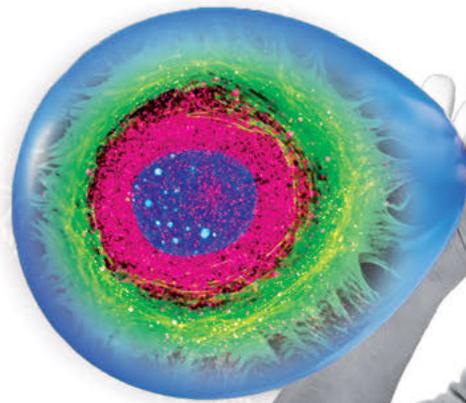


LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

10/2021

Special: Zelluläre Bildgebung



HIJACKED JOURNALS
Kopiert, geklont,
gefälscht

ALPHAFOLD2
Proteinstrukturen
vorhersagen

AUFGESCHMISSEN
TA-Mangel
im Labor

Functional genomics at single cell resolution

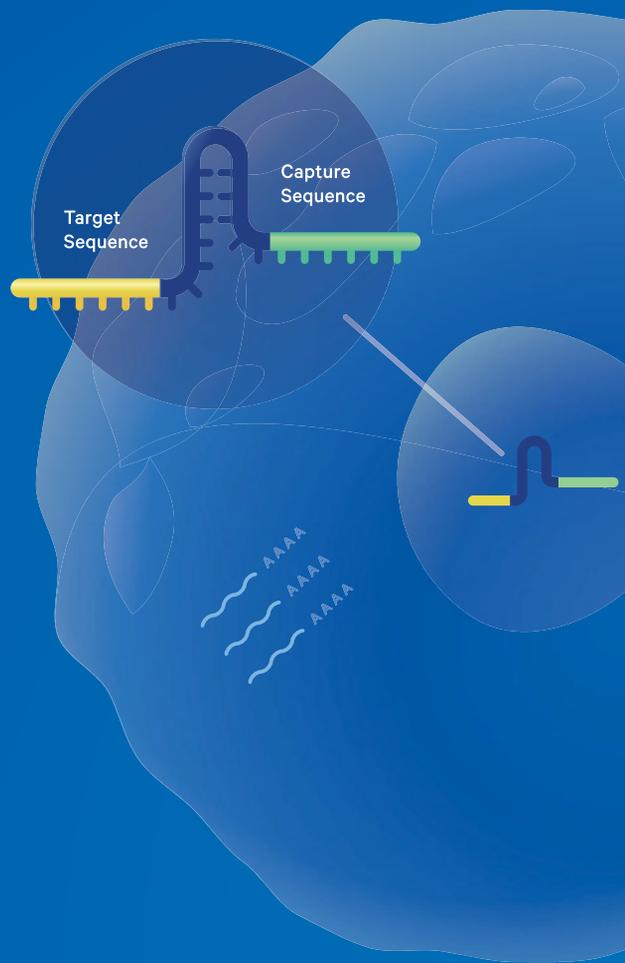
Chromium Single Cell CRISPR Screening

Study the complexity of development, disease, gene function, and therapeutic response by analyzing tens to thousands of perturbations at once in single cells. With Chromium Single Cell CRISPR Screening from 10x Genomics, researchers can:

- Directly link CRISPR perturbations to gene expression phenotype at single cell resolution
- Scale functional genomics screens with a streamlined, high-throughput single cell CRISPR screening workflow
- Generate detailed, high-content data, offering deeper insights in about half the time required for a pooled screen

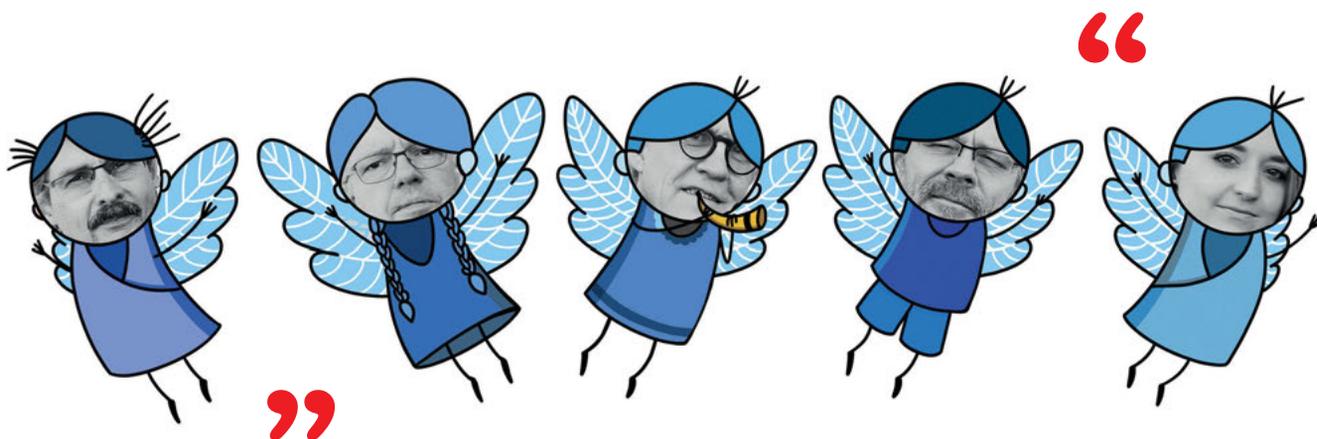
Chromium Single Cell Solutions

Single Cell Gene Expression
Targeted Gene Expression



Learn more at:
10xgenomics.com/products/single-cell-crispr-screening





Schon gemerkt? Die Zeitschrift, die Sie gerade in den Händen halten, sieht anders aus als sonst. Und sie fühlt sich auch anders an. Ab sofort drucken wir nämlich auf Recyclingpapier. Das ist nicht ganz so weiß und nicht ganz so glatt wie das bisherige sogenannte grafische Papier. Weil es aber aus Altpapier und nicht aus frisch geschlagenem Holz besteht, ist Recyclingpapier definitiv umweltfreundlicher.

Nun könnte man ja denken, Holz sei ein nachwachsender Rohstoff, bei dessen Entstehung sogar CO₂ verbraucht wird. Aber zum einen passiert das in riesigen Monokulturen – das Ende der Biodiversität, wie wir alle wissen – zum anderen steigt der Bedarf an Holz ungebremst weiter, sodass immer neue Flächen zu Holzplantagen umgewandelt werden. Gerne auch mal ein ganzer Regenwald. Wir möchten also helfen, den Holz- und damit den Flächenverbrauch zu verringern.

Grafisches Papier wird oft aus schnell wachsenden Eukalyptusbäumen zum Beispiel aus Brasilien hergestellt. Oder aus der heimischen Fichte. Da haben wir schnell mal den Taschenrechner gezückt und Pi mal Daumen ausgerechnet, was wir bisher an Bäumen verbraucht haben: Es waren etwa sechs Eukalyptusbäume oder zwölf Fichten. Pro *Laborjournal*-Ausgabe.

Und jetzt? Unser Recyclingpapier hat den *Blauen Engel*, es besteht ausschließlich aus Altpapier. Dieses Zertifikat wird vom Deutschen Institut für Gütesicherung und Kennzeichnung e. V. in Zusammenarbeit mit dem Umweltbundesamt vergeben. Das Papier verbraucht nicht nur keine neuen Bäume, es wird auch weniger in der Welt herumgekart als Holz. Und es verringert den Papierabfall.

Letzteres kann aber auch schiefgehen. Nämlich dann, wenn der Papierabfall allzu sehr verschwindet. Die Corona-Pandemie hat der Werbeindustrie einen Dämpfer verpasst. Firmen schalteten weniger Werbeanzeigen und druckten weniger Werbeprospekte, was wiederum zu dünneren Zeitungen und Magazinen führte. Und das wiederum verursacht momentan Engpässe beim Altpapier. Noch dazu steigt die Nachfrage nach Altpa-

pier derzeit wieder – vor allem durch die dank des Onlinehandels boomende Verpackungsindustrie. Aber auch aufgrund von mehr Werbung in den Printmedien. Und weil Angebot und Nachfrage letztlich den Preis bestimmen, wird's teurer. Ein saurer Apfel.

Zu allem Überfluss wird auch Holz aktuell teurer und damit ebenso grafische Papiere. Eine Sackgasse für Preisfüchse.

Aber warum überhaupt drucken? Ist online nicht viel umweltfreundlicher? Schneller? Flexibler?

Das sind einfache Fragen. Leider sind die Antworten nicht so eindimensional. Hat mal jemand ausgerechnet, was die weltweiten Server- und Cloudspeicher-Farmen an Energie und Ressourcen verbrauchen? Die Produktion von Endgeräten? Der Bau von Infrastruktur? Handymasten? Seekabel? Deren Stromverbrauch? Der entstehende Elektronikschrott? Das alles müsste man mal auf eine Online-Minute umrechnen.

Es gibt immer wieder Versuche, eine Google-Abfrage in CO₂-Ausstoß umzurechnen. Die Ergebnisse schwanken je nach Studien-Autoren zwischen zehn und zwanzig Gramm CO₂ pro Abfrage. Das Internet soll etwa zwei Prozent des weltweiten CO₂-Ausstoßes verursachen. Mehr als die Luftfahrtindustrie.

Aber nur weil das eine problematisch ist, entlastet es dadurch nicht das andere.

Das Internet ist schneller und flexibler, ja. Aber das kann auch zum existenziellen Problem werden. Wir haben schon so manche Zeitschrift verschwinden sehen, die meist aus Kostengründen – und weil es schneller und flexibler ist – aufgehört hat, auf Papier zu drucken, und dann nur noch online präsent war. Aber im World Wide Web verdünnt sich das Molekül deiner Zeitschrift in einer riesigen Menge Puffer. Und wenn du es nicht schaffst, von deinen Lesern in hoher Frequenz und über viele Jahre hinweg geklickt zu werden,

dann gehst du im Ozean der Informationen verloren – und letztlich unter.

Drucken auf Papier hält uns sichtbar: *Laborjournal* liegt im Labor, in der Kaffeeküche oder in der Bibliothek. Dort lesen Sie uns vielleicht direkt auf Papier oder – wenn Sie das nicht mehr mögen – erinnert Sie der Anblick möglicherweise daran, dass es uns mit allem Drum und Dran auch im Internet gibt, und Sie schauen dann dort mal rein. Deswegen bleiben wir weiterhin auch ein Printmedium. Auch weil wir selbst lieber auf Papier lesen. Bedrucktes Papier ist ein eigener Kulturzweig, in Mainz erfunden, von da aus über die ganze Welt verbreitet, mit eigenen Tem-



Bild: Wikipedia (Public Domain)

peln: wunderbaren Bibliotheken, ob in Barockschlössern oder im Ikea-Regal zuhause.

Menschen werden weiterhin auf Papier lesen. Sie lieben es zu schmökern, zu blättern. Der Geruch von frischer Druckerschwärze oder der schwer zu beschreibende Duft eines alten Buches – das alles bietet Ihnen nur das Original.

Und wenn Sie vermeiden wollen, dass Holz zu Papier verarbeitet wird, dann achten Sie doch mal auf Ihr Klopapier. Wir verbrauchen in Deutschland 2,5 Milliarden Rollen und nur 48 Prozent davon sind aus Recyclingpapier hergestellt. Da geht jede Menge Holz „den Bach runter“.



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Gestreute Mäuse“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Mutiges Positionspapier zu wissenschaftlichem Fehlverhalten
- 11 Frisch gepreist: Albert-Lasker-Preis für medizinische Grundlagenforschung / BioNTech / Gregori-Aminoff-Preis

HINTERGRUND



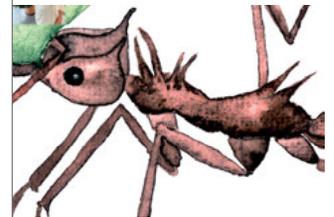
- 12 **Kopiert, geklont, gefälscht: Hijacked Science Journals**
- 16 60 Jahre Mikropipette – wie alles angefangen hat
- 24 Im Corona-Gespräch: Epidemiologin Irina Lehmann (Berlin) über SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern

SERIEN



- 26 Wissenschaftsnarr (41): Wozu braucht der Doktor einen Doktor?
- 28 Erlebnisse einer TA (147): Der Schüttler-Nichtverkäufer
- 53 Wirkstoff des Monats (19): Tafasitamab
- 76 Karriere: Life-Science-Matching-Plattform ScieMatch

JOURNAL CLUB



- 29 Schöne Biologie: Plötzlich ein Rätsel
- 30 Journal Club kompakt
- 31 Stichwort des Monats: Borgs
- 32 Einsam in Mainz: Geschwächtes Immunsystem bei isoliert gehaltenen Ameisen
- 34 Entwicklungsbiologie in Münster: Spannende Einblicke in die Bildung von Epithelien



Neben klassischen Raubverlagen gehen Hijacked Journals in ihrer Frechheit weiter. Sie fälschen die Internetseiten seriöser Journale und lassen sich dafür großzügig bezahlen. Wieso fallen Wissenschaftler darauf herein? Und wie können sie sich schützen? Seite 12

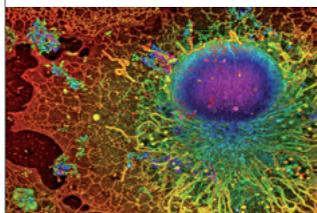


Die Life-Science-Branche boomt – aber bald gehen ihr die technischen Fachkräfte aus. Das sagen zumindest die, die sie ausbilden. Neben Imageproblemen und Nicht-Sichtbarkeit weiß eigentlich niemand so genau, was eine TA oder ein Laborant überhaupt macht. Das Problem ist komplex. Ein Aufklärungsversuch ab Seite 54.

„ Unser Titelthema: Special – Zelluläre Bildgebung

Findige Tüftler entwickeln die Mikroskopie stetig weiter, sodass sie immer tiefer in die Zell-Details blicken können. Um die Bilder zu analysieren, kommt auch mal künstliche Intelligenz zum Einsatz. Mit ausreichender Rechenpower lassen sich sogar dreidimensionale Modelle erstellen und einzelne Biomoleküle verfolgen. Und was darf bei dem technologischen Wettrüsten nicht fehlen: starke Laser und robuste Fluoreszenzmarker. **Mehr ab Seite 36.**

SPECIAL



Zelluläre Bildgebung

- 36 Kleiner, bunter, einfallreicher – moderne Mikroskopie im Überblick
- 42 Bildanalyse mit künstlicher Intelligenz
- 46 3D Live Cell Imaging von Zellen, Organoiden und ganzen Organismen
- 50 Firmenporträt: Twenty-One Semiconductors (Stuttgart)

WIRTSCHAFT



- 52 Wirtschafts-News
- 54 Drohender Fachkräftemangel in der Laborbranche
- 58 Produktübersicht: Plasmid-Präparations-Kits
- 65 Neue Produkte

METHODEN



- 66 Neulich an der Bench: Proteinstruktur-Vorhersage mit AlphaFold2
- 70 Interview mit Martin Steinegger über AlphaFold2 und ColabFold

SONSTIGES

- 23 Preisrätsel: Die Schadensbringerin
- 28 Impressum
- 86 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

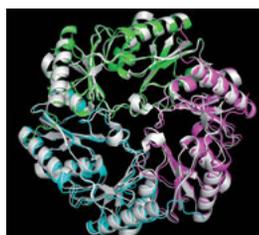
BUCH ET AL.



- 74 Vom Einzeller bis zum Elefanten Penzlin – Lehrbuch der Tierphysiologie von Jan-Peter Hildebrandt, Horst Bleckmann, Uwe Homberg

SERVICE

- 78 Kongresse
- 82 Fortbildungen
- 84 Stellenmarkt



Das Proteinstruktur-Vorhersageprogramm AlphaFold2 hat eingeschlagen wie eine Bombe. Zu den zehntausenden, in mühevoller Fleißarbeit experimentell gelösten Strukturen lieferte es fast über Nacht unzählige weitere Modelle hinzu. Das Rätsel der Proteinfaltung löst aber auch AlphaFold2 nicht. **Seite 66**

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

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

www.laborjournal.de



Ein Pipetten-Meisterstück feiert 60. Geburtstag

Vor 60 Jahren brachte Eppendorf die weltweit erste industriell gefertigte Kolbenhubpipette auf den Markt und veränderte damit das Arbeiten im Labor für immer.

Im Jahr 1961 führte Eppendorf die »Marburg Pipette« ein - ein zur damaligen Zeit völlig neuartiges Instrument zur Handhabung von Flüssigkeiten im Labor. Die Marburg Pipette verfügte bereits über die gleichen Grundelemente, die auch moderne Kolbenhubpipetten kennzeichnen: einen federbelasteten Kolben, der exakt bei einem eingestellten Volumen-Niveau stoppt, und eine abnehmbare Pipettenspitze aus Kunststoff. Erst durch diese Innovation wurde es möglich, Flüssigkeiten im Mikroliter-Bereich einfach, zuverlässig und sicher zu pipettieren. Zusammen mit dem ersten Eppendorf Tube® (»Eppi®«) Reaktionsgefäß, einer Mikroliterzentrifuge, und einem Thermomixer, bildete die Marburg Pipette das Mikrolitersystem von

Eppendorf - ein revolutionäres Instrumentarium, welches den Weg für die moderne klinische Analytik und molekularbiologische Forschung ebnete.

Doch die Geschichte ist hier noch nicht zu Ende. Der Einsatz von Eppendorf, die besten Lösungen für das Liquid Handling anzubieten, führte in den letzten sechs Dekaden immer wieder zu innovativen Designs, die das Arbeiten im Labor immer effizienter, sicherer und generell besser machten. Heute können Eppendorf-Kunden aus einer breiten Palette von Instrumenten, Verbrauchsmaterialien und Services wählen, um ihren Liquid-Handling-Anforderungen gerecht zu werden und die Effizienz ihrer Forschung weiter voranzutreiben.





Ansaugen: Das zieht nicht mehr

Bis in die 1950er Jahre pipetierten Wissenschaftler Flüssigkeiten, indem sie diese mit dem Mund in Glasröhrchen aufsaugten - eine unzuverlässige und zuweilen sogar gefährliche Technik. Frustriert von den Unzulänglichkeiten konstruierte der deutsche Arzt Heinrich Schnitger mittels einer umfunktionierten Tuberkulinspritze eine "Vorrichtung zum schnellen und genauen Pipettieren kleiner Flüssigkeitsmengen" und meldete sie 1958 zum Patent an. Eppendorf erkannte als Erster die Bedeutung und entwickelte sie bis 1961 zur »Marburg Pipette« weiter.

Ready, set, pipette!

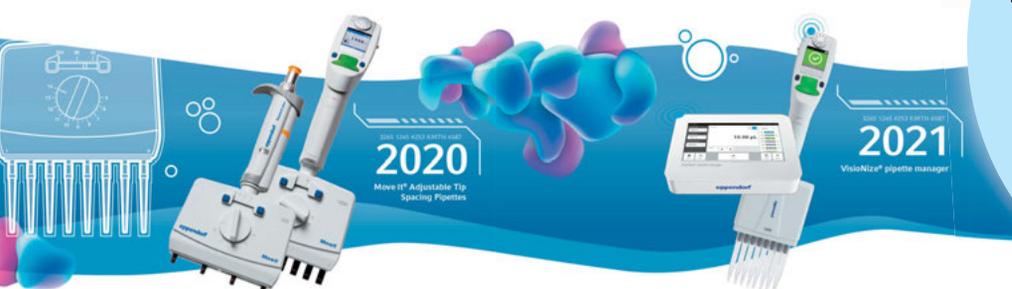
Die weltweite Verbreitung der Pipette nahm zwischen 1961 und den 80er Jahren immer mehr Fahrt auf, was neue Herausforderungen und neue Entwicklungen mit sich brachte. So setzte sich für verschiedene Assays und Analysen nach und nach die Mikrottestplatte durch und die Einkanalpipette erwies sich als Engstelle für effizientes Dispensieren. Die Lösung: Mehrkanalpipetten, wie die 1993 von Eppendorf auf den Markt gebrachte Titerman. Mit der Möglichkeit, bis zu 12 Reagenzien gleichzeitig zu dispensieren, stellte die Titerman die optimale Ergänzung zur Mikrottestplatte dar.

Die Daumen im Blick: Die Ergonomie von Pipetten

Bei Eppendorf dachte man bereits in den siebziger Jahren über ein intelligentes ergonomisches Design nach, und hatte bei Neuentwicklungen stets den Anwender im Blick. Mit der Einführung des Eppendorf PhysioCare Concept® im Jahr 2003 verankerte das Unternehmen ein ganzheitliches Ergonomie-Konzept in der Produktentwicklung. Ein Ergebnis dieser Zeit sind auch die ersten elektronischen Pipetten, die mit revolutionärer Geschwindigkeit, Genauigkeit und Präzision zu einem sichereren Arbeiten beitragen.

Die Zukunft der Pipetten ist jetzt

Die Nachfrage nach innovativen Labordesigns nimmt zu, da die schnelle und zuverlässige Abarbeitung hoher Arbeitslasten immer wichtiger wird. Ein Beispiel ist die Hochdurchsatz-Analyse, bei der Pipettierautomaten wie die epMotion®-Systeme von Eppendorf eingesetzt werden. Ein weiterer Baustein ist die zunehmende Digitalisierung der Labore, bei der vernetzte Pipetten eine wichtige Rolle für mehr Zeitersparnis, weniger sich wiederholende Aufgaben und genauere Ergebnisse spielen werden.

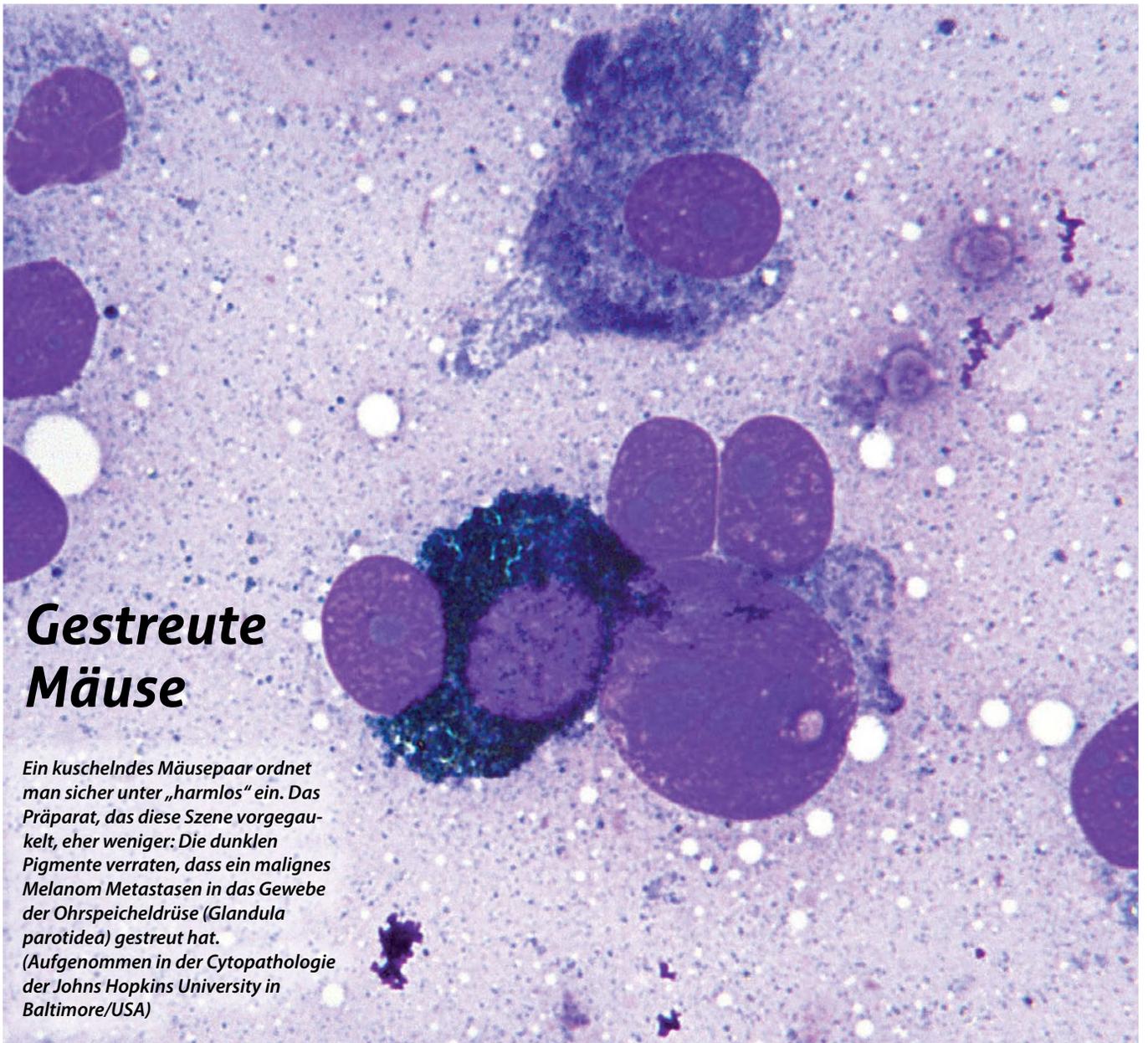


Feiern Sie mit uns!

Wir haben alle Erfahrungen, die wir in den letzten 60 Jahren gesammelt haben, zusammengetragen und einen Ratgeber mit vielen Tipps zur Auswahl der richtigen Pipette und zum richtigen Pipettieren erstellt.

Erfahren Sie mehr über den Pipettengeburtstag und laden Sie jetzt Ihr kostenloses eBook herunter:

[www.eppendorf.com/
60-Years](http://www.eppendorf.com/60-Years)



Gestreute Mäuse

Ein kuschelndes Mäusepaar ordnet man sicher unter „harmlos“ ein. Das Präparat, das diese Szene vorgegault, eher weniger: Die dunklen Pigmente verraten, dass ein malignes Melanom Metastasen in das Gewebe der Ohrspeicheldrüse (Glandula parotidea) gestreut hat. (Aufgenommen in der Cytopathologie der Johns Hopkins University in Baltimore/USA)

Forscher Ernst

von Rafael Florés





SENSITIV. FLEXIBEL. ZUVERLÄSSIG.

CLARIOstar® Plus

Der CLARIOstar® Plus Multi-Mode Microplate Reader vereinfacht Assay-Entwicklung und Validierung durch die Kombination von Monochromator-Flexibilität mit klassenbesten Sensitivität.

- LVF-Monochromatoren™ mit der höchsten Sensitivität
- Optimale Messeinstellungen durch EDR-Technologie
- Spezielle Detektoren für Lumineszenz und rote Fluoreszenz
- Beste Performance bei TRF, TR-FRET, FP und AlphaScreen® Assays
- Kontrollierbare CO₂ & O₂ Atmosphäre mit Gasrampen-Funktion
- Made in Germany



www.bmglabtech.com

©2021 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Inkubiert

Viele wichtige Arbeiten in der Geschichte der Biologie begannen im Wesentlichen nach folgendem Muster: „Wir haben eine wirklich coole Beobachtung gemacht. Wir verstehen zwar noch nicht wirklich, was genau dahinter steckt, aber wir spekulieren schon mal, was sie erklären könnte“. Und dann kam wirklich Großes dabei heraus.

Nehmen wir als ein Beispiel von vielen den englischen Chemiker Peter Mitchell. Seine Veröffentlichung in *Nature*, in der er vor sechzig Jahren erstmals die chemiosmotische Theorie im Rahmen der zellulären Energiegewinnung vorstellte, hätte damals genauso gut unter dem Titel „Wie ich denke, dass die ATPase arbeitet“ erscheinen können – so sehr speulierte er aus einer Handvoll Beobachtungen einen potenziellen Mechanismus zusammen. Und wie das oft passiert, wenn jemand derart ausführlich speuliert, erntete auch Mitchell sofort heftigen Gegenwind unter den Fachkollegen. Dennoch gilt seine Arbeit von 1961 als Klassiker. Als einige Jahre später der chemiosmotische Mechanismus der ATP-Synthese endgültig geklärt war, stellte sich zwar heraus, dass Mitchell in mehreren Details falsch gelegen hatte – viel entscheidender aber war, dass er mit seinem spekulativen Modell der weiteren Forschung grundsätzlich die richtige Richtung vorgegeben hatte. Das sah letztlich auch das Nobelpreis-Komitee so: 1978 durfte sich Mitchell den Preis für Chemie abholen.

Und nun kommt natürlich die Gretchenfrage: Wie groß wären die Chancen, dass Mitchell seinen spekulativen Ansatz im Jahr 2021 veröffentlichen könnte? Oder dass er damit Forschungsmittel einwerben könnte? In einer Zeit also, in der die Geldgeber Projekte vor allem dann fördern, wenn die Entschlüsselung von Mechanismen winkt? Und in der die Journals Manuskripte mit abgeschlossenen und vollständigen „Stories“ klar favorisieren?

Die Chancen von Mitchell und Co. stünden heute wohl eher schlecht. Zu stark ist der Druck von Journals und Fördergebern, finale Erklärungen für die beobachteten Phänomene zu liefern. So stark, dass sich womöglich bald nur noch wenige trauen, „den Mitchell zu machen“ – und coolen Beobachtungen weiter nachzugehen, bei denen detailliertes mechanistisches Wissen nicht gleich in Sichtweite ist.

Ralf Neumann

Fokussiert

Wissenschaftliches Fehlverhalten

Mutiges Positionspapier

Laut einer Befragung des Ombudsgremiums der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGPs) unter 1.339 Mitgliedern erlebte knapp die Hälfte bereits selbst wissenschaftliches Fehlverhalten oder Schikanen am Arbeitsplatz. 61 Prozent hatten entsprechende Fälle zumindest beobachtet. Das Psychologen-Quartett Daniel Leising (TU Dresden), Maja Dshemuchadse (Hochschule Zittau/Görlitz), Felix Schönbrodt (LMU München) und Stefan Scherbaum (TU Dresden) hat daraufhin in einem Positionspapier herausgearbeitet, wie so es zu derart häufigem Fehlverhalten kommt – und wie dagegengesteuert werden könnte (DOI: 10.5281/zenodo.5126637). Als Ursachen nennen sie die eklatante Ungleichverteilung von Macht sowie Fehlanreize durch Bevorzugung quantitativer Leistungsindizes wie die Zahl der Koauthorschaften und die Höhe eingeworbener Drittmittel. Auch das weitgehende Fehlen ernstzunehmender Kontrollen und Sanktionen spiele eine Rolle. Als Lösungsansätze schlagen sie vor, Machtgefälle drastisch zu reduzieren, Korrekturen am Anreizsystem vorzunehmen sowie stärkere und externe Kontrollmechanismen zu etablieren.



Illustr.: Hajo

Anstelle von viel solle gute Forschung belohnt werden – und klar herausgestellt werden, wer welchen Beitrag zu einem Projekt geleistet habe. „Hier ist der Handlungsbedarf am größten“, erklärt Leising. „Wir möchten im wissenschaftlichen Diskurs ein freies Spiel der Argumente zwischen allen Beteiligten, unbeeinflusst von Hierarchien. Wissenschaft ist in der Regel ein kooperatives Unterfangen. Für das derzeit noch existierende enorme Machtgefälle gibt es keine rationale Begründung.“

„Die verwendeten quantitativen Indizes zur Bewertung von Wissenschaft sind kein gutes Maß für Qualität“, nennt Schönbrodt einen weiteren Punkt. „Sie wären dann adäquat,

wenn sie durch solide wissenschaftliche Beiträge zustande kämen“, ergänzt Leising. „Das ist aber zu häufig nicht der Fall.“

Neben den krassen Formen gebe es aber auch Fehlverhalten in einem Graubereich, das der Wissenschaft ebenfalls sehr schade – so Dshemuchadse. „Leider gibt es bisher nur wenig Anreiz, wissenschaftliche Arbeiten angemessen kritisch zu begutachten. Wir wollen eine Änderung der Wissenschaftskultur erreichen, indem wir höhere Anreize dafür schaffen.“ „Dass Peer Review das nicht ausreichend leistet, wissen wir inzwischen empirisch“, stellt Schönbrodt klar. Und Leising ergänzt: „Replizierbarkeit, Präregistrierung von Studien, offene Daten und Analyseskripte sind weitere wesentliche Kriterien für qualitativ hochwertige Publikationen. Bei konsequenter Anwendung solcher Qualitätskriterien würde auch die Zahl der zu begutachtenden Manuskripte deutlich sinken.“

Zudem versage häufig auch die interne Kontrolle, so Leising weiter. „Die Ansprechpartner bei Konflikten und Verdachtsfällen sind manchmal eher Beschwichtigungsexperten statt Problemlöser.“ Nicht zuletzt deshalb würden die meisten Fälle von Fehlverhalten auch nie bei den zuständigen Stellen angezeigt. „Für diejenigen, die sich dennoch trauen, auf wissenschaftliches Fehlverhalten aufmerksam zu machen, ist der Ausgang eines solchen Verfahrens oft eher negativ“, berichtet Schönbrodt. „Whistleblower werden häufig aus der Wissenschaft hinausgetrieben.“

„Es hat uns Mut gekostet, uns auf diese Weise zu äußern“, so Leising. Doch der Zuspruch für das Positionspapier ließ nicht lange auf sich warten – auch aus anderen Fachbereichen. „Unser Anliegen ist, den Diskussionsprozess zu starten“, erläutert Dshemuchadse. „Es geht uns darum, die Spitzen des Fehlverhaltens abzuschneiden, diese schlimmen Fälle angemessen aufzuklären und gleichzeitig in der Breite des wissenschaftlichen Standards anzuheben.“

„Wir sind überzeugt, dass die große Mehrheit der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sich bemüht, integer zu arbeiten“, betont Leising. Leider könne der kleine Rest trotz zweifelhaften Gebarens dennoch sehr erfolgreich sein. „Wir müssen das System so verändern, dass solche Menschen ihr Glück in Zukunft anderswo versuchen müssen“, so Leising.

Bettina Dupont

Frisch gepreist

Albert-Lasker-Preis für medizinische Grundlagenforschung

Vom Rhodopsin zur Optogenetik

1970 entdeckte **Dieter Oesterhelt** am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried, dass lichtempfindliche Rhodopsine nicht nur in der Netzhaut von Tieren vorkommen, sondern auch in Bakterien. Einundzwanzig Jahre später spürte Oesterhelts ehemaliger Mitarbeiter **Peter Hegemann**, der heute an der Humboldt-Universität in Berlin arbeitet, das ionenpumpende Kanal-Rhodopsin auch in der Grünalge *Chlamydomonas* auf.

Beide Entdeckungen wertet die US-amerikanische Lasker-Stiftung als Grundlage für die Entwicklung der Optogenetik – ein Verfahren, mit dem Nervenzellen via Licht an- und abgeschaltet werden können, um deren Funktion zu untersuchen. Mit-Entwickler dieses Verfahrens war unter anderem Karl Deisseroth von der Stanford University, mit dem sich Oesterhelt und Hegemann jetzt den Albert-Lasker-Preis für medizinische Grundlagenforschung teilen.

BioNTech

Preislawine

Fotos: Vilcek Foundation/M. Hamilton, BioNTech



Katalin Karikó, Özlem Türeci und Uğur Şahin (v. li. n. re.)

Die Mainzer mRNA-Spezialisten und Corona-Impfstoffpioniere von BioNTech stehen gerade im Preisregen. Deren Senior-Vizepräsidentin **Katalin Karikó** teilt sich sowohl den **Lasker-DeBaKey-Preis für klinisch-medizinische Forschung** als auch den **Breakthrough-Preis** mit ihrem US-Kollegen Drew Weissman von der University of Pennsylvania. Zusammen modifizierten die beiden mRNA-Moleküle derart, dass sie gespritzt werden können, ohne heftige Immunreaktionen auszulösen.

Mitte September erhielt das BioNTech-Gründer-Ehepaar **Özlem Türeci** und **Uğur Şahin** einen Sonderpreis im Rahmen des **Deutschen Gründerpreises**. Nachdem in deren Labors der weltweit erste Corona-Impfstoff auf

mRNA-Basis entwickelt wurde, habe das Unternehmen nun einen mRNA-Impfstoff gegen Malaria im Visier, schreibt die Jury. Eine Woche später kam für beide der **Paradigma-Preis** der Deutschen Biotechnologie-Industrie hinzu.

Und zuletzt kam für alle drei noch der **Paul Ehrlich-und-Ludwig-Darmstaedter-Preis 2022** obendrauf. Karikó, Türeci und Şahin würden generell für „ihre Erforschung und Entwicklung von mRNA zu präventiven und therapeutischen Zwecken ausgezeichnet“. Ursprünglich waren sie mit ihrer Firma 2006 angetreten, um das Immunsystem mit spezifischer mRNA für den Kampf gegen Tumoren scharfzumachen.

Da kann also noch viel kommen. Nicht nur in „preislicher“ Hinsicht.

Gregori-Aminoff-Preis

Kristallklare RNA-Forschung

Den Gregori-Aminoff-Preis für Kristallografie verlieh die Königlich Schwedische Akademie der Wissenschaften in diesem Jahr an Seth Darst von der Rockefeller-Universität in New York sowie **Elena Conti** vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried und den RNA-Polymerase-Spezialisten **Patrick Cramer** vom Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.

Patrick Cramer fasst deren Leistungen folgendermaßen zusammen: „Seth Darst und unsere Gruppe haben sichtbar gemacht, wie RNA in der Zelle gebildet wird, wohingegen unsere Kollegin Elena Conti untersucht hat, wie RNA wieder abgebaut wird.“ Alle drei entschlüsselten dazu die dreidimensionalen Strukturen der beteiligten Moleküle mittels Röntgenkristallografie. -RN-

Geld kompakt

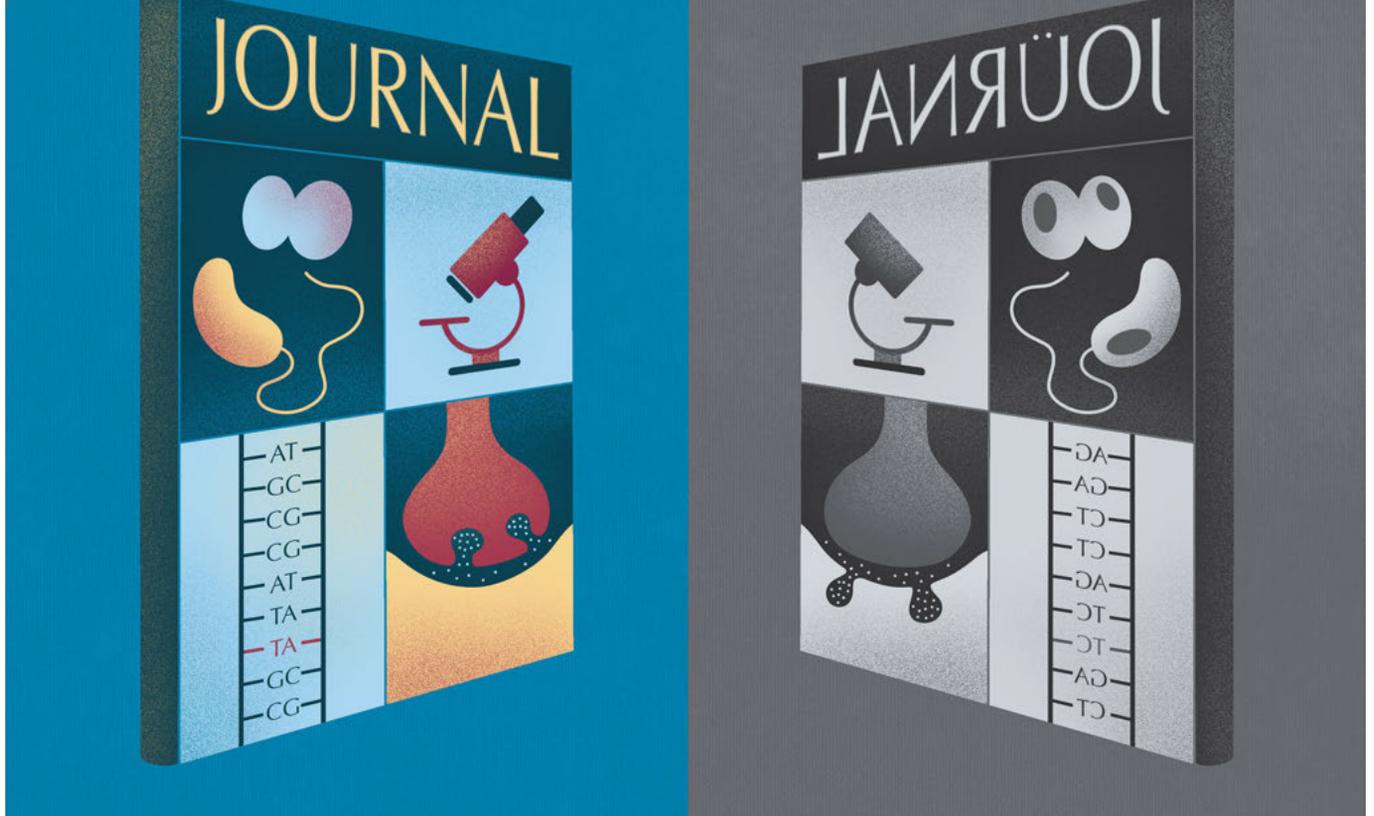
» Nach Einzelzelluntersuchungen am Herzen Erwachsener fördert die **Chan-Zuckerberg-Initiative** ein internationales Kooperationsprojekt, das einen **Zellatlas für das Kinderherz** erstellen wird. Von den 33 Millionen US-Dollar Fördersumme fließen 1,75 Millionen US-Dollar an ein Team um **Christine Seidman** von der Harvard Medical School in Boston und **Norbert Hübner** vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin. Neben altersspezifischen Unterschieden von Kinderherzen wollen die beteiligten Forscher auch gezielt auf geschlechtsspezifische Charakteristika sowie ethnische Diversität achten. Zusätzlich zu den Einzelzellen peilen sie dazu auch die hochaufgelöste Analyse der Genexpression von Gewebeschnitten an. Zum Netzwerk um Seidman und Hübner gehören weiterhin Forscher aus dem Imperial College London, aus den Universitäten Chicago, Kentucky und Alberta (Kanada) sowie aus der Ruhr-Universität Bochum und dem Helmholtz Zentrum München.

» Drei junge Biomedizinerinnen hat die Stiftung Charité und das Berlin Institute of Health (BIH) auf **Johanna-Quandt-Professuren** berufen. In den ersten fünf Jahren erhalten sie jeweils bis zu drei Millionen Euro, überdies wurden ihnen verbindliche Verstärkungsangebote unterbreitet. Attraktive Bedingungen also für:

» **Sarah Hedtrich** von der University of Vancouver in Kanada, die sich an der Klinik für Infektiologie und Pneumologie der Charité als Professorin für translationale humane **Organmodelle** auf Haut und Lunge konzentrieren wird;

» **Kirsten Kübler** von der Harvard Medical School und dem Broad Institute in Boston, die sich in der Charité-Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie als Professorin für die frühen Stadien der **Krebsentwicklung** und ihrer Prävention vor allem den molekularen Veränderungen bei der Krebsentstehung widmen wird;

» **Kathrin de la Rosa**, die als Gruppenleiterin am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) ebendort auf eine Professur für Immunmechanismen in der Translation berufen wird. Ihr Forschungsgebiet: Die Produktion von **B-Zellen** zur Abwehr von Viren. -RN-



Illustr.: Juliet Merz

HIJACKED SCIENCE JOURNALS

Auf Kaperfahrt im Internet

Neben klassischen Raubverlagen, die Billigmarken generieren, gehen Hijacked Journals in ihrer Frechheit weiter. Sie fälschen einfach die Internetseiten seriöser Journale und lassen sich dafür großzügig bezahlen. Wieso fallen Wissenschaftler darauf herein? Und wie können sie sich schützen?

Sind alle Experimente im Kasten, steht zwischen Forschung und Anerkennung nur noch die Veröffentlichung. Schön, wenn das Open-Access-Journal der Wahl dann unkompliziert auf eine Registrierung der Autoren in einem Submission-System verzichtet, Einreichungen per E-Mail akzeptiert und obendrein eine Veröffentlichung binnen dreißig Tagen verspricht. Auch eine Article Processing Charge (APC) ist schnell bezahlt.

Solche Erfahrungsberichte hat Anna Abalkina zur Genüge gehört. Als Research Fellow am Osteuropa-Institut der Freien Universität Berlin forscht sie zu unrechtmäßigen Machenschaften im Publikationswesen. Erst im Gespräch mit ihr wird manchen Autoren bewusst, dass sie gerade auf ein Hijacked Journal hereingefallen sind.

„Zwar existieren mehrere Spielarten“, beginnt Abalkina, „aber einige Eigenschaften sind allen Hijacked Journals gemein: Es sind Internetseiten, die Titel und bibliometrische Faktoren seriöser Fachmagazine nachahmen, ihre Identifikationsnummer in Form der Internationalen Standardnummer für fortlaufende Sammelwerke, kurz ISSN, fälschen und Manuskripte ohne Peer-Review veröffentlichen.“

Erst bei genauerem Hinsehen ist das Ansinnen der Doppelgänger-Journale ersichtlich, wenn auch nicht überraschend: die APC kasieren, die je nach Reputation des geklonten Journals Hunderte Euro betragen kann. Ihr erbrachter Gegenwert ist dürftig und beschränkt sich, wenn überhaupt, auf eine Online-Veröffentlichung des übermittelten Manuskripts – so lange, bis die geklonte Internetseite kein Geld mehr abwirft. Finden Hijacked Journals stetig neue Kunden, können das mehrere Jahre sein. Zuverlässige Zahlen zu ihrem Gesamtanteil am wissenschaftlichen Verlagswesen existieren nicht.

Hijacking-Opfer

Doch nicht alle ihre Autoren sind Opfer von Scamming, sagt Abalkina: „Manche Autoren müssen schnell publizieren, um Voraussetzungen für eine akademische Karriere zu erfüllen. Andere können keine Ergebnisse vorweisen, die ein Peer-Review überstünden, oder sprechen nicht gut genug Englisch, um bei renommierten Journalen in Frage zu kommen. Oder sie glauben aus demographischen Gründen nicht daran, von angesehenen Ma-

gazinen fair behandelt zu werden. Natürlich existieren aber auch die Fälle, in denen Autoren auf Trickbetrüger hereingefallen.“

Die meisten Publikationen in Hijacked Journals entstammen laut der Wirtschaftswissenschaftlerin Abalkina tatsächlich Schwellen- und Entwicklungsländern. Beispielsweise finden sich unter den 2021 in der Zitationsdatenbank Scopus hinterlegten Publikationen aus Usbekistan, dem Irak und Indien 41,5 Prozent, 8,4 Prozent und 1,5 Prozent in Hijacked Journals (retractionwatch.com/2021/05/26/). Das sind Tausende Manuskripte. So veröffentlichten indische Wissenschaftler vergangenes Jahr mit 218.000 Dokumenten genauso viele Manuskripte wie ihre deutschen Kollegen und drei- beziehungsweise sechsmal so viele wie Wissenschaftler in der Schweiz und Österreich (scimagojr.com/countryrank.php).

Hijacking-Täter

Auch diejenigen, die seriöse Journale kapern, stammen meist aus asiatischen Ländern. Entweder scannen sie das Internet nach Fachblättern ohne oder mit abgelaufener Internetadresse und registrieren diese dann für sich.

Oder sie klonen Journale, die eingestellt wurden oder Titel und ISSN geändert haben, und täuschen eine Weiterführung vor. Eine weitere Masche der Betrüger: Sie hacken einfach die Originalseite oder erstellen unter ähnlicher Internetadresse einen Klon des Originals. So oder so ist ihr Arbeitsaufwand in Relation zum möglichen finanziellen Gewinn gering.

