müsste ihn doch stetig und schon lange prominent auf der Rechnung haben. Denn worauf basiert letztlich der gesamte evolutionäre Film des Lebens auf Erden? Eben – auf *Zufall* und Selektion!

Schon die Sequenzen der allerersten urzeitlichen DNA- oder RNA-Stränge mutierten und veränderten sich während ihrer Vermehrung rein nach dem Zufallsprinzip. Und so geht es bis heute! Auch wenn die Sequenzvielfalt in den Genomen inzwischen gewaltig zugelegt hat. Allein die unmittelbar wirkende Selektion sorgt stetig dafür, dass sich immer nur wenige Varianten aus dem „zufallsverteilten“ Sequenz-Wirrwarr über längere Zeiträume anreichern. Und diese strenge Auslese suggeriert im Rückblick so etwas wie ein vorab regulierendes Steuerprinzip.

Erst kürzlich „begegneten“ Münsteraner Bioinformatiker um Erich Bornberg-Bauer diesem Zufallsmechanismus wieder in einer Studie zur Neu-Entstehung von Säugetier-Genen „aus dem Nichts“. Vorherrschende Meinung war bis dato, dass in der Linie der

Säugetiere nur sehr wenige Gene irgendwo aus dem weiten Rauschen funktionsloser Sequenzen hervormutieren. Was ja auch plausibel erscheint. Schließlich verfügen gerade die Säugetiere mittlerweile über genug funktionierende „Sequenzvorlagen“, die die Selektion einst als „dem Tier von Nutzen“ durchgewunken und seitdem bewahrt hat. Genug „Rohmaterial“ also, um durch simples Kopieren dieser lange bewährten Sequenzen samt nachfolgendem Optimieren oder gar Umwidmen der Funktionen weiter im „Evolutionrennen“ zu bleiben. Dies natürlich wiederum via zufälliger Mutation und fixierender Selektion.

Der Bedarf an „Spontan-Genen“ aus dem Nichts scheint demnach äußerst gering. Und dennoch erschaffen die zufälligen „Mutations-Einschläge“ im Genom sie offenbar in weit größerer Zahl als bisher vermutet. Jedenfalls verkündeten die Münsteraner am Ende ihrer Analyse der Genome von Mensch, Maus, Ratte, Kängururatte und Opossum: In den nicht-kodierenden Regionen von Säugetier-Genomen entstehen permanent und in hoher Rate neue Leseraster für neue Proteine (*Nat. Ecol. Evol.* 2(10):1626-32). Da die Zufallsprozesse der Evolution aber auch vor diesen keine Unterschiede machen, wird die große Mehrheit von ihnen mit den nächsten Mutations-Treffern sehr schnell wieder aus der Population herausselektiert. Nur die allerwenigsten dieser „Gen-Rookies“ liefern dem Organismus tatsächlich umgehend einen derart vorteilhaften Nutzen, dass sie dem Standgericht der Selektion entkommen und sich am Ende als echte *De-Novo*-Gene in der gesamten Population ausbreiten.

In der Evolution herrscht also klar der Zufall als verursachendes Prinzip. Allerdings ist er hier *nicht* gleichbedeutend mit dem Fehlen eines Ordnungsprinzips. Nur schaut die Selektion dem Zufallstreiben erstmal wachsam zu – um dann sogleich mit umso stärker ordnender Hand durchzugreifen.

Ralf Neumann

Laborjournal 25. Jahrgang | Heft 11/2018

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

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
Fax. +49-761-3 57 38
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-29 25 884
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 881)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

iStock, Urheber: PeskyMoney, jamesbenet
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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



Katrin Daniel und Jörg Mansfeld: „Das musste doch irgendwie einfacher gehen.“ – Und es ging!

Foto: Friederike Braun

Mit Pflanze ins Tier

Dresden: Wie man mit einem Pflanzenhormon vorübergehend Proteine aus tierischen Zellen entfernen kann.

Loss-of-Function-Studien sind eine Option, Funktionen von Proteinen zu untersuchen. Mit gezielten Mutationen schaltet der Forscher hierzu die entsprechenden Gene aus und entfernt somit gleichsam die Proteine aus dem Zellgeschehen.

Hat er jedoch Proteine im Visier, die für die Entwicklung essentiell sind – beispielsweise solche, die den Zellzyklus steuern –, kann man die betreffenden Gene nicht einfach ausschalten. Denn das wäre letal. Vielmehr muss er sie für die Analyse kurzzeitig aus- und auch wieder anschalten können. Für solche transienten *Knock-down*-Analysen gibt es bereits Methoden, die mit *Antisense*-RNAs, Oligos oder kurzen RNA-Molekülen arbeiten – doch wirken sie nicht immer ausreichend gut und schnell genug.

Pflanzenhormon Auxin als Bremsenlöser

Auf der Suche nach einer „Schalter-Methode“ mit wirklich schnellen, hochwirksamen und reversiblen Effekten in *tierischen* Zellen ist man interessanterweise in *Pflanzen* fündig geworden – und das bereits vor fast zehn Jahren. Japanische Wissenschaftler entwickelten damals ein transientes *Knock-down*-System, welches das Pflanzenhormon Auxin als Induktor verwendet und auf posttranslativaler Ebene arbeitet (*Nat. Methods* 6: 917-22). Auxin spielt zwar im Leben einer tierischen Zelle keine Rolle. Mithilfe des pflanzlichen Auxin-Kontrollsystems lässt sich aber ein funktionierendes, transientes Repressionsystem basteln, das Proteine gezielt dem zellulären Abbau zuführt. Sie taufte es „Auxin-induzierbares Degrone“, oder kurz AID.

Wie funktioniert Auxin? Für Pflanzen ist das Hormon unersetzlich. Es steuert eine Vielzahl von Wachstums- und Entwicklungsprozessen, beispielsweise den Phototropismus, also die Ausrichtung zur Sonne hin, und die Dominanz der Sprossspitze über die Seitentriebe. Hier wirkt es wie ein Aktivator, indem es im Prinzip Transkriptions-hemmende Moleküle dem Proteasom zuführt.

Der genaue Mechanismus ist ein bisschen komplex. Zunächst bindet Auxin an einen Auxin-Rezeptor mit Namen Tir1. Dieser ist als F-Box-Protein ein Bestandteil des sogenannten SCF-Komplexes, der Proteine ubiquitiniert und damit für den Abbau durch Proteasome markiert. Nach Bindung von Auxin kann der SCF-Komplex über Tir1 an Moleküle binden, die die Transkription von Auxin-responsiven Genen durch die Blockade aktivierender Faktoren verhindern. Die Bindung erfolgt dabei an ganz bestimmte Elemente dieser Repressormoleküle, die man Aux/IAA getauft hat. Am Ende löst Auxin also die Bremsschuhe von Auxin-responsiven Genen, so dass aktivierende Transkriptionsfaktoren deren Expression anwerfen können.

Nun verfügen tierische Zellen zwar über SCF-Komplexe, beispielsweise nutzen sie sie zur Kontrolle des Zellzyklus. Aber das war's dann auch schon. Tir1 oder Aux/IAA-Bindestellen – Fehlanzeige! Folglich kann man mit dem geschilderten Auxin-System ein Protein vorübergehend aus der Zelle entfernen, wenn man dessen Gen mit der Sequenz einer Aux/IAA-Bindestelle versieht – und zwar jedes Allel des betreffenden Gens.

„Jedes neue Gen einzeln mit einer Aux/IAA-Sequenz zu fusionieren, fand ich mühselig und dachte, es muss doch irgendwie einfacher gehen“, erzählt dazu Jörg Mansfeld vom Biotechnolo-

gie-Zentrum der Technischen Universität Dresden. Ende 2010, als er noch Postdoc in Cambridge (UK) war, ging ihm das erstmals durch den Kopf. Als er vier Jahre später nach Dresden kam, setzte er mit seinem Team die inzwischen gereifte Idee in die Tat um (*Nat. Commun.* 2018, 9, 3297).

Mansfeld und Co. machten sich dabei das *Green Fluorescent Protein* (GFP) sowie Anti-GFP-Nanobodies zu Nutze. Dazu nahmen sie diverse Modellsysteme, in denen die unterschiedlichsten Proteine mit GFP oder dessen Verwandten *Venus* markiert sind. In solche Zelllinien integrierten die Forscher erstens ein aktivierbares Konstrukt aus der Aux/IAA-Sequenz (also der Tir1-Bindestelle) wie auch der Sequenz für einen kleinen Anti-GFP-Antikörper, eben jenen Nanobody. Außerdem versahen sie die Zellen mit einem *Tir1*-Gen.

In der Theorie soll dann Folgendes geschehen: Wenn die Zelle den GFP-Antikörper exprimiert, bindet er den *Venus*-Teil des Zielproteins. Auxin wiederum aktiviert das pflanzliche Tir1, welches Teil des tierischen SCF-Komplexes wird. Über die Aux/IAA-Domäne, die an den Antikörper gekoppelt ist, kann der SCF-Komplex an das Zielprotein binden, es ubiquitinieren und damit reif für den Schredder machen.

Auf Papier gut, im Experiment auch

Was auf dem Papier gut aussah, funktionierte dann auch in den Dresdener Experimenten. Egal ob zelluläre oder nukleäre, freie oder membrangebundene Proteine: Alle verschwanden nach der Auxin-Induktion. Allerdings protokollierten die Forscher unterschiedliche Geschwindigkeiten, mit denen ihre Testproteine abgebaut wurden.

„In der Zellkultur hat das super geklappt“, berichtet Katrin Daniel, Erstautorin der Studie und ehemalige Postdoktorandin im Mansfeld-Labor. „Auxin ist ein fantastischer Induktor. Er ist preiswert, zellgängig und zeigt keine Nebeneffekte in den tierischen Zellen. Aber nur dort – denn natürlich funktioniert Auxin als transienter Repressor nur in Systemen, die kein eigenes Auxin herstellen.“

In Zusammenarbeit mit Ko-Erstautor Jaroslav Icha und Caren Norden, beide vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden, testeten die Forscher ihr Repressor-System insbesondere an Zebrafischen. „Denn für Zebrafische gibt es noch kein wirklich gutes konditionales *Knock-out*-System“, so Mansfeld. Für den *Proof of Principle* wählten sie eine Fischlinie, in der das Kernprotein PCNA markiert ist. Das sogenannte Ringklemmenprotein PCNA ist lebenswichtig, da es die DNA während der Replikation zusammenhält. Die Wissenschaftler injizierten also Fischembryonen einen Mix aus allen nötigen RNAs, gaben Auxin oder Auxin-ähnliche Moleküle ins Wasser und beobachteten, was passierte. Am Ende war das synthetische Auxin Naphtylessigsäure (NAA) am effektivsten, es reduzierte den PCNA-Gehalt innerhalb von nur drei Stunden auf zwölf Prozent. Mit Proteinen in anderen Zellkompartimenten erreichten die Forscher ähnliche Ergebnisse.

Schließlich testeten die Forscher ihr System an den Molekülen Cyclin A und Cyclin B, die für den Zellzyklus essentiell sind. Mansfeld erklärt den Grund dafür: „Unser eigentliches Interesse liegt nicht so sehr in der Entwicklung neuer Biotechnologie-Methoden, auch wenn wir damit jetzt ein ganz schönes Paper machen konnten. Vielmehr sind wir daran interessiert, die Kontrolle der mitotischen Zellteilung besser zu verstehen.“

Während der Teilung lenken die Zellen die Verdopplung der DNA sowie die Verteilung der Chromatiden auf die Tochterzellen peinlich genau. Im Zentrum dieser Steuerung steht der APC/C, der *Anaphase Promoting Complex*, auch Cyclosom genannt. Der APC/C-Komplex übt seine Kontrolle über die Ubiquitinierung von

Molekülen aus, die für den Fortgang der Zellteilung nötig sind. Zu Beginn der Mitose wird der APC/C-Komplex so lange inhibiert, bis alle Chromosomen korrekt mit Kinetochoren verbunden sind. Erst dann, am Ende der Metaphase, wird APC/C aktiv und ubiquitiniert verschiedene Moleküle, darunter die Cycline A und B – sodass die Zelle dann in die Anaphase eintreten kann, bei der die Chromatiden auf die Tochterzellen verteilt werden.

Die Forscher markierten also einen Bestandteil des APC/C für den Abbau durch das Auxin-induzierbare Degron/Nanobody-System. Und es funktionierte prächtig: Nach Zugabe des Hormons verschwanden neunzig Prozent des APC/C innerhalb von drei Stunden. Deshalb konnten die Cycline nicht mehr abgebaut werden – und die Zellen verharrten in der Metaphase, was mikroskopisch leicht zu verfolgen war. Zum Vergleich untersuchten die Forscher noch zwei andere *Knock-down*-Systeme, von denen eines überhaupt keine Wirkung zeigte und das zweite viel weniger effizient war.

Fazit: Die Dresdener Wissenschaftler entwickelten aus den drei Komponenten Tir1, GFP-Nanobody und GFP-markiertem Protein ein effizientes, transientes und reversibles Repressionssystem für tierische Zellen, das durch das Pflanzenhormon Auxin induziert wird. Zwar muss man für jedes Protein individuell austesten, ob dieses System wirklich besser funktioniert als andere Methoden. Aber das macht ja nichts: Je mehr Werkzeuge für die *Knock-down*-Analyse, desto besser.

Karin Hollricher

Laborgenaue Glukose und Laktatmessung aus einer Probe

Hohe Genauigkeit
Unpräzision: VK $\leq 1,5\%$
(12 mmol/L)

**MESSUNG
IN NUR 3
SCHRITTEN**



Anwenderfreundliches Handling

Mehrsprachiges Touchscreen-Display

Robuster und flexibel einsetzbarer Analyzer

Optimales Kosten-/Leistungsverhältnis

Große Messbereiche
Glukose 0,5-50 mmol/L
Laktate 0,5-40 mmol/L



Sie möchten den Biosen Analyzer testen oder mehr Informationen?

Dann sprechen Sie uns bitte an!

+49 (0) 39203 511 0
info@ekf-diagnostic.de

ekfdiagnostics.de



Körperinterne Aufrüstung für T-Zellen

Langen: Gentechnisch veränderte T-Zellen erkennen Krebszellen anhand eines spezifischen Antigens und töten sie. Zukünftig könnten solche Zellen direkt im Patienten hergestellt werden.

Im Kampf gegen Krebs hat der Mensch in den letzten Jahren deutlich aufgerüstet. Besonders viel versprechend sind genetisch veränderte T-Zellen, die einen sogenannten chimären Antigenrezeptor (CAR) tragen, mit dem sie mit hoher Empfindlichkeit Antigene erkennen, die auf Krebszellen exprimiert werden. Die chimären Antigenrezeptoren besitzen eine Antigenbindedomäne, die in der Regel aus einer Antikörperkette und zwei intrazellulären Signaldomänen besteht. Letztere lösen die Vermehrung der CAR-T-Zellen aus, nachdem diese ihr Zielmolekül gebunden haben.

Christian Buchholz, Leiter des Fachgebiets „Molekulare Biotechnologie und Gentherapie“ am Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, in Langen klingt dementsprechend euphorisch, wenn er über diesen Therapieansatz spricht: „CAR-T-Zellen sind eine ganz neue Klasse von Arzneimitteln. Sie vermehren sich im Patienten, wenn sie ihr Ziel erkannt haben.“

Der chimäre Antigenrezeptor ist eine vereinfachte Variante des sehr komplexen T-Zell-Rezeptors, der Anfang der 1990er Jahre erstmals beschrieben wurde. „So ist der CAR etwa unabhängig vom HLA-System (HLA = Humanes Leukozytenantigen, Anm. d. Red.), das normalerweise für eine Aktivierung notwendig ist“, erklärt Buchholz. Sinkt die Zahl der Zielzellen durch die Behandlung, geht auch die Zahl der CAR-T-Zellen zurück. Doch manche scheinen über Jahre im funktionsfähigen Zustand

im Patienten überdauern zu können. „Das ist eine attraktive Idee“, so Buchholz. „Kehrt der Krebs zurück, können sich diese Zellen vielleicht wieder aktivieren lassen.“

Maßgeschneiderte Therapie

In den letzten Jahren haben mehr als 200 klinische Studien die Wirksamkeit solcher CAR-T-Zellen bewiesen. Zwei entsprechende Therapien, die entartete B-Zellen anhand ihres spezifischen Oberflächenmoleküls CD19 erkennen und daraufhin abtöten, sind seit kurzem in Europa zugelassen. Allerdings sind diese Therapien noch sehr zeitaufwändig und dementsprechend teuer. Immerhin müssen jedem Patienten zuerst eigene T-Zellen entnommen, diese dann *ex vivo* modifiziert und nach der Vermehrung wieder zugeführt werden. „Allein die Herstellung des Produkts dauert zehn Tage. Dazu kommt die aufwändige Logistik, weil sich die Herstellungsstätten teilweise in den USA befinden“, verdeutlicht der Immunbiologe. „Nach den ersten Zulassungen kommen nun die Patienten, die für eine solche Therapie qualifiziert sind, und wollen behandelt werden. Man muss befürchten, dass der Markt im Moment nicht befriedigt werden kann.“

Eine Möglichkeit, diesen Engpass in der Zukunft zu umgehen, wäre die Verwendung von T-Zellen aus Fremdspendern, bei denen Entnahme und individuelle genetische Modifikation entfallen. „Noch befinden sich diese

Ansätze aber in der experimentellen Phase“, schränkt Buchholz ein. „Wie erfolgreich sie sind und wie hoch das Risiko einer Abstoßung der fremden Zellen ist, muss noch geklärt werden.“

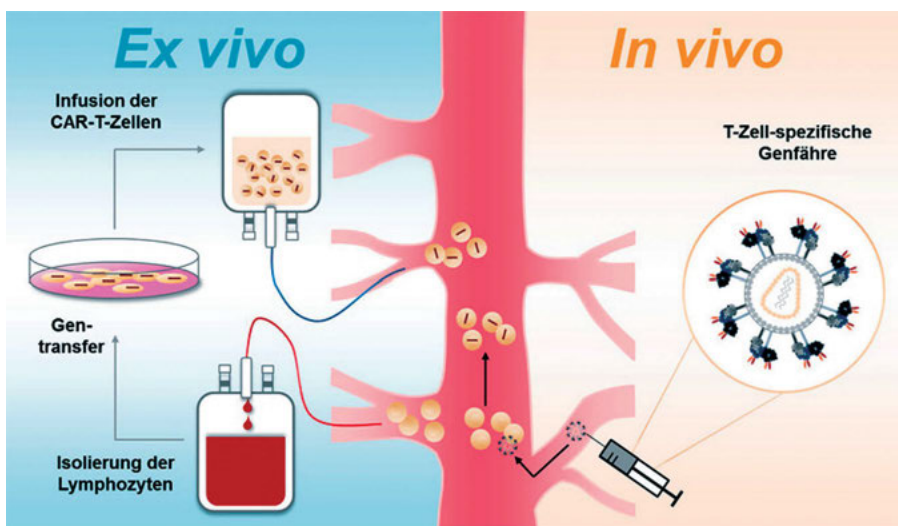
Buchholz' Team hat einen konsequenteren Weg gewählt, der auch das Risiko einer Abstoßung ausschließt (*EMBO Mol Med: e9158*). Bei ihrer *In-situ*-Strategie werden die entsprechenden T-Zellen direkt im Körper des jeweiligen Patienten verändert, so dass nicht nur die Gewinnung, sondern auch die anschließende Transplantation der Zellen entfällt. Die genetische Modifikation geschieht im Prinzip von alleine – irgendwo im Körper der Patienten. „Den Versuchsmäusen wurde der Vektor für die genetische Modifikation in die Schwanzvene injiziert“, erklärt Buchholz. „Ob die CAR-T-Zellen direkt im Blut entstehen, oder erst in der Milz oder den Lymphknoten, können wir im Moment noch nicht sagen.“

Ein Trick diente dazu, die Vektoren mit der Information für den gegen CD19 gerichteten CAR in die Zielzellen – in diesem Fall CD8-positive Lymphozyten (= zytotoxische T-Zellen) – einzubringen. Die Wissenschaftler hatten zuvor lentivirale (von HIV abgeleitete retrovirale) Vektoren mit modifizierten Hüllproteinen von Paramyxoviren ausgestattet (*Trends Biotechnol 33: 777-790*). Eines davon präsentiert eine Bindedomäne für den CD8-Rezeptor, während das andere nach der Bindung die Aufnahme in die zytotoxische T-Zelle vermittelt.

Menschliche Mäuse

In Mäusen, die menschliche Lymphozyten beherbergten, konnten die Forscher nun erstmalig die *in situ*-Herstellung von CAR-T-Zellen zeigen. In einem Vorversuch wurden mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC), von denen sich später überwiegend B- und T-Lymphozyten vermehren, *in vitro* mit den viralen Vektoren transformiert. Daraufhin entstanden wie gewünscht CD8-positive-Zellen mit CAR-T-Rezeptor, die CD19 tragende B-Zellen erkannten und töteten.

Im nächsten Schritt wurde der Vektor Mäusen verabreicht, die menschliche PBMC-Zellen erhalten hatten. Da im Zellgemisch des PBMC nur wenige CD19-exprimierende Zellen enthalten waren, wurde zusätzlich eine B-Lymphom-Zelllinie injiziert. Mäuse, denen der Vektor verabreicht worden war, besaßen anschließend deutlich mehr CD8-positive Zellen als Kontrollmäuse. In der Bauchhöhlenflüs-



Schema der Erzeugung von CAR-T-Zellen. Links werden fertige CAR-T-Zellen injiziert, rechts bringt eine Genföhre selektiv die genetische Information für den CAR in T-Zellen ein. *Abbildung: EMBO Mol Med*



Besser gleich *in vivo!* – Die Arbeitsgruppe von Christian Buchholz (Mitte hinten) am Langener Paul-Ehrlich-Institut. In der Bildmitte präsentieren die Koautoren Annika Frank und Frederic Thalheimer das Prinzip des In-vivo-CAR-Gentransfers (siehe Bild links unten).

Foto: AG Buchholz

sigkeit trugen von diesen 30 bis 50 Prozent den chimären Antigenrezeptor. CD19-positive Zellen fanden sich bei diesen Mäusen im Unterschied zu den Kontrollmäusen weder in der Bauchhöhle, noch in der Milz oder im Blut, was darauf schließen lässt, dass die B-Zellen wie gewünscht getötet worden waren. Zudem scheint die Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen sogar ohne die Lymphom-Zelllinie zu funktionieren, wie Buchholz darlegt: „Wir haben primär gesehen, dass unsere CAR-T-Zellen die B-Zellen aus den PBMC angegriffen haben. Wir müssen allerdings im nächsten Schritt noch zeigen, dass die *in vivo* erzeugten CAR-T-Zellen auch wirklich in der Lage sind, Tumorzellen zu bekämpfen“.

Stürmisches Immunsystem

So weit, so gut. Doch die T-Zellen in diesem Experiment waren bereits aktiviert, da sie nach der Injektion auf das Mausgewebe reagierten. Im natürlichen Zustand befinden sie sich dagegen meist in einem Ruhezustand. Aus diesem Grund wurden im Folgeexperiment Mäuse verwendet, die kurz nach der Geburt menschliche Blutstammzellen, etwa aus Nabelschnurblut, erhalten hatten. Daraus entwickelten sich sowohl CD8- als auch CD19-positive Zellen. Ein Vorteil war, dass die so entstandenen T-Zellen bereits an das Mausgewebe angepasst waren und nicht mehr darauf reagierten. „Durch Zugabe von Interleukin-7 verpassten wir den T-Zellen aber noch einen kleinen Kick in den Zellzyklus“, erläutert Buchholz. „Diese IL-7-Behandlung ist beim Menschen gut eta-

bliert, und die von uns verwendete Dosis ist weit entfernt von dem, was in der klinischen Anwendung üblich ist“.

Von zehn behandelten Mäusen produzierten sieben den gegen CD19 gerichteten Antigenrezeptor. Bei zwei Mäusen lagen 15 Prozent aller CD8-positiven Zellen als CAR-T-Zellen vor. Laut Buchholz ist das ein hoher Wert wie er auch beim klassischen *ex vivo*-Verfahren erreicht wird. Bei den entsprechenden Mäusen ließen sich keinerlei CD19-positive Zellen mehr nachweisen, aber sie litten an starken Nebenwirkungen. Als Ursache vermuteten die Forscher einen Zytokinsturm (*Cytokine Release Syndrome*, CRS), wie er auch bei menschlichen Patienten auftreten kann. In der Tat wiesen die Mäuse stark erhöhte Konzentrationen verschiedener Zytokine im Blut auf. In Lunge, Leber und Gehirn waren außerdem T-Lymphozyten eingewandert und hatten dort Entzündungen verursacht. Vielleicht hilft das neue Tiermodell also in Zukunft, die Entstehung eines Zytokinsturms und das Auftreten weiterer Nebenwirkungen bei einer CAR-T-Therapie zu untersuchen. „Zum Glück sind schwere Fälle von CRS bei Patienten sehr selten“, so Buchholz. „Außerdem kann man einen Zytokinsturm recht gut mit dem IL-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab behandeln.“

Als nächstes soll nun der chimäre Antigenrezeptor auch in CD4-Zellen eingebracht werden. „Zu den CD4-Zellen gehören nicht nur T-Helferzellen, sondern auch regulatorische T-Zellen. Die Situation ist also sehr komplex, und wir können nicht vorhersagen, was genau passieren wird“, erläutert der Immunbio-

loge. „Bei den zurzeit für die Behandlung zugelassenen Produkten handelt es sich allerdings immer um ein Gemisch von CD4- und CD8-Zellen.“

Die *in situ*-Herstellung von CAR-T-Zellen hat viele Vorteile. So sind die viralen Vektoren bereits am Menschen erprobt und leicht zu handhaben. Eine starke T-Zell-Aktivierung ist unnötig und *Off-Target*-Effekte sind unwahrscheinlich, da CD19 nur auf B-Lymphozyten exprimiert wird. Zwar werden im Rahmen der Behandlung auch gesunde B-Zellen zerstört, doch lassen sich die Nebenwirkungen durch Substitution von Immunglobulinen in den Griff bekommen. Dennoch sind weitere präklinische Studien notwendig, bevor die Methode beim Menschen getestet werden kann: „Zum einen muss überprüft werden, ob *in situ*-hergestellte CAR-T-Zellen Tumorzellen wirklich genauso gut eliminieren wie *ex vivo* hergestellte. Dann müssen Großtierversuche durchgeführt werden, um die Ergebnisse von der Maus auf den Menschen übertragen zu können. Hier wird sich zeigen, welche Vektormengen notwendig sind. Eventuell könnte die Dosis des Mausversuchs ausreichen, wenn schon wenige modifizierte Zellen nach Aktivierung stark expandieren. Das würde die Sache sehr vereinfachen.“

Auch der Herstellungsprozess für die Vektoren müsste noch für eine Anwendung am Menschen etabliert werden. Buchholz blickt gespannt auf die weitere Entwicklung: „Auf jeden Fall haben wir hier ein ganz neues Prinzip einer Dosis-Wirksamkeitsbeziehung mit einem Arzneimittel, das sich im Patienten vermehrt“

Larissa Tetsch



Stichwort des Monats

De-Novo-Domestikation

Jahrtausendlang passte der Mensch seine Nutzpflanzen stetig an seine Ernährungsbedürfnisse an. Die heutigen Ansprüche an den Anbau von Getreide, Mais und Reis, ebenso wie Gemüse- und Fruchtpflanzen sind daher besonders vielseitig: Sie sollten flexibel anzubauen und maschinell zu ernten sein sowie lange Transporte und Lagerungen überstehen. Geschmack und Nährwert blieben bei den Züchtungen oftmals auf der Strecke: Häufig hatten die Bedürfnisse der Erzeuger Vorrang.

Tomaten beispielsweise wachsen heutzutage in Reihen, reifen synchron und können über lange Strecken transportiert werden. Aber wer hat nicht schon einmal in eine Tomate gebissen, die kaum nach mehr als ein bisschen säuerlichem Wasser schmeckt? Über die zahlreichen Kreuzungen hinweg ging die genetische Diversität verloren – und damit auch viele positive Eigenschaften der Pflanzen. Ein Weg, diese wiederzuerlangen, sind mühsame Rückkreuzungen mit wilden Vorfahren, in denen die betreffenden Anlagen noch erhalten sind. Das jedoch braucht Zeit – und es kann durchaus passieren, dass vor allem polygen vererbte Eigenschaften nach den ersten Kreuzungen wieder verloren gehen.

Alles auf Anfang

Ein alternativer Ansatz ist daher die *De-Novo-Domestikation* aus wilden Vorfahren. Heute soll es allerdings schneller gehen: Schließlich erlauben neue genetische Werkzeuge wie TALENs oder CRISPR/Cas9 seit kurzem die gezielte Modifikation einzelner Gene. Dabei ist alles möglich: Gensequenzen können ausgeschnitten und neu eingebracht sowie deren Expressionslevel über Transkriptionsregulatoren verändert werden.

CRISPR/Cas9 erlaubt es sogar, mehrere Gene in einem Schritt zu editieren: Da die Zielsequenz des Enzyms Cas9 von unabhängigen „guidance RNAs“ (gRNA) und nicht mehr vom Enzym selbst bestimmt wird, können mehrere Angriffspunkte gleichzeitig bestimmt werden.

Doch zurück zur Tomate: mit einer jährlichen Produktion von 100 Millionen Tonnen

ist sie eine der wichtigsten Nahrungspflanzen weltweit. Jahrzehnte an Züchtungen und pflanzen-genetischer Grundlagenforschung lieferten Erkenntnisse über landwirtschaftlich relevante Genotypen. Es existieren 13 Ur-Tomaten, die sich durch unterschiedliche Eigenschaften auszeichnen: *Solanum pimpinellifolium* ist beispielsweise extrem stresstolerant, ihre Akzessionen sind resistent gegen die weitverbreitete Fleckenkrankheit oder tolerieren eine hohe Konzentration an Salz. Die Frucht dieser Ur-Tomate ist jedoch nur Erbsen-groß, Pflanzenarchitektur und Fruchtreifung sind unregelmäßig – für die kommerzielle Nutzung ist sie also zunächst ungeeignet. Ein großer Vorteil jedoch: Viele dieser Eigenschaften werden monogenetisch vererbt und entstanden aus *Gain-* oder *Loss-of-Function-Mutationen* – wie geschaffen also für eine Editierung durch zielgesteuerte Genschere.

Domestikation im Schnellverfahren

Folgerichtig sind deshalb vor kurzem gleich zwei Publikationen erschienen, die sich an die *De-Novo-Domestikation* der Tomate gewagt haben. In der einen nahm eine Gruppe chinesischer Pflanzenforscher um Erstautor Tingdong Li die folgenden vier Gene von *Solanum pimpinellifolium* ins Visier: *SELF-PRUNING 5G*, durch dessen Ausschaltung Tagneutralität erreicht und somit eine Kultivierung in verschiedenen geografischen Lagen ermöglicht werden kann; *SELF-PRUNING*, dessen Modifikation die Ernte durch einen kompakteren Pflanzenbau, einen intensiven Blütenstand und synchrones Reifen erleichtert; sowie *CLAVATA3* und *WUSCHEL*, durch deren Editierung mehr Samenkammern entstehen, was wiederum die Früchte größer macht. Für die Modifikation dieser Gene mittels CRISPR/Cas9 brachten die Forscher entsprechende gRNAs in die Wildtomaten-Akzessionen ein. Dadurch entstanden Tomaten mit einem kompakteren Pflanzenbau und fast synchron reifenden, größeren Früchten (*Nature Biotechnology*; doi 10.1038/nbt.4273).

Ein internationales Team mit Beteiligung von Forschern der Universität Münster schnappte sich ebenfalls den *Pimpinellifolium-Urahn*. Gleich sechs Gene veränderten die Forscher mittels CRISPR/Cas9-Editing, um die Ur-Tomate an die heutigen Ansprüche anzupassen. Erreichen konnten sie damit ebenfalls einen kompakteren Pflanzenbau mit einer dreifach vergrößerten Frucht bei einer zehnfach erhöhten Fruchtanzahl. Wie ihre chinesischen Kollegen verbesserten sie durch *Loss-of-Function-Mutationen* von *SELF-PRUNING* den Aufbau der Pflanzen. Die Fruchtgröße erhöhten sie über Modifikation von *FASCATED* und *FRUIT WEIGHT 2.2*, eine ovalere Form erreichten sie über *OVATE*. Die Veränderung von *MULTIFLORA* lieferte schließlich eine höhere Zahl an Früchten (*Nature Biotechnology*; doi 10.1038/nbt.4272).

Besser als der Urahn

Um den Nährstoffgehalt der Pflanzen weiter zu optimieren, modifizierten die Chinesen *SIGGP1*, wodurch sie höhere Level an Vitamin C erzielten. Die Kollegen dagegen nahmen sich Lycopin vor, welches für die rote Färbung der Tomate verantwortlich ist. Ihm werden zudem verschiedene gesundheitsförderliche Wirkungen zugeschrieben. In ihrer *De-Novo-Domestikation* konnten sie über Modifikation von *LYCOPENE BETA CYCLASE* eine um 500 Prozent erhöhte Konzentration des Carotinoids erreichen.

Der kommerziellen Nutzung dieser bahnbrechenden Erkenntnisse stehen jedoch einige Hürden im Weg. Eine davon ist das umstrittene Urteil des Europäischen Gerichtshofs zur Nutzung von CRISPR/Cas9: Demnach unterliegen durch CRISPR/Cas9 veränderte Lebensmittel den gleichen Regularien wie gentechnisch veränderte Organismen (GVO). Dies hat vor allem eins zur Folge: Hohe Kosten in Forschung und Produktion. Ob die Aussicht auf aromatischere, gesündere Tomaten dem etwas entgegenhalten kann, bleibt abzuwarten.

Melanie Erzler



Kennen Sie den?

Der blumenpflückende Leibarzt

Manchmal kommen Entdeckungen noch sehr viel später zu ganz neuen Ehren. Bei unserem Gesuchten dauerte dies rund vierhundert Jahre.

Gerade hatten sich Karl V., Kaiser des Heiligen Römischen Reichs deutscher Nation, und der französische König Franz I. zum vierten Mal in den Italienischen Krieg gestürzt, als in der thüringischen Hauptstadt die dritte Ehefrau eines Pfarrers, der sich einige Verdienste um die noch ziemlich frische Reformation erworben hatte, deren ersten Sohn zur Welt brachte. Bis zum Tod des Vaters neun Jahre später sollten noch sieben Geschwister folgen.

Einige Jahre danach wurde der Erstgeborene an eine Klosterschule im Norden von Thüringen geschickt, wo er deren Leiter schnell als „zweiten Vater“ zu schätzen lernte.

Auch durch diesen motiviert, entdeckte er dort seine Leidenschaft für das Sammeln, Untersuchen und Katalogisieren der Pflanzen in seiner Umgebung – und brachte es hierin schon in jungen Jahren zu beachtlichen Leistungen.

Dennoch war dem „Blumenpflücker“ zum Ende seiner Schulzeit klar, dass er damit niemals seinen Lebensunterhalt verdienen könnte. Also schrieb er sich an einer erst kurz zuvor gegründeten Universität in Medizin ein.

Die Pflanzenkunde selbst war damals nahezu ausschließlich auf Gift- und Heilpflanzen sowie deren medizinische Wirkungen fokussiert, so dass auch an dieser Uni die Botanik in der Medizin angesiedelt war. Und so hörte unser Gesuchter dort die botanischen Vorlesungen eines Medizin-Professors, der ihn hinsichtlich seiner eigenen pflanzenkundlichen Aktivitäten ebenfalls stark prägen sollte.

Sein Medizinstudium schloss er schließlich ohne akademischen Grad ab. Das war damals durchaus üblich und verhinderte in seinem Fall auch nicht, dass er in seinem „Beruf“ eine ordentliche Karriere machte. Im Alter von

30 Jahren war er bereits Leibarzt einer Grafenfamilie, die unweit des höchsten Bergs Norddeutschlands residierte.

Es war diese Grafschaft, die dem Jungmediziner nicht nur die Gelegenheit zur Berufsausübung bot, sondern ihm gleichsam ermöglichte, ausgiebig seinem Hobby nachzugehen. Folglich konnte man ihn in den folgenden Jahren regelmäßig in den dortigen Wäldern und Wiesen auf „Kräuterfahrt“ antreffen.



Die Hauptarbeit jedoch fand stets anschließend in den vier Wänden seines Hauses statt: Sichten, Analysieren, Katalogisieren und Dokumentieren. Fünf Jahre dauerte es auf diese Weise, bis er quasi nebenbei das Werk fertiggestellt hatte, für das der hauptberufliche Leibarzt heute noch bekannt ist. Handschriftlich hatte er in dieser Zeit einen Pflanzenkatalog weit über „seiner“ Grafschaft hinaus geschaffen, der wegen seiner Vollständigkeit nicht nur als erste sogenannte „Gebietsflora“ Deutschlands gilt, sondern gar weltweit.

Und damit noch nicht genug der Ehre. Ohne dass er es je selbst beabsichtigt hatte, gestehen nicht wenige unserem Floristen durch diese Leistung eine entscheidende Rolle in dem Prozess zu, die Botanik aus dem niederen Rang einer medizinischen Hilfswissenschaft zu befreien, die ausschließlich Heil- und Giftpflanzen studierte – und sie als eigenständige Disziplin zu etablieren.

Das ist sicherlich nicht verkehrt, allerdings hätte die Welt beinahe nie von diesem Werk erfahren. Sechs Jahre nach dessen Fertigstellung hatte sein Verfasser noch keine Anstalten gemacht, es zu veröffentlichen, da wurde er auf der Fahrt zu einem Patienten Opfer eines Kutschunfalls. Knapp drei Wochen später starb er an einer Lungenembolie als Folge des erlittenen offenen Unterschenkelbruchs.

Dass er heute dennoch als Pionier der Pflanzenkunde in Erinnerung ist, verdanken wir vielmehr dem Engagement desjenigen engen Freundes, dem er sein Werk damals ge-

widmet hatte. Fünf Jahre nach dem Tod des Verfassers ließ dieser das Werk unter lateinischem Titel in Frankfurt am Main drucken.

In seiner Abhandlung beschrieb unser Gesuchter unter anderem erstmals ein unscheinbares kleines Kraut, dessen heutigen Namen *Google Scholar* alleine für das Jahr 2017 in saten 34.500 Veröffentlichungen listet. Noch 1979, also rund vierhundert Jahre nach Fertigstellung des Florenwerks, war es gerade mal in sieben Artikeln aufgetaucht. Offenbar war das Forscherinteresse an dem Kräutlein in der Zeit dazwischen förmlich explodiert.

Unser Gesuchter selbst hatte dem Pflänzchen damals noch einen ganz anderen lateinischen Namen gegeben. Im 18. Jahrhundert benannte Carl von Linné es im Zuge seiner Systematisierungsarbeiten um und ehrte mit dem neuen Namen gleichsam den Entdecker. Genau dreihundert Jahre nach dessen Geburt erhielt es schließlich den bis heute gültigen Gattungsnamen. Unser Gesuchter blieb im artspezifischen Beiwort weiterhin erhalten.

Wie heißt er?

RN

Na, wer ist's?

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

In LJ 9/2018 war **William Bayliss** gesucht. Gewonnen haben **Victoria Werner** (Marburg) und **Marika Takács** (Stuttgart).

Auflösung aus LJ 10/2018:

Die „Spätstarterin mit Häschenohren“ ist die US-Immunologin **Polly Matzinger** (*1947). Mitte der 1990er formulierte sie die sogenannte **Gefahren-Hypothese** (Danger Hypothesis) zur Funktionsweise des Immunsystems. Bis heute sind sowohl Hypothese wie auch ihre Person Gegenstand lebhafter Kontroversen.

Publikationsanalyse 2007 – 2016: Evolutionsforschung

Vom Neandertaler zur Bioinformatik

In Leipzig sind Forscher dem Ursprung des Menschen auf der Spur und dominieren damit das aktuelle Ranking. Es gibt aber auch Evolutionsforscher, die die Stammesgeschichte der Insekten oder die Radiation von Buntbarschen untersuchen. Die meisten Zitierungen heimsten jedoch bioinformatische Evolutions-Artikel ein.

Vielleicht sollte man in Zeiten „alternativer Fakten“ vorsichtig sein, wenn man Darwins Evolutionstheorie erwähnt. Doch hier bei *Laborjournal* sind wir ja unter uns. Und unter uns gesagt, ist die Evolution mehr als bloß eine Theorie. Sie ist die beste und bislang einzig plausible Erklärung für die Artenvielfalt auf der einen Seite und die Gemeinsamkeiten zwischen allen irdischen Lebewesen auf der anderen Seite. Zu Darwins Zeiten war es allein die Morphologie, an die man sich zur Rekonstruktion der Abstammung halten konnte. Heute stehen uns zusätzlich noch massenhafte Sequenzinformationen und immer bessere Algorithmen zur Verfügung.

Auch wenn die Evolution als Erklärungsmodell ziemlich alternativlos ist, so sind doch etliche Details noch immer unverstanden oder umstritten. Man denke an die Taxonomen, die ihre „Schubladen“ regelmäßig revidieren. Krebstiere beispielsweise gelten für einige Forscher nicht mehr als monophyletische Gruppe, weil aus ihnen möglicherweise auch die Insekten hervorgegangen sind. Und wo wir bei den Insekten sind: Deren Stamm-

baum sieht heute unter Berücksichtigung molekularbiologischer Daten auch komplizierter aus als noch vor dreißig Jahren.

Evolution interdisziplinär

Viel zu lernen gibt es außerdem bei der Frage nach dem Wie der Evolution. Klar, wir können die Evolution reduzieren auf zufällige Veränderung vererbbarer Sequenzen und einer Auswahl jener Sequenzen, die sich am besten verbreiten. Das „egoistische Gen“ nach Richard Dawkins also. Damit haben wir aber noch lange nicht die Dynamik evolutiver Prozesse verstanden und können uns schon gar nicht auf unsere Intuition verlassen. Denn warum ist Sex so verbreitet, obwohl die einzelne Genvariante damit doch zunächst einem höheren Risiko unterliegt, nicht an den gezeugten Nachkommen weitergegeben zu werden? Warum verzichten Bienenarbeiterinnen auf ihre Fortpflanzung? Und wie kommt es, dass sich Blütenpflanzen und Insekten bei ihrer Evolution scheinbar miteinander absprechen? An Fragen wie diesen toben sich gerne mal Spiel-

theoretiker aus und untersuchen mathematisch, welche Strategie zu den höchsten Gewinnen führt – in diesem Fall die Häufigkeit einer DNA-Sequenz in der Population.

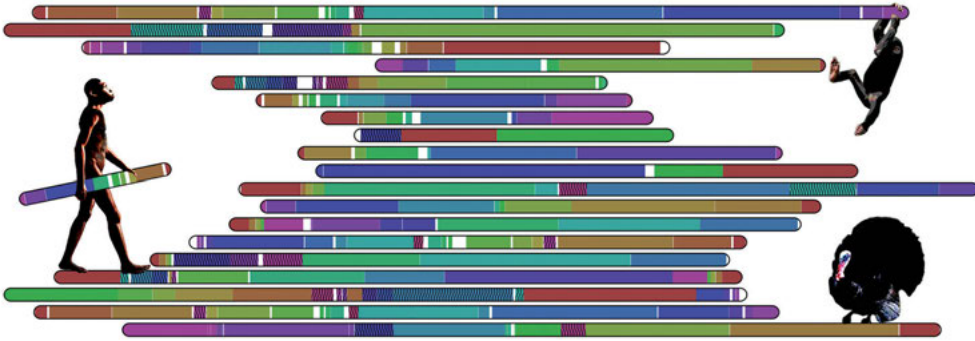
Beim Zusammenleben zwischen den Arten kommen außerdem die Ökologen mit ins Boot. Während die Taxonomen den Blick in die Vergangenheit richten, schauen die Ökologen auf das Hier und Jetzt sowie die mögliche Zukunft. Sie erforschen Auswirkungen auf die Biodiversität etwa durch Ackerbau oder Klimawandel, erfassen die Ausbreitung invasiver Arten oder sind an Fragen der Populationsgenetik interessiert.

Die Beispiele zeigen, dass man als Forscher aus ganz unterschiedlichen Perspektiven auf die Evolution schauen kann. Für eine Publikationsanalyse bringt uns diese Vielfalt natürlich in Schwierigkeiten: Ein Spieltheoretiker kann auch Verhaltensforscher oder Wirtschaftswissenschaftler sein. Ein Ökologe schaut zwar auf komplexe Interaktionen zwischen den Lebewesen, doch macht ihn das nicht zwangsläufig zum Evolutionsbiologen. Liest man ein Paper, in dem artübergreifende Genomanalysen und

MACHT'S GUT! ICH VERLASSE
UNSEREN ZWEIG. VIELLEICHT
GRÜNDE ICH JA 'NE NEUE SPEZIES...



Foto: memecenter.com



Illustr.: bioinformatics.ua.pt

vielleicht sogar phylogenetische Stammbäume vorgestellt werden, kann man sich nicht bei jedem Autor sicher sein, in welche Sparte er gehört.

Das Thema „Evolution“ zieht sich also quer durch die Reihen der Ökologen, Bioinformatiker und Genetiker. Wir haben daher speziell nach Autoren gesucht, die regelmäßig in Fachzeitschriften publizieren, die im *Web of Science* unter der Kategorie „*Evolutionary Biology*“ gelistet sind. Weiterhin war die Institutsadresse ein wichtiger Anhaltspunkt. Doch auch jenseits dieser beiden Kriterien gingen uns Forschernamen ins Netz.

Leipzig dominiert

Vierzehn Namen dominieren die aktuelle Köpfe-Liste, die im Analysezeitraum in Leipzig tätig waren – konkret am Max-Planck-Institut (MPI) für Evolutionäre Anthropologie. Sie sind der Evolution des Menschen auf der Spur und schauen sich die Verwandtschaft des *Homo sapiens* mit seinen rezenten Verwandten und bereits ausgestorbenen Menschenspezies an. Ganz vorn in der Riege der Menschenkundler landet Svante Pääbo und belegt damit Platz 3 der meistzitierten Köpfe. Pääbo leitet eine Arbeitsgruppe in der Abteilung „Evolutionäre Genetik“ und ist Seniorautor des am fünfthäufigst zitierten Artikels. Für diese Arbeit aus dem Jahr 2010 hatten die Forscher die Genomsequenz des Neandertalers anhand von Proben dreier Individuen rekonstruiert und mit der DNA des modernen Menschen verglichen.

In der Autorenliste dieser reichlich zitierten Publikation stehen neun weitere Namen aus den Reihen unserer „Köpfe“. Darunter auch Richard Green (10.), Adrian Briggs (26.) und Michael Richards (27.), die allesamt seit etlichen Jahren nicht mehr in Leipzig arbeiten, sondern inzwischen in den USA forschen. Da sie aber im Analysezeitraum zeitweise ihre Hauptadresse an besagtem MPI und damit im Verbreitungsgebiet hatten, sind sie hier berücksichtigt.