Besonders aktiv sind Hijacker hingegen in der Kundenakquise. Mit Spam-E-Mails „umwerben“ die Internetpiraten potenzielle Autoren, deren E-Mail-Adressen sie von seriösen oder Raubverlagen extrahiert oder den Ausrichtern von Schein-Konferenzen abgekauft haben. Vor allem kennen sie sich bestens mit Methoden der Suchmaschinenoptimierung aus, um ihre gefälschten Internetseiten oben in Trefferlisten anzeigen zu lassen. Sind die Details des Fake Journals überzeugend genug und die Marketingstrategien ihrer Betreiber nicht zu aggressiv, zweifeln ahnungslose Autoren nicht an ihrer Authentizität.

Der Gedanke liegt nahe, dass Hijacked Journals damit kein Problem der westlichen Welt sind. Abalkina widerspricht: „Unmittelbar stellen sie für erfahrene Autoren aus Industrieländern vielleicht kein Risiko dar, wohl aber für dort erscheinende Magazine. Da Be-

träger pseudowissenschaftliche Ideen, Plagiate und anderes Fehlverhalten ohne Peer-Review veröffentlichen, leiden die Reputation des Open-Access-Modells und die Integrität aller Wissenschaftler.“

Fallbeispiel „Tierärztliche Praxis“

Einer der jüngsten Hijacking-Fälle betrifft die seit 1973 erscheinende, vom Thieme-Verlag herausgegebene Fachzeitschrift „Tierärztliche Praxis“ (thieme.de/de/tieraerztliche-praxis-grosstiere/profil-120128.htm beziehungsweise thieme.de/de/tieraerztliche-praxis-kleintiere/profil-120179.htm). Seit dem 15. Juli 2019 ist ein betrügerischer Klon ihrer Internetpräsenz in Betrieb (tierarztliche.com), auf den auch im September 2021 noch oberste Treffer einer Internetsuche verweisen. Direkt auf der Startseite des Hijacked Journals fallen jedoch Grammatikfehler auf. In seinem angeblichen Editorial Board sitzen außerdem Sozialpsychologen, Politikexperten bis hin zu Krebspezialisten – Veterinärmediziner suchen wir vergebens. Dafür darf eine wilde Mischung an Manuskripten aus den unterschiedlichsten Disziplinen (von den Lebenswissenschaften über das Ingenieurwesen bis hin zu Rechts- und Politikwissen-

schaften) eingereicht werden – übrigens ein Merkmal der meisten Hijacked Journals, um möglichst viele Autoren anzusprechen. Einsendungen können über eine Gmail-Adresse direkt an den in der Wissenschaftswelt unbekanntem Chief Editor der „Tierärztlich Praxis“ (sic) geschickt werden.

Verwundert darüber, dass ein Hijacked Journal über zwei Jahre Schindluder treiben kann, fragt *Laborjournal* beim Thieme-Verlag nach. Eine Senior Managerin Legal Affairs der Thieme-Gruppe, die namentlich nicht genannt werden möchte, erklärt in ihrem telefonischen Rückruf: „Es erstaunt uns massiv, wie Sie zu der Einschätzung kommen, die *Tierärztliche Praxis* sei Opfer von Hijacking geworden. Das können Sie getrost als Fake News ablegen.“ Ein Hinweis auf die geklonte Internetseite, auf Blog-Beiträge (blog.cabells.com/2021/08/18/) und Twitter-Diskussionen (twitter.com/scintegrity) überzeugte die Thieme-Mitarbeiterin vom Gegenteil.

Unterschätzt selbst ein alteingesessener Verbund aus Wissenschaftsverlagen wie die Thieme-Gruppe das Potenzial derartiger Internetpiraterie? „In unserer Erfahrung sind deutschsprachige Titel in Nischendisziplinen nicht unbedingt Gegenstand von Hijacking“, berichtet die leitende Angestellte

LABORABZÜGE

Das passende Gerät für Ihre Anforderung erhalten Sie bei CARLO ERBA Reagents

ChemFAST Premium

Unser Laborabzug mit energiesparender Abluftfunktion durch eine 70/30 Hybridtechnologie

ChemFAST Sharp

Unser Laborabzug mit variabler Luftmenge





Das Geo-Fachmagazin Jökull wird seit 2013 geklont: Welche der beiden Internetseiten ist das Original und welche ist die Fälschung? Foto: Screenshot; jokulljournal.is (li.), jokulljournal.com (re.)

te für Rechtsangelegenheiten. „Wir erwarten nicht, dass viele deutschsprachige Kunden aus der Veterinärmedizin im Fake Journal *tierärztliche.com* veröffentlichen wollen. Weder ihnen noch uns entsteht somit ein Schaden.“ Doch vielleicht suchen sich Internetpiraten gerade nichts ahnende Nischenopfer? „Natürlich prüfen wir regelmäßig alle Formen betrügerischer Aktivitäten“, bestätigt die Thiem-Mitarbeiterin. „Aber auf die Idee, bei der Internetsuche nach Plagiaten aus dem ‚ä‘ in ‚tierärztlich‘ ein ‚a‘ zu machen, sind wir noch nicht gekommen.“

Tatsächlich ist ein Hijacking von Fachmagazinen nicht immer offensichtlich. Ein gutes Beispiel dafür liefert das bereits seit 2013 geklonte Geo-Fachmagazin Jökull. Welche der beiden Internetseiten *jokulljournal.com* und *jokulljournal.is* ist das Original und welche die Fälschung (siehe Screenshot oben)? Auf den ersten Blick lässt es sich schwer sagen. Doch tatsächlich ist *jokulljournal.is* die legitime Webseite.

Fallbeispiel Datenbanken

Zusätzlich gelingt es den Betreibern von Hijacked Journals immer wieder, akademische Datenbanken zu infiltrieren. Beispielsweise enthält das globale Repository der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Corona-Forschung knapp vierhundert Manuskripte aus Fake Journals. Die meisten davon finden sich in den Doppelgängern des *Turkish Journal of Computer and Mathematics Education* und von *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. Warum fällt den WHO-Verantwortlichen nicht auf, dass Mathematikdidaktik nur bedingt der Corona-Forschung dient?

„Weil sie ihre Datensätze von vertrauenswürdigen Zitationsdatenbanken übernehmen“, erklärt Abalkina. Eine Indexierung in Clarivate Analytics Web of Science und Elseviers Scopus ist sowohl für seriöse Journale als auch ihre betrügerischen Pendanten wünschenswert. Zum einen dürfen Autoren vielerorts nur in indexierten Magazinen veröffentlichen. Zum anderen werden indexierte Artikel häufiger gefunden, gelesen und zitiert. Gelingt es Internetpiraten, ihr Scheinjournale zu indexieren, verleiht das einen zusätzlichen Anstrich von Authentizität und Legitimität. Nicht selten werden dortige Beiträge dann von Autoren in seriösen Fachmagazinen zitiert.

Wer trägt die Verantwortung?

„Leider machen es bibliographische Datenbanken Internetkriminellen unterschiedlich schwer“, weiß Abalkina und baut mit dieser Aussage auf ihre Forschungserfahrung in Russland, Italien und Deutschland auf. „Im Web of Science beispielsweise hat jedes Journal eine eigene Profilseite. Hijacker müssen also nicht nur die Internetseite des Journals klonen, sondern auch Zugang zum Web-of-Science-Profil erlangen.“ Einfacher geht es scheinbar bei Scopus, das mit 40.000 Journalen von 10.000 Verlagen mehr als doppelt so viele Titel indexiert. „Hijacker übernehmen die Identität indexierter Journale, indem sie etwa das Hochladen neuer Manuskripte über ein File-Transfer-Protokoll, kurz FTP aktivieren und ausnutzen. Der Nutzer findet unter der Fahne indexierter Peer-Review-Journale dann betrügerische Inhalte inklusive Links zu den geklonten Internetseiten.“ So waren

im Frühling 2021 in Scopus beispielsweise 3.200 Artikel des Klons der oben erwähnten *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* authentifiziert.

Warum löscht Scopus betrügerische Inhalte nicht? „So einfach sei das nicht“, wiederholt Abalkina die Erklärung der Datenbank-Verantwortlichen ihr gegenüber. „Die Rechte von Autoren, die Opfer von Trickbetrügeren wurden, dürften nicht übergangen werden.“ Mit dieser Aussage bleiben Manuskripte, die nie einem Peer-Review unterlagen, in einer Zitationsdatenbank für Peer-Review-Journale.

Zwar löschte Scopus bis August 2021 die knapp vierhundert Manuskripte, die die WHO-Datenbank zuvor übernommen hatte, aus dem eigenen Datenbestand, bei der WHO finden sie sich aber weiterhin. Denn Scopus macht nicht öffentlich bekannt, dass es Opfer von Internetkriminellen wurde oder Inhalte deshalb entfernt hat.

Aufmerksamkeit der Verlage

In Anbetracht ganzer Hijacking-Netzwerke sollten Verlage ihren Administrations- und Sicherheitsbelangen mehr Aufmerksamkeit schenken, findet Abalkina: „Jedes Journal sollte seine Inhalte in internationalen Datenbanken regelmäßig überprüfen und diese sowie seine Autoren über Unregelmäßigkeiten informieren. Es darf offene Rechnungen seiner Internetbetreiber nicht vergessen. Und es sollte sich mit Suchmaschinenoptimierung befassen, um bei Internetsuchen oben zu erscheinen.“

Auf Nachfrage weist Thiemes Senior Managerin Legal Affairs dank ihrer dreizehnjährigen Erfahrung in Sachen Urheberrechtsverlet-

zungen und Copyright auf eine Vielzahl praktischer Hürden hin: „Meist können wir nicht mehr tun, als Abmahnungen zu verschicken. Im Vorfeld können wir Internetpiraterie nicht unterbinden, da wir sonst das Grundrecht anderer auf freie Meinungsäußerung beschneiden würden. Auch im IT-Bereich können wir Missbrauch durch Suchmaschinenoptimierung nur begrenzt verhindern. Haben wir einen Betrugsverdacht, recherchieren wir natürlich umfangreich und weisen Suchmaschinen darauf hin. Doch Internetpiraten agieren meist anonym. Ihre Telekommunikationsunternehmen dürfen Daten nur für bestimmte Zeit speichern. Ihre Server stehen in einem Land, ihre Registrierung organisieren sie in einem anderen. Bis wir mit der dritten Behörde im dritten Land alles geklärt haben, ist es oft zu spät.“

Systematische Digitalpiraterie zu bekämpfen, beschreibt die Thieme-Mitarbeiterin noch aus einem weiteren Grund als frustrierend: „Politischen und richterlichen Instanzen fehlt es auch in Deutschland häufig an Expertise in der digitalen Welt, um zwischen den Rechten von Medienunternehmen und Datenschutzinteressen auszugleichen. Entsprechend schlecht ist auch die Exekutive gerüstet. Es dauert zu lange, bis die deutsche Staatsanwaltschaft in

Gang kommt. Entsprechend abgestuft ist unsere Herangehensweise an unterschiedliche Piraterieformen. Für einen Fall wie die ‚Tierärztlich Praxis‘ lohnt es sich nicht zu kämpfen.“

Derzeit existiert kein geradliniger Weg, ein Hijacked Journal zu identifizieren. Der US-amerikanische Bibliothekar Jeffrey Beall musste seine Liste „of potential, possible, or probable predatory scholarly open-access publishers“ 2017 einstellen (scholarlyoa.com/publishers/). Seitdem bietet nur die texanische Firma Cabells Scholarly Analytics für 13.000 Fachmagazine „Predatory Reports“ – allerdings als Bezahl-dienst (cabells.com).

Nicht ganz ungefährlich

Unterm Strich bleibt dem gewissenhaften Autor also nur die eigene Recherche. Abalkina empfiehlt: „Mindestens würde ich Registrierungsdatum und Kontaktinformation der Internetadresse eines Journals überprüfen (whois.domaintools.com), seinen ISSN-Code checken (portal.issn.org) und nach Warnungen anderer Wissenschaftler im SCImago-Portal (scimagojr.com) schauen.“ Manchmal reicht schon ein zweiter Blick auf die Internetseite. „Verdächtige Anzeichen sind Rechtschreibfehler, auf-

geblähte Impact-Faktoren, fehlende Kontaktdaten des Chief Editors, unvollständige oder pseudowissenschaftliche Publikationsarchive, einfache Einreichungsformate zum Beispiel per Gmail sowie Gebührenrabatte und -Flatrates. Auch haben seriöse Verlage keine Massen-E-Mails nötig.“

Solange eine Nachfrage nach schnellen und einfachen Veröffentlichungswegen besteht und ein Scopus-indexiertes Journal Hunderttausende Euro pro Jahr verdient, wollen auch Hijacker ein Stück vom Kuchen abhaben. Anfällig sind aber nicht nur Journale und ihre Verlage. So stützt sich die Verlagsindustrie weltweit auf Digital Object Identifiers (DOI), um digitale Publikationen und Forschungsdaten eindeutig zu identifizieren. Bräche dieses Zuordnungssystem zusammen, müssten allein in der biomedizinischen Literatur 32 Millionen Dokumente neu referenziert werden. Im Januar 2015 vergaß die Internationale DOI-Stiftung (doi.org), die Registrierung ihrer Internetadresse zu erneuern. Nach nur 48 Stunden war das Problem behoben. Doch hätten Internetpiraten davon Wind bekommen, wären ihre Lösegeldforderungen ein teures Vergnügen für die akademische Verlagswelt geworden.

Henrik Müller

Maximale Ergiebigkeit - Plasmid Kits von Zymo Research

ZymoPURE™ II Plasmid Kits

Höchste Ausbeute & geringstes Elutionsvolumen



Schnell - Midi/Maxi/Gigapreps in kürzester Zeit

Ultra reine DNA - Endotoxinfrei (<0,025 EU/µg DNA)

Universal - Geeignet für Plasmide bis 200 kb (BAC/YAC/PAC)

Zyppy™ Plasmid Kits

Plasmid DNA Screening schnell & effizient



Superschnell - Plasmid DNA in 8 Minuten

Pellet frei - kein Pelletieren, kein Resuspendieren

Ready to use - Transfektionsqualität

Erfahre mehr: www.zymoresearch.de/pages/plasmidpurification



Mit Heinrich Schnitgers Prototyp als Vorlage konstruierte die Werkstatt des Instituts für Physiologische Chemie der Universität Marburg ab 1957 Kopien von Schnitgers Mikropipette. Die Firma Netheler und Hinz, die ab 1962 unter dem Namen Eppendorf firmierte, entwickelte diese weiter (mittleres und unteres Modell) und brachte 1961 mit der Marburg-Pipette schließlich die erste kommerzielle Mikropipette auf den Markt.

Foto: Martin Klingenberg

Geniestreich kombiniert mit Gedankenblitz

In Laboren rund um die Welt wird sie liebevoll gedrückt. Jetzt feiert sie ihren Sechzigsten – die Mikropipette. Zu verdanken haben wir sie dem Erfindergeist eines schrägen Genies, der Weitsicht von drei Firmengründern sowie der sicheren Spürnase einer multiplen Persönlichkeit.

Schon im 18. Jahrhundert gab es Pasteur-Pipetten in Form von Glasröhrchen mit aufgestecktem Sauger aus Gummi. Sie sind zwar auch heute noch ungemein praktisch, beispielsweise um den pH-Wert tröpfchenweise einzustellen, für kleine und vor allem definierte Probenvolumen oder Messungen sind sie aber ziemlich ungeeignet. Verdrängt wurden Pasteur- und andere einfache Glaspipetten von der Mikropipette, deren Geschichte in Marburg begann.

Eine authentische Beschreibung zur Evolution der Mikropipette findet man in einem Rückblick von Martin Klingenberg aus dem Jahr 2005 (*EMBO Rep* 6: 797-800). Der Biochemiker und ehemalige Lehrstuhlinhaber für Physikalische Biochemie am Institut für Physiologische Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität in München erzählt darin, wie er die Entwicklung der Mikropipette an der Universität Marburg hautnah miterlebte.

Klingenberg musste 1954 als Postdoc in Philadelphia noch selbstgefertigte Carlsberg-Pipetten verwenden, die Kaj Ulrik Lindström-Lang und Milton Levy 1936 am

Carlsberg Laboratorium in Kopenhagen etabliert hatten. Um eine Carlsberg-Pipette oder Lang-Levy-Pipette herzustellen, erhitzt man ein Glasröhrchen über dem Bunsenbrenner und zieht das heiße Glas zu einer Kapillare in die Länge. Ein paar Millimeter vor dem Ende wird nochmals erhitzt, um eine Verengung zu erzeugen.

Mühsames Prozedere

Diese Prozedur erfordert viel Handarbeit, und da jedes Exemplar ein Unikat ist, muss die Pipette individuell kalibriert werden. Das gewünschte Flüssigkeitsvolumen wurde mit dem Mund in die Carlsberg-Pipette aufgezogen, geeicht wurde gravimetrisch, mit farbigen Flüssigkeiten oder auch schon mal mit flüssigem Quecksilber. Unvorsichtige oder weniger routinierte Labormitarbeiter bekamen die Eichflüssigkeit, Gift- oder Bakterienlösungen oder was sie sonst so pipettierten hin und wieder in den Mund. Diesen Kick umging man mit Einweg-Glasröhrchen, die sich beim Ein-

tauchen in eine Flüssigkeit dank Kapillarkraft von selbst bis zum gewünschten Pegelstand füllten. Aber auch diese verstopften leicht und zerbrachen ständig.

1957 kam Klingenberg an die Universität Marburg und stieß im Labor auf den 32-jährigen Heinrich Schnitger, der dort Medizin studierte – „um sich nicht länger inkompetenten Ärzten anvertrauen zu müssen“. Das Vertrauen in die Ärzteschaft muss Schnitger während seiner Tuberkulose-Erkrankung im Zweiten Weltkrieg abhanden gekommen sein.

Schnitger sollte hunderte Fraktionen aus einer Nukleotid-Chromatografie photometrisch vermessen. Sein Laborkollege Hanns Schmitz hatte die Trennmethode gerade von einem Forschungsaufenthalt in den USA mitgebracht (*Marburger UniJournal* 21: 58-60). Die vielen Proben mühselig mit der Mundpipette aufzusaugen, war aber gar nicht Schnitgers Ding. Sollte der Kollege doch damit weitermachen. Er selbst ließ die Arbeit erst einmal liegen und kehrte nach einer Auszeit und intensiver Tüftelei mit einer völlig neuen Pipetten-Kon-

struktion ins Labor zurück. Für seine Kolbenhub-Pipette hatte Schnitger eine Feder in eine gläserne Tuberkulin-Spritze eingebaut, die das aufgezogene Volumen auf eine definierte Menge begrenzte. Statt der Spritzennadel verwendete er eine aufsetzbare Spitze. Das Prinzip war dasselbe wie in heutigen Luftverdränger-Pipetten: Der Kolben verdrängte beim Drücken auf den Spritzenkopf Luft, wodurch im Inneren ein Vakuum entstand. Löste man den Druck, wanderte der Spritzenkopf wieder nach oben und anstelle der verdrängten Luft stieg die Flüssigkeit in die Spitze.

In der mechanischen Werkstatt des Physiologisch-Chemischen Instituts der Universität Marburg entstanden bald die ersten Prototypen. Im Mai 1957 reichte Schnitger ein Patent beim Deutschen Patentamt ein, für eine „Vorrichtung zum schnellen und exakten Pipettieren kleiner Flüssigkeitsmengen“. 1961 wurde das Patent erteilt.

Inzwischen war die 1945 von dem Ingenieur Heinrich Netheler und dem Physiker Hans Hinz in Hamburg gegründete Medizintechnik-Firma Netheler und Hinz auf Schnitgers Pipette aufmerksam geworden und kaufte ihm die Patentrechte daran ab. Ihr Entwicklungs-Ingenieur Wilhelm Bergmann optimierte sie zur Marburg-Pipette weiter, die 1961 auf

den Markt kam. Nach der Umbenennung von Netheler und Hinz in Eppendorf 1962 wurde sie schließlich als Eppendorf-Pipette vermarktet.

Die Hamburger Firma baute in den Folgejahren ein komplettes Mikroliter-System rund um die Mikropipette auf, das neben Pipetten, Spitzen und Reaktionsgefäßen auch dazugehörige Geräte wie Zentrifugen beinhaltete. Auch andere Firmen stiegen zu dieser Zeit auf kleinvolumige Ansätze um, was Forschern erhebliche Einsparungen beim Verbrauch von Reagenzien ermöglichte.

In Bergsee ertrunken

Schnitger selbst sollte den Siegeszug seiner Erfindung nicht mehr erleben. Er ertrank im August 1964 beim Baden im Eibsee nahe der Zugspitze. Mit ihm ging leider auch die Chance auf weitere Geniestreiche unter. Im Zuge seiner Medizinpromotion hatte Schnitger neben der Marburg-Pipette auch ein „Gerät zur automatisierten Bestimmung von Blutgerinnungszeiten“ konstruiert und patentieren lassen.

Schnitger war ähnlich umtriebig wie sein Vater August, von dem unter anderem das Patent zum „Fahrradschloss mit Speichenriegel“

stammt. Fahrräder spielen im Zusammenhang mit der Pipetten-Historie und den zugehörigen Patenten auch immer wieder eine Rolle. 1903 ließ etwa der US-Amerikaner George Wilson eine Vorrichtung zum Ölen von Fahrradteilen patentieren: „*especially adapted for use in connection with the parts of bicycles.*“ Zwar muss man zum Ölen eines Fahrrads kaum präzise Volumina einhalten, aber Wilsons Funktionsbeschreibung „mit einem selbstschließenden Ventil, das sich öffnet, wenn man einen Kolben durch einen Zylinder drückt“ erinnert schon sehr stark an die Funktionsweise einer Pipette.

Neben Schnitger in Marburg gab es in den USA mit Warren Gilson ebenfalls einen begnadeten Pipetten-Bastler. Gilson hatte schon in den Vierzigerjahren verschiedene medizinische Instrumente entwickelt und 1945 die Firma Gilson Medical Electronics gegründet. Zu seinen Erfindungen zählte auch ein modifiziertes Warburg-Respirometer, das er 1963 publizierte (*Science* 141 3580: 531-32).

Das Gerät maß den Luftvolumenaustausch von Organismen und zeigte diesen in Form eines kreisförmigen Zeigerausschlags an. Das Untersuchungsobjekt sitzt dafür in einer geschlossenen Kammer, die mit einem Manometer verbunden ist. Ändert sich das Luftvo-

SDS PAGE & Western Blotting

BlueVertical PRiME™



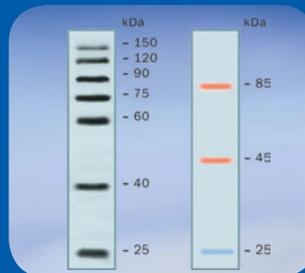
Elektrophoresekammer mit optionalem Tankblotmodul

SERVAGe™ PRiME™



Fertiggele für die vertikale Minigel SDS PAGE

Protein Standard



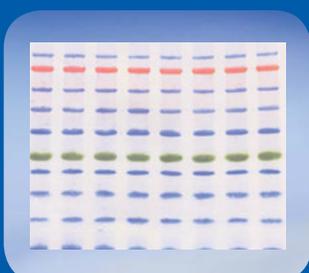
Vorgefärbt und mit Antikörperbindungsstellen

BlueBlot SD



Für schonenden Western Blot in 3 Formaten

Xpress Blotting Kit



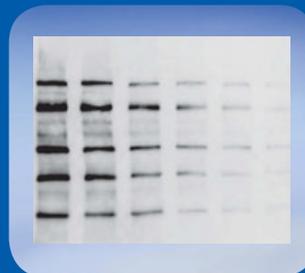
Vom Gel auf die Membran in nur 15 Minuten

BlueBlock PF



Proteinfreie Blockierung der Membran – hintergrundfrei

SERVALight



Premix CL-Substrate für alle Detektionsbereiche

Direktlink

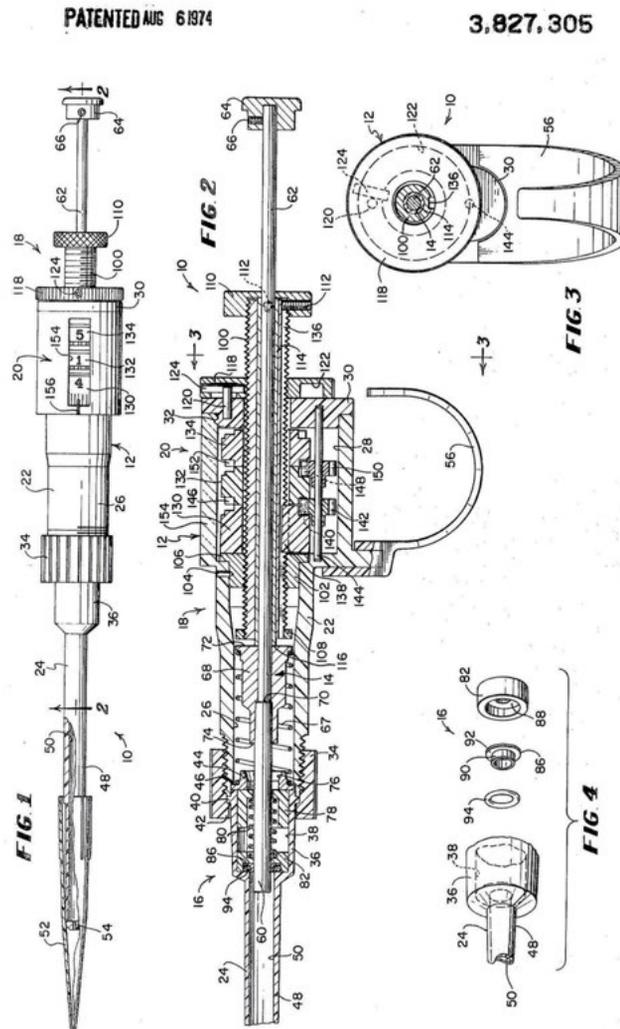


info.serva.de/blotting

SERVA

Als Warren Gilson eines Tages eine Pipette mit fixem Volumen in der einen Hand und ein Volumometer seines Respirometers in der anderen hielt, kam ihm ein Einfall: Er musste nur das Räderwerk des Volumometers in die Pipette einbauen, um das Volumen einstellen zu können.

Zeichnung:
Patent Warren Gilson



lumen im Raum, ändert sich auch der Pegelstand im Manometer. Das Messprinzip des Respirometers beruhte auf Luftverdrängung und sich drehenden Rädchen. Das brachte Gilson auf den Gedanken, den Rädchen-Mechanismus in eine Pipette zu integrieren, um damit das pipettierte Volumen einstellen zu können. In einem 2001 mit dem US-amerikanischen Wissenschaftsjournalisten Jay A. Martin geführten Interview schildert Gilson seinen Geistesblitz so: „It was conceived in about ten milliseconds. I had a German-made fixed volume pipet in one hand, and in the other a volumometer used in our 1963 respirometer. It used a piston and counter with number wheels. With most of the existing parts in production, a prototype was made by a machinist in two days.“

„Deutsche Pipette“ als Vorlage

Die „deutsche Pipette mit fixem Volumen“ war natürlich eine von Eppendorf weiterentwickelte Schnitger-Pipette. Interessant ist, wie es mit Gilsons Prototyp danach weiterging. Nach Gilsons Schilderungen gab er diesen in Wisconsin zu Testzwecken einem deutschen Laboranten, der von der Pipette jedoch nicht besonders beeindruckt war. Also nahm Gilson sie wieder zurück und deponierte sie auf

seinem Schreibtisch. Dort fiel sie nach einigen Monaten seinem Kompagnon Eric Marteau d’Autry auf, der 1959 als Austauschstudent aus Frankreich zu Gilson gestoßen war und ihn in Herstellungsfragen als Manufacturing Mentor beriet. Gilson beschreibt d’Autry als eine Mischung aus Marco Polo, Napoleon und Alexander dem Großen mit einem kleinen Touch von Attila dem Hunnenkönig – und offensichtlich hatte d’Autry auch eine Spürnase für gute Ideen. Denn als er die Pipette auf Gilsons Schreibtisch liegen sah, erkannte er sofort ihr Potenzial. Nur mit seiner Einschätzung, dass sie etwa 3.000 Stück davon im Jahr verkaufen könnten, lag er gründlich daneben, worüber er aber rückblickend sicher nicht besonders traurig war. „This turned out to be a considerable underestimation“, stellte Gilson in seinem Interview dazu trocken fest.

1974 erhielt Gilson schließlich das US-Patent für seine Pipette mit einstellbarem Volumen. Die Rechte an deren Vermarktung und Vertrieb verkaufte er an Ken Rainin, der 1963 die Rainin Instrument Company gegründet hatte, weil dieser nach Gilsons Einschätzung „ein guter Verkäufer“ war.

D’Autry und Gilson arbeiteten kontinuierlich an ihrer Pipette weiter und optimierten sie. d’Autry erfand zum Beispiel die 1991

eingeführte stählerne Außenleiste für den Spitzenabwurf sowie den drehbaren Pipettenkopf zur einfacheren Einstellung des Volumens von oben. Gilson wiederum ließ sich Veränderungen an der Pipette patentieren, die ihre Handhabung erleichtern.

Stetige Weiterentwicklung

Nach der Sturm- und Drangzeit der Mikropipetten-Entwicklung erweiterten die Hersteller die Pipetten-Funktionen und passten sie an neue Einsatzzwecke an. Eppendorf führte zum Beispiel 1978 die Multipipette ein, die größere Volumen aufsaugt und portionsweise abgibt, sowie ein Jahr später die stufenlos einstellbare Varipipette. 1973 ließ sich der Finne Osmo Suovaniemi die erste Mehrkanalpipette patentieren, die er auf den Namen Finnipipette taufte. 1988 gründete er die Firma Biohit. Der dänische Hersteller Capp brachte 1984 eine autoklavierbare Multikanalpipette heraus. Ende des Jahrhunderts hielten schließlich elektronische Pipetten Einzug in die Labore, die das Pipettenhandling erheblich erleichtern.

Auch bei den manuellen Pipetten stand die Ergonomie zunehmend im Vordergrund. Die Hersteller reduzierten insbesondere die für den Spitzenabwurf nötigen Daumenkräfte und optimierten die Form des Pipettengriffs. Eine völlig neuartige ergonomische Pipette stellte die New Yorker Firma VistaLab Technologies 2002 vor. Das Design von Vista Labs Ovation-Pipette erinnert an ein Seepferdchen: Die Spitze befindet sich am oberem Ende des Handgriffs und steht beinahe rechtwinklig von diesem ab. Die Hand ist beim Pipettieren waagrecht positioniert und nicht senkrecht, wie bei konventionellen Pipetten, wodurch das Handgelenk entlastet werden soll.

Die jüngste Entwicklung sind Mehrkanalpipetten mit einstellbarem Abstand der Kanäle. Die sind zum Beispiel nützlich, wenn man Proben von einer 96-Well-Platte in eine 24-Well-Platte oder die Slots eines Agarosegels transferieren will.

Angesichts der Plastikberge im Labor ist insbesondere auf eine Weiterentwicklung bei den Pipettenspitzen zu hoffen. Die bestehen zumeist aus Polypropylen und sind nicht biologisch abbaubar. Zwar gibt es inzwischen Waschautomaten für gebrauchte Spitzen. Genauso nötig wären aber auch ein klares Konzept zum Recycling der Spitzen sowie alternative Materialien.

Den Tüftlern und Erfindern in den Entwicklungsabteilungen der Pipettenhersteller dürfte die Arbeit also nicht so schnell ausgehen – und vielleicht lassen sie sich dabei auch hin und wieder von den unkonventionellen Gedankengängen eines Heinrich Schnitgers inspirieren.

Andrea Pitzschke

Original Time® Tape

- Beschriftbar mit Marker, Kugelschreiber, Bleistift etc.
- Klebt auf fast allem ab -25° bis +125 °C
- Rückstandslos und leicht wieder ablösbar
- Beständig gegen Öl, Wasser und Säuren



jetzt
20%



KatNr.	Länge	Breite	Preis / Rolle	Sparpreis
28 T512*	12,7 m	13 mm	€ 7,50	€ 6,00
28 T534*	12,7 m	19 mm	€ 9,00	€ 7,20
28 T501*	12,7 m	25 mm	€ 12,00	€ 9,60
28 T1260*	55 m	13 mm	€ 15,00	€ 12,00
28 T346*	55 m	19 mm	€ 18,00	€ 14,40
28 T160*	55 m	25 mm	€ 24,00	€ 19,20
28 T1126*	55 m	38 mm	€ 33,00	€ 26,40

* KatNr. bitte um Farbe 1-18 ergänzen z.B. 28 T512-05 für Rot

PCR-Filterspitzen

Universell passend – Sofort lieferbar

Verpackungseinheit: 96 Spitzen pro Rack, 10 x 96 Stück / Packung				
KatNr.	Volumen	Sofort lieferbar		
43 LD0010	1-10 µl	Ab 1 Pkg	96,00 € / Pkg	Steril
43 LD0010XL	1-10 µl extralang	Ab 10 Pkg nur	86,40 € / Pkg	DNA frei
43 LD0020	2-20 µl	Ab 30 Pkg nur	76,80 € / Pkg	RNA frei
43 LD0100	10-100 µl	Ab 60 Pkg nur	67,20 € / Pkg	DNase frei
43 LD0200	20-200 µl		Ab nur 67,20 € / Pkg	RNase frei
43 LD1000	100-1000 µl			

www.suedlabor.de/lastdrop

Die Preise gelten nur für Ihre Bestellung bis 22.10.2021 zuzüglich MWSt. ab € 150,- versandkostenfrei
Lieferung und Rechnung sofort – auf Ihren Wunsch gerne auch später, bis 15.11.2021

Feinfühlig & griffig

SafeGrip® Latex puderfrei & proteinarm

Jetzt ab
€ 6,60 je 100



Griffsicher, komplett angeraut

Der Handschuh erlaubt den perfekten Griff, egal ob nass oder trocken.

Stark, sicher und feinfühlig

Diese Handschuhe haben 79 % weniger Poren als EN 455 vorschreibt – nur 4 je 315 undicht. Die SafeGrip® Latex sind stärker als viele andere Handschuhe. Optimal für Ihre Sicherheit und für Ihre Laborarbeiten!

Proteinarm und frei von Allergie-Auslösern

Die SafeGrip® Latex werden aufwändig gereinigt. Allergieauslösende Thiurame werden bei der Herstellung erst gar nicht verwendet.

www.suedlabor.de/latex

Naturlatex, fingerstrukturiert, Stärke 0,13 mm, Länge 24 cm – Sofort lieferbar				
46 LB100XS-K	BW Latex FingerGrip X-Small	Ab 1 Karton:	110,- €	jetzt 99,- €
46 LB200S-K	BW Latex FingerGrip Small	Ab 3 Karton:	110,- €	jetzt 88,- €
46 LB300M-K	BW Latex FingerGrip Medium	Ab 9 Karton:	110,- €	jetzt 66,- €
46 LB400L-K	BW Latex FingerGrip Large			
SafeGrip® ExtraGrip, komplett strukturiert, Stärke 0,14 mm, Länge 25 cm – Lieferbar ab November				
46 L100XS-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip X-Small	Ab 1 Karton:	140,- €	jetzt 126,- €
46 L200S-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip Small	Ab 3 Karton:	140,- €	jetzt 112,- €
46 L300M-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip Medium	Ab 9 Karton:	140,- €	jetzt 84,- €
46 L400L-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip Large			
46 L500XL-K	SafeGrip® Latex ExtraGrip X-Large			

Die Preise gelten nur für Ihre Bestellung bis 22.10.2021 zuzüglich MWSt. ab € 150,- versandkostenfrei
Lieferung und Rechnung sofort – auf Ihren Wunsch gerne auch später, bis 15.11.2021

Nitril Extra-Sensitiv

NitriSense® Laborhandschuhe

Gefühlvoll, reißfest & preisgünstig



Jetzt ab
€ 8,96 je 100

Optimal für langes Arbeiten im Labor

- Besonders anschmiegsam, passen sich in kurzer Zeit an Ihre Hand an
- Durch seine geringe Dicke angenehm zu tragen
- Idealer Tragekomfort bei langem Arbeiten

NitriSense® schützt ihre Haut

- 3-fach gewaschen, Ihre Hände und Proben sind sicher vor Akzeleratoren & Hilfsstoffen
- Aktuell nur 1 undichter Handschuh aus 500 bzw. 2 aus 315 Proben, das ergibt AQL 0.065 bzw. 0.25

www.suedlabor.de/nitrisense

Strukturierte Finger für sicheren Nassgriff

Farbe Indigo, Länge 24 cm, Stärke Handschuh-Mitte 0,05-0,07 mm / Finger 0,13 mm – Sofort lieferbar		
Größe	NitriSense®	10 x 200 = 2.000 Stk / Karton
Small	51 NE020-S-K	Ab 1 Karton: 280,- € jetzt 252,- €
Medium	51 NE030-M-K	Ab 3 Karton: 280,- € jetzt 224,- €
Large	51 NE040-L-K	Ab 9 Karton: 280,- € jetzt 179,20 €
X-Large	51 NE050-XL-K	
Größe	Gen-X	10 x 100 = 1.000 Stk / Karton
Small	51 NGX20-S-K	Ab 1 Karton: 170,- € jetzt 153,- €
Large	51 NGX40-L-K	Ab 3 Karton: 170,- € jetzt 136,- €
X-Large	51 NGX40-L-K	Ab 9 Karton: 170,- € jetzt 102,- €



**NitriSense® - feinfühlig
und komfortabel**

Die Preise gelten nur für Ihre Bestellung bis 22.10.2021 zuzüglich MWSt. ab € 150,- versandkostenfrei
Lieferung und Rechnung sofort – auf Ihren Wunsch gerne auch später, bis 15.11.2021

Das Beste für Ihre Hände

SafeGrip® & NitriSoft® Nitril 25 cm



46 N...-K Blau

46 N...-FL-K Flieder
Purple

46 N...-W-K Weiß

51 NS...-K
NitriSoft® besonders
angenehm & feinfühlig

Akzelerator-frei

Hervorragender Tragekomfort

- Fantastisch leicht anzuziehen und feinfühlig
- Ohne Thiurame, Thiazole oder Carbamate, schont so Ihre Haut
Ohne lösbaren Schwefel = akzelerator-frei
- Ausgezeichneter Nassgriff dank strukturierter Oberfläche

www.suedlabor.de/nitril

SafeGrip® Nitril 25 cm, 0,12 mm stark, 10 x 100 Stück / Karton – Sofort lieferbar					
X-Small	Small	Medium	Large	X-Large	
46 N100XS-K	46 N200S-K	46 N300M-K	46 N400L-K	46 N500XL-K	Ab 1 Krt: 220,- € jetzt 198,- €
46 N10XS-FL-K	46 N20S-FL-K	46 N30M-FL-K	46 N40L-FL-K	46 N50XLFL-K	Ab 3 Krt: 220,- € jetzt 176,- €
46 N10XS-W-K	46 N20S-W-K	46 N30M-W-K	46 N40L-W-K	46 N50XL-W-K	
NitriSoft® Nitril 25 cm, 0,11 mm stark, 10x 100 Stück / Karton					Ab 9 Krt: 220,- € jetzt 154,- €
	51 NS20S-V-K	51 NS30M-V-K	51 NS40L-V-K	51 NS50XL-V-K	

Die Preise gelten nur für Ihre Bestellung bis 22.10.2021 zuzüglich MWSt. ab € 150,- versandkostenfrei
Lieferung und Rechnung sofort – auf Ihren Wunsch gerne auch später, bis 15.11.2021

Süd-Laborbedarf GmbH

Tel: 089 / 850 65 27 – Fax: 089 / 850 76 46 – info@suedlabor.de – www.suedlabor.de



Kennen Sie sie?

Die Schadensbringerin

Ohne Hitler wäre sie wohl nie Wissenschaftlerin geworden, sagte sie selbst. Heute gilt sie als „Mutter“ einer Routineprozedur der Genetik.

Sicher ist es keine Seltenheit, dass einem im Laufe der Experimente für die Promotion immer deutlicher dämmert, dass das Projekt wohl doch nicht so viel hergibt wie ursprünglich gedacht. Was macht man dann als Doktorandin oder Doktorand? Am besten den Chef direkt darauf ansprechen.

Unsere Gesuchte tat genau dies. Ihr Thema zur Gewebstetermination erschien ihr zu unergiebig, also ging sie zu ihrem Chef, dem Leiter der Abteilung Entwicklungsphysiologie am damaligen Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie in Berlin, um mit ihm über einen Wechsel zu reden. Dessen Antwort zitierte sie später gegenüber Freunden mehrfach folgendermaßen: „Sie sind meine Doktorandin; Sie müssen machen, was ich sage. Was Sie denken, hat nichts damit zu tun.“ Als „typisch Nazi-deutsch“ urteilte sie das Verhalten ihres Chefs ab. Und tatsächlich: Als Hitler zwei Jahre später die Macht in Deutschland ergriff, dauerte es nicht lange, bis dieser zunächst dem NS-Lehrerbund beitrug und bald darauf Mitglied der NSDAP wurde.

Der so Zurechtgewiesenen war damals sofort klar, dass sie in diesem Klima wohl kaum Chancen auf eine Karriere an einer deutschen Universität haben würde – zumal sie selbst Jüdin war. Folglich schmiss sie die Doktorarbeit hin und wechselte zurück in den Schuldienst. (Zuvor hatte sie bereits als Studienreferendarin an Privatschulen unterrichtet.) Aber auch hier wurde sie bald zum erneuten Opfer der nationalsozialistischen Politik: Mit Hitlers Erlass des „Berufsbeamtengesetzes“ wurden alle „nichtarischen“ und nichtgenehmen Staatsbediensteten fristlos auf die Straße gesetzt und mit einem Berufsverbot belegt. Zwar hätte sie dennoch die Möglichkeit gehabt, an einer Schule nur für Juden weiterzuunterrichten, aber ihre Mutter warnte sie eindringlich, dass das wohl nicht gut für sie ausgehen würde. (Ihr Vater,

ein in Chemie promovierter Toxikologe, war bereits lange vor Hitlers Machtergreifung an einem Herzinfarkt gestorben). Also packte die Tochter ihre Sachen und ging unter der Mithilfe eines kurz zuvor emigrierten deutschstämmigen Chemieprofessors nach England.

Nachdem unsere Emigrantin in London und Cambridge nicht Fuß fassen konnte, landete sie schließlich am Institut für Tiergenetik in Edinburgh. Ihr Chef hatte dort ein Team junger Forscher aus allen möglichen Ländern Europas versammelt, die notgedrungen für verhältnismäßig wenig Geld bei ihm blieben – und die unsere Gesuchte selbst als „Waisen und Streuner“ charakterisierte. Doch auch sie räumte gerne ein, dass gerade wegen dieser „Anarcho-Truppe“ eine äußerst lebhaft intellektuelle Atmosphäre im Institut herrschte.

Der wissenschaftliche Durchbruch unserer Gesuchten begann am Vorabend des Zweiten Weltkrieges. Zwar war sie im Institut mit der Aufsicht über den Tierstall mit Mäusen, Schweinen und Wellensittichen ordentlich eingespannt, dennoch konnte sie sich in dieser Zeit selbst ein wenig Genetik beibringen sowie einige Experimente mit Mäusen und *Drosophila* durchführen. Der Zufall half mit, dass 1938 einer der ganz Großen der Fliegen-genetik für knapp drei Jahre an ihrem Institut landete. Dieser hatte propagiert, dass sich die Natur gewisser Grundelemente des Lebens am ehesten offenbaren würde, wenn man diesen Elementen Schäden zufügt – und sich die Folgen anschaut.

Einige Jahre zuvor war es diesem Genetiker gelungen, einen Test zu entwickeln, mit dem man Fliegennachkommen identifizieren konnte, deren Väter nach entsprechender Behandlung eine bestimmte Art solcher Schäden davongetragen hatten. Allerdings war er aus gewissen Gründen mit dem herkömmlichen Verfahren zur Schadenserzeugung nicht zufrieden – weswegen er unsere Studentin letztlich zur Suche nach einem womöglich besseren Alternativ-Verfahren ermutigte.

Das Vorhaben klappte – aber nur, weil noch ein anderer zur richtigen Zeit in Edinburgh tätig war. Als Pharmakologe untersuchte ein gewisser Herr Clark dort im Auftrag des britischen Verteidigungsministeriums eine ganz bestimmte Substanz, deren Namen aus Angst vor deutscher Spionage gerade im Forschungsumfeld niemand aussprechen durfte. Von daher nannte sie jeder nur „Substanz H“. Herr Clark hegte bereits selbst den Verdacht, dass diese „Substanz H“ in dem erhofften Sinne wirken könne – viel wichtiger aber war, dass über ihn die Versorgung damit gesichert war.

Unsere Genetikerin, inzwischen britische Staatsbürgerin, verbrannte sich an „Substanz H“ sofort im Wortsinn die Finger, sodass ihr Kollege alle weiteren Versuche durchführen musste. Am Ende wurden aber alle Erwartungen erfüllt: „Substanz H“ verursachte die gewünschten Schäden in den Fliegenzellen in deutlich besser kontrollierbarer Weise als bisher.

Aufgrund der verordneten Geheimhaltung dauerte es allerdings fünf weitere Jahre, bis unsere Gesuchte die Ergebnisse nach Kriegsende in *Nature* veröffentlichen konnte. Ein Jahr später erhielt sie den Dokortitel – und veröffentlichte zeitgleich unter Pseudonym ein Märchenbuch. Wie heißt sie?

-RN-

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de
Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.
In LJ 6/2021 suchten wir **Jane Colden**.
Gewonnen haben **Maren Scheidle** (Stutensee) und **Martin Grube** (Graz).

Auflösung aus LJ 9/2021:

Der „Gasbläschenverstehrer“ ist **Eduard Buchner**, der mit der Entdeckung der zellfreien Gärung den Startschuss für die Biochemie als eigenständige Forschungsdisziplin gab.

IM CORONA-GESPRÄCH: IRINA LEHMANN, BERLIN

Das kindliche Immunsystem ist schon in Alarmbereitschaft

Irina Lehmann ist Leiterin der Arbeitsgruppe Molekulare Epidemiologie am Berlin Institute of Health (BIH) an der Charité und sucht mit ihren Kollegen nach den zellulären und molekularen Gründen dafür, dass SARS-CoV-2-Infektionen bei Kindern milder verlaufen als bei Erwachsenen. Im Interview spricht sie über die Ergebnisse und was man daraus lernen kann.

Laborjournal: Seit Beginn der Corona-Pandemie diskutieren wir darüber, ob und wie schwer Kinder erkranken. Was ist denn nun der Sachstand?

Irina Lehmann » Bei COVID-19 haben unsere Kinderärzte beobachtet, dass die allermeisten Kinder nur über wenige Tage mit mildem Fieber sowie typischen Erkältungssymptomen erkranken – wobei nur etwa die Hälfte der infizierten Kinder überhaupt Symptome zeigt. Das sind also deutlich schwächere Verläufe als bei Erwachsenen.

Was weiß man bisher über die Gründe für dieses Phänomen?

Lehmann » Um das herauszufinden, haben wir Einzelzellen analysiert, und zwar von 42 Kindern und 44 Erwachsenen, die jeweils zur Hälfte infiziert beziehungsweise gesund waren. Dafür haben wir von allen Probanden Nasenabstriche genommen, davon die Zellen isoliert und das Transkriptom jeder einzelnen Zelle untersucht. Somit konnten wir für jeden Zelltyp feststellen, welche Gene an- oder ausgeschaltet sind.

Fanden Sie Unterschiede?

Lehmann » Die spannendsten Ergebnisse haben wir bei den gesunden Kindern gesehen. Bei diesen sitzen schon alle Immunzellen in der Nasenschleimhaut, also dem primären Infektionsort. Bei Erwachsenen fanden wir in den Nasenabstrichen fast nur Epithelzellen, bei Kindern etwa genauso viele Immun- wie Epithelzellen. Das kindliche Immunsystem in der Nase ist also schon vor einer SARS-CoV-2-Infektion aktiviert. Außerdem sind auch die vom Virus infizierbaren Epithelzellen in der Nase schon in einer Habachtstellung, sie haben eine voraktivierte antivirale Antwort.

Was bedeutet das?

Lehmann » In den Epithelzellen gesunder Kinder sind im Gegensatz zu denen erwachsener Personen Gene stark exprimiert, die für bestimmte Rezeptoren codieren. Die sogenannten „Pattern Recognition Receptors“, auf deutsch Mustererkennungszustoren, er-



Foto: BIH

kennen virale RNA. Wenn das Virus in die Zelle gelangt, wird es sofort erkannt, und es folgt schnell eine Immunantwort.

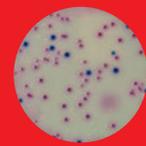
»Kinder entwickeln nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 sehr schnell eine effiziente Immunreaktion gegen das Virus.«

Eine Immunantwort kann also direkt nach dem Erstkontakt beginnen. In Ihrer Publikation in Nature Biotechnology nennen Sie die Rezeptoren MDA5, RIG-I und LGP2 (doi: 10.1038/s41587-021-01037-9). Dies sind allesamt Moleküle, die RNA detektieren. Was passiert nach der Erkennung einer viralen RNA?

Lehmann » Es wird eine Signalkaskade ausgelöst, an deren Ende eine Interferon-Antwort steht, die das Virus eliminiert. Interessanterweise waren bei Kindern auch ohne SARS-CoV-2-Kontakt in den Nasenepithelzellen bereits eine Vielzahl sogenannter „Interferon-stimulated Genes“ angeschaltet, also Gene, die von Interferon aktiviert werden.

Sie schreiben, dass bei gesunden Kindern diese Interferon-stimulated Genes, kurz ISGs, stärker aktiviert seien als bei infizierten Erwachsenen. Wie groß sind die Unterschiede?

Lehmann » Sehr deutlich. Wir fanden bei den gesunden Kindern große Cluster von ISGs massiv exprimiert, die selbst bei infizierten Erwachsenen nur schwach angeschaltet waren. Alles in allem zeigten die Einzelzell-Analysen, dass Kinder nach Infektion im Allgemeinen



sehr schnell eine effiziente Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 entwickeln und damit besser gegen das Virus geschützt sind als Erwachsene.

Sind Kinder somit auch gegen andere RNA-Viren besser geschützt als Erwachsene?

Lehmann » Das kann man so nicht generalisieren. Viren haben unterschiedliche sogenannte Escape-Mechanismen, mit denen sie sich vor der Abwehrreaktion des Wirts schützen, den sie infizieren. SARS-CoV-2 ist ein sich extrem schnell vermehrendes RNA-Virus, das gleichzeitig sehr empfindlich gegenüber Interferon ist – viel empfindlicher als zum Beispiel Influenza. Für eine schnelle Immunantwort gegen das Virus müssen die Mustererkennungsrezeptoren aktiviert und eine Interferon-Antwort eingeleitet werden. Infiziert SARS-CoV-2 eine Zelle, überrumpelt es normalerweise dieses Frühwarnsystem, wodurch die Interferon-Antwort zumeist eher schwach ausfällt und das Virus sich massiv in der Zelle vermehren kann. Sehr interessante Ergebnisse gibt es dazu auch aus Zellkulturexperimenten: Infiziert man Lungenzellen mit SARS-CoV-2, schütten die in der Regel nur sehr wenig Interferon aus und das Virus vermehrt sich stark. Gibt man den infizierten Zellen allerdings Interferon von außen zu, vermehrt sich der Erreger viel schlechter. In unserer Publikation zeigen wir zudem, dass auch eine massive

»Auch bei Kindern können schwere Verläufe auftreten.«

Aktivierung des Mustererkennungsrezeptors MDA5 die Zellen vor SARS-CoV-2 schützt. Das sind Ergebnisse, die unsere Kooperationspartner vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg beigesteuert haben.

Im Falle von SARS-CoV-2 sind bei Kindern also genau die richtigen Gegenspieler schon vor der Infektion aktiv, um das Virus sofort bekämpfen zu können. Somit kann der Abwehrmechanismus des Virus, nämlich die Interferon-Antwort zu verhindern, gar nicht mehr zum Tragen kommen. Wir glauben, dass das auch einer der Hauptmechanismen ist, der Kinder vor schweren Verläufen einer SARS-CoV-2-Infektion schützt.

Kennt man die Ursache dafür, dass Kinder diese Rezeptoren und die Interferon-Antwort auch ohne aktive Infektion stark exprimieren?

Lehmann » Dazu gibt es verschiedene Thesen. Einerseits wird diskutiert, ob Kinder möglicherweise eine andere Immunkonstellation haben als Erwachsene, sodass bei ihnen die angeborene oder unspezifische Im-

munantwort – zu der auch die Mustererkennungsrezeptoren und die Interferon-Antwort gehören – stärker ausgeprägt ist. Im Laufe des Lebens lernt das Immunsystem, und die adaptive, spezifische Immunantwort wird stärker. Das trägt sicherlich dazu bei, dass Kinder im Allgemeinen sehr schnell eine starke Interferon-Antwort entwickeln können. Wir glauben aber, dass das nicht die ganze Wahrheit ist. Es spielen vermutlich auch andere Faktoren eine Rolle – etwa der häufige Kontakt mit anderen Kindern in der Schule oder im Kindergarten. Wo sich viele Kinder treffen, sind viele Viren in der Luft. Das könnte eine Basisstimulation bewirken, sodass das kindliche Immunsystem fitter ist als das von Erwachsenen.

Was bedeuten Ihre Ergebnisse nun für die Impfung von Kindern?

Lehmann » Eine Impfung ist auf jeden Fall zu befürworten. Denn infizierte, aber häufig asymptomatische Kinder können das Virus auch unbemerkt weitergeben. Frisch angesteckt haben sie die gleiche Viruslast wie Erwachsene, nur reduziert sich diese schneller. Und wir dürfen nicht außer Acht lassen, dass auch bei Kindern schwere Verläufe auftreten können.

Können Sie uns ein paar Zahlen nennen? Wie viele infizierte Kinder müssen in einer Klinik behandelt werden?

Lehmann » Nach den durch das European Center of Disease Prevention and Control (ECDC) veröffentlichten Zahlen erkrankt von 5.000 infizierten Kindern eines schwer. Bei anderen respiratorischen Viren wie zum Beispiel dem Respiratorischen Syncytial-Virus (RSV) ist der Anteil an schweren Verläufen insbesondere bei kleinen Kindern aber deutlich höher.

Haben denn sehr junge Kinder, die nicht geimpft werden können, auch schon eine vorgeprägte Immunantwort?

Lehmann » In unserer gerade veröffentlichten Studie zeigen wir Ergebnisse für Kinder zwischen vier und achtzehn Jahren. Die voraktivierte antivirale Aktivität haben wir bei allen Kindern gesehen, auch den jüngeren. Eine deutliche Altersabhängigkeit in der Stärke der Aktivierung der Gene für die Mustererkennungsrezeptoren war zum Beispiel nicht erkennbar. Allerdings war die Studiengruppe zu klein, um eine solche Aussage generell machen zu können. Einzelzell-Analysen sind leider immer noch so unglaublich teuer, dass es nicht möglich ist, größere Probandengruppen mit dieser Methode zu untersuchen.

*Das Interview führte
Karin Hollricher (14.9.21)*

STOLZ AUF UNSERE VIEFALT



Die Produktpalette und die Qualität unserer Medien sind unschlagbar!

Du sparst Zeit

- Ergebnis innerhalb von 24 Stunden
- visuelle Identifizierung möglich

Du hast Sicherheit

- Nachweis erfolgt durch enzymatische Reaktionen

Du hast die Wahl!

- tierisch oder pflanzlich
- kleine und große Verpackungseinheiten



Medica: Halle 3 / D95

HiMedia ist einer der drei größten Medienproduzenten weltweit

HIMEDIA®

For Life is Precious

Wechsle jetzt!

Telefon +49 6251 989 24 26
infoeu@himedialabs.com

himedialabs.eu



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (41)

Wozu braucht der Doktor einen Doktor?

Der deutsche „Dr. med.“ taugt in vielfacher Hinsicht nichts. Das weiß man schon lange. Doch die Maßnahmen, daran was zu ändern, taugen bisher leider auch nicht viel.

Der „Dr. med.“ ist eine Anomalie in der Welt der Dissertationen. Also befassen wir uns heute in der närrischen Mini-Serie „Unnütze oder schädliche akademische Grade in der Medizin“ nach der Habilitation (LJ 6/21: 22-23) mit der medizinischen Promotion. Der Narr weiß wahrlich, wovon er spricht. Nicht nur hat er den Titel selbst erworben, er hat sein Studium auch als Promotions-Ghostwriter teilfinanziert. Wie alle (Klein-)Kriminellen kann er sich

»Am Grundproblem, dass studienbegleitend promoviert wird, wird nicht gerüttelt.«

aber heute damit rechtfertigen, dass es ihm allzu leicht gemacht wurde. Womit wir mitten im Thema wären.

Mehr als achtzig Prozent der Medizin-Absolventen promovieren. Die Dissertation kann vor Abschluss des Studiums angefertigt werden, der Titel wird dann gleich nach dem letzten Staatsexamen verliehen. Und das macht die überwiegende Zahl der Mediziner so. Die Einarbeitung ins Thema, die Durchführung der Studie, die Auswertung und das Zusammenschreiben der Ergebnisse – all das findet während des Studiums statt.

Dass dies überhaupt nebenbei möglich ist, wirft natürlich nicht nur Fragen bezüglich des Umfangs und der Qualität solcher Dissertationen auf. Offensichtlich lastet die Aneignung der Inhalte und Fähigkeiten im Rahmen der Ausbildung zum Arzt die Studenten nicht sonderlich aus. Schließlich scheint die Mehrzahl nebenbei nicht nur das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten erlernen zu können – sondern kann überdies noch an Studi-

en teilhaben oder aufwendige Experimente durchführen, diese analysieren und interpretieren sowie als Monographie oder als Fachartikel veröffentlichen.

All dies ist hinlänglich bekannt und wird seit vielen Jahren kritisiert. Der Wissenschaftsrat hat sich mehrfach mit dem Thema befasst – und kommt zu dem Schluss, dass „das wissenschaftliche Niveau der studienbegleitenden Doktorarbeiten [...] in der weit überwiegenden Zahl der Fälle nicht den Standards der Doktorarbeiten anderer naturwissenschaftlicher Fächer [entspricht]“. Der European Research Council (ERC) akzeptiert aus diesem Grund Antragsteller mit „Dr. med.“ nur dann, wenn sie belegen können, dass sie mehrere Jahre an ihrer Dissertation geforscht haben. Deutsche Medizinerinnen und Mediziner müssen daher eine Stelle nachweisen können, die eine Ph.D.-Äquivalenz voraussetzt (beispielsweise Postdoc-Fellowship oder Ruf auf eine Professur).

Der ehemalige Vorsitzende des Wissenschaftsrats und Charité-Vorstandsvorsitzende Karl Max Einhäupl formulierte es einmal so: „Überspitzt gesagt, untersuchen manche solcher Dissertationen irrelevante Fragestellungen mit unzulässigen Methoden und erhalten zu guter Letzt noch einen wohlklingenden Titel.“

Das Ganze ist natürlich insbesondere für jene Promovenden bitter, die jahrelang aufwendige und ausgezeichnete Forschungsarbeit geleistet haben – zumal sie diese auch oft erst einige Jahre nach der Approbation abschließen. Auch sie erhalten am Ende nur den „Dr. med.(-ioker)“ – ein Titel, der dem „Dr. rer. nat.“ beziehungsweise dem „Ph.D.“ nicht das Wasser reichen kann, obwohl ihre Arbeiten eigentlich deren Standards entsprechen.

Mir soll es hier aber um mehr gehen als Gerechtigkeit zwischen verschiedenen Disziplinen, Diskriminierung deutscher Antragsteller beim ERC oder Spott von Naturwissenschaftlern über die mangelnden Qualitätsstandards bei medizinischen Titeln. Denn die Kritik am „Dr. med.“ hatte tatsächlich Wirkung. Die meisten medizinischen Fakultäten in Deutschland haben die Diagnose lange akzeptiert, dass

es der medizinischen Dissertation an Qualität mangelt. Bislang wollten sie jedoch am Grundproblem, dass nämlich studienbegleitend promoviert wird, nicht rütteln. Sie wollen den Kuchen essen, ihn aber trotzdem auf dem Teller behalten.

Um Abhilfe zu schaffen, definierte man daher an vielen Fakultäten durchaus wohlmeinend erhöhte Qualitätsstandards für den „Dr. med.“. Dazu wurden Promotionsvereinbarungen eingeführt und strukturierte Ausbildungsangebote gemacht. Und als Pièce de Résistance wurde das Desiderat formuliert, dass medizinische Promotionsarbeiten nach Peer Review in möglichst internationalen wissenschaftlichen Journalen erscheinen sollen. Natürlich mit den Promovenden als Erstautoren.

»Die Regeln führen dazu, dass der Druck zu publizieren noch höher ist als ohnehin schon.«

Die Publikationspromotion soll also die Regel sein und die Monographie überflüssig machen. Die Letztere verstaubt ja ohnehin nur im Bücherschrank der Großeltern, die das alles mitfinanziert hatten. Und ein gehobenes Prädikat ist mit so einer Monographie mittlerweile ja auch gar nicht mehr zu erreichen.

Ist damit nun das Ziel erreicht? Dient die Promotion damit „dem Nachweis der Befähigung zu vertiefter wissenschaftlicher Arbeit durch eine eigene, selbstständige und originäre Forschungsleistung, die zum Erkenntnisgewinn im Fachgebiet beiträgt“? So formuliert es etwa die aktuelle Promotionsordnung der Charité.

Ich fürchte: Nein! Das Ganze hat das Problem sogar verschärft. Denn am Grundübel – dem studienbegleitenden Promovieren – hat sich rein gar nichts geändert. Neben einem anspruchsvollen Studium samt Praktika und Prüfungen – sowie manchmal sogar noch einem Job, um all das zu finanzieren – soll also weiterhin Kompetenz in wissenschaft-

licher Methodik oder Studiauswertung erworben werden.

Dabei sollen sich Studenten in diese Methoden so einarbeiten, dass sie robuste und relevante Ergebnisse erzielen, die es wert sind, der Fachwelt in einer Publikation präsentiert zu werden. Weil diese den Peer Review passieren soll, muss die Arbeit nach dem Zusammenschreiben auch noch eingereicht und begutachtet werden, vermutlich noch eine oder mehrere Revisionen durchlaufen, im Fall der Ablehnung nochmals bei einem anderen Journal eingereicht werden *et cetera*. Dies bedeutet, dass in der Regel „Least Publishable Units“ erzeugt werden müssen und die Story bei den Gutachtern möglichst wenig anecken darf.

Und hier liegt der Hase im Pfeffer: Auf diese Weise führen die neuen Regeln dazu, dass der Druck noch höher als ohnehin schon ist, in einem vorgegebenen Zeitraum publizierbare Ergebnisse zu erzeugen. Damit wächst auch die Versuchung, Resultate selektiv auszuwählen, in der statistischen Auswertung signifikante p-Werte durch multiple, aber nicht vorher festgelegte oder dafür korrigierte Vergleiche zu erzeugen, Hypothesen nach Auswertung der Ergebnisse zu modifizieren oder gar auszutauschen, ohne dies in der Arbeit kundzutun, und so weiter. Das volle Programm

nicht offengelegter „wissenschaftlicher Freiheiten“ eben.

Dazu darf man nicht vergessen, dass Medizindoktoranden in der Regel von Klinikern angeleitet werden, die den größeren Teil ihres Arbeitstags am Patientenbett, im Hörsaal oder auf Kongressen verbringen – und daher häufig nicht die optimalen Betreuer sind. Dies unter anderem auch deswegen, weil die meisten von ihnen auf dieselbe Weise in der Wissenschaft sozialisiert wurden – und sie sich ihre eigene Methoden- und Statistik-Kompetenz „on the job“ angeeignet haben. Daher übernimmt ja auch häufig das technische Assistenzpersonal die Betreuung, oder gleich andere, etwas seniorere Studenten.

Auch das Problem der mangelnden Vergleichbarkeit der Promotionen wird durch die neuen Anforderungen nicht gelöst. Nach wie vor wird der Titel von vielen im Schnelldurchgang erworben – während andere wie schon bisher Forschungsarbeiten abliefern, die einem Ph.D. oder Dr. rer. nat. absolut äquivalent sind. Auch hier wurde also nichts gewonnen.

Eine besondere Tragik der bundesweiten Versuche, den Standard des „Dr. med.“ zu heben, liegt darin, dass die „neue Promotionsordnung [...] weltweite Anstrengungen reflektiert, die Robustheit, Reproduzierbarkeit und Werthaltigkeit biomedizinischer Forschung zu verbessern“. So jedenfalls formuliert es die Charité, typisch für viele medizinische Fakultäten in Deutschland. In der Praxis läuft man damit jedoch eher Gefahr, das Gegenteil von robusten und reproduzierbaren Forschungsergebnissen zu erhalten. Und vielmehr noch trägt man verstärkt zu dem Tsunami von wissenschaftlichen Publikationen bei, die bestenfalls kleine inkrementelle Beiträge liefern, allzu oft jedoch die Literatur lediglich weiter mit Wertlosem verdünnen. Zwar werden diese Publikationen zum Glück häufig gar nicht gelesen, auf jeden Fall erschweren sie aber die Evidenzsynthese in systematischen Reviews und Metaanalysen.

Aber warum wollen über achtzig Prozent der Medizinstudenten den „Dr. med.“ überhaupt erwerben? Zum einen geht es ihnen dabei häufig schlichtweg um den Titel, sodass der „Herr Doktor“ auch tatsächlich einen „Doktor“ hat! Manch andere Studenten wollen hingegen herausfinden, ob „Wissenschaft“ etwas für sie ist und ob sie gar Karriere in der akademischen Medizin machen wollen. Beide Anliegen sind nachvollziehbar und legitim. Das gegenwärtige Verfahren ist dafür aber ungeeignet.

Den Titelerwerb könnte man stattdessen wie beispielsweise in Österreich gestalten. Der akademische Grad wird dort bei Studienabschluss nach Verfassen einer einfachen Diplomarbeit verliehen. In Deutschland darf

dieser Grad deshalb nur mit Zusatz als „Dr. med. univ.“ geführt werden. Für die Frage, ob Wissenschaft für jemanden als berufliche Perspektive in Frage kommt, eignen sich dagegen andere Formate viel besser – wie etwa Hausarbeiten, Hospitationen, dafür zugeschnittene Kurse und Seminare. Die strukturierten Ausbildungsangebote, die mancherorts gerade im Zuge der Reform des „Dr. med.“ aufgebaut werden, wären dafür bereits sehr tauglich.

Auch wären sie eine gute Grundlage für die Ausbildung derer, die nach dem Medizinstudium mit einer „echten“, Ph.D.-äquivalenten Promotion methodische Kompetenz erwerben wollen. Dazu gibt es an vielen Unis mit medizinischer Fakultät bereits Graduiertenkollegs und andere Programme, in denen Mediziner und Naturwissenschaftler in den Lebenswissenschaften ausgebildet werden und einen soliden „Ph.D.“ oder „Dr. rer. nat.“ erwerben können.

Das Rad muss also nicht nochmals neu erfunden werden. Aber obwohl dieses Modell – also eine Art „Dr. med. univ.“ fürs Praxisschuld und der „Ph.D.“ für die Forschungsinteressierten – relativ einfach und zeitnah umzusetzen wäre, wagen sich einzelne Fakultäten dennoch nicht daran. Hauptgrund ist die Furcht vor einem Konkurrenznachteil, wenn sie den „Dr. med.“ gar nicht mehr anbieten – die anderen Unis aber schon. Die Sache müsste also

»Das Dilemma wäre leicht zu lösen: Man müsste nur die Habilitation abschaffen.«

so bundesweit umgesetzt werden. Doch das geht vielen zu weit – also machen alle weiter wie bisher.

Ein Argument bleibt noch: nämlich, dass durch eine Promotionsphase *nach* dem Studium sowie anschließendem Facharzt und Habilitation die armen Mediziner ihre Ausbildung ja erst kurz vor der Berentung abschließen könnten. Da ist sogar was dran. Doch das Dilemma wäre leicht zu lösen: Man müsste nur die Habilitation abschaffen, die der Narr ja ohnehin schon in einer früheren Folge dieser Kolumne als unnützes Jodeldiplom entlarvt hat (LJ 6/2021: 22-23).

Die Abschaffung des „Dr. med.“ würde allerdings auch die Ghostwriter medizinischer Promotionen brotlos machen. Googeln Sie mal danach – Sie werden sehen, das ist immer noch ein florierendes Geschäft!

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



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.

IMPRESSUM

Laborjournal
27. Jahrgang | Heft 10/2021

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Seitzstraße 8
D-79115 Freiburg
Tel. +49-761-28 68 93
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

westermann DRUCK | pva
Georg-Westermann-Allee 66
38104 Braunschweig

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10
D-69469 Weinheim
Tel. +49-6201-290 92-0
Fax. +49-6201-290 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

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

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-35 73 8
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 887)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

drimafilm, halfbottle, Krakenimages.com
(alle Adobe Stock);
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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



Erlebnisse einer TA

**Der Schüttler-
Nichtverkäufer**

Firmen, die Laborbedarf verkaufen, gibt es schon eine ganze Latte. Manchmal kommt mir der Markt sogar regelrecht übersättigt vor. Trotzdem drängen immer neue auf den Markt, und gelegentlich stehen deren Vertreter dann eines Tages bei uns im Labor. Untrügliches Zeichen dafür ist zumeist das höfliche Klopfen an der Tür.

Manche von ihnen rufen sogar vorher an, um einen Termin zu vereinbaren. Da ich das sehr sympathisch finde – schließlich haben auch wir TAs unseren Terminplan –, lasse ich mich gewöhnlich darauf ein. Allerdings findet immer öfter gleich das gesamte Verkaufsgespräch am Telefon statt ...

Der heutige Telefonvertreter hat den Bogen jedoch noch nicht so ganz raus.

„Hätten Sie Interesse an unseren neuen Produkten?“, erkundigt er sich mit Grabesstimme.

„Was sind denn das für Produkte?“, frage ich milde interessiert.

„Heizplatten und Schüttler.“

„Aha! Und was können die Besonderes, Ihre Schüttler?“ Sein Schulterzucken dröhnt durch den Hörer.

„Das sind ganz normale Schüttler.“

So geht Werbung!

Dieser Slogan weckt in mir ebenso große Kauflust wie ein Marktverkäufer, der hinter dem Tresen seiner Bude sitzt und auf seinem Handy herumtippt.

Ich kenne mich im Marketing ja nicht so wahnsinnig gut aus, aber als potenzieller Kunde erwarte ich von einem Verkäufer etwas mehr Begeisterung für die von ihm vertriebenen Produkte. Und wenn er den Job nur fürs tägliche Butterbrot macht, dann soll er halt wenigstens so tun.

Er soll mich mitreißen, die Vorteile herausstellen. Sodass ich sabbernd vor Gier mit der ausgedruckten Katalogseite zu unserem Chef ins Büro renne:

„Guck mal, Chef, guck mal! Diese supergeilen Schüttler müssen wir unbedingt kaufen! Dann geht uns nie wieder ein Experiment schief, und wir kriegen nächstes Jahr den Nobelpreis!“

So geht für mich Werbung!

Bei etwas mehr Enthusiasmus seinerseits hätte ich einen Schüttlerkauf womöglich durchaus in Erwägung gezogen. Man kauft im Leben schließlich mehr als genug Sachen, die eigentlich nicht geplant waren. Siehe Quengelware. Da sich im Labor aber gewöhnlich niemand auf den Boden wirft und plärrt: „Ich will aber eine Heizplaaattee!!!“, müssen die Laborausrüster hier andere Wege gehen – und Verkäufer einstellen, die die Kunden mit Samtstimme am Telefon zum Kauf verführen.

Statt ihm, so wie er mir, die knallharte Wahrheit zu sagen, wähle ich also den diplomatischen Ausweg.

„Könnten Sie mir bitte einen Katalog zuschicken, damit ich mir die Produkte mal in Ruhe anschauen kann?“

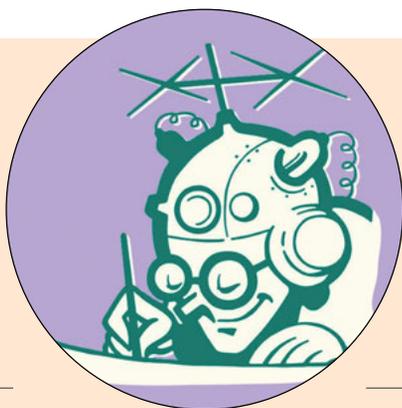
„Gut, mache ich.“

Bestimmt ist es ein harter Broterwerb, tagein tagaus Ware anzupreisen, die man selbst wahrscheinlich nicht besonders spannend findet. Nur sollte man das den Kunden nicht spüren lassen.

Ich jedenfalls hatte nach diesem Telefonat keine Lust mehr auf Heizplatten und Schüttler.

Nicht auf linksdrehende oder biologisch abbaubare, geschweige denn energiesparende oder solche mit Sprachsteuerung – und schon gar nicht auf ganz normale.

Maike Ruprecht



Schöne Biologie Plötzlich ein Rätsel

Was macht man, wenn man einen Zellprozess verstehen will? Man holt alle Prozess-relevanten Komponenten aus der Zelle heraus und studiert ihn ungestört vom ganzen Rest im Reagenzglas. Reduktionismus heißt das auf diese Weise salopp vorgestellte Konzept, das seine Blüte vor allem während der ersten Jahrzehnte von Biochemie und Molekularbiologie erlebte. Heerscharen ehemaliger „Proteinputzer“ und „Genklonierer“ werden das bestätigen.

Der Erfolg des reduktionistischen Ansatzes war, wie wir heute wissen, enorm. Jede Menge zentrale Mechanismen des Zellgeschehens wurden so unter optimierten Bedingungen im Reagenzglas – *in vitro* – entschlüsselt. Doch auch wenn all diese Resultate glasklar und plausibel herausgekommen waren, säten spätere Erkenntnisse doch ein ums andere Mal gewisse Zweifel, ob die betreffenden Reagenzglas-Prozesse im großen Wirrwarr der Zellen tatsächlich genauso ablaufen. Natürlich war es in der Regel nicht falsch, was die Forscher aus ihren Reagenzgläsern gelernt hatten. Aber es kam doch oft genug vor, dass solche Unsicherheiten und Rätsel nur mit weiteren Zusatzbefunden ausgeräumt werden konnten. Was natürlich gar nicht schlecht ist, denn gerade auf diese Weise lernt man ja dazu.

Ein nettes Beispiel dreht sich um die Transkription. Diese lief irgendwann in der ungestörten und optimierten *In-vitro*-Umgebung derart glatt ab, dass man auch die Geschwindigkeit der RNA-Synthese messen konnte: Übereinstimmend kam man auf 30 bis 60 Nukleotide pro Sekunde. Doch nachdem man immer mehr Gene sequenziert hatte, stellte man plötzlich fest, dass es mit diesem Tempo bei vielen eukaryotischen Genen mit ihrer weitläufigen Exon-Intron-Struktur ganz schön lange dauert, bis die RNA-Polymerase das gesamte Primärtranskript fertiggestellt hat. Beunruhigend wurde das Ganze jedoch erst, als man diesen Befund mit der hohen Kern- und Zellteilungsgeschwindigkeit in frühen *Drosophila*-Embryonen in Be-

ziehung setzte. Demnach teilen sich die Kerne und Zellen nach Befruchtung der Eizelle in den ersten Runden viel zu schnell, als dass die langen Fliegen-Gene wenigstens einmal fertig abgelesen werden können.

Stimmte die *in vitro* gemessene Geschwindigkeit vielleicht doch nicht? Ist die RNA-Polymerase *in vivo* womöglich viel schneller? Nochmal genauer nachschauen war also angesagt – und das Ende vom Lied war: Die Evolution hatte tatsächlich dafür gesorgt, dass gerade diejenigen Gene, die *Drosophila* innerhalb der ersten Zellteilungen exprimieren muss, ungewöhnlich kurz sind – sodass die knappe Teilungszeit für deren Transkription ausreicht. Lange Transkripte wurden in dieser Phase zwar auch gestartet, wegen des Zeitdrucks aber vorzeitig abgebrochen und „abgetrieben“ (*Dev. Cell* 47(6): 773-84).

Doch nicht nur Fragezeichen und Zweifel können nachfolgende Erkenntnisse dem Forscher bescheren. Bisweilen realisiert man dabei auch, mit wie viel Glück die Pionier-Experimente unter Reagenzglas-Bedingungen überhaupt funktionierten. So geschehen beim berühmten Poly-U-Experiment von Heinrich Matthaei und Marshall Nirenberg, mit dem sie das Triplett-Prinzip des genetischen Codes entschlüsselten. Bekanntlich gaben die beiden nur blitzblanke Poly-U-RNA-Stränge in ein zell- und mRNA-freies *E.-coli*-Extrakt – und ernteten Code-getreu translatierte Poly-Phenylalanin-Ketten. Nachdem die Prozesse der Translations-Initiation jedoch weiter aufgeklärt waren, stand plötzlich ein Rätsel im Raum: Wie konnten Matthaei und Nirenberg in ihrem Experiment ohne jegliches AUG-Startcodon überhaupt Translation erhalten? Weil das Ribosom mit deutlich geringerer Affinität auch andere Codons zum Starten nutzen kann. Und da ausschließlich und massenweise Poly-U im Mix war, hatte es letztlich geklappt.

Schlichtweg Glück gehabt also. Und „posthum“ noch was über Affinität gelernt.

Ralf Neumann

Weiterbildung: Top-Kurse für Laborfachkräfte



Freuen Sie sich auf erstklassige Zertifikatskurse für Laborant*innen & TAs, Biotechnolog*innen sowie wissenschaftliche Labor-Mitarbeiter*innen.

Top Zertifikatskurse in unterschiedlichen Bereichen:

- Chemie | Life Sciences: Grundlagen-Kurse auf Bachelor-Niveau
- Biotechnologie: Weiterführende Kurse auf Master-Niveau
- Methodenkurse
- Pharma-Weiterbildung
- Kurse zur Mitarbeiterführung im Labor

Werfen Sie einen Blick in unser neues Programm: www.springer-campus.de

Jetzt
informieren

Auch in Corona-Zeiten sicher studieren:

Viele unserer Kurse kombinieren Selbststudium (über Studienhefte & Lehrbücher) mit der Nutzung einer E-Learning-Plattform und Online-Tutorien.

Part of **SPRINGER NATURE**

Infos unter springer-campus.de

Corona-Club

» Kennzeichen eines schweren COVID-19-Verlaufs ist insbesondere ein kaskadenartig entgleistes Immunsystem. Unter Leitung von **Clemens Schmitt** zerlegten Berliner Forscher aus der **Charité-Universitätsmedizin** und dem **Max-Delbrück-Centrum (MDC)** zusammen mit Kollegen aus der **Universität Linz** diese Kaskade in mehrere Einzelteile: Entert das Virus die Schleimhautzellen, lösen diese als Stressreaktion ein Seneszenz-Programm aus, in dessen Folge sie eine Fülle entzündungsfördernder Zytokine und anderer Immun-Botenstoffe sezernieren. Dadurch werden Makrophagen angelockt, die die seneszenten Zellen beseitigen wollen. Dummerweise werden sie dort durch die Botenstoffe aber selbst in einen seneszenten Zustand versetzt – und schütten ihrerseits große Mengen an Entzündungsbotenstoffen aus. Diese „Welle“ treibt wiederum weitere Zellen in die Seneszenz – darunter auch die Endothelzellen der kleinen Blutgefäße in der Lunge, die daraufhin blutverklumpende Stoffe abgeben und Mikrothrombosen auslösen. Vier verschiedene Anti-Seneszenz-Wirkstoffe, sogenannte Senolytika, konnten den Entzündungssturm in Hamstern und Mäusen unterschiedlich stark ausbremsen – und die finale Lungenschädigung dadurch letztlich abschwächen. „Offenbar ist das zelluläre Stressprogramm der Seneszenz ein sehr wichtiger Treiber des Entzündungssturms“, so das Fazit von Erstautorin **Soyoung Lee**. (Nature, doi: 10.1038/s41586-021-03995-1) -RN-

» Einen weiteren Mechanismus, wie Immunzellen schwere COVID-19-Verläufe anfeuern, offenbarte eine internationale Multicenter-Studie unter Leitung von **Jacob Nattermann** vom **Universitätsklinikum Bonn** und **Joachim Schultze** vom dortigen **Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)**. Die Analyse regelmäßig entnommener Blutproben von 205 Patienten ergab, dass Natürliche Killerzellen insbesondere bei schweren Verläufen innerhalb von drei Wochen ihre antifibrotische Wirksamkeit verlieren. Die COVID-19-typische Bildung von vernarbtem Lungengewebe (Lungenfibrose) wird dadurch natürlich stark begünstigt. (Immunity, doi: j.immuni.2021.09.002) -RN-

Gießen / Bad Nauheim

Vernarbte Fische

Narben sind keineswegs immer nur ein kosmetisches Problem. Vernarbungsvorgänge können ebenso oft verschiedenen Erkrankungen zugrundeliegen. So kann beispielsweise eine Verletzung des Herzens durch Herzinfarkt oder chronischen Bluthochdruck Vernarbungen verursachen, die die Herzleistung mindern.

Ob Haut oder Herz – der Grund für die Gewebevernabung ist jedes Mal derselbe: Bindegewebszellen (Fibroblasten) und/oder Endothelzellen verändern sich zu sogenannten Myofibroblasten, die via Fibrose die Bildung der Narben-typischen Verhärtungen steuern. Eine vollständige Regeneration des Gewebes ist an diesen Stellen nicht mehr möglich.



Zebrafisch: Herz wie neu – kein Problem!

Jenseits der Säugetiere sieht das jedoch bisweilen anders aus. Zebraabrlinge (*Danio rerio*) können beispielsweise Flossen, Schuppen, ja sogar das zentrale Nervensystem und innere Organe inklusive dem Herzen innerhalb kur-

zer Zeit nach einer Verletzung funktional wiederherstellen. Myofibroblasten entstehen bei so viel Regenerationsfähigkeit nur begrenzt.

Warum die Fische daher keine Narben bilden, fand jetzt ein Team der Universität Gießen und des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim unter Leitung von **Sven Reischauer** heraus (*Sci. Adv.*, doi: 10.1126/sciadv.abg6497). Erstautor **Srinivas Allanki et al.** blockierten den Interleukin-11/Stat3-Signalweg, indem sie mit CRISPR-Cas9 die Gene für den Interleukin-11-Rezeptor sowie dessen Liganden Interleukin-11a und -11b lahmlegten. „Diese Tiere zeigten keine vollständige Regeneration von verletztem Gewebe“, berichtet Allanki. Anstatt die übliche Umprogrammierung abzuspulen, mit der die Fibroblasten und Endothelzellen die Regeneration von Herz, Flossen oder Schuppen unterstützen, bildeten diese nun Myofibroblasten – woraufhin die betroffenen Gewebe wie bei uns Säugern fibrotisch vernarben.

Ob man über Eingriffe in den Interleukin11/Stat3-Signalweg auch menschliche Zellen umgekehrt dazu bringen könnte, statt Fibrose ein Regenerationsprogramm zu aktivieren? Die Hessen werden es jetzt testen. -RN-

Lübeck / Kiel / Berlin

Nicht die Dosis macht das Gift

Duplikationen und Deletionen von Genkopien sind nicht nur Treiber von Evolutionsprozessen, sondern spielen im Rahmen von Krebsgenetik oder seltenen Krankheiten auch in der Klinik eine große Rolle. Sind die krankhaften Veränderungen aber nur ein Effekt der veränderten Gen-Dosis? Schließlich weiß man schon länger, dass Duplikationen und Deletionen auch die dreidimensionale Faltung der DNA im Zellkern verändern können. Durch diesen Positions-Effekt können Gene folglich unter die Kontrolle „fremder“ Steuerelemente geraten, sodass sie schließlich in den falschen Geweben exprimiert werden.

Humangenetiker um **Malte Spielmann** von der Universität Lübeck haben sich nun zusammen mit Kollegen aus Kiel, Berlin und dem polnischen Posen die Zellkerne von zwei Patienten mit beidseitiger Hyperplasie – also einer starken Verkürzung – der Oberschenkelknochen vorgenommen (*Am. J. Hum. Genet.* 9: 1725-34). Beide hatten eine Duplikation in der Region q24.32 des Chromosoms 10. In dieser Region liegt wiederum das Gen für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 8 (FGF8),

der die Extremitätenentwicklung entscheidend mitsteuert. Durch die Tandemduplikation besaßen die Patienten folglich eine weitere Kopie des entsprechenden Allels direkt hinter dem Original. Ein Gen-Dosis-Effekt war daher durchaus naheliegend.

Mittels CRISPR-Cas9 konnten die Humangenetiker diese genomische Situation in Mäusen „nachbauen“ – inklusive der erwarteten Folgen: Die Tiere exprimierten zu viel Wachstumsfaktor, wodurch sie verkürzte Extremitäten entwickelten. Und jetzt kam der besondere Trick: Erstautorin **Magdalena Socha** und Co. erzeugten eine weitere Mauslinie, die zwar das eine *Fgf8*-Allel samt der duplizierten Kopie im Genom trug, dessen zweites *Fgf8*-Allel allerdings deletiert war. Trotz Tandemduplikation war somit die Dosis des *Fgf8*-Gens auf zwei statt drei Allele reduziert. Dennoch war auch in diesen Mäusen die FGF8-Expression erhöht, und sie bildeten verkürzte Gliedmaßen. Was dafür spricht, dass die Veränderungen durch einen Positions-Effekt verursacht werden – und nicht durch die reine Gen-Dosis. -RN-



Stichwort des Monats

Borgs

Beim Namen Borg klingelt's bei eingefleischten Star-Trek-Fans. In dem Science-Fiction-Universum sind Borgs eine Gruppe kybernetischer Außerirdischer (Mischwesen aus biologischem Organismus und Maschine), die andere Spezies und ihre Technologien assimilieren. Sie nehmen dabei Wissen, Erfahrungen und Kulturen auf und fügen diese im Streben nach Perfektion einem kollektiven Bewusstsein zu. Und was hat das nun mit Biologie zu tun?

Kürzlich fand ein Forschungsteam um die Geomikrobiologin Jillian Banfield von der University of California in Berkeley rätselhafte DNA-Strukturen, die ein ähnliches Verhalten wie die Star-Trek-Borg an den Tag legen: Die Sequenzen spüren scheinbar Gene von Mikroorganismen in ihrer Umgebung auf und assimilieren diese. Die Gruppe veröffentlichte einen Preprint auf *bioRxiv*, an dem auch die CRISPR-Mitentdeckerin und Nobelpreisträgerin Jennifer Doudna mitgeschrieben hat (doi: 10.1101/2021.07.10.451761).

Die entdeckten Borg-Nukleinsäuren sind linear, mit einem Umfang von bis zu einem Mega-Basenpaar ziemlich lang und enthalten für die Transkription wichtige Gen-Elemente, wie Replikon-Strukturen sowie invertierte Long Terminal Repeats (LTR). Die Gruppe um Banfield hatte aus Feuchtgebieten in Kalifornien und Colorado zuerst vier dieser rätselhaften Gen-Strukturen herausgefischt und dann anschließend in ihren metagenomischen Datensätzen nach ähnlichen Kandidaten gesucht. Insgesamt konnten sie so 19 unterschiedliche Borgs gewinnen.

Archaeon oder Nicht-Archaeon?

Die in den Borgs enthaltenen Gene sind zwar mehrheitlich unbeschrieben, die aus den Sequenzen vorhergesagten Proteine stimmen aber zu circa 21 Prozent mit Proteinen von Archaeen überein; die größte Übereinstimmung gab es mit den anaeroben methanotrophen Vertretern der Gattung *Methanoperedens*. Dass es sich bei den Borgs um Genomteile von Archaeen handelt, schließen Banfield und ihre

Kollegen aber aus. Der Grund: In den DNA-Sätzen fehlen essenzielle Gene (zum Beispiel für ribosomale Proteine), auf die sogar obligate Symbionten nicht verzichten können. „Somit sind sie eindeutig weder Teil des *Methanoperedens*-Genoms noch Teil des Genoms anderer Archaeen“, schlussfolgern die Autoren.

Getauschte Helfer

Die gefundenen Borgs zählen damit zur Gruppe extrachromosomaler Elemente (ECEs), die Mikroben gerne untereinander austauschen, die aber nicht zu ihrem primären Erbgut gehören. ECEs enthalten nicht-essenzielle, dafür aber teilweise äußerst nützliche Gene wie beispielsweise für Antibiotikaresistenzen.

Und auch die Borgs tragen wertvolle Nukleinsäure-Sequenzen. Zum Beispiel für Cluster von Multihäm-Cytochromen, die potenziell die Redox- und Atmungskettenkapazität verbessern. Banfield und Co. vermuten, dass die Borg-Gene ihrem Träger die Fähigkeit verleihen, besser auf sich ändernde Umweltbedingungen zu reagieren.

Besonders spannend ist außerdem der mögliche Einfluss der Borg-Gene auf die Methan-Oxidation. Methan ist ein extrem potentes Treibhausgas, Methan-oxidierende Mikroorganismen (wie *Methanoperedens*) können den Austritt in die Atmosphäre jedoch abschwächen. Die Borgs enthalten Gene für die Methan-Oxidation, zum Beispiel die Methyl-Coenzym-M-Reduktase, womit sie die Kapazität des Stoffwechselweges erhöhen und damit eine bislang unbekannte Rolle bei der Kontrolle von Treibhausgas-Emissionen spielen könnten, vermuten die Autoren.

Aber woher stammen die Borgs überhaupt? Banfield und ihre Kollegen können hier bislang nur spekulieren. „Wir können weder beweisen, dass es sich um Archaeenviren, Plasmide oder Minichromosomen handelt, noch können wir beweisen, dass sie es nicht sind“, schreibt die Gruppe. Hinweise auf ihren Ursprung fanden sich jedoch in den Borg-Genen. Demnach könnten die Borgs einst gan-

ze Mikroben gewesen sein, die wiederum von *Methanoperedens* assimiliert wurden – analog den Regeln der Endosymbiontentheorie für Mitochondrien und Chloroplasten. *Methanoperedens*-Bakterien scheinen übrigens ein äußerst enges Verhältnis zu den Borgs zu haben. Die von Banfield *et al.* ausgewerteten Daten lassen vermuten, dass die Borgs ein symbiontisches Verhältnis aufbauten, nachdem sie Gene verloren hatten. Die Gruppe vermutet, dass die verschiedenen Borgs dazu neigen, mit verschiedenen *Methanoperedens*-Arten zu assoziieren.

Abseits der Ursprungsfrage sind sich Banfield und ihr Team allerdings sicher: „[Borgs unterscheiden] sich deutlich von allem, was bisher beschrieben wurde.“

Andere Wissenschaftler sind da skeptischer. Borgs würden riesigen linearen Plasmiden ähneln, die die Fachwelt bereits aus Actinobakterien kennt, meint der argentinische Mikrobiologe Julián Rafael Dib im Interview mit *Nature* (595: 636). Und auch der US-amerikanische Systembiologe Nitin Baliga mahnt im selben Interview zur Vorsicht: Wenn Forscher Fragmente vieler Genome durchsieben und zusammensetzen (wie es Banfields Team getan hat), können fehlerhafte Ergebnisse entstehen. Der Nachweis von Borgs in kultivierten *Methanoperedens* sei notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Doch nicht so besonders?

Banfield entgegnet, ihr sei bewusst, dass einzelne Merkmale der Borgs bereits in anderen ECEs gefunden wurden. Doch „die Größe, die Kombination und die metabolische Gene Load“ mache sie besonders, so die Geomikrobiologin im *Nature*-Text.

Übrigens: Die Idee für den Namen der DNA-Fragmente hatten weder Banfield noch jemand aus ihrem Team. Angeblich war es Banfields Sohn, der im Anschluss an die Erzählungen seiner Mutter über die assimilierten Nukleinsäuren den Namen Borg während eines Thanksgiving-Essens 2020 vorschlug.

Juliet Merz

Ameisen in Einzelhaft

MAINZ: Bei Ameisen, die isoliert von ihren Nestgenossen gehalten werden, sinkt die Abwehrbereitschaft des Immunsystems. Hier zeigen sich erstaunliche Parallelen zu Säugetieren einschließlich des Menschen.

Soziale Isolation – dieses Schlagwort hat durch die inzwischen fast zwei Jahre andauernde COVID-19-Pandemie eine ganz neue Bedeutung gewonnen. Obwohl sich erste Tendenzen zu ihren Folgen abzeichnen, ist wohl noch weitgehend unklar, wie die Zeit der Kontaktbeschränkungen bis hin zum vollständigen Lockdown betroffene Menschen in ihrem Verhalten und ihrer Psyche verändert hat. Fest steht jedoch, dass Einsamkeit den Menschen als soziales Wesen nicht nur unglücklich, sondern oft auch krank macht. So nehmen Depressionen, aber auch Entzündungen, Krebserkrankungen und Infektionen zu, während im Gegenzug kognitive Fähigkeiten oft abnehmen. Zudem neigen einsame Menschen auf lange Sicht zu ungesundem Verhalten wie Rauchen oder die Vernachlässigung der eigenen Körperpflege. Im Tierversuch werden Ratten und Mäuse ängstlicher und weniger entdeckungsfreudig, wenn sie von ihren Artgenossen getrennt werden. Und Jungtiere, die ohne ihre Mutter aufwachsen müssen, sind im späteren Leben ebenfalls schlechtere Eltern.

Auch soziale Insekten leben in Gruppen, in denen sie ihre Ar-

beit aufteilen und für das Überleben aufeinander angewiesen sind. Umso erstaunlicher, dass kaum etwas darüber bekannt ist, wie sie mit sozialer Isolation umgehen. Eine Studie hierzu veröffentlichte kürzlich eine Arbeitsgruppe um Susanne Foitzik. Die Lehrstuhlinhaberin am Institut für Organismische und Molekulare Evolutionsbiologie der Universität Mainz war zuvor an der Ludwig-Maximilians-Universität München Professorin für Verhaltensökologie.