Kommen wir zur Bioinformatik, ohne die moderne Evolutionsforschung undenkbar wä-

re. Das lässt schon ein Blick auf die Institutsbezeichnungen erahnen: Mehr als zwanzig Prozent der Dienstadressen unserer „Köpfe“ deuten auf ein Interesse an theoretischer Biologie, mathematischen Modellen oder Datenauswertung hin. Noch deutlicher zeigt sich die Bedeutung der Informatik in den Tabellen der zehn meistzitierten Artikel: Die Hälfte der Paper hat Algorithmen zur Datenauswertung zum Thema; die ersten vier Plätze gehören komplett der Bioinformatik. Mit rund 6.500 Erwähnungen die meisten Zitierungen sammelte ein Artikel über eine Software namens Arlequin. Deren damals (2010) neueste Fassung lag in drei Versionen vor und diente der Auswertung populationsgenetischer Daten.

IT-Experten vorne

Erstautor des Papers ist Laurent Excoffier vom Institut für Ökologie und Evolution der Uni Bern, der in unserer „Köpfe“-Tabelle Platz 6 belegt. Der erfolgreichste Bioinformatiker nach Zitierungen heißt Alexandros Stamatakis, arbeitet am Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS) und steht auf Platz 2 der meistzitierten Evolutionsforscher. Stamatakis hat nicht nur RAxML programmiert – eine Software zum Erstellen phylogenetischer Bäume, um die es auch in zwei der meistzitierten Artikel (Platz 3 und 4) geht. Vielmehr er hat nach eigener Aussage vor seiner Zeit als Bioinformatiker Software für Fluglotsen mitentwickelt. Und um an dieser Stelle auch einen Spieltheoretiker zu erwähnen, sei auf Arne Traulsen (29.) vom MPI für Evolutionsbiologie in Plön verwiesen. Traulsen nutzt Computermodelle, um die zeitlich-räumliche Dynamik evolutionärer Prozesse zu verstehen.

Springen wir vom vorletzten zum ersten Platz der meistzitierten Köpfe – dort steht Detlef Weigel vom MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen. Mit Weigel haben wir einen jener „Grenzgänger“ vor uns, die sich nicht ohne weiteres den Evolutionsforschern zuordnen lassen. Zuletzt tauchte er in unseren Rankings zur Pflanzenforschung und zur Entwicklungsbiologie auf. Ein Blick auf die Webseite seiner Arbeitsgruppe outet Weigel als Allrou-

der, der neben der Steuerung der Blütenentwicklung und diversen anderen botanischen Fragen auch der Koevolution zwischen Pflanzen und deren Parasiten oder der Anpassung von Pflanzen auf molekularbiologischer Ebene auf den Grund geht. Seine fast 18.000 Zitierungen mit 174 Artikeln hat er aber eben nicht allein durch evolutionsbiologische Arbeiten gesammelt, was man bei der Einordnung seiner Platzierung im Hinterkopf behalten sollte.

Mit Markus Fischer (16.) von der Uni Bern haben wir einen weiteren Kandidaten aus einer Grauzone: Biodiversität und invasive Pflanzenarten sind sein Thema – doch damit beschäftigen sich etliche Ökologen und Pflanzenforscher, ohne dass sie uns als Evolutionsbiologen ins Netz gegangen sind. Einige von Fischers Publikationen thematisieren aber die Adaptation und Evolution von Arten, und auf seiner Institutswebseite beschreibt er explizit die „Evolutionäre Ökologie“ als eine seiner Hauptinteressen. Daher haben wir uns nach langem Abwägen entschlossen, ihn hier zu listen.

Klassische Evolutionsforschung

Als Evolutionsforscher im klassischen Sinne dürften Axel Meyer (28.), David Heckel (22.) oder Miguel Vences (21.) durchgehen. Meyer und Vences forschen zur Evolution der Wirbeltiere – wobei sich Meyer besonders für Neunaugen und die Radiation von Buntbarschen interessiert, während Vences die Artenvielfalt von Amphibien und Reptilien untersucht. Heckel hingegen bevorzugt die Wirbellosen und möchte mehr über die evolutionären Beziehungen zwischen den Insekten erfahren.

Soweit also unser thematischer Rundumschlag durch die Evolutionsforschung der letzten Jahre. Normalerweise gehen wir noch auf die regionale Verteilung ein, doch dass Leipzig die Adresslisten dominiert, kam ja bereits zur Sprache. Insgesamt taucht die Stadt in Sachsen neben 16 Forschernamen auf, gefolgt von dreimal Jena und zweimal Bern. Ob man Leipzig deshalb zur Hochburg der Evolutionsforschung küren sollte, sei mal dahingestellt. Schließlich ist die dort untersuchte Stammesgeschichte des *Homo sapiens* nur ein kleiner Ausschnitt der Evolutionsforschung. Die Dominanz von Leipzig ist aber sehr wohl ein Indiz dafür, dass uns vor allem unsere eigene Geschichte und Herkunft interessiert. Man mag das als chauvinistische Engstirnigkeit abtun. Man kann es aber einfach auch erfrischend finden, dass wirklich einmal Grundlagenforschung im Mittelpunkt steht – ohne dass die Titel der Paper gleich einen Durchbruch in der Alzheimer- oder Krebsforschung suggerieren.

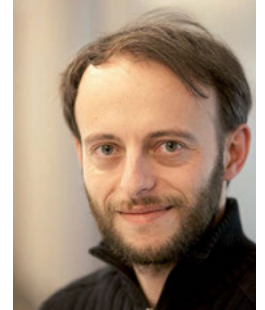
Mario Rembold

Evolutionforschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. **Excoffier, L; Lischer, HEL**
Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows.
MOL ECOL RESOUR 10(3): 564-7 (MAY 2010) **6.709**
2. **Guindon, S; Dufayard, JF; Lefort, V; Anisimova, M; Hordijk, W; Gascuel, O**
New Algorithms and Methods to Estimate Maximum-Likelihood Phylogenies: Assessing the Performance of PhyML 3.0.
SYST BIOL 59(3): 307-21 (MAY 2010) **5.882**
3. **Stamatakis, A**
RAxML version 8: a tool for phylogenetic analysis and post-analysis of large phylogenies.
BIOINFORMATICS 30(9): 1312-13 (1 MAY 2014) **5.417**
4. **Stamatakis, A; Hoover, P; Rougemont, J**
A Rapid Bootstrap Algorithm for the RAxML Web Servers.
SYST BIOL 57(5): 758-71 (2008) **4.514**
5. **Green, RE;...; [+ 55 Koautoren, darunter viele aus D, z.B. Pääbo, S]**
A Draft Sequence of the Neandertal Genome.
SCIENCE 328(5979): 710-22 (7 MAY 2010) **1.521**
6. **Paterson, AH;...; [+ 44 Koautoren, darunter 10 aus CH, D]**
The Sorghum bicolor genome and the diversification of grasses.
NATURE 457(7229): 551-6 (29 JAN 2009) **1.606**
7. **Merchant, SS;...; [+ 116 Koautoren, mehrere aus D]**
The Chlamydomonas genome reveals the evolution of key animal and plant functions. *SCIENCE* 318(5848): 245-51 (12 OCT 2007) **1.495**
8. **Bininda-Emonds, ORP;...; Purvis, A**
The delayed rise of present-day mammals.
NATURE 446(7135): 507-12 (29 MAR 2007) **1.279**
9. **Bouckaert, R; Heled, J; Kühnert, D; Vaughan, T; Wu, CH; Xie, D;...; Drummond, AJ**
BEAST 2: A Software Platform for Bayesian Evolutionary Analysis.
PLOS COMPUT BIOL 10(4): e1003537 (APR 2014) **1.244**
10. **Dunn, CW;...; Schmidt-Rhaesa, A;...; Giribet, G**
Broad phylogenomic sampling improves resolution of the animal tree of life. *NATURE* 452(7188): 745-9 (APR 10 2008) **1.244**



Detlef Weigel, Tübingen (li., 1.),
Alexandros Stamatakis, Heidelberg (re., 2.)



Andrea Tanzer, Wien (li., 5.),
Laurent Excoffier, Bern (re., 6.)



Maria Anisimova, Zürich (li., 14.),
Holger Schielzeth, Jena (re., 16.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. **Hibbett, DS;...; [+ 66 Koautoren, darunter mehrere aus D]**
A higher-level phylogenetic classification of the Fungi.
MYCOL RES 111: 509-47 (MAY 2007) **1.230**
2. **Chen, K; Rajewsky, N**
The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs.
NAT REV GENET 8(2): 93-103 (FEB 2007) **898**
3. **Parniske, M**
Arbuscular mycorrhiza: the mother of plant root endosymbioses.
NAT REV MICROBIOL 6(10): 763-775 (OCT 2008) **784**



David Heckel, Jena (li., 22.),
Axel Meyer, Konstanz (re., 28.)

Publikationsanalyse 2007 – 2016

Von Mario Rembold

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel



Svante Pääbo (li., 3.), **Peter F. Stadler** (re., 4.), beide Leipzig



Janet Kelso, Leipzig (li., 8.), **Johannes Krause**, Jena/Tübingen (re., 10.)



Michael Hofreiter, Potsdam (li., 18.), **Miguel Vences**, Braunschweig (re., 21.)



Arne Traulsen, Plön (li., 29.), **Bill S. Hansson**, Jena (re., 30.)

1. Detlef Weigel , Mol.-biol. MPI f. Entw.biol. Tübingen	17.791	174
2. Alexandros Stamatakis , Heidelberger f. Theoret. Studien (HITS)	15.465	66
3. Svante Pääbo , Evol. Gen. MPI f. Evol. Anthropol. Leipzig	14.799	104
4. Peter F. Stadler , Bioinformatik Univ. Leipzig	14.487	235
5. Andrea Tanzer , Theoret. Chem. Univ. Wien	13.338	28
6. Laurent Excoffier , Ökol. & Evol. Univ. Bern	11.701	70
7. Matthias Meyer , Evol. Gen. MPI f. Evol. Anthropol. Leipzig	8.826	51
8. Janet Kelso , Evol. Gen. MPI f. Evol. Anthropol. Leipzig	8.480	61
9. Richard E. Green , Biomol. Engineering Univ. Santa Cruz (bis 2010 MPI Leipzig)	8.174	41
10. Johannes Krause , MPI f. Menschheitsgesch. Jena & Univ. Tübingen	7.710	54
11. Kay Prüfer , Evol. Gen. MPI f. Evol. Anthropol. Leipzig	6.948	35
12. Magnus Nordborg , Gregor-Mendel-Inst. f. Mol. Pflanzenbiol. Wien	6.720	56
13. Daniel H. Huson , Zentr. Bioinformatik (ZBIT) Univ. Tübingen	6.676	50
14. Maria Anisimova , Comput. Genomics Zürcher Hochschule f. Angew. Wiss.	6.599	28
15. Markus Fischer , Pflanzenwiss. Univ. Bern	5.940	147
16. Holger Schielzeth , Populationsökol. Univ. Jena (zuvor Evol.-biol. Univ. Bielefeld)	5.706	44
17. Jean-Jacques Hublin , Humanevol. MPI f. Evol. Anthropol. Leipzig	5.659	130
18. Michael Hofreiter , Evol. Adapt. Genomik Univ. Potsdam (bis 2010 auch MPI Leipzig)	5.497	97
19. Josep Call , Univ. St. Andrews (zuvor auch MPI Evol. Anthropol. Leipzig)	5.436	188
20. Udo Stenzel , bis 2015 MPI f. Evol. Anthropol. Leipzig	5.122	20
21. Miguel Vences , Zool. & Evol. Biol. TU Braunschweig	5.037	227
22. David G. Heckel , MPI f. Chem. Ökol. Jena	4.897	122
23. Steve Hoffmann , Transkriptom-Bioinf. LIFE Univ. Leipzig	4.876	36
24. Mark Stoneking , Evol. Gen. MPI f. Evol. Anthropol. Leipzig	4.865	102
25. Andy Hector , Pflanzenwiss. Univ. Oxford (bis 2012 Evol. Biol. & Umweltstud. Univ. Zürich)	4.829	71
26. Adrian W. Briggs , Juno Therapeutics Seattle (bis 2010 MPI Leipzig)	4.816	22
27. Michael P. Richards , Archeol. Univ. Burnaby (zuvor auch MPI f. Evol. Anthropol. Leipzig)	4.627	115
28. Axel Meyer , Evol.-biol. Univ. Konstanz	4.605	142
29. Arne Traulsen , MPI f. Evol.-biol. Plön	4.604	117
30. Bill S. Hansson , Evol. Neuroethol. MPI f. Chem. Ökol. Jena	4.565	157

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2007 bis 2016 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 17. Oktober 2018.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2007 und 2016 bevorzugt in Fachblättern zur Evolutionsbiologie 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



Special: Mikrobiologie

Mikrobiomik: Von Darmbewohnern und Algenfressern

Mikrobielle Gemeinschaften: Im Darm helfen sie uns bei der Verdauung, beherbergen aber auch allerlei Resistenzgene. Im Meer zersetzen sie Algen und verwerten dabei komplexe Zucker. Und im Süßwasserpolygon lässt sich ihr Zusammenspiel vergleichsweise einfach unter Laborbedingungen erforschen.

Der Naturwissenschaftler auf der Party als Nerd, der einsam in der Ecke steht? Womöglich ist es Ihnen als Biologe oder Mediziner ja tatsächlich schon mal so ergangen, nachdem Sie Ihr Wissen über moderne Sequenziermethoden oder die statistische Aussagekraft epidemiologischer Forschungsdaten zum Besten gegeben haben. Mit einem Thema können Sie sich die Aufmerksamkeit der Partygäste zurückholen: Erzählen Sie einfach etwas über das Mikrobiom im menschlichen Darm! Schließlich haben unsere winzigen Untermieter in den letzten Jahren den Sprung geschafft von der wissenschaftlichen Fachpublikation rein in die Gesundheitsmagazine und Lifestyle-Illustrierten. Ob in diesen Zeitschriften nun jeder Ernährungsratschlag zur Optimierung der Darmflora wissenschaftlich fundiert ist, sei mal dahingestellt. Immerhin spricht sich jedoch herum, dass Bakterien mehr sind als bloß irgendwas Kleines, das Menschen krankmachen kann; und dass einige von ihnen uns sogar nützen und wir ohne sie gar nicht leben könnten.

Unter einem Mikrobiom versteht man die Gemeinschaft aller Mikroorganismen in einem Biotop. Wer Mikrobiomik betreibt, der erfasst

und charakterisiert also mikrobielle Lebensgemeinschaften. Die Mikrobiomik ist dabei eng verwoben mit der Metagenomik, denn ein Metagenom ist die vollständige genetische Information, die in einem Biotop enthalten ist – oder zumindest in einer biologischen Probe.

Banaler Grund

Doch im praktischen Laboralltag ist man immer mehr oder weniger weit von einer wirklich vollständigen Genom-Inventur entfernt. Statt echte Metagenomik zu betreiben, haben sich gerade in der Vergangenheit viele Forscher auf die für Prokaryoten-typische 16S-rRNA beschränkt. „16S-Sequenzierung ist verhältnismäßig preiswert und kam daher im großen Umfang zum Einsatz“, erklärt Mikrobiologe Matthias Willmann, Oberarzt am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Uniklinik Tübingen. Gerade beim Erforschen des Darm-Mikrobioms seien solche Studienergebnisse aber häufig nicht reproduzierbar gewesen (*mehr zur Reproduzierbarkeitskrise der Mikrobiomik gibt's auf Seite 48*). „Unterschiedliche Arbeitsgruppen haben unterschiedliche Primer verwen-

det“, nennt Willmann einen scheinbar banalen Grund. Doch zwei Forscher, die dasselbe Biomaterial untersuchen, können so zu vollkommen verschiedenen Schlussfolgerungen über die Artenzusammensetzung kommen. Weiter erklärt Willmann: „Durch die 16S-Sequenzierung bekommt man zwar immer wieder Korrelationen zu irgendwelchen Krankheiten, doch die lassen sich in anderen Studien nicht immer bestätigen.“

Neben seiner ärztlichen Tätigkeit leitet Willmann als Forscher unter anderem die Mikrobiologische Bioinformatik und Datenauswertung. Dabei profitiert der Tübinger Oberarzt von den Fortschritten der Sequenzieretechniken. Er verweist auf neue Geräte vom Marktführer Illumina, dank derer *Whole Genome*-Sequenzierungen im Massendurchsatz über die Jahre immer preisgünstiger geworden sind. „Außerdem können wir heute auch tiefer in Genome reinsequenzieren“, so Willmann. Forscher haben also gute Chancen, auch jene Fragmente mit zu erfassen, die nur in geringer Kopienzahl vorliegen.

„Eine weitere Neuerung ist das Aufkommen der *Long Read*-Technologien in den letzten fünf Jahren“, ergänzt Willmann. Kombiniert



Der Mikrogen-Zoo *Micropia* in Amsterdam. Foto: Ciotu Cosmin / CC-BY-SA-4.0

man die *Short Read*-Sequenzierung im Mas-sendurchsatz mit *Long Read*-Methoden, kann man bei der Datenauswertung zuverlässiger große Genomabschnitte rekonstruieren.

Im Gegensatz zur 16S-Sequenzierung liefert die echte Metagenomik mehr Daten als nur taxonomische Informationen zum Mikrobiom: Der Forscher erfährt auch etwas über funktionelle Eigenschaften. Willmann nennt als Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*. Eine Korrelation zwischen einem Krankheitsbild und der Häufigkeit dieses Bakteriums im Darm sei wenig aussagekräftig. „Zwei *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme können unterschiedliche Gene tragen und vollkommen andere Virulenzfaktoren mitbringen; der Name ist da ein bisschen Schall und Rauch.“

Ähnliches gilt für Antibiotika-Resistenzen, die zum Teil über mobile Genelemente ausgetauscht werden. Die Suche nach Resistenzgenen im Darm-Metagenom ist zentrales Forschungsthema der Willmann-AG. In aktuellen Studien wollen sie das Resistom von Probanden erfassen, also die Menge und Häufigkeit aller Resistenzgene (frei verfügbares Review aus der Willmann-Gruppe zum Thema, siehe *J. Mol. Med. (Berl)*. 95(1): 41-51).

Resistenzen im Selbstversuch

Um vollkommen neue Resistenzen zu entdecken, braucht es klassische Zellbiologie. Man screent Bakterienkulturen systematisch gegen ein Antibiotikum und kann dann die resistenten Stämme selektieren. Von „neuen Resistenzgenen“ möchte Willmann aber eigentlich nicht sprechen. „Bakterien tragen Resistenzgene ja schon seit Millionen Jahren

mit sich herum und schützen sich damit vor Substanzen im Mikrobiom.“ Und Antibiotika sind in der Regel ja Naturstoffe, mit denen sich Pilze oder Bakterien gegen andere Mikroben behaupten. Insofern ist es zu erwarten, dass man im Säugerdarm auf resistente Bakterien stößt. „Wenn man nach Antibiotika-Resistenzen sucht, sollte man nach den konkurrierenden Spezies suchen“, bringt es Willmann auf den Punkt. Problematisch ist der inflationäre Einsatz von Antibiotika, der einen Selektionsdruck auf eigentlich seltene Resistenzgene ausübt, die sich dann ausbreiten.

Willmann und seine Kollegen suchen derzeit nur sequenzbasiert nach Resistenzen. Dabei ist den Forschern klar, dass sie bei der Sequenzanalyse auf den Vergleich mit bereits bekannten Resistenzgenen angewiesen sind. „Viele dieser Gene sind aber ohnehin Varianten bereits beschriebener Resistenzgene“, hält Willmann an dieser Stelle fest. Die Forscher wollen zum Beispiel wissen, wie sich Mikrobiom und Resistom im Darm während der Antibiotika-Einnahme verändern. Ergebnisse einer Pilotstudie hatte Willmanns Gruppe 2015 publiziert (*Antimicrob. Agents. Chemother.* 59(12): 7335-45). Weil man Probanden nicht ohne Weiteres ein Antibiotikum verabreichen darf, haben zwei Studienleiter im Selbstversuch sechs Tage lang Ciprofloxacin eingenommen und Stuhlproben zur Verfügung gestellt. „Ich war einer der beiden Teilnehmer“, verrät Willmann und räumt ein, dass die Daten von zwei Probanden nur bedingt aussagekräftig seien.

Trotzdem sahen die Forscher, dass die Diversität des Mikrobioms wie erwartet unter der Antibiose abnahm und mehr Ciprofloxacin-Resistenzen in den Proben auftauchten.

Willmann erklärt weiter, dass ein Antibiotikum das Vorkommen anderer Resistenzgene verringert. Was zunächst paradox scheint, leuchtet auf den zweiten Blick ein: „Es überleben die Bakterien, die speziell gegen Ciprofloxacin resistent sind – Bakterien mit anderen Resistenzgenen profitieren nicht und sterben.“

Unter dem Akronym ASARI (für „Amplifikation und Selektion von antimikrobiellen Resistenzen im Darm“) laufen derzeit größer angelegte Studien dieser Art mit Patienten, die eine medizinisch notwendige Antibiose verordnet bekommen haben. „Wir würden Probanden niemals ohne medizinische Indikation irgendwelche Antibiotika geben“, betont Willmann. Die Daten zu einer der ASARI-Studien stehen bereits kurz vor der Veröffentlichung, kündigt Willmann an.

Die unangenehme Wahrheit

In einer 2017 veröffentlichten Arbeit geht Willmann einer grundsätzlichen Frage der Darm-Mikrobiomik auf den Grund: Wie gut spiegelt eine einzelne Probe das Mikrobiom wider? Hierzu hatten die Forscher menschlichen Kot jeweils an unterschiedlichen Stellen beprobt. Theoretisch sollten sich die Metagenome gleichen, doch ein als „Triangulation“ bezeichnetes statistisches Testverfahren deutet auf große Unterschiede der mikrobiellen Gemeinschaften hin – in ein und derselben Stuhlprobe (*J. Biotechnol.* 250: 45-50).

„Das ist eines unserer am meisten ignorierten Paper, weil das keiner so recht wissen möchte“, scherzt Willmann. Trotzdem will er künftig aussagekräftige Biomarker im Darm-Metagenom finden, die sich medizi-

nisch nutzen lassen. Doch wenn sich die Mikroben-Diversität in jedem Zentimeter Darm unterscheidet, dürfte es schwer sein, wirklich zuverlässige Indikatoren zu finden. „Wir homogenisieren daher die Stuhlproben, um eine Art Durchschnitts-Mikrobiom zu bekommen“, so Willmann. Außerdem müsse man gegebenenfalls Stuhlproben verschiedener Tage berücksichtigen. „Medizinisch relevante Biomarker sollten sich dann immer noch in unterschiedlichen Probandengruppen signifikant unterscheiden.“

In der Erforschung des Darm-Mikrobioms mag man einen Hype sehen, der voreilig Hoffnungen sät. Andererseits gibt es auch einige gesicherte Erkenntnisse. Die „Stuhl-Transplantation“ etwa gilt nach aktueller Studienlage als wirksam gegen Infektionen mit *Clostridium difficile*. Auch Zusammenhänge zwischen individueller Darmflora und dem Arteriosklerose-Risiko oder das Ansprechen auf bestimmte medikamentöse Therapien lassen sich plausibel über Stoffwechselwege und Metabolismus der Mikroorganismen erklären.

Kleines Hydra-Mikrobiom

Trotzdem ist es schwer bis unmöglich, echte Kausalitäten zwischen der Aktivität von Darm-Mikroben und dem Gesundheitszustand eines Menschen zu beweisen. Auch Mausmodelle helfen nur bedingt weiter, einfach weil die Zusammensetzung der mikrobiellen Community so komplex ist. Am Zoologischen Institut der Uni Kiel hat sich das Team um Thomas Bosch daher einen Modellorganismus mit einem sehr viel einfacheren Bauplan ausgesucht: den Süßwasserpolyphen *Hydra*.

Nicht nur ist die Morphologie von Nesseltieren wie *Hydra* überschaubarer, sondern auch deren Mikrobiom. „Beim Menschen findet man tausende von Bakterienarten, bei *Hydra* sind es weniger als zwanzig“, weiß Entwicklungsbiologe Alexander Klimovich, der in der Bosch-Arbeitsgruppe forscht. Zahlenmäßig dominiert *Curvibacter* die Bakteriengemeinschaft, die auf dem voll entwickelten Polypen siedelt. Allerdings scheint erst das Zusammenspiel mit den anderen Mikroorganismen zu einem Mikrobiom zu führen, das *Hydra* Vorteile bringt – dafür zumindest sprechen entwicklungsbiologische Arbeiten der Kieler Forscher (siehe auch *LJ* 10/2016: 18-21). Die Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft folgt dabei einem zeitlichen Muster während der Entwicklung von *Hydra*, wobei über Moleküle wie den *Toll-like*-Rezeptor und antimikrobielle Peptide anscheinend ein gezielter Informationsaustausch zwischen Prokaryoten und Polyp stattfindet.

Klimovich ist derzeit der Kommunikation zwischen Wirtsmikroben und den Nervenzel-



So kommen Rudolf Amann und sein Team an ihre Algen-Proben: per Schiff und Kran.

Foto: MPIMM / NEsken

len des Polypen auf der Spur. Für diese Studien ist *Hydra* viel leichter handhabbar als Mäuse oder Fliegen, erklärt Klimovich. „Durch Behandlung mit Antibiotika können wir die Polypen keimfrei machen“. Das ist zunächst nichts besonderes, denn es gibt auch Mausmodelle ohne Darmbakterien. „Bei *Hydra* können wir aber zum Glück alle Bakterien einzeln kultivieren“, freut sich Klimovich „und dann die Polypen wieder mit einzelnen Bakterien kolonisieren.“ So lassen sich viel einfacher kausale Zusammenhänge aufdecken und sogar einzelnen Bakterienarten zuschreiben.

Bakterien als Taktgeber

Die Kieler Forscher wollten nun wissen, wie sich die Bewegungen von *Hydra* verändern, wenn man das Mikrobiom entfernt. Normalerweise zeigen die Polypen in regelmäßigen Zeitabständen spontane Kontraktionen und ziehen sich zusammen. Bei keimfreien Tieren sinkt die Kontraktionsrate von durchschnittlich 7,8 auf 4,6 Mal pro Stunde. Auch die Rhythmik ist bei manipulierten Polypen unregelmäßiger (*Sci. Rep.* 7: 15937).

Die Forscher besiedelten die Tiere dann wieder neu mit ausgewählten Mikroorganismen, um zu erfahren, welches Bakterium die verlorene „Schrittmacher“-Funktion wiederherstellen kann. „Eine einzelne Art reicht aber nicht“, blickt Klimovich auf die Experimente zurück. „Fünf Bakteriengattungen waren notwendig, um wieder Kontraktionen im normalen Rhythmus zu beobachten.“ Ausgerechnet der Hauptbewohner *Curvibacter* sei für die normale Kontraktionsdynamik aber nicht essentiell.

Warum sich *Hydra* mehrmals in der Stunde zusammenzieht, darauf hat Klimovich kei-

ne sichere Antwort. „Einige Forscher glauben, dass die Kontraktionen für den Gasaustausch oder die Verteilung der Nährstoffe innerhalb des Polypen notwendig sind.“ Klimovich sieht hier eine Parallele zur Peristaltik des Darms. Die Darmbewegungen seien nämlich auch bei keimfreien Mäusen in ihrer Rhythmik unregelmäßig und in der Frequenz verringert. Und beim Menschen könne die Peristaltik ebenso gestört sein, wenn das Mikrobiom aus dem Gleichgewicht gerät.

Welche Moleküle und Signalwege hier am Werk sind, wissen die Kieler noch nicht. Dafür aber konnte die Gruppe in anderen Experimenten ein Neuropeptid namens NDA-1 identifizieren, das offenbar antimikrobiell auf einige Bakterien und damit regulierend auf das *Hydra*-Mikrobiom wirkt. Klimovich vermutet einen gemeinsamen evolutionären Ursprung des Immun- und Nervensystems. Auch im Säugerdarm gebe es auf molekularer Ebene eine enge Kommunikation zwischen Nervenzellen und Mikroorganismen. „Einige Bakterien im menschlichen Körper stellen neuroaktive Moleküle wie Acetylcholin oder Serotonin her, die an den Rezeptoren unserer Neurone wirken“, so Klimovich. Mehr zur Erforschung dieser *Gut-Brain-Axis* und der Rolle des *Hydra*-Modells schreibt Klimovich zusammen mit Thomas Bosch in einem unlängst veröffentlichten Review (*Bioessays* 40(9): e1800060).

Vom Darm ins Meer

Andere Forscher sind dem Enzym-Repertoire auf der Spur, das sich in Mikrobiomen versteckt. Zwar helfen mikrobielle Enzyme auch uns Menschen bei der Verdauung, dennoch wollen wir dazu einen Blick ins Meer werfen – konkret zusammen mit Rudolf Amann, dem Direktor der Abteilung Molekulare Ökologie am Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie in Bremen.

„Eigentlich wollen wir Kohlenstoffkreisläufe verstehen“, erläutert Amann den Hintergrund seiner Arbeit. Neben der Grundlagenforschung ist ein Aspekt die Rolle beim Klimawandel. „Algen fixieren CO₂ und stellen daraus vor allem Polysaccharide her; allein Kieselalgen produzieren dabei jährlich Gigatonnen von Laminarin.“ Das Polysaccharid Laminarin dient den Kieselalgen als Speicherstoff, vergleichbar mit Stärke in Kartoffeln. Ein erhöhter CO₂-Gehalt in der Atmosphäre sollte also eigentlich schnell durch Algen kompensiert werden, die ja verstärkt wachsen können.

Wer nun daran denkt, mithilfe der Kieselalgen das Klima zu retten, hat die Rechnung ohne die Bakterien gemacht. „Die setzen die Algen-Biomasse sehr schnell und fast vollständig wieder zu CO₂ um“, weiß Amann. Trotzdem werden technische Verfahren dis-

kutiert, um den von künstlich induzierten Algenblüten fixierten Kohlenstoff dauerhaft im Meeresboden abzulagern. Bevor man derart tiefgreifend ins marine Ökosystem eingreift, möchte Amann als Grundlagenforscher jedoch erstmal herausfinden, welche Zucker die Algen überhaupt herstellen. Denn Zucker zählen zu den vielseitigsten Biomolekülen überhaupt. Die Bremer Forscher rücken dafür in jedem Frühjahr zum Probensammeln in die Nordsee aus, wenn in der Deutschen Bucht die durch Kieselalgen ausgelöste natürliche Algenblüte ansteht.

Doch wie Amann berichtet, gibt es da ein Problem: „Chemisch können Sie die exakte Struktur und die umgesetzten Mengen der verschiedenen Polysaccharide nicht bestimmen, dafür sind sie zu komplex – und die Bakterien viel zu schnell mit dem Abbau.“ Obwohl also massenweise CO₂ umgesetzt wird, sind die einzelnen Zucker niemals direkt in ausreichender Menge greifbar. Stattdessen nutzt Amanns Team einfach die Bakterien als „Berichterstatte“ und sucht im Mikrobiom nach Sequenzen, die für Proteine zur Zuckerherstellung kodieren. „Das sind Gene, die meist in Clustern nah beieinander liegen“, so Amann.

Unter den synthetisierten Proteinen finden sich auch Transporter, die Polysaccharide erkennen und ins Periplasma zwischen äußerer und innerer Membran gramnegativer Bakterien bringen. „Im Meer sehen wir vor allem Flavobakterien, die übrigens wie viele unserer Darmbakterien zu den *Bacteroidetes* gehören und auf dieselbe Stammesgeschichte zurückblicken.“ Bereits 2012 zeigten Amann und Co. durch metagenomische Untersuchungen, dass auf eine Algenblüte und der damit verbundenen Freisetzung von Sacchariden zeitlich Bakterienpopulationen folgen, die dann diverse Gene zur Zuckerverwertung exprimieren (*Science* 336(6081): 608-11).

Verrückt nach Zucker

Eines dieser Gencluster nennen die Forscher PUL – für *Polysaccharide Utilization Locus*. Die PULs findet Amanns Team in seinen Proben und kann so rückschließen, welche Enzyme die Bakterien synthetisieren können – und somit auch, welche Zucker die Algen wahrscheinlich produzieren. Für eine diesen Sommer veröffentlichte Studie hatten die Bremer Bakterien aus Proben isoliert, kultiviert und dann deren

Genome nach PULs durchsucht (*ISME J.*, doi: 10.1038/s41396-018-0242-6). „In insgesamt 53 Genomen haben wir 400 PULs identifiziert“, freut sich der Bremer Mikrobiologe.

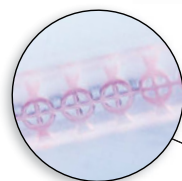
Zunächst ist das Verständnis der Kohlenstoffkreisläufe natürlich Grundlagenforschung. Dennoch wirft Amann einen Blick in die Zukunft: „Wenn wir verstehen, welche Algen von welchen Bakterien wie effektiv abgebaut werden, kann man vielleicht gezielt Algenblüten so induzieren, dass das organische Material kaum zersetzt wird, sondern absinken kann – möglichst ohne negative Auswirkungen auf die Umwelt. Dadurch könnte man der Atmosphäre CO₂ entziehen.“ Dieses Szenario, betont Amann, sei derzeit aber noch „sehr weit hergeholt“.

Das Beispiel aus Bremen zeigt, dass es in der Mikrobiomik mehr zu erforschen gibt, als unser (zweifelloso spannendes) Zusammenleben mit den Darm-Mikroben. Und trotzdem scheint sich thematisch immer wieder der Kreis zum Darm-Mikrobiom zu schließen. Vielleicht lässt sich so ja auf der nächsten Party auch umgekehrt eine Brücke schlagen von den Ernährungstipps über die Darm-Mikroben hin zu *Hydra*, Algenblüten und Sequenziermethoden.

Mario Rembold

DAS KLEINSTMÖGLICHE TOTVOLUMEN FÜR MEHRKANALPIPETETTEN

SPAREN SIE BEI IHREN REAGENZIEN DOPPELT!



SureFlo™-Anti-Abdichtungsrelief



Unterteiltes Reservoir

- 5- und 10-ml-Kammern helfen Ihnen bei der Arbeit mit kleineren Reagenziumvolumen und minimieren das Totvolumen für alle Mehrkanalpipetten.
- Das SureFlo-Relief verteilt Reagenzien gleichmäßig auf das gesamte Reservoir und erlaubt, Spitzen auf dem Boden aufzusetzen ohne Luft zu aspirieren. Dadurch wird das Totvolumen weiter reduziert, Sie sparen Geld für Reagenzien und behalten mehr wertvolle Proben!



10 ml



25 ml



25 ml
unterteilt



100 ml



150 ml

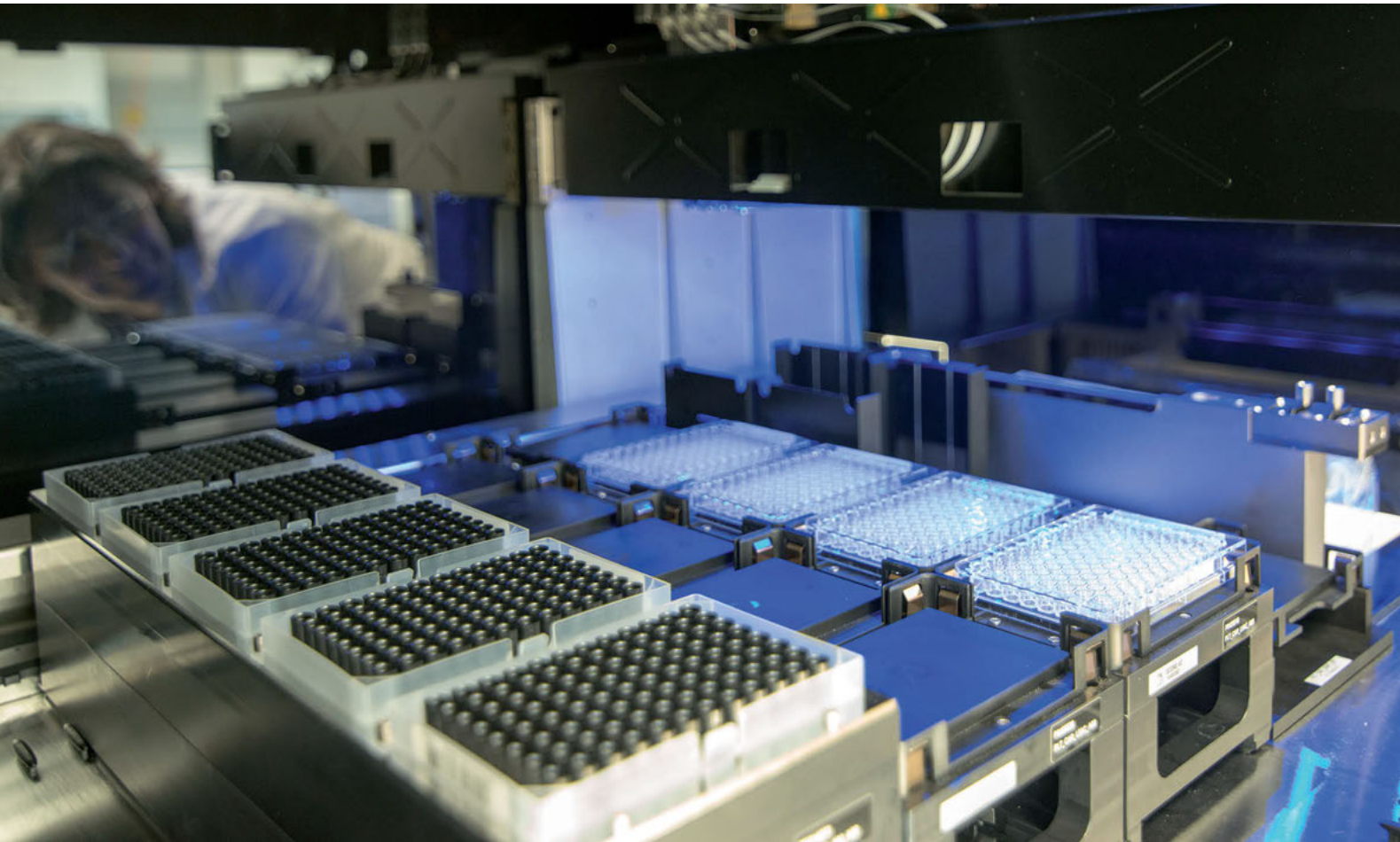


300 ml

Bestellen Sie Ihr
Gratismuster unter
www.integra-biosciences.com

Die Unkultivierbaren

Es gibt noch immer Forscher, die bislang unkultivierte Mikroorganismen dauerhaft und möglichst als Reinkultur ins Labor holen. Mal geht es darum, die Biochemie der Mikroben und ihre Rolle in einem Ökosystem zu verstehen, mal steht die Suche nach neuen Wirkstoffen im Vordergrund. Auch Taxonomen brauchen kultivierte Mikroorganismen.



Roboter unterstützen Joseph Strauss und sein Team an der Core Facility Bioactive Microbial Metabolites der Uni für Bodenkultur in Wien bei der Kultivierung von Pilzen. Foto: BiMM

Moderne Mikrobiologen sequenzieren und machen viel Bioinformatik. Die Kultivierung der untersuchten Organismen scheint auf den ersten Blick also kaum mehr zeitgemäß. Schließlich gibt es als Standardwerkzeuge und Universalmodelle für mikrobiologische Experimente *E. coli* und, falls es mal eukaryotisch sein soll, die typischen Hefestämme.

Ganz so einfach ist die Welt der Mikrobiologen natürlich nicht, auch wenn Genomik und Metagenomik zum modernen Handwerk gehören. So wie bei Rudolf Amann vom Bremer Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie. Amann möchte wissen, von welchen Zuckern sich marine Flavobakterien ernähren. Deshalb sucht er in deren Genom nach charakteristischen Gen-Clustern. Darin kodiert ist letztlich, wie komplexe Polysaccharide in die Zelle auf-

genommen und gespalten werden. Mehr Details zu seiner Arbeit gibt's ab Seite 36.

Tatsächlich können die Bremer Meeresforscher in vielen Fällen aus den Sequenzdaten bakterieller Proben herauslesen, welches Polysaccharid eine bestimmte Mikrobe verstoffwechseln kann. „Anhand der Gensequenzen schließen wir auf die Zuckerzusammensetzung – also ob das Substrat Glukose, Mannose oder Rhamnose enthält“, nennt Amann typische Beispiele. Auch über Verknüpfungsmuster oder Sulfatgruppen im Zucker könne ein Bakteriengenom Aufschluss geben. Gleichzeitig schränkt Amann ein, dass solch eine Voraussage immer nur so gut sein könne, wie die verfügbaren Daten zu den bereits biochemisch getesteten Enzymen. Findet man in seinen Sequenzen ein neues Enzym, das einem bereits

beschriebenen Protein zur Zuckerverwertung nur entfernt ähnelt, bleibt unklar, wie genau das Substrat der neu beschriebenen Variante tatsächlich aussieht.

„Die Metagenomik ist wunderbar, um Hypothesen zu generieren“, hebt Amann die Stärke der Sequenzanalytik hervor. Um diese Hypothesen zu testen, brauche es einen Methodenwechsel: Die Bakterien müssen *lebend* ins Labor, damit man überprüfen kann, welche Zucker sie wirklich verwerten und ob die Expression der entdeckten Gene durch den Zucker tatsächlich induziert wird. „Erstmal muss jemand die Bakterien aus den Proben isolieren. Dann brauche ich einen Glykobiologen, der mir komplexe Polysaccharidsubstrate in Reinform bereitstellt“, schildert Amann die ersten Schritte. Dabei können Mee-

resbewohner den Mikrobiologen das Leben schwer machen: „Marine Mikroorganismen teilen sich nicht wie *E. coli* im Zwanzig-Minuten-Takt. Sie brauchen dafür Stunden oder Tage; es gibt sogar Arten, die sich nur einmal im Monat oder Jahr teilen.“

Hat man Glück mit seinem Bakterium, könne man in einer dreijährigen Doktorarbeit relativ weit kommen. „Es geht beim Testen der Hypothesen zunächst darum, die Genexpression zu induzieren und verschiedene Substrate auszuprobieren“, so Amann. „Anschließend muss man durch Proteomik zeigen, dass das Genprodukt wirklich gebildet wird. Danach folgen biochemische Untersuchungen und vielleicht auch die Kristallisation der Enzyme für Röntgenstrukturanalysen.“ Um das Kultivieren führt also kein Weg herum.

Auch in Saarbrücken stellen sich Forscher den Herausforderungen, neue Mikroorganismen im Labor zu halten. Dort ärgert sich Rolf Müller gelegentlich über die Dominanz der Sequenzieretechniken in der Außenwahrnehmung. „Die klassische Mikrobiologie wird mittlerweile völlig vernachlässigt, da kommen Sie kaum noch an ein Funding, um neue Organismen zu isolieren und zu beschreiben“, bedauert Müller. „Ohne Kultivierung können Sie einen Mikroorganismus aber nicht wirklich kennenlernen.“

Ein etabliertes Laborhaustier

Müller leitet die Forschungsgruppe „Mikrobielle Naturstoffe“ am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung, einem Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung. Als Pharmazeut interessieren ihn Mikroorganismen als Produzenten von Substanzen, die als mögliche Wirkstoffe in Frage kommen. Besonders die Myxobakterien haben es ihm angetan. Nun könnte man auch mithilfe der Metagenomik auf die Suche nach pharmakologisch wirksamen Molekülen gehen: Per Sequenzanalyse ermittelt man Gene, die interessante Proteine oder Peptide synthetisieren. Die kloniert man dann einfach in *E. coli* und bringt sie dort zur Expression. So greift man auf ein etabliertes Laborhaustier zurück und muss das Rad nicht neu erfinden, um einen exotischen Mikroorganismus zu kultivieren.

Gelegentlich führe dieser Ansatz zu Erfolgen, doch für seine eigene Forschung reiche das nicht. „Wir suchen hier ja nicht nur nach der Lipase oder Esterase, die man einfach aus dem Metagenom klonieren und woanders reinstopfen kann“, bringt es Müller auf den Punkt. „Wir wollen auch Metabolite und Sekundärstoffe entdecken.“ Hinter manch kleinem Biomolekül stecken nämlich komplexe Stoffwechselwege. „Dazu gehört dann auch mal ein Biosynthese-Cluster im Genom, das hundert Ki-

lobasen umfassen kann – wer kloniert Ihnen das mal eben in *E. coli*?“

Selbst wenn man Gene zur Synthese eines potenziellen Antibiotikums in *E. coli* einbringt: Die synthetisierte Substanz oder eine Zwischenstufe könnte ja auch toxisch sein für seinen Wirt. Vielleicht übersieht man ein regulatorisches Element im Genom, oder es gibt Vorstufen der Substanz, die *E. coli* gar nicht herstellen kann. „Wenn Sie das alles zusammenrechnen, wird schnell plausibel, dass wir allein mit metagenomischer DNA, die wir in einen heterologen Wirt stecken, wenig Chancen hätten“, resümiert Müller. Zwar arbeiten auch die Saarbrücker mit transgenen Bakterien, dieser Schritt folge jedoch meist erst, nachdem die Substanz entdeckt und charakterisiert ist. „Hier nutzen wir in der Regel näher verwandte Bakterien wie *Myxococcus xanthus*, der im Labor relativ schnell wächst.“

Keiner hat es richtig versucht

Nun gelten viele Mikroorganismen als anspruchsvoll und lassen sich, so die gängige Meinung, nicht im Labor vermehren. Müller sieht das anders: „Dieses ‚Unkultivierbar‘ ist doch Unsinn – im Prinzip heißt das nur: Keiner hat es richtig versucht! Sonst könnten sie ja auch in ihrem natürlichen Habitat nicht wachsen.“ Trotzdem sei es nicht immer leicht, eine neue Art in Kultur zu bringen. Alles beginnt damit, die Spezies zu isolieren und unterschiedliche Medien zu testen. „Bei Myxobakterien haben wir den enormen Vorteil, dass sie millimetergroße baumartige Strukturen und Fruchtkörper bilden, die wir im Stereomikroskop sehen können“, gibt Müller einen Einblick in die Arbeit seiner Gruppe. Denn Myxobakterien sind nur zeitweise als Einzeller unterwegs; unter bestimmten Bedingungen bewegen sie sich aufeinander zu und vereinigen sich zu größeren Strukturen. „Da verrät die Morphologie auch schon etwas über die taxonomische Zugehörigkeit.“

Jüngst haben die Saarbrücker zusammen mit Kollegen aus Teheran, Braunschweig und Gießen ein neues Myxobakterium beschrieben, das aus Bodenproben aus dem Iran isoliert wurde (*Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 68(3): 721-9). Grundsätzlich ist Müller vielmehr an den scheinbar unspektakulären Biotopen interessiert. „Wir gehen eher nicht zum Geyser im Yellowstone, denn warum sollte ein Mikroorganis-

mus, der bei pH 3 und 80 Grad Celsius lebt, auch noch einen Wirkstoff gegen Bakterien oder Pilze herstellen?“ Stattdessen bevorzugt er Böden und Sedimente mit hoher Artenvielfalt. Dort sei eine höhere Konkurrenz zu erwarten, und entsprechend finde man eher pharmazeutisch relevante Substanzen.