Im Spannungsfeld dieser beiden Fachgebiete liegen die vielfältigen Forschungsthemen, die die Mainzer aktuell bearbeiten. „Ich interessiere mich für die Evolution des Verhaltens von sozialen Insekten wie Ameisen und Bienen und die molekularen Grundlagen dahinter“, fasst Foitzik zusammen. „Ameisen sind ein Modellsystem für phänotypische Plastizität – also dafür, dass sich trotz des gleichen Genoms ganz unterschiedliche Phänotypen ausbilden können. So untersuchen wir beispielsweise, welchen Einfluss Parasiten wie Bandwürmer auf die Lebenserwartung von Ameisen haben, wie Arbeitsteilung entsteht und wie sklavenhaltende Ameisen und ihre ver-sklavten Wirte gemeinsam evolvieren.“

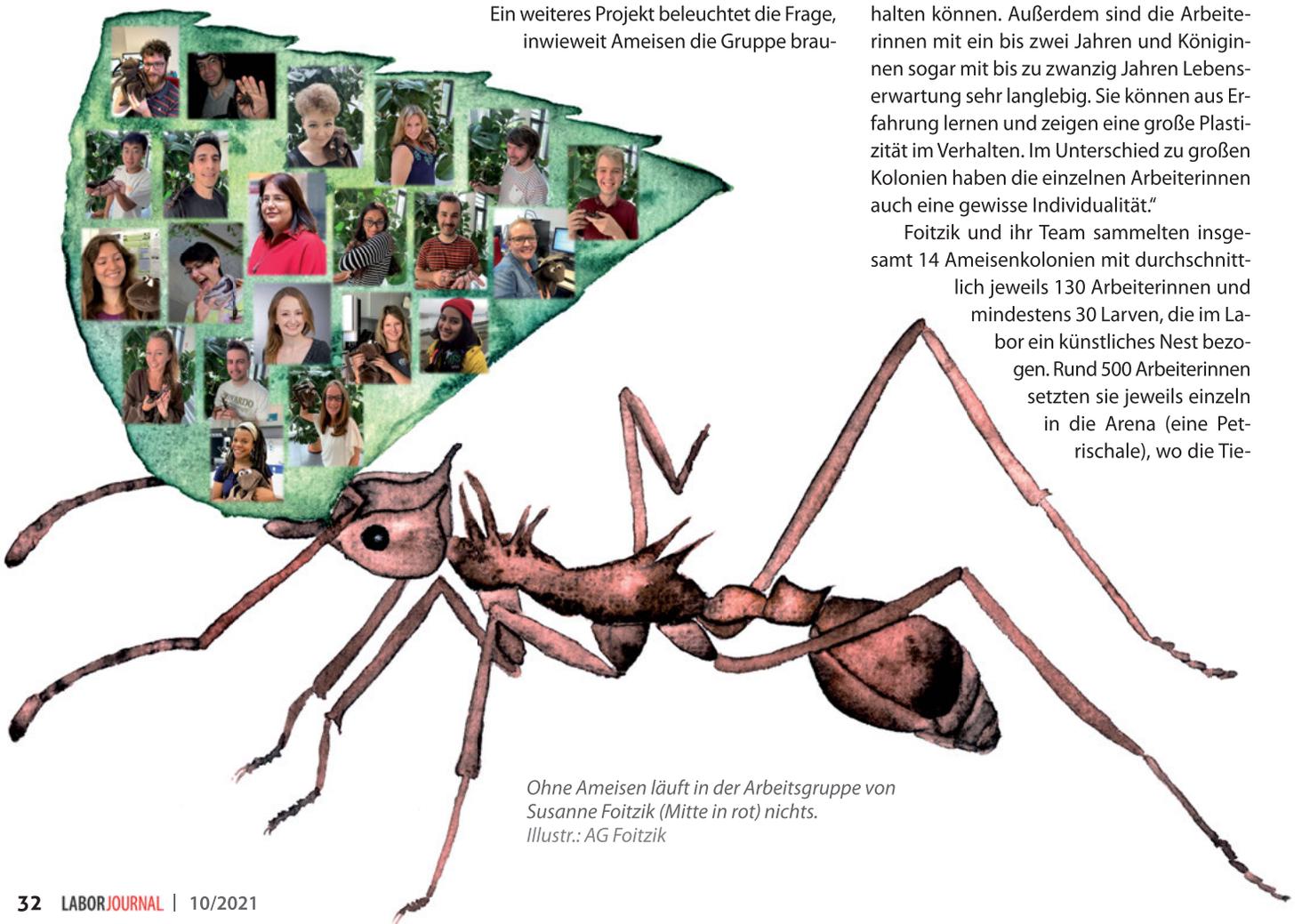
Ein weiteres Projekt beleuchtet die Frage, inwieweit Ameisen die Gruppe brau-

chen. „Es gibt keine Ameise, die dauerhaft alleine lebt“, so Foitzik. „Wir haben uns deshalb gefragt, ob die Tiere ihre Nestgenossen brauchen, wenn ihr Überleben nicht davon abhängt. Dafür haben wir Ameisen isoliert gehalten, aber mit Wasser und Honig gefüttert. Wir wollten wissen, wie sich ihr Verhalten, aber auch ihre Genaktivität verändert, wenn sie alleine leben müssen.“ Durchgeführt wurden die Experimente vor allem von Inon Scharf von der Tel Aviv University, der früher bereits drei Jahre als Postdoc bei Foitzik gearbeitet hatte und nun für ein Sabbatical nach Deutschland zurückkehren konnte (*Mol. Ecol.*, doi: 10.1111/mec.15902).

Einsame Ameisen

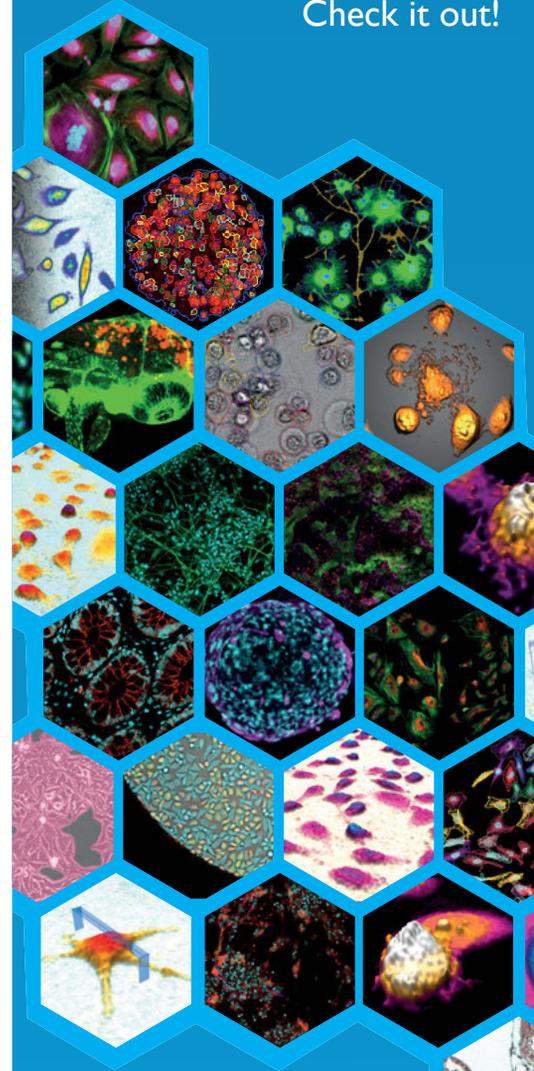
Als Untersuchungsobjekt fiel die Wahl auf *Temnothorax nylanderi*, eine in Deutschland heimische Ameisenart, deren kleine Kolonien aus etwa vierzig bis fünfzig Tieren in einer einzigen Eichel Platz haben. Für die Versuche ist das von Vorteil, wie die Studienleiterin erklärt: „Von *T. nylanderi* lassen sich im Freiland viele Kolonien finden, die wir leicht im Labor halten können. Außerdem sind die Arbeiterinnen mit ein bis zwei Jahren und Königinnen sogar mit bis zu zwanzig Jahren Lebenserwartung sehr langlebig. Sie können aus Erfahrung lernen und zeigen eine große Plastizität im Verhalten. Im Unterschied zu großen Kolonien haben die einzelnen Arbeiterinnen auch eine gewisse Individualität.“

Foitzik und ihr Team sammelten insgesamt 14 Ameisenkolonien mit durchschnittlich jeweils 130 Arbeiterinnen und mindestens 30 Larven, die im Labor ein künstliches Nest bezogen. Rund 500 Arbeiterinnen setzten sie jeweils einzeln in die Arena (eine Petrischale), wo die Tie-



Ohne Ameisen läuft in der Arbeitsgruppe von Susanne Foitzik (Mitte in rot) nichts.
Illustr.: AG Foitzik

LOOKING AT CELLS
 - we mean it!

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

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

 Cenibra GmbH
 Münsterstraße 2
 D-49565 Bramsche

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

re entweder für eine Stunde, einen Tag, 7 Tage oder 28 Tage alleine gehalten wurden. Nach der jeweiligen Zeit bestimmten die Mainzer bei einigen Arbeiterinnen das Körpergewicht und analysierten die Transkription im Gehirn, um Veränderungen in der Genaktivität durch die soziale Isolation aufzudecken. Experimente mit anderen Tieren sollten zeigen, ob sich das Verhalten, insbesondere die soziale Kompetenz, verändert hatte. Dazu präsentierten die Forscher den isolierten Ameisen entweder eine Artgenossin aus einem fremden Nest, eine Nestgenossin oder eine Larve aus der eigenen Kolonie. Sie beobachteten außerdem, wie viel Zeit die Tiere mit der eigenen Körperpflege verbrachten, generell aktiv waren oder sich am Rand der Arena aufhielten.

Entgegen der Erwartungen von Foitzik und ihrem Team änderte sich die Aktivität der Tiere allerdings kaum. Auch das Interesse an fremden Artgenossen blieb in etwa gleich. Dafür suchten die Ameisen tatsächlich immer weniger Kontakt zu Nestgenossen, je länger sie zuvor alleine gewesen waren. Um die Versuche nicht durch das Verhalten der eingesetzten Tiere zu verfälschen, waren diese kurz zuvor getötet worden. Da sich Ameisen am Geruch erkennen und dieser auch nach dem Tod noch eine Weile erhalten bleibt, hatte dies auf die Versuchstiere keinen Einfluss. Im Unterschied zu den adulten Nestgenossen wurden Larven nach einer Zeit der Isolation sogar etwas stärker beachtet. Möglicherweise hängt das damit zusammen, dass Larven im Nest proteinreiche Nahrung für die Arbeiterinnen vorverdauen. „Da unsere Versuchstiere proteinarm ernährt wurden, ist es möglich, dass sie bei den Larven Sekret aufnehmen wollten“, erklärt Evolutionsbiologin Foitzik.

Wenn das Immunsystem leidet

Insgesamt scheinen die Tiere durch die Isolation also etwas weniger sozialkompetent zu werden. „Dass die Verhaltensänderungen so gering waren, hat uns erstaunt“, gibt Foitzik zu. „Am auffälligsten war eigentlich, dass die Tiere sich mit zunehmender Isolation immer weniger geputzt haben.“ Dieses Ergebnis hat durchaus Bedeutung für die Gesundheit der Tiere, denn beim sogenannten Self-Grooming wird der Körper mit den Vorderbeinen geputzt, um Pilze und Bakterien abzustreifen. Außerdem sorgt es dafür, dass Drüsensekret, das den Körpergeruch bestimmt, gleichmäßig über den Körper verteilt wird.

Viel ausgeprägter waren die Veränderungen der Genaktivität im Hirngewebe. Überraschend waren die Ergebnisse auch hier, wie Foitzik erzählt: „Wir hatten erwartet, dass sich vor allem verhaltensbezogene Gene verändern. Zwar wurden Gene für die Produktion der Neurotransmitter Dopamin und Seroto-

nin bei längerer Isolation weniger stark exprimiert, hier hätten wir aber ein stärkeres Signal erwartet.“ Die Daten der Transkriptionsanalyse deuten auch darauf hin, dass isolierte Individuen mehr Juvenilhormon im Körper aufweisen. Das Hormon steuert das Verhalten der Tiere, etwa den Wechsel von Tätigkeiten im Nest wie Brutpflege hin zu Tätigkeiten außerhalb des Nests wie Nahrungsbeschaffung. Die stärksten Veränderungen fanden sich aber bei der Aktivität von Genen, die mit der Funktion des Immunsystems zusammenhängen. Genau wie bei Säugetieren scheint also das Immunsystem bei fehlendem Kontakt zu Nestgenossen zu leiden. „Dies ist eine erstaunliche Übereinstimmung, wenn man bedenkt, dass Insekten und Säugetiere evolutiv weit voneinander entfernt sind“, freut sich die Evolutionsbiologin.

Schneller krank?

Für die isolierten Ameisen bedeutet das, dass sie vermutlich anfälliger gegenüber Infektionen sind. Da sie sich außerdem weniger putzen, sind sie durch das geschwächte Immunsystem besonders gefährdet. Überprüft werden konnte dieser Zusammenhang allerdings in der veröffentlichten Studie noch nicht, weil die Tiere für die Transkriptionsanalyse geopfert werden mussten. Eine aktuell laufende Folgestudie soll aber genau das in den Blick nehmen. „Die Überlebensrate unserer Versuchstiere hat sich durch die Isolation nicht verändert“, so Foitzik. „In unseren laufenden Versuchen wollen wir nun weitergehen. Dafür konfrontieren wir das Immunsystem gezielt mit einer bakteriellen Infektion oder einer künstlichen Verletzung, um zu sehen, ob die Tiere in Isolation weniger gut damit klarkommen.“

Dabei betrachten die Mainzer auch, ob sich das Darmmikrobiom und der Körpergeruch der Tiere durch die Isolation verändern. Ersteres hat einen großen Einfluss auf das Immunsystem, Letzteres lässt Rückschlüsse auf die Physiologie und den Gesundheitszustand der Tiere zu. Falls sich der Geruch der Tiere tatsächlich ändern sollte, stellt sich die Frage, wie die Nestbewohner auf zurückkehrende Artgenossen reagieren.

Bei anderen Ameisenarten könnten die gemessenen Effekte sogar größer sein als bei *T. nylanderi*, vermutet Foitzik: „Ihre Arbeiterinnen jagen im Unterschied zu Arbeiterinnen anderer Arten meist alleine. Eine gewisse Resistenz gegenüber Einsamkeit ist deshalb anzunehmen.“ Dann fügt die Forscherin hinzu: „Unsere Studie zeigt erstmals, dass Ameisen genau wie Menschen auf soziale Isolation reagieren, indem ihre Immunkompetenz sinkt.“ Dass Einsamkeit krank macht, gilt also wohl auch für Ameisen.

Larissa Tetsch

Epithel, öffne dich!

MÜNSTER: Epithelzellen sind Meister darin, die Kontaktstellen zu ihren Nachbarn abzudichten. Während der Entwicklung einer Drosophila-Eizelle gibt es jedoch einen Zeitpunkt, zu dem die Zellzwischenräume geöffnet werden – und der damit wichtige Einblicke in die Bildung von Epithelgeweben gibt.

Epithelzellen kleiden unseren Körper sowie unsere Organe aus und stehen dabei vor einem ständigen Dilemma: Auf der einen Seite sollen sie den Organismus vor schädlichen Stoffen und Krankheitserregern schützen, auf der anderen Seite sollen sie nützliche Moleküle und Helfer (etwa Immunzellen) durchwinken. Die Schutzfunktion erfüllen Epithelzellen, indem sie eng beieinander sitzend eine dichte Zellschicht bilden und die Zellzwischenräume mit Adhäsionsproteinen verkleben. Dadurch verlieren sie den Kontakt zu ihren Nachbarn nicht, und es gibt kein Durchkommen – fast. Denn wie ein Forschungsteam um den Entwicklungsbiologen Stefan Luschnig von der Universität Münster kürzlich zeigte, können Epithelzellen während der Entwicklung von *Drosophila*-Eiern ihre Zellzwischenräume an ganz spezifischen Stellen für den Stofftransport vorübergehend öffnen (*Dev. Cell* 56: 1–17).

Zelluläre Passierscheine

Epithelzellen können je nach Situation und Größe der Fracht zwei Transportrouten anbieten. Ein Weg führt direkt durch die Epithelzelle hindurch (transzellulär). Dadurch läuft die Aufnahme sicher ab, denn die Lieferung wird geprüft, und die Epithelbarriere bleibt weiterhin intakt. Der Nachteil: Transzelluläre Transporte sind kosten- und zeitintensiv. Schneller und günstiger geht's mit der parazellulären Route. Dabei öffnet die Epithelbarriere die Durchgänge zwischen den Zellen, und Stoffe oder andere Zellen können einströmen. Sind die Tore allerdings erst einmal geöffnet, kön-

nen auch ungeladene Gäste oder schädliche Stoffe passieren.

Die Ei-Follikel von *Drosophila*-Fliegen müssen während der Oogenese dieses Risiko eingehen. Sie haben aus Zeitgründen keine andere Wahl, wie Entwicklungsbiologe Luschnig erklärt: „*Drosophila*-Weibchen können täglich bis zu hundert Eier legen, sie müssen also sehr schnell befruchtungsfähige Eizellen produzieren.“

Luschnig leitet an der Universität Münster eine Arbeitsgruppe, die sich mit der Frage beschäftigt, wie sich Epithelgewebe ausbilden. Im Rahmen dieses Projektes nahmen er und seine Doktorandin Jone Isasti-Sanchez die Fliegen-Oogenese genauer unter die Lupe. Denn die *Drosophila*-Follikel sind ein ideales Studienobjekt, um die Bildung von Epithelbarrieren zu untersuchen. Der Grund: Zu einer bestimmten Zeit in ihrer Entwicklung öffnen sie die Zellkontakte selbstständig. „Das befruchtungsfertige Fliegen-Ei besteht zu einem Großteil aus Dotter, dessen Bestandteile aus der umliegenden Hämolymphe in das Ei-Follikel eingeschleust werden müssen“, so Luschnig, der sich schon zu seiner Doktorandenzeit mit der Frühentwicklung von *Drosophila* beschäftigte. Das Ei-Follikel besteht aus einem Follikel-Epithel aus somatischen Zellen, das eine Zyste aus Keimbahnzellen umhüllt. Die im Inneren des Follikels liegenden 16 Keimbahnzellen gehen aus einer Keimbahnstammzelle hervor. Es bleiben eine Oozyte und 15 sogenannte Nährzellen, welche die Oozyte mit Proteinen und RNAs versorgen.

Das Fliegen-Ei braucht zusätzlich eine große Menge an Dotter-Proteinen. Diese werden nur teilweise vom Follikel-Epithel selbst produziert, hauptsächlich aber vom Fettkörper der Fliege, dem Äquivalent zur menschlichen Leber und zum Fettgewebe. Die Dotter-Proteine müssen also von der Hämolymphe ins Innere des Follikels gelangen. „Während der Oogenese gibt es einen ganz spezifischen Zeitrahmen, in dem die Dotter-Proteine das Follikel fluten“, beschreibt Luschnig den circa 16 Stunden dau-

ernden Öffnungsprozess (englisch „Patency“). Weil die Masse an Dotter-Proteinen so groß ist und die Oogenese schnell ablaufen muss, bleibt den Ei-Follikeln keine andere Wahl, als die parazelluläre Route zu öffnen. „Das Follikel-Epithel nimmt zwar vermutlich auch Dotter-Proteine über die transzelluläre Route – die Transzytose – auf und transportiert sie zur Oocyte, aber das reicht bei Weitem nicht aus“, weiß der Münsteraner Entwicklungsbiologe. Wir erinnern uns: Der transzelluläre Transport ist vergleichsweise langsam und dazu noch sehr energieaufwendig. Den Öffnungsprozess während der Insekten-Oogenese hatte schon 1972 ein kanadisches Forscher-Duo beschrieben und dabei beobachtet, dass die Dotter-Proteine vor allem zwischen den Epithelzellen wandern (*J. Exp. Biol.* 56: 201–14).

Aufgeschlossenes Dreiergespann

Erstautorin Isasti-Sanchez und Co. konnten nun zeigen, was während des Öffnungsprozesses auf molekularer Ebene abläuft. Luschnig: „Eine besondere Rolle spielen dabei die Kontaktstellen zwischen drei Zellen.“ Wenn man eine Epithelschicht von oben betrachtet, fallen zwei Kontaktstellen auf: Die Zelle berührt von allen Seiten je eine benachbarte Zelle, hier sind die bizellulären Kontaktpunkte (bizelluläre Junctions). Läuft man die Zellmembran imaginär entlang, endet die Kontaktstelle zur einen benachbarten Zelle irgendwann, und eine neue Nachbar-Zelle kommt ins Bild. Hier gibt es nun ein kleines Areal, in dem sich drei Zellen treffen – die trizellulären Junctions (siehe Bild auf Seite 35).

Das Team fand heraus, dass sich zwischen diesen Drei-Zell-Kontakten vier unterschiedliche Adhäsionsproteine im Zuge des Öffnungsprozesses umorganisieren: N-Cadherin, E-Cadherin, Sidekick und Fasciclin2. Während E-Cadherin und Sidekick von der trizellulären Kontaktstelle zur bizellulären Seite hin abwandern, werden N-Cadherin und Fasciclin2 kurzerhand abgebaut. „Die Umlagerung beziehungsweise der Abbau der Adhäsionsproteine erfolgt in einer geordneten Weise. Dass es einen solchen Mechanismus gibt, der selektiv an Drei-Zell-Kontakten Adhäsionsproteine entfernt, war vorher nicht bekannt“, ordnet Luschnig ein und ergänzt: „Unsere Daten zeigen außerdem, dass für die Öffnung der trizellulären Junctions die Endozytose eine



Stefan Luschnig mit
Erstautorin Jone
Isasti-Sanchez
Foto: Raphael Schleutker

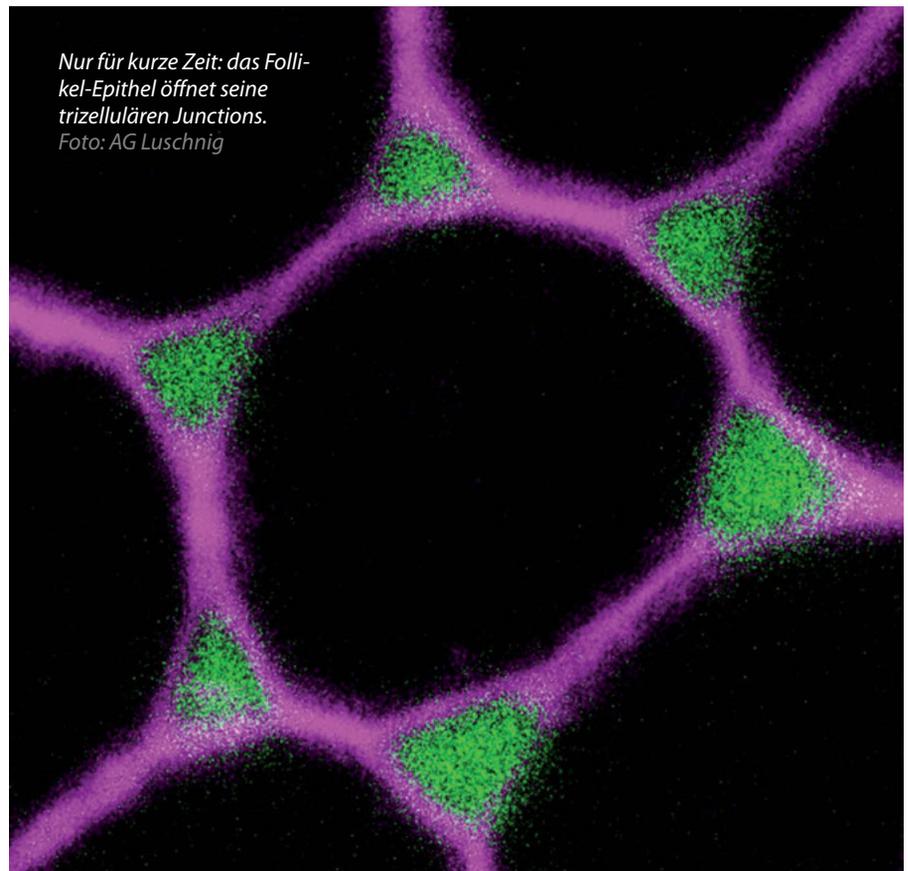
Schlüsselrolle einnimmt.“ Die Adhäsionsproteine werden demnach von den Epithelzellen über Endozytose ins Zellinnere aufgenommen und dann entweder abgebaut oder zu den bizellulären Junctions verfrachtet. „Die Adhäsionsproteine können zusätzlich möglicherweise lateral in der Membran von den trizellulären Junctions weg diffundieren – ob und in welchem Ausmaß das passiert, untersuchen wir derzeit genauer“, beschreibt der Entwicklungsbiologe eine aktuelle Forschungsfrage seiner Arbeitsgruppe.

Aber nicht nur die Adhäsionsproteine sind bei dem Öffnungsprozess während der Fliegen-Oogenese involviert. Auch das Zytoskelett verändert sich, wie die Münsteraner beobachten konnten. „Hier haben wir mit unserer Arbeitshypothese zuerst komplett daneben gelegen“, gibt Luschnig schmunzelnd zu. Durch das Wachstum der Oozyte und dem damit steigenden Druck im Inneren des Follikels hatte die Gruppe erst vermutet, das Zytoskelett der Follikelzellen würde an Spannung gewinnen – was möglicherweise als Signal für die Öffnung der trizellulären Junctions wirken könnte. Doch genau das Gegenteil ist der Fall: Die Spannung des Actomyosin-Zytoskeletts der Follikelzellen nimmt während der Oogenese ab. Die Entwicklungsbiologen hatten das Actomyosin-Zytoskelett dauerhaft mithilfe einer Kinase aktiviert, der Öffnungsprozess kam damit zum Erliegen. Daraus schlossen Luschnig und Co., dass das Zytoskelett während der Oogenese erschlaffen muss.

Geschickter Kompromiss

Dieser Öffnungsmechanismus ist die ideale Lösung für die Entwicklung der Fliegen-Eizelle: Das Follikel-Epithel öffnet die trizellulären Junctions, damit ausreichend Dotter-Proteine so schnell wie möglich einströmen können. Gleichzeitig bleiben die bizellulären Junctions fest verleimt, damit das Epithel nicht auseinanderfällt.

Gegen Ende der Vitellogenese, wenn das Follikel mit ausreichend Dotter ausgestattet ist, verschließen die Adhäsionsproteine die Drei-Zell-Kontakte wieder, und es bilden sich sogenannte Septate Junctions, die den dicht verschließenden Tight Junctions bei Wirbeltieren entsprechen. Das Epithel ist jetzt ausdifferenziert und öffnet die parazelluläre Rou-



te nicht mehr. Luschnig: „Es ist wichtig, dass der Öffnungsprozess bei der Oogenese Teil eines Entwicklungsprozesses ist. Das heißt, unsere Beobachtungen gelten nicht unbedingt in gleicher Weise für ein ausdifferenziertes Epithelgewebe, geben aber dennoch einen Einblick in die grundlegenden Mechanismen der Dynamik von Epithelbarrieren.“

Die Münsteraner Gruppe ist mit ihren Forschungen rund um die Öffnungsprozesse von Epithelzellen aber noch lange nicht am Ende. „Wir konnten mit unserer Studie einen ersten Einblick schaffen, wie die Prozesse ablaufen – vollständig verstehen wir sie aber noch nicht“, gibt Luschnig zu. Als Beispiel nennt er das Zusammenspiel zwischen der Erschlaffung des Zytoskeletts und der Umlagerung beziehungsweise dem Abbau der Adhäsionsproteine. „Welche molekularen oder physikalischen Trigger lösen die Öffnungsprozesse während der Oogenese aus?“, formuliert er eine der bleibenden Fragen.

Doch bevor die Gruppe erneut die Pipetten schwingt, muss sie zuerst einmal die Pub-

likation in *Developmental Cell* nachfeiern. „Wegen Corona konnten wir nur im kleinen Kreis anstoßen, normalerweise machen wir das mit dem ganzen Institut“, sagt Luschnig und verrät, dass es kurz vor der Veröffentlichung des Papers sogar eine Art kleines Wettrennen gab. Dank der sich ausbreitenden Preprint-Kultur hatten die Münsteraner Entwicklungsbiologen per Zufall erfahren, dass eine Gruppe aus den USA ein Paper zur gleichen Thematik in der Pipeline hatte. Mittlerweile haben auch die US-amerikanischen Kollegen um Wu-Min Deng von der Tulane School of Medicine ihre Ergebnisse veröffentlicht (*iScience* 24: 102275). Luschnig erinnert sich ganz positiv: „Wir haben uns nach der Entdeckung des Preprints direkt mit den Kollegen in Verbindung gesetzt und offen kommuniziert, ohne jedoch direkt zu kollaborieren. Schlussendlich war es ein sehr positiver Austausch, obwohl – oder vielleicht gerade weil – ein gewisser Druck entsteht, die Ergebnisse zusammenzuschreiben.“

Juliet Merz



Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie



Einzelfilter · Komplett Sets im Filterwürfel

www.ahf.de · info@ahf.de

Zelluläre Bildgebung

Moderne Mikroskopie: Kleiner, bunter, einfallreicher

Findige Tüftler haben aus der Mikroskopie eine Nanoskopie gemacht. Andere entwickeln Fluoreszenzfarbstoffe und auch zellschonende Bildgebung ist gefragt.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten hat die Lichtmikroskopie die Grenzen der Physik ausgereizt und überlistet. Aktuelle hochauflösende Verfahren vermessen nicht mehr Mikro-, sondern Nanometer. Allerdings unterscheidet sich die moderne zelluläre Bildgebung unterhalb der Beugungsgrenze des sichtbaren Lichts fundamental von der klassischen Lichtmikroskopie. Denn allein über das Streuverhalten und die Absorption von Lichtwellen und die so entstehenden Kontraste kann man nicht weiter als auf rund zweihundert Nanometer heranzoomen – das ist die halbe Wellenlänge des sichtbaren Lichts und der kleinstmögliche Abstand, bei dem sich zwei Objekte noch räumlich voneinander unterscheiden lassen.

Es gibt nicht die eine Super-Resolution Microscopy, doch gemein ist allen Methoden, dass sie fluoreszierende Strukturen sichtbar machen; das kann sogar ein einzelnes Molekül sein. Für die „Entwicklung von supraauflösender Mikroskopie“ ging 2014 der Nobelpreis für Chemie an drei Forscher – unter anderem auch nach Deutschland an Stefan Hell. Ihm verdankt die Biologie das STED-Mikroskop (Stimulated Emission Depletion). In Göttingen am Max-Planck-Institut für biophysika-

lische Chemie tüfteln Hell und seine Kollegen weiter an neuen Mikroskopen.

Hier leitet auch Stefan Jakobs eine Forschungsgruppe und arbeitet unter anderem mit der STED-Technik. Zum Beispiel schaut er in Mitochondrien hinein und schafft es, ihre Einstülpungen (Cristae) sichtbar zu machen. Größenordnungen, die zuvor der Elektronenmikroskopie vorbehalten waren, rücken jetzt im wahrsten Sinne des Wortes „ins Licht“.

Zufälliges Aufblinken

„Der Trick bei den Nanoskopieverfahren ist, dass wir uns sehr nah benachbarte Moleküle *nacheinander* anschauen“, erklärt Jakobs die supraauflösende Technologie. „Wenn alles gleichzeitig leuchtet, dann können Sie wegen der Diffraktion nichts unterscheiden“, so Jakobs über die Distanzen unterhalb der zweihundert Nanometer. Nun gibt es zwei verschiedene Konzepte, diese Grenze zu umgehen. „Von der Idee her vielleicht einfacher zu verstehen, sind die Einzelmolekül-Lokalisationsverfahren, auch wenn sie historisch gesehen später gekommen sind.“ Im Detail unterscheiden sie sich voneinander, etwa im Hinblick auf die verwendeten Fluoreszenzlabels,

aber die Grundidee ist gleich. Die bekanntesten Namen sind PALM, STORM und dSTORM.

Die Farbstoffmoleküle müssen in der Lage sein, zwischen einem „An-“ und einem „Aus-Zustand“ zu wechseln. Nur im angeregten Zustand geben sie Fluoreszenzlicht ab, blinken kurz auf und sind anschließend wieder inaktiv. Der Wechsel zwischen inaktivem und anregbarem Zustand erfolgt rein zufällig. Beispielsweise über die Pufferlösungen bei der Probenvorbereitung lässt sich steuern, wie häufig im Durchschnitt ein einzelnes Molekül aufblinkt. Das muss so selten geschehen, dass die Wahrscheinlichkeit extrem gering ist, zwei nah beieinanderliegende Farbmoleküle zur gleichen Zeit leuchten zu sehen. Wie genau man die Bedingungen wählt, hängt also auch davon ab, wie dicht die Proteine (oder andere Zielstrukturen) stehen, die man mit dem Farbstoff markieren und sichtbar machen möchte.

Aus diesem zufälligen Wechsel zwischen Aktivierung und Inaktivierung leiten sich Bezeichnungen wie (direct) Stochastic Optical Reconstruction Microscopy für STORM oder dSTORM sowie Photoactivated Localization Microscopy für PALM ab. Während die Fluorophore der Probe blinken, nimmt die Kame-

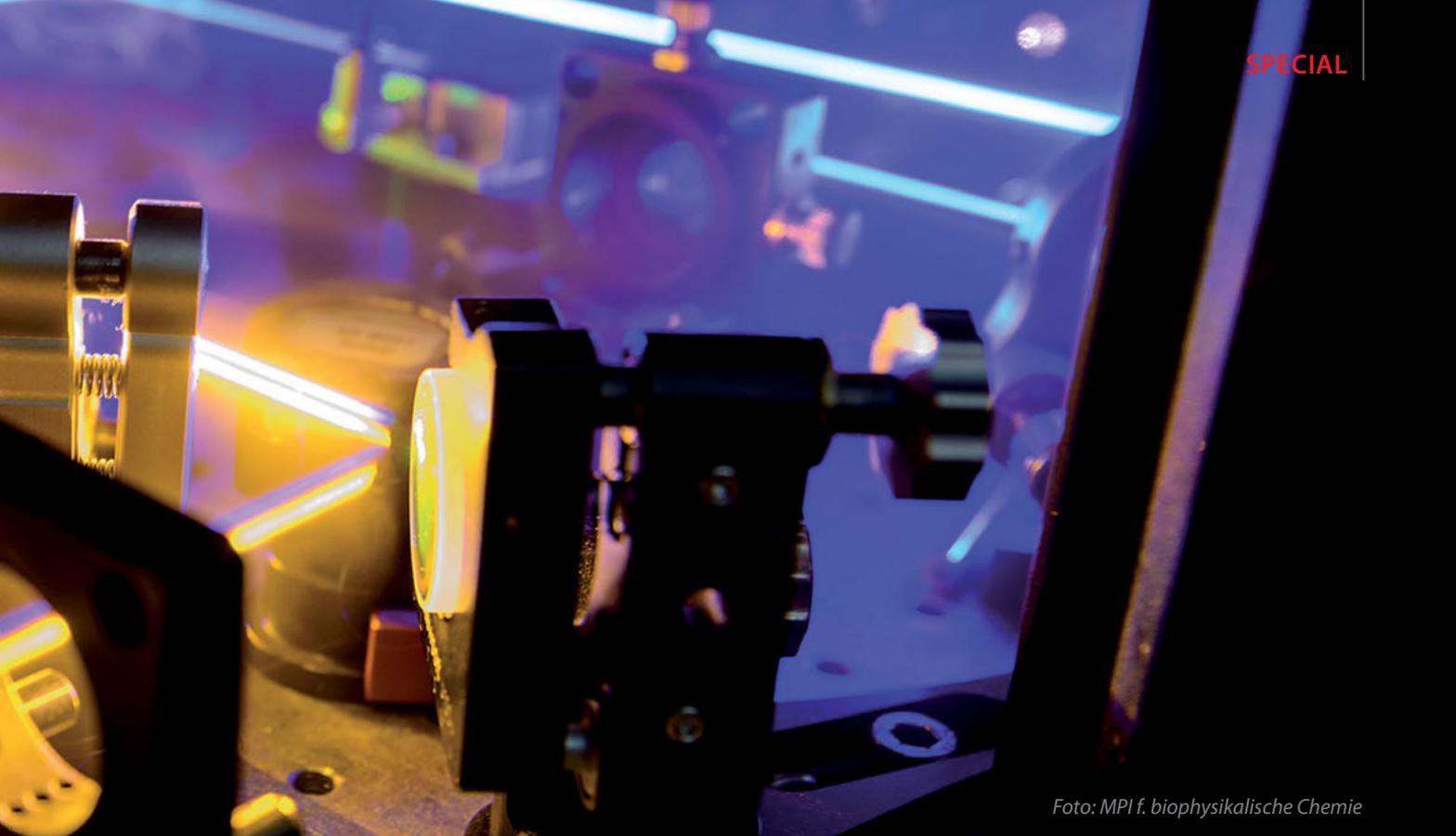


Foto: MPI f. biophysikalische Chemie

ra hundertausende Bilder auf. Auf jedem Einzelbild sind nur wenige Lichtpunkte sichtbar. Auf dem Kamerabild erscheint jedes Fluoreszenzmolekül als beugungsbegrenzte Intensitätsverteilung. Da man aber bei guter Probenvorbereitung davon ausgehen kann, dass jeder Lichtfleck genau ein Molekül repräsentiert, kann man über die Intensitätsverteilung die genaue Position des Fluorophors bestimmen. Durch die Verrechnung der vielen einzelnen Lokalisationen entsteht dann ein hochauflöstes Mikroskopiebild. Bis auf rund zehn Nanometer lassen sich die Abstände zwischen den Molekülen ermitteln.

STED hingegen ist kein Einzelmolekülverfahren. Wie mit einem konventionellen Konfokalmikroskop rastert man mit einem fokussierten Laserstrahl über die Probe. Regt man nun in diesem etwa zweihundert Nanometer kleinen Laserfokus Fluoreszenz an, so weiß man natürlich nicht, von welcher exakten Position innerhalb der Fläche das Fluoreszenzlicht kommt. „Der Trick ist nun: Wir legen einen Donut drüber“, veranschaulicht Jakobs den Kniff der STED-Technik. Dabei wird über den Anregungsfokus ein zweiter Laserstrahl gelegt, dessen Intensität im Querschnitt aussieht wie ein Donut. Dieser Ring aus energieärmeren Photonen zwingt die bereits angeregten Fluorophore zurück in den dunklen Grundzustand, ohne dass sie Fluoreszenzphotonen abgeben. Sie werden also „ausgeschaltet“.

Im „dunklen“ Zentrum, also dem „Loch“ des Donut-Rings, findet dieser Prozess nicht statt: Dort wird die Fluoreszenz nicht unterdrückt und sie kann vom Mikroskop detektiert werden. Deshalb weiß man, dass gemessene

Fluoreszenz nur aus der Mitte kommen kann. Indem man die Intensität des STED-Lasers erhöht, lässt sich das Donut-Zentrum bis unter das Diffraktionslimit verkleinern; der Ort, wo Fluoreszenz noch stattfindet, ist enger begrenzt. Sogar sehr nah beieinanderliegende Fluorophore lassen sich so noch getrennt voneinander aufnehmen. „Dadurch hat STED eine anpassbare Auflösung“, erklärt der Göttinger Mitochondrien-Forscher. „Wenn keine ganz hohe Auflösung benötigt wird, muss das STED-Licht nicht so stark aufgedreht werden.“

Mehr Donut-Tricks

Da im Konfokalmikroskop immer nur ein winziger Ausschnitt der Probe erfasst wird, muss das Präparat Pixel für Pixel abgescannt werden, um die Daten dann später zu einem gesamten Bild zu verrechnen. „Mit hoher Auflösung kann dieser Scanvorgang bei einer ganzen Zelle schon einmal ein paar Sekunden dauern“, weiß Jakobs. „Auf kleinen Flächen dagegen kann STED sehr schnell sein.“

Die innere Struktur der Mitochondrien lichtmikroskopisch sichtbar zu machen, sei vor zehn Jahren noch so etwas wie der heilige Gral in der Community gewesen, erinnert sich Jakobs. „Da sind wir wirklich sehr stolz drauf. Heute können wir sogar in lebenden Zellen Molekülbewegungen innerhalb der Mitochondrien verfolgen und submitochondriale Proteinverteilungen sehen. Früher hat man geglaubt, Mitochondrien wären lediglich so etwas wie ein Sack voller Proteine, die ATP produzieren. Heute wissen wir aufgrund dieser mikroskopischen Arbeiten,

dass die Proteine eine hochgeordnete Verteilung aufweisen.“ Jakobs betont daher, dass es bei der supraauflösenden Mikroskopie nicht bloß um Rekorde gehe, sondern um neue biologische Erkenntnisse.

Zu den Proteinen, die sich Jakobs und seine Kollegen in den Mitochondrien anschauen, gehört der MICOS-Komplex, der das Innere der Mitochondrien organisiert. Mehr Ergebnisse speziell zur supraauflösenden Mikroskopie an Mitochondrien haben Jakobs und drei seiner Kollegen vergangenes Jahr in einem Review zusammengefasst (*Annu. Rev. Biophys.* 49: 289-308).

Der Trick mit dem Donut kommt auch in anderen Verfahren zum Einsatz. So etwa bei RESOLFT (*Reversible Saturable Optical Fluorescence Transitions*), das ebenfalls aus dem Hause Hell stammt. RESOLFT arbeitet mit zwei verschiedenen Wellenlängen, die die Fluorophore – in diesem Fall fluoreszente Proteine – zwischen zwei recht langlebigen Zuständen für „On“ oder „Off“ hin und her schalten. „Dieses Umschalten ist hocheffizient“, so Jakobs, „und deshalb können Sie in dieser RESOLFT-Mikroskopie mit wesentlich geringeren Lichtintensitäten die Beugungsgrenze durchbrechen.“ Auch hier ist der „Donut“ für das Abschalten der Fluoreszenz zuständig. Um diese Techniken voranzubringen, arbeitet Jakobs' Gruppe an solchen *Reversibly switchable fluorescent proteins*, kurz: RSFPs.

„Mit den allerneuesten Verfahren stoßen wir in eine Größenskala vor, auf der die Auflösung höher wird als die Größe der Strukturen, die wir uns anschauen“, stellt Jakobs fest. Das kommt vor allem zum Tragen, wenn fixierte

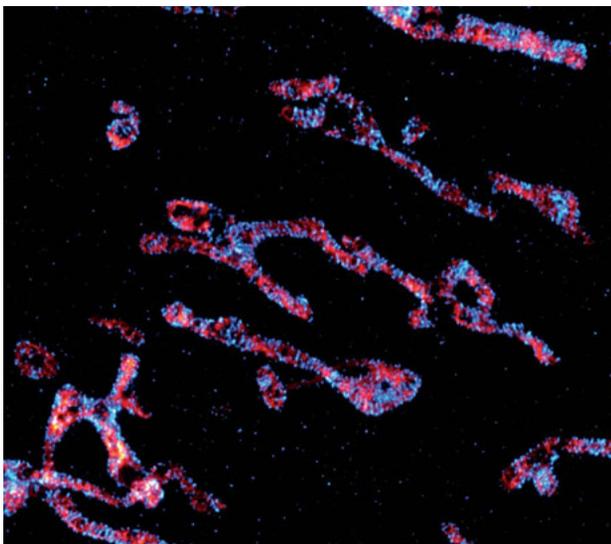
Proben mit einem primären und sekundären Antikörper behandelt werden. Dann sitzt auf dem eigentlichen Protein, das man beobachten will, noch mal eine zehn bis zwanzig Nanometer große Struktur, von der das detektierte Lichtsignal ausgeht.

Inzwischen gibt es alternativ die kleineren Nanobodys oder transgen eingebrachte „Anhängsel“ wie Halo- und SNAP-Tags. „Die Fluorophore haben einen Durchmesser von ein bis zwei Nanometern, und kommerzielle STED-Mikroskope unterscheiden dreißig bis vierzig Nanometer“, erläutert Jakobs. Hier stimmt die Balance also noch. „Wir haben nun aber mit MINFLUX ein ganz neues Verfahren, womit wir auf eine Auflösung von deutlich unter fünf Nanometer kommen, und da wird auch die Größe der Fluorophore höchst relevant.“

Konzeptionell werden in der MINFLUX-Nanoskopie zwei Welten miteinander verknüpft: Einzelmolekülverfahren und Laser-Scanning. „Dadurch bekommen wir diese unglaublichen Auflösungen hin. Der Nachteil dieser Methode: Man erkaufte sich die sehr hohe Auflösung mit langen Aufnahmezeiten, weil man ein Molekül nach dem anderen sehr präzise lokalisiert“, räumt Jakobs ein. „Verschiedene Methoden sind eben auch für verschiedene Fragestellungen geeignet.“

Hilfe bei der Krebstherapie

Auch am Biozentrum der Universität Würzburg kommt supraauflösende Mikroskopie zum Einsatz. „Wir bauen eigene Mikroskope, wir sind aber auch nah dran an der Chemie und Biologie“, umreißt Markus Sauer die Arbeit der von ihm geleiteten Gruppe. Ein Team um Sauer hatte 2008, damals noch an der Uni Bielefeld, dSTORM entwickelt (*Angew. Chem.* 120: 6.266-71). Die klassische STORM brauchte ein zweites aktivierendes Fluorophor – dSTORM kommt hingegen mit einem einzigen direkt umschaltbaren Farbmolekül aus.



Aktuell verwendet Sauer dSTORM, um Krebszellen von Patienten auf therapeutisch relevante Oberflächenmarker zu screenen und die Wirksamkeit der Behandlung zu verfolgen. „Solch ein Monitoring geht natürlich bei Blutkrebs besser als bei soliden Tumoren“, erklärt Sauer und nennt das Multiple Myelom als Beispiel. So richten sich CAR-T-Zell-Therapien gegen tumorspezifische Antigene. Natürlich sind solche modifizierten T-Zellen nur sinnvoll, wenn die Krebszellen auch entsprechende Rezeptoren tragen. Daher wird das Blut der Patienten vorher untersucht.

Klassischerweise bieten sich hier für den Hochdurchsatz taugliche Durchflusszytometer an. Die Rezeptoren werden mit fluoreszierenden Antikörpern markiert und leuchten auf. „Dabei muss eine Zelle aber mindestens tausend dieser Rezeptoren aufweisen, damit sie im Durchflusszytometer als positiv erkannt wird“, erläutert Sauer die Limitationen der Methode. „Neueste CAR-T-Zell-Therapien benötigen aber nur um die zehn Zielmoleküle pro Zelle. Die Therapie ist also viel empfindlicher als die Diagnostik.“

Hier könnte dSTORM weiterhelfen. Denn schließlich erkennt das Verfahren auch einzelne Moleküle und ist damit um Größenordnungen sensibler als die Durchflusszytometrie. Vor zwei Jahren wies Sauer in Kooperation mit der Uniklinik Würzburg in 10 von 14 untersuchten Patienten mit Multiplem Myelom den Rezeptor CD19 auf Krebszellen nach. Allerdings fielen nur zwei dieser Proben auch im Zytometer als positiv auf. Zumindest *in vitro* konnten die CAR-T-Zellen gegen CD19 auch jene Zielzellen eliminieren, die deutlich weniger als einhundert dieser Rezeptoren auf der Oberfläche trugen (*Nat. Commun.* 10(1): 3137).

Sauer hofft, durch genaueren Blick auf die Oberfläche der Krebszellen besser zu verstehen, wie Krankheit und Behandlung verlaufen. „Es passiert immer wieder, dass die Immuntherapie zunächst anschlägt, nach zwei Wochen

aber nicht mehr funktioniert“, nennt er ein Beispiel. Er möchte in solchen Fällen auch andere schwer detektierbare Zielrezeptoren identifizieren können, auf die man dann ausweichen kann. Umgekehrt kommen Rezeptoren wie CD19 auch auf gesunden Zellen vor. „Wenn man das weiß, kann man Therapien optimieren oder individuell anpassen.“ Bisher seien

das alles noch klinische Forschungsprojekte und der Aufwand zu hoch, um jeden Patienten via dSTORM zu testen. „Es wäre toll, wenn künftig in solchen Kliniken vollautomatische Mikroskop-Pipelines stehen, die genauso einfach zu bedienen sind wie ein Durchflusszytometer“, wünscht er sich.

Aufgeblähte Synapsen

Mit großer Begeisterung berichtet Sauer von einem anderen Verfahren, um kleinste Strukturen sichtbar zu machen: die Expansionsmikroskopie (siehe hierzu auch *Laborjournal* 6/21, Seite 62). „Das ist ein neuer Trend, und wir sind seit rund zwei Jahren mit dabei.“ Für die Methode werden Zellen fixiert und Proteine in einem Polyacrylamid-Gel vernetzt. „Wenn Sie nach einem Denaturierungsschritt die Zellen über Nacht ins Wasser legen, saugt sich das Gel voll und quillt auf. Dabei werden auch die Zellen auseinandergezogen und um das Zehnfache größer.“

Sauer sieht großes Potenzial, Strukturen zu untersuchen, in denen Proteine besonders dicht stehen. Derzeit schaut sich sein Team Hirnschnitte mittels Expansionsmikroskopie an und interessiert sich vor allem für die Synapsen. „Deren dreidimensionale Architektur ist überhaupt nicht verstanden“, stellt er fest. „Synapsen gehören zu den dichtesten Proteinpäckungen, die wir kennen. Da kommen Sie auch mit dem Elektronenmikroskop nicht weiter, denn das misst ja die Elektronendichte. Sie sehen dann bloß, dass dort sehr viele Proteine sind.“ Über die Präparationsschritte zur Expansionsmikroskopie wird das dichte Proteinnetzwerk auseinander gezogen und einzelne Strukturen lassen sich einfacher unterscheiden.

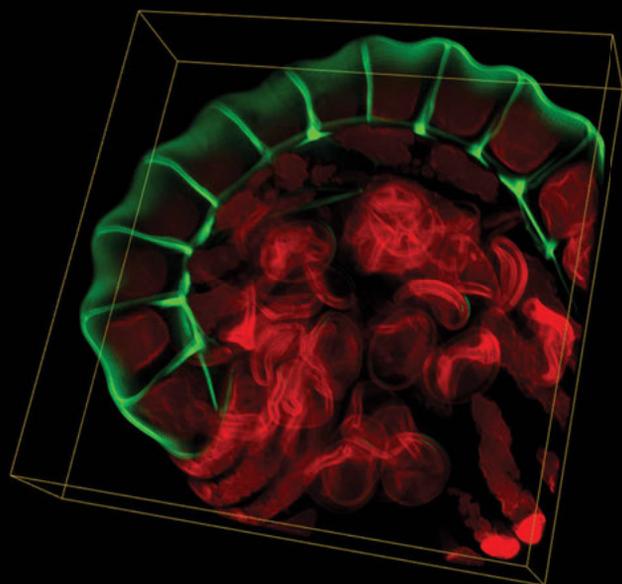
Farbige DNA

Das Beispiel der Expansionsmikroskopie zeigt: Nicht nur die Geräte tragen zum Fortschritt bei, sondern auch clevere Ideen bei der Probenpräparation. Ebenso dazu zählt Kreativität bei der Entwicklung von Farbstoffen. Das Team um Ralf Jungmann am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried entwickelte vor gut zehn Jahren Markierungssonden, die ihr Ziel über DNA-Basenpaarung finden (*Nano Lett.* 10(11): 4756-61). Diese Bindung ist aber nicht stabil, sondern löst sich nach kurzer Zeit wieder. „Das ähnelt der PCR, denn wir operieren da kurz über dem Schmelzpunkt der DNA“, so Jungmann. Weil die DNA-Stücke nur sechs bis zehn Basenpaare lang sind, liegt dieser bei Raumtemperatur. „Auch über den CG-Gehalt

STED-Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von Mitochondrien in einer Zelle. Eine Kernkomponente des mitochondrialen Kontaktstellen- und Cristae-Organisationssystems (MICOS) ist blau angefärbt.
Foto: AG Jakobs / MPI f. biophysikalische Chemie

CYTATION|C10
confocal imaging reader

NEW!
Confocal
Imaging
Reader



The bench-size microplate imaging and analysis workhorse.

confocal | widefield | live cell imaging | multi-mode reading

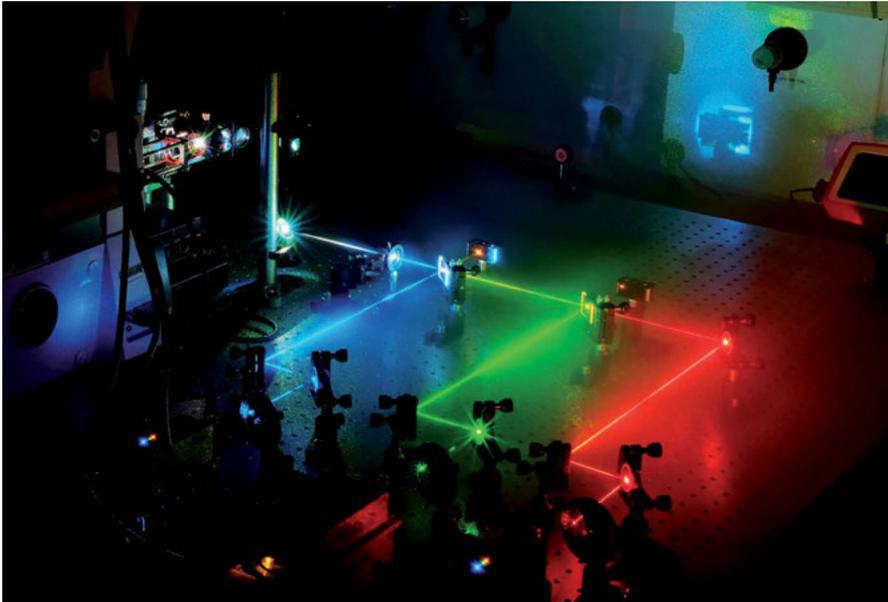
Cytation C10 Confocal Imaging Reader delivers crisp, high resolution images and the ability to image and analyze 3D samples. Plus, without having to schedule time at a core lab, you'll have more control over your workflow. Small and powerful – a perfect fit in any lab.

 **BioTek**[®]

A part of **Agilent**

www.biotek.com/cytationC10

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.
RA.44158.3299537037



Mit DNA-Paint lassen sich einzelne Moleküle quantifizieren. Möchten Forscher unterschiedliche Moleküle detektieren, arbeiten sie mit Laser-Strahlen unterschiedlicher Wellenlängen.
Foto: Maximilian Strauss / MPI f. Biochemie

können wir die Stabilität des Duplexes steuern“, ergänzt Jungmann. Je mehr CG, desto höher der Schmelzpunkt.

Die DNA-Sequenz ist aber nicht transgen niedergeschrieben, sondern dient lediglich als Werkzeug, um einen Fluoreszenzfarbstoff spezifisch für kurze Zeit an ein Ziel zu binden. So könnte ein Einzelstrang kovalent auf einem Antikörper angebracht sein, der an das nachzuweisende Target-Protein bindet. Der Farbstoff, den man danach zugibt, ist dann an den komplementären Einzelstrang gebunden.

„Der Trick funktioniert, weil die Farbstoffmoleküle sehr schnell diffundieren“, erläutert Jungmann das Verhalten im gelösten Zustand. Von ein und demselben Ort werden dann nur wenige Photonen abgestrahlt, denn der Farbstoff schwimmt ja permanent. Erst wenn das Molekül kurz an sein Ziel bindet, werden genügend Photonen abgestrahlt, um ein Signal zu messen. Wie bei STORM und dSTORM blinken die Zielmoleküle also kurz auf. „Die Aufnahmen sehen aus wie STORM-Bilder und werden im Prinzip auch so ausgewertet“, fasst er zusammen. Das Verfahren trägt den male- rischen Namen „DNA-Paint“.

Als Vorteil von DNA-Paint gegenüber PALM oder STORM nennt Jungmann die Möglichkeit, mehrere Proteine gleichzeitig mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarben zu markieren. Auch Photobleichen sei kein Problem. „Der Farbstoff bindet ja reversibel. Sollte er ausbleichen, geben Sie neuen Farbstoff zu und können im Prinzip so lange messen, wie Sie wollen. Dadurch erreicht man Auflösungen von fünf bis zehn Nanometern.“

Aktuell testet Jungmann DNA-Paint mit Aptameren (*Nat. Methods* 15(9): 685-8). Aptamere sind einzelsträngige DNA-Stücke, die spezifisch an ein Protein oder Peptid binden.

So könnte man künftig auf die viel größeren Antikörper verzichten.

Superauflösende Mikroskopie eignet sich aber nur bedingt für die Beobachtung lebender Zellen. Nicht nur wegen phototoxischer Effekte, sondern auch, weil häufig über Antikörper markiert wird und diese ja irgendwie ins Zellinnere gelangen müssen. Komplett labelfreie Methoden sind immer dann wünschenswert, wenn man Organismen oder Zellen in einem möglichst natürlichen Zustand anschauen möchte. Über Interferenz und mithilfe von Polarisationsfiltern kann man Kontraste an Zellen oder Organellen erzeugen, die ansonsten fast transparent erscheinen. Hier schlägt natürlich wieder die Beugungsgrenze zu Buche. Ohne Markierung kommt auch die Raman-Spektrometrie aus, die sich ebenfalls für die Mikroskopie nutzen lässt (ab Seite 46).

Lebend in der Lichtscheibe

Und doch sind transgene Organismen, die fluoreszierende Fusionsproteine exprimieren, aus der Grundlagenforschung nicht mehr wegzudenken. Hier gilt es, eine schonende Methode beim Mikroskopieren zu finden. Zu diesen zählt die Lichtscheibenmikroskopie. Anstatt die gesamte Probe kurzweiligem Licht auszusetzen, beleuchtet das Lichtscheibenmikroskop nur eine Ebene, deren Dicke sich auf weniger als einen Mikrometer begrenzen lässt. Indem man die Ebene verschiebt und kippt oder das Objekt in der Lichtscheibe dreht, kann man unterschiedliche Ebenen aus verschiedenen Richtungen anschauen und auch komplette Embryonen oder dreidimensional wachsende Organoide untersuchen.

„Zellen wachsen nicht auf Deckgläsern, sondern auf anderen Zellen“, kommentiert

Ernst Stelzer den Trend, dass man sich in der suprauflösenden Mikroskopie immer weiter vom lebenden System entfernt. „Man sollte sich immer im Klaren sein, was man mit den Zellen machen muss, um in den Supernanobereich hineinzukommen.“ Stelzer leitet an der Universität in Frankfurt am Main die Arbeitsgruppe Physikalische Biologie und moderne Lichtmikroskopie.

Auch wenn das Lichtscheibenmikroskop die zweihundert Nanometer nicht knacken kann, sieht Stelzer andere Vorteile: „Lichtscheibenmikroskopie ist dynamische dreidimensionale Lichtmikroskopie; und sie ermöglicht vor allen Dingen die Beobachtung dreidimensionaler Objekte. Wir bemühen uns darum, die Zellen und Organismen dabei so wenig wie möglich zu verändern.“

Unter anderem arbeitet seine Gruppe mit Käfern der Gattung *Tribolium*. Dabei betont Stelzer die Qualitätskontrolle. „Wir lassen die Embryonen nach dem Mikroskopieren leben und schauen, ob sich auch ein lebensfähiges Tier entwickelt“, erklärt er. „In einigen Fällen haben wir sogar kontrolliert, ob diese Tiere und deren Nachkommen fruchtbar sind.“ Dann könne man davon ausgehen, dass der Mikroskopiervorgang keine größeren Schäden hinterlässt und die Methode auch geeignet ist, um Stadien über mehrere Wochen hinweg regelmäßig im Mikroskop zu beobachten. „Wir dokumentieren, wenn ein Tier gestorben ist – das werden Sie in der regulären Zellbiologie am zweidimensionalen konfokalen Mikroskop nicht hören. Da geht jeder sowieso davon aus, dass Zellen die Beobachtung nicht überleben.“

Stelzer ist sich bewusst, dass Markierungen an Proteinen deren Funktion beeinflussen können. Daher sei es wichtig, immer unterschiedliche Konstrukte mit anderen Fluoreszenzmarkern für das gleiche Target zu testen – „um sicherzustellen, dass die sich alle ähnlich verhalten“. Wie die Frankfurter *Tribolium*-Embryonen mikroskopieren und welche Bilder dabei entstehen, ist in einem Video zusammengefasst, das im Rahmen einer Publikation im *Journal of Visualized Experiments* erschienen und frei verfügbar ist (122: 55629).

Moderne Mikroskopie geht also nicht nur an die Grenzen der Physik, sondern ist gleichzeitig angewiesen auf den Erfindergeist von Chemikern und Molekularbiologen. Und so gut eine einzelne Methode auch sein mag, so zahlt man doch immer irgendeinen Preis dafür. Somit ist es am Ende auch in der Zellbiologie der Input vieler Forschungsgruppen, die mit unterschiedlichen Methoden und Fragestellungen ins Mikroskop schauen. Erst diese gemeinsamen Erkenntnisse fügen sich dann zu einem besseren „hochaufgelösten“ Gesamtbild zusammen, das wohl wieder neue Fragen aufwerfen wird. Mario Rembold

YOKOGAWA  Co-innovating tomorrow™

SINGLE CELLOME™ SU10 FÖRDERPROGRAMM

Sind Sie bereit für die nächste Evolutionsstufe der Einzelzell-Manipulation?

Mit Hilfe unseres Single Cellome™ SU10 können Sie automatisch Einzelzellen manipulieren. Mittels einer Nanopipette kann minimal-invasiv die Einzelzelle penetriert und injiziert werden.

Möchten Sie den Single Cellome™ SU10 unverbindlich für sechs Monate in Ihrem Labor ausprobieren? Dann bewerben Sie sich bei uns!



Mögliche Forschungsgebiete:
Neurowissenschaften, Tumorbio-
logie, Virologie, Entwicklungs-
biologie, regenerative
Medizin, Agrikultur, tierische
Reproduktion, Hefe und
Mikroorganismen

Senden Sie eine
Projektbeschreibung und Ihren
Lebenslauf im pdf-Format an:

lifeinnovation@de.yokogawa.com

Bewerbungsfrist:
30. November 2021

BILDANALYSE MIT KÜNSTLICHER INTELLIGENZ

Computer an Auge: Ich sehe was, was du nicht siehst

Es gab Zeiten, in denen Forscher monatelang durch das Mikroskop starteten, um Zellen zu zählen oder deren Entwicklung zu verfolgen. Heute kann der Computer dem Menschen einen Großteil dieser Arbeit abnehmen. Viele moderne Mikroskopieverfahren kommen ohnehin nicht mehr ohne die Datenauswertung am Rechner aus.

„Ich glaube, die generelle Herausforderung sind die Datenmengen, die durch moderne Mikroskope zusammenkommen“, meint Anna Kreshuk, Leiterin der Arbeitsgruppe Machine Learning for Bioimage Analysis am EMBL in Heidelberg. „An einem Lichtscheibenmikroskop können das Terabytes werden“, nennt sie ein Beispiel. Kreshuks Team widmet sich dem

Beispiel einen Embryo haben, der sich entwickelt, wollen Sie vielleicht jede Zelle analysieren und schauen, wie sie sich weiterentwickelt.“ In der Mikroskopie kann man Zellen über das automatisierte Segmentieren also voneinander abgrenzen – oder auch Strukturen innerhalb der Zelle wie etwa Zellkerne identifizieren. Doch zunächst beginnt alles

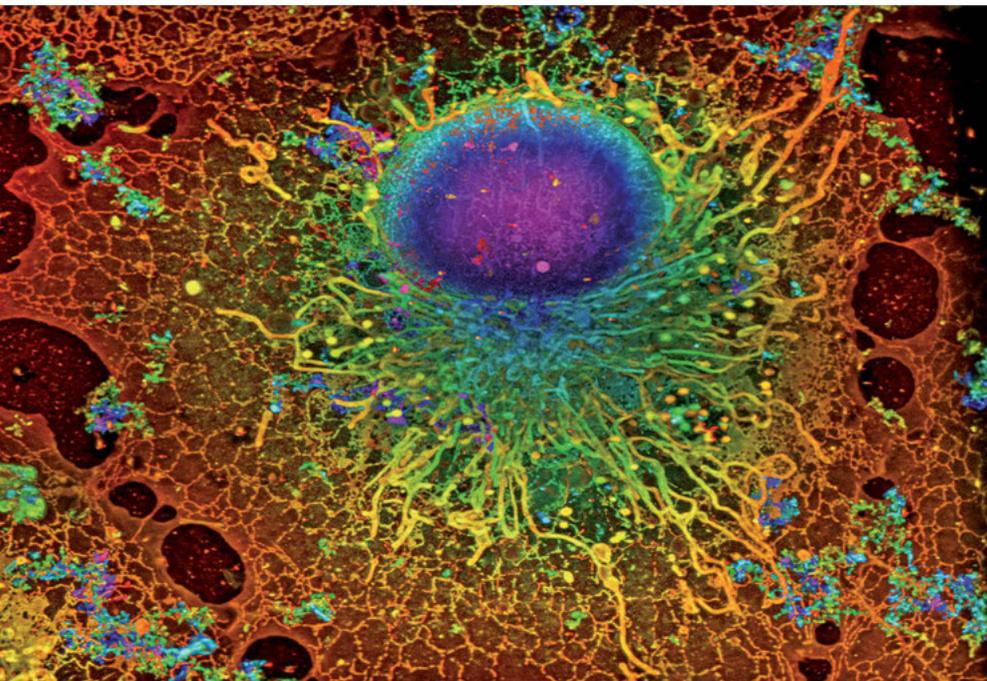
turen auf den Bildern Bescheid wissen und selbst genügend Erfahrung haben, um möglichst fehlerfrei Objekte einzugrenzen und zu benennen. „Diese Verantwortung müssen Sie als Experimentator natürlich übernehmen“, betont Kreshuk, „und Sie müssen sorgfältig validieren“. Die trainierte Software muss also weitere bereits vom fachkundigen Menschen annotierte Bilder sehen, die aber nicht Teil der Trainingsdaten waren. Nun zeigt sich, wie viele Objekte tatsächlich korrekt erkannt oder doch übersehen werden.

Monotones Training

Die Phase des Trainings kann also aufwendig und monoton sein, räumt auch Kreshuk ein. „Aber diese ganzen Daten müssten Sie ja ohnehin generieren, um Ihre biologische Frage zu beantworten – daran führt kein Weg vorbei! Doch so haben Sie die Arbeit nur einmal für den Algorithmus und bekommen die Ergebnisse später gratis.“ Tatsächlich aber müsste gar nicht jeder Zellbiologe das Rad neu erfinden, wenn andere bereits mit ähnlichen Bildern gearbeitet haben und an denselben Strukturen interessiert waren. „Das bringt mich zu dem Punkt, warum es so wichtig ist, solche Daten auch mit anderen zu teilen“, fährt die Arbeitsgruppenleiterin fort. „Würden mehr Leute ihre Referenzdaten öffentlich hinterlegen, könnte man damit auch mehr Algorithmen trainieren, und desto weniger eigene Trainingsdaten müssten andere Forscher erstellen.“

Ein Analysetool für Mikroskopie-Aufnahmen bekommt als Input ein Bild bestehend aus den Pixeln mit ihren Helligkeitswerten und, je nach Mikroskopiermethode, auch Farbinformationen. Im Fall der Segmentierung kommt als Output wieder eine Grafik heraus. Dieses Bild enthält dann aber nur noch die Information, für die sich der Forscher interessiert. Falls es also darum geht, einzelne Zellen zu erkennen, könnte der Algorithmus eine Grafik mit Flächen in unterschiedlichen Farben ausgeben. Jede Farbe steht dann für eine individuelle Zelle.

Die Entwickler trainierbarer Algorithmen kümmern sich auch darum, was zwischen der Eingabe und der Ausgabe passiert. Beim Deep



Aufnahme einer COS7-Zelle mit einer Kombination aus Lattice-Light-Sheet (LLS)-Mikroskopie und PAINT (Point Accumulation for Imaging of Nanoscale Topography Labeling). Der Bildanalyse-Algorithmus DECODE rekonstruiert auch feinste Details der Zelle und benötigt dazu weniger Zeit als andere Programme.

Bild: Artur Speiser et. al

Segmentieren von Bilddaten. Mit Segmentierung ist gemeint, dass aus den Pixeln letztendlich einzelne Objekte im Bild werden. Als Analogie: Wenn wir in der Stadt zwischen Häuserzeilen entlanglaufen, entstehen aus dem zweidimensionalen Bild auf unserer Retina zum Beispiel einzelne Gebäude, auf denen wiederum Elemente wie Türen, Fenster oder Dächer abgrenzbar sind.

„Segmentierung ist ein grundsätzliches Problem, wenn Sie aus einem Bild einzelne Objekte auswählen wollen, für die Sie sich interessieren“, erklärt Kreshuk. „Wenn Sie zum

mit Trainingsdaten: Der Algorithmus braucht Beispielbilder, die ein Mensch bereits gesehen und annotiert hat. Wer seiner Segmentier-Software also beibringen will, einzelne Zellen im Bild zu erkennen, muss zunächst selbst Bilder bearbeiten und jedem Pixel zuordnen, zu welcher Zelle es gehört oder ob es außerhalb der Zellen liegt.

Dabei ist wichtig: Die Trainingsdaten müssen auch mit dem Material vergleichbar sein, das später bei den eigentlichen Experimenten präsentiert wird. Und natürlich muss die Person, die diese Bilder annotiert, über die Struk-

NEW

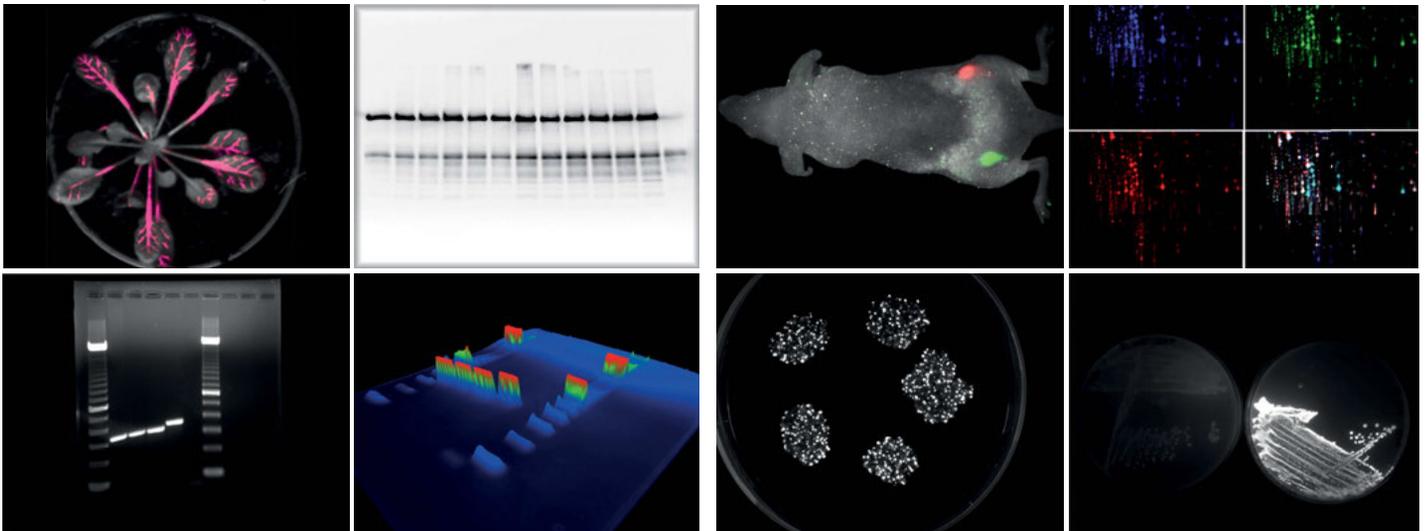
Intas the expert's for imaging

Maximum flexibility ■ In-house production ■ In-house development ■ Upgradable



ECL, Fluorescence, Gel and Plant Imaging Systems
Made in Germany

Application Images:



Learning haben sich die Informatiker von der Natur inspirieren lassen und das Prinzip verschalteter Neuronen und Synapsen übernommen. Eine Möglichkeit: Die Eingabeschicht, in der jedes Bild repräsentiert ist, ist mit einer zweiten Schicht vernetzt. Von dieser geht es zu einer weiteren Schicht, bis man irgendwann in der letzten Schicht – der Ausgabe – landet. An den „Synapsen“ zwischen den „Neuronen“ der einzelnen Schichten finden dann Verrechnungen statt – diese Verrechnungen passt der Algorithmus beim Lernen so lange an, bis er die Trainingsdaten stimmig analysiert (mehr zu neuronalen Netzen: *Laborjournal* 3/2019: Seite 18).

Kreshuks Team entwickelt derzeit Algorithmen, die vor allem auf einem künstlichen neu-

he Informationen auch in späteren Stationen der Verarbeitung noch mal verfügbar“, erläutert Kreshuk.

Kreshuk sieht einen großen Nutzen darin, Algorithmen unabhängig von der konkreten Aufgabe zu entwickeln, die sie später übernehmen sollen. Ob der Nutzer die Software verwendet, um Zellen oder darin markierte Strukturen zu erkennen, entscheidet erst das Training. Bei einigen Fragestellungen könnte man auch zwei unterschiedliche Trainings-Sets verwenden und die segmentierten Bilder später wieder kombinieren – etwa weil man in Zellen einen Proteinkomplex mit GFP markiert hat und nun vielleicht die detektierten Proteinkomplexe innerhalb der Zellkerne messen will. Es gäbe dann zwei ver-

search Campus, Virginia, USA). Das Tool hilft, Daten aus Mikroskopieverfahren zur Einzelmolekül-Lokalisation auszuwerten, also zum Beispiel PALM oder dSTORM (siehe Seite 36 ff.). Bei diesen Methoden blinken Fluoreszenzmarker im Mikroskop zufällig nacheinander auf. Je weniger Lichtpunkte gleichzeitig zu sehen sind, desto genauer kann man auf die Position einzelner Fluorophore schließen. Dann aber dauert die Aufnahme länger und die Probe kann ausbleichen, bevor man alle Moleküle erfasst hat. Lässt man die markierten Moleküle aber schneller aufblinken, können auch benachbarte Fluorophore gleichzeitig leuchten. Einzelne Moleküle lassen sich dann nicht mehr exakt auseinanderhalten und lokalisieren.

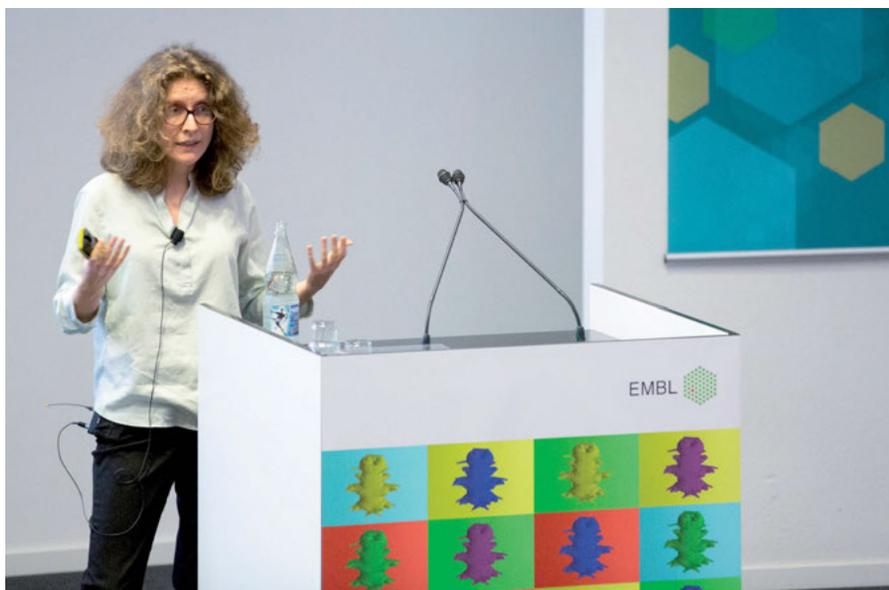
DECODE soll aus solchen Daten dennoch zuverlässig rekonstruieren, wo die einzelnen Lichtquellen sitzen – und das sogar bei dreidimensionalen Präparaten. In diesem Fall kann man für das Training keine realen Daten aus der Mikroskopie heranziehen – denn man weiß ja gerade nicht, wie das korrekte Ergebnis aussehen müsste. Deshalb simulierten die Autoren das Verhalten blinkender Fluorophore am Rechner und erzeugten daraus virtuelle Mikroskopie-Bilder. Denn, so begründet die Forschungsgruppe ihren Ansatz, die Physik hinter dem Einzelmolekül-Imaging sei ja gut verstanden. Anhand der simulierten Aufnahmen konnte das DECODE-Netzwerk dann für die Einzelmolekül-Mikroskopie trainiert werden.

Kreativität gefordert

Maschinelles Lernen in der Mikroskopie ist also nicht allein darauf beschränkt, Zellgrenzen oder Objekte zu erkennen. Gerade die Methoden zur zellulären Bildgebung, die das physikalisch Machbare ausreizen, fordern auch seitens der Programmierer eine Menge Einfallsreichtum. „Es ist eine großartige Zeit, um ins Feld einzusteigen“, schlussfolgert Kreshuk. „Wer Lust darauf hat, sollte mit uns Kontakt aufnehmen.“

Nun denkt man bei der Lichtmikroskopie vor allem an eukaryotische Zellen. Urs Greber hingegen schaut humanpathogenen Viren auf die Finger. „Wir erforschen seit mehr als zwanzig Jahren den Viruseintritt in die Zelle“, erklärt er, „und wir können diesen Vorgang in mehrere Schritte unterteilen“. Greber nennt den Viruseintritt per Endozytose, die Penetration aus dem Endosom ins Cytosol, das Kern-Docking oder den Genomimport in den Zellkern. „All diese Prozesse können wir messen.“

Grebers Arbeitsgruppe am Department Molekulare Lebenswissenschaften der Uni Zürich arbeitet mit Adeno-, Rhino- und Herpesviren – und inzwischen auch mit Coronaviren. Grebers Team haben wir vor einigen Jahren auch in einem Journal Club vorgestellt, als



Anna Kreshuks Algorithmen für die Rekonstruktion von Mikroskopie-Aufnahmen basieren auf dem U-Net, einem künstlichen neuronalen Netz.

Foto: EMBL

ronalen Netz namens U-Net aufbauen. „Das benutzen wir, weil es funktioniert“, so Kreshuks pragmatische Begründung. U-Net wurde 2015 erstmals vorgestellt und hat einige Besonderheiten, weiß Kreshuk: „Es betrachtet die Dinge auf verschiedenen Kontextebenen. Für biologische Bilder ist das sehr wichtig, denn dann kann man etwas auf einer kleinen Skala erkennen und mit einer Information auf einer größeren Skala verbinden.“

Abkürzungen im Netzwerk

Dazu trägt ein spezielles Feature in U-Net bei, durch das sich die Architektur von anderen künstlichen neuronalen Netzen unterscheidet: Es gibt nämlich auch einige sogenannte Skip Connections; das sind Verbindungen, die von einer frühen Schicht direkt in eine spätere Schicht im Netzwerk laufen. „Das ermöglicht Shortcuts im Netzwerk und macht frü-

schiedene neuronale Netzwerke, die auf eine andere Aufgabe spezialisiert sind, aber denselben Input erhalten. „Sie würden dann jeweils zwei Bilder bekommen: Eines mit den Zellkernen, ein anderes mit den Punkten“, erklärt Kreshuk. „Anschließend müsste nur noch jemand ein Skript schreiben, das in jedem Zellkern die Punkte zählt.“

Algorithmen, die das Heidelberger Team entwickelt, landen frei verfügbar auf öffentlich zugänglichen Plattformen wie GitHub. „Das ist alles quelloffen, und wir bieten auch Support an“, so Kreshuk. Ein aktuelles Beispiel, an dem auch die Heidelberger mitwirkten, ist das Programm DECODE (*Nat. Methods* 18(9): 1082-90).

Initiiert und geleitet wurde das DECODE-Projekt von dem Machine-Learning-Spezialisten Jakob Macke (Universität Tübingen), dem Nanomikroskopiker Jonas Ries (EMBL, Heidelberg) sowie dem Elektronen-Mikroskopie-Experten Srinivas Turaga (Janelia Re-

es einen Artikel zur Endozytose von Adenoviren veröffentlicht hatte (siehe auch *Laborjournal* 10/2015: Seite 38-9). Herpes- und Adenoviren können latent in infizierten Zellen verweilen. Sie können sich aber auch vermehren, aus dem Kern heraus wandern und letztlich zum Absterben der Zelle durch Lyse führen. Viruspartikel werden aus der infizierten Zelle freigesetzt und befallen benachbarte Zellen. Mit Deep-Learning-Techniken haben Greber und seine Kollegen eine Software trainiert, um im Vorfeld Zellen zu erkennen, die einen lytischen Infektionsverlauf nehmen werden (*iScience* 24(6): 102543). „Das Problem bei einem lytischen Virusaustritt ist ja: Es gibt anschließend keine Zelle mehr, die man vermessen kann“, so Greber.

Da die Forscher die verschiedenen Subprozesse der Infektion bereits in vergangenen Arbeiten charakterisiert hatten, wussten sie, dass Herpes- und Adenoviren das Aussehen des Zellkerns und der Chromosomen verändern. Die DNA lässt sich in lebenden Zellproben leicht anfärben – in der aktuellen Studie verwendete die Gruppe den DNA-Marker Hoechst 33342. Der Algorithmus sollte an angefärbten menschlichen Lungenzellen erkennen, ob sie infiziert sind oder nicht und ob sie lytisch werden. Das Virus selbst markierte die Forschergruppe zwar auch mit GFP-Konstrukten, um die neugebildeten Partikel in den Zellen verfolgen zu können – diese virus-spezifischen Fluoreszenzaufnahmen bekam der Algorithmus aber nicht zu sehen. „Man wird ja nicht von fluoreszierenden Viren infiziert“, begründet Greber, und die Methode solle ja künftig auch für die Diagnostik infrage kommen – „zum Beispiel, bei immunsupprimier-

ten Patienten“, so Greber, „denn für die kann eine Infektion mit Adenoviren gefährlich sein“.

Auf den Fluoreszenz-Bildern lässt sich der Infektionsverlauf bis zum Aufplatzen der Zellen gut verfolgen. Mit Beginn der Experimente wurden die Zellen mit Hoechst angefärbt, um die Kernstruktur hervorzuheben, und ein Foto wurde im entsprechenden Farbkanal aufgenommen. Anschließend beobachteten die Forscher jede Zelle weiter. „Wir haben Filme angefertigt und gesehen, welche Zellen lysiert wurden“, so Greber. Diese Information konnte später in die frühen Hoechst-Aufnahmen annotiert werden, um den Algorithmus zu trainieren.

Präziser als die Konkurrenz

Das trainierte Netzwerk erkannte mit Adeno- oder Herpesviren infizierte Zellen und war mit rund 95-prozentiger Zuverlässigkeit deutlich präziser und akkurater als zwei Mustererkennungsalgorithmen nach dem Prinzip der k-nearest neighbors (k-*nn*) sowie der Support Vector Machine (SVM), die zum Vergleich antraten und nur bei Trefferquoten um die sechzig Prozent landeten.

Der in Zürich entwickelte Algorithmus heißt ViResNet und war schon bis zu zwanzig Stunden im Voraus in der Lage, das lytische Schicksal einer infizierten Zelle zu prognostizieren. ViResNet steht bereits mit einem Set an Trainingsdaten auf Github zur Verfügung und baut auf lernenden Netzwerken auf, die Google entwickelt hat. „Wir haben gesehen, dass bereits Stunden vor dem Ereignis der Lyse eine Menge Information in den Bilddaten liegt“, resümiert Greber. Die relevanten

Muster stecken anscheinend im angefärbten Chromatin der Zellen. Allerdings unterscheiden sich die Signaturen bei unterschiedlichen Viren, auch wenn beide zu einer Lyse führen. „Herpesviren brauchen einen anderen Trainingsatz als Adenoviren“, erläutert der Virologe.

„Wir sind jetzt sehr interessiert an der Infektionsvariabilität“, gibt Greber einen Ausblick auf künftige Projekte. „Wieso laufen diese Infektionen selbst in genetisch identischen Zelllinien so unterschiedlich ab?“ Greber vermutet, dass der Zeitpunkt im Zellzyklus eine Rolle spielen könnte, ebenso wie das jeweils aktuelle Metabolom, Transkriptom oder die Lipidkomposition der Zellen. „Wir wollen diese Systeme genauer unter die Lupe nehmen, und dann die Information mit Bilddaten verknüpfen.“

Bevor man einen Algorithmus wie ViResNet für klinische Anwendungen nutzt, müsse man aber weiter sorgfältig validieren und die Methode auch mit klinischem Material von Patienten trainieren und testen. Wie genau die Software Rückschlüsse aus den erkannten Mustern zieht, kann auch Greber nur mutmaßen. „In den Bildern steckt eine sehr große Menge an Information – zum Beispiel, welche Intensität ist wo, und in welchem Zusammenhang stehen sie zueinander? Strukturen haben eine bestimmte Größe, und auch die Aggregiertheit oder Körnigkeit lässt sich erfassen. Aber es gibt wahrscheinlich zu wenig Ausdrücke in der menschlichen Sprache, um all diese Informationen wirklich zu beschreiben, die hier gesammelt werden.“

Mario Rembold



Alles aus einer Hand! Zellbasierte Assays und Detektionsgeräte

Seit 40 Jahren ist Promega einer der führenden Hersteller von Reporter- und zellbasierten Assays. Passend dazu – die **GloMax® Systeme für Lumineszenz-, Fluoreszenz- und Absorptionsmessung.**

Entdecken Sie unsere GloMax® Mikroplatten-Reader für zahlreiche Anwendungen:

- Zellviabilitätsmessungen
- Reporterstudien
- Kinetikmessungen
- Multiplexing ... und viele mehr

www.promega.com/GloMax





3D LIVE CELL IMAGING

In die Zelle geblickt

Die lebende Zelle – Sehnsuchtsobjekt vieler Generationen von Mikroskopikern. Immer tiefer versuchten sie in der Vergangenheit in die biologischen Maschinen zu blicken. Mittlerweile ermöglicht das Live Cell Imaging hochauflösende Aufnahmen von zellbiologischen Prozessen in Zellen, Organoiden und sogar ganzen Organismen. Mit ausreichender Rechenpower lassen sich gar dreidimensionale Modelle erstellen und einzelne Biomoleküle verfolgen. Dies eröffnet ungeahnte Möglichkeiten für Diagnostik und Forschung. Ein Überblick.

Das Wissenschaftszentrum der Universitätsstadt Jena beherbergt zahlreiche Forschungsinstitute, darunter auch das Leibniz-Institut für Photonische Technologie (IPHT). Hier möchte man die Raman-Mikroskopie zur Erforschung von Krankheitsursachen einsetzen, wie Jürgen Popp, Physikochemiker und wissenschaftlicher Direktor des Institutes, erzählt. Die Forscher sind an dem durch die EU-geförderten CRIMSON-Projekt beteiligt, zusammen mit wissenschaftlichen Einrichtungen und Firmen aus Deutschland, Italien, Großbritannien und Frankreich. Das Akronym CRIMSON steht für den etwas sperrigen Namen Coherent Raman Imaging for the Molecular Study of the Origin of Diseases, also Kohärente Raman-Bildgebung für die molekulare Analyse von Krankheitsursachen.

Wie das funktionieren soll, erläutert Popp wie folgt: „Raman ist eine laserspektroskopische Methode, die molekulare Kontraste über charakteristische Molekülschwingungen sichtbar machen kann.“ Wird ein Molekül mit Laserlicht bestrahlt, werden die Photonen an den schwingenden Molekülen unelastisch gestreut. Die Wechselwirkung zwischen den Photonen und den Molekülen führt da-

zu, dass sich die Wellenlänge des gestreuten Lichts ändert. Diese Änderung ist spezifisch für das streuende Molekül und ermöglicht, unterschiedliche Zellzustände zu erkennen, die dann ausgewertet und interpretiert werden können. Daraus lässt sich eine Art molekularer Fingerabdruck erstellen.

Diesen für größere Gewebeflächen zu messen, ist jedoch nicht so einfach, wie Michael Schmitt, Professor für Physikalische Chemie und akademischer Rat in der Gruppe von Popp, ergänzt: „Mit einem konventionellen Raman-Mikroskop benötigt man dafür viel Zeit. Durch die Verwendung der kohärenten Raman-Mikroskopie lässt sich der langsame Raman-Prozess beschleunigen. Wir sind dabei jedoch auf einen Teilbereich des Fingerabdruckes beschränkt. Ich verliere also an chemischen Informationen.“ Im Gegensatz zur konventionellen Raman-Spektroskopie, bei der ein Dauerstrichlaser verwendet wird, finden bei kohärenten Raman-Verfahren zwei kurze Laserimpulse Anwendung.

KI entscheidet

Die meisten bisherigen Arbeiten zur kohärenten Raman-Mikroskopie beschränkten sich

auf einen sehr engen Wellenlängenbereich des unelastisch gestreuten Lichts. Damit ließen sich nur wenige Moleküle identifizieren. Im Rahmen des CRIMSON-Projektes soll die chemische Selektivität der kohärenten Raman-Mikroskopie jedoch erheblich verbessert werden, um den kompletten molekularen Fingerabdruck biologischer Proben sehr schnell abbilden zu können. Popp: „Chemisch selektiv‘ heißt, dass wir die Verteilung wichtiger Biomoleküle wie DNA, Lipide oder Proteine gleichzeitig messen wollen. Genau darin liegen die interessanten Informationen, die auch bei histopathologischen Untersuchungen wie der Hämatoxylin-Eosin-Färbung evaluiert werden.“

Diese und noch weitere chemische Informationen sollen dank CRIMSON schnell und ohne Färbung des Gewebes sichtbar gemacht und digital ausgewertet werden. „Was der Pathologe oder die Pathologin heute mit dem Auge macht, wollen wir digital mit einer Verbindung aus hyperspektraler kohärenter Raman-Mikroskopie und künstlicher Intelligenz (KI) leisten“, fasst Popp das Projektziel zusammen. Durch den Vergleich der kohärenten Raman-Spektren mit histopathologischen und

Die Bilder, die Eric Betzig und sein Team aufnehmen, sind atemberaubend. Links zu sehen: Neuronen eines Zebrafisch-Gehirns, aufgenommen mit einem adaptiven optischen Mikroskop.
Foto: Betzig/HHMI

molekularbiologischen Daten wollen die Forscher die KI so weit trainieren, dass sie die Auswertung der aufgezeichneten Daten in Echtzeit und ohne zusätzliche Annotation erledigen kann. „Die Entwicklung der Algorithmen ist ein weiterer Schwerpunkt im Rahmen des CRIMSON-Projekts“, ergänzt Schmitt.

Eine oberflächliche Betrachtung reicht

Dabei kommt es laut Popp auf kleine molekulare Veränderungen an, die in der Summe auf eine pathologische Transformation hindeuten. In Blasen Tumoren nimmt zum Beispiel häufig die Kollagen-Konzentration ab, die Lipid-Konzentration jedoch zu. Dies führt zur Änderung feiner Nuancen im Spektrum, die nur eine ausreichend trainierte KI erkennen kann. Letztlich soll die Technologie nicht nur in der Lage sein, einen Tumor in seiner Ausdehnung eindeutig von gesundem Ge-

webe abzugrenzen, sondern auch zu erkennen, ob sich vielleicht eine Entzündung weiter in Richtung Tumor zu entwickeln droht. Heutzutage müssen sich Mediziner bei der Beurteilung solcher Befunde entweder auf den reinen Augenschein oder eine invasive Biopsie verlassen.

Das Verfahren ist jedoch – wie alle optischen Verfahren – auf eine Bildgebung der Oberfläche beschränkt. Zwar können die Wellenlängen im nahen Infrarotbereich eine höhere Eindringtiefe ermöglichen, bei einem halben Millimeter ist jedoch auch hier Schluss. „Das ist für die Krebsdiagnostik nicht weiter dramatisch“, meint Popp. „Krebsartige Veränderungen treten in der Regel in den äußeren Epithelzellen auf, also dort, wo Zellen mit exogenen Faktoren zusammentreffen. Endoskopische Verfahren können auch nur die Oberfläche untersuchen.“

Neben der hohen zeitlichen Auflösung und Analyse mehrerer Biomoleküle hat die Technologie auch noch einen weiteren Vorteil, wie der Physikochemiker Schmitt ausführt: „Wir arbeiten komplett labelfrei. Dadurch ist das System auch *in vivo* beim Menschen einsetzbar. Ein Teil des CRIMSON-Projektes beschäftigt sich daher auch damit, die Techno-

logie für endoskopische Untersuchungen zu verwenden.“ Perspektivisch lasse sich das Prinzip auf unterschiedliche Krankheiten ausweiten. Am Universitätsklinikum Jena wollen Forscher im Rahmen des Projektes untersuchen, wie Tumorzellen im Hals und Kopf mit gesunden Zellen interagieren. Beim französischen Kooperationspartner Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) wolle man pathogene Prozesse in der nichtalkoholischen Fettleber unter die Lupe nehmen, während der italienische Partner Istituto Nazionale dei Tumori das Verfahren zur genaueren Bewertung von Seneszenz und Tumorerogenität einsetzen möchte.

Welchen schädlichen Einfluss die bei der kohärenten Raman-Mikroskopie verwendeten Kurzpuls laser auf die Zellen des lebenden Gewebes haben, müsse noch genau evaluiert werden, so Schmitt. „Wir arbeiten hier entweder mit Piko- oder Femtosekundenlasern, die sonst nicht in konventionellen Raman-Mikroskopen verwendet werden. Die Laserpulse sind also sehr kurz und damit intensiv, so dass die Phototoxizität vor einer Anwendung am Menschen sehr genau untersucht werden muss.“ Allerdings gäbe es bereits Multi-Photonen-Mikroskopie-Verfahren, die für eine An-



CYRIS
as a service

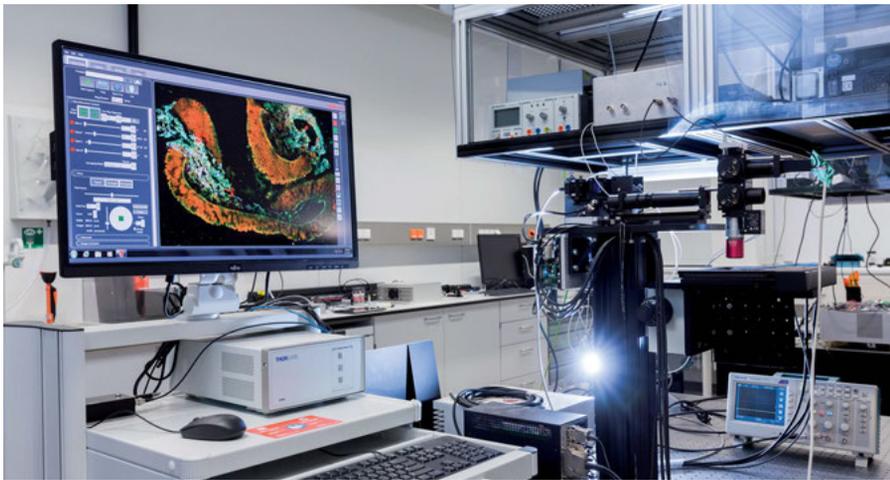
INTERESSIERT? MIET'S DOCH!

Zellanalyse mit CYRIS® flox – unserer Multisensor-Plattform

Teste unseren INCYTON® Assay-Entwicklungsservice, ob unser Gerät für Deinen Forschungsbedarf geeignet ist. Unsere Zellbiologie-Experten werden Deinen zellbasierten Assay auf unserem Gerät mit Dir planen und in unserem Labor durchführen. Erhalte aussagekräftige Daten über Zellvitalität und neue Einblicke in Stoffwechselkinetiken dank unserer innovativen Technologie.



Schreibe uns Deine Vorstellungen an caas@incyton.com und erfahre mehr über unser Service- und Assayangebot unter: www.incyton.com/cyris-as-a-service



Das Forschungsteam vom Leibniz-IPHT in Jena erforscht laserbasierte, multimodale Bildgebungsverfahren wie die Raman-Mikroskopie, um Biomoleküle in Zellen, Geweben und Organen darzustellen.

Foto: Leibniz-IPHT / Sven Döring

wendung in der Dermatologie zugelassen sind. An deren Photoxizitätsstudien könne man sich grob orientieren.

Die Projektlaufzeit beträgt zunächst dreieinhalb Jahre. Mitte 2023 will das Konsortium den ersten Meilenstein erreicht haben und erste Demonstrationsgeräte in den beteiligten Kliniken beziehungsweise Mikrobiologielaboren in Jena, Paris und Mailand testen.

Zwei Photonen für ein Halleluja

Neben der Verwendung als diagnostisches Tool sind Live-Cell-Imaging-Mikroskope aus der Forschung heute nicht mehr wegzudenken. Dort können – anders als bei Untersuchungen am Menschen – oft Fluoreszenzfarbstoffe eingesetzt werden. Rechenintensive Verfahren wie die Raman-Mikroskopie sind dadurch meist nicht notwendig. Auch bei Fluoreszenz-Mikroskopie-Verfahren sind Phototoxizität und zusätzlich das Ausblei-

chen des Farbstoffs (englisch Photobleaching) jedoch gängige Schwierigkeiten. Als in den 2010er-Jahren die Bedeutung von 3D-Zellkulturen, sogenannten Organoiden, zunahm, sahen sich Forscher mit einem neuen Problem konfrontiert: Wie erreicht man die nötige Eindringtiefe, ohne an Auflösung zu verlieren?