Neuer Bakterien-Schreck

Als vielversprechend sieht Müller die Cystobactamide, die sein Team 2014 und 2017 in Myxobakterien gefunden hat (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 53(52): 14605-9 und *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 56(41): 12760-4). „Das ist eine völlig neue Substanzklasse mit einer Aktivität gegen gramnegative Bakterien.“ Mittlerweile habe man auch Daten, welche die Wirksamkeit der Cystobactamide im Tiermodell belegen, verrät Müller.

Mit Kultivierung beschäftigen sich auch Wissenschaftler der Universität für Bodenkultur (BOKU) Wien. Joseph Strauss leitet dort die Angewandte Genetik und Zellbiologie. Sein besonderes Interesse gilt den eukaryotischen Vertretern der Mikroorganismen – den Pilzen. „Wir erforschen epigenetische Regulationsmechanismen und möchten verstehen, welche Metabolite die Pilze unter welchen Bedingungen bilden“, umreißt Strauss seine Tätigkeit. Neben Fragen der Grundlagenforschung sucht er nach besonderen Substanzen, die in den Organismen unter epigenetischer Kontrolle stehen.

Mit dem BiMM (*Bioactive Microbial Metabolites*) hat die BOKU eine *Core Facility* eingerichtet, die ebenfalls von Strauss und seinem Team koordiniert wird. Hier gibt es Automatisierungsstraßen und robotergestützte Kultivierungssysteme. „Meines Wissens ist das in Öster-



Welcher Zucker marinen Flavobakterien mundet, verrät ihr Genom. Der Bremer Mikrobiologe Rudolf Amann sieht sich deshalb charakteristische Gen-Cluster an.

Foto: MPIMM

reich die einzige Einrichtung dieser Art, die solche Systeme öffentlich zugänglich macht“, freut sich Strauss, der dort auch Aufträge aus der Industrie bearbeitet.

Im Vergleich zu Bakterien seien Pilze häufig leichter im Labor zu halten, erklärt Strauss. „Die klassischen Schimmelpilze sind ganz einfach zu kultivieren, denn sie bilden Sporen und dürfen daher auch austrocknen.“ Fast alle Pilze hätten diese Dauerstadien, sodass sie auch unter ungünstigen Bedingungen erhalten bleiben oder wieder neu angesetzt werden können. „Es gibt aber obligat biotrophe Pilze, die zwingend einen pflanzlichen Partner brauchen“, schränkt Strauss ein. „Die gehen dann mit Pflanzen Symbiosen ein oder können als pathogene Pilze nicht ohne Wirt leben.“ In einem aktuellen Projekt möchten die Wiener solche Pilze zusammen mit *Arabidopsis* untersuchen. „Das wollen wir automatisieren und in den Hochdurchsatz bekommen.“

Im Mai hatte das Team über einen aus der Donau isolierten Pilz berichtet (*Nova Hedwigia* 107(3-4): 487-500). „*Metapochonia lutea* bevorzugt extrem nasse Bedingungen, das ist selten für einen Pilz“, so Strauss. Aktuell freut sich der Forscher außerdem über drei Substanzen. Die hat das BiMM-Team beim *Screening* tausender Kombinationen epigenetisch behandelte Pilzproben und Bakterien entdeckt: Ein Enzym, das Kunststoff zersetzt, ein Antibioti-



Rolf Müller ist der Meinung: „Ohne Kultivierung können Sie einen Mikroorganismus nicht wirklich kennenlernen.“ Foto: HZI



Manche Pilze lassen sich schwer, andere einfach kultivieren...

Foto: BiMM

kum gegen gramnegative Bakterien und einen Regulator des Zellzyklus. „Der könnte als Therapeutikum für die Onkologie in Frage kommen“, hofft Strauss. Einzelheiten könne er hierzu nicht verraten, weil derzeit noch das Verfahren zur Patentierung laufe.

Bitte alles auf Risiko

Auch für Strauss beginnt die Suche nach interessanten Substanzen mit der Kultivierung und dem Austüfteln der richtigen Wachstumsbedingungen. Häufig sei eine Ko-Kultivierung mit anderen Organismen nötig. Und weil diese Schritte mühsam sind, halten sich Projektpartner in dieser Phase lieber noch im Hintergrund. „Die pharmazeutische Industrie steigt erst mit ein, wenn wir etwas gefunden haben und es schon einen großen Datensatz gibt“, bedauert Strauss. „Da wünsche ich mir mehr Visionen und Risikobereitschaft; die Industrie sollte die Förderung nicht nur der öffentlichen Hand überlassen.“

Eine wichtige Anlaufstelle für Mikrobiologen unseres Verbreitungsgebiets ist das Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen – oder kurz DSMZ. Die DSMZ bewahrt Mikroorganismen auf und archiviert nach eigenen Angaben derzeit 27.000 unterschiedliche Bakterien- und 6.000 Pilzstämmen. Hinzu kommen hunderte eukaryotische Zelllinien, Viren und DNA-Proben. Eine Aufgabe der Sammlung besteht darin, validierte taxonomische Arten von Mikroorganismen für die Forschung verfügbar zu halten.

„Wir sind eine von weltweit etwa 600 anerkannten öffentlichen Sammlungen, die hierfür die Kapazitäten und das Know-how haben“, er-

klärt der wissenschaftliche Direktor der DSMZ, Jörg Overmann. Damit ein Mikroorganismus als Spezies anerkannt ist, muss er unter anderem in zwei dieser weltweiten Sammlungen hinterlegt sein – und zwar als Reinkultur. Natürlich können Forscher auch auf eigene Faust neue Arten entdecken und beschreiben, diese gelten jedoch nicht als validiert und erhalten keinen international anerkannten Doppelnamen im Stil von Carl von Linné.

Doch auch ohne Validierung können Forscher mit den Mikroben arbeiten. Dafür erhält eine neu entdeckte Art gewissermaßen „provisorisch“ den Zusatz „*Candidatus*“ im Namen. Das gilt auch für Organismen, die gar nicht in Reinkultur wachsen, weil sie etwa auf einen Symbionten angewiesen sind; sie können folglich nur den Status eines *Candidatus* erlangen.

Keine neue Art ohne Reinkultur

Overmann und seine Kollegen haben sich mit dieser Thematik beschäftigt und hierzu im Sommer einen Artikel veröffentlicht (*Syst. Appl. Microbiol.*, doi: 10.1016/j.syapm.2018.08.009). Darin präsentieren sie zum einen eine Bestandsaufnahme zum taxonomischen Umgang mit neu entdeckten Mikroorganismen, zum anderen nennen sie Bedingungen, die erfüllt sein sollten, falls man den *International Code of Nomenclature of Prokaryotes* (ICNP) erweitert. Dadurch könnte man den taxonomischen Umgang mit Mikroben erleichtern, die lediglich über Sequenzanalysen charakterisiert worden sind.

„Derzeit unterscheiden wir 118 Bakterienphyla. 85 dieser Phyla enthalten ausschließlich Arten, die bislang nicht kultiviert wor-



... Joseph Strauss und sein Team nehmen es mit allen auf.

Foto: BiMM

den sind“, gibt Overmann einen Überblick zur Bakterientaxonomie und hält fest: „Ganze Phyla bestehen also nur aus Sequenztypen.“ Auch von den anderen Bakteriengruppen wachsen die meisten Vertreter bislang in keinem Labor. In ihrem Artikel berichten die Autoren zwar über rund 14.000 Bakterien und Archaeen, die jeweils als eigene Art validiert sind, doch sie schätzen, dass dieser Anteil weit weniger als ein Prozent aller bakteriellen Spezies ausmacht. Den 14.000 validierten Arten stehen rund sechs Millionen Sequenzen ribosomaler RNA gegenüber und 250.000 sogenannte *Operational Taxonomic Units* (OTUs), die lediglich anhand ihrer Genome unterschieden werden.

Aufwändig und mühsam

Derzeit, so schreiben die Autoren im Paper, würden pro Jahr mehr vollständige bakterielle Sequenzen hinterlegt als neue Arten validiert. Von der Möglichkeit, einen *Candidatus* zu benennen, macht die Mikrobiologen-Community nur sehr zurückhaltend Gebrauch. Lediglich an die 400 *Candidatus*-Arten waren bis 2015 registriert. „Vermutlich, weil auch schon dieser Prozess recht aufwändig und mühsam sein kann“, so Overmann. „Zum Beispiel müssen Sie Ihren Organismus über *In-situ*-Hybridisierung nachweisen. Das kann kompliziert werden, wenn Sie ihn nicht isolieren oder vermehren können und er nur in geringen Mengen vorliegt.“

Stellt die Reinkultur als Voraussetzung für den Eintrag als Art vielleicht eine zu große Hürde dar? „Die Rate der Neubeschreibungen liegt relativ konstant bei nur 600 bis 800 pro Jahr“, räumt Overmann ein. Es sei demnach

utopisch, dass man in absehbarer Zeit auch nur annähernd alle Bakterienarten in öffentlichen Sammlungen kultiviert bekomme. „Die Frage ist nur, welche Schlussfolgerung wir daraus ziehen“, entgegnet Overmann den Kritikern der etablierten Nomenklatur-Regularien. Das bisherige System komplett über Bord zu werfen, hält er für den falschen Weg.

Der eigentliche Sinn und Zweck

Doch ist es bei Bakterien und Archaeen nicht letztlich immer das Genom, das den Unterschied zwischen zwei Arten ausmacht? „In der Tat hilft uns die Morphologie in der Regel nicht weiter, aber das bedeutet nicht, dass wir phänotypische Eigenschaften und die Funktion der Gene einfach außen vor lassen können“, meint Overmann und erinnert an den eigentlichen Sinn und Zweck eines taxonomischen Systems: „Die Einteilung sollte am Ende die Evolution reflektieren und erklären können, wie die Diversität der Arten entstanden ist.“ Einige Sequenzunterschiede haben etwa kaum eine evolutive Bedeutung, während andere Gene sehr wichtig für die Anpassung einer Art an ihre ökologische Nische sind. Und weil die Funktionen der meisten Sequenzen unbekannt sind, lässt sich aus den metagenomischen Daten nicht viel ablesen über die ökologisch und biochemisch relevanten Unterschiede zwischen den Mikroorganismen. „Die oft nur zwanzig bis dreißig Prozent im Genom, die wir verstehen, umfassen vorwiegend *Housekeeping*-Gene – und die sagen gar nichts aus über spezifische Funktionen.“ Somit kann der Bioinformatiker aus dem Metagenom lediglich mehr oder weniger wahrscheinliche Stammbäume errechnen.

Ließe man solch einen Sequenzdaten-Stammbaum als alleiniges Kriterium zur Anerkennung einer neuen Art gelten, hätte man wohl nicht viel gewonnen. „Dann würde einfach nur das Briefmarkensammeln losgehen“, ist sich Overmann sicher. Um der zunehmenden Bedeutung der Metagenomik Rechnung zu tragen, kann sich der DSMZ-Direktor eine Zwischenlösung vorstellen: „Wenn ich einen Mindestanteil der funktionellen Gene ermittelt habe, und das sollten mehr als dreißig Prozent des Genoms sein, und wenn auch zusätzliche ökologische Daten auf eine eigene taxonomische Einheit hindeuten – dann sollte ich einen binären Namen nach gängigem System vergeben können.“ Der Name müsste dennoch einen Zusatz tragen, der klarstellt, dass die taxonomische Einordnung auf kulturun-

abhängigen Daten basiert. Für eine spätere Validierung wäre der Name schon reserviert (das bisherige „*Candidatus*“-System legt keine Namen verbindlich fest). Die strengen Kriterien für eine validierte Art sollten laut Overmann bleiben.

Bleibt festzuhalten, dass Genomik und Sequenziermethoden aus der modernen Mikrobiologie nicht mehr wegzudenken sind. Das Gleiche gilt auch für die Kultivierung der „Unkultivierbaren“, denn die alteingesessenen „Labor-Haustiere“ können uns nicht alle Fragen beantworten. Schließlich ist und bleibt ja auch der lebende Organismus das eigentlich Interessante in der Biologie.

Mario Rembold



DSMZ-Direktor Jörg Overmann ist für eine Zwischenlösung in der mikrobiellen Taxonomie. Foto: DSMZ

Leben auf dem Chip

In Bakterienpopulationen gleicht nicht jede Mikrobe der anderen. Es gibt genetische Unterschiede – und phänotypische Ungleichheiten, deren Ursachen im Metabolismus der Zelle liegen. Diese metabolische Heterogenität finden viele Mikrobiologen äußerst spannend. Für die biotechnologische Produktion ist sie ein Problem.

Das Phänomen phänotypische Heterogenität in Bakterienpopulationen wurde erstmals von John Spudich und Daniel Koshland 1976 beschrieben (*Nature* 262: 467-71). Obwohl diese Entdeckung schon über vierzig Jahre zurückliegt, weiß man noch immer nicht viel darüber. Offensichtlich nutzt nicht jede Zelle alle physiologischen Synthese- und Abbauewege gleichmäßig, anscheinend gibt es funktional relevante metabolische Unterschiede zwischen den Zellen. Die Daten dazu sind aber – sagen wir mal – übersichtlich.

Wie kann man der Ursache einer Veränderung im metabolischen Phänotyp einer Population überhaupt auf die Spur kommen? „Um phänotypische Heterogenität zu analysieren, müssen wir auf Einzelzell-Experimente zurückgreifen. Zu diesem Zweck haben wir Mikrofluidik-Chips entwickelt, in denen wir kleine Kulturen aus einer einzelnen Zelle wachsen lassen und analysieren können“, sagt Dietrich Kohlheyer. Er ist kein Biologe, sondern Mecha-

tronikingenieur und arbeitet am Institut für Bio- und Geowissenschaften am Forschungszentrum in Jülich.

Perfekt passend

Der Herstellungsprozess eines Mikrofluidik-Chips beginnt am Computer. Wie soll der Chip aussehen, wie funktionieren? Mittels CAD (*Computer-Aided Design*) entwickeln die Forscher die Struktur des Chips. Das Modell von Kohlheyer und Co. soll neben einem Eingang, der etwa verschiedene Medien einschleust, auch einen Ausgang enthalten. Auf den geplanten Chip passen vier Versuchskanäle gleichzeitig. Das Herz des Mikrokulturgefäßes wird aus hunderten parallel angeordneten Kammern bestehen, deren Höhe den zu untersuchenden Mikroorganismen entspricht, also bei Bakterien in vielen Fällen gerade mal einen Mikrometer. Jedes Reaktionsgefäß – wenn man es so nennen will – soll etwa fünfzig mal fünf-

zig Mikrometer groß werden und einige wenige Pikoliter Flüssigkeit aufnehmen.

Dann geht es in den Reinraum. Im Schutzanzug und mit Maske ausgerüstet beschichten die Forscher etwa CD-große Silizium-Wafer mit einem zähflüssigen Photolack. Darauf legen sie eine Photomaske, um die erste Lage Mikrochip-Strukturen herzustellen. Der Wafer wird belichtet und der Photolack härtet unter kurzweiligem Licht zu einer stabilen Struktur aus. Alles, was nicht belichtet wurde, waschen die Biotechnologen in mehreren Schritten vom Wafer herunter. Danach fixieren sie die verbliebenen Strukturen und es kommt eine zweite Lage Mikro-Strukturen oben drauf.

Der strukturierte Wafer ist das Negativ, den die Forscher künftig zigfach für die Chipherstellung benutzen werden. Ist er fertig, können die Wissenschaftler die Reinraum-Klamotten ablegen und zurück ins gewöhnliche Labor gehen. Hier formen sie die Strukturen auf dem Wafer mit einem elastischen Silikon namens



Im Reinraum stellen Biotechnologen um Dietrich Kohlheyer ihre mikrofluidischen Chips her.

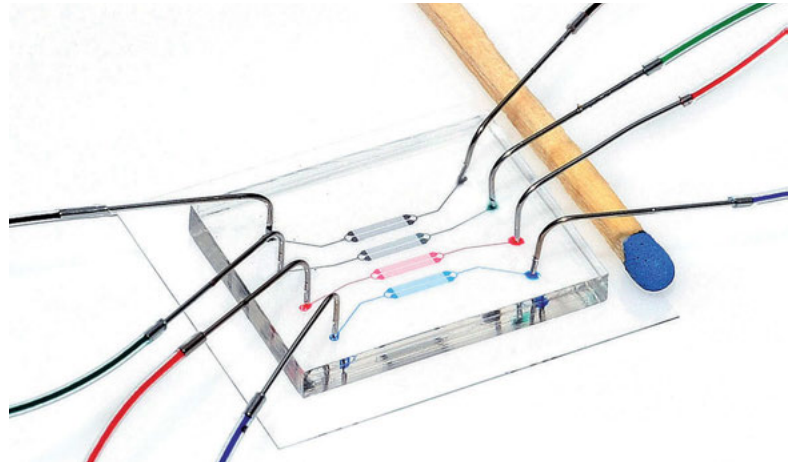
Fotos (3): Forschungszentrum Jülich

Polydimethylsiloxan (PDMS) ab. Das PDMS tragen sie flüssig auf, verfestigen es mit Wärme und ziehen es schließlich vom *Wafer* ab. Das gummiartige Gebilde zerschneiden sie mit dem Skalpell vorsichtig in einzelne Chips. An jedem stechen sie nun noch die Ein- und Ausgänge mit einer Nadel auf – dann kann der biologische Teil beginnen.

Pingelige Biotechnologen

Der Chip kommt auf ein Mikroskop, das automatisch im Zeitraffer aufnehmen kann. Medienreservoir und Abfall-Eppi werden angeschlossen, dann „schießt“ die Flüssigkeit mit einer Geschwindigkeit von 200 Nanoliter pro Minute durch die winzigen Kanäle, Schleusen und Kulturschalen.

„Wir sind mit der Herstellung der Medien sehr pingelig“, gibt Kohlhey zu. „Wir haben nämlich mit Medien angefangen, welche die Mikrobiologen immer verwenden. Dabei mussten wir feststellen, dass die Kulturen damit im Chip nicht gut zurechtkamen. Die winzigen Kanäle und Kammern werden meist kontinuierlich mit frischem Medium versorgt, und



Kaum größer als ein Streichholz: Der Mikrofluidik-Chip enthält Kammern, die gerade so hoch sind wie ein Bakterium.

so machen minimale Differenzen in der Zusammensetzung wie auch minimale Verunreinigungen bei den geringen Zellzahlen oft große Unterschiede. So fanden wir beispielsweise Mikropartikel, welche die Kanäle unserer Chips verstopft haben.“ Darum mischen sie die Kulturmedien lieber selber.

Nach dem ersten Spülen der Chips schleusen die Forscher die Bakterien ein, bis in jeder

Kammer eine Zelle angekommen ist – oder zumindest in den meisten Reaktorgefäßen. Manche bleiben auch leer, in andere gelangt mehr als eine Zelle. Dort bleiben sie zwischen den Oberflächen hängen – die Höhe der Kulturkammern ist so gewählt, dass die Bakterien, wie bereits erwähnt, gerade so dazwischen passen. Bei zu hohen Flussraten können die Zellen natürlich einfach „durchflut-

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

schen“. Hier muss man die optimalen Einstellungen finden.

Anschließend wird wieder das Medium angeschlossen. Ist alles eingestellt und sind die Kulturgefäße mikroskopisch überprüft, bleiben die Zellen sich selbst überlassen, das Mikroskop beobachtet sie automatisch. Anhand der Aufnahmen können die Biotechnologen später das Verhalten der Bakterien und ihrer Nachkommen, ihre Morphologie oder die Intensität von Fluorophoren dokumentieren. Und sie können beschreiben, wie schnell die einzelnen Kolonien gewachsen sind sowie welche Größe die Zellen erreichen, bevor sie sich wieder teilen. Das Set-up ist so weit ausgereift, dass man weitergehende, kompliziertere Experimente machen kann. Kohlheyer möchte beispielsweise die Zellen komplexerer Mischkulturen einzeln kultivieren und anschließend getrennt wieder aus dem Chip herausholen.

Verwirrendes Wachstum

Wie verhalten sich die Bakterien nun in ihrem Nano-Ökosystem? Überraschend! Mikroskopische Einzelzell-Untersuchungen erlauben die räumliche und zeitliche Analyse kleinerer Populationen und bringen damit ein altes Postulat zum Wanken: die Wachstumskinetik von Jaques Monod.

Der französische Nobelpreisträger hatte Beobachtungen von Mikrobiologen in eine Theorie gefasst, wonach eine frisch angeimpfte Kultur zunächst einmal eine Lag-Phase, auch Latenzphase genannt, durchläuft, in der

sich die Bakterien an die neue Umgebung gewöhnen, bevor sie in die Phase des exponentiellen Wachstums eintreten. „Im Mikrochip wachsen Bakterien oftmals unerwartet anders – ohne jegliche Lag-Phase“, erzählt Kohlheyer. „Die Wachstumskinetik von Monod basiert darauf, dass die Kulturen homogen sind und homogen wachsen.“ Das seien sie aber eben oft nicht und so verhielten sie sich auch nicht.

„In den Chips beobachten wir, dass manche Zellen sofort nach dem Beimpfen mit der Zellteilung beginnen, andere wachsen gar nicht oder erst viel später.“ Vermutlich wachsen in den großen Kulturen und Fermentern ebenfalls nicht alle Zellen sofort los, meint Kohlheyer.

„Die üblichen Analyseverfahren, wie zum Beispiel die Messung der optischen Dichte, können die anfänglich sehr geringen Zellzahlen überhaupt nicht auflösen. Somit beobachtet man oft nur eine scheinbare Lag-Phase, und zwar solange, bis die gesamte Population aus der Messungenauigkeit herauswächst. Derartige Heterogenitäten im Zellwachstum kann man mittlerweile in allen Wachstumsphasen von Bakterienkulturen aufdecken. In Bakterienpopulationen findet zudem häufig eine komplexe Arbeitsteilung statt. Die Zellen mögen genetisch identisch sein, physiologisch sind sie es aber nicht – und das sehen wir bei unseren Chip-Experimenten in Form von Wachstum oder genetisch integrierten Fluoreszenzreportern, welche sonst unsichtbare molekulare Mechanismen in ein Lichtsignal umwandeln.“



Auch Andreas Schmid vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung in Leipzig arbeitet mit Mikrofluidik-Chips – er möchte einzelne Zellen kontaktfrei in Mikro-Inkubatoren positionieren.

Foto: UFZ / André Künzelmann

Außerdem wüchsen die Kulturen insgesamt schneller. „Vielleicht liegt das daran, dass wir ständig neues, unverbrauchtes Medium zuführen und Ausscheidungsprodukte abführen“, mutmaßt der Forscher.

In naher Zukunft wollen die Wissenschaftler ihre Apparatur so überarbeiten, dass sie auch die Umweltbedingungen verändern können, um erstens die Auswirkungen der dynamischen Änderungen zu beobachten – und zweitens auch mit komplexeren, beispiels-



Alles blitzblank: Damit beim Produzieren des Wafers nichts schief läuft, darf nicht ein Krümelchen auf der Photo-lack-Oberfläche landen.

weise anaeroben und thermophilen Organismen arbeiten zu können.

Zellen im Mikro-Inkubator

Die Jülicher Biotechnologen sind natürlich nicht die Einzigen, die Mikrofluidik-Chips für die Einzelzell-Analyse entwickeln. Es gibt bereits höchst unterschiedliche Designs. So konstruierten Forscher der Arbeitsgruppe von Andreas Schmid am Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung (UFZ) in Leipzig den Envirostat für das kontaktfreie Positionieren einzelner Zellen im Mikro-Inkubator. Mehrere Elektroden werden an jeden Kulturbehälter, der nur wenige Pikoliter aufnehmen kann, angeschlossen und die Zelle darin mithilfe eines schwachen, inhomogenen, elektrischen Felds „festgehalten“ (*Lab Chip* 9: 576-85; *Lab Chip* 13: 397-408).

Bei der Bewertung der Ergebnisse aus der Einzelzell-Analytik sollte man jedoch Vorsicht walten lassen. Vereinzelt Bakterien fehlen die Nachbarn, die sie in natürlichen Populationen haben. Das kann sich wiederum auf den Phänotyp auswirken. Außerdem ist das PDMS nicht völlig inert, es kann beispielsweise kleine Moleküle binden: So braucht man sich nicht wundern, wenn der Inhibitor in der Kulturflasche oder auf der Petrischale funktioniert, aber nicht im Chip-Experiment.

Wie ist denn nun die Nachfrage nach solchen Einzelzell-Chips? Kohlheyer: „Die Industrie ist noch vorsichtig. Dabei könnten wir im Chip die Individualität darstellen, aber auch die Homogenität erhalten, weil jede Starterzelle die gleichen Bedingungen hat. Ein Ziel für industrielle Anwendungen wäre beispielsweise, robustere Produktionsstämme zu züchten oder herauszufinden, *welche* Bedingungen im Fermenter man *wie* ändern müsste, um die Heterogenität in der Kultur möglichst gering zu halten. Auf Seiten der Forschung sehen wir deutlich mehr Interesse, etwa bei Molekularbiologen, die Mechanismen für Anpassung an Umweltstress und Überleben untersuchen und versuchen herauszufinden, was eine einzelne,

etwas anders tickende Zelle für die Population bedeutet.“

Prominentes Thema, wenn es um Anpassung und Überleben geht, sind natürlich Antibiotika-Resistenzen. Eine Infektionskrankheit, die nach einer Therapie wieder aufflammt, muss aber nicht unbedingt von genetisch resistenten Bakterien verursacht werden, sondern kann von Organismen hervorgerufen werden, welche die Therapie schlicht verschlafen haben und erst danach aktiv wurden.

Solche Zellen heißen *Persister*. Die temporäre Unempfindlichkeit gegenüber gleich mehreren Antibiotika-Typen zeichnet sie aus. Schätzungsweise jede zehntausendste bis millionste Zelle einer Kolonie ist ein *Persister*. Weil diese Zelle sich genetisch aber nicht von den empfindlichen Zellen unterscheidet, führen Experimente an Populationen nicht weit. Kohlheyer ist überzeugt, dass Einzelzell-Experimente helfen können herauszufinden, warum Bakterien zu *Persistern* werden. *Karin Hollricher*

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

Unser neuer Katalog 2018 ist da!

Jetzt anfordern unter:
finescience.de

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

Findet die Fehler

Die Mikrobiom-Forschung nimmt Fahrt auf – doch in den Workflow schleichen sich schnell Fehler ein. Die Forscher-Gemeinschaft ruft daher nach einem Standard. Die Firma Zymo Research aus Freiburg versucht zu helfen.



Mikrobiomiker untersuchen nicht nur die Mikroorganismen im Darm – auch der Boden hält jede Menge Ein- und Mehrzeller bereit.

Foto: Zymo Research

„Die Gesundheit unseres Körpers war uns schon immer wichtig, aber wir wussten nicht immer, worauf es ankommt. Nehmen wir etwa die alten Ägypter, die bestimmte Körperteile für das Jenseits konservierten, während sie andere Teile entfernten, wie zum Beispiel [...] das Gehirn. [...] Was wäre, wenn wir eine Art vernachlässigtes Organ hätten, von gleichem Gewicht wie das Gehirn und in mancher Hinsicht ebenso individuell charakteristisch, das wir jedoch kaum verstehen und [das] folglich unterschätzt wird? [...] Tatsächlich haben wir so etwas: unseren Darm – genauer gesagt, dessen Mikrogen.“

Mit diesen Worten leitete der Mikroökologe Rob Knight von der *University of California San Diego* seinen Vortrag über das Mikrobiom bei der alljährlichen TED-Konferenz im Jahr 2014

ein („How our microbes make us who we are“). Das Video wurde seitdem fast zwei Millionen Mal angeklickt.

Und Knight hat wahrlich recht: Das menschliche Mikrobiom ist nur sehr schemenhaft verstanden. Warum? Zum einen hat dessen Erforschung gerade erst begonnen, zum anderen steckt auch die Mikrobiomik in einer heiklen Krise: Sie ist schwer zu reproduzieren.

Überall Fehler

Woran das genau liegt, erklärt Thomas Kuri, Virologe und wissenschaftlicher Direktor beim Biotechnologie-Unternehmen Zymo Research in Freiburg: „Um das Mikrobiom zu charakterisieren, braucht es einen langen, ‚vielschrittigen‘ Workflow – da schleichen sich

an vielen Stellen Fehler ein, die am Ende zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen führen können.“

Das zeigte 2014 auch die amerikanische Journalistin Tina Hesman Saey in einem Artikel für *Science News* („Here’s the poop on getting your gut microbiome analyzed“). Saey hatte dieselbe Stuhlprobe für je circa 100 US-Dollar an zwei Firmen geschickt, die ihr Darm-Mikrobiom sequenzieren sollten – und zwar an *American Gut* und *µBiome*. Die Journalistin bekam ihre Sequenzdaten auch zurück – nur mit vollkommen unterschiedlichen Ergebnissen. Saey schreibt: „In fact, they were almost complete opposites of each other in regard to the proportion of Firmicutes and Bacteroidetes that make up my fecal microbiome. Firmicutes and Bacteroidetes are the two major phyla of bacteria found in the human gut, and their pro-

portions can say a lot about what your diet and health may be.“ Was war schief gegangen?

Mit dieser Frage richtete sich Saey an *µBiome* und *American Gut*. Letztere wird übrigens von dem eingangs erwähnten Rob Knight und seinem Labor geführt.

Saey bekam eine Reihe von technischen Erklärungen, was ihre Ergebnisse verzerrt haben könnte, und kommt in ihrem Artikel zum Schluss, dass jeder Schritt im Mikrobiomik-Workflow der mögliche Übeltäter sein könnte. Oder wie Knight es in Saey's Artikel formuliert: „*All sorts of unlikely things are possible, and finding out which one is true is difficult.*“ Und weil jedes Labor sein eigenes Süppchen kocht, wundert sich niemand mehr über vollkommen unterschiedliche Ergebnisse – aber jeder ärgert sich: „Die ganze Mikrobiomik-Gemeinschaft schreit nach Standards“, fasst Zymo-Research-Forscher Kuri die Mise-re zusammen.

Raus aus der gewohnten Umwelt

Doch wo liegen die Schwachstellen, und wie können Mikrobiomiker diese beheben? Eine große Fehlerquelle ist beispielsweise die Lagerung und der Versand der Proben. „Es gibt immer noch Unternehmen, die Mikrobiom-Sequenzierungen anbieten und ihre Kunden die Proben unstabilisiert bei Raumtemperatur verschicken lassen“, empört sich Kuri.

Die Auswirkungen von unterschiedlichen Transport-Arten konnten Knight *et al.* dieses Jahr bestätigen (*Am. Soc. Microbiol.*, doi: 10.1128/mSystems.00031-18). Sie zeigten, dass je nachdem, wie die Proben gesammelt oder verschickt wurden, verschiedene Bak-

terien-Gruppen regelrecht aufblühten.

„Wenn Mikrobiom-Proben den Darm verlassen, betreten sie eine Umwelt mit völlig anderen Bedingungen“, erklärt Kuri. „Je nach Spezies kommen Mikroorganismen damit besser oder schlechter zurecht.“ Deshalb sei es unabdingbar, die Probe nach Entnahme augenblicklich zu stabilisieren, sodass die Mikroorganismen auf Umweltbedingungen gar nicht erst reagieren können.

Eine Möglichkeit ist die sofortige Kryokonservierung, dies erfordert jedoch erheblichen logistischen Aufwand. Und auch das Einfrieren und Auftauen gehen nicht spurlos an den Einzellern vorbei, weiß Kuri. Außerdem ist es im Vergleich zur Lagerung bei Raumtemperatur recht teuer, die Organismen dauerhaft eingefroren zu halten und derart eventuell noch zu verschicken.

Viele Mikrobiom-Forscher setzen deshalb auf Puffer. „Ein Puffer stabilisiert die Probe und die Zellen werden inaktiviert“, so Kuri. Einige Produkte auf dem Markt sind sogenannte Hochsalzpuffer. Da diese jedoch mit einigen Folgeschritten der Mikrobiom-Auswertung nicht kompatibel seien und deshalb wieder entfernt werden müssen, hat Zymo Research den *DNA/RNA Shield Puffer* entwickelt. „Was da genau drin ist und wie der Puffer funktioniert,



Die Macht der Mikroben: Der US-Mikroökologe Rob Knight sprach darüber beim Ted Talk 2014. Foto: ted.com

bleibt ein Firmengeheimnis, das nur sehr wenige Personen kennen“, meint der Freiburger Forscher. „Die Rezeptur gewährleistet jedoch, dass der Puffer mit dem weiteren Mikrobiomik-Workflow kompatibel ist.“

Ursprünglich entwickelt wurde die Mischung laut Kuri übrigens auf Bitte des US-Militärs. „Der Gesundheitszustand von Soldaten wird regelmäßig kontrolliert und auf Krankheiten überprüft.“ Und obwohl die Blut-, Urin- oder Stuhlproben im Feld entnommen würden, müssen sie verwertbar im Analyse-Labor ankommen – deshalb der Inaktivierungs- und Stabilisierungspuffer.

Ein weiterer Vorteil des Puffers: Durch die Inaktivierung der Mikroorganismen sind sie nicht mehr infektiös, was gerade in der Klinik das *Handling* und den Transport stark vereinfacht. Und selbst ohne Kühlung lässt sich die Probe im Puffer mindestens einen Monat lagern. Doch tragen die Zellen keine Schäden

Dr. Svenja Möllgaard,
Lab Managerin,
Beiersdorf

Jessica Schäfer,
Lab Managerin,
Beiersdorf

„academics vereint das Beste, was Wissenschaft und Wirtschaft bieten: Jobs für alle, die für die Forschung brennen und Lust haben, an der Entwicklung neuer Produkte mitzuwirken.“

academics ist der führende Stellenmarkt und Karrierebegleiter für alle, die Lust auf Wissenschaft und forschungsnahe Aufgaben haben. Denn hier treffen sich Wissenschaft und Wirtschaft!

Jetzt registrieren und vom kostenfreien Job- und Beratungsangebot profitieren: www.academics.de

durch die Puffergabe davon? „Einige Zellen werden durchaus lysiert“, gibt Kuri zu. Aber das sei nicht schlimm, die Zellen würden ohnehin für die DNA- oder RNA-Extraktion aufgeschlossen.

Hier wartet schon die nächste Mikrobiomik-Schwachstelle im Workflow. Denn jeder Mikroorganismus lässt sich unterschiedlich leicht oder schwer knacken. „Viele Lyse-Protokolle sind beispielsweise für grampositive Bakterien nicht ausreichend“, weiß Kuri. Auch Pilze und Sporenbildner seien sehr hartnäckig; gramnegative Bakterien ließen sich hingegen schon recht leicht lysieren. Ein nicht ausgereiftes Protokoll kann im schlimmsten Fall eine Mikroorganismen-Gruppe überhaupt nicht aufschließen, sodass diese in den finalen Analyse-Daten gar nicht erst auftaucht. „Auf diese Weise kann es passieren, dass das erhaltene Profil nicht die Tatsachen widerspiegelt“, sagt Kuri. Das *Human Microbiome Project* vom Jahr 2012 setzte beispielsweise auf eine dreifach Lyse: mechanisch, enzymatisch und thermisch.

Schnell zerschießen

Zymo Research hat für sich eine andere Lösung gefunden: Hochverdichtete Keramik-Beads in zwei Größen. „Glas-Beads können zu scharfkantig sein und würden die DNA unnötig schneiden“, erklärt Kuri. Die Probe kommt mit einer Lyse-Matrix bestehend aus 0,1 und 0,5 Millimeter großen Keramik-Kügelchen in ein Tube und wird mit einem sogenannten *Sample-Processor* aufgeschlossen. „Bei einem sogenannten *High-Speed Homogenizer* können fünf Minuten reichen, um ein optimales Ergebnis zu erzielen – dann ist die optimale DNA-Ausbeute erreicht und das genetische Material noch nicht zu sehr fragmentiert. Bei sogenannten *Slow-Speed Homogenizern* kann die Lyse-Zeit zwanzig Minuten und mehr betragen, um das



Zymo-Research-Forscher Thomas Kuri erklärt, wo sich im Mikrobiomik-Workflow Fehler einschleichen können.
Foto: Juliet Merz



Das Einfrieren und Auftauen von Mikroorganismen kann diese ganz schön stressen – Mikrobiomiker setzen deshalb vermehrt auf Puffer, welche die Proben auch bei Raumtemperatur stabilisieren.
Foto: iStock / fotografixx

gleiche Resultat zu erzielen.“ Bei *second-Generation Sequencing* ist die DNA-Zerstückelung übrigens weniger kritisch, für neuere Sequenziermethoden der dritten Generation brauchen Mikrobiom-Forscher möglichst lange und intakte DNA-Stücke.

Doch wie hat Zymo Research überhaupt herausgefunden, dass gerade diese beiden Bead-Größen so gut funktionieren? Mit einem Standard. Diesen hat das Unternehmen seit kurzem im Gepäck. Enthalten im *ZymoBIO-MICS Microbial Community Standard* sind insgesamt zehn Mikroorganismen, die unterschiedlich schwer oder leicht zu lysieren sind. Mit dabei sind drei gramnegative und fünf grampositive Bakterien sowie zwei Hefe-Arten; sieben davon sind humanpathogen. „Damit können Forscher ihren Workflow auf Fehler überprüfen“, erklärt Kuri. „Der Standard enthält weniger als 0,01 Prozent fremde mikrobielle DNA. Kommt also am Ende nicht das raus, was auf der Verpackung steht, hat sich irgendwo eine Kontamination oder ein Fehler eingeschlichen. Dann sollte der Workflow überarbeitet werden.“

Doch auch die Vervielfältigung der genetischen Information ist fehleranfällig. So inhibieren viele pflanzliche Bestandteile wie Polyphenole, Tannine und Huminsäuren die PCR. „Neben dem Mikrobiom des menschlichen Darms liegen auch Bodenproben im Fokus der Mikrobiom-Forscher, und beide Probenarten enthalten sehr häufig diese Inhibitoren.“ Diese Störstoffe können mittlerweile relativ problemlos über spezielle Säulen entfernt werden – man muss nur daran denken.

Zuletzt sind natürlich auch die bioinformatischen Softwares nicht frei von Fehlern.

Denn verschiedene Softwares verwenden unterschiedliche Strategien, um die Sequenzdaten zu klassifizieren und können auch hier zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Her mit dem Standard!

Der Ruf der Mikrobiomiker nach einem Standard ist demnach mehr als nachvollziehbar. 2017 haben sich führende Mikrobiom-Forscher zusammengetan und einen solchen Standard formuliert (*Nat. Biotechnol.* 35: 1069-76). Dem zugrunde liegen Produkte der Firma Qiagen, die jedoch etwas modifiziert wurden. Das begründet Letztautor Peer Bork vom *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg wie folgt: „Wir hatten damals bei vielen Arbeitsgruppen angefragt, was benutzt wird, und dies dementsprechend reflektiert. Und Qiagen war schon damals angesagt.“ Die Produkte von Zymo Research hatten Bork und Co. nicht getestet. Das bedauert Kuri natürlich: „Leider haben die Autoren unsere Produkte noch nicht auf dem Schirm gehabt. Aber das ändert sich sicherlich in der nächsten Zeit.“

Tatsächlich steht die von Bork *et al.* standardisierte DNA-Extraktions-Methode wieder auf dem Prüfstand. „Es gibt ständig neue Entwicklungen, was natürlich Standards schwierig macht“, erklärt der EMBL-Bioinformatiker. „Deshalb hatten wir empfohlen, neue Methoden gegen etablierte sorgfältig zu benchmarken.“ Ein weiterer Aspekt sei die Automatisierbarkeit von Methoden, die trotz Versprechen verschiedener Firmen zumindest bei Stuhlproben noch ungenügend sei. „Wir haben selber vieles getestet, und bei RNA wird es noch komplexer“, gibt Bork zu. Die Mikrobiomiker scheinen also noch alle Hände voll zu tun zu haben.

Juliet Merz



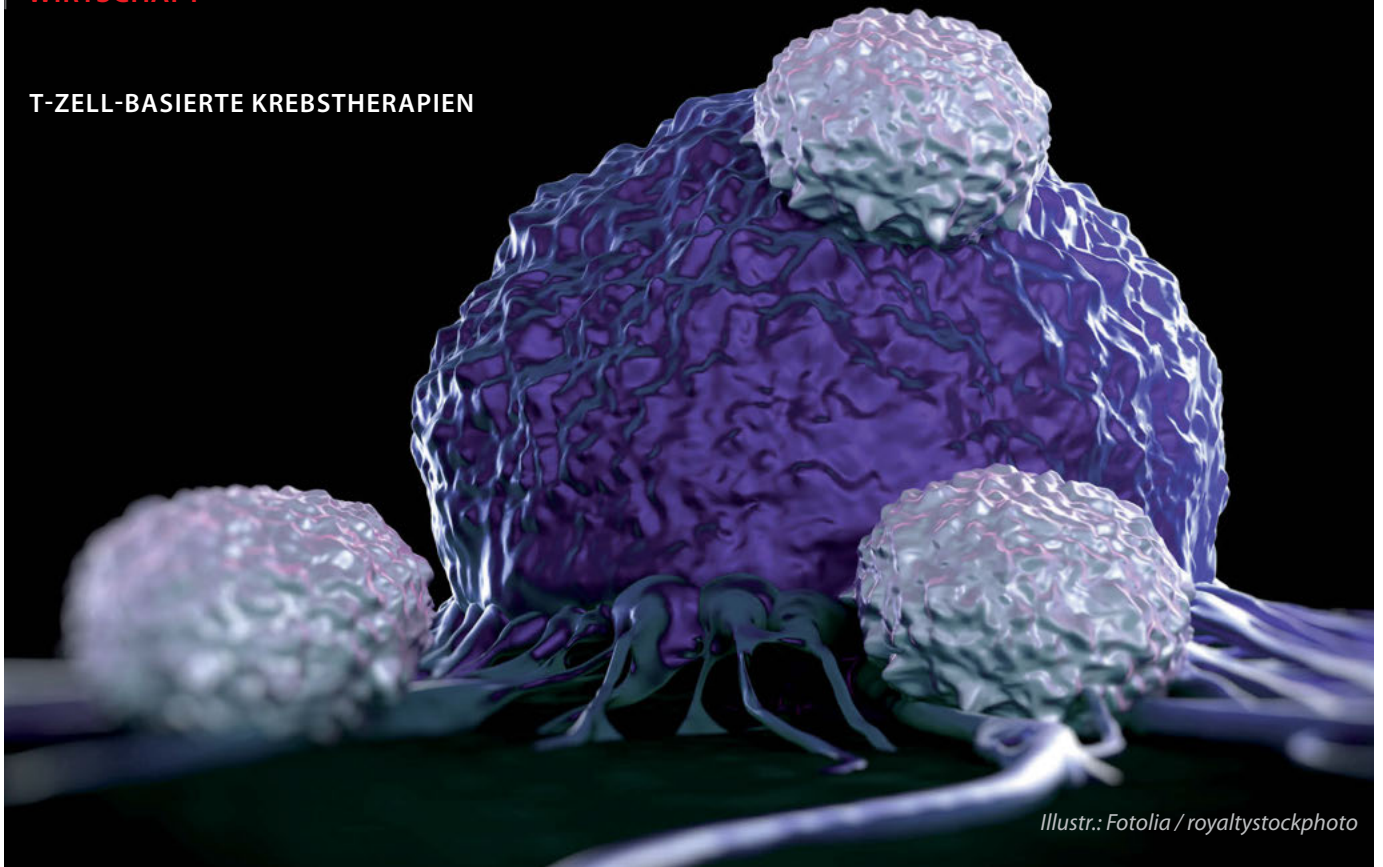
IRGENDWANN IST ES ZEIT, DEINE
ALTE PEARGROUP ZU VERLASSEN.
SEI VORBEREITET ...

... mit deinem neuen **LABORJOURNAL**-T-Shirt.
Das gibt Dir ein sicheres Gefühl - immer.
Zieh' es jetzt an ... bevor sie kommen.



Erhältlich in geschmackvollem Schwarz für nur **15,- €** inkl. MwSt. und Versand. Das Original
gibt's nur bei uns im Laborjournal-Shop unter: www.laborjournal.de/rubric/shop

T-ZELL-BASIERTE KREBSTHERAPIEN



Illustr.: Fotolia / royaltystockphoto

Scharfgemacht und losgeschickt

T-Zell-basierte Krebstherapien bringen gerade neue Hoffnung für „chemisch austherapierte“ Patienten. Das enorme Potential optimierter T-Zell-Rezeptoren erklärt uns die Geschäftsführerin des Martinsrieder Biotech-Unternehmens Medigene, Dolores Schendel.

Worum es geht

Das Immunsystem ist schon eine geniale Einrichtung, entstanden in Jahrmillionen fruchtbarer Ko-Evolution von Pathogen und Wirt. Und nicht nur Menschen und andere Wirbeltiere profitieren von adaptiver Immunabwehr. Schließlich ist das momentan wohl bekannteste Bollwerk gegen Viren das vielen Bakterien und Archäen eigene CRISPR-Cas-System, welches als molekulare Genschere gerade die genetische und biotechnologische Forschung revolutioniert.

In *Homo sapiens* und Co. hingegen sorgen unter anderem B- und T-Lymphozyten für die Abwehr fieser Bazillen und Viren. Dafür halten sie ständig Ausschau nach körperfremden Strukturen (Antigenen), beispielsweise auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden oder virenverseuchten Zellen. Im komplexen Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunität wird anschließend alles plattgemacht, was nicht in den Körper gehört. Und nach überstandener Infektion patrouillieren spezifische Antikörper und diverse differenzierte Lymphozyten als immunologisches Gedächtnis durch den Organismus, um

im Fall einer Re-Invasion schnell und zielsicher reagieren zu können.

T-Zellen entstehen im Knochenmark und erhalten später im Thymus durch spezifische *Major Histocompatibility Complex* (MHC)-Rezeptoren (T-Zell-Rezeptor, TCR) ihre immunologische Kennung. Denn T-Zellen erkennen im Gegensatz zu B-Zellen potenziell verdächtige Antigene nicht direkt, sondern nur, wenn diese in kleine Häppchen zerhackt gemeinsam mit MHC-Molekülen auf der Oberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen zur Verfügung gestellt werden. All jene T-Zellen, die auf körpereigene Proteine reagieren, werden aussortiert, bevor die auf körperfremde Antigene eingestellten naiven T-Zellen ihre Arbeit aufnehmen. Was passiert, wenn dieser Sortierprozess misslingt, führen Autoimmunerkrankheiten oder Allergien vor Augen.

Schwachstelle T-Zellreifung

Dieses an sich gut durchdachte System der T-Zell-Reifung ist jedoch auch eine Schwachstelle. Denn körpereigene Zellen, die aus dem

Ruder laufen, werden unter Umständen vom Immunsystem nicht als gefährlich erkannt und dementsprechend nicht eliminiert. Krebszellen können sich so ungehindert ausbreiten. Zu allem Überfluss sind Tumorzellen in der Lage, tumorspezifische Immunzellen zu inhibieren. Monoklonale Antikörper, die diese Immunsuppression aufheben, sogenannte Checkpoint-Inhibitoren, finden bereits in der systemischen immunonkologischen Therapie Anwendung – beispielsweise bei Melanomen und diversen Karzinomen.

Problematisch wird es außerdem, wenn wie bei Leukämien die Anzahl funktioneller Leukozyten im Blut durch die übermäßige Produktion funktionsunfähiger blutbildender Vorläuferzellen dramatisch reduziert ist, wie bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) oder dem myelodysplastischen Syndrom (MDS).

Therapeutischer Goldstandard ist die Behandlung der Patienten mit Zytostatika (Chemotherapie) oder Knochenmark-beziehungsweise Stammzelltransplantation. Beide Therapieansätze richten sich gegen die Krebszellen direkt und sind oft mit schwerwiegenden

den Nebenwirkungen verbunden. Zudem besteht die Gefahr der Zytostatika-Resistenz sowie der Minimalen Residualen Resterkrankung (MRD), also einzelner im Körper verbliebener Krebszellen, die zum erneuten Aufflammen der Krebserkrankung nach Monaten oder Jahren der Remission führen können.

CAR-T-Zellen starten durch

Neue Ansätze der Krebstherapie fokussieren sich daher auf die Unterstützung der körpereigenen Immunantwort. Hierfür werden patienteneigene T-Zellen entnommen, *ex vivo* aktiviert oder „verbessert“ und anschließend refundiert, wo sie als eine Art personalisierte zelluläre Immuntherapie ihre Arbeit gegen Tumorzellen wieder aufnehmen. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL), beispielsweise, werden aus chirurgisch entfernten soliden Tumoren isoliert, *ex vivo* vermehrt, aktiviert und auf hohe Reaktivität gegen die Tumorzellen selektiert. Iovance Biotechnologies (bis 2017: Lion Biotechnologies) testet eine solche autologe Zell-Therapie als Lifileucel (LN-144) in einer klinischen Phase-II-Studie an Patienten mit metastatischen Melanomen.

Die adoptiven T-Zelltherapien erlebten mit dem Einsatz gentechnischer Methoden einen weiteren Evolutionssprung. Zwei CAR-T-Zell-Therapien erhielten bereits Marktzulassungen in den USA und der EU: Kymriah (Tisagenle-

cleucel, Novartis) zur Behandlung von speziellen Lymphomen und Leukämien – und Yescarta (Axicabtagen-Ciloleucel, Gilead), ebenfalls gegen spezielle Lymphome. In dieser Antikörpergeleiteten T-Zell-Therapie erhalten aus Patienten isolierte T-Zellen ein synthetisches Gen für einen chimären Antigen-Rezeptor (CAR). Der exprimierte Rezeptor besteht aus einem Antigen-bindenden Antikörperfragment (etwa gegen den B-Zell-Marker CD19), welches über eine transmembrane Domäne mit dem intrazellulären Teil verbunden ist, der wiederum bei Antigenbindung die T-Zell-Aktivierung initiiert.

Ein weiterer Ansatz ist die T-Zell-Rezeptor-basierte Therapie. Isolierte T-Zellen eines Krebspatienten werden mit Genen für hochaffine, tumorspezifische T-Zell-Rezeptoren (TCR) ausgestattet, vermehrt und wieder refundiert. Der Bauplan dieser sogenannten therapeutischen TCRs kann beispielsweise aus tumorreaktiven Spenderzellen gewonnen werden.

Sowohl CAR- als auch TCR-basierte Therapien führen zu einer Mobilisierung der körpereigenen Immunabwehr. Der lädierten T-Zell-Population wird quasi nur ein wenig auf die Sprünge geholfen. Dies soll nebenwirkungsärmer vonstatten gehen und zudem den Organismus dauerhaft von Krebszellen befreien, weil einige der Designer-T-Zellen als Teil des immunologischen Gedächtnisses im Körper verbleiben. Denkbar ist der Einsatz als Ergänzung zu bisherigen Krebstherapien wie Che-

motherapie, Chirurgie oder Bestrahlung, aber auch als alleiniger Ansatz, da die derart aufgemotzte Immunabwehr auch mit einer großen Anzahl von Tumorzellen klarkommt.

Ein derart hohes Potential und therapeutische Individualität haben aber auch ihren Preis: In den USA kostet eine Krebstherapie mit Kymriah bis zu 475.000 US-Dollar, Yescarta ist mit 370.000 US-Dollar nur geringfügig günstiger.

Ziemlich großer Kuchen

Nicht überraschend also, dass Marktanalysten wie Frost & Sullivan (USA) im März 2018 den adoptiven T-Zell-Therapien Einnahmen von knapp vier Milliarden US-Dollar (bis 2022) prognostizierten, Roots Analysis sagten 2015 gar ein Marktpotential von 30 Milliarden US-Dollar (bis 2030) voraus.

Und auch die Unternehmen glauben an CAR & Co., wobei hier eindeutig der US-amerikanische Markt Vorreiter ist: Gilead blätterte im Jahr 2017 sagenhafte 11,9 Milliarden US-Dollar für die Übernahme des T-Zell-Therapie-Entwicklers Kite Pharma hin; im Januar 2018 verließ sich Celgene für neun Milliarden US-Dollar Juno Therapeutics ein. Auch eine deutsche Firma möchte ein Stück vom T-Zell-Therapie-Kuchen. Das Martinsrieder Biotech-Unternehmen Medigene hat im März 2018 seinen ersten TCR-Immuntherapie-Kandidaten MDG1011 zur klinischen Testung angemeldet...

Das Interview

Seit 2016 leitet Dolores Schendel Medigene als Vorstandsvorsitzende wie auch als Forschungs- und Entwicklungsvorstand. Nach Genetik-Studium sowie Promotion in Wisconsin (USA) und ersten Forschungsarbeiten in Richtung Krebs und Knochenmarktransplantation kam Schendel nach Deutschland, zunächst als Postdoc, dann als Professorin für Immunologie an der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität. 1998 erhielt sie einen Ruf als Direktorin des Instituts für Molekulare Immunologie des Helmholtz-Zentrums München und war dort bis 2013, dem Zeitpunkt der Gründung ihrer Firma Trianta Immunotherapies, tätig. Für ihre Arbeit in der Krebsimmuntherapie wurde Schendel bereits mehrfach ausgezeichnet, beispielsweise mit dem bayerischen Verdienstorden, dem Preis der Deutschen Krebshilfe und dem Bundesverdienstkreuz. Mit ihr sprach *Laborjournal* über Tumorlast, T-Zell-Therapien und klinische Tests.

Laborjournal: Medigene führte lange Zeit chemische Wirkstoffe wie Leuporelin, ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogon, oder Li-

posom-Chemotherapeutika-Kombinationen im Portfolio. 2014 hat sich das Unternehmen auf die Immunonkologie fokussiert, seit 2016 auf die TCRs. Warum dieser Wandel?

Dolores Schendel: Medigene hat eine lange Geschichte, sie ist eine der ersten Biotech-Firmen in Deutschland. Ursprünglich war die Idee – das verrät auch der Name – Gentherapien zu entwickeln. Aber damit war Medigene damals zu früh. Wir sehen erst jetzt, dass die ersten Stammzell-basierten Therapien mit modifizierten Zellen zur Zulassung kommen. Ansätze wie CAR-T- oder TCR-Therapien haben einfach zwanzig Jahre mehr Zeit gebraucht. Deshalb gab es eigentlich keinen Wandel zur Immunonkologie, wir bringen Medigene eher zurück zum Ursprung.

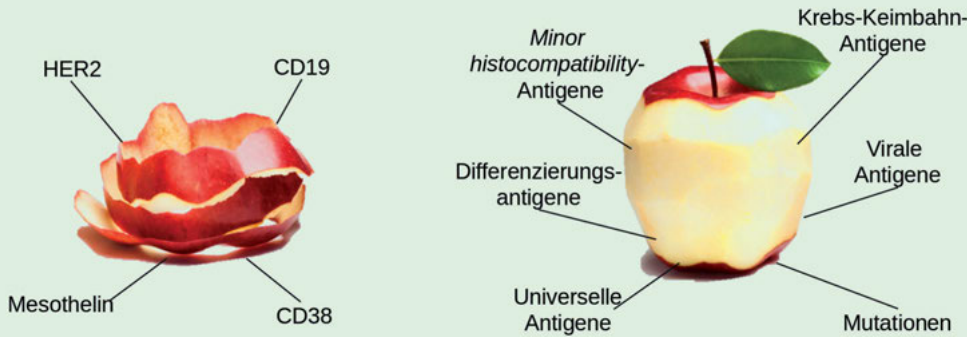
Das ist auch mit Ihr Verdienst, da Medigene durch die Akquirierung Ihrer Firma Trianta Immunotherapies im Jahr 2014 eine neuartige Krebstherapie-Idee in der Hand hielt, die auf T-Zell-Rezeptoren basiert. Wie kam es dazu?

Schendel: Ich bin T-Zell-Immunologin und habe über Knochenmarktransplantation ge-



Bringt Medigene zurück zum Ursprung:
Dolores Schendel Foto: Medigene

Ziele für CARs und TCRs



CARs zielen ausschließlich auf Oberflächen-gebundene Proteine:

- Etwa 30% des humanen Proteoms
- Auf Zelloberflächen-Antigene begrenzt, dadurch weniger Auswahl
- Die Erkennung ist *Major Histocompatibility Complex* (MHC)-unabhängig
- Höheres Risiko von Nebenwirkungen

TCRs zielen zusätzlich auf intrazelluläre Proteine:

- Etwa 70% des humanen Proteoms
- Erkennen intrazelluläre Ziele, dadurch tausende mögliche *Targets*
- Erkennung ist *MHC*-abhängig (höhere Spezifität)
- Geringeres Risiko von Nebenwirkungen bei natürlichen, nicht-mutierten TCRs angenommen

➔ **TCRs bieten mehr Möglichkeiten und potentiell mehr Wirkung und Kontrolle**

Medigenes Apfelvergleich von CAR-T-Zell- und TCR-Therapie

Quelle: Medigene

arbeitet. Diese Form der Therapie heilt viele Patienten mit Leukämien oder Lymphomen. Der Wirkmechanismus ist eigentlich eine T-Zell-Aktivität, die sich gegen den Tumor richtet. Ich habe mich irgendwann gefragt: Wie können wir diese T-Zell-Antwort ohne Knochenmarktransplantation mobilisieren, um sie eventuell auf Dauer zu ersetzen? Wir haben dann, damals noch am Helmholtz-Zentrum, verschiedene Plattformen entwickelt. Um unsere Therapieansätze in die Klinik zu bringen, habe ich mich im Oktober 2013 zur Ausgründung entschlossen. Im Januar 2014 hat Medigene das Start-up übernommen – und so wurde ich Wissenschaftsvorstand bei Medigene.

Im Frühjahr 2015 haben wir unsere erste klinische Studie mit einer dendritischen Zellvaccine initiiert – für Patienten, die nach einer Chemotherapie einen Rest Tumorzellen im Knochenmark haben. Das funktioniert aber nur für kleine Tumorzell-Mengen. Was machen wir aber bei Patienten mit hoher Tumormass, die nicht auf Chemotherapie reagieren oder bei denen der Tumor zurückkommt? Hierfür haben wir unsere zweite T-Zell-Technologie entwickelt. Aus einer natürlichen T-Zelle mit Spezifität gegen ein Tumorantigen isolieren wir den T-Zell-Rezeptor und rüsten die patienteneigenen T-Zellen mit diesem tumorspezifischen Rezeptor aus.

Es gibt im menschlichen Körper reichlich T-Zellen mit endogenen TCRs, die theoretisch auch

Krebszellen erkennen können. Warum müssen Sie TCRs verbessern?

Schendel: Unser Immunsystem kann auf beliebige Pathogene reagieren, denn die Lymphozyten haben unterschiedlichste endogene T-Zell-Rezeptoren. Aber nur sehr wenige dieser T-Zellen sind spezifisch gegen einen Tumor, vielleicht eine von Zehntausend. Diese geringe T-Zell-Anzahl ist dann nicht in der Lage, die Tumorzellen zu reduzieren, weil es einfach zu viele sind. Zudem agieren die patienteneigenen T-Zellen im Körper oft nicht gegen die Krebszellen, weil sie diese nicht als fremd erkennen. Wir isolieren T-Zellen, kultivieren sie mit adäquaten Wachstums- und Aktivierungssubstanzen und bringen unseren tumorspezifischen Rezeptor ein. Danach kultivieren und expandieren wir sie weiter, so dass wir im Anschluss bis zu 10^9 tumorspezifische T-Zellen zurückgeben können. Das sind die T-Zell-Zahlen, die man braucht, um eine hohe Tumormass unter Kontrolle zu bringen und um die akute Phase der Krankheit zu kontrollieren.

Die T-Zellen werden quasi scharf geschaltet, damit es dem Tumor an den Krallen geht. Welche Herausforderungen gibt es bei der Krebstherapie im Vergleich zu beispielsweise infektiös bedingten Therapien?

Schendel: Auf infizierten Zellen gibt es normalerweise Erkennungsstrukturen, zum Beispiel virale Proteine, die für endogene TCRs ein fremdes Antigen darstellen. Die T-Zellen

unseres Immunsystems erkennen diese Fremdstrukturen. Krebszellen hingegen stammen von körpereigenen Zellen, sie sind keine *professionellen* antigenpräsentierenden Zellen. Für das Immunsystem ist es deshalb schwierig, sie von gesunden Zellen zu unterscheiden – und eine Aktivierung und Selektion tumorspezifischer T-Zell-Rezeptoren bleibt aus. Deshalb machen wir genau das *ex vivo*, in Zellkultur außerhalb des Patienten.

Es gibt verschiedene Antigene, die man für eine T-Zell-Antwort gegen Tumore nutzen kann. Wird ein Tumor durch ein Virus hervorgerufen, zum Beispiel bei einem Epstein-Barr-Virus-verursachten Lymphom, dann finden sich Proteine viralen Ursprungs in diesen Tumorzellen. Das ist ein ideales Zielmolekül für eine T-

Zell-Antwort, aber das ist selten. Für viele Karzinome und hämatologischen Erkrankungen muss gezielt nach spezifischen Antigenen gesucht werden – und nach TCRs gegen diese Antigene. Wir entwickeln auf diese Weise TCR-Therapien für die Behandlung diverser Blutkrebsformen, in einem nächsten Schritt auch gegen solide Tumore.

Einer dieser Therapiekandidaten, der seit diesem Jahr in einer klinischen Phase-I/II-Studie gegen verschiedene Blutkrebsvarianten getestet wird, ist MDG1011.

Schendel: Ja, das Zielantigen in diesem Fall ist PRAME, *Preferentially Expressed Antigen in Melanoma*. Dieses Antigen wurde zuerst als überexprimiertes Molekül in Melanom-Zellen entdeckt, aber es zeigt generell eine breite Expression in unterschiedlichen Krebsarten, auch in solchen mit soliden Tumoren. Zu einem hohen Prozentsatz wird PRAME bei AML, also akutem Krebs der myeloiden Zelllinie exprimiert, ebenso in MDS, dem myelodysplastischen Syndrom. Das ist eine Erkrankung, bei der funktionstüchtige Blutzellen fehlen und die in eine sogenannte sekundäre AML übergehen kann. Eine dritte hämatologische Erkrankung mit dem PRAME-Antigen ist das Multiple Myelom, kurz MM. Mit MDG1011 haben wir also einen PRAME-spezifischen Rezeptor, der in der Lage ist, Melanom-Zellen zu erkennen, dazu einige solide Tumore und schließlich AML, MDS sowie MM. Gegen diese drei

hämatologischen Erkrankungen testen wir die TCR-Therapie in unserer klinischen Studie.

Warum nicht gegen solide Tumore?

Schendel: Das hat zwei Gründe. Ich komme aus dem Feld der Knochenmarktransplantation. Wir wissen daher sehr viel über den Transfer von Zellen in Patienten und wie man eine starke Immunantwort kontrolliert. Das ist ein großer Vorteil, wenn man eine neue Therapie erstmals in der klinischen Forschung testet. Treten Nebenwirkungen auf, können die sofort erkannt und angegangen werden. Hat sich das Sicherheitsprofil eines Rezeptors in ersten Studien etabliert, kann man ihn in anderen klinischen Indikationen testen.

Zweitens wird es eventuell nötig sein, Patienten-T-Zellen für den spezifischen Rezeptor zu modifizieren, damit sie einen soliden Tumor infiltrieren können und dort auch aktiv bleiben. Denn es ist etwas anderes, ob eine T-Zelle in einem 1:1-Kampf auf eine einzelne Tumor-

zelle trifft, oder ob sie wie bei soliden Tumoren einer Masse von Tumorzellen gegenübersteht und der Tumor alles daransetzt, diese T-Zellen zu unterdrücken. Deshalb wird es anfangs einfacher sein, hämatologische Erkrankungen unter Kontrolle zu bringen. Mit dem Wissen, dass der Rezeptor und die T-Zellen gut funktionieren sowie auch der *Good-Manufacturing-Practice*-(GMP)-Prozess etabliert ist, können wir dann solide Tumore angehen.

»Die Zahl der potenziellen Antigene ist für die TCR-Therapie um ein Vielfaches höher als für die CAR-T-Zell-Therapie.«

zelle trifft, oder ob sie wie bei soliden Tumoren einer Masse von Tumorzellen gegenübersteht und der Tumor alles daransetzt, diese T-Zellen zu unterdrücken. Deshalb wird es anfangs einfacher sein, hämatologische Erkrankungen unter Kontrolle zu bringen. Mit dem Wissen, dass der Rezeptor und die T-Zellen gut funktionieren sowie auch der *Good-Manufacturing-Practice*-(GMP)-Prozess etabliert ist, können wir dann solide Tumore angehen.

Auch die ebenfalls T-Zell-basierte Therapieform mittels CAR konzentriert sich momentan auf leukämische Erkrankungen. Die Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie UCART19 der französischen Biopharmaziefirma Cellectis wurde bereits bei Menschen mit akuter lymphatischer Leukämie getestet. Gerade eben hat die Europäische Kommission Kymriah von Novartis zugelassen, bereits im August 2017 hatte diese Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie das Go der US-amerikanischen Kontrollbehörde erhalten. Was ist der Unterschied der CAR-T-Zell- zu TCR-Therapien?

Schendel: Das Wirkprinzip ist eigentlich das gleiche, es handelt sich in beiden Fällen um aktivierte T-Zellen aus einem Patienten. Ein CAR-T-Zell-Rezeptor ist ein Antikörperfragment, das mit einigen Signalmodulen aus einer normalen T-Zelle zusammengesetzt wurde. Antikörper reagieren mit dem gesamten gefalteten Protein auf der Tumorzellenober-

Bisher gilt, dass gentherapeutische Ansätze wie CAR-T- und TCR-Therapien erst angewendet werden dürfen, wenn Standardtherapien, etwa mit Chemotherapeutika, versagt haben. Denken Sie, dass sich das in Zukunft ändern wird?

Schendel: Das hoffe ich! Wir wissen mittlerweile, dass das Immunsystem durch Chemotherapien stark angegriffen wird. Aktuelle Chemotherapien sind gegen schnell proliferierende Zellen gerichtet. Aber auch das hämatopoetische System produziert jeden Tag eine hohe Anzahl schnell proliferierender Zellen. Mit unseren TCR-Therapien stehen wir vor der Herausforderung, dass die Patienten bereits mehrere Runden von Chemotherapien durchlaufen haben, viele Tumorzellen sind möglicherweise schon resistent. Sie haben dann 70, 80 Prozent Tumorblasten im Blut und nur wenige funktionelle T-Zellen. Diese müssen wir isolieren und hoffen, dass wir damit ausreichend viele T-Zellen für die Patientenbehandlung herstellen können. Bei weniger extensiven Chemotherapien im Vorfeld wäre die Qualität der T-Zellen definitiv besser und damit der Erfolg der Therapie vermutlich größer.

Für T-Zell-basierte Krebstherapien stehen nach ersten klinischen Studien Response-Raten von 80 bis 90 Prozent im Raum. Langzeitbeobachtungen müssen nun zeigen, wie es mit der langfristigen Remission aussieht – was bei Chemotherapeutika immer wieder problematisch ist. Dementsprechend wird diesen gentechnischen Therapieformen eine rosige Zukunft vorhergesagt, die sich in hohen Gewinnprognosen niederschlägt. Halten Sie das für realistisch?

Schendel: Ja. Ich denke, es gib einen Paradigmenwechsel in der Behandlung von

Krebs. Chirurgie, Bestrahlung, Chemotherapie, *Small Molecules* – alle diese Therapien richten sich gegen die Tumorzellen selbst. TCR- und CAR-T-Therapien unterstützen das Immunsystem, mobilisieren T-Zellen, die dann im Körper spezifisch gegen ein Zielantigen agieren, das im Idealfall nur in Tumorzellen exprimiert wird, nicht aber in Normalgewebe. Sie können auch kleinste Reste an Tumorzellen finden und vernichten. Sie bleiben quasi als Gedächtniszellen im Körper – und das nach nur einer einzigen Behandlung. Die Idee ist, dass ein Rest von T-Zellen dauerhaft im Patienten verbleibt und aktiv wird, sobald irgendwo im Körper wieder Krebszellen wachsen. Bei Leukämien und Lymphomen mit hoher Tumorlast ist auch eine Kombination mit klassischen Methoden denkbar. Eine nachfolgende T-Zell-Therapie vernichtet dann Resttumorzellen – egal, wo diese sitzen. Sie können bei einem Patienten noch so viel bestrahlen oder Chemotherapeutika verabreichen, es wird Ihnen kaum gelingen, absolut alle Krebszellen zu vernichten. Aber das Immunsystem hat diese Fähigkeit.

Sigrid März

Steckbrief Medigene

Gründung: 1994

Sitz: Martinsried bei München

Mitarbeiter: Etwa hundert

Produkte: Personalisierte T-Zell-Rezeptor-basierte Krebstherapie, dendritische Zellvakzine, T-Zell-spezifische monoklonale Antikörper (TABs), ...

Medigene wurde im Jahr 1994 unter anderem von den Biochemie-Professoren Horst Domdey und Ernst-Ludwig Winnacker (der DFG-Präsident der Jahre 1998 bis 2006) als Spin-off des Münchner Genzentrums gegründet. 2000 erfolgte der Börsengang in Frankfurt. Mit der Übernahme von Trianta Immunotherapies im Jahr 2014 fokussierte sich Medigene auf die Immunonkologie. Bereits ein Jahr später startete die dendritische Zell-Impfung gegen die Akute Myeloische Leukämie (AML) in die klinische Testung, heute befindet sie sich in Phase II. Anfang 2018 folgte der T-Zell-Rezeptor- oder kurz TCR-Immuntherapie-Kandidat MDG1011 zur Behandlung verschiedener Blutkrebskrankungen.

Sigrid März

FIRMENPORTRÄT: ARIADNE-SERVICE GMBH, BUCHRAIN (SCHWEIZ)

Nicht nur reine Nervensache

Mithilfe künstlicher Intelligenz, Machine Learning sowie Tracern in Hongkong entschlüsselt das Team des Schweizer Start-ups ariadne-service die Morphologie von neuronalen und anderen Netzwerken.

Vor kurzem grübelte Adrian Wanner noch über seinem Promotionsprojekt. Heute ist der Schweizer Chef eines 14-köpfigen Teams aus Wissenschaftlern und Entwicklern sowie 30 *Tracern* in Hongkong. Aber der Reihe nach...

Wanner studierte Interdisziplinäre Naturwissenschaften an der ETH Zürich und spezialisierte sich auf die Neuroinformatik, einem Teilgebiet der theoretischen Physik. Für seine Doktorarbeit jedoch wechselte er an die Laborbank und untersuchte bei Rainer Friedrich am Baseler Friedrich-Miescher-Institut das Geruchszentrum des Zebrafisches. Konkret ging es dabei um Folgendes:

Alle Nervenzellen im Gehirn sind in einem komplexen Netzwerk mit tausenden anderen über Synapsen verknüpft und leiten so Informationen spezifisch weiter. Um zu verstehen, welche Neuronen miteinander kommunizieren und wie der Informationsfluss stattfindet, versuchen *Connectomics*-Forscher, einen genauen Schaltplan dieser neuronalen Netzwerke zu erarbeiten. „In diesem speziellen Fall kommt die Information für einen bestimmten Geruchstoff über die Nase und der Fisch muss erkennen: Ist das der Geruch von Feinden oder Nahrung? Und: Welches Verhalten ist als Reaktion auf diesen Geruch, auf diesen Stimulus, ange-

bracht?“, erläutert Wanner sein Forschungsprojekt und erklärt weiter: „Bisher weiß man noch nicht, wie genau das im Gehirn verarbeitet wird. Wie zum Beispiel ähnliche Geruchsstoffe, die für den Fisch aber sehr unterschiedliche Bedeutungen haben können, auseinander gehalten werden können.“

Heidelberger Studenten helfen

Mithilfe verschiedener experimenteller Methoden versuchte der Schweizer, diese Fragestellung zu lösen. Beim sogenannten *Calcium Imaging* schaute er im lebenden Tier nach der Aktivität der Nervenzellen. „Mit dieser Technik kann man dem Gehirn zuschauen, wie es Informationen prozessiert“, so Wanner. „Man sieht die einzelnen Nervenzellen aufleuchten, wenn sie aktiv sind.“

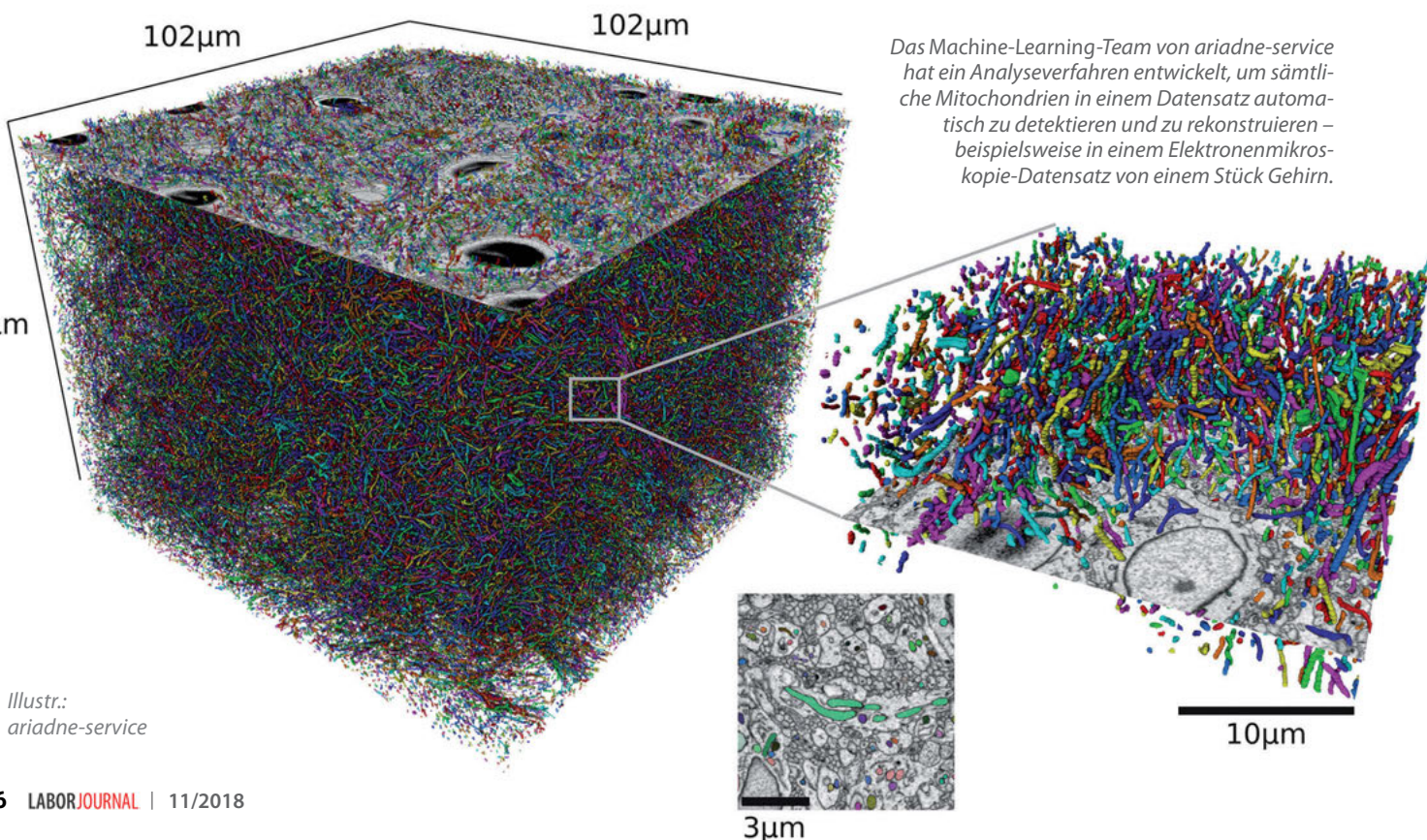
In einem weiteren Schritt wanderte das Zebrafisch-Geruchszentrum in ein spezielles Elektronenmikroskop, das von Winfried Denk in Heidelberg entwickelt wurde. Bei der *Serial Block-Face Scanning Electron Microscopy* (SBEM), auch Denkscher Hobel genannt, wird die Oberfläche einer Gewebeprobe abgebildet. Anschließend wird Schicht für Schicht abgetragen, hier mit 25 Nanometern Dicke, ge-

folgt von jeweils einer weiteren Aufnahme. Das dauerte bei einem so kleinen Hirnareal mit gerade einmal tausend Zellen ganze zwei Monate – im 24-Stunden-Betrieb! Um einen Eindruck von den Dimensionen zu vermitteln, erläutert Wanner: „Wenn ich das gleiche Hirnareal bei einer Maus aufnehmen möchte, würde das mit dieser Mikroskopiemethode achtzig Jahre dauern.“ Lachend fügt er hinzu: „Achtzig Jahre sind ein bisschen zu lang für eine Doktorarbeit.“

Eine nicht minder zeitraubende Herausforderung ist die Analyse dieser immensen Bild-daten, die schon für das Geruchszentrum des Zebrafisches hunderte Gigabyte umfassen. Um die Morphologie der Nervenzellen darstellen zu können, müssen einzelne Zellen durch einen riesigen Bildstapel verfolgt und Bild für Bild markiert werden (Annotation).

„Für die relativ kleinen Fischneuronen dauert das *Tracern* etwa acht bis zehn Stunden pro Zelle“, sagt Wanner. Bei tausend Neuronen ist der Experimentator dann ganz schnell zehntausend Stunden beschäftigt. Doch Wanner gibt zu bedenken: „Selbst ein hochmotivierter Doktorand, der unbedingt seine Arbeit abschließen möchte, macht eventuell Fehler. Das bedeutet: Es reicht nicht, wenn eine Person

Das Machine-Learning-Team von ariadne-service hat ein Analyseverfahren entwickelt, um sämtliche Mitochondrien in einem Datensatz automatisch zu detektieren und zu rekonstruieren – beispielsweise in einem Elektronenmikroskopie-Datensatz von einem Stück Gehirn.





Adrian Wanner (li.)
und ariadnes
Machine-Learning-
Team (o.)

Foto:
ariadne-service

eine Zelle rekonstruiert, sondern jede Zelle muss eigentlich von mindestens zwei Leuten bearbeitet werden.“

Schnell war klar, dass Wanner dies auch mit der Hilfe seiner Basler Kollegen nicht stemmen konnte. Deshalb holte er sich Hilfe von Fabian Svava und Jörgen Kornfeld, die als Doktoren bei Winfried Denk an ähnlichen Projekten arbeiteten. Dort hatten sie eine Software namens Knossos entwickelt, die erste automatische Neuronenrekonstruktionen erlaubte – und zudem halfen etliche Heidelberger Studenten beim *Tracen*.

In Basel konnte Wanner nicht auf so viel Manpower zurückgreifen. Doch der Zufall kam ihm zur Hilfe: „Die Frau eines Postdocs aus unserem Labor, eine Biologin, hatte wegen eines Jobwechsels ein paar Monate frei und bot an, beim Neuronen-*Tracen* zu helfen“, berichtet Wanner. Statt aber selbst loszulegen, hatte sie eine bessere Idee: Ihr Bruder in Hongkong hatte eine Firma, *Geekstek Consulting Company Limited*, und konnte auch kurzfristig Leute einstellen. Also erklärte Wanner ihr das *Tracen*, und sie brachte es ihrem Bruder bei. Innerhalb eines Monats rekonstruierten in China zunächst zehn Leute Neuronen, inzwischen sind es gut dreißig. Die Menschen, allesamt keine Biologen, lernten schnell und hatten nach mehreren tausend Stunden Wanners Daten ausgewertet. Bald fing er deshalb an, diese Arbeitskraft an Forscher weiterzuleihen, die an ähnlichen Projekten arbeiteten.

Aus dieser Idee entstand 2014 im Schweizer Buchrain die Firma *ariadne-service*. Neben Adrian Wanner sowie den beiden Heidelbergern Fabian Svava und Jörgen Kornfeld arbeiten dort inzwischen auch der Teilnehmer und Rechtsbeistand Emanuel Thaler, ein alter Schulfreund Wanners, sowie Marketingmenschen, Projektmanager und Entwickler.

Das Start-up finanziert sich allein aus privaten Mitteln und Firmenumsätzen. Damit letztere nicht versiegen, muss das *ariadne*-Team mit der Zeit gehen und entwickelt die Rekonstruktionsmethoden kontinuierlich weiter. Wanner spricht von der *Machine-Learning*-Revolution, die längst die Biotechnologie erreicht hat.

Die Umsetzung ist allerdings alles andere als trivial. Damit ein Computer automatisch Bilder auswerten kann, muss er erst einmal lernen, was genau er auswerten soll. Für die Rekonstruktion von Neuronen müssen diese zunächst manuell annotiert werden. Mit diesen Trainingsdaten wird dann die künstliche Intelligenz, sogenannte *Convolutional Neural Networks*, gefüttert. Die Resultate der automatischen Bildauswertung vergleichen Wanner und seine Kollegen dann mit bereits bekannten Rekonstruktionen, identifizieren Fehler und geben Feedback. Je mehr solcher Trainingsdaten der Computer zur Verfügung hat, umso besser lernt er. „Menge und Qualität der Trainingsdaten sind der *Bottleneck* der Entwicklung zuverlässiger Rekonstruktionsmethoden“, ist Wanner sicher.

Hongkong übernimmt

Während beispielsweise Facebook zur Optimierung ihrer Gesichtserkennung auf Millionen annotierter Bilder zugreifen könne, existierten solche Daten weder für das Zebrafischgehirn noch für andere biomedizinische Daten wie Tumore oder Organoide. Für jede dieser Strukturen müsse man neue Trainingsdaten generieren. Und hier sieht der *ariadne*-Geschäftsführer den größten Vorteil seiner jungen Firma: „Um einem Laien die Neuronenrekonstruktion beizubringen, braucht es etwa vierzig bis fünfzig Stunden. Erst dann kommt er mit der Software zurecht und liefert gute Rekonstruktionen ab.“ Das könne kaum eine Arbeitsgruppe oder Firma leisten. „Dank unserer Leute in Hongkong können wir sehr schnell sehr viele Trainingsdaten generieren, die wir verwenden, um Algorithmen zu programmieren“, so Wanner.

Das resultiert logischerweise in erhöhtem Durchsatz – und überzeugt potenzielle Kun-

den. Die sitzen bisher primär in der Grundlagenforschung. Aber laut Wanner spricht es sich herum, dass man bei *ariadne* für die Annotation und Rekonstruktion von Strukturen „sozusagen Leute mieten kann“. Die automatische Segmentierung erlaube es, auch größere Rekonstruktionsprojekte erheblich schneller und dadurch günstiger durchzuführen, als dies manuell möglich wäre.

Um Neuronen auch unabhängig von elektronenmikroskopischen Daten rekonstruieren zu können, haben Wanner und seine Kollegen inzwischen einen neuen Arbeitsablauf für Lichtmikroskopie-Daten entwickelt. Aber auch andere Objekte außer Neuronen seien denkbar; der Anwendung seien kaum Grenzen gesetzt, sagt Wanner. „Wir sind gerade dabei, aus unserer Neuronennische herauszutreten.“

Für Zellbiologen in den USA hat die Schweizer Firma zum Beispiel Mitochondrien rekonstruiert. Die seien in Muskelzellen dicht gepackt, so Wanner, und formten interagierende Netzwerke – nicht nur untereinander, sondern auch mit anderen Zellstrukturen und Organellen wie dem endoplasmatischen Retikulum. Aus Rekonstruktionen wie diesen ließen sich Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen ziehen, ist der *ariadne*-CEO überzeugt. So könne man im Vergleich zu gesundem Gewebe sehen, wenn Mitochondrien nicht normal verschaltet seien.

Kompliziertes im Fischgehirn

Wanner sieht die Zukunft seiner Firma daher durchaus abseits der akademischen Forschung: „Wenn man den Gedanken zu Ende denkt: Wo werden denn sonst noch große Bilddaten aufgenommen? Natürlich nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch auf industrieller Ebene in den *Large Scale Screening Assays* der Pharmabranche.“ Dort seien schnelle und vor allem automatisierte Prozesse erwünscht. Interessenten aus der Industrie gibt es laut Wanner bereits.

Zuletzt löst Adrian Wanner noch auf, was denn nun die Auswertung seines eigenen Forschungsprojektes gebracht hat: Es laufe alles über einen relativ komplizierten Mechanismus ab, sagt der Neurobiologe. „Man kann sich das so vorstellen, dass es Zellen gibt, die andere Zellen inhibieren.“ Je nach eintreffendem Geruchsstoff unterscheiden sich die Inhibitionsmuster. Auch wenn Geruchsstoffe chemisch sehr ähnlich sind, kann das Fischgehirn sie so auseinanderhalten.

Sigrid März

(Warum die Firma *ariadne-Service* heißt, erklärt Geschäftsführer Adrian Wanner auf *Laborjournal online* im Editorial vom 8.11.2018)



PRODUKTÜBERSICHT: BRUTSCHRÄNKE & INKUBATOREN

Fühlt euch wie zuhause

Neben einem spezifischen Nährmedium brauchen Mikroorganismen und Zellkulturen auch eine konstante Temperatur, um im Labor gedeihen zu können. Für das richtige Wachstumsklima sorgen Brutschränke und Inkubatoren.

Auf den ersten Blick sind Brutschränke und Inkubatoren ziemlich simpel aufgebaute Blechschränke, die innen mit Edelstahlblech ausgekleidet sind und mit Heizschlangen in den Wänden beheizt werden. Schaut man sie sich aber etwas genauer an, wird schnell klar, dass hinter den meist in biederem Grau gehaltenen Geräten ziemlich viel Ingenieurskunst steckt. Sie sorgt dafür, dass sich die wertvollen Kulturen der Forscher in den Brutschränken wie „zuhause“ fühlen und möglichst ungestört wachsen.

Die geringsten Ansprüche an ihre Labor-Unterkunft stellen Standard-Mikroorganismen wie zum Beispiel *E. coli* oder Hefen, die sich mit einfachen mikrobiologischen Brutschränken ohne zusätzliche Begasung zufrieden geben. Aber auch sie reagieren teilweise sehr empfindlich auf Temperaturunterschiede innerhalb des Brutraums. Eine möglichst gleichmäßige Temperatur in allen Ecken und Winkeln des Brutschrank-Innenraums erreichen die Hersteller in direktbeheizten Geräten mit einer cleveren Anordnung der Heizelemente in Wänden, Boden und Decke des Brutschranks. Ein oder mehrere Sensoren messen die Temperatur im Innenraum und vergleichen sie permanent mit dem eingestellten Sollwert. Weicht sie zu sehr von diesem ab, wird sie über einen entsprechenden Regelkreislauf angepasst.

Knifflige Temperaturregelung

Wie stark die Schwankungen um den Sollwert ausfallen (Temperaturkonstanz), kann man mithilfe der zeitlichen Temperaturabweichung abschätzen, die meist in den technischen Daten der Geräte angegeben ist. Die



in der Regel ebenfalls aufgeführte räumliche Temperaturabweichung ist hingegen ein Maß für die Verteilung der Temperatur innerhalb des Brutschranks (Temperaturhomogenität). Die angebotenen Geräte halten die vorgegebenen Grenzwerte für die Temperaturabweichungen problemlos ein – zwischen einfachen Standard-Brutschränken und hochwertigen Modellen gibt es jedoch recht große Unterschiede. So liegt zum Beispiel die räumliche Temperaturabweichung bei Standardgeräten schon mal deutlich über einem Grad Celsius, während sie in Top-Geräten unter 0,3 Grad Celsius bleibt. Gleiches gilt für die zeitliche Temperaturabweichung, die in einfachen Brutschränken ein Grad Celsius erreichen kann, in Spitzen-Modellen 0,1 Grad Celsius dagegen nicht übersteigt.

Eine gleichmäßige Wärmeverteilung in einem reinen Konvektions-Brutschrank hinzubekommen, bei dem die Wärmeenergie nur durch Konvektion von den Wänden an den Brutraum abgegeben wird, ist alles andere als trivial und nur mit ausgeklügelten Regelsystemen zu schaffen. Einfacher und schneller geht es mit einem zusätzlich eingebauten Lüfter. Mit dem Gebläse handelt man sich je-

Wer im Labor noch alte Glühbirnen herumliegen hat, kann sie als Wärmequelle für einen selbstgebauten Brutschrank verwenden. Dieser DIY-Inkubator wurde von der Social And Digital Systems Group der Arizona State University gebaut. Das Sauberhalten dürfte ohne Innenverkleidung aber etwas schwierig sein.

Foto: Piyum Fernando

doch neue Probleme ein: Die künstlich erzeugte Luftströmung trocknet Kulturen oder andere bebrütete Proben aus und verteilt eventuell vorhandene Kontaminationen in Windeseile im gesamten Brutschrank.

Keime müssen draußen bleiben

Kontaminationen sind sicher das Letzte, was man im Brutschrank haben möchte – dagegen sind Temperatur-Inhomogenitäten noch das kleinere Übel. Aber auch im Kampf gegen unerwünscht im Brutschrank wachsende Keime haben sich die Hersteller einiges einfallen lassen. So haben sie scharfe Ecken und Kanten aus den Innenräumen der Brutschränke inzwischen komplett verbannt. Die Ecken sind mehr oder weniger stark abgerundet und gehen nahtlos in die glatt polierten Oberflächen der Innenwände über. Für Keime bieten sich hierdurch so gut wie keine Chancen, in schlecht zugänglichen Winkeln des Brutschranks Kolonien oder Biofilme auszubilden.

Einige Hersteller verzichten sogar komplett auf Auflagen für die üblichen Gitterroste oder Lochbleche, die fest in die Wände integriert sind. Die Bleche werden vielmehr auf ein Tragegestell aus schlanken Edelstahlrundstäben aufgelegt, das an die Seitenwände des Brutschrank-Innenraums gestellt wird. Häufig sind die Auflagen auch zu kleinen abge-

Machen Sie Ihre
Zellkultur zukunftsfähig



Culture of Tomorrow

Der neue CellXpert® C170i CO₂ Inkubator

Sie suchen einen 170L CO₂-Inkubator, der Flexibilität für die Zukunft bietet, die Überwachung und Dokumentation zum Kinderspiel macht und selbst empfindlichen Zellen optimierte Wachstumsbedingungen bietet? Einen Inkubator, der zudem Geld spart und nach höchsten Qualitätsstandards produziert wird? Begrüßen Sie den neuen CellXpert C170i CO₂-Inkubator.

- > Bleiben Sie flexibel und modifizieren Sie später (z.B. Position des Türgriffs)
- > Temperatur- und CO₂-Erholzeit < 5 min ohne Sollwertüberschreitung
- > Bis zu 25% mehr nutzbarer Raum, einfache Reinigung und Vibrationschutz dank lüfterloser Konstruktion



www.eppendorf.com/CellXpert

rundeten Nocken in den Seitenwänden geschrumpft. Diese geben den Blechen gerade noch den nötigen Halt, Keime können sich auf ihnen jedoch nur schwer verstecken.

Sollten es unerwünschte Keime dennoch schaffen, im Brutschrank Fuß zu fassen, geht es ihnen spätestens mit einem integrierten Dekontaminations-Programm an den Kragen. In den meisten Brutschränken ist eine Heißluftsterilisation eingebaut, bei der über mehrere Stunden trockene Hitze von häufig 145, 160 oder 180° C auf die Keime einwirkt. Schneller sind chemische Dekontaminations-Verfahren, etwa mit Wasserstoffperoxid, oder Sterilisationsverfahren mit feuchter Hitze bei niedrigeren Temperaturen, die in manchen Modellen als zusätzliche Optionen integriert sind.

Einige Hersteller bieten Brutschrank-Innenräume und Bleche aus reinem Kupfer als Alternative zu den üblichen Edelstahlblechen an. Das macht durchaus Sinn, denn Kupfer-Ionen wirken auf die meisten Mikroorganismen toxisch und verhindern, dass sie sich auf Kupfer-Oberflächen ansiedeln. Manche Arbeitsgruppen schwören geradezu auf Kupfer-verkleidete Brutschrank-Interieurs und sehen diese als Hauptgrund für seltener auftretende Kontaminationen.

Es gibt aber auch Hersteller, die Edelstahl favorisieren und Kupfer-Oberflächen in Brutschränken kritisch sehen – und auch dafür gibt es gute Gründe. Edelstahl-Oberflächen sind nicht nur wesentlich härter als ihre Pendants aus Kupfer und verkratzen dadurch weniger. Sie lassen sich auch extrem glatt polieren und sind dadurch einfach zu reinigen. Zudem setzen Edelstahl-Oberflächen keine Ionen frei und sind praktisch vollständig inert. Dagegen oxidieren Kupfer-Oberflächen sehr schnell und werden von einer rauen, grünbräunlichen Patina überzogen, die sich teilweise nicht von Schmutzfilmen unterscheidet und schlechter zu reinigen ist als eine glatte Edelstahloberfläche. Fraglich ist auch, ob der antimikrobielle Effekt von Kupfer auf Dauer anhält. Es wäre sicher keine allzu große Überraschung, wenn auch auf Kupferblechen mit der Zeit resistente Mikroben auftauchen, denen Kupfer-Ionen nichts anhaben können.

Auch Kupfer muss man reinigen

Und natürlich sind Kupferbleche kein Freibrief für schludriges Steril-Management – ums Sauberhalten und Sterilisieren kommt man auch hier nicht herum. Das Beste aus beiden Welten versuchen Brutschränke zu vereinen, deren Innenräume mit Kupfer-angereichertem Edelstahl verkleidet sind. Der geringe Kupferanteil in den rotbraun schimmernden Edelstahlverkleidungen und Blechen reicht aus, um Mikroben nicht nur effektiv am Wachstum zu hindern, sondern auch abzutöten.



Besonders hoch ist die Gefahr von Kontaminationen in CO₂-Brutschränken (Begasungsbrutschränken), die für die Kultur von Säugerzellen eingesetzt werden. Um die Zellen vor dem Austrocknen zu schützen, wird die Luft des Brutschrank-Innenraums möglichst feucht gehalten. Als Feuchtigkeitsspender dient eine wassergefüllte Wanne auf dem Boden, über die meist der Luftstrom eines mit HEPA-Filtern versehenen Lüftungssystem streicht. Schlägt sich die Luftfeuchtigkeit an kühleren Stellen der Innenverkleidung nieder, muss man nicht lange auf Kontaminationen warten. Verhindert wird dies durch ausgeklügelte Temperatur-Regelsysteme, die auf den Innenflächen für möglichst gleichmäßige Temperaturen sorgen.