Abhilfe schuf hier das in den späten 1980er-Jahren entwickelte Zwei-Photonen-Mikroskop (2PM). Wie bei der Raman-Mikroskopie können hier Wellenlängen im nahen Infrarotbereich verwendet werden. Der Trick dabei: Die verwendeten Fluorophore werden nur dann angeregt, wenn sie von zwei langwelligen Photonen gleichzeitig getroffen werden. Dank der höheren Wellenlänge lässt sich je nach Gewebart dreihundert bis sogar ein-tausend Mikrometer in die Tiefe blicken.

Dies reduziert zudem den Fluoreszenzhintergrund und vermindert die Streuung beim Durchgang durch die Zellschichten. Die niedrigere Energie des Lichtes reduziert auch

phototoxische Effekte, was die längerfristige Aufnahme lebender Proben ermöglicht. Allerdings krankt die Technik an einer limitierten zeitlichen Auflösung und instrumentellen Problemen wie dem Mangel an geeigneten Objektiven für die Nahinfrarot-Übertragung.

Der Gruppe um den israelischen Physiker Alipasha Vaziri gelang es jedoch kürzlich, die zeitliche Auflösung des 2PM drastisch zu verbessern. Die Forscher der Rockefeller University in New York (USA) entwickelten die sogenannte Light Beads Microscopy (Lichtperlen-Mikroskopie). Dazu zerlegten sie mithilfe einer aufwendigen Optik den starken Laserpuls, der bei der 2PM zum Einsatz kommt, in dreißig Einzelpulse unterschiedlicher Stärke und schickten diese in den Cortex cerebri von lebenden Mäusen.

Pro Messung regten sie so fast simultan Fluorophore innerhalb eines axialen Areals von 500 Mikrometern an. Die untersuchten Tiere waren gentechnisch verändert und exprimierten einen ultrasensitiven Calciumdetektor, der den durch Aktionspotenziale ausgelösten Calcium-Einstrom in Neurone maß. Mithilfe ihres Spezialmikroskops gelang es den Forschern so, in einem Volumen von 3 x 5 x 0,5 Millimeter mit einer zeitlichen Auflösung von fünf Hertz die Aktivität von über 200.000 Neuronen simultan zu verfolgen, die entweder auf eine Stimulation der Schnurrhaare oder einen visuellen Reiz reagierten.

Scheibe für Scheibe

Noch tiefere Einblicke von über einem Zentimeter bietet die Lichtscheibenmikroskopie (LSM). Dabei beleuchtet eine dünne „Lichtscheibe“ die Probe schichtweise entlang ihrer z-Achse. Ein senkrecht dazu platzierter Detektor fängt das emittierte Licht der Flu-

CELLCYTE X™ Real-time live cell imaging

Unveil more answers with observations over time.

The **CELLCYTE X**, a high-throughput live cell imaging system, is designed for efficiency, affordability, convenience and leverages the power of time. Live cell imaging gives a more complete picture of cellular response with images of the cells over many time points to draw more insightful conclusions.

Learn more at cytena.com

CYTENA
A BICO COMPANY

OPEN DESIGN FOR IMPROVED CELLULAR ENVIRONMENT

REAL-TIME DATA ANALYSIS

MULTIPLEXED EXPERIMENTS WITH 3 FLOURESCENT CHANNELS

IMPROVED CELL VIABILITY

MAXIMIZED THROUGHPUT WITH 6 VESSELS

orophore auf. So verringern sich Artefakte, die durch unkontrollierte Streuung entstehen. Mit entsprechenden Probenhalterungen können 3D-Kulturen oder lebende Organismen über einen längeren Zeitraum aufgenommen werden.

Mit zunehmender Schichtdicke nimmt die Bildqualität jedoch rapide ab, sodass selbst bei Tiefen ab zehn Mikrometern optische Verzerrungen auftreten können. Um diese zu korrigieren, stellte die Gruppe um Nobelpreisträger Eric Betzig 2018 ein optimiertes LSM vor. Die aus demselben Hause stammende Gitter-LSM, bei der eine noch dünnere, strukturierte Lichtscheibe in Form eines optischen Gitters auf die Probe geschickt wird, verbesserten die Physikerinnen und Physiker mit einer adaptiven Optik, wie man sie aus der Astronomie kennt. Mithilfe des so modifizierten Mikroskops entstanden imposante Videoclips von Immunzellen, die aus Blutkapillaren wandern, oder von Krebszellen, die in ein Blutgefäß eines Zebrafischembryos kriechen. So lassen sich auch subzelluläre Strukturen live verfolgen, was vor allem für die Zellphysiologie hochinteressant ist.

Wer noch genauer in die lebende Zelle blicken wollte, der kam lange Zeit einfach

nicht mehr weiter. In Sachen Auflösung prallten selbst leistungsfähige Mikroskopie-Systeme an der 1873 durch Ernst Abbe formulierten Auflösungsgrenze der Lichtmikroskopie von etwa 200 bis 300 Nanometern ab. In Jena wurde sie 1977 sogar buchstäblich in Stein gemeißelt, als die Stadt ein weiteres Ernst-Abbe-Denkmal aufstellen ließ.

Jenseits des Abbe-Limits

Als man in der Thüringer Universitätsstadt noch den Meißel schwang, gab es jedoch bereits erste Überlegungen, das Auflösungslimit zu umgehen. Ab Mitte der 1980er-Jahre entstanden unterschiedliche Mikroskopie-Varianten, die als Super-Resolutions-Mikroskopie oder Nanoskopie bezeichnet werden. Dabei unterscheidet man grob zwischen rein physikalischen Methoden zur Verbesserung der Auflösung, wie etwa die stimulierte Emissions-Löschung bei STED oder sogenannte RESOLFT-Systeme und computerbasierte Varianten wie STORM, PALM oder FPALM.

Erstere Verfahren versuchen durch gezieltes An- und Ausschalten von Fluoreszenzfarbstoffen die ungewollte Lichtstreuung zu reduzieren und die Auflösung zu verbessern.

Bei den computergestützten Varianten werden die Proben tausendfach aus unterschiedlichen Winkeln abgelistet und Streuung und Artefakte im Anschluss „herausgerechnet“. Dadurch lassen sich Bilder erzeugen, die Strukturen unter 100 Nanometer noch sauber auflösen.

So gelang es einer schwedischen Gruppe um die Physikerin Ilaria Testa Zellfilamente, einzelne Mitochondrien und mitochondriale Vesikel in kompletten, lebenden Zellen zu identifizieren und deren Dynamik zu verfolgen (*Nat. Biotechnol.* 39: 609-18). Die Forscher konnten beobachten, wie Mitochondrien ihre 3D-Morphologie als Antwort auf oxidativen Stress verändern. Dazu verwendeten sie eine spezielle Variante der RESOLFT-Mikroskopie, die auf stehenden Wellen basiert und parallelisiertes RESOLFT (pRESOLFT) genannt wird. Dadurch ließ sich die Akquisitionszeit von mehreren Stunden auf wenige Sekunden reduzieren und das bei einer dreidimensionalen Auflösung von weniger als achtzig Nanometer.

Die Entwicklungen im 3D Live Cell Imaging schreiten weiter rasant voran, und es bleibt spannend, welche Möglichkeiten die Technologie uns noch eröffnen wird.

Tobias Ludwig

zenCELL owl

— ○ LIVE CELL IMAGING



Inkubator Mikroskop

- kompakt
- Remote Zugang
- individualisierbarer Auswertalgorithmus

www.zencellowl.com

FIRMENPORTRÄT TWENTY-ONE SEMICONDUCTORS, STUTTGART

Photonenschmelzung

Biomedizinische Anwendungen wie Fluoreszenzmikroskopie oder Durchflusszytometrie benötigen leistungsstarke Laser. Optimalerweise decken die ein möglichst breites Spektrum ab, ohne sich farblich in die Quere zu kommen. Diese Einschränkungen limitieren bisweilen die Anzahl der möglichen Fluoreszenzmarker. Die Farbpalette hat nun das Stuttgarter Start-up Twenty-One Semiconductors mit ihren Halbleiterkristallen erweitert.

Ohne Lichtquellen in unterschiedlichen Farben läuft nichts am FACS (Fluorescence Activated Cell Sorting), das lernt jeder Experimentator im zellbiologischen Labor schnell. Und auch am Mikroskop bleibt's dunkel, wenn die mit Fluorophoren markierten Zellen nicht mit Photonen passender Wellenlänge beschossen werden. Oft sind Laser Quellen dieser Lichtteilchen, denn sie strahlen punktgenau und

ma auf ihn zu und fragte: Kann ich das bei euch kaufen? So wuchs die Idee, ein Unternehmen zu gründen. Also suchten er sowie Institutsleiter Peter Michler und Gruppenleiter Michael Jetter nach weiteren Leuten mit Lust an einer Ausgründung. Die Entwicklung war so weit fortgeschritten, dass das Projekt die Schwelle von der Grundlagen- zur angewandten Forschung überschritten hatte. Nun hieß

Offenbar sind auch die Kunden zufrieden mit diesem Konzept. Bislang sind das Firmen, die ihrerseits Lasersysteme für die Biomedizin verkaufen. „Wir liefern im Wesentlichen den Laserkristall, also die Komponente für ein Lasermodul“, erklärt Witz-Haszler. Die Kunden integrieren diese Komponenten dann in ihre bestehenden Systeme. „Wenn bei uns die Entwicklung abgeschlossen ist, fängt beim Kunden die Entwicklung an“, ergänzt er. Es müsse immer einiges angepasst und viel ausprobiert werden. Dennoch: Demnächst kommen die ersten Laser auf den Markt, in denen Laserkristalle „Made by Twenty-One Semiconductors“ verbaut sind.

Einer dieser Kristalle ist ein Medium für einen Laser im ultravioletten Spektralbereich (325 bis 340 Nanometer). Das ist nicht trivial. Herzstück eines Lasers ist das aktive Verstärkermittel. Wird dieses mit Energie versorgt, erzeugt es Licht, also Photonen einer bestimmten Wellenlänge. Diese werden mittels optischem Resonator verstärkt. Der besteht im Wesentlichen aus zwei sich gegenüberstehenden Spiegeln. „Man kann sich das wie eine Feedback-Schleife vorstellen, wenn man Mikrofon und Lautsprecher gleichzeitig anhat“, sagt Witz-Haszler. Anschließend wird ein kleiner Teil der Photonen zum eigentlichen Laserstrahl abgekoppelt.

Auf Halbleitern basierende Verstärkermittel haben den Vorteil, dass sich ihre Emissionswellenlänge beim Herstellungsprozess durch Komposition und Dicke der einzelnen Schichten über einen weiten Bereich anpassen lässt. Ihnen gegenüber stehen sogenannte Festkörperlaser, bei denen das aktive Medium aus einem mit Ionen dotierten Wirtskristall besteht. Das bedeutet, dass einem wachsenden Kristall während der Entstehung definierte Elemente oder Verbindungen zugesetzt werden, die hernach die Eigenschaften dieses Kristalls bestimmen. Durch die festen Übergänge in den Dotieratomen sind diese Medien deutlich unflexibler, was die Wahl der Wellenlänge angeht.

Für die Erzeugung von UV-Licht gibt es allerdings kaum passende Verstärkermittel, die sich zum Leuchten anregen lassen. Die, die es gibt, ergänzt Witz-Haszler, seien „sehr schwach auf der Brust“. 21S nutzt nun einen



mit passender Wellenlänge. Ständig entwickeln sich die Lasermodule weiter, werden kleiner, leistungsstärker, genauer. An diesem Wettrüsten beteiligt sich auch ein junges Unternehmen mit dem etwas sperrigen Namen Twenty-One Semiconductors, oder kurz: 21S.

Mitgegründet wurde 21S vom heutigen CEO Norbert Witz-Haszler. In Göppingen in der Nähe zur Schwäbischen Alb aufgewachsen, hat er in Stuttgart an der Uni Physik studiert und am Institut für Halbleiteroptik und Funktionelle Grenzflächen geforscht. Neben dem Studium gründete er mit zwei Freunden ein Start-up, das Studenten-Partys organisierte. „Mit Leuten Projekte auf die Beine zu stellen, etwas zu machen, was sich nicht wie Arbeit anfühlt, wo am Ende aber sogar noch etwas rausspringt – das fand ich schon immer spannend“, berichtet Witz-Haszler. Bis dahin hatte dies aber nichts mit seinem Studium zu tun; und so gab es die Masterarbeit auf der einen und das unternehmerische Nebenprojekt auf der anderen Seite.

Das sollte sich 2018 ändern. Roman Bek, ebenfalls Physiker und heute CTO bei 21S, hatte Forschungsergebnisse auf einer Konferenz vorgestellt. Nach dem Vortrag kam eine Fir-

ma auf ihn zu und fragte: Kann ich das bei euch kaufen? So wuchs die Idee, ein Unternehmen zu gründen. Also suchten er sowie Institutsleiter Peter Michler und Gruppenleiter Michael Jetter nach weiteren Leuten mit Lust an einer Ausgründung. Die Entwicklung war so weit fortgeschritten, dass das Projekt die Schwelle von der Grundlagen- zur angewandten Forschung überschritten hatte. Nun hieß

Die richtigen Freunde

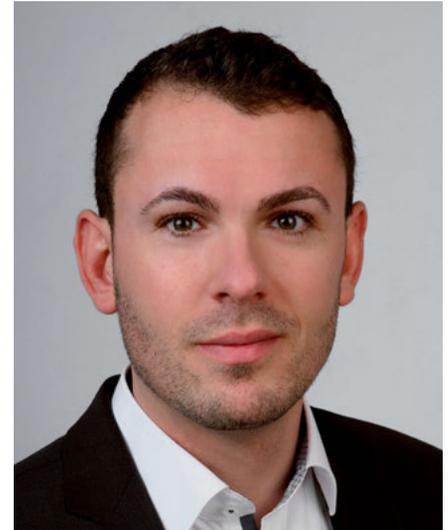
Das potenzielle Gründungsteam wandte sich an die Technologietransfer-Stelle der Uni, die ihnen das EXIST-Gründerstipendium ans Herz legte. Es klappte, und für ein Jahr waren die Gehälter der Jungunternehmer gesichert. So konnten sie in Ruhe die Technologie weiterentwickeln und sich auf den Firmenstart vorbereiten. Im Mai 2019 war es dann so weit, und die Twenty-One Semiconductors GmbH erblickte das (Laser-)Licht der Welt. Besonders in der Anfangszeit einer Gründung kommen zu all den wissenschaftlichen Fragen noch unternehmerische Problemchen und Unsicherheiten dazu. Hier halfen und helfen die „alten“ Verbindungen. „Meine beiden Freunde, mit denen ich das andere Start-up gegründet hatte, haben beide BWL studiert“, erzählt Witz-Haszler. Mit solchen Ansprechpartnern im Hintergrund ließe sich auch als reines Wissenschaftler-Team ein Start-up meistern.

Trick, um das Problem zu umgehen: Ihr Membrane External Cavity Laser (MEXL) greift auf ein Licht-emittierendes Medium zurück, das rotes Licht abstrahlt. Dieses rote Licht wird in einem Frequenzverdoppler-Kristall konvertiert. Konkret verschmelzen dabei zwei Photonen mit Wellenlängen im roten Spektrum zu einem neuen Photon. Dieses ist kurzwelliger, also energiereicher. Heraus kommt dann: UV-Licht. Entwickelt hat 21S das effiziente System gemeinsam mit einem Team vom Fraunhofer-Institut für Angewandte Festkörperphysik (IAF) in Freiburg im Rahmen der Forschungsfabrik Mikroelektronik Deutschland (FMD).

Außer dem UV-Laser hat 21S den gelben Spektralbereich für die Halbleiter erobert. Denn auch hier klaffte bislang eine Lücke an geeigneten Materialien für emittierende Medien. „Für den gelben Laser haben wir den gleichen Frequenzverdoppler-Trick angewandt wie beim UV-Laser, nur dass jetzt mithilfe eines infraroten MEXLs Laserlicht bei etwa 560 Nanometer erzeugt wird“, sagt Witz-Haszler. Bislang vorhandene Systeme nutzten meist Festkörperlaser als Lichtquelle, um Wellenlängen im gelben Spektralbereich zu erreichen. Diese sind deutlich komplexer im Aufbau und damit unpraktisch für kompakte Messsysteme. Da kommen die handlichen MEXL-Kristalle von 21S gerade recht.

Platz- und kostensparend

Angewendet werden können sie in biomedizinischen Apparaten, etwa für die Durchflusszytometrie oder Fluoreszenzmikroskopie. Bei Methoden wie diesen werden Zellbestandteile – meist Proteine – über Fluorophore markiert, welche wiederum von Licht passender Wellenlänge zum Leuchten gebracht werden. Sinn und Zweck ist zum Beispiel, einzelne Strukturen auf den Zellen sichtbar zu machen oder Zellen mit bestimmten Eigenschaften aus einem Gemisch zu isolieren.



Norbert Witz-Haszler (li.) und Roman Bek haben Nägel mit Köpfen gemacht und in Stuttgart ein Start-up gegründet, das Laserkristalle entwickelt. Fotos (3): 21S

Dabei gilt: Je mehr fluoreszierende Marker, umso mehr Zellcharakteristika lassen sich gleichzeitig darstellen. Problematisch ist, dass sich Anregungs- und Emissionsspektren der Fluorophore mitunter überschneiden. Das macht Messungen ungenauer, vor allem, wenn die Spektren der Fluorophore eh schon nah beieinanderliegen. Neue Farbräume (wie gelbes und UV-Licht) in kompakten Einheiten sind daher hochwillkommen. Dann können Anwender nicht nur ein oder zwei Laser in ihrem Gerät verwenden, sondern vier oder sogar acht. Das benötigt deutlich weniger Platz und schont gleichzeitig den Geldbeutel.

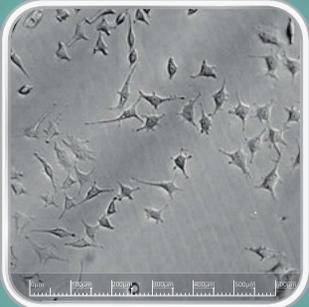
Der Markt ist entsprechend groß, denn Durchflusszytometer und Fluoreszenzmikroskope stehen nicht nur in vielen Uni-Laboren, sondern auch in der biopharmazeutischen Industrie. Dieses Potenzial erkannte auch der High-Tech-Gründerfonds (HTGF) und investierte in einer ersten Finanzierungsrunde 600.000 Euro in das Stuttgarter Start-up. „Bis Anfang des Jahres 2021 haben wir uns komplett über Umsätze finanziert“, sagt Witz-

Haszler. „Dafür haben wir neben der Entwicklung der Laserkristalle als Halbleiter-Hersteller, also als Dienstleister, gearbeitet.“ Das sei sicherlich auch etwas die schwäbische Mentalität, ein kleines Unternehmen nach und nach nur mit eigenen Geldmitteln aufbauen zu wollen, lacht der 21S-Geschäftsführer. Mit dem frischen Kapital an der Seite können sich die Forscher nun voll darauf konzentrieren, eine ganze Reihe an Laserkristallen zu entwickeln, mit denen sie den gesamten sichtbaren Spektralbereich abdecken können.

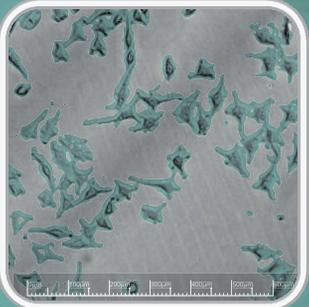
Inzwischen arbeiten acht Personen bei 21S. Noch sitzt das Team in Räumen der Uni Stuttgart und kann dort die Anlagen mietweise nutzen. Gerade für ein junges Unternehmen ist das recht teure Equipment sonst kaum erschwinglich. Auf Dauer will die Firma aber eigene Räume außerhalb des Campus beziehen und damit den Sprung vom Uni-Start-up zum etablierten Unternehmen schaffen.

Bis dahin verschmelzen aber noch so einige Photonen.

Sigrid März



ohne Bildanalyse



mit Bildanalyse

zenCELL owl

GENERIEREN SIE IHREN
INDIVIDUELLEN ALGORITHMUS
FÜR IHRE ZELLINIE
COVERAGE | CELL COUNT

Erfahren Sie mehr in einer kostenlosen Remote-Demo: zencellowl.com/remote-demo

CureVac, Tübingen

Dunkle Wolken am Neckar

2021 ist definitiv nicht CureVacs Jahr. Mitte August kündigte der langjährige Partner Boehringer Ingelheim die Kooperation mit den Tübingern auf. Konkret geht es um das Lungenkrebs-Programm BI1361849 (CV9202), das 2014 ins Leben gerufen wurde. Der mRNA-Impfstoff richtet sich gegen insgesamt sechs Lungenkarzinom-Marker und wird aktuell in einer Phase-1/2-Studie als Kombinationstherapie mit anderen Therapieansätzen getestet, etwa mit Boehringer Ingelheims Tyrosinkinase-Inhibitor Afatinib. Theoretisch hätte das Projekt bis zu 465 Millionen Euro in CureVacs Kassen spülen sollen. Wie viele Meilensteine nach der Anfangszahlung von 35 Millionen Euro tatsächlich erreicht wurden, ist nicht bekannt. Im November 2021 ist aber erst einmal Schluss.

Bereits im Juni war klar geworden, dass der COVID-19-Impfstoff des Biopharma-Unternehmens mit einer deutlich schlechteren Wirksamkeit aufwartet als gedacht. In einer Studie mit 40.000 Menschen brachte CVnCoV es auf eine Wirksamkeit von nur knapp fünfzig Prozent, wohingegen die mRNA-Ansätze von sowohl BioNTech als auch Moderna deutlich über neunzig Prozent lagen.



Foto: CureVac

Ein zweiter potenzieller Impfstoff (CV2CoV) steht bei CureVac zwar in den Startlöchern, aber die Zeit sitzt den Tübingern im Nacken. Denn während BioNTech und Moderna schon fleißig produzieren, muss ein neuer Kandidat erst weitere klinische Erprobungsstufen durchlaufen.

Wenig überraschend folgte deshalb Mitte September CureVacs Ankündigung, das Netzwerk an Produktionspartnern zu verkleinern. Damit trennt sich das Unternehmen von den Biopharma-Produzenten Wacker (München) sowie Celonic (Heidelberg). Die Verträge mit Rentschler (Laupheim) und Novartis (Basel) hingegen bleiben zunächst

bestehen. Denn die angestrebten Testungen von CV2CoV benötigen weiterhin mRNA-Impfstoff, der in diesen beiden Produktionsstätten hergestellt wird.

CureVac hatte sich erst im August 2020 an die Börse gewagt, um frisches Kapital in die Firma zu holen. Nach einem fulminanten Start und einem Hoch im Dezember mit fast 110 Euro pro Aktie büßten die Wertpapiere nach den Wirksamkeits-Meldungen im Juni über die Hälfte ihres Wertes ein. Aktuell liegen die Aktien bei 46 Euro (Stand: 22.09.21).

Sigrid März

TIB-MOLBIOL, Berlin

Einverleibt

Der Schweizer Pharma-Riese Roche ist wieder in Kauflaune. Dieses Mal trifft es den Diagnostika-Anbieter TIB-MOLBIOL. Die Berliner hatten im vergangenen Jahr als erste Firma in Deutschland SARS-CoV-2-Primer entwickelt und Corona-Testkits weltweit verschifft. Schon Mitte Januar 2020 verließ das erste Diagnose-Set das kleine Unternehmen, berichtete damals TIB-MOLBIOL-Geschäftsführer und -Gründer Olfert Landt (LJ 04/2020, ab Seite 42). Auch vor der Corona-Pandemie waren die Berliner bekannt für sehr kurze Entwicklungszeiten, wann immer Kits und Assays für aufkommende Infektionskrankheiten gebraucht wurden.

Roche ist langjähriger Partner von TIB-MOLBIOL und ergänzt mit deren Portfolio nun seine diagnostische Sparte. Wie viel die Schweizer für das Berliner Biotech-Unternehmen bezahlt haben, ist nicht bekannt. Sigrid März

EMPA, St. Gallen

Kleistern mit Acryl

Forscherinnen und Forscher der Eidgenössischen Materialprüfungs- und Forschungsanstalt (EMPA) haben ein Polymer-Pflaster für den Darm entwickelt.

Wunden im Verdauungstrakt – zum Beispiel nach Operationen – werden in der Regel genäht. Dabei entstehen erneut kleinste Wunden, durch die im schlimmsten Fall Darminhalt in die Bauchhöhle entweichen kann. Das wiederum erhöht die Gefahr von Entzündungen. Pflaster decken sowohl Naht als auch Umgebung ab und beschleunigen die Heilung.

Bisherige Pflaster bestehen allerdings aus Proteinverbindungen, die zwar im Körper gut abbaubar, aber auch wenig stabil sind. Der neue Ansatz vereint vier Acryl-Substanzen, die ein chemisch stabiles Hydrogel bilden. Die Verbindung aus Acrylsäure, Acrylsäuremethylester, Acrylamid und N,N'-Methylenbisacrylamid vernetzt sich aktiv mit der

Darmschleimhaut, was zu einer bis zu zehnmal höheren Haftung führt als bei vergleichbaren Pflastern. Außerdem ist das Material extrem reißfest.

Das EMPA-Forschungsteam um Inge Herrmann hat das Material bereits erfolgreich zum Patent angemeldet. Um es auf den Markt bringen zu können, steht nun die Ausgründung eines (noch namenlosen) Start-ups an.

Sigrid März



Foto: EMPA

BMBF/BMG-Förderung

Geldsegen für sechs COVID-19-Therapien

Anfang September 2021 spendierten die Bundesministerien für Gesundheit (BMG) sowie Bildung und Forschung (BMBF) satte 150 Millionen Euro und unterstützen damit insgesamt sechs Unternehmen bei der Entwicklung von COVID-19-Therapeutika. Diese fünf Biotech-Firmen erhalten Geld für ihre Projekte:

» AdrenoMed (Hennigsdorf): Der monoklonale Antikörper Adrecizumab wird zur Behandlung eines septischen Schocks eingesetzt. Das Target-Molekül Adrenomedullin spielt aber auch bei COVID-19 eine Rolle und sorgt im Krankheitsverlauf für eine Störung der endothelialen Barrierefunktion, was wiederum Organschäden begünstigt.

» Apogenix (Heidelberg): Asunercept (APG101) wurde eigentlich für die Krebstherapie entwickelt. Das Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des Rezeptors CD95 und dem Fc-Teil eines IgG-Antikörpers konkurriert mit CD95 auf T- und B-Zellen um den Li-

ganden CD95L. Dieser induziert die Apoptose dieser Lymphozyten, was zu schweren Lungenschäden führt.

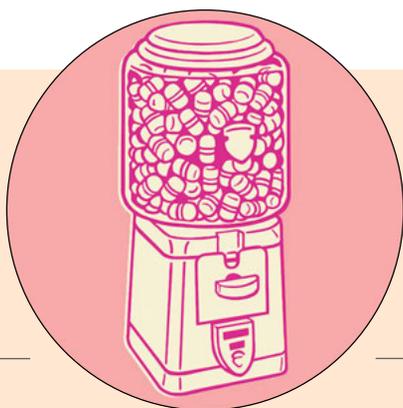
» Atriva Therapeutics (Tübingen): Der MEK-Inhibitor ATR-002 hemmt die Vermehrung des Virus und inflammatorische Prozesse, womit sich der Wirkstoff nicht nur in frühen, sondern auch späten Erkrankungsstadien eignet.

» CORAT Therapeutics (Braunschweig): Der humanisierte Antikörper COR-101 blockiert mit hoher Affinität die Bindungsstellen am Spike-Protein von SARS-CoV-2, die es benötigt, um an die menschliche Zelle anzudocken. Dadurch reduziert COR-101 die Viruslast im Erkrankten und kann auch bei schweren Verläufen eingesetzt werden.

» InflaRX (Jena): Der Antikörper Vilobelimab (IFX-1) blockiert selektiv den menschlichen Komplementfaktor C5a und kann so unkontrolliert ablaufenden Entzündungserkrankungen entgegenwirken.

Der kürzlich spendierte Geldsegen ist der erste Teil der mit bis zu 300 Millionen Euro geförderten COVID-19-Therapieoffensive. Damit sollen Off-Label-Anwendungen von bekannten Medikamenten geprüft, Phase-2b/3-Studien finanziell beschleunigt und Wirkstoffe gegen späte Erkrankungsstadien entwickelt werden, die häufig mit schweren immundefizienten Symptomen einhergehen. Als sechstes Unternehmen erhält das DRK Baden-Württemberg-Hessen (Frankfurt) Geld.

Bislang bildet nur die Impfung ein wirkungsvolles Bollwerk gegen SARS-CoV-2. Die Förderung von Corona-Therapeutika wurde eher stiefmütterlich behandelt, der Fokus lag klar auf der Entwicklung eines Vakzins. Das ändert sich nun langsam. Im Dezember 2020 preschte Bayern mit einer Fünfzig-Millionen-Euro-Finanzspritze für Therapeutika-Entwickler vor, Anfang 2021 folgte das vom BMBF initiierte Förderprogramm für frühe klinische Studien der Phasen 1 und 2. *Sigrid März*



Wirkstoff des Monats Tafasitamab

Morphosys ist die erste deutsche Biotechnologie-Firma, der es mit Tafasitamab gelungen ist, ein Krebsmedikament marktreif zu entwickeln. Tafasitamab bekam kürzlich eine Zulassung zur Behandlung des diffusen großen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), sofern andere Medikamente wirkungslos waren, das Lymphom nach einer Therapie wieder aktiv wurde und eine Stammzelltransplantation nicht möglich ist. Jährlich erhalten in Europa etwa 16.000 Personen eine solche Diagnose. DLBCL ist die häufigste Form des Non-Hodgkin-Lymphoms. Zur Therapie wird Tafasitamab gemeinsam mit dem Immunmodulator Lenalidomid eingesetzt.

Tafasitamab ist ein humanisierter Antikörper gegen CD19 mit einem modifizierten Fc-Bereich. CD19 (Cluster of Differentiation 19) ist als B-Lymphozyten-Antigen, früher auch als B4-Antigen, bekannt und gilt als Biomarker für B-Zellen. Die Bindung von Tafasitamab an CD19 bewirkt eine Zerstörung der betreffenden B-Zelle.

Als Transmembran-Glykoprotein sitzt CD19 auf der Oberfläche aller B-Zellen, gleich ob normal oder krebsartig. Wie dicht es dort platziert ist, hängt vom Entwicklungsstatus der Zellen ab: Noch

nicht ausgereifte B-Zellen (Pro-B-Zellen) exprimieren weniger CD19 als reife und aktivierte B-Zellen. CD19 steuert den Entwicklungsprozess über verschiedene Wege, unter anderem über die B-Zell-Rezeptoren. Sind B-Zellen vollständig zu Plasma-Zellen ausdifferenziert, verschwindet CD19.

Maligne B-Zellen exprimieren das Antigen jedoch sehr stark. Blockiert man CD19, können unreife B-Zellen sich nicht weiter differenzieren. Deshalb wählten Forscher es als Zielmolekül für die Entwicklung von Antikörpern und CAR-T-Zellen zur Therapie von akuten und chronischen Leukämien sowie Lymphomen. Mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sind bereits zwei CAR-T-Zell-Therapeutika gegen CD19 zugelassen worden. Wie auch der bereits zugelassene bispezifische Antikörper Blinatumomab ist auch Tafasitamab einfacher herzustellen und anzuwenden als die Zell-Therapeutika.

Morphosys vermarktet den Wirkstoff gemeinsam mit der US-amerikanischen Pharmafirma Incyte.

Karin Hollricher

FACHKRÄFTEMANGEL IN DER LABORBRANCHE

Vom Aussterben bedroht?

Die Life-Science-Branche boomt – aber bald gehen ihr die technischen Fachkräfte aus. Das sagen zumindest die, die sie ausbilden. Die Gründe? Imageprobleme, Nicht-Sichtbarkeit – und eigentlich weiß niemand so genau, was eine TA oder ein Laborant überhaupt macht. Wenn man genau hinhört, scheint das Problem vor allem eines zu sein: komplex. Der Versuch einer Aufklärung.



Allein, allein – der Life-Science-Branche droht ein Mangel an technischen Fachkräften.
Foto: Pexels / Tima Miroshnichenko

Wer erinnert sich nicht an applaudierende Menschen auf Balkonen, die so ihre Dankbarkeit für Ärztinnen und Pflegepersonal ausdrückten; oder an seitenlange Interviews mit Virologinnen und Medizinerinnen, all die Wissenschaftsexperten, die auf einmal zu Wort kamen, um der Öffentlichkeit den Unterschied zwischen Grippe und COVID-19 zu erklären – zumindest denen, die es hören wollten. Ganz abgesehen davon, dass sich insbesondere das Pflegepersonal vermutlich lieber eine angemessene Bezahlung statt Applaus und – ja, traurig aber wahr – eine Lavendelstaude gewünscht hätte, sind wir all diesen Menschen unglaublich dankbar für ihre Arbeit.

Gleichzeitig sind da die vielen Menschen, die Großartiges geleistet, es aber nicht ins Rampenlicht geschafft haben: Angestellte im Einzelhandel, die dafür sorgten, dass wir auch in den heißen Phasen der Pandemie mehr als nur Klopapier und Nudeln einkaufen konnten; Eltern, die trotz wochen- bis monatelangem Homeschooling irgendwie den Arbeitsmarkt aufrechterhalten haben; und all jene, die dafür sorgten, dass Krankenhäuser, Testzentren und Impfstoffentwickler überhaupt arbeiten konnten: Angestellte bei Labormaterial-Zulie-

ferern, Pipetten-schwingende PCR-Maschinenbediener in den diagnostischen Laboren und Patientenproben-Beaufsichtiger und -Verteiler. Arbeiten wie diese erledigen Laborantinnen und technische Assistenten. Wussten Sie? Vermutlich, denn *Laborjournal*-Leser kennen sich eben im Labor aus.

Aber wussten Sie auch, dass technisches Personal eine aussterbende Art ist? Die Zeitschrift *Transkript* zitierte Anfang 2021 Cora Kaiser, Unternehmenssprecherin von Rentchler Biopharma, die Firmen wie BioNTech und CureVac bei der Impfstoffproduktion unterstützen: „Das Aufstocken von Kapazitäten ruht auf drei Säulen: Geräte, Rohstoffe und vor allem geschulte Mitarbeiter. In allen Bereichen wird es zunehmend knapp“, sagte Kaiser. Laut Kaiser fehlte es etwa an Laboranten, CTA und PTA. Eine Einzelerfahrung?

Ordentlicher Wachstumsschub

Bereits Anfang 2021 hatte der Hamburger Laborzulieferer Starlab seine Kunden in Deutschland, Österreich, Großbritannien, Italien und Frankreich gefragt, welches die größten Herausforderungen in der Coronazeit (ge-

wesen) seien. 226 Labormitarbeiter, Manager und Einkäufer antworteten: Materialien, besonders fürs Liquid Handling, seien weiterhin ein rares Gut. Das sagte etwa die Hälfte der Befragten. Aber immerhin noch ein Drittel beklagte zudem einen Mangel an Fachpersonal.

Das könnte sich zu einem größeren Problem auswachsen, als es möglicherweise bereits ist. Denn SARS-CoV-2 hat – allem Leid zum Trotz – der Life-Science-Branche auch in Deutschland einen ordentlichen Wachstumsschub beschert. Impfstoffforscher und -produzenten, Therapeutika-Entwickler, Laborzulieferer – zumindest finanziell ist die Krise an einigen dieser Unternehmen vorbeigegangen. Der Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) bezifferte diesen Aufschwung für das Jahr 2020: 22,3 Prozent mehr Umsatz machten seine Mitglieder, verglichen mit dem Jahr 2019. Besonders hervor taten sich Diagnostikunternehmen (plus 25 Prozent) sowie Anbieter von Reagenzien und Verbrauchsmaterialien (plus 65,2 Prozent) und Molekulardiagnostik (plus 78,2 Prozent).

Beispiele gefällig? Qiagen legte 2020 um 23 Prozent auf einen Umsatz von umgerechnet 1,5 Milliarden Euro zu, wobei COVID-19-asso-

zierte Produkte mit einem Plus von 332 Prozent in schwindelerregende Höhen entfluchten. 2021 sieht es nicht unbedingt schlechter aus. Im ersten Quartal übertraf die Steigerung des Konzernumsatzes um 28 Prozent sogar die äußerst positiven Prognosen.

Ähnliches Bild bei Eppendorf. Im Geschäftsbericht 2020 lässt sich lesen: „Die Eppendorf AG erzielt im Jahr 2020 einen Rekordumsatz und das beste Ergebnis in der Unternehmensgeschichte“. Um immerhin gut zwanzig Prozent konnte der Umsatz gesteigert werden. Besonders gefragt waren Laborverbrauchs-Materialien, Pipetten, Ultratiefkühlgeräte und Pipettier-Roboter.

Noch ein weiterer Laborausstatter freut sich über Umsatzsteigerungen: Auf gut 2,3 Milliarden Euro, und damit um dreißig Prozent im Vergleich zum Vorjahr, wuchs der Konzernumsatz bei Sartorius im Jahr 2020. Noch steiler zeigt sich die Wachstumskurve im ersten Halbjahr 2021. Verglichen mit dem entsprechenden Halbjahr 2020 zog der Firmenumsatz um satte sechzig Prozent an, von etwa 1 auf 1,63 Milliarden Euro. Damit dürfte dieses Jahr für die Göttinger ein recht gutes werden.

Den Vogel schießt aber einer ab, von dem man es auch irgendwie erwartet: BioNTech. Deren Umsatz wird sich bis Ende 2021 auf voraussichtlich mehr als zehn Milliarden Euro verdundertfachen, verglichen mit 2019 (Umsatz 2019: 109 Millionen Euro; 2020: 482 Millionen Euro). Grund dürfte – wenig überraschend – der Impfstoff sein. Nur einmal zur Veranschaulichung: Für das erste Halbjahr 2020 meldete das Unternehmen einen Umsatz von knapp siebzug Millionen Euro. Ein Jahr später reden wir – für den gleichen Zeitraum – von mehr als 7,3 Milliarden Euro Umsatz. Und das Jahr ist noch nicht zu Ende.

Diese zusätzlichen Umsätze fließen sicherlich unter anderem in Forschung und Entwicklung. Das wiederum bedeutet: mehr Arbeit, mehr Angestellte. Damit diese Firmen rund laufen, bedarf es aber nicht nur Chefinnen, Investoren und Wissenschaftler, sondern eben auch technisches Personal. Und das macht sich rar. Warum ist das so? Stellen gibt es reichlich, der Bedarf an gut ausgebildeten TAs und Laboranten ist hoch.

Also fragte Starlab noch einmal nach. Heraus kam eine Studie, die im Juni mit der Überschrift „Umfrageschock: So belasten Imageprobleme und Bewerbermangel in der Laborbranche die Zukunft der Forschung“ ihren Weg in die Öffentlichkeit fand. Insgesamt beteiligten sich 284 Unternehmen in Deutschland, Großbritannien, Italien, Frankreich und Österreich. Knapp neunzig Prozent der Teilnehmer waren tatsächlich Laboranten und Technische Assistentinnen – also die, um die es auch geht.

Gefragt wurden die Teilnehmer unter anderem, wie sie die öffentliche Wahrnehmung

Laborantin oder Technischer Assistent? Worin liegt der Unterschied?

Wer Chemielaborant werden möchte, absolviert eine drei- bis vierjährige Ausbildung in einem Unternehmen und besucht nebenbei die Berufsschule. Wenngleich keine bestimmte Vorbildung erwartet wird, schreibt die Bundesagentur für Arbeit, dass Betriebe vorwiegend Ausbildungsanfänger mit Hochschulreife einstellen. Eine Biologisch-technische Assistentin besucht in der Regel eine Berufsfachschule oder ein Berufskolleg. Voraussetzung für diese schulische Ausbildung ist mindestens ein mittlerer Bildungsabschluss, sprich so etwas wie Realschulabschluss oder Fachoberschulreife. Nach zwei bis vier Jahren folgt dann die Abschlussprüfung. Während die duale Laboranten-Ausbildung vom Ausbildungsbetrieb vergütet wird, gehen TA-Schüler leer aus. Je nach Schule müssen sie sogar noch Schulgeld zahlen. Ausnahme: Medizinisch-technische Assistentinnen erhalten mitunter – je nach Ausbildungsgang – bereits während der Ausbildung Geld.

Sigrid März

des Berufsbildes „Laborant/Technischer Assistent“ beziehungsweise „Wissenschaftler“ einschätzen. Dort zeigten sich große Unterschiede. Während der Beruf des Wissenschaftlers zu fast 75 Prozent als attraktiv eingeschätzt wird, denkt das technische Personal dies vom eigenen Stand nur zu einem Drittel. Ein weiteres Drittel denkt sogar, dass die Öffentlichkeit den Beruf des Laboranten oder der TA als nicht oder gar nicht attraktiv erachtet.

Verglichen mit anderen Berufen sehen sich Laborantinnen und technische Assistenten deshalb auch nur auf dem vierten Platz – erneut befragt nach der öffentlichen Wahrnehmung –, hinter Ärztinnen, Wissenschaftlern und Lehrkräften, aber vor Pharmavertretern und Pflegepersonal. Auf dem letzten Platz rangieren übrigens die Autoverkäufer, aber das ist ein anderes Thema.

Selbst scheinen sie aber soweit zufrieden zu sein. Denn immerhin 72 Prozent empfehlen die Ausbildung zum Laboranten oder Technischen Assistenten in der Life-Science-Branche. Nur knapp jeder Zehnte rät ab.

Doch spannend und verantwortungsvoll

Das klingt nach Diskrepanz: Eigentlich ist alles gut. Trotzdem denken sie, dass ihr Beruf als wenig attraktiv wahrgenommen wird. Um das zu verstehen, hat Starlab bereits im Laborarbeitende sowie angehende Laboranten befragt, was sie über den Beruf denken. Diejenigen, die bereits mit der Arbeit im Labor vertraut waren, sahen sie abwechslungsreicher und verantwortungsvoller als diejenigen, die noch am Anfang ihrer Karriere standen.

Das stellte auch Oliver Zschenker fest. Der promovierte Chemiker leitet seit 2014 die School of Life Science Hamburg, ein Tochterunternehmen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). „Wir evaluieren am Ende der Ausbildung und fragen: Haben sich die

Erwartungen erfüllt?“, berichtet er. „Viele sagen: Ich habe mir den Beruf ganz anders vorgestellt, weniger spannend und verantwortungsvoll. Die Schüler merken also erst während der Ausbildung, dass das Bild, was sie vorher von dem Beruf hatten, nicht der Realität entspricht.“

Das Manko: Der Beruf sei einfach nicht bekannt. Das führt bisweilen zu skurrilen Situationen. „Sogar wenn wir im Vorstellungsgespräch fragen: Was macht denn eine BTA überhaupt?“, dann sind die Antworten oft sehr diffus, weil die jungen Menschen es einfach nicht wissen“, so Zschenker. „Impfzentren, Pharmakonzerne, die Impfstoffe machen, das kennt die Öffentlichkeit mittlerweile“, sagt auch Klaus Ambos, Chef von Starlab. „Selbst mit Begriffen wie PCR- und Antigen-Test können viele etwas anfangen. Aber wer das alles macht, wer dahintersteckt, das ist den Leuten nicht klar.“

Für den Diplomingenieur ist das eine äußerst unbefriedigende Situation. „Ohne unsere Produkte, ohne die Unternehmen der Life-Science-Branche, würden die Wissenschaftler ihre Arbeit nicht machen können“, stellt er fest. „Trotzdem finden Sie uns nicht in den Medien, in der Presse oder in Fernsehshows. Für die Allgemeinheit findet unsere Arbeit quasi nicht statt.“ Das Gleiche gelte für die Laboranten und TAs, die tagtäglich in Extraschichten Proben bearbeiten, Corona-PCRs fahren und Ergebnisse dokumentieren. Ohne sie wäre die Teststrategie in Deutschland ziemlich schnell zusammengebrochen, ist Ambos sicher. Dennoch würden sie nicht wahrgenommen. Woher also sollten junge Menschen auf Berufssuche wissen, dass es die technischen Berufe gibt?

Auch deshalb hat Starlab die Umfragen gemacht, um die Probleme aufzuzeigen und der Öffentlichkeit klarzumachen: Wir sind auch noch da, und wir sind relevant. Von den Verbänden käme wenig Unterstützung und kaum Werbung für die technischen Berufe, kritisiert

Ambos. Auch das Wissen in den Arbeitsagenturen zu TA und Co. sei schlecht. Zwar gibt es Informationen zu den Berufen Laborant oder Technische Assistentin, aber die müssten Interessierte selbst finden. Beratung? Fehlanzeige. Deshalb unterstützte die School of Life Science Hamburg die Starlab-Studie. „Es ist auch unser Anliegen, diese Berufe in den Fokus zu rücken“, sagt Zschenker. „Wir wollen zeigen, wie toll dieser Job eigentlich ist.“

Trotzdem wollen offenbar immer weniger Menschen TA oder Laborantin werden. Das merken auch die Schulen, die etwa TAs ausbilden. Auf Nachfrage von *Laborjournal* bestätigten zahlreiche TA-Schulen, dass die Anmeldezahlen in den vergangenen fünf bis zehn Jahren teils dramatisch eingebrochen seien. Drei- bis vierzig, sogar bis zu fünfzig Prozent weniger Schulabgänger bewerben sich auf die Ausbildungsplätze. „Das ging vergangenes Jahr sogar so weit, dass wir von unseren 84 Plätzen nur noch 55 besetzen konnten“, berichtet Zschenker. Lokale Effekte spielen offenbar ebenfalls eine Rolle, denn einige Schulen waren weiterhin zufrieden mit den Bewerberzahlen und konnten auch problemlos ihre Klassen füllen. Dennoch beklagten alle Schulen durchweg den niedrigen Bekanntheitsgrad der Fachberufe.

Wengleich es sicherlich auch von Nachteil sei, dass die Ausbildung nicht vergütet wird, sei das nicht der ausschlaggebende Faktor, ist Zschenker überzeugt: „Es handelt sich um ein Imageproblem, der fehlende Bekanntheitsgrad dieses Berufs. Und da können Sie – denke ich – auch 10.000 Euro bieten. Wenn niemand weiß, dass es TAs gibt, dann hilft auch eine noch so hohe Vergütung nicht.“ Trotzdem wünsche er sich sehr, dass die TA-Ausbildung

mit der Laboranten-Ausbildung gleichgestellt und ebenfalls vergütet würde, sagt er.

Wenn die TA-Schulen nicht mehr ausreichend Bewerber finden, wo sind denn dann all die naturwissenschaftlich interessierten Menschen? Lassen sie sich – gegen Ausbildungsvergütung – in den Unternehmen zu Laboranten ausbilden? Laut der Starlab-Umfrage bilden nur knapp 42 Prozent der befragten Firmen selbst aus. Das ist nicht übermäßig viel. Starlab selbst bildet übrigens auch keine Laboranten aus, bestätigt CEO Klaus Ambos auf Nachfrage. Das gehöre nicht zum Hauptprofil des Unternehmens als produzierendes mittelständisches Unternehmen. Aber: „Als andere Firmen wegen Corona keine Praktikanten mehr zugelassen haben, haben wir sofort zugesagt, Schülerinnen und Schüler aufzunehmen“, erzählt er. Denn mindestens ein Praktikum gehört zur TA-Ausbildung. Ohne Praktikum, kein Abschluss. „Wir hatten früh ein gutes Hygienekonzept und konnten so Ausbildungsplätze anbieten“, erzählt Ambos.

Ausbildung ist out

Ambos, Zschenker und die TA-Schulen beobachten aber, dass deutlich mehr junge Menschen studieren, statt eine Ausbildung zu machen. Akademisierung nennt sich dieses Phänomen. Seit den 1990er-Jahren hat die Zahl der Schulabsolventen mit Hochschulreife konstant zugenommen und tut dies weiterhin. Deutlich mehr Schüler drängt es dann auch an Universitäten und Fachhochschulen.