Auch die Steuerung der CO₂-Konzentration ist eine ziemlich heikle Angelegenheit. Kohlendioxid dient zusammen mit Hydrogencarbonat im Zellkulturmedium als Puffersystem. Mit einer CO₂-Konzentration von fünf Prozent im Brutschrank-Innenraum erreicht man einen neutralen pH-Wert in den Zellkulturmedien von 7,2 bis 7,4, den die meisten Zellen bevorzugen. Fällt er unter diesen Wert, reagieren die Zellen ziemlich verschupft und stellen das Wachstum ein.

Früher wurde die CO₂-Konzentration mit thermischen Leitfähigkeits-Sensoren (TC-Sensoren) gemessen, um sie mit einem entsprechenden Regelsystem konstant zu halten. TC-Sensoren sind jedoch ziemlich träge und reagieren auch auf Änderungen der Temperatur sowie Luftfeuchte, die durch das Öffnen der Tür ausgelöst werden. Wesentlich schneller und genauer sind moderne Infrarot-Sensoren, welche die CO₂-Konzentrationsänderun-

Was hier ziemlich wild aussieht, ist tatsächlich das Interieur eines alten Kupfer-Brutschranks, den ein amerikanischer Forscher in seinem Labor fand. Die Wasserschale zeigt die typische grüne Kupferpatina, die durch Kupfercarbonat, Kupfersulfat und Kupferchlorid entsteht. Das krasse Rot auf den Blechen dürfte von Kupfer(I)-Oxid stammen. Da ist erst einmal Putzen, Polieren und Sterilisieren angesagt. Aber wenn der Rest noch in Ordnung ist, könnte man den Brutschrank durchaus weiterverwenden.

Foto: Jesse Gerard Meyer

nen auf spektroskopischem Weg unabhängig von Temperatur und Luftfeuchtigkeit erfassen.

In sogenannten Multigas-Inkubatoren kann man neben CO₂ auch die Sauerstoff- sowie Stickstoffkonzentration an die Bedürfnisse des jeweiligen Zelltyps anpassen. Nicht jede Zelle fühlt sich unter Atmosphärenbedingungen mit rund 20 Prozent Sauerstoff am wohlsten. Viele Zellen, etwa Hepatozyten oder auch Stammzellen, bevorzugen hypoxische Bedingungen mit weitaus niedrigeren Sauerstoffkonzentrationen, die in der Regel dem Sauerstoff-Partialdruck des jeweiligen Gewebes entsprechen. In der Leber liegt dieser zum Beispiel bei nur etwa fünf Prozent.

Veränderte Magnetfelder

Ganz interessant ist ein physikalischer Effekt, den gelochte Edelstahlbleche in Brutschränken verursachen: Igor Belyaev und sein Mitarbeiter Leonardo Makinistian vom *Cancer Research Institute der Slovak Academy of Sciences* in Bratislava, Slowakei, stellten bei Versuchen mit einem CO₂-Inkubator fest, dass gelochte Edelstahlbleche zu erheblichen Störungen des statischen magnetischen Feldes innerhalb des Brutschranks führten (*R. Soc. open sci.* 5: 172095). Insbesondere an den Rändern der Löcher sowie in unmittelbarer Nähe der Blechoberfläche war das Magnetfeld wesentlich stärker als das natürliche geomagnetische Feld, das etwa 50 Mikrottesla beträgt. An anderen Stellen der Bleche lag es dagegen deutlich unter 50 Mikrottesla.

Ziemlich einleuchtend ist die Erklärung der Beiden, warum das eigentlich nicht-magnetische Edelstahlblech das Magnetfeld im Brutschrank stört. Die Ursache sind Materialumwandlungen beim Stanzen der Löcher, die zu einer leichten Magnetisierung des Edelstahls führen. Schwieriger zu beantworten ist die Frage, ob das inhomogene Magnetfeld das Wachstum der kultivierten Zellen beeinflusst. Noch streiten sich die Gelehrten darüber, ob auch Zellen ohne magnetische Rezeptoren auf Änderungen in schwachen hypomagnetischen Feldern reagieren.

Harald Zähringer

Brutschränke und Inkubatoren

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GRÖSSEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Biosan Riga, Lettland www.biosan.lv Kontakt: Krista Kanberga-Silina Tel. +371 67 426 137 krista.silina@biosan.lv	ES-20	--	Orbitaler Schüttler-Inkubator Leicht zu bedienen, einfache Temperatur-, Geschwindigkeits- und Zeiteinstellung Zweizeiliges Display Erzwingene Warmluftzirkulation in transparenter Plexiglasskammer Das Gerät kann zerlegt und leicht transportiert werden	1.630,-
	ES-20/60	--	Orbitaler Schüttler-Inkubator Geräuschloser, thermisch stabiler bürstenloser Lüfter Das Innere der Kammer besteht aus Edelstahl Energieeffizient	2.950,-
	S-Bt Smart Biotherm	46 Liter	Kompakter CO ₂ -Inkubator Gleichmäßige Temperaturverteilung „Black Box“-System zeichnet Temperatur, Feuchte und CO ₂ -Werte sowie den Status der Türöffnung, der UV-Lampe, des Lüfters sowie Fehler im internen Speicher auf	4.000,-
	ES-20/80	--	Orbitaler Schüttler-Inkubator Moderner Motor, wärmedämmende Materialien, sanfter Start der Plattformbewegung sowie PID-Temperaturkontrolle senken den Energieverbrauch Ausgestattet mit Fehlersuche- und Alarmsystem	4.350,-
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Tel. 0800 5699 000 info@carlroth.de	Mini-Brutschränke	4 bis 35 Liter	Teilweise mit Kabeldurchführung zum Beispiel zum Einbringen von Sensoren Verschiedene Ausführungen in Temperaturbereichen von 17 bis 70 °C erhältlich	219,- bis 810,-
	Brutschränke Heratherm	66 bis 178 Liter	Digitale Zeitschaltuhr für tägliche/wöchentliche Ein-/Aus-Zyklen Mit natürlicher Konvektion oder mit Umluftgebläse (Ventilator) erhältlich Mit zusätzlicher innenliegender Glastür Arbeitstemperaturbereich von 5 °C über Raumtemperatur bis 75 °C	1.234,- bis 3.613,-
	Brutschränke IN und INplus	32 bis 749 Liter	Grafische TFT-Displays Integrierter Datenlogger mit Speicherkapazität von 10 Jahren Innenliegende Glastür Arbeitstemperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 80 °C	998,- bis 6.228,-
	Brutschränke BD- und BF-Serie	20 bis 737 Liter	Desinfektionsroutine bei 100 °C zur Reduzierung von Kreuzkontaminationen Innentür aus Sicherheitsglas Arbeitstemperatur: 7 °C über Raumtemperatur bis 100 °C	1.407,- bis 6.346,-
	Brutschränke BD-S Solid.Line	62 und 118 Liter	Innentür aus Sicherheitsglas Arbeitstemperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 70 °C Integrierter Temperaturwählschalter Klasse 3.1 mit optischem Alarm	1.090,- bis 1.480,-
	DipSlide Inkubator EM4	4 Liter	Mit durchsichtigem, abnehmbarem Deckel Arbeitstemperatur: Raumtemperatur bis 44 °C Inklusive DipSlide-Ständer und Thermometer Geeignet für 23 Roti-DipSlides, Nährböden in Petrischalen und Kontaktplatten	429,-
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 26 83 4 30 94 info@dunnlab.de <i>Hersteller:</i> Sheldon Manufacturing (Shellab)	SCO-Serie	891 Liter 1.118 Liter 1.641 Liter	Großraum-Inkubatoren mit CO ₂ -Begasung Temperatur: 8 °C über Raumtemperatur bis 60 °C CO ₂ : 0 bis 20 %, Infrarot-CO ₂ -Sensor Innenraum und Einschübe aus Edelstahl Mit Innenraumsteckdose und Access Port Mit Führungsschienen für Rollergeräte	Ab 17.000,-
	SMI-Serie	872 Liter 1.092 Liter	Großraum-Inkubatoren ohne CO ₂ -Begasung Temperatur: 8 °C über Raumtemperatur bis 70 °C Innenraum und Einschübe aus Edelstahl Mit Innenraumsteckdose und Access Port Mit Führungsschienen für Rollergeräte	Ab 10.000,-
	SCO6AD	167 Liter	Inkubator mit Hitzesterilisation (180 °C, 2 Stunden) Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 50 °C CO ₂ : 0 bis 20 %, Infrarot-CO ₂ -Sensor Mit Access Port Kupfereinschübe auf Anfrage	Ab 9.150,-
	SRI3P-2 SRI6P-2 SRI20P-2	99 Liter 185 Liter 546 Liter	Inkubator mit Peltier-Kühltechnik Bis zu 70 % Energieersparnis, kein Kompressor notwendig Temperatur: 15 °C bis 40 °C (bei 20 °C Raumtemperatur) Mit Innenraumsteckdose und Access Port	Ab 4.200,-
	SRI6PF-2 SRI20PF-2	185 Liter 546 Liter	<i>Drosophila</i> -Inkubator mit Peltier-Kühltechnik LED-Beleuchtung, mit Tag-Nacht-Lichtwechselregulierung Bis zu 70 Prozent Energieersparnis, kein Kompressor Temperatur: 15 °C bis 40 °C Mit Innenraumsteckdose und Access Port	Ab 6.300,-
	SMI-Serie	56 Liter, 166 Liter 184 Liter, 309 Liter, 2 x 166 Liter (Doppelkammer)	Standard-Inkubatoren ohne CO ₂ -Begasung Temperatur: 8 °C über Raumtemperatur bis 70 °C Innenraum und Einschübe aus Edelstahl Kein Gebläse innerhalb der Kammer, beheizte Außentür, innere Sichtglastür Mit 1 Innenraumsteckdose und 1 Access Port	Ab 2.900,-
	SSI-Serie	13 Liter, 93 Liter, 156 Liter	Schüttelinkubatoren Temperatur: ca. 8 °C über Raumtemperatur bis ca. 60 °C Schüttler mit Kreisbewegung Schüttelgeschwindigkeit: 30 bis 400 U/Min	Ab 3.900,-
	MiniCell	15,2 Liter	Mit und ohne CO ₂ -Kontrolle Temperatur: 15 °C bis 45 °C (bei 25 °C Raumtemperatur) Peltier-Kühltechnik Kompakter Inkubator mit Tragegriff (6,8 kg Gewicht)	Ab 1.000,-
	NB203-Serie	42 Liter, 179 Liter, 850 Liter	Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 60 °C CO ₂ : 0 bis 20 %, Infrarot-CO ₂ -Sensor Edelstahl-Innenraum und -Einschübe Doppeltürig: Kompakte Außentür und transparente Innentür aus Sicherheitsglas Stapelbar mit optional erhältlichem „Stacking-Kit“	Ab 4.761,-
	NB203QS	179 Liter	CO ₂ -Inkubator mit integriertem Kreisschüttler Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 60 °C CO ₂ : 0 bis 20 %, Infrarot-CO ₂ -Sensor Schüttelgeschwindigkeit: 30–300 U/Min 1 Boden und 1 Kreisschüttler im Preis enthalten	Ab 8.811,-
<i>Hersteller:</i> N-Biotek				

Brutschränke und Inkubatoren

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GRÖSSEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Dunn Labortechnik Kontakt siehe Seite 61	AniCell NB206 Series	650 Liter, 850 Liter	CO ₂ -Inkubator mit 3 integrierten Kreisschüttlern (Ø 25 mm) Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 60 °C CO ₂ : 0 bis 20 %, Infrarot-CO ₂ -Sensor 3 Kompartimente mit jeweils eigenem Boden, Schüttler und Tür Herausziehbare Plattform für jeden Schüttler Automatische Stopp- bzw. Startfunktion	Auf Anfrage
	NB205 NB205L	--	Schüttelinkubator mit LED-Display oder LCD-Touchscreen Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 60 °C Schüttler mit Kreisbewegung (Ø 22 mm) Schüttelgeschwindigkeit: 30 bis 300 U/Min Leiser und vibrationsarmer borstenloser Gleichstrommotor	Ab 1.736,-
	NB205LF	--	Schüttelinkubator mit Kühlung LED-Display oder LCD-Touchscreen Temperatur: 12 °C unter Raumtemperatur bis 60 °C Schüttler mit Kreisbewegung (Ø 22 mm) Schüttelgeschwindigkeit: 30 bis 300 U/Min Leiser und vibrationsarmer Motor	Ab 4.208,-
	NB205V	--	Schüttelinkubator mit Kühlung Temperatur: 4 °C bis 60 °C Schüttler mit Kreisbewegung (Ø 22 mm) Schüttelgeschwindigkeit: 30 bis 300 U/Min Mikroprozessor-gesteuert, mit LED-Anzeige und Edelstahlkammer	Ab 4.141,-
	NB205Q	142 Liter	Inkubator mit integriertem Kreisschüttler Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 60 °C Schüttelgeschwindigkeit: 30 bis 300 U/Min Leiser und vibrationsarmer Motor Automatische Stoppfunktion	Ab 3.667,-
Eppendorf Deutschland Wesseling www.eppendorf.com Kontakt: Tel. +49 2232 4180 vertrieb@eppendorf.de	Eppendorf CellXpert C170i	170 Liter	Touchscreen Erholzeiten Temperatur/CO ₂ < 5 min Türanschlag wechselbar Keine internen Verbrauchsmaterialien 180 °C-HTD (Hochtemperatur-Desinfektion)	Ab 8.800,-
	Eppendorf CellXpert C170	170 Liter	Erholzeiten Temperatur/CO ₂ < 5 min Tiefgezogene Innenkammer Multiple Temperatursensoren 140 °C-HTD (Hochtemperatur-Desinfektion)	7.500,-
	New Brunswick S41i	170 Liter	Vollwertiger CO ₂ -Inkubator mit integriertem Schüttler Für Kolben bis 4 Liter Temperatur, Schüttelgeschwindigkeit und CO ₂ -Gehalt regulierbar Lüfterlose tiefgezogene Innenkammer 120 °C-HTD (Hochtemperatur-Desinfektion)	12.240,-
	Galaxy 48R	48 Liter	Geringer Platzbedarf Optionale O ₂ -Regulation (1-19%) Beheizte Glasinnentür Lüfterlose tiefgezogene Innenkammer 120 °C-HTD (Hochtemperatur-Desinfektion)	Ab 5.263,-
Andreas Hettich Tuttlingen www.hettichlab.com Kontakt: Tel. +49 7461 705 0 info@hettichlab.com	HettCube 200	150 Liter	Temperatur: 1 °C über Umgebung bis +65 °C Mit Touch-Display Zwei Einschübe inklusive TÜV-Zertifizierung IvD-konform nach Richtlinie 98/79/EG	Auf Anfrage
	HettCube 400	310 Liter	Temperatur: 1 °C über Umgebung bis +65 °C Mit Touch-Display Drei Einschübe inklusive TÜV-Zertifizierung IvD-konform nach Richtlinie 98/79/EG	Auf Anfrage
	HettCube 600	520 Liter	Temperatur: 1 °C über Umgebung bis +65 °C Mit Touch-Display Vier Einschübe inklusive TÜV-Zertifizierung IvD-konform nach Richtlinie 98/79/EG	Auf Anfrage
	HettCube 200 R	150 Liter	Temperatur: 0 °C bis +65 °C Mit Touch-Display Zwei Einschübe inklusive TÜV-Zertifizierung IvD-konform nach Richtlinie 98/79/EG	Auf Anfrage
	HettCube 400 R	310 Liter	Temperatur: 0 °C bis +65 °C Mit Touch-Display Drei Einschübe inklusive TÜV-Zertifizierung IvD-konform nach Richtlinie 98/79/EG	Auf Anfrage
	HettCube 600 R	520 Liter	Temperatur: 0 °C bis +65 °C Mit Touch-Display Vier Einschübe inklusive TÜV-Zertifizierung IvD-konform nach Richtlinie 98/79/EG	Auf Anfrage
ibs tecnomara Fernwald www.tecnomara.de Kontakt: Tel. +49 6404 809 0 info@tecnomara.de Hersteller: NuAire	NuAire 5700	160 Liter	Direct-Heat CO ₂ -Inkubator mit Touchscreen Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum Schnelle Wiederfindungszeiten mit IR-CO ₂ -Sensor Gerundete Ecken/Kanten im Innenraum Auch mit Kammer aus Kupferlegierung erhältlich	6.350,-
	NuAire 5710	160 Liter	Direct-Heat CO ₂ -Inkubator mit Touchscreen Zwei Dekontaminationszyklen (145 °C trocken / 95 °C feucht) Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum Schnelle Wiederfindungszeiten mit IR-CO ₂ -Sensor Auch mit Kammer aus Kupferlegierung erhältlich	8.470,-
	NuAire 5720	160 Liter	Direct-Heat CO ₂ -Inkubator mit IR-CO ₂ -Sensor Zwei Dekontaminationszyklen (145 °C trocken / 95 °C feucht) Aktive Feuchteregulierung (rH-Kontrolle) Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum Auch mit Kammer aus Kupferlegierung erhältlich	9.580,-
	NuAire 5741	160 Liter	Direct-Heat CO ₂ -Inkubator mit IR-CO ₂ -Sensor Zwei Dekontaminationszyklen (145 °C trocken / 95 °C feucht) Aktive Feuchteregulierung (rH-Kontrolle) Aktive O ₂ -Regulierung (Hypoxie) Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum	10.650,-
	NuAire 5800	200 Liter	Direct-Heat CO ₂ -Inkubator mit Touchscreen Reinraumbedingungen (ISO Klasse 5) im Innenraum Schnelle Wiederfindungszeiten mit IR-CO ₂ -Sensor Gerundete Ecken/Kanten im Innenraum Auch mit Kammer aus Kupferlegierung erhältlich	6.930,-
	NuAire 5810	200 Liter	Direct-Heat CO ₂ -Inkubator mit Touchscreen Zwei Dekontaminationszyklen (145 °C trocken / 95 °C feucht) Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum Schnelle Wiederfindungszeiten mit IR-CO ₂ -Sensor Auch mit Kammer aus Kupferlegierung erhältlich	8.990,-

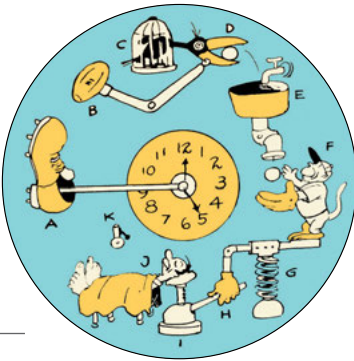
Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GRÖSSEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
ibs tecnomara Kontakt siehe Seite 62	NuAire 5820	200 Liter	Direct-Heat CO ₂ -Inkubator mit IR-CO ₂ -Sensor Zwei Dekontaminationszyklen (145 °C trocken / 95 °C feucht) Aktive Feuchteregulierung (rH Kontrolle) Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum Auch mit Kammer aus Kupferlegierung erhältlich	9.990,-
	NuAire 5841	200 Liter	Direct-Heat CO ₂ -Inkubator mit IR-CO ₂ -Sensor Zwei Dekontaminationszyklen (145 °C trocken / 95 °C feucht) Aktive Feuchteregulierung (rH Kontrolle) Aktive O ₂ -Regulierung (Hypoxie) Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum	10.890,-
	NuAire 8600	160 Liter	Wassermantel-CO ₂ -Inkubator mit Touchscreen Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum Schnelle Wiederfindungszeiten mit IR-CO ₂ -Sensor Auch als Kühlinkubator und mit Kammer aus Kupferlegierung erhältlich	8.450,-
	NuAire 8631	160 Liter	Wassermantel-CO ₂ -Inkubator mit IR-CO ₂ -Sensor Reinraumbedingungen (ISO-Klasse 5) im Innenraum Aktive O ₂ -Regulierung (Hypoxie) Auch als Kühlinkubator und mit Kammer aus Kupferlegierung erhältlich	9.480,-
Inheco Martinsried www.inheco.com Kontakt: Martin Gajewski Tel. +49 89 899593 120 sales@inheco.com	Incubator MP	--	Inkubator für Mikrotiterplatten / Low-Profile-Platten Passend für Platten mit Deckel Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis +80 °C Heizen via Bodenkontakt, 15 Minuten Aufheizzeit auf 37 °C Plattenladesensor	Auf Anfrage
	Incubator DWP	--	Inkubator für Deepwell- oder Low-Profile-Platten Passend für Platten mit Deckel Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis +80 °C, heizt von allen Seiten, 10 Minuten Aufheizzeit auf 37 °C Minimale Kondensation Heizrate bis zu viermal schneller als in Standard-Inkubatoren	Auf Anfrage
	Incubator Shaker MP	--	Inkubator-Schüttler für Mikrotiterplatten / Low-Profile-Platten Schütteln von 400 bis 1.800 RPM, Orbit bis 3 mm Passend für Platten mit Deckel Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis +80 °C, Heizen via Bodenkontakt, 15 Minuten Aufheizzeit auf 37 °C Plattenladesensor	Auf Anfrage
	Incubator Shaker DWP	--	Inkubator-Schüttler für Deepwell- oder Low-Profile-Platten Schütteln von 400 bis 1.800 RPM, Orbit bis 3 mm Mit entsprechendem Adapter auch für Vials und Reagenzierservois geeignet Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis +80 °C, heizt von allen Seiten, 10 Minuten Aufheizzeit auf 37 °C Minimale Kondensation, Plattenladesensor	Auf Anfrage
	SCILA Automated Cell Incubator	--	Automatisierter Inkubator für 4 Zellkulturplatten mit CO ₂ /rH Temperatur: 5 °C über Raumtemperatur bis 45 °C Nahtlose Integration SiLA-Kommunikationsstandard Einfache Reinigung und Wartung, Kupferkammer Plattenzugriff unter 10 Sekunden	Auf Anfrage
Labotect Labor-Technik Göttingen-Rosdorf www.labotect.com Kontakt: Helge von Saltzwedel Tel. +49 551 505010 sales@labotect.com	Labo C-Top	500 ml	Wiederverwendbares Befeuchtungssystem Äußerst kurze Erholzeiten Ganzflächige Direktheizung Medizinprodukt der Klasse IIa	Auf Anfrage
	C16	16 Liter	Sehr kompakt Äußerst kurze Erholzeiten Zweistrahliger CO ₂ -Sensor Ganzflächige Direktheizung Medizinprodukt der Klasse IIa	Auf Anfrage
	C60	60 Liter	Aktive Sterilbefeuchtung Äußerst kurze Erholzeiten Zweistrahliger CO ₂ -Sensor Ganzflächige Direktheizung Medizinprodukt der Klasse IIa	Auf Anfrage
	C200	200 Liter	s.o.	Auf Anfrage
	Labo C201	200 Liter	UV-Dekontaminationsroutine (optional) Aktive Sterilbefeuchtung Äußerst kurze Erholzeiten Zweistrahliger CO ₂ -Sensor Ganzflächige Direktheizung	Auf Anfrage
LTF Labortechnik Wasserburg/Bodensee www.labortechnik.com Kontakt: Noël Kändler Tel. +49 8382 9852 0 vertrieb@labortechnik.com	ES-20	--	Kompakter Tischschüttler/-inkubator mit unterschiedlichen Plattformen Zur Mischung sowie zur Inkubation und Kultivierung von biologischen Flüssigkeiten Temperatur: +25 °C bis +42 °C Einstellgenauigkeit: 0,1 °C, Stabilität: ±0,5 °C, Drehzahl: 50 bis 250 U/min	Ab 1.650,- ohne Plattf. (Plattformen ab 58,-)
	ES-20/60	--	Kompakter Tischschüttler/-inkubator mit unterschiedlichen Plattformen Zur Kultivierung von Mikroorganismen und eukaryotischen Zellen, einschließlich Tier-, Pflanzen- und Insektenzellen Temperatur: +25 °C bis +80 °C Einstellgenauigkeit: 0,1 °C, Stabilität: ±0,5 °C, Drehzahl: 50 bis 250 U/min	Ab 2.950,- ohne Plattf. (Plattformen ab 151,-)
	S-Bt Smart Bio-therm	--	CO ₂ -Inkubator mit Infrarot-CO ₂ -Sensor Temperatur: +25 °C bis +60 °C Temperatur-Stabilität: ±0,1 °C Temperaturgleichmäßigkeit bei 37 °C: ±0,3 °C	Ab 3.990,-
Memmert Schwabach www.memmert.com Kontakt: Tel. +49 9122 925 0 sales@memmert.com	Brutschrank I	32 bis 749 Liter	Temperatur: bis +80 °C 8 Modellgrößen 2 Modellvarianten: SingleDisplay und TwinDisplay Natürliche Konvektion oder forcierte Luftumwälzung N/F Doppeltüren (innen Glas, außen Edelstahl) Aktivierung der 4-Stunden-Sterilisationsroutine über ControlCockpit (TwinDisplay)	Auf Anfrage
	ICoMed	56 bis 241 Liter	CO ₂ -Brutschrank 4 Modellgrößen Ausfallsichere FDA-konforme Datenprotokollierung von Temperatur, CO ₂ , O ₂ , Feuchte, Türöffnung Batteriegepuffertes ControlCockpit Optischer und akustischer Alarm sowie Alarmmeldung an das Mobiltelefon Aktive Feuchteregulierung Innenraum in einem 60-Minuten-Programm bei +180 °C sterilisierbar	Auf Anfrage

Brutschränke und Inkubatoren

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GRÖSSEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
OLS Omni Life Science Bremen www.ols-bio.de Kontakt: Amir Keric Tel. +49 421 276 169 0 Amir.keric@ols-bio.de	CERO 3D	--	Benchtop-3D-Inkubator und Bioreaktor Kontrolliert Temperatur, CO ₂ , pH und Schwebezustand der Zellen Ideal für Organoide, Sphäroide und iPS-Zellen Ermöglicht Langzeitkulturen Einfache Bedienung, automatisierte Abläufe	39.500,-
PHC Europe Etten Leur, Niederlande www.phchd.com/de/biomedical Kontakt: Oliver Steinmetz (PLZ 0, 1, 3, 7, 8, 9) Tel. +49 172 3525796 Carsten Neuwald (PLZ 2, 4, 5, 6) Tel. +49 171 8660292	IncuSafe CO ₂ - Inkubatoren	49 bis 230 Liter	Duale Heißluftsterilisation, H ₂ O ₂ -Dekontaminationsprozess Hervorragende CO ₂ - und O ₂ -Regenerationszeiten InCuSafe-Bauweise schützt vor Erregern Zirkoniumsensor, Dual-IR-Sensor Direct-Heat- und Air-Jacket-System	Auf Anfrage
	IncuSafe Multigas- Inkubatoren	49 bis 161 Liter	Massiver Zirkonium-O ₂ -Sensor, einstrahliger dualer Infrarot-CO ₂ -Sensor USB-Port, LCD-Touchscreen Optionale elektrische Türverriegelung, kennwortgesichert Integrierte Fachbodenhalterungen, einstellbare Einlegeböden, wechselbare Türanschläge Innenkammer mit InCuSafe-Kupfer-Edelstahl-Legierung Direktheizung und Luftmantel	Auf Anfrage
	MIR-H163/ 263-PE	93, 153 Liter	Heizinkubatoren Temperatur: 5 °C über Umgebungstemperatur bis 80 °C Temperaturgenauigkeit von ±0,2 bei +37 °C Mikroprozessor-gesteuerter Timer Modernes Design Genaue Temperaturregelung	Auf Anfrage
Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: Tel. 0800 1 536 376 (gebühren- frei innerhalb Deutschlands) Tel. +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@ thermofisher.com	Heracell VIOS 160i und 250i CO ₂ -Inkubatoren	165 oder 255 Liter	THRIVE-Konzept mit aktiver Luftführung gewährleistet homogene Bedingungen und Erholzeiten < 10 min HEPA-Filter für Reinraumbedingungen in der Kammer Steri-Run 180 °C Hochtemperatur-Sterilisationszyklus Integriertes, abgedecktes Wasserreservoir Intelligente iCAN-Touchscreen-Bedienung mit Display an der Tür	Ab 9.430,-
	Heracell 150i und 240i CO ₂ -Inkuba- toren	150 oder 240 Liter	Intuitive iCAN-Touchscreen-Bedienung Patentiertes Befeuchtungssystem ContraCon 90 °C-Desinfektionsroutine Optionale O ₂ -Regelung (1-21% oder 5-90%) Wahlweise Edelstahl- oder Vollkupfer-Ausstattung	Ab 8.846,-
	Midi 40 CO ₂ - Inkubator	40 Liter	Leicht zu reinigender Innenraum aus poliertem Edelstahl ohne Nähte und mit abgerundeten Ecken Wandheizung für präzise, konstante Temperatur Vier Edelstahl-Einlegeböden und herausnehmbare Wasserwanne Platzsparend stapelbar	3.933,-
	Forma CO ₂ - Inkubator mit Wassermantel	184 Liter	Touchscreen-Steuerung mit leicht ablesbarem Display an der Tür Integrierte Daten- und Fehlerprotokollierung Reinraum-Luftqualität durch HEPA-Filter Dreiwandiger Aufbau O ₂ -Regelung	Ab 8.258,-
	Forma Direct Heat CO ₂ -Inku- bator	184 Liter	Platzsparend mit hoher Kapazität Wahlweise mit TC- oder IR-CO ₂ -Sensor Einfache Handhabung mit intuitiven Bedienelementen Einfach herausnehmbare Einlagen Optionaler HEPA-Filter	Ab 6.944,-
	Forma Steri-Cycle i160 und i250 CO ₂ -Inkubatoren	165 oder 255 Liter	THRIVE-Konzept mit aktiver Luftführung gewährleistet homogene Bedingungen und Erholzeiten < 10 min HEPA-Filter für Reinraumbedingungen in der Kammer Automatischer Steri-Run 180 °C-Hochtemperatur-Sterilisationszyklus Integriertes, abgedecktes Wasserreservoir Intelligente iCAN Touchscreen-Bedienung mit Display an der Tür	Ab 9.433,-
	BBD 6220 CO ₂ -Inkubator	220 Liter	Aktive Feuchteregeung mit externem Wasserreservoir Aktiver Luftstrom für homogene Bedingungen TC-CO ₂ -Sensor 180 °C-Hochtemperatur-Sterilisationszyklus Leicht zu reinigender Innenraum aus poliertem Edelstahl mit abgerundeten Ecken	18.344,-
	Forma Steri-Cult CO ₂ -Inkubatoren	232 oder 322 Liter	IR-CO ₂ -Sensor Aktive Feuchteregeung HEPA-Luftfiltersystem 140 °C-Hochtemperatur-Dekontamination Leicht zu reinigender Innenraum aus poliertem Edelstahl mit abgerundeten Ecken	16.271,-
	Reach-In CO ₂ - Inkubator mit hoher Kapazität	821 Liter	Einfache Unterbringung von Schüttlern, Rührern, Roll-Flaschen und weiterem Zubehör Direkte horizontale laminare Luftströmung Flexible, einfach zu bedienende Luftfeuchte-Regelung Beheizte, dreifach verglaste Tür Arretierbare Rollen	15.986,-
	Heratherm Mikrobiologische Inkubatoren	5 Größen von 66 bis 747 Liter	Drei Modellvarianten – wahlweise mit natürlicher Konvektion, Umluft oder Dual-Konvektion Platzsparende Bauweise, ohne Werkzeug stapelbar Flexibles Einlegebodensystem Optional mit 140 °C-Dekontamination und Edelstahlgehäuse	Ab 1.234,-
	Heratherm Compact Mikro- biologischer Inkubator	18 Liter	Kompaktes Tischgerät mit kleiner Stellfläche (26 cm x 47 cm) Innenbeleuchtung und Fenster in der Tür (wahlweise mit verdunkelter Scheibe) Temperatur: 17 bis 40 °C Hohe Temperaturgenauigkeit	Ab 675,-
Heratherm Kühl- brutschränke	178 Liter (Tischmodell), 381 Liter (Standgerät)	Temperatur von +5 bis +70 °C mit Peltier-Technologie Temperaturgleichförmigkeit und -stabilität Geringer Energieverbrauch Benutzeroberfläche mit Mikroprozessorsteuerung und großer, leicht ablesbarer Anzeige Kleine Stellfläche	Ab 5.481,-	



Neue Produkte

ZELLKULTUR

CO₂-Brutschrank

Name und Hersteller:
CellXpert von Eppendorf

Technik: Der Brutschrank benötigt keinen Lüfter und ist mit einer tiefgezogenen Kammer ausgestattet. Zusätzlich verfügt er über mehrere integrierte Temperatursensoren, eine intelligente Gassteuerung und ein magnetisches Türverschlusskonzept.



Vorteile: Der CO₂-Brutschrank enthält zusätzlich zur Fernüberwachung auch das VisioNize-System von Eppendorf.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2232 418-0

www.eppendorf.com/cellxpert

ZELLKULTUR

Sicherheitswerkbank

Name und Hersteller:
HeraSafe 2030i von Thermo Scientific

Technik: Die Sicherheitswerkbank verfügt über eine intuitive Touchscreen-Bedienung. Aktuelle Gerätebedingungen wie zum Beispiel Luftstrommuster, Fehlermeldungen und Einstellungen werden auf dem Display deutlich angezeigt, das auch Hilfestellung bei fehlerhaften Einstellungen gibt. Darüber hinaus verlängert die SmartFlow-Plus-Auto-Compensation-Technologie die Filterhaltbarkeit und verbessert dadurch die Gesamtleistung des Geräts.

Vorteile: Die Sicherheitswerkbank kann mit der Thermo-Fisher-Cloud verbunden werden, wodurch ein sicheres Datenmanagement mit Fernzugriff möglich ist. Die automatischen Sicherheitsfunktionen bieten optimalen Schutz vor Luftkontamination.

Mehr Informationen:

Tel. +49 6184 90 6000

www.thermofisher.com/bsc

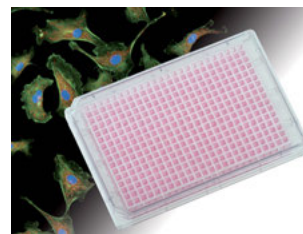


AUTOMATION

Mikrotiterplatte

Name und Hersteller:
µ-Plate 384 Well Clear von Ibidi

Technik: Ein besonderes Detail der Mikrotiterplatte ist der dünne, flache Boden aus Hochleistungspolymer: Seine spezielle Beschichtung ermöglicht hervorragende Zelladhäsion. Weiterhin zeigt das Polymer die gleichen exzellenten optischen Eigenschaften wie Glas.



Vorteile: Die Mikrotiterplatte mit 50 µl Testvolumen eignet sich ideal für Hochdurchsatz-Applikationen: Sie erfüllt alle Anforderungen des ANSI/SLAS-Standards und ist kompatibel mit verschiedenen Imaging-Systemen, Pipettierrobotern und Mikroplattenlesern. Um die Platten zu testen, können Sie auf ibidi.com kostenlose Muster anfordern.

Mehr Informationen:

Tel. +49 89-520 46 17-0

<https://ibidi.com>

RNA-SEQ

RNA-Entfernungs-Kits

Name und Hersteller:
QIAseq FastSelect von Qiagen

Technik: Mit den Kits können spezifische Ziele wie ribosomale RNA (rRNA) oder Globin aus Human-, Maus- oder Rattenproben entfernt werden.

Vorteile: Eine einfache, einstufige, zwanzigminütige Inkubation mit dem FastSelect-RNA-Entfernungsreagenz während der RNA-Fragmentierung und cDNA-Synthese reduziert die für die Entfernung vorgesehene RNA effektiv auf 1 Prozent oder weniger.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2103 29-12000

www.qiagen.com





NEULICH AN DER BENCH (184): SELBSTGebaute SCREENING-PLATTFORM

Cleverer Kolonien-Picker

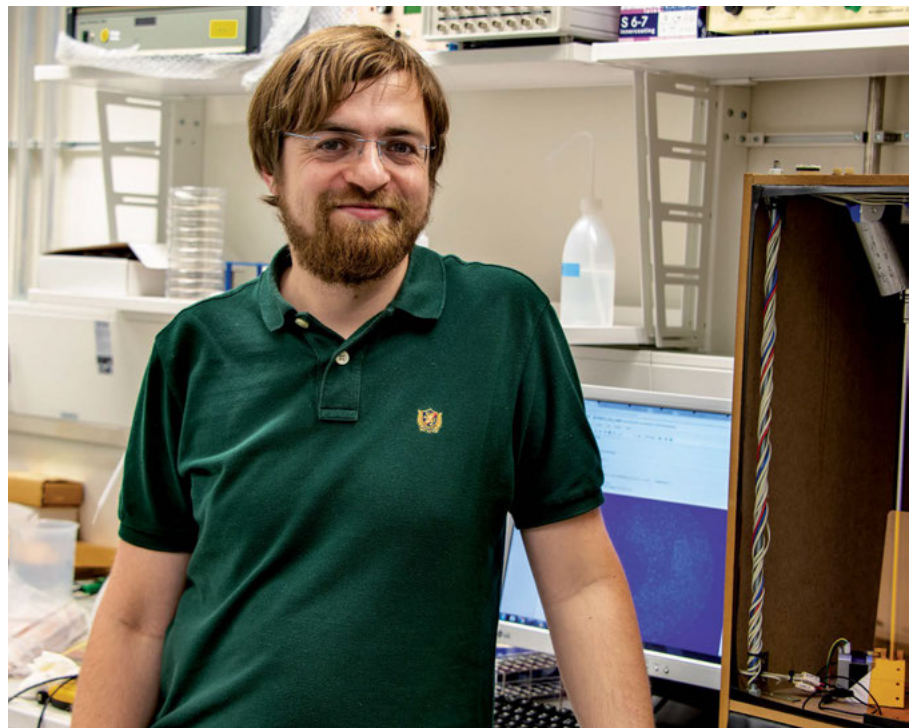
Mit molekularbiologischen Methoden kann man im Handumdrehen zigtausende Proteinvarianten herstellen. Die Analyse der Mutanten geht dann aber meist nur schleppend voran, und oft genug muss man Kolonien noch von Hand picken. Mit einem selbstgebauten Kolonien-Picker wird das Mutanten-Screening jedoch zum Kinderspiel.

Dank moderner DNA-Technologie ist es kein Hexenwerk mehr, durch gelenkte Evolution Proteine mit neuen Eigenschaften herzustellen. Entwickelt wurde die Methode von der amerikanischen Forscherin Frances Arnold, die im Oktober dafür den Chemie-Nobelpreis erhielt.

Obwohl die Techniken für die zielgerichtete Protein-Evolution etabliert sind, gibt es noch einige Hürden zu überwinden. Vor allem die Validierung und Auswahl geeigneter Protein-Kandidaten aus großen Mutanten-Bibliotheken hat es in sich. Händisches Picken der Kolonien ist langsam, mühsam und fehleranfällig. Automatisierte Kolonien-Picker existieren zwar, sind aber teuer und unflexibel. Für Fluoreszenzanalysen sind sie zumeist nicht geeignet. Außerdem ist es nicht möglich, die Zusammensetzung der Bibliothek zu verschiedenen Zeitpunkten des Evolutionsprozesses zu analysieren. Kurz gesagt: Für Protein-Engineering sind die bislang verfügbaren automatisierten Lösungen nicht wirklich geeignet.

Für die Gruppe des Neurowissenschaftlers Oliver Griesbeck vom Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried war dies jedoch kein Grund, die Flinte ins Korn zu werfen. Sie konstruierte eine automatisierte Screening-Plattform, die fluoreszierende Protein-Varianten aus Bakterienkolonien pickt (*Cell Chem Biol*: S2451-9456(18) 30274-5).

Der Kolonien-Picker ist in einen simplen rechteckigen Kasten aus lichtundurchlässigen mitteldichten Faserplatten (MDF-Platten) integriert, die man in jedem Baumarkt erhält. Die Box ist 60 Zentimeter hoch, 50 Zentimeter breit und genauso tief (siehe auch die entsprechende Schemazeichnung). Auf dem Deckel ist ein CCD-Kamerasystem angebracht, das Bakterienkolonien auf Agarplatten oder Blot-Membranen abbildet. Agarplatten werden auf einer MDF-Platte mit kreisförmigem, durchsichtigen Probenstisch in der Mitte, platziert, die wenige Zentimeter über dem Boden



Arne Fabritius, Postdoktorand in Oliver Griesbecks Gruppe, konstruierte den Kolonien-Picker zusammen mit David Ng, der am Max-Planck-Institut für Polymer-Forschung in Ulm eine Arbeitsgruppe leitet. Leider wollte die Gruppe nicht mehr vom Innenleben des Kolonien-Pickers auf dem Bild preisgeben. Ein Schema ist auf der gegenüberliegenden Seite abgebildet.

Foto: MPI für Neurobiologie

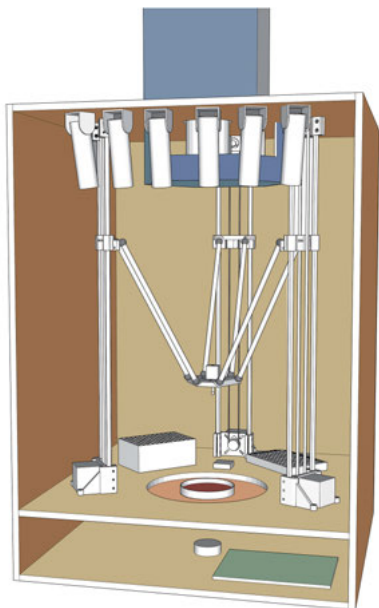
des Kastens eingeschoben ist. Auf der Unterseite des Deckels sind LED-Lampen kreisförmig angeordnet, welche die Agarplatten von oben mit verschiedenfarbigem LED-Licht beleuchten. Eine kleine LED-Lampe auf dem Boden des Kastens leuchtet die Platten von unten mit weißem Licht aus.

Vom 3D-Drucker abgeschaut

Die dreidimensionale Steuerung des Picker-Arms übernimmt ein Delta-Roboter, dessen dreiarmliges Design die Gruppe von

einem 3D-Drucker abgeschaut hat. Der Picker erreicht eine Auflösung von 0,05 Millimeter entlang der drei Raumachsen und muss sich damit nicht vor kommerziellen Kolonien-Pickern verstecken.

Sehr elegant ist die Lösung für den „Picker-Kopf“, der aus einem ferromagnetischen Metallstab besteht, der über eine Kupferspule magnetisiert wird. Eine kleine Stahlkugel wird von dem magnetisierten Stab festgehalten und nur einmal benutzt. Der Roboter taucht den Picker-Arm mit der Stahlkugel voran in die ausgewählte Bakterienkolonie und positioniert



Schemazeichnung des Kolonien-Pickers

Illust.: MPI für Neurobiologie

ihn anschließend über einer Well-Platte mit Nährmedium. Der Magnet wird abgeschaltet und die Kugel fällt in das Nährmedium. Für die nächste Kolonie holt sich der Picker-Arm einfach eine neue sterile Stahlkugel, wodurch eine aufwändige Sterilisation zwischen den Pick-Vorgängen vermieden wird.

Das System wird über eine Standard-Microcontroller-Platine mit maßgeschneiderter Software gesteuert, die mithilfe spezieller Algorithmen 50.000 bis 100.000 Klone in nur einem Screening-Schritt ortet und analysiert.

Für den Praxistest ihrer Plattform wählten Griebbeck und Co. das rot fluoreszierende Protein mNeptune684 mit einem Emissionsmaximum bei 684 nm. mNeptune684 ist bekannt für seine starke Stokes-Verschiebung – das heißt, der Abstand zwischen absorbiertem und emittierter Wellenlänge ist groß. Griebbecks Mitarbeiter fusionierten mNeptune684 zusätzlich mit dem hellgrün fluoreszierenden Protein mTFP1, das als Referenzfluorophor fungierte. Anhand der Referenzfluoreszenz ermittelte die Gruppe Abweichungen in der Proteinexpressions-Stärke verschiedener *E. coli*-Kolonien nach der Transformation oder auch in verschiedenen Bibliotheken über die Dauer des Experiments.

Die Münchner mutierten das Fusionsprotein mit verschiedenen Verfahren, etwa mithilfe der Kassetten-Mutagenese und der fehleranfälligen PCR (*Error-prone* PCR). Anschließend analysierten sie mit der Plattform-Software hunderte Platten mit einer Dichte von 500 bis 800 Kolonien, von denen jeweils die am hellsten leuchtenden Kolonien ausgewählt und mit dem Roboter-Arm gepickt wurden.

Während des Evolutionsprozesses behielt die Software den Überblick über jede einzelne Kolonie, ihre relevanten Eigenschaften und Koordinaten. Eine extensive *Error-prone*-PCR-Mutagenese mit 100.000 Mutanten war am erfolg-

reichsten und lieferte optimierte Fluoreszenzprotein-Mutanten, die mindestens eine von vier aus der Literatur bereits bekannte Mutationen aufwiesen. Die Interessanteste nannten die Forscher mCarmine, nach dem organischen roten Farbstoff Karmin.

Die Charakterisierung von mCarmine ergab eine leicht ins Blaue verschobene Emissionswellenlänge von 675 nm und eine fast fünffach verbesserte Leuchtkraft. Letztere kommt der Intensität bakterieller Phytochrome nahe und ist genauso hell oder sogar heller als fluoreszierende Proteine mit vergleichbarer Emissionswellenlänge. mCarmine überzeugte außerdem mit weiteren positiven Eigenschaften, etwa einem für Zellassays günstigen pKa-Wert von 5,6. Zudem tendierte es im Gegensatz zum ursprünglichen mNeptune684 nicht dazu, Dimere oder Tetramere auszubilden.

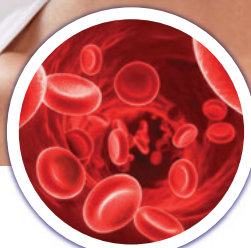
Optimiertes Fluoreszenzprotein

Die Emission im tiefroten Spektrum prädestiniert mCarmine für die Bildgebung in tieferen Gewebeschichten, da hier die Eindringtiefe und die Streueigenschaften von rotem Licht gegenüber blauverschobenem Licht besser ist. Griebbecks Team demonstrierte dies live, indem sie mit einem mTFP1-mCarmine-Fusionsprotein Nervenzellen in einer Zebrafischlarve markierten. Bildaufnahmen mit einem konfokalen Mikroskop lieferten bis in 300 µm Schichttiefe in der Dorso-Ventral-Achse weitaus bessere Bilder im mCarmine-Kanal als im blauen mTFP1-Kanal.

mCarmine ist auch als molekulare Fluoreszenzsonde interessant. Die Gruppe erzeugte verschiedene Fusionen mit subzellulären Zielmotiven und konnte die gewünschten Zielstrukturen in HeLa-Zellen sichtbar machen: Mitochondrien, alpha-Tubulin, Peroxisomen, Aktinfilamente, ER, Nukleus oder Histon 2B.

Die automatisierte Fluoreszenz-Screening-Plattform des Münchener Teams integriert Bildbearbeitung und Online-Datenanalyse sowie Selektion von Kolonien mit gewünschten Eigenschaften in einem Instrument. Ein großer Vorteil ist ihre Flexibilität. Sie eignet sich im Prinzip für jedes Klonierungs-Projekt, das mithilfe fluoreszierender Proteine analysiert werden kann – etwa um Biosensoren, lichtschaltbare Proteine oder die Photostabilität von Proteinen zu optimieren. Die Plattform ist zwar nicht gerade klein, aufgrund des automatisierten Prozesses muss der Experimentator aber kaum eingreifen und spart enorm viel Zeit. Auch preislich ist der Kolonien-Picker sehr interessant, da er mit überschaubaren Kosten selbst konstruiert werden kann und somit für die meisten Labore erschwinglich sein sollte.

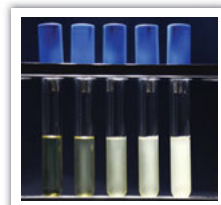
Miriam Colindres



Dynamic Radiance Springs from Presence of Adequate Folic Acid in Blood

HiMedia have the method to determine this right down to the Nano Level

Now available in Europe only from HiMedia!



HiMedia's Folic Acid Casei Medium M543 for the Microbiological Assay of Folic Acid in blood serum using *Lactobacillus casei* ATCC 7469 as the test organism.



MICROBIOLOGY



HIMEDIA

For Life is Precious

HiMedia Laboratories GmbH
Marie-Curie-Str. 3, 64683 Einhausen, Germany

Email: infoeu@himedialabs.com,
atrehan@himedialabs.com

Tel: +49 6251 989 24 26

HiMediaLaboratories™
www.himedialabs.com



... expect only quality from us™





Ich kenne da einen Trick...

Nukleinsäure-Extraktion mit BOMBigen Beads



Comic: Karl-Richard Reutter

Die Nukleinsäure-Extraktion mit Silica-Säulchen ist teuer und nicht für den Hochdurchsatz geeignet. Eine günstige und automatisierbare Alternative sind BOMB-Beads.

Würden Sie schreiend davonlaufen, wenn Ihnen Ihr Chef am Morgen aufträgt, noch heute 400 Proben RNA oder DNA zu isolieren? Oder denken Sie sich: "Wenn ich gleich anfangen, ist in der Mensa sicher noch Pudding übrig." Wenn Sie wissen wollen, wie Ihnen magnetische Beads bei der Nukleinsäure-Extraktion helfen, Zeit und sehr viel Geld zu sparen, sollten Sie weiterlesen...

Seit Watson und Crick wissen wir, dass in RNA und DNA die gesamte vererbte biologische Information eines jeden Organismus gespeichert ist. Daher gehören die Isolation und Manipulation von Nukleinsäuren zu den häufigsten und wichtigsten Aufgaben in biologischen und biochemischen Labors. Grundsätzlich können Nukleinsäuren aus unterschiedlichen Quellen isoliert werden: Bakterienkulturen, pflanzlichen oder tierischen Zellen, Geweben, Blutplasma, *In-vitro*-Reaktionen sowie

Proben aus der Umwelt, zum Beispiel aus Gewässern.

Kein Hochdurchsatz

Die meisten etablierten Methoden zur Extraktion von Nukleinsäuren verwenden entweder eine Silica-basierte Säulenteknologie oder Zentrifugen – oft auch beides. Diese Protokolle sind jedoch nur in den seltensten Fällen für die immer wichtiger werdenden Hochdurchsatzverfahren geeignet. Das liegt zum einen daran, dass die meisten handelsüblichen Zentrifugen nur 24 bis 30 Proben gleichzeitig aufnehmen können. Zum anderen lässt sich der Prozess weder mit Multikanalpipetten noch Pipettierrobotern signifikant beschleunigen. Außerdem sind Silica-Säulen im Vergleich zu anderen Techniken sehr teuer, was sich vor allem bei großen Probenmengen bemerkbar macht.

Magnetische Kügelchen (Beads) aus kleinen Nano- oder Mikropartikeln sind eine Lösung für dieses Problem. Zwei Eigenschaften machen sie für die Extraktion von Nukleinsäuren besonders interessant: Die Fähigkeit zur sogenannten *Solid-Phase Reversible Immo-*

lisation (SPRI) sowie ihr magnetisches Potenzial. Die Beads binden Nukleinsäuren reversibel und können durch einen starken Magneten über mehrere Wasch- oder Manipulationsschritte sicher immobilisiert werden. Die entsprechenden Protokolle sind sehr einfach zu skalieren und funktionieren ohne Zentrifugen. Zudem kann man die verwendeten Materialien sehr günstig kaufen oder sogar selbst herstellen. Außerdem lassen sich Bead-basierte Protokolle mit Pipettierrobotern automatisieren.

Dennoch sind bis heute nur sehr wenige *Open Source*-Protokolle verfügbar, die magnetische Nanopartikel (MNPs) für die Nukleinsäure-Extraktion verwenden. Die offene Plattform *Bio-On-Magnetic-Beads* (BOMB) soll dies ändern (<https://bomb.bio>). Sie enthält detaillierte Protokolle von neuen und bekannten MNP-basierten Isolierungs- und Manipulationsmethoden für Nukleinsäuren.

Der Nutzer findet neben Anleitungen für die überraschend einfache Synthese von MNPs, inklusive ihrer Funktionalisierung mit einer Silica- oder Carboxyloberfläche, auch Instruktionen für die Herstellung kostengünstiger magnetischer Immobilisierungs-Racks für verschiedenste Reaktionsgefäße und Mikrotiter-

platten. Wie man die hergestellten Beads und Racks für die Isolation und Aufreinigung von Nukleinsäuren aus verschiedenen Quellen verwendet, wird anhand von ausführlichen Protokollen im dritten Teil der BOMB-Plattform beschrieben.

Aus der Not geboren

Die Idee für BOMB entstand aus der Not heraus. In unserer Arbeitsgruppe am Institut für Biochemie und Technische Biochemie der Universität Stuttgart setzten wir kommerzielle SPRI-Beads für bestimmte Anwendungen bereits ein. Für die klassische Plasmid-Isolation aus Bakterien oder RNA-Extraktionen aus menschlichen Zellen verwendeten wir jedoch noch immer kommerzielle Kits, die auf Silica-Säulen basierten. Uns wurde jedoch schnell klar, dass mit diesen die Umsetzung all unserer geplanten Projekte und Experimente schwierig bis unmöglich werden würde. Budget und Arbeitskraft sind in kleinen Arbeitsgruppen Mangelware, und die Konkurrenz bei unseren Forschungsthemen ist groß. Da selbst Doktoranden ab und an schlafen müssen, konnten wir nicht einfach nur noch mehr arbeiten und die etablierten Methoden verwenden – wir mussten cleverer sein und Alternativen finden.

Inspiziert von bereits bestehenden MNP-basierten Protokollen und der Möglichkeit, MNPs selbst zu synthetisieren, suchten wir nach einfachen, kostengünstigen, skalierbaren und vor allem zuverlässigen Bead-basierenden Methoden für die gängigen Nukleinsäure-Isolationen.

Gemeinsame Entwicklung

Wir schlossen uns schließlich mit Timothy Hores Arbeitsgruppe von der Universität Otago, Neuseeland, zusammen und gründeten die BOMB-Plattform. Im Jahr darauf entwickelten wir gemeinsam mehr als zwanzig Protokolle zur Isolation und Manipulation von DNA, RNA und Gesamt-Nukleinsäuren (*Total Nucleic Acid*, TNA), die auf der BOMB-Website und in dem dazu gehörenden Paper zu finden sind (*bioRxiv* 414516).

Die BOMB-Protokolle sind so konzipiert, dass der Nutzer sie in beliebigem Maßstab skalieren kann: Von 0,2 ml-Gefäßen über die oft verwendeten 1,5 ml-Gefäße bis hin zu mehreren 96-Well-Mikrotiterplatten gleichzeitig ist alles möglich. Ohne zeitaufwändige und umständliche Zentrifugationsschritte sind die BOMB-Protokolle bestens für Automatisierungsprozesse durch Pipettierroboter geeignet – das spart enorm viel Zeit und er-

laubt einen noch höheren Durchsatz.

BOMB ist sowohl zuverlässig als auch anwenderfreundlich. Die Arbeitsgruppe in Otago lässt in studentischen Praktika Nukleinsäuren mit den BOMB-Methoden aus diversen pflanzlichen und tierischen Geweben isolieren. In Stuttgart verwenden die Mitglieder der iGEM-Gruppe BOMB-Beads für ihre Projekte und erzielen damit hervorragende Ergebnisse.

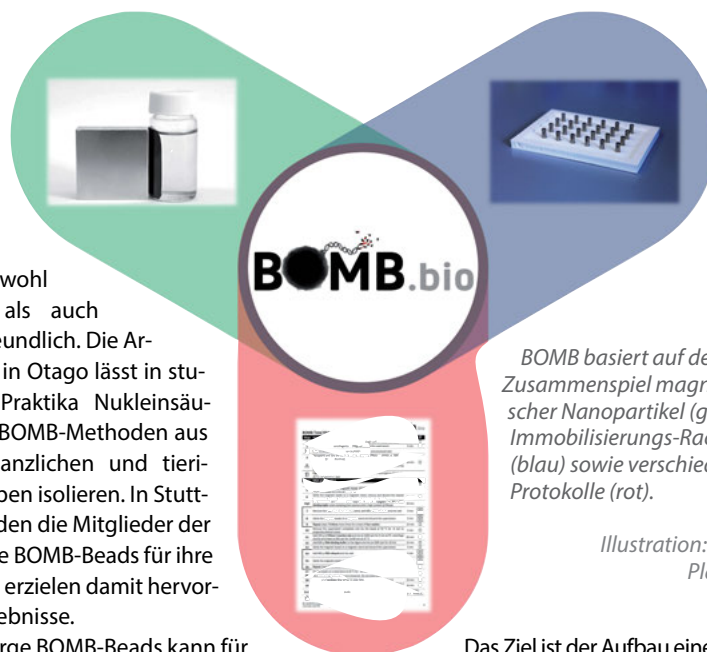
Eine Charge BOMB-Beads kann für jede Art von Nukleinsäure verwendet werden. Einfache Silica-beschichtete Beads eignen sich für die Isolation von genomischer DNA, RNA, Bisulfit-konvertierter-DNA, Plasmiden, PCR-Produkten und vielem mehr. Auch der Großteil der optimierten Puffer wird in mehreren BOMB-Protokollen verwendet, was den Arbeitsaufwand im Labor enorm reduziert.

Deutlich günstiger

Die größte Hürde bei der Etablierung von Hochdurchsatz-Protokollen ist das Budget. Kommerzielle Lösungen sind teuer und für viele Labors nicht finanzierbar. Doch das muss nicht sein. Nicht nur ist die Qualität und Quantität der mit BOMB isolierten Nukleinsäuren mindestens ebenbürtig oder sogar besser als bei kommerziellen Extraktionsverfahren. Die Isolation von Nukleinsäuren mit BOMB ist auch um das Zehn- bis Hundertzwanzigfache günstiger. Alle Bestandteile der BOMB-Plattform sind in den meisten molekularbiologischen Labors vorhanden oder können für wenig Geld erworben werden.

Da für die meisten BOMB-Protokolle weder Zentrifugen oder andere größere Geräte noch Strom benötigt werden, eignen sie sich hervorragend für den Feldeinsatz. Alles, was man braucht, sind BOMB-Beads, ein Magnet und die jeweiligen Puffer. Ob in der Wüste, im Dschungel, am Strand oder einfach im Labor – BOMB erlaubt die Isolation von Nukleinsäuren an jedem Ort.

Wir sehen in der BOMB-Methode aber mehr als nur eine Publikation. Von ihr sollen alle Wissenschaftler profitieren – unabhängig von ihrer jeweiligen fachlichen Spezialisierung. Ihr Zuhause findet diese *Community* auf der BOMB-Website, in die auch ein Forum integriert ist. Hier können alle Interessierten Fragen stellen, Erfahrungen weitergeben und neue oder verbesserte Protokolle hochladen.



BOMB basiert auf dem Zusammenspiel magnetischer Nanopartikel (grün), Immobilisierungsracks (blau) sowie verschiedener Protokolle (rot).

Illustration: BOMB-Plattform

Das Ziel ist der Aufbau eines Netzwerks, in dem Wissenschaftler, Mediziner, Freiberufler und andere ihr Wissen austauschen, um gemeinsam die Kosten und den Aufwand für solide, schnelle und präzise Forschung zu senken.

Einfache Umstellung

Wir sind uns bewusst, dass es oft bequemer ist, an etablierten Methoden festzuhalten, weil die Umstellung auf neue Protokolle meist Zeit und Mühe kostet – vor allem, wenn „kommerziell“ auch noch zuverlässiger klingt als „selbstgemacht“. Bei BOMB sind diese Bedenken jedoch unbegründet. Es hat uns zwar einige Zeit gekostet, die BOMB-Protokolle zu entwickeln und zu optimieren. Die Arbeitsgruppen, mit denen wir unsere Beads und Protokolle im Vorfeld teilen, konnten ihre Methoden jedoch innerhalb weniger Tage weitestgehend oder sogar komplett durch die BOMB-Techniken ersetzen.

Wenn es Fragen zur Umstellung auf BOMB gibt, sind wir nur einen Klick entfernt, um Ihnen bei der Etablierung der Technik zu helfen. Schreiben Sie uns direkt über unser Kontaktformular oder teilen Sie Ihre Fragen mit anderen Wissenschaftlern im BOMB-Forum. Wir freuen uns darauf, Sie bei der Nukleinsäure-Extraktion mit BOMB zu unterstützen.

Phil Oberacker, Peter Stepper & Tomasz Jurkowski

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

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



Lab Cooking (6)

Nummer 47

Okay, die Überschrift ist nicht besonders aussagekräftig. Richtig müsste es heißen: Gebratene asiatische Nudeln mit knackigem Gemüse und Kräuterseitlingen. Oder, asiatisch-poetisch ausgedrückt: Gebratene Nudeln mit sieben Köstlichkeiten. Alles ziemlich lang für eine Überschrift. Deswegen merken sich die Bedienungen beim Asiaten auch lieber die Nummern in der Speisekarte. Diesmal war's die 47 – das ist kurz und knackig wie das Gemüse aus der Pfanne, und der Koch weiß dann schon, was sich hinter der Nummer verbirgt. Ein Schelm könnte das Ganze auch „Gebratenes Gluten mit Glutamat und Parasiten“ nennen. Dafür ist's dann aber wenigstens laktosefrei.

Der Braune Kräuterseitling (*Pleurotus eryngii*) ist in freier Wildbahn ein Parasit auf absterbenden Wurzeln seines Wirtes. In deutschen Küchen findet er zunehmend Liebhaber. Er ist

Einkaufsliste (2 Personen)

- » Kräuter-Seitlinge: 300 g
 - » Karotten: 4 mittelgroße
 - » Paprika: eine
 - » Frühlingszwiebeln: 6 Stangen
 - » Salatgurke: 1/2
 - » Knoblauch: 3 Zehen
 - » Ingwer: etwa daumengroß
 - » Asiatische Schnell-Nudeln: 3 Platten
 - » Frischer Koriander: 20-30 Blättchen
- Außerdem: Sojasauce, hoch erhitzbares Öl (z.B. Erdnussöl).

Material

- » 6 Schälchen » 1 Pfanne » 1 Pfannenwender » 1 Kochmesser » 1 Küchenmesser » 1 Sparschäler » 1 Herdplatte



Beim letzten Asiaten war das die „Nummer 47“.

Fotos: Helga Lorenz und Kai Herfort

fest im Biss und hat einen feinen Geschmack. Seit man ihn kultivieren kann, gibt es ihn fast überall auf der Welt zu kaufen.

Was aber macht dieses Gericht asiatisch? Da ist zunächst einmal der Ingwer. Je nachdem, wie lange man auf ihm herum brät, hat er diesen typischen frischen, scharf-zitronigen Geschmack. Je länger man brät, desto weniger.

Dann ist da natürlich die Sojasauce. Sie ist sozusagen das Salz Ostasiens. Mit Sojasauce gewürzte Speisen braucht man meistens nicht weiter zu salzen. Dennoch ist Sojasauce nicht einfach nur salzig, sondern vor allem „umami“. Der Japaner meint damit nicht nur „wohlschmeckend“, vielmehr beschreibt er damit eine ganz eigene Geschmacksemp-



Ingwer schälen. Messer verkehrt herum.

findung. Neben denen für salzig, süß, sauer und bitter haben wir nämlich auch noch Rezeptoren für Mononatriumglutamat (MNG). Und von MNG enthält Sojasauce massenweise.

Das Beste an der asiatischen Küche aber ist die Gemüsezubereitung. Gemüse wird hauchdünn geschnitten und dann nur kurz angebraten. Es sollte hinterher knackig sein, aber eben nicht roh. Da hat jedes Gemüse so seine optimale Pfannen-Zeit. Karotten am längsten, Gurken oder Chinakohl nur ganz kurz. Deshalb muss man für „asiatisch“ immer alles vorbereiten. Sonst wird's deutsch. Wenn Sie beispielsweise die Karotten schon in der Pfanne haben und dann erst beginnen, die Paprikas zu bearbeiten, sind ihre Karotten Matsch, bevor die



Paprika sezieren. Das Weiße muss weg.

Paprikas dazukommen. Da fehlen dann nur noch Erbsen aus der Dose und schon haben wir ein Gebissprothesen-freundliches Gemüse-Allerlei im Stil einer gutbürgerlichen, deut-schen Schnitzelkneipe.

Los geht's

» **Gemüse vorbereiten:** Karotten in dünne Streifen schneiden, vom Paprika Strunk, Kerne und weiße Trennwände entfernen und eben-falls in dünne Streifen schneiden. Frühlings-zwiebeln in etwa ein Zentimeter starke Rin-ge schneiden. Sie können alles von der Wur-zel bis zur ersten Blattverzweigung verwen-den. Knoblauch in dünne Scheiben, den Ing-wer schälen und in kleine Würfel schneiden. Die halbe Gurke schälen und der Länge nach durchschneiden. Mit einem kleinen Löffel die Kerne herauskratzen. Den Rest in kleine Schei-ben schneiden. Korianderblättchen abzupfen und ebenfalls bereitstellen.

» **Nudeln:** die Nudelplatten in eine Pfan-ne legen. In 1/2 Liter Wasser wird ein halber Teelöffel gekörnte Gemüsebrühe und fünf Ess-löffel Sojasauce gegeben und verrührt. Das



Nudel-Tränke

Ganze zu den Nudeln geben und zum Kochen bringen. Dazu ein Esslöffel Öl. Wenn nahezu die gesamte Flüssigkeit nach etwa sieben Mi-nuten in den Nudeln verschwunden ist, diese prüfen. Sind sie noch zu hart, ein wenig Was-ser nachgeben. (Sie sollten aber *al dente* sein.) Dann herausnehmen und beiseitestellen.

» **Pilze:** Kleine Pilze ganz nehmen, große Exemplare mundgerecht zuschneiden. In der Pfanne drei Esslöffel Öl heiß machen, die Pil-ze dazugeben. (Achtung: Nicht salzen!). Bra-ten, bis sie rundum braun werden, dann einen guten Teelöffel Honig dazu und zwei Esslöffel Sojasauce. Pilze eine Minute darin schwenken, dann herausnehmen und beiseitestellen.



Nudeln vollgesogen

» **Gemüse braten:** Am besten rühren und wenden Sie das Gemüse während der gesam-ten Prozedur. Drei Esslöffel Öl in die Pfanne. Zu-erst kommen die Karotten rein, rund zwei Mi-nuten später die Paprika zusammen mit dem Knoblauch und dem Ingwer. Weitere zwei Mi-nuten später kommen die Frühlingszwiebeln dazu. Die haben eine Minute Vorsprung vor den Gurken. Denen geben Sie auch eine Mi-nute, dann mischen Sie die Nudeln gründlich unter. Nochmal etwa eine Minute lang erhit-



Pilze mit Honig und Sojasauce



Gemüse anbraten

zen und dann alles vom Herd nehmen. Die Mi-nutenangaben sind nur Richtwerte – denn je nachdem, wie fein alles zugeschnitten wurde, variieren die Garzeiten natürlich.

» **Zum Schluss:** Geben Sie die Koriander-blättchen dazu und mischen noch einmal. Während Sie die Nudeln und Gemüse auf die Teller verteilen, können Sie die Pilze nochmal kurz erhitzen. Die kommen am Schluss zum Ganzen dazu.

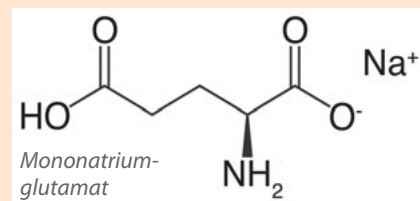
Kai Herfort

Sojasauce brauen

Die Herstellung von Sojasauce ist ein auf-wändiger, mehrstufiger Fermentations-prozess. An seinem Anfang stehen zerstoßene Sojabohnen und Sporen des Schimmelpilzes *Aspergillus oryzae*. Später helfen Hefen und Milchsäurebakterien mit. Am Ende hat die Sauce 8 bis 14 Prozent Salz, 8 Prozent Aminosäuren und 2 Prozent Alkohol. Mehr als hundert Aro-mamoleküle wurden bisher identifiziert, darunter Röstaromen wie Furanone und Pyrazine, süßes Maltol und viele „fleischige“ Schwefelverbindungen. Der wichtigste Geschmacksstoff aber ist Glutamat. Für den Biochemiker ist das die Aminosäure Glutaminsäure. Umgangssprachlich wer-den aber unter Glutamat meist Monona-triumglutamat oder allgemein die Salze und Ester der Glutaminsäure verstanden.

Glutamat

Glutamat wurde 1908 als Ursache für den besonderen „Umami“-Geschmack identifiziert, der vor allem auch in der Sojasauce steckt. Von identifiziert zu produziert ist es meist nur ein klei-ner Schritt. Heute werden jährlich 1,7 Millionen Tonnen biotechnologisch via *Corynebacterium glutamicum* hergestellt. Das weiße Pulver wird inzwischen überall als Geschmacksverstärker zugesetzt, was das arme Glutamat ziemlich in Verruf gebracht hat.



Unverträglichkeit

Das Chinarestaurant-Syndrom: Mund-trockenheit, Kribbeln, Taubheitsgefühl in der Mundhöhle, Juckreiz am Hals. 1969 brachte eine Publikation die Hypothese auf, es gäbe einen ursächlichen Zusam-menhang zwischen diesen Symptomen und dem Konsum von künstlich zugesetz-tem Glutamat. Diese Hypothese konnte sich nicht halten. Zum einen hatte die Studie methodische Fehler, zum anderen nehmen wir ohnehin täglich etwa zehn Gramm Glutamat mit unserer normalen Nahrung auf. Warum sollte der gleiche Stoff plötzlich zu Beschwerden führen? Ein netter Nebenaspekt: Der Nocebo-Ef-fekt bei Versuchspersonen, die sich selbst für Glutamat-empfindlich hielten. Die Befürchtung, Glutamate zu sich genom-men zu haben, führte bei ihnen zu den Glutamat-spezifischen Beschwerden – allerdings ohne, dass sie welches be-kommen hatten.

Heute wird Glutamat weithin als unbedenklich eingestuft. Es gibt aber eine Obergrenze und eine Kennzeichnungs-pflicht in Lebensmitteln. Achten Sie auf das Kleingedruckte: E 621 bis E 625.



Wo gibt's Geld? (6): Max-Planck-Forschungsgruppen

Turbo für die Forscherkarriere

Wer für die Leitung einer Max-Planck-Forschungsgruppe auserwählt wird, ist fast schon zu einer akademischen Spitzenkarriere verdammt. Gleiches dürfte auch für das jüngst geschaffene Lise-Meitner-Exzellenzprogramm für außergewöhnlich qualifizierte Wissenschaftlerinnen gelten.

Eine Keimzelle der Nachwuchsförderung in Deutschland ist das Friedrich-Miescher-Laboratorium in Tübingen. Benannt nach dem Entdecker der Nukleinsäuren wurde es im Jahr 1969 als Laboratorium für biologische Arbeitsgruppen in der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) eingerichtet. Seitdem erhalten Nachwuchswissenschaftler hier die Möglichkeit, ihre eigenen Ideen zu verfolgen und eine unabhängige Forschungsgruppe mit relativ großzügigem sowie eigenverwaltetem Budget aufzubauen. Aktuell gibt es rund 180 dieser Max-Planck-Forschungsgruppen in der MPG. Nach einer Statis-

Foto: PENNWEST



tik verbleiben rund 90 Prozent der ehemaligen Gruppenleiter in der Wissenschaft, mehr als 60 Prozent auf einer W2-/W3-Professur oder vergleichbaren Position. Ungefähr jeder Zehnte wird sogar zum Max-Planck-Direktor berufen. Ende 2017 wurde das Förderportfolio der MPG um das Lise-Meitner-Exzellenzprogramm für außergewöhnlich qualifizierte Wissenschaftlerinnen erweitert. Wie Sie an die Leitung einer Max-Planck-Forschungsgruppe kommen, soll im Folgenden das Thema dieses Beitrags sein.

Freiräume zur unabhängigen Entfaltung schaffen

Das Konzept der Max-Planck-Forschungsgruppen (MPFG), die zunächst als „Selbstständige Nachwuchsgruppen“ bezeichnet worden waren, ist zwischenzeitlich an vielen Max-Planck-Instituten umgesetzt. Ihre Zahl hat sich eindrucksvoll von 55 im Jahr 2005 auf heu-

te rund 180 mehr als verdreifacht. Ermöglicht wurde dies unter anderem durch den Pakt für Forschung, durch den die MPG zusätzlichen finanziellen Spielraum erhält.

Der talentierte wissenschaftliche Nachwuchs als Zielgruppe sowie die wissenschaftliche Eigenständigkeit als Zielsetzung standen von Beginn an im Fokus der MPFG. „Herausragend kreativen interdisziplinär denkenden Wissenschaftlern Räume für ihre unabhängige Entfaltung bieten,“ ist ein auch als „Harnack-Prinzip“ bezeichnetes Leitmotiv der MPG. Adolf Harnack war der erste Präsident der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (1911-1960), die als Vorläuferorganisation der MPG gesehen werden kann. Während das Prinzip der Bestenauslese bis dahin primär die Leitungsebene der Max-Planck-Direktoren betraf, wurde es durch die Einrichtung von Max-Planck-Forschungsgruppen auch auf den wissenschaftlichen Nachwuchs ausgedehnt.

Urkunde durch den Präsidenten

Im Lauf der letzten 50 Jahre hat sich die Fördermaßnahme weiterentwickelt. Eine Bewerbung steht prinzipiell allen begabten Wissenschaftlern nach erfolgreich durchgeführtem Postdoc sowie einer ausgezeichneten Promotion offen. Jedoch besteht die primäre Zielgruppe aus Nachwuchsforschern, deren Promotion nicht länger als sieben Jahre (bei Medizinerinnen neun Jahre) zurückliegt. Die Laufzeit der Förderung ist zunächst auf fünf Jahre beschränkt, kann aber individuell unter bestimmten Voraussetzungen um zwei plus zwei Jahre verlängert werden. Ebenso kann vor dem Start der Forschungsgruppe eine circa dreimonatige „Eingewöhnungsphase“ am Max-Planck-Institut finanziert werden, in der der zukünftige Gruppenleiter die Einstellung neuer Mitarbeiter sowie die Einrichtung der Laborräume vorantreiben kann. Nach Auslaufen der Förderung erfolgt dann auch kein abrupt-

ter Rausschmiss, sondern es kann in Abstimmung mit der jeweiligen Institutsleitung eine Überbrückungs- oder Auslauffinanzierung beantragt werden.

Zu den besonders stark nachgefragten gehören die zentral finanzierten und themenoffenen MPFG. Davon werden im Herbst jeden Jahres circa 15 zentral und international von der MPG ausgeschrieben. Sie unterliegen keiner lokalen oder thematischen Beschränkung. So können Bewerber im Antrag bis zu drei Max-Planck-Institute priorisieren, an denen sie zukünftig ihre weitere Karriere fortsetzen möchten. Da die Verfügbarkeit von Räumlichkeiten für neue Gruppen an den jeweiligen Instituten jedoch stark variieren kann, empfiehlt die MPG Antragstellern, bereits im Vorfeld der Bewerbung Kontakt zu den potentiellen Gastinstituten aufzunehmen. Ebenso kann die inhaltliche Ausrichtung der Gruppe frei bestimmt werden.

Als Zeichen der Selbstständigkeit erhalten erfolgreiche Antragsteller die Ernennungsurkunde zum Forschungsgruppenleiter direkt durch den Präsidenten der MPG. Die letzte Ausschreibung zu den themenoffenen MPFG haben Sie in diesem Jahr leider knapp verpasst. Bis zum 18. Oktober 2018 konnten Bewerbungen online, getrennt nach den drei Sektionen der MPG abgegeben werden. Diese sind neben der Biologisch-Medizinischen die Chemisch-Physikalisch-Technische sowie die Geistes-, Sozial- und Humanwissenschaftliche Sektion. Innerhalb der jeweiligen Sektion wird Mitte Februar 2019 ein zwei- bis dreitägiges Symposium abgehalten, auf dem die aussichtsreichsten Bewerber auf Herz und Nieren geprüft werden. Als Beginn der Forschungsgruppe ist dann Anfang 2020, also rund 15 Monate nach Bewerbungsschluss, vorgesehen. Je nach fachlicher Ausrichtung ermöglicht die finanzielle Unterstützung der Forschungsgruppe eine bereits großzügige Mindestausstattung an Personal- und Sachmitteln, die jedoch im Berufungsverfahren weiter verhandelbar ist.

Falls Sie noch mehr Fragen haben, gibt es eine FAQ-Seite beziehungsweise auch Ansprechpartner zu den Forschungsgruppen auf der MPG-Stellenbörse unter www.mpg.de/career.

Unterschiedliche Ausprägungen

Daneben gibt es weitere Max-Planck-Forschungsgruppen wie die institutseigenen MPFG, die aus dem eigenen Budget der rund

80 Max-Planck-Institute finanziert werden. Die Ausschreibung erfolgt auf institutseigenen Internetportalen oder in Fachzeitschriften, die Evaluierung und Vergabe der Gruppen unterliegt jedoch denselben Qualitätskriterien wie bei den themenoffenen MPFG. Der inhaltliche wissenschaftliche Fokus der zukünftigen Gruppe ist dabei allerdings vorgegeben. Personelle und finanzielle Ausstattung dieser Gruppen können von Institut zu Institut variieren,

müssen aber ebenfalls einem Mindeststandard genügen. Nicht zu verwechseln mit den themenoffenen und institutseigenen MPFG sind die „Max-Planck-Forschungsgruppen an Universitäten“. Diese dienen der Vernetzung von Instituten der MPG mit Universitäten. Trägerschaft und Administration liegen bei der Universität. Berufung des Leiters und Qualitätssicherung der Gruppe erfolgen nach den strikten Kriterien der MPG, die auch hälftig an der

„Erforsche, was Dich fasziniert, und nicht, was opportun erscheint“

Im Gespräch mit Anne Spang, Biozentrum der Universität Basel

Laborjournal: *Wie kamen Sie ursprünglich nach Tübingen an das Friedrich-Miescher-Laboratorium (FML)?*

Anne Spang » Ich habe mich auf eine Ausschreibung für eine unabhängige Gruppenleiterstelle am FML beworben.

Wurden die Stellen damals schon zentral ausgeschrieben? Und wie empfanden Sie den Auswahlprozess?

Spang » Die Stellen waren damals noch nicht zentral, sondern institutsspezifisch ausgeschrieben. Ich erhielt eine Einladung zum Auswahlgespräch. Der Termin kollidierte mit meinem Talk beim *ASCB Meeting* in den USA. Ich kontaktierte Friedrich Bonhoeffer, der die Auswahlkommission leitete. Herr Bonhoeffer war sehr verständnisvoll und fand, dass ich auf jeden Fall auf dem *ASCB Meeting* vortragen sollte. Er erlaubte mir, zwei Wochen später in Tübingen und anschließend in München den Vortrag zu halten, damit die Kommission nicht noch einmal zusammenkommen musste. Ich habe die Stelle dann bekommen.

Wie gelang der Übergang zwischen Postdoktorandin und Leiterin einer eigenen Forschungsgruppe?

Spang » Am Anfang ganz gut – dachte ich zumindest. Problem Nummer eins war, dass meine Mitarbeiter kaum jünger waren als ich und dass wir daher sehr viel zusammen privat unternommen haben. Dies führte dann ab und an zu Konflikten, wenn es um die Arbeit ging. Problem Nummer zwei war, dass ich davon ausging, dass alle meine neuen Mitarbeiter mindestens genauso begeistert von meiner Forschung sind und auch motiviert, bis an die Grenzen zu gehen wie ich selbst. Das war ziemlich unrealistisch. Nachdem ich diese Probleme erkannt hatte, ging es dann auch ganz gut.

Wie empfanden Sie das Arbeitsklima am FML nach Ihrem US-Aufenthalt?

Spang » Das FML war damals ein sehr spezielles Institut. Die Nachwuchsgruppenleiter leiteten das FML auch eigenverantwortlich administrativ; es gab keinen Max-Planck-Direktor als Institutsleitung. Ich vertrat das FML während der meisten Zeit, die ich dort war, auch als Sprecherin nach Außen. In dieser Zeit habe ich viel über Administration und Politik gelernt. Die FML-Gruppenleiter haben sich gegenseitig unterstützt, und wir hatten auch gemeinsame Seminare. Es war eine große Umstellung von der Zeit in den USA. Das Arbeitsklima war anders, aber trotzdem auch sehr gut.

Welchen Einfluss hatte die MPG-Forschungsgruppe auf Ihre Karriere?

Spang » Die große Freiheit, die Forschung zu betreiben, die ich wollte, und meine Projekte entwickeln zu können, war schon einmalig. Mit meinem Umzug nach Tübingen hatte ich beschlossen, auch mit *C. elegans* zu arbeiten, ohne dass ich irgendwelche Erfahrung mit dem Wurm hatte. Es gibt wohl kaum eine andere 5-Jahres-Stelle in Deutschland, die das so einfach zulassen würde. Für mich und meine Art Forschung zu betreiben, war die Stelle am FML perfekt.

Haben Sie noch Kontakt zum FML oder der MPG?

Spang » Ich habe natürlich Kollegen in der MPG, aber einen institutionalisierten Kontakt gibt es nicht. Es ist wie mit Lebensabschnittsgefährten: Man geht ein Stück des Weges zusammen und dann trennt man sich wieder.

Ihr Tipp für Nachwuchswissenschaftlerinnen?

Spang » Zwei Dinge. Erstens: Erforsche, was Dich fasziniert, und nicht, was opportun

erscheint. Zweitens: Der einfachste Weg ist meist nicht der beste. Das heißt nicht, dass man sich das Leben unnötig schwer machen muss, aber eine gewisse Risikobereitschaft, sowohl was das Projekt als auch was das Umfeld betrifft, ist essentiell, um bahnbrechende Forschung betreiben zu können.

Interview: Ralf Schreck



Foto: DGZ 2018 Leipzig

Anne Spang

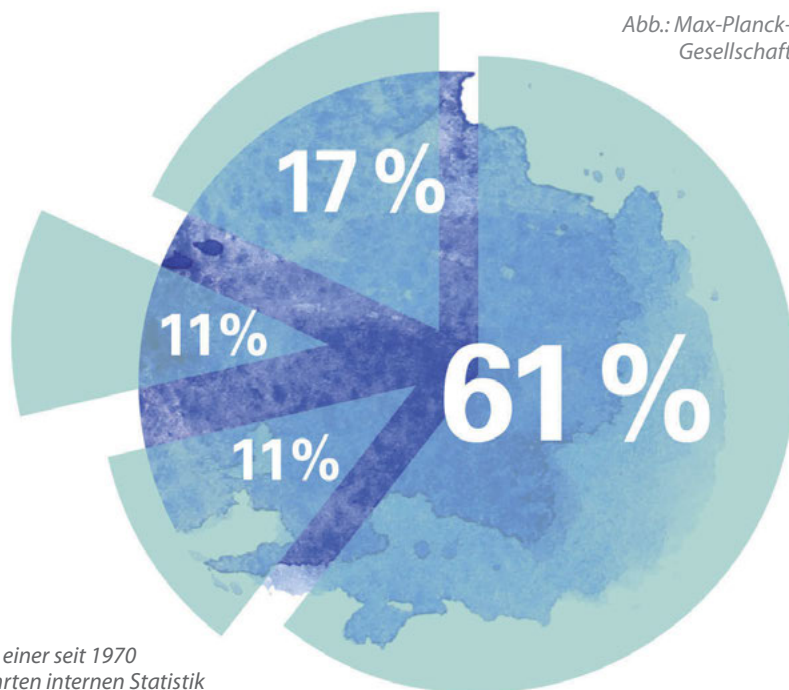
ist seit 2005 Professorin für Biochemie und Zellbiologie am Biozentrum der Universität Basel. Sie promovierte 1996 am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried und war anschließend Postdoktorandin bei Randy Schekman an der University of California, Berkeley. Zwischen 1999 und 2006 leitete sie eine Forschungsgruppe am Friedrich-Miescher-Laboratorium (FML) in Tübingen. Seit 2009 ist sie EMBO-Mitglied. Forschungsschwerpunkte liegen auf der funktionellen Analyse intrazellulärer Transportprozesse von Proteinen und Messenger-RNA.

Finanzierung beteiligt ist. Aktuelle Beispiele hierfür sind die Max-Planck-Forschungsgruppe für Systemimmunologie an der Universität Würzburg oder die Forschungsgruppe für Marine Geochemie an der Universität Oldenburg. Nach Auslaufen der Förderung gibt es mehrere Optionen, darunter Auflösung, vollständige Integration in die Universität oder Aufnahme an ein Max-Planck-Institut als Max-Planck-Forschungsstelle. Wie beispielsweise beim Max-Planck-Institut für Physik des Lichts in Erlangen kann eine Forschungsgruppe aber auch den Nukleus für ein neues Max-Planck-Institut am Uni-Standort bilden.

Der Otto-Hahn-Award und die W2-Minerva-Positionen ermöglichen es ebenfalls, eine kleine Forschungsgruppe aufzubauen. Dadurch ist die MPG in der Lage, dem eigenen wissenschaftlichen Nachwuchs Karriereoptionen aufzuzeigen und diesen an sich zu binden. Mit der Otto-Hahn-Medaille und einem Preisgeld von 7.500 Euro werden alljährlich bis zu dreißig junge Forscher für herausragende wissenschaftliche Leistungen im Rahmen ihrer Dissertation geehrt. Seit 2006 werden aus diesem Kreis die Besten der Besten zusätzlich mit dem Otto-Hahn-Award gewürdigt. In der Vergangenheit wurden pro Jahr zwischen ein und vier Preise bei der Jahrestagung der MPG verliehen. Im letzten Jahr waren elf Otto-Hahn-Gruppen aktiv. Mit der damit verbundenen Förderung kann zunächst Erfahrung an einer international renommierten Einrichtung im Ausland gesammelt werden. Anschließend kann in Deutschland eine eigene Nachwuchsgruppe an einem Max-Planck-Institut der eigenen Wahl aufgebaut werden.

Frühe Bindung der größten Talente

Das Minerva-Programm der Max-Planck-Gesellschaft startete 1996. Zielgruppe waren besonders qualifizierte Wissenschaftlerinnen, die erste Führungserfahrungen innerhalb der MPG sammeln sollten. Außerhalb des Stellenplans der Institute wurden hierfür auf fünf Jahre befristete W2-Stellen als Karrieresprungbrett für leitende wissenschaftliche Tätigkeiten eingerichtet. Eine Analyse aus dem Jahr 2014 zeigt, dass mehr als drei Viertel von 83 im Minerva-Programm geförderten Wissenschaftlerinnen im Anschluss auf weiterführenden Positionen tätig war. Mittlerweile existiert das Minerva-Programm in seiner ursprünglichen Form nicht mehr. Unter der Bezeichnung „Minerva Fast Track Programm“ bieten die Chemisch-Physikalisch-Technische sowie die Geistes-, Sozial- und Humanwissenschaftliche Sektion jedoch weitere Unterstützung für hervorragende Wissenschaftlerinnen unmittelbar im Anschluss an die Doktorarbeit



Nach einer seit 1970 geführten internen Statistik konnten 61 Prozent aller ehemaligen Forschungsgruppenleiterinnen und -leiter ihre Karriere auf einer W2-/W3-Stelle im In- oder Ausland fortsetzen. 11 Prozent wurden als Max-Planck-Direktorin oder Direktor berufen, 11 Prozent blieben in wissenschaftlicher Funktion an einem MPI; 17 Prozent gingen an andere Forschungseinrichtungen oder in die Wirtschaft.

an. *Minerva Fast Track Fellowships* werden einmal jährlich nach einem Nominierungsverfahren mit anschließender Evaluation gewonnen und erhalten eine Extraförderung von bis zu drei Jahren (Sach- und Personalmittel). Danach besteht die Möglichkeit, sich auf eine Max-Planck-Forschungsgruppe zu bewerben

Plus eine Seite Eigenlob

Für die Bewerbung auf eine themenoffene MPFG müssen Sie sich unter dem in der Ausschreibung genannten Link bei derjenigen Sektion registrieren, die Ihnen für die fachliche Evaluierung am geeignetsten scheint. In der Biologisch-Medizinischen Sektion bestimmen Sie ferner auch die MPG-Fachgutachtergruppe, bei der der Antrag landet. Mit dem Registrierungscode, den Sie erhalten, können Sie selbst anschließend Ihre Bewerbung und zwei Empfehlungsschreiber (darunter höchstens ein Max-Planck-Direktor) ihre Gutachten hochladen. Im Gegensatz zu anderen Nachwuchsgruppenprogrammen sind die erforderlichen Unterlagen sehr überschaubar und variieren je nach Sektion nur geringfügig. Allein die Biologisch-Medizinische Sektion weist gleich vornweg darauf hin, dass nullachtundzehn Bewerbungen keine Erfolgchancen haben und Bewerbungen mit „High Risk – High Gain“-Potential jenseits der Mainstream-Forschung durch Kandidaten mit „out-of-the-box“-Denke erwünscht seien.

Sie benötigen ein einseitiges Anschreiben, in dem Sie bis zu drei MPI-Institute Ihrer Wahl

und den Titel Ihres Vortrags angeben, mit dem Sie, falls Ihre Bewerbung die Hürde des Vorauswahlverfahrens nimmt, Ihre Forschung auf dem abschließenden Auswahl Symposium den Gutachtern vorstellen werden. Es folgt eine Seite Eigenlob, aus der Ihr wissenschaftlicher *Footprint*, sprich Ihre wissenschaftlichen Errungenschaften, zukünftigen Ziele in der Forschung und Eignung als MPG-Gruppenleiter ersichtlich sind. Anschließend geht es auf maximal drei Seiten ans Eingemachte: Hier müssen Sie Ihre geplanten Forschungsaktivitäten der nächsten Jahre im Detail konkretisieren. Ebenso möchte die MPG wissen, ob Sie Ihre Arbeiten aus der Postdoc-Phase weiterführen oder wissenschaftliches Neuland betreten. Ein wissenschaftlicher CV und eine Publikationsliste runden das Ganze ab. Dabei müssen Publikationen, die frei in Repositorien oder Verlagen zugänglich sind, als „Open Access“ sowie bei Publikationen mit mehreren Autoren Eigenbeiträge ausgewiesen werden. Nennen Sie noch drei weitere, Ihnen hoffentlich wohlgesinnte wissenschaftliche Gutachter und hängen Sie Ihre drei wichtigsten Publikationen dran. Dann heißt es abwarten, ob die Einladung zum Symposium erfolgt. Falls es Ihnen zwischenzeitlich langweilig wird, können Sie gleich noch weitere Anträge bei anderen Förderorganisationen stellen. Denn die Aussicht auf eine erfolgreiche Bewerbung als MPFG ist mit einer Bewilligungsquote von deutlich unter zehn Prozent recht gering.

Max-Planck-Forschungsgruppenleiter können auf Wunsch an einem *Tenure-Track*

Verfahren an einer Universität teilnehmen. Damit wird frühzeitig die Grundlage für eine spätere permanente Stelle nach Ende der MPG-Förderung gelegt und so zumindest eine gewisse Karriereplanung ermöglicht. So wurde unter der Bezeichnung MaxPlanck@TUM durch die Technische Universität München im Rahmen der Exzellenzinitiative der Zugang zur „TUM Tenure Track Academy“ eingerichtet.

Bei den themenoffenen MPFG erfolgt erst nach Zusage der Gruppenleiterstelle durch die MPG eine in der Regel keinesfalls zwangsläufig erfolgreiche Eingangsbeurteilung und nachfolgend ein Berufungsverfahren durch die TUM. Bei institutsfinanzierten MPFG kann gleich ein gemeinsames Berufungsverfahren durch TUM und MPG durchgeführt werden. Als auf sechs Jahre befristeter „Assistant Professor“ mit W2-Status ist man an der TUM dann hinsichtlich Rechten und Pflichten unbefristeten Professoren gleichgestellt. So kann der MPG-Gruppenleiter eigenständig Doktoranden betreuen, muss fünf Semesterwochenstunden Lehre absolvieren, bekommt einen Mentor an der Uni und wird in Zweijahresabständen zwischenbeurteilt. Falls es mit dem Posten als MPI-Direktor nicht klappen sollte, so winkt nach sechs Jahren eine unbefristete W3-Stelle als Associate oder Full Professor in München. Auch nicht schlecht!

Kooperationsvereinbarungen hinsichtlich Tenure Track mit weiteren Universitäten im direkten Umfeld von Max-Planck-Instituten sind in Vorbereitung. So wird derzeit eine individuelle Vereinbarung zwischen der Uni Köln und dem MPI für Biologie des Alterns

geschlossen und eine gemeinsame Berufung eines MPFG-Leiters vorbereitet.

Lise-Meitner-Exzellenzprogramm

Um exzellente Frauen für eine wissenschaftliche Karriere zu gewinnen und ihnen chancengerechte Karriereentwicklung zu ermöglichen, wurde 2017 das Lise-Meitner-Exzellenzprogramm (LME) aufgelegt. Ab Januar 2019 sollen jährlich bis zu zehn neue Lise-Meitner-Gruppen eingerichtet werden. Hierfür stellt die MPG mehr als 30 Millionen Euro bis 2022 bereit und erhofft sich dadurch nicht zuletzt, auch den Pool zukünftiger Direktorinnen zu erweitern. Deren Anteil lag im letzten Jahr bei nur knapp 15 Prozent (46 Frauen unter den 301 Direktoren und wissenschaftlichen Mitgliedern der MPG).

Leiterinnen einer Lise-Meitner-Gruppe, die sich im mehrstufigen Auswahlverfahren mit hochrangig besetzter Gutachter-Jury durchsetzen, erhalten einen zunächst auf fünf Jahre befristeten W2-Vertrag. Zusätzlich können sie an einem internen Tenure-Track-Verfahren teilnehmen, das ihnen eine Perspektive auf eine unbefristete W2-Stelle mit Gruppenausstattung in der MPG eröffnet.