Allerdings studieren nicht alle zu Ende. Eine Studie des Deutschen Zentrums für Hochschul- und Wissenschaftsforschung veröffentlichte 2017, dass vierzig Prozent der Studenten

in Mathematik und Naturwissenschaften ihr Bachelor-Studium an der Uni abbrechen. Damit sind die Naturwissenschaftler Abbruch-Spitzenreiter. Diese Quote ist laut der Studie in den vergangenen Jahren konstant hoch, steigt also nicht auffällig. Bei den Biologen brechen sogar weniger Studierende ihr Studium ab als noch vor einigen Jahren. Interessanterweise gehen knapp die Hälfte der Studienabbrecher anschließend in eine Berufsausbildung. Das heißt, sie landen dann doch wieder zum Beispiel auf einer TA-Schule. Ein Schulvertreter schrieb uns sogar, dass in einer seiner Klassen ein Drittel Studienabbrecher säßen. Meist landen die dann direkt im zweiten Schuljahr der zweijährigen Ausbildung zur TA.

Gleichzeitig steigt die Abbrecherquote an den TA-Schulen stetig, besonders in den dreijährigen Ausbildungsgängen. Das berichteten ebenfalls etliche Schulen. Grund seien Defizite in der naturwissenschaftlichen Grundbildung. Die seien teils so massiv, dass sie auch nicht im Rahmen der TA-Ausbildung kompensiert werden könnten. Die Schulvertreter bemängeln, dass in vielen Schulen die Fächer Chemie, Biologie und Physik allgemein zu Naturwissenschaften zusammengefasst würden.

Das wiederum bedeutet: Obwohl von der Uni Studienabbrecher nachrücken, brechen so viele Schülerinnen und Schüler weg, dass die Klassen weiterhin klein bleiben. An der Qualität der Ausbildung kann es nicht liegen, sind sich die Schulen ebenfalls einig. Die Absolventen hätten alle beste Einstellungschancen. Oder um es mit ihren Worten zu sagen: Sie werden den Schulen quasi aus den Händen gerissen.

Was auch immer nun die Gründe für den Schwund an Technischen Assistenten und Laborantinnen sind – Starlab und auch die Schu-



*Pipettier-Roboter und Co. können im Labor viel Arbeit übernehmen, aber irgendjemand muss die Geräte auch bedienen.
Foto: Pexels / Plato Terentev*



Research & Pharma Solutions

YOUR SCIENCE. OUR SEQUENCERS.

- ✦ NextGen Sequencing Service
- ✦ Exome
- ✦ Transcriptome
- ✦ Genome
- ✦ Ready to Load Sequencing
- ✦ Customized Projects

Power your studies with NGS.
Outstanding service, reliable and
rapid turnaround times.

CeGaT GmbH
Research & Pharma Solutions
Paul-Ehrlich-Str. 23
72076 Tübingen
Germany
+49 7071 565 44 333
rps@cegat.com



len wollen das dringend ändern. Bleibt nur die Frage: Wie?

Die Schulen werben: im Internet, auf sozialen Plattformen, an Tagen der offenen Tür, in langen Nächten der Wissenschaft und – ja – auch über die Arbeitsagenturen. Sie besuchen Abschlussklassen und stellen die Berufe in den sogenannten abgehenden Schulen vor. Sie bieten Schnupperstunden für potenzielle Azubis an, öffnen sich für Girls- und Boys-Days. Einige besuchen sogar Jobmessen. Außerdem kooperieren sie mit Universitäten, um Studienabbruchern den alternativen Weg zu weisen. Allerdings binden all diese Aktivitäten finanzielle und personelle Ressourcen. Besonders an staatlichen Schulen gibt es aber kein Budget für so etwas wie Werbung. Damit steht und fällt die Außendarstellung vieler Schulen mit dem persönlichen Engagement der Schulleiterinnen und Lehrer.

Drohender Fachkräftemangel

Das Naturwissenschaftliche Technikum Dr. Künkele Landau hat noch ein anderes spannendes Konzept: „Wir suchen den Kontakt zu Unternehmen, die quasi ‚ihre‘ Auszubildenden bei uns beschulen lassen. Das heißt, die bezahlen den Schülern das Schulgeld“, erklärt Schulleiterin Elke Martin. Die gesamte Ausbildung koste etwa 7.000 Euro. Verglichen mit den Kosten, die eine Ausbildung im Betrieb verursachen würde, sei das ein „Portogeld“. Dennoch seien nach wie vor zu wenige Unternehmen bereit, auf diese Art und Weise aktiv zu werden. „Etliche unserer Absolventen arbeiten bei BioNTech, auch schon vor der COVID-19-Vakzine“, schreibt Martin. „Wir hören immer mal wieder Andeutungen, dass man sich von Unternehmensseite an der Ausbildung beteiligen möchte, aber es tut sich einfach wenig.“

Wir erinnern uns an dieser Stelle noch einmal wehmütig an BioNTechs Umsatzzahlen. Da dürfte mittlerweile das eine oder andere „Ausbildungsäquivalent“ übrig sein. Na, BioNTech, wie schaut's aus?

In dieselbe Kerbe schlägt Dirk Engels, Abteilungsleiter an der Jörg-Zürn-Gewerbeschule in Überlingen. „Nachdem man jahrelang völlig selbstverständlich lediglich als ‚Konsument‘ der staatlichen Absolventen aufgetreten ist, sollten die Arbeitgeber erkennen, dass eine ausreichende Versorgung mit technischen Nachwuchskräften im stark wachsenden Life-Science-Bereich ohne ihr Zutun künftig nicht mehr gewährleistet werden kann“, schreibt er. Engels ist außerdem Vorstandsmitglied beim Arbeitskreis BTA (AK-BTA) des Verbands Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin Deutschland (VBIO). Dem Verband brennt die Angelegenheit schon länger unter den Nägeln, es müsse viel mehr über einen möglichen bevorstehenden Fachkräftemangel ge-

sprochen werden. „Auf diese Weise wird die wirtschaftliche Tragweite des Problems dann hoffentlich auch in der Politik wahrgenommen und dient dort zum Anlass, die Ausbildung von TAs aus ihrem Nischendasein zu führen.“

Starlab hat sich ebenfalls etwas einfallen lassen. Unter dem Motto „Colours of Science“ startete bereits im April 2021 eine Kampagne, für die sich Interessierte melden konnten, um von ihrem Beruf zu schwärmen. Ein Hamburger Künstler kreierte farbenfrohe Porträts dieser „Laboranten aus aller Welt“ und Starlab plaktierte mit diesen (einige von) Hamburgs Straßen. Seit wenigen Wochen gibt es auch eine Webseite (colours-of-science.starlabgroup.com), die die Aktion sowie die Hintergründe vorstellt. Dort finden sich auch kurze Audiosequenzen mit Geschichten einiger „Science Heroes“: eine Doktorandin, eine Labor- und Produkt-Managerin, eine Professorin, eine „passionierte Wissenschaftlerin“, ein Labormanager und Oliver Zschaner. Keine Laborantin, kein technischer Assistent weit und breit. „Natürlich hätte ich mir gewünscht, dass mehr Labor-Mitarbeiter den Mut gehabt hätten, sich und ihre Arbeit vorzustellen. Aber es hat sich niemand gemeldet“, sagt Ambos auf diesen Umstand angesprochen. Vielleicht ist auch das ja wieder ein Zeichen des mangelnden Selbstbewusstseins der technischen Berufe?

Am Ende bleiben eine Menge Fragen offen. Unter anderem: Und was ist mit den Life-Science-Firmen in Deutschland? *Laborjournal* bat die Fachabteilung Life Science Research im Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) um Unterstützung, um über deren Kanäle möglichst viele Firmen erreichen zu können. Von den angeschriebenen Firmen haben sich bis zum Redaktionsschluss genau Null gemeldet. Ist das Problem des Fachkräftemangels also vielleicht doch keines? Oder stellen die Firmen ausschließlich Hochschulabsolventen ein? Wir wissen es nicht. Aber sie dürfen sich gern auch jetzt noch bei uns melden.

Klaus Ambos möchte weiter trommeln und die aktuelle Situation publik machen. „Es wird noch eine ganze Weile dauern, bis sich das Ruder wieder herumdreht“, sagt er. „Wir müssen es schaffen, die technischen Ausbildungsberufe, MTA, CTA, BTA und Laboranten, bekannter und attraktiver zu machen. Sonst haben wir in ein paar Jahren echte Probleme. Und dann stellen Sie sich vor, es kommt noch eine neue Pandemie.“

Ganz ehrlich, das wollen wir uns aktuell tatsächlich nicht vorstellen. Aber wir hoffen, dass – wenn es so weit ist – genügend Angestellte bei Labormaterial-Zulieferern, Pipettenschwingende PCR-Maschinenbediener in den diagnostischen Laboren und Patientenproben-Beaufsichtiger und -Verteiler da sind, um uns erneut gut durch die Pandemie zu bringen.

Stigrid März



PRODUKTÜBERSICHT: PLASMID-PRÄPARATIONS-KITS

Erst fällt RNA, dann DNA

Miniprep-Kits für die Reinigung von Plasmid-DNA sind sehr praktisch. Die klassische alkalische Plasmid-Extraktion ist aber um Welten billiger – und liefert mit einem kleinen Trick sogar wesentlich sauberere DNA.

Ob Stanley Cohen und seiner Technischen Assistentin Annie Chang klar war, was für eine Lachwinde sie losgetreten hatten, als sie Anfang der Siebzigerjahre in Cohens Labor an der Stanford School of Medicine den ersten Plasmid-basierten Klonierungs-Vektor (pSC101) konstruiert hatten? Das nach Cohens Initialen benannte Plasmid enthielt eine Schnittstelle für die Restriktionsendonuklease EcoRI, die Herbert Boyer von der University of California, San Francisco, kurz zuvor entdeckt hatte, sowie ein Tetracyclin-Resistenzgen. Cohen und Chang linearisierten pSC101 mit EcoRI und mischten es mit einem ebenfalls mit EcoRI geschnittenen Plasmid aus *Staphylococcus aureus*, das einen Penicillin-Marker beherbergte. Transformierten sie *E.-coli*-Zellen mit dem „hybriden“ Plasmid, zeigten sich diese resistent gegenüber Penicillin. Damit hatten sie bewiesen, dass sich rekombinante DNA mithilfe von Plasmiden von einer Spezies auf eine andere übertragen lässt.

Cohen und Chang taten sich schließlich mit Boyers Gruppe zusammen und klonierten kurz darauf DNA des Krallenfrosches *Xenopus laevis* in pSC101, die für ribosomale RNA codierte. Auch dieses rekombinante Plasmid, das eukaryotische und prokaryotische DNA enthält, replizierte sich in *E.-coli*-Zellen und exprimiert darüber hinaus rRNA von *Xenopus laevis*. blieb nur noch die Frage offen, ob man mithilfe von Plasmiden auch tatsächlich funktionale eukaryotische Proteine in *E.-coli*-Zellen herstellen konnte. Sie erledigte sich 1977, als Boyers Gruppe das Säugerprotein Somatostatin in *E. coli* exprimiert. Drei Jahre später erhielten Cohen und Boyer für pSC101 schließlich das erste Patent für einen Klonierungs-Vektor.

Spätestens zu diesem Zeitpunkt begann nicht nur das Zeitalter der modernen Molekularbiologie, sondern auch der Siegeszug von Plasmiden als einfach zu handhabende Vektoren für die Klonierung und Expression rekombinanter Proteine.

Beschleunigt wurde dieser Durchmarsch nicht zuletzt auch mithilfe eines genauso simplen wie effektiven Protokolls zur Isolierung von Plasmiden aus Bakterien, das der kana-



Kommerzielle Miniprep-Kits nutzen fast immer kleine Spin-Säulen mit Silika-Membranen für die Reinigung von Plasmid-DNA. Die traditionelle Alkohol-fällung der Plasmid-DNA hat aber längst noch nicht ausgedient.

Foto: IBG 102

dische Molekularbiologe Hyman Chaim Birnboim 1979 während eines Sabbaticals an der Universität Paris mit seiner damaligen Kollegin Janine Doly entwickelte. Birnboims und DOLYS alkalische Plasmid-Extraktion beziehungsweise alkalische Lyse wurde über all die Jahre nur minimal modifiziert und viele Forscher setzen sie noch immer für die Isolierung von Plasmid-DNA ein – trotz der zahllosen kommerziellen Plasmid-Präparations-Kits, die seit Ende der Achtzigerjahre auf dem Markt sind.

Idiotensicherer Ablauf

Zum großen Erfolg der Methode hat sicher auch das narrensichere Protokoll von Birnboim und Doly beigetragen, die so clever waren, die benötigten Reagenzien-Lösungen für die drei Extraktionsschritte einfach Lösung I (2 mg/ml Lysozym, 50 mM Glukose, 10 mM CDTA, 25 mM Tris-HCl, pH 8.0), II (0.2 N NaOH,

1% Natriumdodecylsulfat) und III (3 M Natriumacetat, pH 4,8) zu nennen.

Lösung I überführt die Bakterienzellen in Sphäroplasten ohne Zellwand. Lösung II löst die Sphäroplasten auf und erhöht den pH-Wert auf 12, bei dem Proteine sowie chromosomale und lineare DNA denaturieren – nicht aber ringförmige, superspiralisierte (ccc) Plasmid-DNA. Lösung III neutralisiert den Extrakt schließlich blitzartig und verhindert die Renaturierung von Proteinen und chromosomaler DNA, während die Plasmid-DNA gelöst bleibt und sich durch Zentrifugation von den restlichen Zellbestandteilen trennen lässt.

Die ursprüngliche Zusammensetzung der drei Lösungen war schon nahezu perfekt und es gab wenig Grund sie entscheidend zu ändern. In den modernen Varianten enthält Lösung I jedoch kein CDTA, sondern EDTA und auf Lysozyme verzichtet man. Stattdessen wird sie in der Regel mit einer Ribonuklease

(RNase) ergänzt, die unerwünschte RNA zerkleinert. Zudem wurde Natriumacetat in Lösung III durch Kaliumacetat ersetzt – Kaliumionen bilden mit SDS ein sehr schlecht lösliches Salz, das auch Proteine und chromosomale DNA mit sich reißt und zum Ausfallen bringt.

Auch die meisten kommerziellen Plasmid-Präparations-Kits folgen in den ersten Schritten mehr oder weniger dem Protokoll der alkalischen Lyse – erst nach der Neutralisierung durch Lösung III unterscheiden sie sich grundlegend vom traditionellen Verfahren: Die Plasmid-DNA in Lösung III wird nicht wie bei Birnboim und Doly mit Alkohol gefällt, sondern in kleinen Spin-Säulen an Silika- oder Glasfasermatrizen gebunden und nach einigen Waschschrritten mit einem entsprechenden Puffer wieder von diesen eluiert.

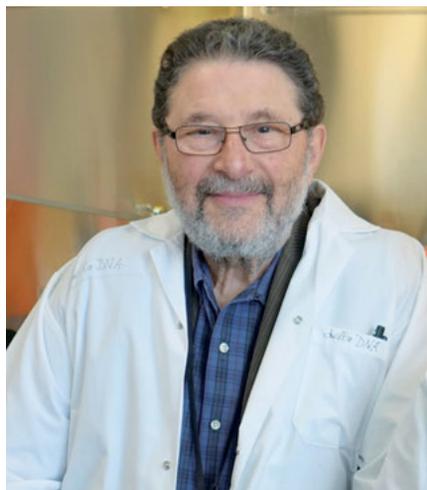
Die Zugabe von RNase in Lösung I ist zwar sehr bequem, das extrem robuste Enzym kann aber auch zu einem Bumerang werden, den man im weiteren Verlauf der Plasmid-Aufreinigung nicht mehr los wird. RNase übersteht nicht umsonst die ziemlich heftigen Bedingungen während der alkalischen Lyse ohne Blessuren. Probleme durch RNase lassen sich am einfachsten vermeiden, wenn man sie bei der alkalischen Lyse von vorneherein weglässt. Aber wie verhindert man dann in der isolierten Plasmid-DNA Verunreinigungen durch RNA?

Einen simplen Trick, mit dem man RNA auch ohne RNase während der Plasmid-Präparation eliminiert, haben sich Viuu Paalme und Mart Speek von der Tallinn University of Technology in Estland ausgedacht (*Biotechniques*, doi: 10.2144/btn-2021-0018). Dazu modifizierten die Esten zunächst die Lösungen I bis III der alkalischen Lyse: Ihre Lösung I enthält keine Glukose, in Lösung II ist die NaOH-Konzentration auf 0,1 N reduziert und der pH-Wert von Lösung III ist etwas erhöht (pH 5,5 statt pH 4,8).

Haarscharfe Volumen-Grenze

Der eigentliche Kniff der beiden ist jedoch die fraktionierte Isopropanol-Fällung (FPI) der nach der Zentrifugation in Lösung III im Überstand enthaltenen Plasmid-DNA. Paalme und Speek ermittelten in Vorversuchen zunächst den exakten Volumenanteil Isopropanol, bei dem nur RNA in der Lösung ausfällt. Das war bei etwa 0,33 Volumina Isopropanol der Fall. Erhöhten die Esten das Isopropanol-Volumen nur einen kleinen Tick auf circa 0,36 Anteile, präzipitierte auch die Plasmid-DNA.

Diese Erkenntnisse setzten sie schließlich in ein simples FPI-Protokoll zur Isolierung von Plasmid-DNA um. Für dieses gibt man 875 Mikroliter des Überstandes in ein 1,5-Milliliter-Tube, das 290 Mikroliter Isopropanol enthält, mischt die Lösung sofort auf dem Vortexer und zentrifugiert sie. Anschließend hebt man vorsichtig 1.150 Mikroliter des Überstan-



Chaim Birnboims Protokoll der alkalischen Extraktion von Plasmid-DNA trug zum raschen Erfolg der rekombinanten DNA-Technologie bei.

Foto: La Cité

des von dem Pellet mit der präzipitierten RNA ab und pipettiert sie in ein frisches Tube, in das dreißig Mikroliter Isopropanol vorgelegt sind. Die Mischung inkubiert man zwei, drei Minuten bei Raumtemperatur und pelletiert die ausgefallene Plasmid-DNA schließlich mit einigen kurzen Runden in der Zentrifuge. Das weitere Vorgehen entspricht der üblichen Plasmid-Prep-Routine: Das Pellet wird mit 70-prozentigem Ethanol gewaschen, kurz an der Luft getrocknet und für die weitere Verwendung in sterilem Wasser gelöst.

Enttäuschende Kits

Ziemlich ernüchternd fällt der Vergleich der FPI-Plasmid-Präparation mit kommerziellen Miniprep-Kits aus – allerdings nicht für das FPI-Protokoll, sondern für die Kits. Paalme und Speek isolierten dazu zwei verschieden große Plasmide (3,5 kb und 5,8 kb) mit dem FPI-Protokoll sowie vier kommerziellen Miniprep-Kits führender Hersteller. Anschließend verglichen sie Ausbeute, Verhältnis der Absorption bei 260 und 280 Nanometern, den Anteil teilweise denaturierter Plasmid-DNA, RNase-Kontaminationen sowie den Endotoxin-Gehalt. Zusätzlich schauten sie sich auch noch die Transfektions-Effizienz der Plasmid-Präparationen sowie die Zell-Viabilität der transfizierten Zellen an.

Bei Ausbeute sowie 260-zu-280-Ratio sahen die Kits noch ganz gut aus. Erstere war bei den meisten sogar etwas höher als mit dem FPI-Protokoll. Deutlich durchwachsender schnitten sie aber bei denaturierter Plasmid-DNA sowie RNase-Rückständen ab. Die FPI-Präparation enthielt weder das eine noch das andere, in zwei Kits waren jedoch beide Verunreinigungen nachweisbar. Die estnischen Forscher vermuten, dass die abgebaute Plasmid-DNA

von einer zu langen Inkubation in der alkalischen Lyse-Lösung bei Raumtemperatur herühren könnte. Um dies beim FPI-Protokoll zu vermeiden, reduzierten sie die NaOH-Konzentration in Lösung II auf 100 Millimolar. Die RNase-Rückstände dürften ihrer Meinung nach auf die recht hohen RNase-Konzentrationen zurückzuführen sein, die in einigen Miniprep-Kits eingesetzt werden.

Zu viel Endotoxin

Auch beim Endotoxin-Gehalt, der sich negativ auf die Transfektions-Effizienz sowie Lebensfähigkeit der transfizierten Zellen auswirken kann, enttäuschten die Kits: Mit dem FPI-Protokoll extrahierte Plasmid-DNA enthielt nur einige wenige Units pro Mikrogramm Endotoxin – nach der Isolierung mit kommerziellen Kits waren es hingegen bis zu 745. Entsprechend waren auch Transfektions-Effizienz und Zell-Viabilität beim FPI-Verfahren etwas besser. Besonders krass fiel der Unterschied erwartungsgemäß beim Preis pro Plasmid-DNA-Präparation aus. Mit dem FPI-Protokoll kostet eine Präparation läppische 0,17 Cent, mit dem teuersten Kit hingegen satte 2 Euro und 19 Cent.

Das FPI-Protokoll von Paalme und Speek wurde letzten August veröffentlicht. Nur wenige Tage später erschien ein sehr ähnliches Verfahren von Duarte Miguel F. Prazeres Gruppe an der Universität Lissabon (*Methods Mol. Biol.* 2197: 151-65).

Auch Prazeres Team verwendet das konventionelle alkalische Lyse-Protokoll bis zur Zugabe von Lösung III und der anschließenden Zentrifugation. Danach versetzen die Portugiesen den Überstand jedoch mit zwanzig Volumenprozenten Isopropanol, um die RNA zu fällen, kühlen die Mischung 15 Minuten bei vier Grad Celsius und zentrifugieren sie anschließend ab. Die im Überstand enthaltene Plasmid-DNA fällen sie mit siebzig Volumenprozenten Isopropanol, zentrifugieren wieder und arbeiten die präzipitierte Plasmid-DNA danach wie üblich auf.

Die differentielle Plasmid-DNA-Präzipitation aus dem äußersten Südwesten Europas scheint genauso gut zu funktionieren wie die analoge Methode aus dem weit entfernten Nordosten. Nach den Angaben der Lissaboner Gruppe ist die differentiell gefällte Plasmid-DNA dreimal reiner als Plasmid-DNA, die mit einer einmaligen Fällung gewonnen wird. Die Portugiesen haben ihre Plasmid-Präparations-Technik jedoch nicht mit kommerziellen Kits verglichen. Mit den zahllosen in der Tabelle auf den nächsten Seiten aufgelisteten Plasmid-Präparations-Kits lässt sich dies aber sehr einfach nachholen.

Harald Zähringer

Plasmid-Präparations-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. AUSBEUTE (YIELD)	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
7Bioscience Neuenburg www.7bioscience.com Kontakt: Norbert Gregor Tel. +49 7631 793 79 80 contact@7bioscience.com Hersteller: Bliirt	Plasmid Mini Kit	Bis zu 60 µg (abhängig von Plasmid-Kopienzahl)	Lange Haltbarkeit (bis zu 3 Jahre) Optimierte Pufferlösung	63,- (50 Präp) 250,- (250 Präp)
	Plasmid Midi Kit	~200–600 µg pDNA von 100 ml Bakterienkultur	Lange Haltbarkeit (bis zu 3 Jahre) Optimierte Pufferlösung	115,- (50 Präp) 259,- (250 Präp)
	Plasmid Maxi Kit	~1,0–1,5 mg pDNA von 400 ml Bakterienkultur	Lange Haltbarkeit (bis zu 3 Jahre) Optimierte Pufferlösung	231,- (50 Präp) 531,- (250 Präp)
ADS Biotec Glasgow, Großbritannien www.adsbiotec.com Kontakt: Joachim Fischer Tel. +49 1729526465 jfischer@adsbiotec.com	QuickGene Plasmid Kit SII	ca. 12,5 µg/1 ml Kultur pBlueScript II	48 Proben in 40 Minuten Hochmolekulare DNA durch ultradünne Membran	2,- (pro Aufreinigung)
Agilent Technologies Waldbronn www.agilent.com Kontakt: Inge Röckelein Tel. +49 89 45429109 stratagene_bioreagents@agilent.com	StrataPrep Plasmid Miniprep Kit	20 µg	Schnelle, phenolfreie Methode zur Reinigung von Plasmid- oder Cosmid-DNA Geeignet für DNA-Plasmide von 2,9 kb bis zu 45 kb großen Cosmiden Enthält Lösungen 1, 2, 3, Waschpuffer, Puffer zur Entfernung der Nuklease, Zentrifugier- und Auffangröhrchen	101,- (50 Präp) 428,- (250 Präp)
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Tel. +49 2151 6520830 info@bio-budget.de	my-Budget Plasmid Mini Kit	Bis zu 60 µg Plasmid-DNA (High Copy Plasmid)	Kurze Präparationsdauer (15 Minuten) und einfache Handhabung mittels Silika-Zentrifugationssäulen Keine Alkohol-fällung, kein Phenol/Chloroform Hoher Reinheitsgrad der isolierten DNA, geeignet für alle Nachfolge-Applikationen	69,- (50 Präp) 179,- (250 Präp) 358,- (500 Präp) 716,- (1.000 Präp)
BioCat Heidelberg www.biocat.com/corona Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 6221 7141516 info@biocat.com	Norgen Plasmid DNA Purification Kits	Miniprep: ca. 20 µg Plasmid-DNA (1,5 ml Bakterienkultur) Maxiprep: ca. 1,5 mg Plasmid-DNA (150 ml Bakterienkultur)	Hochreine Plasmid-DNA (High-Copy-, Low-Copy-Plasmide bis 13 kb) Schnelles, effizientes Spin-Säulen-Format mit speziellem Siliconcarbide-Harz Plasmid-MiniPrep-96-Well-Kit (Magnetic Bead System) verfügbar Miniprep: 10 Preps in weniger als 30 Minuten; Maxiprep: 4 Preps in weniger als 90 Minuten, finaler Endotoxinlevel unter 0,1 EU/µg DNA	Miniprep-Kit: 128,- (50 Präp) 491,- (250 Präp) Maxiprep-Kit: 150,- (4 Präp) 586,- (20 Präp)
	Bioline Isolate II Plasmid Mini Kit	Ca. 25 µg Plasmid-DNA (1–5 ml Bakterienkultur); Ca. 40 µg Plasmid-DNA (5–10 ml Bakterienkultur)	Hochreine Plasmid-DNA Schnelle, effiziente Plasmidaufreinigung, 18 Proben in weniger als 15 Minuten Aufreinigung von High-Copy- und Low-Copy-Plasmiden, P1-Konstrukten, Cosmiden und Plasmid-DNA von grampositiven Bakterien mit Silica-Membran-Spin-Column-Technologie	35,- (10 Präp) 93,- (50 Präp) 399,- (250 Präp)
	BioVision Plasmid DNA Purification Kits	Miniprep-Kits: 50–80 µg Midiprep-Kits: Bis zu 200 µg Maxiprep-Kits: 500–1.000 µg Megaprep-Kits: 3–10 mg	Schnelle, effiziente Plasmidaufreinigung mit sehr hoher Ausbeute: Mini/Midi unter 30 Minuten, Maxi/Mega unter 60 Minuten Hochreine Plasmid-DNA für viele Anwendungen, inkl. Transfektion von Primärzellen Keine chaotropen Salze im Puffer; die aufgereinigte DNA ist frei von Guanidinsalzen, Caesiumchlorid, Ethidiumbromid und Resten von Ionen austauscherharzen Auch im 96-Well-Format verfügbar	Abhängig vom Kit
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: sales.lsg@bio-rad.com	Aurum Plasmid Mini Kit	Über 20 µg	Über 99 Prozent Reinheit der Plasmid-DNA Unter 15 Minuten von der Zellkultur bis zur gereinigten Plasmid-DNA Isolierung über Silica-Membran-Mini-Säulchen mit Zentrifugation oder Vakuum	266,-
	Quantum Prep Plasmid Midiprep Kit	100–300 µg	Hohe Reinheit und Plasmid-DNA-Ausbeute mit patentierter Diatomeen-Matrix Einfache Zentrifugations-Prozedur reduziert die Präparationsdauer signifikant Stringente QC-Spezifikationen sichern hochwertige Plasmid-DNA zur unmittelbaren Verwendung	279,-
Biozym Scientific Hessisch Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Monika Burbach Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com Hersteller: Biotechrabbit (GenUP) bzw. Nexttec Biotechnologie (nexttec)	GenUP Plasmid Kit	45–60 µg High-Copy-Plasmid-DNA aus 15 ml Kultur oder 6–20 µg aus 2 ml Kultur	Universelles Kit für die Isolierung von Plasmiden mit hoher und niedriger Kopienzahl Schnelles (15 Minuten) und einfaches Verfahren Hohe Ausbeuten reiner Plasmid-DNA, die für alle Anwendungen geeignet ist	Ab 24,-
	nexttec 1-Step DNA Isolation Kit for Plasmid	Ca. 2 µg	Ultraschnelle Ein-Schritt-Aufreinigung durch Revers-Bindung (4 Minuten nach Lyse) Im Säulchen- oder 96-Well-Platten-Format erhältlich Proteine, Detergenzien und niedermolekulare Verbindungen werden vom Nexttec-Sorbent zurückgehalten	Ab 24,40

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. AUSBEUTE (YIELD)	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Genaxxon Bioscience Ulm www.genaxxon.com Kontakt: Norbert Tröndle Tel. +49 731 3608 123 info@genaxxon.com	Plasmid DNA Purification Mini Prep Kit	Bis zu 60 µg aus bis zu 10 ml Kultur	Hohe Bindekapazität (Säulchen separat erhältlich) Schnelle Isolierung hochreiner Plasmid-DNA in 25 Minuten Isolierte DNA direkt einsetzbar in Restriktionsverdau, Sequenzierung etc.	59,39 (50 Präp) 232,64 (250 Präp)
	Plasmid Midi DNA Purification Kit	Bis zu 600 µg aus bis zu 300 ml Kultur	Sehr hohe Bindekapazität (Säulchen separat erhältlich) Isolierung hochreiner Plasmid-DNA in 70 Minuten Isolierte DNA direkt einsetzbar in Restriktionsverdau, Sequenzierung etc.	150,75 (10 Präp) 294,75 (25 Präp)
	Plasmid Midi Endotoxin-free DNA Purification Kit	Bis zu 600 µg aus bis zu 300 ml Kultur	Sehr hohe Bindekapazität Isolierung hochreiner, Endotoxin-freier Plasmid-DNA (<0,1 EU/µg) in Transfektionsqualität in 70 Minuten Isolierte DNA direkt einsetzbar in Transfektionen, Restriktionsverdau, Sequenzierung etc.	198,53 (10 Präp) 336,81 (25 Präp)
	Plasmid-DNA-Reinigungs-säulchen	Bis zu 60 µg	Hohe Bindekapazität Isolierung hochreiner Plasmid-DNA (Säulchen kompatibel mit Kits anderer Anbieter) Isolierte DNA direkt einsetzbar in Restriktionsverdau, Sequenzierung etc.	58,50 (50 Säulchen)
	Midi-DNA-Reinigungs-säulchen	Bis zu 600 µg	Sehr hohe Bindekapazität Isolierung hochreiner Plasmid-DNA (Säulchen kompatibel mit Kits anderer Anbieter) Isolierte DNA direkt einsetzbar in Restriktionsverdau, Sequenzierung etc.	100,46 (10 Säulchen) 212,73 (25 Säulchen)
Jena Bioscience Jena www.jenabioscience.com Kontakt: Tel. +49 3641-6285000 info@jenabioscience.com	Plasmid Mini-Prep Kit – Column Kit	Bis zu 20 µg	Säulchen-basiert Bis zu 10 kb lange Plasmid-DNA	52,90 (50 Präp) 204,80 (250 Präp)
	Refill Pack – Plasmid Mini-Prep Columns	--	100 Säulchen	47,20
LGC Biosearch Technologies Berlin www.biosearchtech.com Kontakt: Tel. +49 30 5304 2200 genomics.emea@lgcgroup.com	Sbeadex Plasmid Kit	5–10 µg aus 1 ml Bakterienkultur	Schnelle Präparation Liefert saubere Plasmid-DNA, die für viele Anwendungen geeignet ist – keine PCR-Inhibitoren in Wasch-Puffern Extraktion mit magnetischen Partikeln, kompatibel mit automatischen Plattformen	233,- (96 Präp) 2.047,- (960 Präp)
Metabion International Planegg/Steinkirchen www.metabion.com Kontakt: Tel. +49 89 899 363 0 info@metabion.com	mi-Plasmid Miniprep Kit	8–40 µg	Kurze Präparationsdauer (20–30 Minuten) Aufreinigung von hochreiner DNA mit Spin-Säulchen Wiederfindungsrate: ~ 95%	40,- (50 Präp.) 185,- (250 Präp.)
	mi-Plasmid Midiprep Kit	Bis 100 µg	Dauer: 100 bis 130 Minuten Aufreinigung hochreiner DNA (1,5–150 kb) über Anionen-Austauschsäule Wiederfindungsrate: ~ 99%	155,- (25 Präp.) 290,- (50 Präp.)
	mi-Plasmid Maxiprep Kit	Bis 500 µg	Dauer: 120 bis 150 Minuten Aufreinigung hochreiner DNA (1,5–150 kb) über Anionen-Austauschsäule Wiederfindungsrate ~ 99%	135,- (10 Präp.) 300,- (25 Präp.)
MoBiTec Göttingen www.mobitec.com Kontakt: Arne Schulz Tel. +49 551 70722 0 info@mobitec.com	EasySC Plasmid Mini Purification Kit	Bis zu 30 µg aus 1–6 ml Bakteriensuspension	Spin-Säulen-Technologie Aufreinigung von Plasmid-DNA in weniger als 30 Minuten Die gereinigte Plasmid-DNA kann sofort für viele Downstream-Anwendungen verwendet werden, etwa Transformation, PCR und DNA-Sequenzierung	55,- (50 Präp) 180,- (200 Präp)
	EasyMag Plasmid Mini Purification Kit	Bis zu 30 µg aus 1–6 ml Bakteriensuspension	Magnetic-Beads-basierte Technologie Aufreinigung von Plasmid-DNA in weniger als 30 Minuten Die gereinigte Plasmid-DNA kann sofort für viele Downstream-Anwendungen verwendet werden, etwa Transformation, PCR und DNA-Sequenzierung	55,- (50 Präp) 180,- (200 Präp)
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de. Kontakt: Tel. +49 0800 / BIOLABS (246 5227) info.de@neb.com	Monarch Plasmid Miniprep Kit	Bis 20 µg (aus 1–5 ml Kulturvolumen)	Stark konzentrierte, hochreine Plasmid-DNA, bis 25 kb Schnell und benutzerfreundlich durch optimiertes Säulchen-Design und farbodierte Puffer Minimaler Umwelteinfluss durch Kunststoff-Reduktion und recyclebare Materialien	64,- (50 Präp) 276,- (250 Präp)

Plasmid-Präparations-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. AUSBEUTE (YIELD)	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
neoFroxx Einhausen www.neofroxx.com Kontakt: Julia Bauer Tel. +49 6251 989 240 info@neofroxx.com	XXprep Kit für Plasmid-DNA	80 µg	Schnelle Isolierung von Plasmid-DNA aus 0,5–15 ml Bakterienkulturen Neuartige Filtermembran mit erhöhter Bindekapazität Reduzierter Kunststoffeinsatz	250,- (250 Präp)
	HiPurA Endotoxin free Plasmid DNA Miniprep Purification Kit	20 µg	Spin-Säulen-basiert Mit Endotoxin Removal Solution Für 1–5 ml Bakterienkulturen	217,45 (50 Präp)
	HiPurA 96 Plasmid DNA Purification Kit	20 µg (pro Well)	96-Well-Format für schnellen Durchsatz geringer Bakterienkulturen-Volumina (max. 2 ml) Nicht geeignet für große Konstrukte wie BACs und PACs	264,40 (96 Präp)
	HiPurA Yeast Plasmid DNA Purification Kit	20 µg	Isolation von Hefe-Plasmiden aus 1,5-ml-Kulturen (max. 10 ⁸ Zellen) Spin-Säulchen-basiert	171,55 (50 Präp)
NExtTec Hilgertshausen www.nexttec.biz Kontakt: Uwe Luksch Tel. +49 8520 92 790 32 service@nexttec.biz	nexttec 1-Step DNA Isolation Kit for Plasmid	Bis zu 2 µg	Patentierter Ein-Schritt-Aufreinigung nach Lyse Low-Copy- und High-Copy-Plasmide Einzel-Tube und 96-Well-System	1,95 pro Aufreinigung
Promega Walldorf www.promega.com Kontakt: Michelle Erwig Tel. +49 6227 6906 185 michelle.erwig@promega.com	PureYield Plasmid Miniprep System	Bis zu 15 µg	DNA in Transfektionsqualität in 10 Minuten Zentrifugations- oder Vakuum-basiertes Protokoll Keine Alkoholfällung nach der Elution, Silikamembran-Säulen	Ab 163,-
	PureYield Plasmid Midiprep System	Bis zu 200 µg	DNA in Transfektionsqualität in 30 Minuten Zentrifugations- oder Vakuum-basiertes Protokoll Keine Alkoholfällung nach der Elution, Silikamembran-Säulen	Ab 189,-
	PureYield Plasmid Maxiprep System	Bis zu 1 mg	DNA in Transfektionsqualität in 60 Minuten Vakuum-basiert Keine Alkoholfällung nach der Elution, Silikamembran-Säulen	Ab 175,-
	Wizard MagneSil Plasmid Purification System	Bis zu 20 µg aus Minipreps Bis zu 150 µg aus Midipreps	45-Minuten-Protokoll, automatisierbar Paramagnetisch 96-Well-Platten-Format	Ab 428,-
	Wizard MagneSil Tfx System	Bis zu 20 µg aus Minipreps Bis zu 150 µg aus Midipreps	DNA in Transfektionsqualität in 45 Minuten, automatisierbar Paramagnetisch 96-Well-Platten-Format	787,-
	Wizard SV 96 und SV 9600 Plasmid DNA Purification System	5 µg	60-Minuten-Protokoll, automatisierbar Vakuum-basiert 96-Well-Platten-Format	Ab 102,-
	Wizard Plus SV Minipreps DNA Purification Systems	Bis zu 20 µg	Bis zu 20 Minipreps in 45 Minuten Zentrifugations- oder Vakuum-basiert Keine Phenolextraktion und keine Fällungsschritte notwendig, Silikamembran-Säulen	Ab 55,-
Qiagen Hilden www.qiagen.com Kontakt: Tel. +49 2103 29 12000 orders-de@qiagen.com	QIAprep Spin Miniprep Kit	20 µg	Extraktion von Plasmid-DNA in wenigen Minuten High- und Low-Copy-Plasmide Noch höhere Ausbeuten mit speziellem Protokoll	Auf Anfrage
	Plasmid Plus Kits	10 mg	Bis zu 24 Proben gleichzeitig Vakuum-basierter Prozess Endotoxin-Gehalt unter 1 EU pro µg	Auf Anfrage
	Plasmid Kits	10 mg	Hohe Ausbeute und Reinheit Kosteneffektiv	Auf Anfrage
	EndoFree Plasmid Kits	10 mg	Weniger als 0,1 EU pro µg Endotoxin Integrierter Schritt zur Endotoxin-Entfernung Hohe Ausbeute von High-Copy-Plasmiden	Auf Anfrage
Sigma-Aldrich Chemie Taufkirchen www.sigmaaldrich.com Kontakt: Tel. +49 800 6271150 technicherservice@merckgroup.com	GenElute Plasmid Miniprep Kit	15 µg	Gereinigte Plasmid-DNA in weniger als 30 Minuten Keine nachweisbare Verunreinigung durch genomische DNA oder RNA Keine Phenol/Chloroform-Extraktion oder Alkoholpräzipitation erforderlich	116,- (70 Präp)
	GenElute Plasmid Midiprep Kit	300 µg	Einfache, schnelle und kosteneffiziente Methode zur Isolierung von Plasmid-DNA aus rekombinanten E.coli-Kulturen Plasmid-DNA ist sofort verwendbar für nachfolgende Anwendungen Keine nachweisbare Verunreinigung durch genomische DNA oder RNA	266,- (35 Präp)
	GenElute Plasmid Maxiprep Kit	1,2 mg	Einfache, schnelle und kosteneffiziente Methode zur Isolierung von Plasmid-DNA aus rekombinanten E.coli-Kulturen Plasmid-DNA ist sofort verwendbar für nachfolgende Anwendungen Keine nachweisbare Verunreinigung durch genomische DNA oder RNA	442,- (15 Präp)
	GenElute HP Plasmid Miniprep Kit	25 µg	Gereinigte Plasmid-DNA in weniger als 30 Minuten Vakuum- oder Spin-Format Keine Phenol/Chloroform-Extraktion oder Alkoholpräzipitation erforderlich	116,- (70 Präp)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. AUSBEUTE (YIELD)	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Sigma-Aldrich Chemie Kontakt siehe Seite 62	GenElute HP Plasmid Midiprep Kit	350 µg	Von der geernteten Bakterienkultur bis zur reinen Plasmid-DNA in höchstens 30 Minuten Vakuum- oder Zentrifugationsformat Keine Phenol/Chloroform-Extraktion oder Alkohol-Fällung erforderlich	277,- (25 Präp)
	GenElute HP Plasmid Maxiprep Kit	1,2 mg	Von der Bakterienkultur zur gereinigten Plasmid-DNA in höchstens 30 Minuten Vakuum oder Zentrifugation Keine Phenol/Chloroform-Extraktion oder Alkoholfällung erforderlich	119,- (4 Präp)
	GenElute HP Plasmid Maxiprep (Endotoxin-frei) Kit	1,2 mg	Vom Zellpellet bis zum gereinigten Plasmid in 35 Minuten Praktisches Vakuumformat Endotoxin-Konzentrationen unter 0,1 EU/µg	168,- (4 Präp)
	GenElute Endotoxin-free Plasmid Midiprep Kit	250 µg	Schnell und einfach mit bis zu 12 Präparationen in weniger als 2 Stunden Hohe Transfektionseffizienz Endotoxin-Konzentrationen unter 0,1 EU/µg	391,- (35 Präp)
	GenElute Endotoxin-free Plasmid Maxiprep Kit	250 µg		433,- (15 Präp)
	Roche Genopure Plasmid Midi Kit	100 µg	Hochgereinigte Plasmid-DNA durch modifizierte alkalische Lyse-Methode Zeitsparend durch gebrauchsfertige Reagenzien Reinigt alle Größen und Typen von Plasmiden	133,- (20 Präp)
	Roche Genopure Plasmid Maxi Kit	500 µg	Hochgereinigte Plasmid-DNA durch modifizierte alkalische Lyse-Methode Zeitsparend durch gebrauchsfertige Reagenzien Reinigt alle Größen und Typen von Plasmiden	153,- (10 Präp)
Roche High Pure- Plasmid-Isolierungs-Kit	15 µg	Schnelle Reinigung von bis zu 24 Plasmidproben in weniger als 30 Minuten Minimierter DNA-Verlust Verbesserte Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit	80,90 (50 Präp)	
Thermo Fisher Scientific www.thermofisher.com	GeneJET Plasmid Miniprep Kit	Bis zu 20 µg	Schnell und einfach – Verfahren dauert weniger als 14 Minuten Plasmid-DNA geeignet für PCR, Sequenzierung, Transformation, Markierung von Nukleinsäuren, <i>In-vitro</i> -Transkription	72,75 (50 Präp)
	GeneJET Plasmid Midiprep Kit	Bis zu 200 µg aus 50 ml Bakterienkultur	Hohe Ausbeute, Reinigung dauert höchstens 60 Minuten Anwenderfreundliches Spin-Säulenformat, Zentrifugen- oder Vakuumprotokolle Plasmid-DNA geeignet für PCR, qPCR, Sequenzierung etc.	159,- (25 Präp)
	GeneJET Plasmid Maxiprep Kit	Bis zu 750 µg aus 250 ml Bakterienkultur	Hohe Ausbeute, Reinigung dauert höchstens 60 Minuten Anwenderfreundlich Plasmid-DNA geeignet für PCR, qPCR, Sequenzierung etc.	139,- (10 Präp)
	PureLink Fast Low- Endotoxin Midi Plasmid Purification Kit	Bis zu 400 µg	Hohe Ausbeute, Reinigung dauert höchstens 30 Minuten Plasmid-DNA enthält weniger als 1 EU/µg Endotoxine	423,- (50 Präp)
	PureLink Fast Low- Endotoxin Maxi Plasmid Purification Kit	Bis zu 1,5 mg	Hohe Ausbeute, Reinigung dauert höchstens 30 Minuten Plasmid-DNA enthält weniger als 1 EU/µg Endotoxine	364,- (20 Präp)
	PureLink Expi Endotoxin- Free Maxi Plasmid Purification Kit	Bis zu 1,5 mg	Endotoxin-freies Plasmid – weniger als 0,1 EU/µg Geeignet für ExpiCHO- und Expi293-Expressionssysteme	299,- (10 Präp)
	PureLink Expi Endotoxin- Free Mega Plasmid Purification Kit	Bis zu 5 mg	Endotoxin-freies Plasmid – weniger als 0,1 EU/µg Geeignet für ExpiCHO- und Expi293-Expressionssysteme „Custom packaging“ verfügbar	273,- (4 Präp)
	PureLink Expi Endotoxin- Free Giga Plasmid Purification Kit	Bis zu 15 mg	Endotoxin-freies Plasmid – weniger als 0,1 EU/µg Geeignet für ExpiCHO- und Expi293-Expressionssysteme „Custom packaging“ verfügbar	243,- (2 Präp)
	PureLink HiPure Plasmid Miniprep Kit	Bis zu 30 µg	Hochwertige aufgereinigte Plasmid-DNA in weniger als 2 Stunden Höhere Erträge mit niedrigen Endotoxinwerten Keine RNase-Behandlung notwendig Alle Plasmidtypen, Größenunabhängig	132,- (25 Präp)
	PureLink HiPure Plasmid Midiprep Kit	Bis zu 350 µg	Saubere Plasmid-DNA mit wenig Endotoxin Aufreinigung jeder Art und Größe von Plasmid-DNA, einschließlich BAC-, Bacmid- und ssM13-DNA	344,- (50 Präp)
	PureLink HiPure Plasmid Maxiprep Kit	Bis zu 1 mg	Saubere Plasmid-DNA mit wenig Endotoxin Aufreinigung jeder Art und Größe von Plasmid-DNA, einschließlich BAC-, Bacmid- und ssM13-DNA	183,- (10 Präp)

Plasmid-Präparations-Kits

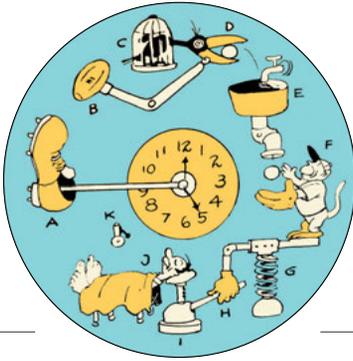
Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. AUSBEUTE (YIELD)	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Thermo Fisher Scientific Kontakt siehe Seite 63	PureLink HiPure Plasmid Megaprep Kit	Bis zu 5 mg	Saubere Plasmid-DNA mit wenig Endotoxin Aufreinigung jeder Art und Größe von Plasmid-DNA, einschließlich BAC-, Bacmid- und ssM13-DNA	171,- (4 Präp)
	PureLink HiPure Plasmid Gigaprep Kit	Bis zu 14 mg	Saubere Plasmid-DNA mit wenig Endotoxin Aufreinigung jeder Art und Größe von Plasmid-DNA, einschließlich BAC-, Bacmid- und ssM13-DNA	253,- (2 Präp)
	ChargeSwitch Plasmid ER Mini Kit	Bis zu 20 µg	Saubere Plasmid-DNA mit wenig Endotoxin Magnetische Beads, automatisierbar (KingFisher und/oder Liquid Handler)	129,- (50 Präp)
	ChargeSwitch NoSpin Plasmid Micro Kit	Bis zu 10 µg	Ohne Zentrifugation Basierend auf magnetischen Beads, automatisierbar (KingFisher und/oder Liquid Handler)	214,- (96 Präp)
	MagJET Plasmid DNA Kit	Über 5 µg Plasmid-DNA	Basierend auf magnetischen Beads Flexibel – automatisierte und manuelle Protokolle verfügbar	159,- (96 Präp)
Zymo Research Freiburg www.zymoresearch.de Kontakt: Tel. +49 761 600 6871 0 info@zymoresearch.de	Zyppy Plasmid Miniprep Kit	25 µg	Pelletfreie Lyse, direkt aus der Kultur 8-Minuten-Präparation, ideal zum Plasmid-Screenen Transfektionsreine DNA (<50 EU/µg DNA)	65,- (50 Präp) 109,- (100 Präp) 414,- (400 Präp) 670,- (800 Präp)
	Zyppy-96 Plasmid Kit	5 µg	Pelletfreie Lyse direkt aus der Kultur Transfektionsreine DNA (<50 EU/µg DNA)	370,- (2x 96 Präp) 662,- (4x 96 Präp) 1.190,- (8x 96 Präp)
	Zyppy-96 Plasmid MagBead Miniprep	5 µg	Pelletfreie Lyse, direkt aus der Kultur Transfektionsreine DNA (<50 EU/µg DNA) Automatisierbar	315,- (2x 96 Präp) 555,- (4x 96 Präp) 997,- (8x 96 Präp)
	ZymoPURE Plasmid Kits Miniprep Kit	100 µg	Plasmid-DNA für Transfektion und <i>In-vivo</i> -Anwendungen (<1 EU/µg DNA) Plasmide bis 200 kb möglich Vakuum oder Zentrifugation möglich	81,- (50 Präp) 151,- (100 Präp) 545,- (400 Präp) 966,- (800 Präp)
	ZymoPURE Plasmid II Kits Midi / Maxi / Giga	400 µg 1,2 mg 10 mg	Plasmid-DNA für schnelle und effiziente Transfektion und <i>In-vivo</i> -Anwendungen (<0,025 EU/µg DNA) Plasmide bis 200 kb möglich Vakuum oder Zentrifugation möglich	241, (25 Präp) 433,- (50 Präp) 193,- (10 Präp) 382,- (20 Präp) 443,- (5 Präp)
	ZymoPURE – Express Plasmid Midiprep Kit	1,2 mg	Pelletfreie Lyse, direkt aus der Kultur Endotoxinfreie Plasmid-DNA in hoher Qualität in 15 Minuten Ideal zum Screenen von Plasmiden bis 200 kb	287,- (25 Präp)
	ZR Plasmid Miniprep – Classic	25 µg	Transfektionsreine DNA (<50 EU/µg DNA) Farbige Puffer visualisieren komplette Lyse und Neutralisation	672,- (800 Präp) 109,- (100 Präp) 414,- (400 Präp)

In der Produktübersicht der Ausgabe 6/2021 (RT-qPCR-Kits) fehlten leider die Produkte der Firma Biozol Diagnostica. Hier reichen wir sie nach:

Produkte für RT-qPCR-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Biozol Diagnostica Vertrieb Eching www.biozol.de Kontakt: Volker Ambroselli Tel. +49 89 3799 6666 info@biozol.de Hersteller: SomaGenics Hersteller: Ingenetix Hersteller: BioVendor Hersteller: Co-Diagnostics	miR-ID-hsa-miR-26a-5p miR-ID-hsa-miR-125b-5p miR-ID-hsa-miR-16-5p	Small RNA, miRNA	205,-
	ViroReal Kit Bovine Coronavirus BactoReal Kit <i>Lawsonia intracellularis</i>	Veterinärdiagnostik	430,-
	Two-Tailed cDNA Synthesis System Two-Tailed qPCR Master Mix	Small RNA, miRNA	Auf Anfrage
	Logix Smart Coronavirus Disease 2019	SARS-CoV-2-Detektion	1.598,-



Neue Produkte

PIPETTIEREN

Öko-Spitzen-Box

Name und Hersteller:
ECO-Racks von Integra

Technik: Die umweltfreundlichen Spitzen-Boxen sind jetzt auch mit Wide-Bore-GripTips mit breiter Öffnung (300 µl und 1.250 µl), extralangen Long-GripTips (300 µl) sowie extrakurzen Short-GripTips (1.250 µl) erhältlich – sowohl in der 96- als auch in der 384-Spitzen-Konfiguration.