Rising Stars Wanted

Wodurch sich das LME von den bisherigen Max-Planck-Forschungsgruppen neben der Tenure-Track Option abhebt, erschließt sich nicht unmittelbar: Ein höherer Anspruch an

die Gruppenleitung ist jedenfalls verbunden mit einer noch härteren Auslese, die Ausstattung wird mindestens der einer MPFG entsprechen. Die FAQs zum LME helfen weiter: Gesucht werden „hochmotivierte, hochtalentierte und hochengagierte Nachwuchswissenschaftlerinnen“, deren Promotion nicht länger als neun Jahre zurückliegt, die idealerweise bereits über erste Erfahrungen als Gruppenleiterinnen verfügen und den Nachweis herausragender wissenschaftlicher Leistung bereits erbracht haben. Man versucht also die zukünftigen „Rising Stars“ aus der Riege junger Wissenschaftler zu identifizieren. Sicherlich keine einfache Aufgabe!

Bewerbungen von entsprechend qualifizierten Leiterinnen einer Max-Planck-Forschungsgruppe sowie aus dem ehemaligen Minerva-Programm sind möglich. Im Frühsommer 2018 wurden erste Auswahlverfahren im LME durchgeführt. In den nächsten Wochen ist mit den ersten Berufungen erfolgreicher Antragstellerinnen zu rechnen.

Weitere Unterstützungsmöglichkeiten für Ihre wissenschaftliche Karriere in der Max-Planck-Gesellschaft finden Sie in der aktuellen Broschüre „Wissenschaftskarriere bei Max Planck“ unter dem Link www.mpg.de/11739724/broschuere-chancengerechtigkeit.pdf

Ralf Schreck

Der Autor dankt den Fachreferenten für wissenschaftlichen Nachwuchs in der MPG-Generalverwaltung und hier insbesondere Herrn Stefan Fabry für wertvolle Hinweise zu den Max-Planck-Forschungsgruppen.

Wer war Lise Meitner?

Die Kernphysikerin Lise Meitner wurde 1878 in Wien geboren. Nach Besuch der Bürgerschule und externer Matura-Prüfung am Akademischen Gymnasium nahm sie das Studium der Physik, Mathematik und Philosophie an der Universität Wien auf. Dort promovierte Meitner im Jahr 1906 mit einer Arbeit zur „Wärmeleitung in inhomogenen Körpern“ als zweite Frau überhaupt. Eine Bewerbung bei Marie Curie in Paris blieb erfolglos, sodass sie kurz darauf nach Berlin wechselte. Unter Max Planck und mit Otto Hahn arbeitete sie unter teilweise schwierigen Bedingungen und zunächst unentgeltlich. Im ersten Weltkrieg wurde sie als „Röntgenschwester“ an der Ostfront eingesetzt. Als Leiterin der physikalisch-radioaktiven Abteilung des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Chemie in Berlin-Dahlem habi-



litierte sie 1922 und wurde vier Jahre später zur ersten Physik-Professorin Deutschlands ernannt. Aufgrund ihrer jüdischen Abstammung wurde sie im Dritten Reich jedoch die Lehrbefugnis wieder entzogen. Nach erfolgter Flucht aus Deutschland im Jahr 1938 setzte sie ihre Arbeiten unter anderem in Stockholm am Nobel-Institut sowie dem Physikalischen Institut der Königlich Technischen Hochschule fort. Nur knapp zwei Monate nach dem ersten radiochemischen Nachweis durch Otto Hahn und Fritz Straßmann gelang ihr zusammen mit ihrem Neffen Otto Fritsch die theoretische Erklärung der Kernspaltung. Obwohl sie nicht weniger als 47 Mal für den Nobel-Preis vorgeschlagen wurde, blieb ihr diese Ehrung im Gegensatz zu Otto Hahn verwehrt.

Ralf Schreck

Kongresse, Tagungen, Symposia

2018

19.11. Hannover
Datenintegration in den Biowissenschaften und semantischen Technologien | Info: <https://events.tib.eu/dils2018/programme/pre-conference/>

19.11.–20.11. Tübingen
Spotlight Microbiology Meeting 2018 | Info: www.uni-tuebingen.de/forschung/forschungsschwerpunkte/sonderforschungsbereiche/sfb-766/

20.11.–21.11. Hannover
13th International Conference on Data Integration in the Life Sciences (DILS 2019) | Info: <https://events.tib.eu/dils2018/>

20.11.–21.11. Köln
2nd Mini Symposium in Molecular Medicine of the Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC) | Info: www.cmmc-uni-koeln.de

21.11.–23.11. Leipzig
World Conference on Regenerative Medicine 2018 | Info: www.emedevents.com/medical-conferences/medical-conferences-2018

22.11. Hannover
Open Research Knowledge Graph | Info: <https://events.tib.eu/dils2018>

22.11.–23.11. Wien (AT)
The Development of Plant Proteins in the European Union – Opportunities and Challenges | Info: <https://ec.europa.eu/info/events>

22.11.–24.11. Heidelberg
20th EMBL PhD Symposium: Game Changers – Taking Life Sciences to the Next Level | Info: <http://phdsymposium.embl.org>

23.11.–25.11. Tübingen
60. Phylogenetisches Symposium | Info: www.phylogenetisches-symposium-2018.de

25.11.–28.11. Bad Honnef
Micro- and Nanostructured Biointerfaces | Info: www.jacobs-university.de/campus-events-news

26.11.–27.11. Münster
Women in Science Network Conference – Decision Making in Infection and Immunity | Info: <https://wis-2018.wiwi-campus.de/>

27.11. Heilbronn
Digital Health: Opportunities and Challenges – Life Science Kongress | Info: www.life-science.management/

28.11.–29.11. Würzburg
Forum Translational Medicine: New Technologies – New Targets – New Therapies | Info: <https://forum-translational-medicine.org/>

30.11. Bern (CH)
MIC Symposium 2018: From Organoids to Organisms – Multiscale Imaging | Info: www.mic.unibe.ch/symposium.php

3.12.–4.12. Heidelberg
Annual Meeting of the German Center for Infection Research (DZIF) | Info: www.dzif-annual-meeting2018.de

3.12.–5.12. Leipzig
3rd International Metaproteome Symposium: Microbiome Research and Integrating Metaproteomics into a Multi-Omics Pipeline | Info: www.ufz.de/index.php?en=44235

5.12. Zürich
Breakthroughs in Plant Sciences – Symposium 2018 of the Plant Science Center (PSC) | Info: www.psc2018.ethz.ch/

5.12.–7.12. Freiburg
5th Max Planck Freiburg Epigenetics Meeting | Info: <http://events.ie-freiburg.mpg.de/>

6.12.–8.12. Heidelberg
EMBL Conference: From Images to Knowledge with ImageJ and Friends | Info: www.embl.de/training/events/2018/IMJ18-01

6.12.–8.12. München
Symposium zu Ehren Max v. Pettenkofers | Info: www.g-f-v.org/node/8661

2019

9.1.–10.1. Berlin
2nd DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung) Conference on Translational Medicine – Paving the Way to New Therapies | Info: <https://conference2019.dzhk.de/>

22.1.–23.1. Frankfurt/M.
Conference on Advances in Chemical Biology | Info: <http://dechema.de/en/ChemBio2019.html>

28.1.–30.1. Berlin
2nd International GlycoBioTec Symposium | Info: www.mpi-magdeburg.mpg.de/glycobiotec2019

30.1.–31.1. Frankfurt/M.
Gene Therapy 2019 – Ready for the Market: Manufacturing, Vectors, Applications and Regulatory Aspects | Info: <http://dechema.de/en/genetherapy2019.html>

6.2.–8.2. Hannover
14th Annual Meeting of Ethologische Gesellschaft: Linking Animal Behaviour to Biodiversity, Evolution, Conservation and Welfare | Info: www.tiho-hannover.de/index.php?id=7286

17.2.–20.2. Wien (AT)
Joint Meeting of the German (GfE) and Israeli (ISDB) Societies of Developmental Biologists | Info: www.vbio.de/gfe-entwicklungsbio/tagungen-meetings/

25.2.–26.2. Frankfurt/M.
Frühjahrstagung der Biotechnologen | Info: https://dechema.de/FJTBio_2019.html

25.2.–27.2. Göttingen
71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) | Info: www.dghm-kongress.de/

25.2.–28.2. Stuttgart
4th German Pharm-Tox Summit – A Joint Meeting: 85th Annual Meeting of the German Society for Experimental & Clinical Pharmacology & Toxicology / 21st Annual Meeting of Association of Clinical Pharmacology | Info: www.gpts-kongress.de/

VAM JAHRESTAGUNG

der **Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie** 2019

www.vaam-kongress.de

Tagungsleitung

Prof. Dr. Nicole Frankenberg-Dinkel
 Technische Universität Kaiserslautern

Prof. Dr. Eckhard Thines
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prof. Dr. Gottfried Unden
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Tagungsthemen

- Große Proteinkomplexe
- Chemische Kommunikation
- Sensing und Signaling
- Synthetische Mikrobiologie und Sekundärstoffwechsel
- Anaerober Stoffwechsel

Abstractdeadline: 16. November 2018

17.–20. MÄRZ 2019 MAINZ
 Johannes Gutenberg-Universität



3.3.–5.3. Heidelberg
**EMBL Conference on European
Cytometry – The Many Different
Faces of Single-Cell Research** |

Info: [www.embl.de/training/
events/2019/FLO19-01](http://www.embl.de/training/events/2019/FLO19-01)

3.3.–5.3. München
**International Conference on Single-
Molecule Sensors and NanoSystems
(S3IC 2019)** | Info: [https://premc.org/
conferences/s3ic-single-molecule-
sensors-nanosystems/](https://premc.org/conferences/s3ic-single-molecule-sensors-nanosystems/)

5.3.–8.3. Ascona (CH)
**Synthetic and Systems Immunology
Conference (Synthims 2019)** |

Info: <https://synthims2019.ch/>

7.3.–9.3. Heidelberg
**EMBL-Wellcome Genome Campus
Conference: Proteomics in Cell
Biology and Disease Mechanisms** |

Info: [www.embl.de/training/
events/2019/PRO19-01](http://www.embl.de/training/events/2019/PRO19-01)

8.3.–12.3. Ascona (CH)
**Red Cell Research on the Mount
of Truth – 22nd Meeting of the
European Red Cell Research Society**

| Info: [www.bsse.ethz.ch/csd/News/
ERCS-meeting-2019.html](http://www.bsse.ethz.ch/csd/News/ERCS-meeting-2019.html)

10.3.–13.3. Tübingen
**6th International Symposium in
Bacterial Cell Envelope: Structure,
Function, and Infection Interface
(SFB 766)** | Info: [https://uni-tuebingen.
de/forschung/forschungsschwerpunkte/
sonderforschungsbereiche/sfb-766/
meetings-colloquia-symposia](https://uni-tuebingen.de/forschung/forschungsschwerpunkte/sonderforschungsbereiche/sfb-766/meetings-colloquia-symposia)

11.3.–14.3. Halle (Saale)
**Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für allgemeine und
angewandte Entomologie (DGaaE)** |

Info: [www.dgaae.de/index.php/
entomologentagung.html](http://www.dgaae.de/index.php/entomologentagung.html)

14.3.–15.3. Nürnberg
**7th Symposium of the Young Phy-
siologists** | Info: [www.physiologische-
gesellschaft.de/junge-physiologen/](http://www.physiologische-gesellschaft.de/junge-physiologen/)

17.3.–20.3. Heidelberg
**EMBO | EMBL Symposium: Synthetic
Morphogenesis – From Gene Circuits
to Tissue Architecture** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/
symposia/2019/EES19-01](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-01)

17.3.–20.3. Mainz
**Jahrestagung 2019 der Vereinigung
für Allgemeine und Angewandte
Mikrobiologie (VAAM)** |

Info: www.vaam-kongress.de/

18.3.–20.3. Gatersleben
**15th Gatersleben Research
Conference (GRC2019) on Applied
Bioinformatics in Crops** |

Info: [http://meetings.ipk-gatersleben.
de/grc2019-abc/](http://meetings.ipk-gatersleben.de/grc2019-abc/)

18.3.–22.3. Freising-Weihenstephan
**9th Gene Quantification Event /
qPCR dPCR & NGS 2019 – Next
Generation Biomarkers: Liquid
Biopsy, Multi-Omics, MicroGenomics**

| Info: www.qpcr-dpcr-ngs-2019.net/

20.3.–22.3. Göttingen
**62. Deutscher Kongress für Endokri-
nologie** | Info: www.dge2019.de/

20.3.–23.3. Göttingen
**13th Göttingen Meeting of the
German Neuroscience Society** |

Info: www.nwg-goettingen.de/

20.3.–23.3. Düsseldorf
**29th Annual Meeting of the
Society for Virology** |

Info: www.virology-meeting.de/

24.3.–28.3. Potsdam
**Proteomic Forum 2019: XIII.
Annual Congress of the European
Proteomics Association – From
Genes via Proteins and their
Interactions to Functions** |

Info: www.eupa2019.org/

27.3.–29.3. Hohenkammer
**Phenotypic Heterogeneity and
Sociobiology of Bacterial Popu-
lations – SPP1617 International
Conference II** | Info: [www.spp1617.de/
progress_meeting_2019](http://www.spp1617.de/progress_meeting_2019)

27.3.–29.3. Ulm
**13. Ulmer Symposium Krankenhaus-
infektionen** | Info: [www.krankenhaus-
infektionen-ulmer-symposium.de/](http://www.krankenhaus-infektionen-ulmer-symposium.de/)

31.3.–3.4. Heidelberg
**EMBO | EMBL Symposium: Recon-
structing the Human Past – Using
Ancient and Modern Genomics** |

Info: [www.embo-embl-symposia.org/
symposia/2019/EES19-02](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-02)

**CLUSTER
BIOTECHNOLOGY
BAVARIA**

FORUM

Translational Medicine

November 29, 2018

Rudolf Virchow Center
University of Würzburg

- ➔ New Technologies
- ➔ New Targets
- ➔ New Therapies

Conference Reception, November 28, 2018
New Therapies – Lost in Translation?
Julius-Spital-Zehntscheune, Würzburg

bio-m.org/forumTransMed

managed by

Bio^M

4.4.–6.4. Mosbach
70th Mosbach Kolloquium – High-Resolution Imaging of Cells and Molecules | Info: www.mosbacher-kolloquium.org

10.4.–13.4. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Probing Neural Dynamics with Behavioural Genetics | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019

25.4.–27.4. Halle (Saale)
Tumor Immunology Meets Oncology XV (TIMO) – International Symposium | Info: www.medicin.uni-halle.de/index.php?id=2819

28.4.–3.5. Ascona (CH)
TransCon2019: Understanding and Managing Microbial Biotransformation of Environmental Contaminants | Info: <https://transcon2019.ch/>

5.5.–8.5. Ascona (CH)
Conference on Synthetic and Systems Immunology | Info: www.bi.id.ethz.ch/eventsOnline/anonymous/events.faces

5.5.–9.5. Heidelberg
EMBL Conference: 8th Congress of the International Biolron Society | Info: www.embl.de/training/

15.5.–16.5. Bonn
9th Mildred Scheel Cancer Conference | Info: www.krebshilfe.de

15.5.–18.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Identity and Evolution of Cell Types | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-04

18.5.–22.5. Hamburg
39th Blankenese Conference: Reflection on Forty Years of Blankenese Conferences – Signaling Processes in Health and Disease | Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences

18.5.–24.5. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Self-Assembly and Supramolecular Chemistry | Info: www.grc.org/self-assembly-and-supramolecular-chemistry-conference

19.5.–23.5. Ascona (CH)
Conference on Marine Particles and Phycospheres (MPP 2019) | Info: www.mppconference.com/

21.5.–23.5. Hannover
Labvolution – Die ganze Welt des Labors, Messe | Info: www.labvolution.de/

21.5.–23.5. Mainz
CIMT 2019 – 17th Annual Meeting of the Association for Cancer Immunotherapy | Info: www.meeting.cimt.eu

25.5.–31.5. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Modulation of Neural Circuits and Behavior | Info: www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2019/

28.5.–30.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar XV – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.de/training/events/2019/BMP19-01

1.6.–7.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Cell Junctions as Integrators of Molecular and Mechanical Signals in Development and Disease | Info: www.grc.org/cell-contact-and-adhesion-conference/2019/

3.6.–4.6. Heidelberg
EMBL Conference: CO₂ Fixation Summit | Info: www.embl.de/training

8.6.–14.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Computational Aspects of Biomolecular NMR | Info: www.grc.org/computational-aspects-of-biomolecular-nmr-conference/2019/

12.6.–14.6. Tübingen
Novel Concepts in Innate Immunity | Info: www.innate-immunity-conference.de

30.6.–5.7. Lindau
69th Lindau Nobel Laureate Meeting | Info: www.lindau-nobel.org

Workshops

2018

19.11.–20.11. Magdeburg
Communication, Supervisory Practice & Leadership in Science – Workshop des SFB 854 (Molekulare Organisation der zellulären Kommunikation im Immunsystem) | Info: www.sfb854.de/Veranstaltungen.html

7.12. Heidelberg
DKFZ Career Days: Entrepreneurship & Biotech | Info: www.dkfz.de

2019

1.2.–4.2. Linz (AT)
XXI. Annual Linz Winter Workshop: Advances in Single-Molecule Research for Biology and Nanoscience | Info: www.jku.at/institut-fuer-biophysik/veranstaltungen/linz-winterworkshop/

5.2.–13.2. Dresden
EMBO Practical Course: Methods for Studying Phase Separation in Biology | Info: <http://meetings.embo.org/event/18-phase-separation>

6.2.–8.2. Heidelberg
EMBL Industry Workshop: Cryo-Electron Microscopy | Info: www.embl.de/training/events/2019/CP19-01

7.3.–8.3. Frankfurt/M.
International MolMod (Molecular Modeling in Chemistry and Biochemistry) | Info: https://processnet.org/process_net/en/MolMod2019.html

10.3.–15.3. Ettal
14th Spring School on Immunology | Info: <http://web.dgfi.org/spring-school/?q=spring-school>

13.3.–15.3. Heidelberg
EMBO Workshop: Visualizing Biological Data (VIZBI 2019) | Info: www.embo.org/events/events-calendar

15.3.–17.3. Potsdam
7th Translational Immunology School (TIS) | Info: <http://web.dgfi.org/translational-school/2018/info.html>

26.3.–27.3. Berlin
Kreativ-Workshop Culture Challenge – Zellkultur | Info: www.ptj.de/projekt/foerderung/gesundheitsforschung

EuPA
 THE EUROPEAN PROTEOMICS ASSOCIATION

PROTEOMIC FORUM 2019
 XIII Annual Congress of the European Proteomics Association: From Genes via Proteins and their Interactions to Functions

24–28 March
Potsdam

www.proteomic-forum.de

Abstract deadline:
16 December 2018

© Seagey_Kelini_1322342875 | shutterstock.com

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

22.11.–23.11. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Assaydevelopment für ELISA |
 Info: www.lab-academy.de

1.12. Lübeck
DVTA-Seminar: Moderner Einsatz der Immunhistochemie (Aufbaukurs) |
 Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

3.12.–5.12. Essen
DIW-Seminar: Klin. Chemie & Pathobiochemie; Stoffwechsel- & Organerkrankungen | Info: www.diw-mta.de

MIKROBIOLOGIE

3.12.–7.12. Heidelberg
EMBL Course: Microbial Communities – Modelling Meets Experiments | Info: www.embl.de/training/events/2018/MCP18-01

MOLEKULARBIOLOGIE

21.11.–23.11. Heidelberg
Promocell Acad.: Aufbaukurs Real-time-PCR Genexpressionsstudien | Info: www.promocell-academy.com

26.11.–27.11. Heidelberg
Promocell Academy: Klonierungsstrategien | Info: www.promocell-academy.com

27.11.–30.11. Berlin
EcSeq-Kurs: DNA Methylation Data Analysis | Info: www.ecseq.com

29.11.–30.11. München
Lab-Academy-Intensivkurs: PCR |
 Info: www.lab-academy.de

03.12.–05.12. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

22.11.–23.11. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikroskopieren mit Licht- und Fluoreszenzmikroskopie |
 Info: www.lab-academy.de

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

24.11. Mannheim
DVTA-Seminar: Durchflusszytometrie für Fortgeschrittene |
 Info: www.dvta.de/startseite/seminare

26.11.–27.11. Basel (CH)
EMBO Course on Volume Electron Microscopy by Automated Serial SEM |
 Info: <http://meetings.embo.org>

28.11.–29.11. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Grundlagen der Licht- und Fluoreszenzmikroskopie | Info: <http://biotechnologie-weiterbildung.de/198.html>

28.11.–30.11. Heidelberg
Promocell Acad: Zellkultur Bioassays |
 Info: www.promocell-academy.com

28.11.–30.11. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Assays in der Zellkultur |
 Info: www.lab-academy.de

29.11.–30.11. Hamburg
Eppendorf/Promega Training: Cell Culture Theory and Practice | Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

RANDGEBIETE

21.11.–23.11. Würzburg
AGGE-Seminar: Malaria und andere Blutparasiten |
 Info: www.agge-akademie.de

30.11. Dresden
DVTA-Seminar: Parasiten im Blut und Stuhl (Kompaktkurs) | Info: www.dvta.de/startseite/seminare

1.12. Tübingen
AGGE-Kurs: Malaria-Diagnostik |
 Info: www.agge-akademie.de

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

21.11. Bern
Scientific Writing for English-Language Publication in the Natural Sciences, Life Sciences and the Medicine | Info: www.unibe.ch/forschung/nachwuchsfoerderung/uefk/uefk

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

22.11. & 23.11. Bern
Intercultural Competence for Scientists | Info: www.unibe.ch/forschung/nachwuchsfoerderung/uefk/uefk

26.11. & 27.11. Bern
Optimizing Research Data Management | Info: www.unibe.ch/forschung/nachwuchsfoerderung/uefk/uefk

26.11.–28.11. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Female Scientists | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

28.11. Bern
Scientific Writing for English-Language Publication in the Natural Sciences, Life Sciences and the Medicine | Info: www.unibe.ch/forschung/nachwuchsfoerderung/uefk/uefk

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

29.11. Bern
Project Management for Researchers | Info: www.unibe.ch/forschung/nachwuchsfoerderung/uefk/uefk

3.12.–6.12. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Creative Problem Solving for Scientists | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/>

3.12.–6.12. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

04.12. Bern
Open Access Publishing | Info: www.unibe.ch/forschung/nachwuchsfoerderung/uefk/uefk

LABVOLUTION

world of labs.

21.–23. Mai 2019
 Hannover • Germany

labvolution.de

Deutsche Messe

LAB VOLUTION

Vorträge, Seminare, Kolloquien

AACHEN

Dienstag, 20. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Physiologie, Bibliothek, Pauwelsstr. 30, 6. OG, neben D4, R 28 | **I. Wittig** | Frankfurt | **Methods to study composition and dynamics of protein complexes**

Mittwoch, 21. November 2018

17:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Bibliothek, Aufzug A5, 3. OG, Flur 11, R 1 | **M. K. Mandal** | Kharagpur | **Are we biased in our behavior?**

Dienstag, 4. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Physiologie, Bibliothek, Pauwelsstr. 30, 6. OG, neben D4, R 28 | **I. Coin** | Leipzig | **Genetically encoded chemical tools for studying membrane proteins**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

17:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Bibliothek, Aufzug A5, 3. OG, Flur 11, R 1 | **I. Koch** | Aachen | **Kognitive Kontrolle: Aufmerksamkeit und Handlungssteuerung**

BASEL

Mittwoch, 21. November 2018

11:45 Uhr | Seminar | Unispital, Klinikum 2, Petersgraben 4, 2. OG, DIM-Konferenzraum | **F. Waldron-Lynch** | Basel | **Developing new immune therapies to treat type 1 diabetes**

16:00 Uhr | Seminar | ZLF, Hebelstr. 30, 2. OG, SR | **J. Rossen** | Groningen | **Personalised diagnostic tools to improve infection control of multi-drug resistant microorganisms**

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **G. P. Camenisch** | Basel | **Assessing class-dependent drug development risk using a novel compound categorization approach**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ schicken. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Webseite 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

Freitag, 23. November 2018

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, HS 103 | **B. Becher** | Zürich | **The T cell/phagocyte interface in inflammation**

Dienstag, 27. November 2018

18:15 Uhr | Vortrag | Alte Universität, Rheinsprung 9, HS-101 | **U. Storz** | **CRISPR/Cas9 – Patentrecht und Ethik im Spannungsfeld**

Donnerstag, 29. November 2018

14:00 Uhr | Seminar | FMI, Maulbeerstr. 66, R 530 | **C. L. Partch** | Santa Cruz | **From morning larks to night owls: Biochemical insights into differences in human circadian timing**

16:00 Uhr | Seminar | Unispital, Hebelstr. 10, HS 6 | **A. Kälin & O. Civico** | Lugano | **Hautbiopsien bei M. Parkinson**

17:15 Uhr | Seminar | FMI, Maulbeerstr. 66, R 530 | **M. Hentze** | Heidelberg | **Hidden treasures of the RNA world**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

12:30 Uhr | Seminar | Unispital, Klinikum 2, Petersgraben 4, 2. OG, DIM-Konferenzraum | **R. Regazzi** | Basel | **Role of microRNAs and exosomes in diabetes**

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **S. Panke** | Zürich | **Synthetic biology – What is this, and what will it be?**

Donnerstag, 6. Dezember 2018

13:15 Uhr | Seminar | Unispital, Klinikum 2, Petersgraben 4, 2. OG, DIM-Konferenzraum | **E. Wilder-Smith** | Luzern | **Nerve ultrasound in the diagnosis of entrapment neuropathies**

18:30 Uhr | Vortrag | Naturhistorisches Museum, Augustinergasse 2, Aula | **A. Eckert** | Basel | **Die essenzielle Dynamik der Mitochondrien**

Mittwoch, 12. Dezember 2018

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **M. Török** | Allschwil | **Pre-clinical thyroid toxicity**

Donnerstag, 13. Dezember 2018

18:15 Uhr | Vortrag | Naturhistorisches Museum, Augustinergasse 2, Aula | **L. Wöckel** | **Neurobiologie psychischer Störungen in der Kindheit und Jugend**

Freitag, 14. Dezember 2018

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, HS 103 | **M. Reschke** | Basel | **Humanized mouse models for oncology drug discovery**

BERLIN

Dienstag, 20. November 2018

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **S. Gryzik** | Berlin | **Immunomodulation of T helper cell subsets in an autoimmune model**

Mittwoch, 21. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Walter-Nernst-Haus, Newtonstr. 14, HS 0'06 | **P. O'Connor** | Warwick | **The next dimension in mass spectrometry**

Freitag, 23. November 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | MPIIB, Charité-platz 1, SR 1+2 | **K. Ribbeck** | Boston | **BLSC – Finding a niche: Microbial colonization of host mucosal barriers**

Dienstag, 27. November 2018

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **C. Kressler** | Berlin | **Epigenetic editing converts naïve and memory CD4+ T cells into FOXP3 expressing (regulatory?) T cells**

Mittwoch, 12. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Klinik f. Psychiatrie & Psychotherapie, Charité-Campus, Hindenburgdamm 30, Eingang West | **M. Dannemann** | Leipzig | **Neanderthals sing the blues: What ancient DNA can tell us about the origin of modern traits and psychiatric disorders**

BERN

Montag, 19. November 2018

16:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pflanzenwissenschaften, Altenbergrain 21, HS | **L. Gallien** | Grenoble | **Invasion: long-term impacts and native species synchrony**

Donnerstag, 22. November 2018

12:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Anatomie, Bülhstr. 26, Ewald R. Weibel Auditorium A224 | **M. Messerli & D. Aaldijk** | **Adult teleost fish are capable to increase their gill organ volume after training**

Montag, 26. November 2018

16:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pflanzenwissenschaften, Altenbergrain 21, HS | **K. Heng** | Bern | **The search for life elsewhere is an image recognition problem**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

12:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pathologie, Murtenstr. 31, R H431 | **M. Bassani** | Lausanne | **Immunoepitomics – Antigen discovery for cancer immunotherapy**

Donnerstag, 6. Dezember 2018

12:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Anatomie, Bülhstr. 26, SR A263 | **I. Piragyte-Langa** | **A metabolic interplay coordinated by HLX regulates myeloid differentiation and AML through partly overlapping pathways**

Montag, 10. Dezember 2018

16:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pflanzenwissenschaften, Altenbergrain 21, HS | **A. Whibley** | Norwich | **The evolutionary genomics of colour pattern in *Antirrhinum* species**

Montag, 17. Dezember 2018

16:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pflanzenwissenschaften, Altenbergrain 21, HS | **J. S. Carrión** | Murcia | **Paleofloras, paleovegetation and human evolution**

BONN

Montag, 19. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 2 | **H. Ammer** | München | **Methods for determination of receptor/G protein coupling**

Freitag, 23. November 2018

12:15 Uhr | Kolloquium | IZMB, Nussallee 4, HS | **C. Jonak** | Wien | **Phosphorylation-mediated redox regulation and chromatin remodelling in response to stress**

Montag, 26. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 2 | **U. Stein** | Berlin | **Cancer metastasis biomarkers: Translating gene discovery into novel therapies**

Freitag, 30. November 2018

12:15 Uhr | Kolloquium | IZMB, Nussallee 4, HS | **D. Rentsch** | Bern | **Uptake and reallocation of organic N – The role of dipeptide transporters**

Montag, 3. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 2 | **M. Simons** | Göttingen | **Mechanisms of myelin biogenesis and repair in the CNS**

Montag, 10. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 2 | **A. Lamprecht** | Bonn | **Size does matter – Nanoscale delivery systems in anti-inflammatory therapy and cancer**

Freitag, 14. Dezember 2018

12:15 Uhr | Kolloquium | IZMB, Nussallee 4, HS | **M. Margis-Pinheiro** | Porto Alegre | **The rice ASR5 gene: A transcriptional factor regulating stress responses and developmental pathways**

BRAUNSCHWEIG**Donnerstag, 22. November 2018**

17:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Spielmannstr. 7, R 046 | **N. Frankenberg-Dinkel** | Kaiserslautern | **Pigment biosynthesis from bacteria goes viral**

Dienstag, 4. Dezember 2018

19:00 Uhr | Vortrag | Theologisches Zentrum, Alter Zeughof 2/3 | **L. Frese** | **Kann man Leben sammeln? Biologische Vielfalt und ihre Erhaltung in Lebenssammlungen | Teil 4: Die Arche Noah kann sinken. Pflanzengenetische Ressourcen am Ort ihres Werdens schützen!**

DRESDEN**Donnerstag, 29. November 2018**

11:00 Uhr | Seminar | MPI-CBG, Pfotenhauerstr. 108, Auditorium | **M. Barna** | Stanford | **Ribosome heterogeneity in translating the genetic code: From genes to organisms**

ERLANGEN**Dienstag, 20. November 2018**

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **D. Schuppan** | Mainz | **Nutrition and autoimmunity: Wheat, ATI and inflammation**

Dienstag, 27. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **C. Cursiefen** | Köln: | **Corneal lymphangiogenesis as model for transplant immunology and tumor metastasis**

Dienstag, 4. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **M. Zenke** | Aachen | **iPS cells for studying DC and leukemia**

FRANKFURT**26. November 2018**

16:00 Uhr | Seminar | MPI f. Hirnforschung, Campus Riedberg, Max-von-Laue-Str. 4, HS | **M. Barna** | Stanford | **Ribosome heterogeneity in translating the genetic code: From genes to organisms**

FREIBURG**Freitag, 23. November 2018**

10:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biologie I, Hauptstr. 1, HS Zoologie | **Y. Jaillais** | Lyon | **Role of anionic phospholipids in the definition of cellular territories and signaling in plants**

Mittwoch, 28. November 2018

16:15 Uhr | Seminar | ZBMZ, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, R 01 006 | **P. Schanda** | Grenoble | **Mechanisms of chaperone action from integrated structural biology techniques: Insight into mitochondrial TIM chaperones and Hsp60**

Donnerstag, 29. November 2018

13:00 Uhr | Seminar | MPI f. Immunbiologie & Epigenetik, Stübweg 51 | **J. A. Chao** | Basel | **Imaging the life and death of mRNAs in single cells**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

16:15 Uhr | Seminar | ZBMZ, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, R 01 006 | **A. Trifunovic** | Köln | **Proteolytic control of the respiratory chain**

Freitag, 7. Dezember 2018

14:15 Uhr | SFB 850 | Inst. f. Molekulare Medizin & Zellforschung, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, R 01 006 | **L. Akkari** | Amsterdam | **Dynamic changes in immune cells during glioblastoma treatment: Macrophages at play**

FRIBOURG**Dienstag, 4. Dezember 2018**

11:15 Uhr | Seminar | Biologie, Rue Albert-Gockel 3, Auditorium 0.110 PER04 | **M. Börries** | **Personalized medicine and molecular tumor board**

GÖTTINGEN**Montag, 19. November 2018**

17:15 Uhr | Vortrag | Deutsches Primatenzentrum, Kellnerweg 4, Neuer Hörsaal, | **P. Viswanathan** | New York | **A sense of number in neurons**

Dienstag, 20. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **A. Raschke** | Halle-Wittenberg | **Iron uptake – The Achilles' heel of the *Colletotrichum graminicola*-Maize interaction?**

Mittwoch, 21. November 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Nutzpflanzenwissenschaften, v-Siebold-Str. 8, HS L01 | **L. Weltje** | Göttingen | **An ecotoxicologist: Caught between science and regulation**

Mittwoch, 28. November 2018

13:30 Uhr | Seminar | MPIBPC, Am Faßberg 11, Administrationsgeb., GSR | **A. Klungland** | Oslo | **Nucleotide modifications and gene regulation in meiosis and early embryos**

Dienstag, 4. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **R. Brückner** | Kaiserslautern | **A surprising regulatory connection in *Streptococcus pneumoniae*: The response regulator CiaR and acetate kinase AckA**

Dienstag, 11. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **S. Erler** | Halle-Wittenberg | **Pathogen variance of a bacterial honey bee brood disease and host defence mechanisms**

Donnerstag, 13. Dezember 2018

13:00 Uhr | Seminar | MPIBPC, Am Faßberg 11, Turm 4, 2. OG, SR | **A. Akhtar** | Freiburg | **Epigenetic regulation by histone acetylation and long non-coding RNAs**

HALLE**Donnerstag, 6. Dezember 2018**

18:00 Uhr | Kolloquium | MLU, Inst. f. Physiologische Chemie, Hollystr. 1 | **P. Knaus** | Berlin | **Interplay of TGF β /BMP signalling and mechanotransduction in vascular diseases**

HAMBURG**Montag, 19. November 2018**

16:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Biochemie & Molekularbiolog., M.-Luther-König-Platz 6, HS D | **H. van der Putten** | Hamburg | **Major causes of childhood dementia**

Freitag, 30. November 2018

13:00 Uhr | Seminar | EMBL, Notkestraße 85/Geb. 25A, SR 48e | **L. V. Kordyukova** | Moskau | **Membrane proteins of enveloped viruses: MALDI-TOF MS to study fatty acylation of hemagglutinin and M1 matrix protein structure**

Montag, 10. Dezember 2018

16:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Biochemie & Molekularbiolog., M.-Luther-König-Platz 6, HS D | **A. O'Neill** | Leeds | **Target protection: an unusual mechanism of antibiotic resistance enters the limelight**

Montag, 17. Dezember 2018

16:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Biochemie & Molekularbiologie, M.-Luther-König-Platz 6, HS D | **M. Juetter** | Ithaca | **Macromolecular machines in action: single-molecule imaging of ribosome dynamics and drug ribosome interactions**

HANNOVER**Mittwoch, 21. November 2018**

17:00 Uhr | Kolloquium | MHH, Carl-Neuberg-Str. 1, Geb. J1, Ebene 01, HS N | **M. Lühr** | Stockholm | **Precision medicine with AI-supported software in oncology: Lessons learned from pancreatic cancer**

Donnerstag, 22. November 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | TIHO, Physiologisches Inst., Bischofsholer Damm 15, 2.OG, SR | **M. Schemann** | München | **Das zweite Gehirn: Perspektiven aus dem Darm**

Mittwoch, 28. November 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | MHH, Carl-Neuberg-Str. 1, Geb. J1, Ebene 01, HS N | **L. Nitschke** | Erlangen | **Siglecs: Inhibitory receptors on B cells and pDCs which prevent autoimmunity**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

16:15 Uhr | Seminar | TIHO, Inst. f. Pharmakologie, Toxikologie & Pharmazie, Bünteweg 17, EG, SR | **R.-P. Vonberg** | Hannover | **C. difficile – Eine Herausforderung für Hygiene und Therapie**

17:00 Uhr | Kolloquium | MHH, Carl-Neuberg-Str. 1, Geb. J1, Eb. 01, HS N | **U. Rauen** | Duisburg-Essen | **Cold-induced cell injury and mitochondrial alterations**

18:30 Uhr | Vortrag | TIHO, Bischofsholer Damm 15, Museumsgebäude, HR | **R. Keil** | Hannover | **Fledermäuse, eine faszinierende Tierart**

Dienstag, 11. Dezember 2018

16:15 Uhr | Seminar | TIHO, Bischofsholer Damm 15, Klinik f. Rinder, Richard-Götze-Haus | **K. Friehold** / **S. Ermel** | Hannover | **Postriminales Vorkommen von pflanzlichen Abbaustoffen aus Grassilagen mit unterschiedlichem Reineiweißgehalt nach enzymatischem Aufschluss *in vitro* / Vorkommen von pflanzlichen Abbaustoffen nach der Pansenfermentation von unterschiedlichen Grassilagen (*in vitro*)**



Kommt zum Science Slam!

20.11.2018: Frankfurt/M.

06.12.2018: Berlin

12.12.2018: Hamburg

19.12.2018: Köln

Mehr Infos unter www.scienceslam.de

HEIDELBERG

Montag, 19. November 2018

9:30 Uhr | Seminar | BZH, Im Neuenheimer Feld 328, EG, SR 25 | **V. Malhotra** | Barcelona | **Mucin secretion in health and diseases of the airways and colon**

11:15 Uhr | Seminar | BZH, COS, Im Neuenheimer Feld 360, HS 1 |

T. Arnesen | Bergen | **Protein N-terminal acetylation: Molecular machinery and biological impact**

17:15 Uhr | Seminar | Pathologisches Inst., Im Neuenheimer Feld 224, SR 1.004 | **K. Benenson** | Zürich | **Programming cells and viruses: From toy systems to new therapeutic approaches**

Mittwoch, 21. November 2018

17:00 Uhr | Vortrag | Inn. Med. V, Im Neuenheimer Feld 410, HS | **T. Luft, B. Höchsmann & J. Beimler** | Heidelberg | **Komplement-assoziierte Erkrankungen in Hämatologie und Nephrologie**

Donnerstag, 22. November 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **R. F. Busnadiego** | München | **Unraveling the structure of toxic protein aggregates *in situ***

Mittwoch, 28. November 2018

16:00 Uhr | Vortrag | Inn. Med. V, Im Neuenheimer Feld 410, HS | **G. Hatiboglu & C. Grüllich** | Heidelberg | **Prostatatakarzinom**

Donnerstag, 29. November 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **R. Zinsen** | Berlin | **Acquisition of neurogenic identities in the embryonic nervous system of the fruit fly embryo**

Montag, 3. Dezember 2018

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pathologie, Im Neuenheimer Feld 224, SR 1.004 | **D. Dauch** | Tübingen | **Exploiting LXalpha activation and altered lipid metabolism for cancer treatment**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

13:00 Uhr | SFB 1036 | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **V. Korolchuk** | Newcastle upon Tyne | **Lysosome as a hub of nutrient sensing**

16:30 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Human-genetik, Im Neuenheimer Feld 366, 4. OG, Konferenzraum R 413 |

N. Di Donato | Dresden | **Human actinopathies: ACTB and ACTG1-related disease spectrum**

INNSBRUCK

Mittwoch, 21. November 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Botanik, Sternwartestr. 15, HS A | **W. Weckwerth** | Wien | **Green Systems Biology – From multiomics and genome-scale metabolic reconstruction to stress signaling networks in plants and algae**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Botanik, Sternwartestr. 15, HS A | **A. Bjorkman** | Frankfurt | **Functional change in tundra plant communities over 30 years of climate warming**

KAISERSLAUTERN

Montag, 19. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Biologie, Geb. 42, HS 110 | **S. Baginsky** | Halle | **Proteomics offers new perspectives on chloroplast biogenesis and the function of posttranslational modifications**

Montag, 26. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Biologie, Geb. 42, HS 110 | **A. Smith** | Cambridge | **Developing synthetic genetic circuits in microalgae for biotechnology**

Montag, 3. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Biologie, Geb. 42, HS 110 | **U. Rothbauer** | Tübingen | **Nano- and Chromobodies: Small binders to connect biochemistry and cell biology**

KASSEL

22. November 2018

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, SR 3139 | **S. Lemke** | Heidelberg | **Dissecting the regulation of cell behavior in early fly development – A comparative approach**

Donnerstag, 13. Dezember 2018

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, SR 3139 | **R. Stanewsky** | Münster | **Synchronizing the *Drosophila* circadian clock to the daily changes of light and temperature**

KIEL

Mittwoch, 28. November 2018

17:15 Uhr | Vortrag | Karl-Lennert-Krebszentrum, Haus 50, Feldstr. 21, 3. OG, Konferenzraum | **C. Pilarsky** | Erlangen | **2015 gone: Why did we not succeed in pancreatic cancer?**

KÖLN

Mittwoch, 28. November 2018

12:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biologie des Alterns, Joseph-Stelzmann-Str. 9B, EG, HS | **T. Hoppe** | Cell responses to mitochondrial stress

15:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biochemie, Zulpicher Str. 47, R 170 | **B. Morgan** | Kaiserslautern | **Using novel tools to dissect cellular redox processes and understand their impact upon cellular physiology**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

14:00 Uhr | Seminar | CECAD, Geb. 69, Joseph-Stelzmann-Str. 26, HS | **M. Fanciulli** | Rom | **Che-1/AATF-induced transcriptionally active chromatin promotes cell growth in multiple myeloma**

Mittwoch, 12. Dezember 2018

15:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biochemie, Zulpicher Str. 47, R 170 | **R. Brock** | Nijmegen | **Targeted photodynamic therapy and oligonucleotide delivery in 3D cancer models**



Das Leben auf der Erde ist vor etwa 3,5 bis 4 Milliarden Jahren entstanden. Seitdem hat die Evolution eine schier unfassbare Vielfalt an Lebensformen hervorgebracht. Bis heute ist der Übergang von unbelebter Materie hin zur ersten „Zelle“ eines der größten Rätsel in den Naturwissenschaften. Viele Forscher gehen davon aus, dass die ersten Vorstufen zellulären Lebens aus einer Verkapselung selbstreplizierender Polymere in Kompartimenten hervorgingen. Mit welchen Experimenten Forscher versuchen, diese Vorgänge nachzubilden, erklärt Hannes Mutschler am 4. Dezember in München.

KONSTANZ

Donnerstag, 22. November 2018

12:15 Uhr | Vortrag | Biologie, M 629 | **A. Aichem** | Kreuzlingen | **An unexpected function of the ubiquitin-like modifier FAT10 in counteracting SUMOylation**

Donnerstag, 29. November 2018

12:15 Uhr | Vortrag | Biologie, M 629 | **C. G. Becker** | Edinburgh | **Successful spinal cord repair in zebrafish**

Donnerstag, 6. Dezember 2018

12:15 Uhr | Vortrag | Biologie, M 629 | **D. Funck** | Konstanz | **What Santa Claus didn't know about plants**

Donnerstag, 13. Dezember 2018

12:15 Uhr | Vortrag | Biologie, M 629 | **D. Legler** | Kreuzlingen | **How do cells migrate persistently despite receptor desensitization**

LANGEN

Montag, 19. November 2018

14:00 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-Inst., Paul-Ehrlich-Str. 51-59, HS | **Y. Kikuchi** | Kawasaki | **Recombinant bacterial endotoxin testing**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

14:15 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-Inst., Paul-Ehrlich-Str. 51-59, HS | **F. Osier** | Nairobi | **People versus Parasites – Towards a highly effective vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria**

LEIPZIG

Dienstag, 27. November 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biochemie, Brüderstr. 34, KHS | **M. Rosenbaum** | Jena | **Molecular engineering of mediated electron transfer for microbial electrocatalysis**

MAGDEBURG

Donnerstag, 22. November 2018

17:00 Uhr | SFB 854 | Campus Med. Fakultät, Haus 10, Kinderklinik, HS | G. Sollberger | Berlin | **Neutrophil biology from development to lysis**

MARBURG

Montag, 19. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Pharmazeutische Chemie, Marbacher Weg 6, KHS | P. Gmeiner | Erlangen-Nürnberg | **Structure-guided development of selective GPCR ligands**

Montag, 3. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Pharmazeutische Chemie, Marbacher Weg 6, KHS | H. Häberlein | Bonn | **St. John's wort in molecular drug research: Changes in plasma membrane lipid composition affect membrane fluidity and receptor status**18:15 Uhr | Kolloquium | Forschungszentrum Deutscher Sprachatlas, Pilgrimstein 16R, HS 001 | Z. Hafed & W. Reichardt | Tübingen | **Visual field representations of the primate superior colliculus**

Montag, 10. Dezember 2018

13:15 Uhr | SFB 987 | MPIterMic, Karl-von-Frisch-Str. 10, HS | S. Helaine / E.-A. Montserrat | Kinsington / Murcia | **Salmonella persists during infection / A new facet of vitamin B12: Gene regulation by a novel and widespread family of adenosylcobalamin-dependent photoreceptors in bacteria**18:15 Uhr | Kolloquium | Forschungszentrum Deutscher Sprachatlas, Pilgrimstein 16R, HS 001 | T. Deller | Frankfurt | **Synaptopodin and the spine apparatus – Organizers of synaptic plasticity**

Montag, 17. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Pharmazeutische Chemie, Marbacher Weg 6, KHS | S. Riniker | Zürich | **Rationalizing the passive membrane permeability of cyclin peptides**

MÜNCHEN

Mittwoch, 21. November 2018

17:00 Uhr | Seminar | Biocenter, R G00.031 | C. Osman | **Casting light on the genome of the cell's powerhouse: The distribution and inheritance of mitochondrial DNA**

Donnerstag, 22. November 2018

11:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | O. Hobert | New York | **How to build a nervous system: Lessons from a simple nematode**

Donnerstag, 22. November 2018

12:15 Uhr | Seminar | BMC, Martinsried, Großhaderner Str. 2, SR N01.017 | A. Scheffold | Kiel | **Antigen-specific shaping of tolerance, immunity and immune pathology in humans**17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | N. Mizuno | München | **Cell shape formation controlled by cytoskeleton**

Montag, 26. November 2018

18:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, R B00.019 | S. Arber | Basel | **Disentangling neuronal circuits for motor control**

Dienstag, 27. November 2018

18:15 Uhr | Vortrag | MDK Bayern, Haidenauplatz 1, Raum Nymphenburg | G. Antes, Freiburg | **Erkenntnisgewinn 2018 – Zwischen klinischen Studien und Big Data**

Donnerstag, 29. November 2018

11:00 Uhr | Seminar | BMC, Martinsried, Großhaderner Str. 2, SR N01.017 | A. Krebs | Heidelberg | **Understanding principles of transcription regulation at the resolution of single DNA molecules**17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | M. Bramkamp | München | **Chromosome organization in bacteria**17:15 Uhr | SFB 924 | WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | S. Rensing | Marburg | **The early evolution of land plants**

30. November 2018

12:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, R B00.019 | R. Sorek | Rehovot | **Beyond CRISPR: The immune system of bacteria**

Montag, 3. Dezember 2018

18:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, R B00.019 | R. Friedrich | Basel | **Connectivity and computations in olfaction**

Dienstag, 4. Dezember 2018

9:30 Uhr | Seminar | BMC, Martinsried, Großhaderner Str. 2, KHS N02.040 | D. Reinberg | New York | **Epigenetics: One genome, multiple phenotypes**17:15 Uhr | Kolloquium | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, KHS, B01.019 | A. Persat | Lausanne | **Mechanosensing with type IV pili in *Pseudomonas aeruginosa***19:00 Uhr | Vortrag | MPI, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | H. Mutschler | München | **Wie alles begann: Können Wissenschaftler den Ursprung des Lebens im Labor nachstellen?**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

17:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, R G00.031 | I. Solovei | München | **Viewing nuclear architecture through the eyes of nocturnal mammals**

Donnerstag, 6. Dezember 2018

11:00 Uhr | SFB 1064 | BMC, Martinsried, Großhaderner Str. 2, SR N02.017 | R. Teperino | München | **Models and modes of epigenetic inheritance in mammals**

Mit lichtgesteuerten Photorezeptoren kann man viele zelluläre Prozesse sehr präzise und am gewünschten Ort eines Organismus optogenetisch kontrollieren. Häufig werden hierzu genetisch veränderte Varianten der Blaulicht-sensitiven LOV (*Light-Oxygen-Voltage*)-Photorezeptor-Familie eingesetzt, die Nukleinsäure-basierte Vorgänge, etwa Transkription, Translation und die Aktivität von Endonukleasen, steuern. Wie man die LOV-Photorezeptoren für optogenetische Zwecke weiter optimieren kann, erläutert Andreas Möglich am 20. November in Münster.

11:00 Uhr | Seminar | MPI f. Neurobiologie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, R NQ 105 | F. Theunissen | Berkeley | **Neural computations underlying categorical responses for particular call types in the avian auditory cortex**17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | W. Zachariae | München | **Meiosis**
17:15 Uhr | SFB 924 | WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | T. Laux | Freiburg | **Making a stem cell – Surprises from big data**

Dienstag, 11. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, HS 1, B01.019 | M. Bott | Jülich | **Ribosome numbers at different growth rates – Evidence for a biphasic relationship in the Gram-positive model organism *Corynebacterium glutamicum***

Donnerstag, 13. Dezember 2018

16:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, KHS | M. Peter | Zürich | **Ubiquitin-dependent regulation of the cell cycle**17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., KHS | W. Denk | München | **Wires in the brain: How to image and reconstruct the circuits of thought**

MÜNSTER

Dienstag, 20. November 2018

17:15 Uhr | SFB 858 | Chemische Inst., Wilhelm-Klemm-Str. 6, Hörsaalgeb., HS 01 | A. Möglich | Bayreuth | **Controlling nucleic acids by light**

Donnerstag, 22. November 2018

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Eb. 05 Ost, Konferenzr. 403 | C. Strassert | **Tailored photofunctional coordination compounds against bacteria and biofilms**

Donnerstag, 29. November 2018

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | T. Saha | **Lipid-induced changes in curvature-dependent signaling at cellular membranes**

Donnerstag, 6. Dezember 2018

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | R. L. Dantas | **Investigating molecular and cellular mechanisms underlying chronic and acute inflammation**

Donnerstag, 13. Dezember 2018

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | A. C. M. Cavacao | **Laminin332- α 3 β 1 Integrin interplay impacts on stromal fibroblast differentiation**

PLÖN

Dienstag, 4. Dezember 2018

19:00 Uhr | Vortrag | MPI f. Evolutionsbiologie, August-Thienemann-Str. 2, HS | H. Schulenburg | Kiel | **Mit Darwin gegen die Antibiotikakrise**

POTSDAM

Mittwoch, 28. November 2018

13:00 Uhr | Kolloquium | DIfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116 | C. Postic | Paris | **The transcription factor ChREBP: From glucose sensing to non alcoholic fatty liver disease**14:00 Uhr | Seminar | MPI MP, Golm, Am Mühlenberg 1, Hauptgebäude, SR | A. Schnittger, Hamburg | **The cell biology of genetics**

REGENSBURG

Dienstag, 20. November 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Biologie, H 53 | M. C. Wahl | Berlin | **Molecular mechanism of an all-purpose transcription antitermination protein**

Dienstag, 4. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Biologie, H 53 | A. Hüttenhofer | Innsbruck | **NCRNAs as regulators in splicing and protein synthesis**

Donnerstag, 6. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Biologie, H 53 | Y. Okada | Tokio | **Nutritional bias underlying the variation of social traits**

Dienstag, 11. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Biologie, H 53 | S. Falk | München | **Structural and functional insights into the nuclear RNA exosome**

SAARBRÜCKEN

Donnerstag, 22. November 2018

16:30 Uhr | Vortrag | HZI, Bldg E8.1, EG, SR | B. Ernst | Basel | **Carbohydrate-lectin interactions – What makes them unique?**

SIEBELDINGEN

Dienstag, 11. Dezember 2018

16:30 Uhr | Kolloquium | JKI, Inst. f. Rebenzüchtung Geilweilerhof, Vortragsgeb. | P.-F. Mestre-Artigues | Colmar | **Molecular analysis of the interaction between grapevine and *Plasmopara viticola* for the creation of downy mildew resistant varieties**

STUTTGART

Dienstag, 11. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biomaterialien und biomolekulare Systeme, Pfaffenwaldring 57, HS 57.06 | B. Krenz | Braunschweig | **Analyzing plant stress granules in response to plant viruses**

TÜBINGEN

Montag, 19. November 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | S. Muench | Leeds | **The shifting landscape of structure based drug design through developments in cryo electron microscopy**

Montag, 26. November 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | B. Westermann | Bayreuth | **Mitochondrial dynamics and inheritance in yeast**

Dienstag, 20. November 2018

9:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, 2. OG, SR 3 / 7.06 | N. Walther | Heidelberg | **A quantitative map of condensins on human mitotic chromatids suggests a three-step hierarchical loop model for mitotic chromosome compaction**11:00 Uhr | Seminar | IMP, Campus-Bio-center 1, HS | R. Jessberger | Dresden | **Chromosome architecture, telomere integrity and aneuploidy – Roles of cohesin complexes and associated proteins in spermatocytes and oocytes**

Die Cyclin-abhängige Kinase A1 ist eine der Triebfedern für das Durchlaufen der Meiose in *Arabidopsis*. Viele ihrer potenziellen Ziele sind Regulatoren, die das Verhalten der Chromosomen während der Meiose steuern. Die hierbei ablaufenden Veränderungen der Chromosomen kann man mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung mit *Live-Cell-Imaging*-Systemen verfolgen. Wie sich mit diesen die dynamischen Prozesse bei der Meiose quantifizieren lassen, erklärt Arp Schnittger am 28. November in Potsdam.

Montag, 3. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | H. Bode | Frankfurt | **NRPS-engineering for the production of non-natural peptides**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Neurologische Klinik, Hoppe-Seyler-Str. 3, CRONA, SR 420-4-221 | N. Basak | Istanbul | **The molecular basis of ALS and other neurodegenerative diseases in Turkey**

Montag, 10. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | G. Mayer | Bonn | **The virtue of aptamers in research and development**

Montag, 17. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | J. Riemer | Köln | **Cytosolic regulation of mitochondrial biogenesis**

WIEN

Montag, 19. November 2018

14:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | W. Baumeister | **Structural biology *in situ*: The promise and challenges of cryo-electron tomography**17:00 Uhr | Seminar | Vetmeduni, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | M. Przeworski | New York | **Some causes and some consequences of recombination rate variation among vertebrates**

Donnerstag, 22. November 2018

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | B. Amati | **Transcriptional programs and therapeutic targets in MYC-driven tumors**

Freitag, 23. November 2018

11:30 Uhr | Seminar | GMI, Dr. Bohr-Gasse 3, Orange SR | H. Thordal-Christensen | Kopenhagen | **Plant membrane trafficking in response to attack by powdery mildew fungi**16:00 Uhr | Seminar | Biocenter, HS M.01.490 | A. Huang | **Role of posttranslational modifications in the biology of the centromeric histone variant CENP-A in *Drosophila melanogaster***

Dienstag, 27. November 2018

17:00 Uhr | Seminar | Vetmeduni, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | S. Wright | Toronto | **Y degenerate? Evolutionary genomics of plant sex chromosomes**

Dienstag, 4. Dezember 2018

17:00 Uhr | Seminar | Vetmeduni, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | J. Ayroles | Princeton | **From individual variation to the genetic basis of environmental sensitivity**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

12:15 Uhr | Vortrag | Vetmeduni, Veterinärplatz 1, Geb. HA, 1. OG, HS M | G. Grass | München | **SNPing, FiSHing and Phage-ing for *Bacillus anthracis***

Donnerstag, 6. Dezember 2018

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | D. Moazed | Boston | **The molecular basis of epigenetic inheritance in eukaryotes**

Freitag, 7. Dezember 2018

16:00 Uhr | Seminar | Biocenter, HS M.01.490 | V. Petzer | **Non-transferin-bound iron in hematopoietic stem cell transplanted patients promotes *Aspergillus fumigatus* outgrowth**

Dienstag, 11. Dezember 2018

17:00 Uhr | Seminar | Vetmeduni, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | R. Zimmermann | Wien | **Genomic organization of basal metazoans**

Freitag, 14. Dezember 2018

16:00 Uhr | Seminar | Biocenter, HS M.01.490 | J. Goster | **Biochemical toxicology: More than just simple substance testing**

WÜRZBURG

Montag, 19. November 2018

12:30 Uhr | Kolloquium | Biozentrum, Am Hubland, HS A101 | R. Castillo Cajas | **Evolution and diversity of cuticular hydrocarbon profiles of cuckoo wasps**16:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Virologie und Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Geb. E5, HS | P. Vantorout | London | **New insights into how butyrophilin(-like) proteins shape gammadelta T cell repertoires**

Dienstag, 20. November 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IMB, Josef-Schneider Str. 2, Geb. D15, R 01.002-004 | G. Hansson | Göteborg | **The MUC2 mucin and the inner mucus layer as an innate immune mechanism that inhibits inflammation and ulcerative colitis – Similarities to chronic lung diseases**

Dienstag, 27. November 2018

17:00 Uhr | Seminar | HIRI, Josef-Schneider Str. 2, Geb. D15, R 01.002-004 | B. Wiedenheft | Bozeman | **Evolutionary outcomes of CRISPR-anti-CRISPR conflict**

Mittwoch, 28. November 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Biozentrum, Am Hubland, HS A101 | **M. Peter** | Zürich | **Ubiquitin-dependent regulation of cell division**

Montag, 3. Dezember 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Virologie und Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Geb. E5, HS | **O. Kuzai** | Würzburg | **From immune recognition of fungal pathogens towards personalized medicine**

Dienstag, 4. Dezember 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IMIB, Josef-Schneider Str. 2, Geb. D15, R 01.002-004 | **P. Redder** | Toulouse | **RNA decay in *Staphylococcus*: Global scale and molecular detail**

Montag, 10. Dezember 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Virologie und Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Geb. E5, HS | **A. Grundhoff** | Hamburg | **Herpesvirus latency establishment: Who is driving the formation of repressive chromatin states?**

Dienstag, 11. Dezember 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mol. Infektionsbiologie, J.-Schneider-Str. 2, R 01.002-004 | **T. Cooper** | Houston | **Investigation of myotonic dystrophy revealed a network of developmentally regulated alternative splicing, the disruption of which causes disease features**

Mittwoch, 12. Dezember 2018

13:15 Uhr | Kolloquium | Biozentrum, Am Hubland, HS A101 | **F. Baur** | **Establishment of a 3D tumor model and targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer**

Montag, 17. Dezember 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Virologie und Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Geb. E5, HS | **S. Stutte** | München | **Type-1-interferon suppresses appetite, induces malnutrition and alters immune cell composition by interfering with the endocrine system**

ZÜRICH**Montag, 19. November 2018**

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | **M. Hauri-Hohl** | Zürich | **Immune reconstitution in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients**

17:00 Uhr | Vortrag | Uni Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G-201 | **C. Baroux** | **Dynamics of chromatin organization: a blueprint for cellular plasticity?**

17:30 Uhr | Seminar | Klinik f. Neuroradiologie, SR NORD 1C307 | **M. Berlinger** | Urbino | **Advanced neuroimaging in aging**

Dienstag, 20. November 2018

12:00 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y23 K52 | **G. Haddad** | **Proregenerative role of long non-coding RNA H19 in ischemic acute kidney injury**

12:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Evolutionsbiologie & Umweltwissenschaften, Winterthurerstr. 190, HS, Y03-G-85 | **A. Narwani** | **Metabolic responses to resource limitation and competition over evolutionary time: Consequences for community assembly**

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Y-17-H-05 | **M. Schmelz** | Heidelberg | **Neurobiology of itch – A human perspective**

Mittwoch, 21. November 2018

12:00 Uhr | Seminar | Uniklinik Balgrist, Forchstr. 340, OK B61 | **F. Just & Y. Zimmermann** | **How to increase effectiveness and efficiency with ARMin**

18:00 Uhr | Seminar | Klinik f. Neuro-radiologie, SR NORD 1 C307 | **C. Ruff** | Zürich | **Recent advancements in combined neuroimaging (fMRI) and neurostimulation (tDCS/TMS) in clinical populations**

Freitag, 23. November 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel Campus, R Y35 F51 | **P. Berens** | Tübingen | **Cell-type specific dendritic processing in retinal ganglion cells**

16:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- & Mikrobielle Biologie, Zollikerstr. 107, GHS | **Ü. Seren** | Wien | **The “genotype-to-phenotypes” map**

Montag, 26. November 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | **M. Donath** | Basel | **Inflammation in type 2 diabetes: From physiology to therapy**

Dienstag, 27. November 2018

12:00 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y23 K52 | **C. Scholz** | **Non-canonical O₂-dependent signaling**

12:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Evolutionsbiologie & Umweltwissenschaften, Winterthurerstr. 190, HS, Y03-G-85 | **M. Pontz** | **Local adaptation and divergence with gene flow: The role of epistasis**

12:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Molekulare Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS, Y03-G-95 | **R. Kümmerli** | Zürich | **Cooperation, competition and virulence evolution in pathogenic bacteria**

Mittwoch, 28. November 2018

12:00 Uhr | Seminar | Uniklinik Balgrist, Forchstr. 340, Auditorium | **C. Meyer** | **Characterizing gait deficits of patients with a chronic incomplete spinal cord injury**

17:00 Uhr | Seminar | Anatomisches Inst., Irchel, Winterthurerstr. 190, Geb. 23, G, R 4 | **S. Pantelyushin** | Zürich | **Multiparametric FACS analysis of canine immune status for tumour immunotherapy**

Freitag, 30. November 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel Campus, R Y35 F51 | **N. Da Costa** | Seattle | **A fine structure analysis of inhibitory cell types in mouse V1**

16:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- & Mikrobielle Biologie, Zollikerstr. 107, GHS | **P. Viollier** | Genf | **Cell cycle control of bacterial cell surface structures**

Montag, 3. Dezember 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | **R. Müller** | Zürich | **Bone tissue engineering – Towards personalized human organoids**

Dienstag, 4. Dezember 2018

10:30 Uhr | Seminar | Pflanzen- & Mikrobielle Biologie, Zollikerstr. 107, KHS | **A. P. Mähönen** | Helsinki | **Organising vascular cambium activity during lateral growth**

12:00 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y23 K52 | **S. Stein** | **Regulation of atherogenesis by transcriptional corepressor complexes**

12:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Evolutionsbiologie & Umweltwissenschaften, Winterthurerstr. 190, HS, Y03-G-85 | **S. De Esteban Trivigno** | Barcelona | **Evolution of the lower jaw of armadillos: Shape, diet and biomechanics**

12:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Molekulare Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS, Y03-G-95 | **G. Schrott** | Zürich | **Non-coding RNA based mechanisms in neuronal synapse development and plasticity**

17:15 Uhr | Seminar | ETH, Gloriastr. 35, ETZ E6 | **P. Arosio** | Zürich | **Molecular mechanisms of protein self-assembly associated to neurodegenerative disorders**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

12:00 Uhr | Seminar | Uniklinik Balgrist, Forchstr. 340, Auditorium | **A. Sartori** | **Neural control of urinary tract function in rats**

Mittwoch, 5. Dezember 2018

17:00 Uhr | Seminar | Anatomisches Inst., Irchel, Winterthurerstr. 190, Geb. 23, G, R 4 | **S. Ghazi / K. Huynh** | Zürich | **New insights into coupling of transport and metabolism in proton pumping cells / The role of peripheral glia in human skin conditions**

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Y-17-H-05 | **K. A. Nave** | Göttingen | **Powering axons: Novel functions of oligodendrocytes in axonal energy metabolism**

18:15 Uhr | Vortrag | Paläontologisches Museum, Karl Schmid-Str. 4, R K02 E-72-a/b | **J. Head** | Cambridge | **Of rocks and Hox: Integrating morphology and phylogeny to model the evolution of regulatory gene function**

Freitag, 7. Dezember 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel Campus, R Y35 F51 | **J. Read** | Newcastle | **Stereoscopic 3D vision in an insect**

Montag, 10. Dezember 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, R Kü.C1 | **M. Stocker** | Luzern | **Procalcitonin and neonatal sepsis: Opportunities and challenges**

18:15 Uhr | Vortrag | Uni, Rämistr. 71, Hauptgeb., R KOL-F-118 | **M. E. Fortier & R. Millière** | **A comparative look at the neural mechanisms of serotonergic and anticholinergic hallucinogens: From molecular to cognitive levels**

Dienstag, 11. Dezember 2018

12:00 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y23 K52 | **P. I. Silva** | **Role of pH receptors in the kidney**

Mittwoch, 12. Dezember 2018

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Y-17-H-05 | **J. Siemens** | Heidelberg | **Modulation of nociceptive signalling – about GABA and other metabolites**

Freitag, 14. Dezember 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel Campus, R Y35 F51 | **M. Carandini** | London | **From vision to navigation: A journey across mouse cortex**

16:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- & Mikrobielle Biologie, Zollikerstr. 107, GHS | **A. Brakhage** | Jena | **Communication between bacteria and fungi**

Montag, 17. Dezember 2018

17:00 Uhr | Vortrag | Uni Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G-201 | **M. Samardzija** | **An inside look into the retina: Cone mosaic patterns in health and disease**

Stellenanzeigen



**FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA**

Die Friedrich-Schiller-Universität Jena ist eine klar konturierte klassische Universität mit über 18.000 Studierenden. Sie gehört zu den traditionsreichsten ältesten Universitäten Deutschlands. Am Institut für Ernährungswissenschaften (Nachwuchsgruppe Nutritional Concepts) der Friedrich-Schiller-Universität Jena ist zum **nächstmöglichen Zeitpunkt** eine Stelle als

Wissenschaftliche/-r Mitarbeiter/-in

mit der Möglichkeit zur wissenschaftlichen Qualifikation (Promotion) zu besetzen.

Am Institut für Ernährungswissenschaften werden im Rahmen des vom BMBF geförderten Kompetenzclusters für Ernährung und kardiovaskuläre Gesundheit (nutriCARD) die Zusammenhänge zwischen Nährstoffen und kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. nutriCARD ist ein interdisziplinäres Verbundprojekt der Universitäten Halle, Jena und Leipzig, und eines von vier nationalen Kompetenzzentren der Ernährungsforschung.

Als Teil unseres interdisziplinären Teams sind Sie maßgeblich an der Vorbereitung und Durchführung einer Humaninterventionsstudie zur Modulation kardiometabolischer Risikofaktoren beteiligt, in der das Potenzial einer Ernährungsintervention zur Prävention und Therapieunterstützung von verschiedenen kardiometabolischen Erkrankungen untersucht werden soll.

Schwerpunktaufgaben:

- Mitarbeit bei der Planung, Vorbereitung und Durchführung der Humaninterventionsstudie zur Modulation kardiometabolischer Risikofaktoren
 - Erarbeitung von Tagesmenüplänen nach definierten Vorgaben
 - Unterstützung bei der Ausarbeitung des Studienprotokolls und des Ethikantrages
 - Rekrutierung der Probanden
 - Betreuung der Probanden über den Studienzeitraum
 - Präanalytik der Humanproben (Vollblut, Serum, Plasma, 24h Urin, Fäzes)
 - statistische Datenauswertung
 - Publikation und Präsentation der Ergebnisse
- Teilnahme an wissenschaftlichen Tagungen und öffentlichkeitsrelevanten Veranstaltungen

Qualifikationsanforderungen:

- Hochschulabschluss (Diplom/Master) in Ernährungswissenschaften, Biochemie, Biologie, oder verwandten Fächern
- Gute Vorkenntnisse im Bereich der Ernährungsphysiologie und Humanernährung (in Theorie und Praxis)
- Gute Englischkenntnisse (in Wort und Schrift) sowie sicherer Umgang mit Microsoft-Office-Anwendungen
- Bereitschaft zur Aufarbeitung von humanen Proben (Vollblut, Serum, Plasma, Urin, Fäzes) im Rahmen der Analytik der Studienparameter
- Bereitschaft und Interesse an interdisziplinären Zusammenarbeiten und eigener wissenschaftlicher Arbeit

Wir bieten:

- Ein inspirierendes akademisches Umfeld und Möglichkeiten zur kreativen Entfaltung und Gestaltung eines innovativen Forschungsprojektes
 - Mitarbeit in einem internationalen und interdisziplinären Team
 - Attraktive Nebenleistungen, z. B. vermögenswirksame Leistungen, Job-Ticket (Vergünstigungen für öffentliche Verkehrsmittel), betriebliche Altersvorsorge (VBL)
 - Eine universitäre Gesundheitsförderung und ein familienfreundliches Arbeitsumfeld
- Daneben wird von dem/der Bewerber/-in erwartet, dass er/sie an einem wissenschaftlichen Weiterqualifizierungsprojekt, z. B. einer Promotion, arbeitet. Die Teilnahme am nutriCARD-Graduiertenprogramm "Graduate School of Molecular and Biomedical Nutrition" bietet die Möglichkeit zum Ausbau fachlicher und überfachlicher Kompetenzen.

Die Stelle ist zunächst befristet bis zum 31.08.2021; eine Verlängerung ist möglich. Es handelt sich um eine halbe Stelle (50 %). Die Vergütung richtet sich nach den Bestimmungen des Tarifvertrages für den öffentlichen Dienst der Länder (TV-L) entsprechend den persönlichen Voraussetzungen bis zur Entgeltgruppe 13.

Schwerbehinderte Menschen werden bei gleicher Eignung, Befähigung und fachlicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt.

Bewerber/-innen schicken ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen **unter Angabe der Registriernummer 246/2018** vorzugsweise per E-Mail in einer PDF-Datei zusammengefasst bis zum **15.12.2018** an:

Dr. Christine Dawczynski
Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburger Str. 29, 07743 Jena
E-Mail: christine.dawczynski@uni-jena.de
Tel.: 03641-949656, Fax: 03641-949712

Wir bitten darum, Ihre Unterlagen nur als Kopien einzureichen, da diese nach Abschluss des Bewerbungsverfahrens ordnungsgemäß vernichtet werden. Bitte beachten Sie auch unsere Bewerberhinweise unter: www.uni-jena.de/stellenmarkt_hinweis.html. Bitte beachten Sie zudem die Informationen zur Erhebung personenbezogener Daten unter: www.uni-jena.de/Universität/Stellenmarkt/Datenschutzhinweis



**University of
Zurich** ^{UZH}

ETH zürich

International Ph.D. Programs in the Life Sciences

What is the Life Science Zurich Graduate School? The Life Science Zurich Graduate School consists of several highly competitive PhD programs. We are run jointly by the ETH Zurich and the University of Zurich. Our programs offer research and education opportunities in a stimulating international environment for ambitious students who wish to work towards a PhD degree. If you are accepted to our school you will perform your research project in one of the participating research groups according to your scientific interest. Throughout the curriculum we offer advanced teaching and training courses. The program language is English. PhD studies usually last 4 years.

Education: You must hold or anticipate receiving a Master's degree or equivalent from a university in a relevant field before starting the PhD program. If you are accepted for the program you will have to register with either the University of Zurich or ETH Zurich, depending on the affiliation of the research group you are joining.

How do I finance my PhD? All research groups within the Life Science Zurich Graduate School provide financial support in accordance with the PhD student salary set by the Swiss National Science Foundation (at present CHF 47'040.- in the 1st year; 48'540.- in the 2nd year; 50'040.- in the 3rd and 4th year).

How is the research environment? Our aim is to attract to Zurich the most promising young scientists from across the world. We offer you a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform cutting-edge research. As a PhD student you are part of a vivid scientific and social community and get the opportunity to work with the leading scientists in your field of interest. With around 400 research groups and more than 1200 PhD students, the Life Science Zurich Graduate School is one of the largest graduate schools in Europe.

How can I apply? Our web pages provide detailed information for submission of application. Please refer to the guidelines as we only take into consideration applications received in the required format: <http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html>

Our application deadlines are 1 December and 1 July.

Contact details:

Dr. Susanna Bachmann
Life Science Zurich Graduate School
University of Zurich & ETH Zurich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zurich
Switzerland
Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)
www.lifescience-graduateschool.uzh.ch



Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.lasso?typeus=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)



FRIEDRICH-SCHILLER- UNIVERSITÄT JENA

The Department of Nutritional Biochemistry and Physiology at the Institute of Nutritional Sciences - Friedrich Schiller University Jena offers a

PhD position (m/f)

The Friedrich Schiller University Jena is the largest higher education institution and the only comprehensive university in the German state of Thuringia with more than 18,000 students. It is a traditional and one of the oldest universities in Germany. The research project is part of the BMBF-funded Competence Cluster for Nutrition and Cardiovascular Health (nutriCARD), an interdisciplinary initiative of the universities Halle, Jena and Leipzig. nutriCARD aims to better understand the complex role of nutrients in cardiovascular diseases and to improve cardiovascular health.

As part of our multidisciplinary team the successful candidate will plan and conduct meta-analyses and systematic reviews to clarify the contribution of nutrients (e.g. energy, fats, salt and sugars) or dietary patterns on obesity, cardiovascular risk, cardiometabolic disease, including dyslipidemia, diabetes mellitus type 2 and/or incidence of cardiovascular disease.

Your main tasks:

- Systematic review of the existing literature
- Design and conduct meta-analysis
- Publication and presentation of results
- Interpretation of results to develop nutritional concepts for the transfer into selected target groups
- Engagement in conferences, public events and teaching

Your profile:

- An outstanding university degree (Master or equivalent) in nutritional sciences, biology, biochemistry or similar, e.g. (bio-) statistics
- Experience with statistical software such as R, SAS, or STATA
- Interest in nutrition and nutritional physiology
- Excellent communication and social skills
- Fluency in written and oral English
- Advanced knowledge in Microsoft office
- High motivation and flexibility
- An integrative, team-minded and cooperative personality
- The ability to work independently on his/her own research project

We offer:

- An inspiring academic environment with the possibility for creative and independent research on an innovative research project
- Working in an international and interdisciplinary team within a research center that works on future topics of health research
- Scientific courses, conferences and summer schools, transferable skills training (writing, presenting, intellectual property), and personal development workshops and coaching within the nutriCARD Graduate School of Molecular and Biomedical Nutrition
- Attractive social benefits including capital-building payment schemes (Vermögenswirksame Leistungen), Job-Ticket (benefits for public transport), pension scheme (VBL)
- Workplace health promotion and family friendly working environment

The position is available immediately, initially till August 31, 2021 with the possibility of extension. The salary will be according to the German salary scale TV-L (PhD students 50 %, German TV-L E13). The Friedrich Schiller University Jena is an equal opportunities employer. Preference will be given to suitably qualified women or persons with disabilities, all other considerations being equal. Candidates fulfilling the selection criteria will be interviewed in person.

Please submit your complete application (cover letter; CV; certificates incl. grades; list of publications; 2 reference addresses) preferentially via E-Mail in a single PDF file by **December 15th, 2018** to:

Prof. Dr. Stefan Lorkowski
Institute of Nutritional Sciences, Friedrich Schiller University Jena
Dornburger Str. 25, 07743 Jena, Germany

Please direct your application **stating the reference number 244/2018** to the following E-Mail address: bce@uni-jena.de

Please submit copies of your documents only. According to German law the documents will be destroyed afterwards. Please also notify our application guidelines: www.uni-jena.de/stellenmarkt_hinweis.html. and the data protection declaration: www.uni-jena.de/Universitaet/Stellenmarkt/Datenschutzhinweis. If redelivery of the documents is desired a postpaid envelop is required.



UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Das Universitätsklinikum Freiburg ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung und eines der größten in Europa. Mehr als 11.000 Beschäftigte setzen sich rund um die Uhr für die Gesundheit und das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten ein.



Das Institut für Klinische Pathologie sucht im Rahmen einer Nachfolgeregelung zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine/n

Leitende/n MTLA

Das sehr leistungsstarke Institut bietet den Fachabteilungen unseres Klinikums sowie externen Partnern ein maximales Untersuchungsspektrum im Fachgebiet Pathologie einschließlich Immunhistochemie, Molekularpathologie, Zytologie und Elektronenmikroskopie.

Ihre Herausforderung:

- Sie sind verantwortlich für die Durchführung und Sicherstellung einer effizienten und sicheren Diagnostik sowie Mitarbeit bei den täglichen Aufgaben im Labor, die Bedienung und Wartung der Laborinfrastruktur, Unterstützung der Laborleitung bei der Labororganisation, Optimierung der Arbeitsprozesse sowie der Etablierung neuer Methoden und Prüfverfahren

Sie überzeugen durch:

- eine abgeschlossene Ausbildung als MTLA, umfassende Fachkenntnisse und Berufserfahrung im Bereich Pathologie; Bereitschaft, sich in übergeordnete organisatorische Themen sowie in Führungsaufgaben einzuarbeiten und entsprechend fortzubilden
- hohe Sozialkompetenz, Organisationstalent, teamorientiertes Handeln, wirtschaftliches Denken und Loyalität

Wir bieten Ihnen:

- einen attraktiven und modernen Arbeitsbereich im Rahmen einer abwechslungsreichen und verantwortungsvollen Tätigkeit mit guten beruflichen und persönlichen Entwicklungsmöglichkeiten
- Kinderkrippe und Kindertagesstätte für die „Kleinen“ unserer Mitarbeiter/innen

Bitte bewerben Sie sich bis zum 24.11.2018 mit den üblichen Unterlagen, gerne auch per E-Mail, unter folgender Adresse:

Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Klinische Pathologie
Prof. Dr. Martin Werner
Postfach 214, 79002 Freiburg
E-Mail: sonja.krebernik@uniklinik-freiburg.de

Nähere Informationen erteilt Ihnen gerne Frau Krebernik unter der Tel.-Nr.: 0761/270-80920 oder per E-Mail.

Allgemeiner Hinweis:

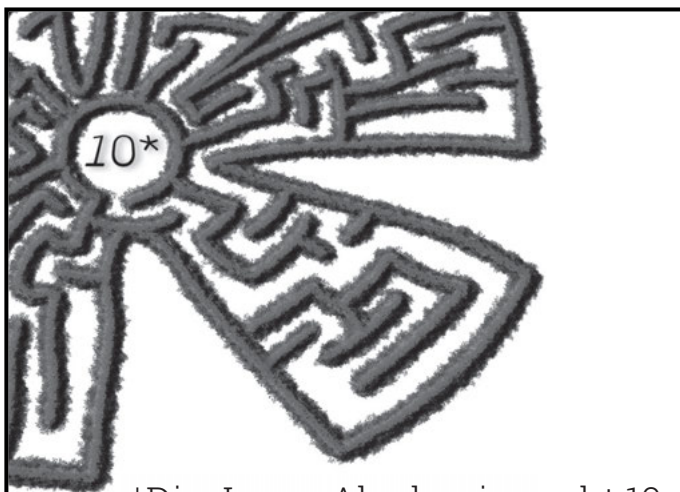
Die Vergütung erfolgt nach Tarif. Vollzeitstellen sind grundsätzlich teilbar, soweit dienstliche oder rechtliche Gründe nicht entgegenstehen. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung besonders berücksichtigt. Einstellungen erfolgen durch die Abteilung Personalbetreuung.

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 12-2018 (erscheint am 10.12.2018) **26.11.2018**

Ausgabe 1/2-2019 (erscheint am 7.2.2019) **23.1.2019**

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 an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



*Die Junge Akademie sucht 10

Im kommenden Jahr wählt die Junge Akademie wieder zehn neue Mitglieder. Wir suchen exzellente und engagierte junge WissenschaftlerInnen und KünstlerInnen mit Interesse an interdisziplinärer Arbeit an den Schnittstellen von Wissenschaft, Kunst, Gesellschaft und Politik.

Sie können sich bis zum 30. November 2018 bewerben.

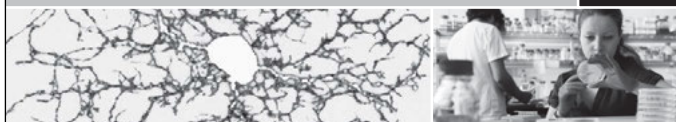
> zuwahl.diejungeakademie.de



Die Junge Akademie

FMI

Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research



INTERNATIONAL PhD PROGRAM

IN BASEL, SWITZERLAND

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on epigenetics, quantitative biology and neurobiology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

Application information:
www.fmi.ch/phd

Application deadline:
November 16, 2018

Next deadline:
May, 2019

- > Epigenetics
- > Neurobiology
- > Quantitative biology

www.fmi.ch

Affiliated with the University of Basel

Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

Freie Mitarbeiter gesucht



Sie sind Wissenschaftler? Sie möchten gerne schreiben?
Riechen Sie rein, in die Welt des Journalismus.

redaktion@laborjournal.de



Ausschreibung auf:

Stipendium der INI-Research gemeinnützigen GmbH
zur Vergabe an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler
im interdisziplinären Fachgebiet der
Neurobiologie und Immunologie

Weitere Informationen unter:

www.ini-research-ggmbh.de

INI-Research gGmbH Postanschrift: c/o Biozentrum Grindel Martin-Luther-King-Platz 3 20146 Hamburg



LEIBNIZ-INSTITUT
FÜR NUTZTIERBIOLOGIE



Im Institut für Genombiologie ist die Stelle eines/-r

Wissenschaftlers/-in im Rahmen eines Tenure-Track-Verfahrens (E 14 TV-L)

befristet für zunächst 4 Jahre zu besetzen. Bei Erfüllung der Tenure-Track-Kriterien ist die Entfristung vorgesehen.

Stellenausschreibungsnummer: 2018-26

Aufgabengebiet:

Im Team der Abteilung Genomphysiologie soll der/die erfolgreiche Bewerber/-in auf dem Gebiet der funktionalen Genomanalyse bei Nutztieren forschen. Schwerpunktforschungsthemen des Teams sind dabei vor allem die Grundlagen unterschiedlicher Tiergesundheit und der Zusammenhang zwischen Energiestoffwechsel und Immunantwort. Die Arbeiten umfassen ein breites Methodenspektrum, das vom (Epi)genom, Transkriptom, Zellkultur bis hin zu komplexen Tierphänotypen reicht. Die Abteilung ist international ausgewiesen und in weltweite Konsortien zur funktionalen Annotation der Nutztiergenome mit einem Schwerpunkt auf nicht-kodierende RNAs eingebettet. Das Aufgabengebiet umfasst neben der Laborleitung eigenständige Beiträge zur Weiterentwicklung des Forschungsprofils der Abteilung. Wir erwarten, dass für die Projekte Drittmittel eingeworben und die erzielten Ergebnisse in internationalen Journalen publiziert werden.

Ausführliche Informationen zur Stellenausschreibung und zum Bewerbungsverfahren finden Sie auf unserer Internetseite www.fbn-dummerstorf.de.

Nähere Auskünfte erteilt Frau Prof. Dr. Christa Kühn (kuehn@fbn-dummerstorf.de; Tel. 038208-68700).

Wir sind ein modernes, international ausgerichtetes Forschungsinstitut. Die Vereinbarkeit von Beruf und Familie ist eines unserer Anliegen. Die Erhöhung des Frauenanteils – insbesondere in Leitungsfunktionen – streben wir an. Frauen werden daher nachdrücklich zur Bewerbung aufgefordert. Schwerbehinderte Bewerber/-innen haben bei gleicher Eignung, Befähigung und fachlicher Qualifikation Vorrang bei der Einstellung. Internationale Bewerbungen sind willkommen. Berücksichtigt werden können nur Bewerber/-innen, deren Arbeitsverhältnis gem. § 2 WissZeitVG befristet werden kann.

Bewerbungs- und Reisekosten im Rahmen der Bewerbung können nicht erstattet werden. Mit dem Einreichen Ihrer Bewerbung willigen Sie in die Verarbeitung Ihrer betreffenden personenbezogenen Daten für den Zweck des Bewerbungsverfahrens ein.



Wir sind ein weltweit führendes Unternehmen im Bereich der Produktion rek. Proteine und verwandter Produkte für die Forschung im Life-Science Bereich. Seit 1988 entwickelt und produziert PeproTech qualitativ hochwertige Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren und andere Proteine. Antikörper, ELISA Kits und Medien für die Zellkultur ergänzen unser Portfolio. Unter der Marke BioGems bieten wir Small Molecules, sowie Antikörper für Flow Cytometry und in vivo Anwendungen an.

Für unser Unternehmen mit Sitz in Hamburg suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

Wissenschaftlichen Außendienstmitarbeiter (m/w) in Schwangerschaftsvertretung für Deutschland, in Voll- oder Teilzeit (befristet)

Ihre Aufgaben

Sie besuchen unsere Key Accounts, sowie bekannte und neue Kunden innerhalb Deutschlands, und repräsentieren unsere Firma auf Messen, Tagungen und Fachveranstaltungen. Sie knüpfen und pflegen Kontakte (CRM) mit dem Ziel langfristige, positive Kundenbeziehungen aufzubauen. Dabei beobachten und beurteilen Sie auch den Markt und die Produkte und Aktivitäten unserer Mitbewerber. Gelegentlich unterstützen Sie das Team am Standort Hamburg.

Ihr Profil

Sie haben eine naturwissenschaftliche Ausbildung oder ein entsprechendes Studium abgeschlossen, verfügen über Laborerfahrung und fundierte naturwissenschaftliche Kenntnisse, insbesondere über Proteine, Antikörper, Zellkultur und immunologische Methoden. Sie besitzen sehr gute Deutsch- und Englischkenntnisse in Wort und Schrift, und gehen routiniert mit MS-Office Anwendungen um. Sie sind kommunikativ, kontaktfreudig und können gut präsentieren. Sie haben ein sicheres Auftreten, und es fällt Ihnen leicht auf die Bedürfnisse anderer einzugehen. Sie bringen ein hohes Maß an Reisebereitschaft mit, sind gut organisiert und arbeiten gern eigenverantwortlich. Sie sind bereit entweder vom Büro in Hamburg aus zu arbeiten, oder von einem Homeoffice Arbeitsplatz in einer Metropolregion in Südostdeutschland, bevorzugt München. Haben Sie bereits Vertriebserfahrung ist das von Vorteil.

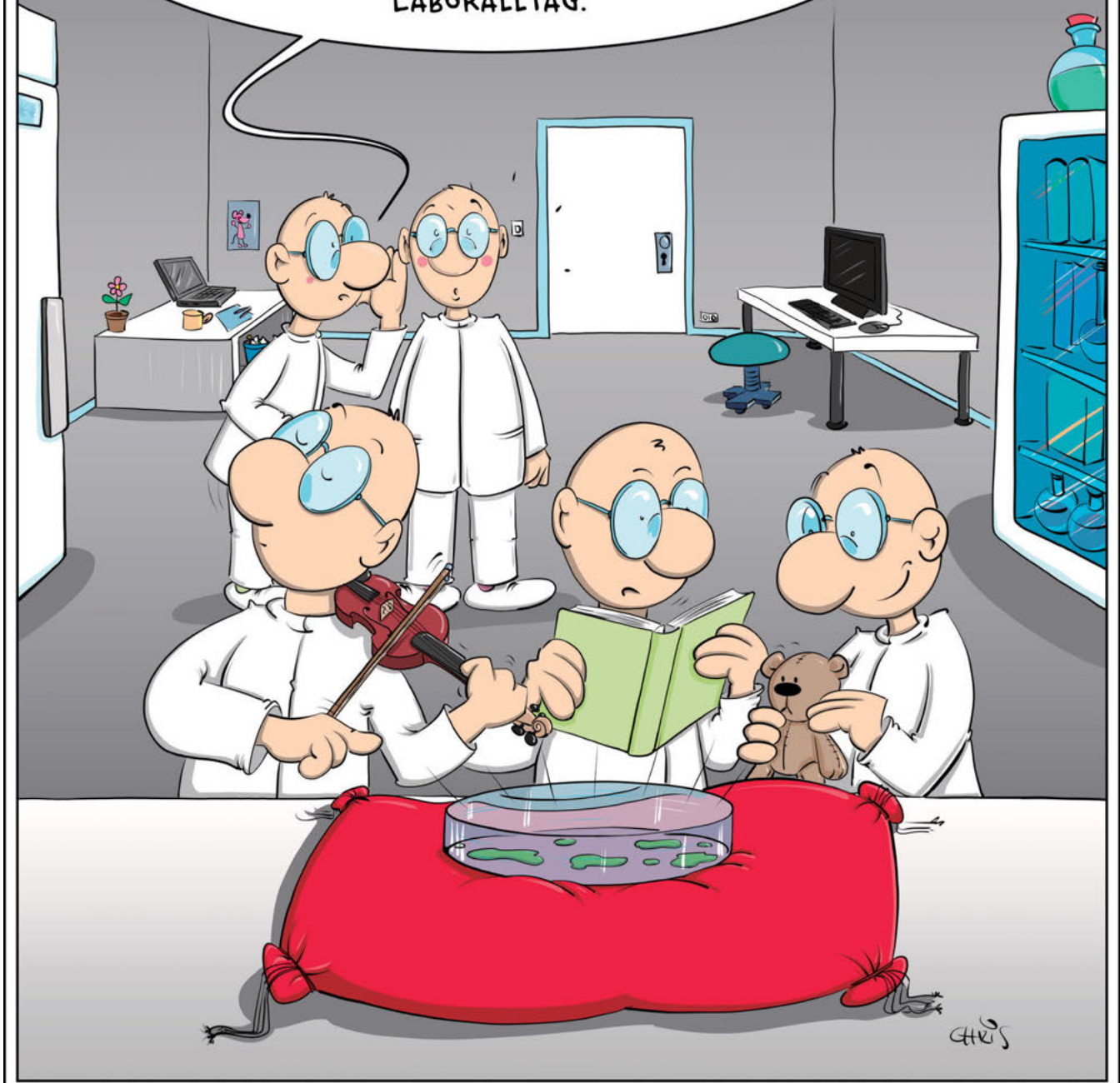
Unsere Leistungen

Wir bieten Ihnen ein abwechslungsreiches Aufgabenfeld in einem motivierten und engagierten Team mit flachen Hierarchien, eine leistungsgerechte, attraktive Vergütung inkl. Sonderleistungen, sowie ein familiäres Betriebsklima und eine gute „Work-Life Balance“.

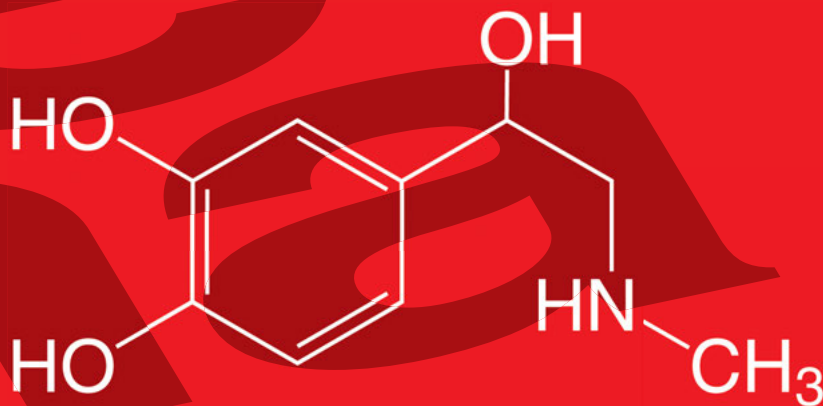
Bewerbungen inkl. Angaben zu Ihrem Gehaltswunsch, dem gewünschten Arbeitsort und dem frühestmöglichen Eintrittstermin richten Sie bitte per E-Mail an: Dr. Peter Bubeck (pbubeck@peprotech.de), PeproTech GmbH, Hamburg, Tel.: 040/73435-777-0, www.peprotech.com.



ZUGEgeben,
VOM WISSENSCHAFTLICHEN
STANDPUNKT AUS GESEHEN, IST DIESE METHODE
ZUR KULTIVIERUNG VON BAKTERIEN VÖLLIGER SCHWACHSINN.
ABER SIE HABEN SOVIEL SPASS UND ES IST EINE
WILLKOMMENE ABWECHSLUNG VOM
LABORALLTAG.



Ad re na lin



Unsere Formel
für Höchstleistung ...

... in der Beratung!

>40.000 h pro Jahr beraten unsere Experten Sie persönlich.

30.000 Produkte haben wir nicht nur für Sie auf Lager, sondern auch im Kopf.

... im Service!

Über 20 Jahre ist Ihr Ansprechpartner im Durchschnitt für Sie da.

... in der Logistik!

97% unserer Produkte sind in 24 Stunden bei Ihnen.

... in der Qualität!

Seit 139 Jahren hören wir Ihnen genau zu und werden so immer besser.

... in der Kundenzufriedenheit!

Seit 139 Jahren können Sie sich jeden einzelnen Tag auf uns verlassen.

Folgen Sie uns auf carlroth.blog oder



Ihr Partner für Laborbedarf, Life Science und Chemikalien.

www.carlroth.de





Neu in der Molekularbiologie?

**Doktoranden, Master-Studenten und
alle anderen Einsteiger aufgepasst:**

New England Biolabs unterstützt Sie beim Start in die spannende Welt der Molekularbiologie. Bestellen Sie Ihr persönliches und kostenfreies NEB Starter-Paket mit nützlichen Laborutensilien, Testmustern und Tipps & Tricks zu allen wichtigen molekularbiologischen Anwendungen.

So starten Sie gleich von Beginn an richtig durch!
Bestellen Sie Ihr NEB Starter-Paket gratis unter:

www.neb-online.de/starterpaket

Das kostenfreie
NEB Starter-Paket enthält:



Inhalt kann von Abbildung abweichen.
Abgabe des NEB Starter-Pakets bis zum 31.12.2018, bzw. so lange Vorrat reicht.