Vorteile: Die Racks enthalten 60 Prozent weniger Plastik und senken dadurch den Kunststoffverbrauch im Labor. Zudem lassen sie sich platzsparend stapeln und für das Recycling zusammendrücken. Die Racks können mit dem wiederverwendbaren PopTop-Trägergefäß kombiniert werden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6409 81999 15
www.integra-biosciences.com

ZELLKULTUR

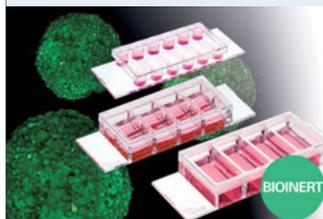
Inerte Oberfläche

Name und Hersteller:
Bioinert µ-Slides von Ibidi

Technik: Die Oberfläche besteht aus einer dünnen Polyol-Schicht, die kovalent an das Polymer-Coverslip des µ-Slides gebunden ist. Sie verhindert die Anhaftung von Zellen oder Biomolekülen. Die stabile Passivierung bleibt über Tage oder sogar Wochen erhalten.

Vorteile: Die Oberfläche ist für verschiedene Open-Well-Slides, Channel-Slides sowie Dishes erhältlich. Für eine räumlich kontrollierte Zelladhäsion sind µ-Slides mit µ-Patterns erhältlich. Diese haben definierte, von der Beschichtung umgebene Adhäsions-Spots. Adhärenz Einzelzellen aus einer Zellsuspension haften nur auf diesen Spots, was zu einer räumlich kontrollierten Zelladhäsion führt.

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



ZENTRIFUGATION

Mini-Zentrifuge

Name und Hersteller:
Rotilabo Uni-fuge von Carl Roth

Technik: Die Zentrifuge verfügt über einen Standard-Rotor für sechs Reaktionsgefäße (1,5 ml/2,0 ml). Im Lieferumfang ist ein Adapter für 0,5-ml-Reaktionsgefäße enthalten sowie ein Rotor für PCR-Gefäßstreifen mit 2 x 8 Reaktionsgefäßen à 200 Mikroliter pro Strip. Die maximale Drehzahl des Mikroliterrotors liegt bei 6.000 UPM, die maximale Zentrifugalbeschleunigung (RZB) beträgt 2.000 x g.



Vorteile: Die Zentrifuge ist klein, handlich sowie leistungsstark und besitzt einen transparenten Polycarbonat-Deckel. Das austauschbare Rotorsystem erleichtert den Ein- und Ausbau der im Lieferumfang enthaltenen Rotoren. Start und Stopp werden über einen zusätzlichen Schalter geregelt.

Mehr Informationen:
Tel. +49 721 56060
www.carlroth.com

MIKROSKOPIE

Imaging-Software

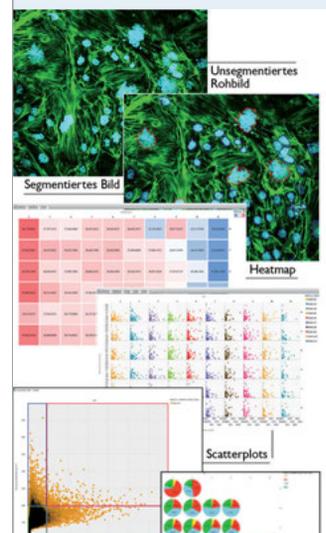
Name und Hersteller:
CellPathfinder von Yokogawa

Vertrieb: Cenibra

Technik: Die Software nutzt maschinelles Lernen für die Erkennung und Klassifizierung von Zellen. Neben Bildern von fluoreszierenden Proben analysiert sie auch Hellfeldbilder. Hierzu erstellt die Software eine digitale Phasenkontrast-Aufnahme und verwendet diese für die Objektsegmentierung.

Vorteile: Die Software erleichtert die Analyse von Bildern, die mit dem Confocal Quantitative Image Cytometer CQ1 aufgenommen wurden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 5461 7089089
www.cenibra.de





NEULICH AN DER BENCH (206): DEEPMINDS ALPHAFOLD2

Aminosäuresequenz rein, Proteinstruktur raus

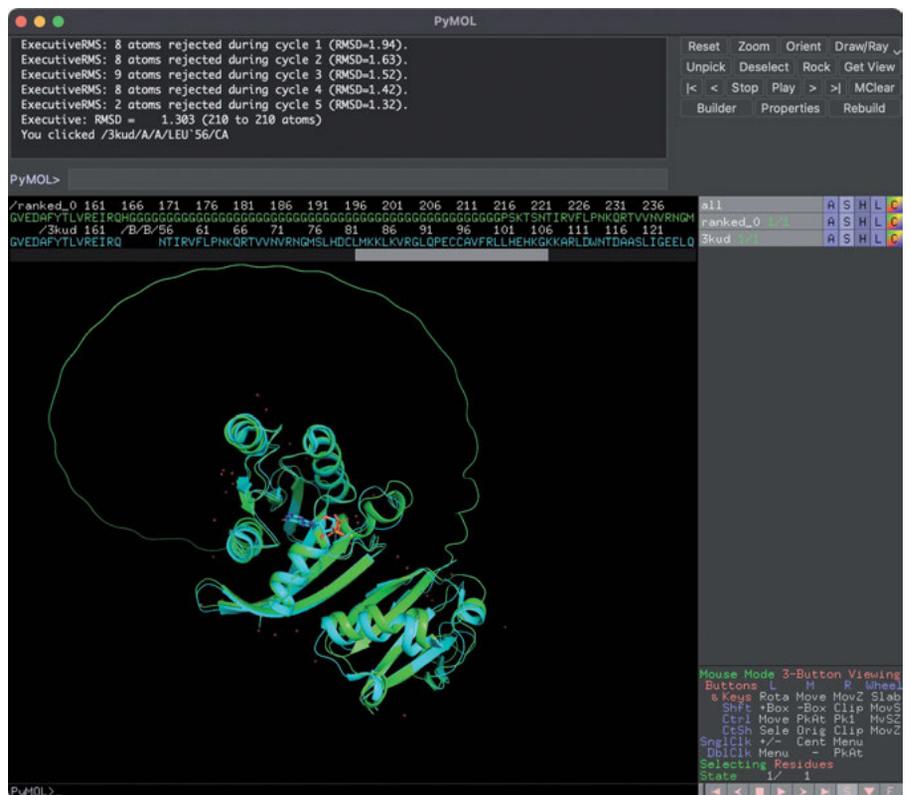
Die 3D-Struktur eines Proteins aus seiner Aminosäuresequenz vorherzusagen, ist der Heilige Gral der Strukturbiologie. Der Konformationsraum von Polypeptiden ist riesig und das rechnergestützte Durchsuchen aller sterischen Möglichkeiten zu aufwendig. Das Struktur-Vorhersageprogramm AlphaFold2 könnte den Gral gefunden haben.

Strukturbiologen träumen in diesen Tagen wieder. Und sie haben allen Grund dazu. In Jahrzehnten experimenteller Anstrengung gelang es ihnen bisher, für 55.000 Proteine hochaufgelöste Strukturmodelle zu konstruieren – zu diesen kommen jetzt auf einen Schlag unzählige weitere vorhergesagte hinzu. Denn das Proteinstruktur-Vorhersageprogramm AlphaFold2 des Forscherteams DeepMind (*deepmind.com*) erhöht die Zahl um ein Vielfaches. In Kooperation mit EMBLs European Bioinformatics Institute (EBI) stellte DeepMind 23.000 Strukturmodelle für 98,5 Prozent aller humanen Proteine und 340.000 Strukturmodelle für zwanzig weitere Modellorganismen frei zur Verfügung (*Nature*, doi: 10.1038/s41586-021-03828-1).

Außerdem veröffentlichte DeepMind die Funktionsweise von AlphaFold2 (*Nature*, doi: 10.1038/s41586-021-03819-2) und machte dessen Quellcode unter einer Open-Source-Lizenz selbst für kommerzielle Interessen verfügbar. Schon in naher Zukunft soll AlphaFold2s zugehörige Datenbank (*alphafold.ebi.ac.uk*) Strukturmodelle für beinahe jedes sequenzierte Protein bereitstellen – das wären über 100 Millionen Datensätze.

Antworten auf viele Fragen

„Diese Unmenge an Daten beantwortet die Fragestellungen so vieler Arbeitsgruppen. Ein größeres Scooping-Paper als das von DeepMind hat es vielleicht nie gegeben“, resümiert Martin Steinegger, Mitautor und Assistant Professor für Computational Biology an Seouls National University in Südkorea. „Zugang zum strukturellen Proteom des Menschen ist ein Quantensprung, da fast jedem Wissenschaftsprojekt jetzt 3D-Modelle zur Verfügung stehen“, erklärt Christoph Müller, Leiter von EMBLs Structural and Computational Biology Unit in Heidelberg. Patrick Cra-



AlphaFold2 kann sogar die Strukturen von Hetero-Komplexen vorhersagen. Dazu muss man nur die Sequenzen der beiden Proteine eingeben und mit einem langen Linker (grüne Schleife) verbinden. Faltungsweg kann aber auch AlphaFold2 (noch) nicht voraussagen

Screenshot: Yoshitaka Moriwaki

mer, Direktor am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie sagt: „Natürlich haben wir mit Enthusiasmus von AlphaFold2 gesprochen. Ein solcher Durchbruch in so kurzer Zeit hat mich dennoch überrascht.“ Und auch Gunnar Schröder, Leiter der Arbeitsgruppe Computational Structural Biology am Forschungszentrum Jülich, gibt zu: „Ich habe nicht erwartet, dass DeepMind AlphaFold2 so bauen kann, dass sie Proteinsequenzen vorn reinstecken und kartesische Atomkoordinaten

hinten rauskommen.“ Kritische Stimmen finden sich gegenwärtig nicht.

Was sind DeepMind und AlphaFold2? DeepMind ist ein in London ansässiges Tochterunternehmen von Googles Dachgesellschaft Alphabet. Selbsterklärtes Ziel des DeepMind-Teams ist nicht weniger, als Intelligenz zu verstehen, und zwar mithilfe maschinellen Lernens. Mediales Aufsehen erregte es erstmals mit seinem neuronalen Netzwerk AlphaGo, das im Jahr 2016 Weltspit-

ze-Go-Spieler schlug. In der Strukturbiologie begann DeepMinds Erfolgsgeschichte 2018 im zweijährlich stattfindenden Critical-Assessment-of-Structure-Prediction(CASP)-Wettbewerb, in dem weltweit Arbeitsgruppen um die beste Vorhersage nur den Juroren bekannten Proteinstrukturen wetteifern (*predictioncenter.org*). Was AlphaFold schon 2018 andeutete, vollendete AlphaFold2 vor einem Jahr: Im 14. CASP-Wettbewerb degradierte es alle anderen 150 Teilnehmer. Die besten 95 Prozent seiner Voraussagen hatten eine mittlere quadratische Abweichung (RMSD) ihrer Proteinrückgrate zu den experimentellen Strukturen von 0,96 Å.

Wie genau das ist, verdeutlicht der Vergleich mit dem Durchmesser eines Kohlenstoffatoms von 1,5 Å. Damit schloss AlphaFold2 mehr als doppelt so gut ab, als selbst der nächstbeste Wettbewerbssteilnehmer mit einer RMSD von 2,83 Å.

Damit nicht genug. Nur 849 der 166.000 in der Proteindatenbank (PDB) hinterlegten Strukturmodelle erreichen überhaupt AlphaFold2s Auflösung von unter 1 Å (*rcsb.org/stats/distribution-resolution*). Gleichzeitig weichen die Strukturmodelle vielfach gelöster Modellproteine oft um mehr als 1 Å voneinander ab. Kurz gesagt, AlphaFold2s Vorhersagegenauigkeit liegt innerhalb der Fehlertoleranz experimenteller Strukturmodelle.

Löst es damit das ein halbes Jahrhundert alte Rätsel der Proteinfaltung?

Für eine Antwort ist ein Blick auf AlphaFold2s Funktionsweise nötig. Sein neuronales Netzwerk verarbeitet Daten aus drei Informations-Ebenen: Trainiert wurde es mit den 3D-Koordinaten aller bisher bekannten Proteinstrukturen. Zusätzlich kombiniert es zur Strukturvorhersage die Sequenzinformation eines Proteins mit den Sequenzabständen zu evolutionär verwandten Proteinen in Form Multipler Sequenz-Alignments (MSA).

Intelligentes Machine-Learning

Doch das ist noch nicht ungewöhnlich, wie Schröder erklärt: „Der Durchbruch dieser Co-Evolutionsgeschichte liegt schon zehn Jahre zurück. Damals erkannten die Leute, dass sich für eine stabile Proteinfaltung auch die räumlich benachbarten Seitenketten eines mutierten Aminosäurerests ändern müssen und setzten diese Information zur *Ab-initio*-Strukturvorhersage ein. Ihre Vorhersagequalität machte einen Riesenschritt.“ Womit Schröder auf AlphaFold2 zu sprechen kommt: „Das Revolutionäre daran sind nicht die Eingabedaten, sondern DeepMinds exzellente Machine-Learning-Technologie.“

Welchen Weg DeepMind gefunden hat, alle Information gleichzeitig zu betrachten,

erklärt AlphaFold2s Mitautor Martin Steinegger im Interview ab Seite 70.

AlphaFold2s Architektur umfasst zwei Blöcke: ein als Evoformer bezeichnetes Mischmodul gefolgt von einem Strukturmodul. Der Evoformer repräsentiert die Sequenz eines Proteins auf zwei Arten – zum einen als MSA verwandter Proteine, zum anderen als Distanzmatrix evolutionär korrelierter Aminosäure-Paare. Beide Informationsarten evolvierten im Evoformer, indem sie sich iterativ über 48 Netzwerkschichten wechselseitig aktualisieren, wobei bestimmte Datenpakete in ihrer Bedeutung stärker gewichtet werden als andere. Laut DeepMind entsteht hier schon die erste Hypothese zur 3D-Konformation eines Proteins.

Frei schwebende Festkörper

Das Strukturmodul verwendet daraufhin die evolvierte Distanzmatrix sowie die Konsensussequenz der im MSA an jeder Position häufigsten Aminosäurereste. Es betrachtet jeden Aminosäurerest als frei schwebenden Festkörper, erachtet die 3D-Struktur des gesamten Proteins als eine Abfolge von Rotationen und Translationen dieser Festkörper und optimiert die Geometrie aller Peptidbindungen anhand der Distanzmatrix. Laut DeepMind verletzt das Strukturmodul dabei häufig stereochemische Grundregeln von Proteinen, wodurch es ihm aber gelingt, alle Teile des 3D-Modells simultan auf lokaler Ebene zu verfeinern.

Eine clevere Grundarchitektur gewährleistet natürlich noch keine außergewöhnliche Funktionalität eines neuronalen Netzwerks. Entscheidend ist das Training. In dessen Verlauf zwang das DeepMind-Team AlphaFold2 immer wieder, mit mangelhaften Daten klarzukommen. Beispielsweise entfernten die Bioinformatiker aus Datensätzen der zuverlässigsten 350.000 Strukturvorhersagen willkürlich Teilmengen der MSAs, fütterten den Rest zurück und machten es AlphaFold2 zunehmend schwerer, die vorherigen Strukturmodelle zu rekapitulieren. Außerdem verhüllte das DeepMind-Team zufällig ausgewählte Aminosäurereste in MSAs und zwang AlphaFold2, genau diese Reste vorherzusagen.

Hierdurch lernte das neuronale Netz, phylogenetische Zusammenhänge zwischen benachbarten Aminosäureresten auch ohne fest einprogrammierte Korrelationsstatistiken zu interpretieren. Auf diese Weise trainiert, kann AlphaFold2 auch mit ihm unbekanntem Tertiärstrukturen sowie in der PDB unterrepräsentierten Proteinklassen wie etwa Membranproteinen umgehen – und darüber hinaus auch mit Proteinen, die sich nur in Gegenwart funktioneller Gruppen falten, die in Datensätzen oft fehlen. Im Vorhersagefall durchläuft Alpha-

neofroxx
Für ein grüneres Labor

Immer grün und trotzdem bunt.

Das ist unser
Sortiment!



www.neofroxx.com



Gunnar Schröder vom Forschungszentrum Jülich sieht in DeepMinds Machine-Learning-Technologie das Erfolgsrezept von AlphaFold2.

Foto: HHU / Jochen Müller

Fold2 den Evoformer und das Strukturmodul falls nötig mehrere Male und füttert sie rekursiv mit ihren eigenen Ausgaben. Je nach Proteinsequenz findet es das endgültige Strukturmodell schon im ersten Durchlauf. Für anspruchsvolle Proteine wie etwa Orf8 von SARS-CoV-2 benötigt es mehrere Recycling-Schritte.

Natürlich ist AlphaFold2s neuronales Netzwerk auch nur so gut wie die Eingabedaten. Ohne ein MSA mit etwa dreißig Vergleichssequenzen kann es keine koevolutionären Muster herausfiltern. Die Verlässlichkeit sinkt dann beträchtlich. Gleichzeitig bringen mehr als einhundert MSA-Sequenzen fast keinen Gewinn. Ebenfalls nur minimal verbessern Vorhersagevorlagen in Form von 3D-Koordinaten verwandter Proteine AlphaFold2s Qualität. Erst wenn kein diverses MSA aus phylogenetisch ähnlichen und entfernten Sequenzen vorhanden ist, entscheiden PDB-Templates über die Vorhersage.

Abgleich mit Referenz

Abschließend berechnet AlphaFold2 verschiedene Gütemaße, die anzeigen, wie sehr das Programm seiner Vorhersage vertraut. Mit einem lokalen Distanzdifferenztest (IDDT) kalkuliert es die Ungewissheit in der relativen Position und Orientierung jedes einzelnen Aminosäurerests anhand der Abstände schwerer Atome zu einer experimentellen Referenzstruktur. Daraus lässt sich auf die Verlässlichkeit jedes Sekundärstrukturelements schließen. Als Maß für die globale Ähnlichkeit zu ei-

ner PDB-Struktur gibt AlphaFold2 außerdem Template-Modelling(TM)-, RMSD- und globale Distanztest(GDT-TS)-Werte aus – letzterer ist der Vergleichsstandard in allen CASP-Wettbewerben.

Wie verlässlich sind AlphaFold2s Vorhersagen? Im CASP14 erzielte es für 58 Prozent aller Aminosäurereste einen IDDT von mindestens 70. Das entspricht einem korrekt prognostizierten Proteinrückgrat. Etwa 36 Prozent davon zeigen einen IDDT von mindestens 90. Ab diesem Wert sind auch alle Seitenketten korrekt orientiert. In experimentell ermittelten Strukturmodellen ist übrigens nur auf halb so viele Seitenketten-Orientierungen Verlass.

Auch auf Ebene globaler Ähnlichkeit glänzt AlphaFold2. Die Atomkoordinaten aller CASP14-Proteine sagte es mit einem medianen GDT-TS-Wert von 92,4 Prozent vorher. Schröder fasst zusammen: „AlphaFold2 ermittelt den Großteil seiner Strukturmodelle also nicht nur genauso verlässlich wie Experimente, sondern es weiß auch, wenn es nicht zuverlässig arbeitet.“

Denn natürlich sagt auch AlphaFold2 α -Helices und β -Stränge mit größerem Vertrauen voraus als flexible Strukturen, von denen der neuronale Netzwerkalgorithmus infolge mangelnder Trainingsdaten nur wenig weiß. „Für intrinsisch ungeordnete Proteinregionen zeigt es an, dass eine verlässliche Vorhersage nicht möglich ist – was sinnvoll ist“, so Cramer. „Erst wenn biophysikalische Methoden, etwa die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR), ausreichend Trainingsdatensätze

zusammentragen, wird AlphaFold2 verlässlich über unstrukturierte Proteinbereiche urteilen können.“ Zumindest ob ein Aminosäurerest in einer experimentellen Struktur aufgelöst sein wird, sagt AlphaFold2s IDDT-Wert laut DeepMind aber schon jetzt kompetitiv voraus.

Datensätze für das Training

Anders interpretiert Cramer die Vorhersagezukunft von Protein-Nukleinsäure-Komplexen: „Als Trainingsdatensatz könnten deren 10.000 PDB-Einträge ausreichen. Ich habe DeepMind vorgeschlagen, in diese Richtung zu arbeiten.“ Noch tut sich AlphaFold2 mit Nukleinsäuren aber genauso schwer wie mit ausgedehnten Interaktionsflächen zwischen Proteinkomponenten. Cramer dazu: „Protein-Interaktionen, die den stabilisierenden Wechselwirkungen im Kern eines Proteins ähneln, kann AlphaFold2 zum Beispiel in manchen Heterodimeren schon vorhersagen. Transiente Multikomponenten-Komplexe ohne rigide Interaktionsflächen bleiben aber vorerst Zukunftsmusik. Von unterschiedlichen Funktionszuständen solcher Komplexe ganz zu schweigen.“ Auch zur Wahrscheinlichkeit unterschiedlicher Konformationen eines Proteins trifft AlphaFold2 keine Aussagen.

Schröder benennt weitere Grenzen: „Mit allem was über eine Aminosäurekette hinaus geht – also Liganden, Co-Faktoren, Metaboliten und posttranslationalen Modifikationen – kann AlphaFold2 nichts anfangen. Auch kann es keine Strukturveränderungen vorhersagen, wenn sich der pH-Wert, die Temperatur oder Salzkonzentrationen ändern.“

Faltungswege noch zu knifflig

„Vor allem beansprucht es nicht, Faltungswege vorauszusagen“, fährt Schröder fort. So beeindruckend AlphaFold2s Fähigkeiten auch sind: Das ein halbes Jahrhundert alte Rätsel, wie eine Polypeptidkette binnen Augenblicken in seine funktionale Konformation faltet, löst es nicht. „Vielleicht ist DeepMind aber auf dem Weg dahin. AlphaFold2 hat gewisse Regelmäßigkeiten im Zusammenhang von Sequenz und Struktur verinnerlicht und sagt auch ihm unbekanntes Tertiärstrukturen voraus. Das geht weit über alles hinaus, was wir selbst im Homologie-Modelling leisten können.“ Weshalb AlphaFold2 zu einem Standardwerkzeug der Molekularbiologie werden dürfte, mutmaßt Cramer. Schließlich sind Strukturmodelle in allen Projektphasen willkommen Helfer – von der Entscheidung, welche Domänen eines Proteins man exprimieren sollte, über die Strukturbestimmung fehlender Proteinbausteine bis hin zur Analyse funktioneller Konformationen. „In unserer eigenen

Forschung konnten wir dank AlphaFold2 bereits eine Kristallstruktur lösen, die seit Jahren nicht phasierbar war, und einen neuen Transkriptionsfaktor im Komplex modellieren, für den eine Kryo-EM-Dichte nur bei mittlerer Auflösung zu erhalten war“, so Kramer.

„Alle Strukturbioologen und Strukturbioinformatiker müssen sich jetzt mit maschinellem Lernen auseinandersetzen“, konstatiert auch EMBL-Gruppenleiter Müller. „Unserem Traum, ganze Zellen oder Zellorganellen mit Kryo-Tomographie zu vermessen und korrekt platzierte Makromoleküle zu Signalwegen zu verketten, verleiht AlphaFold2 natürlich Rückenwind. Das Gleiche gilt für die Vorhersage von Bindungstaschen von Liganden in der Pharmaentwicklung.“

Auch MSA-Experte Steinegger widerspricht da nicht und formuliert seine Zukunftsvision als Frage: „Warum sollten wir Proteinsuchen und -vergleiche weiterhin auf Sequenzebene durchführen, wenn wir jetzt Strukturdatenbanken haben?“

Vertreter herkömmlicher biophysikalischer Techniken, die sich jetzt vielleicht um ihre Zukunft sorgen, beruhigt Cramer: „Röntgenkris-

tallographie, EM und NMR finden weiter Anwendung. Nur Synchrotronstrahlung erlaubt es, Komplexe aus Ziel-Proteinen und Medikament-Kandidaten hochaufgelöst und im Hochdurchsatz aufzuklären. Nur EM kann konformationelle Änderungen hochmolekularer Komplexe auflösen. Nur NMR kann die Dynamik intrinsisch ungeordneter Proteinbereiche beleuchten.“ In naher Zukunft rechtfertigt allein die Mammutaufgabe, hunderttausende AlphaFold2-Vorhersagen zu validieren, teure Infrastruktur wie Synchrotron-Beamlines oder Hochfeld-NMR-Magneten.

Spezielle Grafikkarte

Derweil ist die entscheidende Frage vielleicht, was AlphaFold2 für das eigene Projekt tun kann? Schließlich geizt es nicht mit Ansprüchen an die Computerhardware. Auf extra für maschinelles Lernen entwickelten Nvidia-V100-Grafikprozessoren (GPU) braucht AlphaFold2 zwischen fünf Minuten und 18 Stunden für 250 beziehungsweise 2.500 Aminosäurereste lange Proteine. Das humane Proteom berechnete es in 930 GPU-Tagen. Der

eigene Laptop bräuchte hierfür Jahrzehnte. Überlastet ist der eigene Rechner vielleicht auch deshalb, weil der benötigte Arbeitsspeicher quadratisch mit der Sequenzlänge wächst. Selbst DeepMind prozessierte Proteine je nach ihrer Länge mit einem bis vier V100-GPUs mit 16 Gigabyte Arbeitsspeicher. Im eigenen Computer ist eine derart leistungsfähige Hardware höchstwahrscheinlich nicht verbaut. Zu guter Letzt beanspruchen AlphaFold2s Datenbanken auch noch 2,5 Terabyte Festplattenspeicher.

Um AlphaFold2 ressourcenarmen Arbeitsgruppen zugänglich zu machen, implementierten Martin Steinegger und Kollegen DeepMinds neuronales Netz deshalb in eine Colab-Umgebung. Was das ist und wie ColabFold auf fortgeschrittene Funktionen von AlphaFold2 und dessen Schwesterprogramm RoseTTAFold zugreift, warum es 16-mal schneller arbeitet und sogar homo- und hetero-oligomere Proteinkomplexe vorhersagt, erklärt Martin Steinegger im Interview auf der nächsten Seite.

Henrik Müller

Bereit für einen Boost?

Produktives Pipettieren von einem bis zu 384 Kanälen.



We accelerate science together.

Um diese Mission zu erfüllen, entwickeln wir die präzisesten und benutzerfreundlichsten Pipetten für Labore auf der ganzen Welt.

www.integra-biosciences.com

INTEGRA

INTERVIEW: MARTIN STEINEGGER, SEOUL

„DeepMind hat seinen Fokus auf die Verlässlichkeit der Vorhersage von Proteinstrukturen gelegt.“

Martin Steinegger, Assistant Professor für Computational Biology an Seouls National University, erklärt, was AlphaFold2 in der Strukturbiologie revolutioniert und wie sich Strukturmodelle mit seiner Erweiterung ColabFold auch auf dem eigenen Laptop vorhersagen lassen.

Laborjournal: Warum ist die Strukturvorhersage von Proteinen noch immer eine Herausforderung?

Martin Steinegger » Weil ein sich faltendes Protein über eine sehr große Anzahl an Freiheitsgraden verfügt. Für kurze Polypeptide funktionieren Molekulardynamik (MD)-Simulationen zwar sehr gut. Doch unsere Formeln der klassischen Physik für Van-der-Waals-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken *et cetera* sind alle nicht perfekt, da sie zum Beispiel keine Effekte der Quantenchemie betrachten. Auch die Energiefunktionen von Kraftfeldern, die zur Strukturvorhersage eingesetzt werden, sind nur Approximationen der Realität. Je länger ein Protein ist, umso mehr akkumulieren sich diese Ungenauigkeiten. Lange Polypeptide lassen sich deshalb nur noch ungenau vorhersagen – ganz zu schweigen von Multi-Protein-Komplexen.

Außerdem sind MD-Simulationen extrem teuer, da sie auch den Kontext sich faltender Proteine betrachten müssen, wie zum Beispiel die Energieterme des umgebenden Solvens.

Nun verwendet auch AlphaFold2 mit Primärsequenzen, Multiplen Sequenz-Alignments (MSA) und 3D-Koordinaten verwandter Proteine nichts Neues. Was ist das Revolutionäre an der Herangehensweise von DeepMind?

Steinegger » Neuartig ist sein End-zu-End-System. Vor AlphaFold2 untergliederte sich der Vorhersageprozess in einzelne Abschnitte. Eine erste Software erstellte ein MSA, die nächste berechnete aus dem MSA eine koevolutionäre Distanzmatrix, die dritte schränkte mit dieser Information den Konformationsraum des Proteins ein und so weiter. AlphaFold2 vereint all das in einem Schritt, wofür Deep-

Foto: Martin Steinegger



Mind tief in die Trickkiste maschinellen Lernens gegriffen hat.

Seine Neuartigkeit liegt also in bestimmten Mechanismen der Informationsweitergabe?

Steinegger » Genau. Neuronale Netze lernen, indem sie ihre finale Vorhersage – in diesem Fall ein Strukturmodell – mit einem vorgegebenen Ziel abgleichen – hier eine experimentell bestimmte Proteinstruktur. Dafür berechnen sie eine Verlustfunktion ihrer eigenen Ungenauigkeit. AlphaFold2 propagiert diese Verlustfunktion durch das gesamte neuronale Netzwerk, also vom MSA bis zum Strukturmo-

dell, und optimiert anhand dessen seinen Vorhersage-Algorithmus. Am Ende lernt es also nicht nur, aus einem MSA 3D-Kontakte zu extrahieren, sondern, aus einem MSA 3D-Kontakte zu extrahieren, die zur Strukturvorhersage taugen. Das macht den Unterschied.

Inwieweit kann das Team von DeepMind nachvollziehen, wie die Black Box ‚neuronales Netz‘ funktioniert?

Steinegger » Als Mitautor bin ich voreingenommen. Aber ich finde, das DeepMind-Team hat einen fantastischen Job gemacht, AlphaFold2 zu verstehen. Sein neuronales Netz besteht aus zwei Blöcken, dem Evoformer gefolgt

vom Strukturmodul. Der Evoformer tauscht in 48 Unterblöcken iterativ Information zwischen MSA, Distanzmatrix und Strukturvorlagen aus der Proteindatenbank (PDB) aus. Für jeden der 48 Evoformer-Blöcke schaute DeepMind mit eigens trainierten Strukturmodulen nach, was AlphaFold2 über eine Struktur hinlernt. Abbildung 4 unserer *Nature*-Publikation von Juli 2021 zeigt schön, welche Blöcke wie viel Vorhersagegenauigkeit beitragen (*Nature* 596: 583-89).

Die 3D-Koordinaten verwandter Proteine als Vorhersagevorlage (Template) verbessern AlphaFold2s Genauigkeit nur wenig. Überrascht das nicht?

Steinberger » DeepMind verwendete die Proteindatenbank, um den Evoformer zu trainieren. Die PDB-Information ist also intrinsisch im neuronalen Netzwerk kodiert. Damit kann AlphaFold2 eine Strukturvorhersage mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Sequenz abbilden, die es aus der PDB kennt. Für 3D-Strukturen, die sich nicht in der PDB widerspiegeln, beeinflussen Templates aber durchaus die Strukturvorhersage.

AlphaFold2 sagt zwar Strukturen, nicht aber deren Faltungsweg voraus. Kann es trotzdem zum Wie und Warum der Proteinfaltung beitragen?

Steinberger » Für diese Fragen sind neuronale Netze zurzeit nicht der beste Ansatz, weil wir zu wenig Trainingsdaten für Faltungswege haben. Das Gleiche gilt für Fragen zur Dynamik. Letztendlich gibt AlphaFold2 die fünf besten Strukturmodelle inklusive ihrer jeweiligen Verlässlichkeit aus. Tatsächlich unterscheiden sie sich manchmal so sehr, dass

»Letztendlich gibt AlphaFold2 die fünf besten Strukturmodelle inklusive ihrer jeweiligen Verlässlichkeit aus.«

sie verschiedene Proteinzustände darstellen könnten. Als Ensemble, das die Dynamik eines Proteins widerspiegelt, oder Stufen eines Faltungswegs darf man sie aber nicht interpretieren.

Mit flexiblen Sequenzbereichen tun sich Bioinformatikwerkzeuge ja generell schwer...

Steinberger » Das stimmt zwar, aber ich war trotzdem überrascht, wie hervorragend AlphaFold2 Unordnung in Proteinen vorausagt. Meine Erwartung war, dass es auch intrinsisch ungeordneten Proteinen eine Struktur aufdrückt. Schließlich hat es als Trainingsda-

ten nur starre Strukturen und keine komplette Unordnung gesehen. Doch die faltet es nicht.

Intrinsically disordered proteins (IDP) und unstrukturierte Domänen machen ein Drittel bis die Hälfte eukaryotischer Proteome aus. Wurde AlphaFold2 jemals mit ihnen trainiert?

Steinberger » Meines Wissens nicht. Auch hier verfügen wir nicht über genug Trainingsdaten, als dass AlphaFold2 etwas lernen könnte. Außerdem nehmen unstrukturierte Bereiche ja intrinsisch jegliche Konformation an.

Wobei IDPs ja nicht den kompletten Konformationsraum nutzen, sondern ihn einschränken. Wir verstehen nur nicht, wie. Kann AlphaFold2 helfen?

Steinberger » Ohne die Interaktionspartner von IDPs und die Natur ihrer Wechselwirkungen zu kennen, wird es AlphaFold2 schwerfallen, eine gute Verlustfunktion durchs Netzwerk zu propagieren. Zumindest scheint es schon mal vorhersagen zu können, welche Sequenz wahrscheinlich ein IDP ist und welche nicht. Das ist ja auch ein Erkenntnisgewinn.

Als Alternative zu AlphaFold2 sagt auch das neuronale Netzwerk RoseTTAFold aus dem US-amerikanischen Labor von David Baker Proteinstrukturen voraus. Worin unterscheidet es sich?

Steinberger » Bis zum CASP-Wettbewerb 2018 hatte das Baker Lab mit Rosetta eines der erfolgreichsten Vorhersageprogramme entwickelt. Doch dann schlug AlphaFold2 ja ein wie eine Bombe. Die Arbeitsgruppe um Baker begann also, AlphaFold2 nachzubauen – was ihr dank der von DeepMind veröffentlichten Details auch in extrem kurzer Zeit gelang. Beide Systeme haben daher eine ähnliche Architektur.

Was kann RoseTTAFold besser als AlphaFold2?

Steinberger » In der Publikation zu RoseTTAFold quantifizieren Baker und Co. die Strukturvorhersage von Proteinkomplexen umfangreicher. Laut eines *bioRxiv*-Preprints von Mitte September 2021 berechnet es Komplexe allerdings weniger gut als AlphaFold2 (*bioRxiv* doi: org/10.1101/2021.09.15.460468). Im Gegensatz zu DeepMinds neuronalem Netzwerk sagt es außerdem nur das Proteinerückgrat voraus, nicht aber die Seitenketten. Und es arbeitet auch mit Einzelketten noch ungenauer als AlphaFold2.

Wie haben Sie eigentlich zu AlphaFold2 beigetragen?

Steinberger » Für die herausfordernden Viren- und Phagen-Proteine der CASP-Wettbewerbe stellt die weltweit größte Proteinda-

tenbank UniProt nur wenige Sequenzen für ein MSA zur Verfügung. Das DeepMind-Team brauchte deshalb eine metagenomische Datenbank, die die biologische Diversität besser abdeckt, da sie Millionen nicht annotierter Proteinsequenzen aus dem Boden, dem Meer, dem menschlichen Darm und so weiter enthält. Als mich DeepMind deshalb 2017 kontaktierte, hatte ich gerade 2,2 Milliarden Proteinsequenzen aus 640 Bodenproben und 775 marinen Metatranskriptomen für meinen Protein-Level-ASSEMBLER PLASS vereint, und sie fragten mich, ob ich diese Datenbank nicht für AlphaFold2 zugänglich machen wolle.

Das klingt allein wegen der schieren Anzahl an Proteinsequenzen anspruchsvoll ...

Steinberger » Die Herausforderung bestand darin, alle Sequenzen so zu gruppieren, dass eine Suche möglichst schnell geht. Deshalb habe ich die 2,2 Milliarden Sequenzen als Multiple Sequenz-Alignments von 65 Millionen Proteinfamilien zusammengefasst, sodass eine Suchsequenz nicht mehr mit Milliarden, sondern nur mit einigen Millionen Datenbankeinträgen verglichen wer-

»Das DeepMind-Team brauchte eine metagenomische Datenbank, die die biologische Diversität besser abdeckt.«

den muss. Mein Beitrag zu AlphaFold2 beschränkte sich also hauptsächlich auf die Eingabedaten seines neuronalen Netzwerks in Form meiner Big Fantastic Database (BFD).

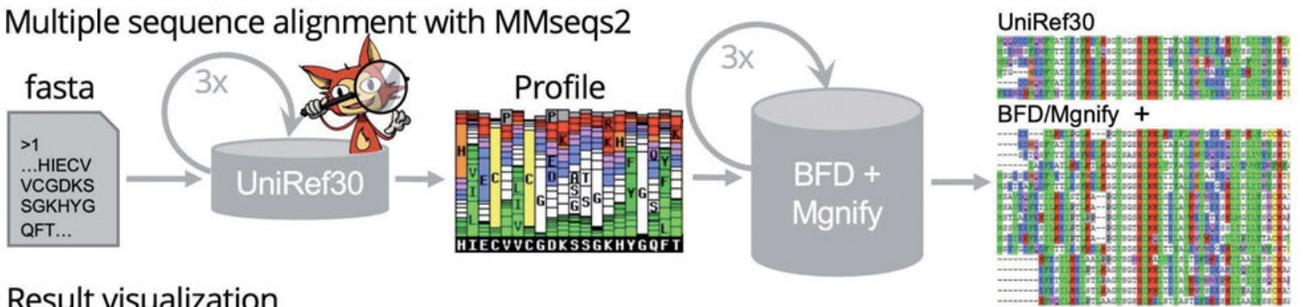
Später erweiterten Sie AlphaFold2 aber noch um eine Colab-Umgebung. Was ist das?

Steinberger » Google Colaboratory (Colab) ist eine Benutzeroberfläche für Cloud-Computing, in der sich in der Programmiersprache Python geschriebener Quellcode ausführen lässt. Dafür stellt Google Grafikprozessoren (GPU) frei zur Verfügung, über die wenige wissenschaftliche Arbeitsgruppen verfügen. Sergey Ovchinnikov, ein Science Fellow an der Harvard University, demonstrierte, wie man AlphaFold2 in Colab nur mit Primärsequenzen ohne MSAs laufen lassen kann. Eine lokale Installation entfällt damit und jeder kann AlphaFold2 auf seinem Laptop nutzen.

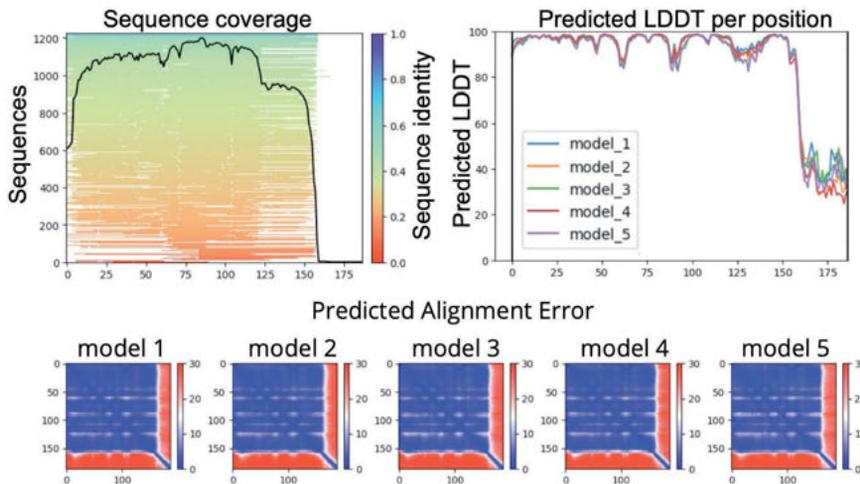
Also haben Sie AlphaFold2 in Colab um MSAs erweitert?

Steinberger » So ungefähr. Während meiner Promotion bei Johannes Söding am Göttinger Max-Planck-Institut für Biophysika-

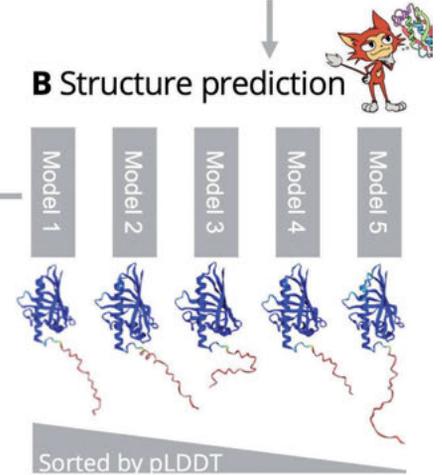
A Multiple sequence alignment with MMseqs2



C Result visualization



B Structure prediction



ColabFold schickt die eingegebene Proteinsequenz zu einem MMseqs2-Server, der sie mit Sequenzen in drei verschiedenen Datenbanken abgleicht. Mithilfe der Multiplen Sequenz-Alignments berechnet AlphaFold2 fünf Strukturmodelle und zeigt ihre Vorhersage-Qualität an.

Illustration: Martin Steinegger

lische Chemie hatte ich die Suchsoftware MMseqs2 für MSAs entwickelt. Zusammen mit Milot Mirdita, einem weiteren Doktoranden von Johannes Söding, setzten wir einen Server für MMseqs2 auf und verbanden ihn mit Sergey Ovchinnikovs Colab-Code. ColabFold war geboren.

Wie funktioniert ColabFold letztendlich?

Steinegger » Sie klicken auf colab.research.google.com/github/sokrypton/ColabFold/blob/main/AlphaFold2.ipyn, geben Ihre eigene Proteinsequenz ein und klicken auf „Run all“. ColabFold schickt die Proteinsequenz daraufhin an unseren MMseqs2-Server, der durch verschiedene Datenbanken wie UniProt und BFD sucht und ein MSA zurückgibt, was dann an AlphaFold2 gesandt wird, das schließlich seine Strukturvorhersagen in Form von PDB-Dateien zurückgibt.

Erweitert haben wir das Ganze noch um Visualisierungstools – zum einen, um sich die Strukturmodelle direkt anschauen zu können, zum anderen, um die Qualität der MSAs einzuschätzen. Das ist wichtig, weil erst ein diverses MSA mit Sequenzen nah und fern der Suchsequenz die biologische Vielfalt widerspiegelt und AlphaFold2 eine zuverlässige Vorhersage erlaubt. Natürlich geben wir auch AlphaFold2s Gütemaße wieder.

Ihr bioRxiv-Manuskript zu ColabFold bescheinigt ihm für manche CASP14-Proteine sogar eine höhere Verlässlichkeit als AlphaFold2...

Steinegger » Im Durchschnitt arbeitet es nicht genauer. Manchmal reicht einfach schon eine Sequenz im MSA aus, um IDDT-, RMSD- oder TM-Werte zu verbessern. Im Vergleich zu DeepMinds Colab-Version, die

»Im Vergleich zu DeepMinds Colab-Version, die durch eine reduzierte BFD sucht, ist ColabFold aber tatsächlich verlässlicher.«

durch eine reduzierte BFD sucht, ist ColabFold aber tatsächlich verlässlicher. Seine Hauptvorteile liegen jedoch darin, auch auf weniger speicherstarken GPUs als die von DeepMind und dank MMseqs2 16-mal schneller zu laufen.

Außerdem bietet es erweiterte Optionen an. Mit ColabFold kann ein Benutzer beispielsweise AlphaFold2s Recycling-Schritte individuell erhöhen, falls Evoformer und Strukturmodul mehr als dreimal durchlaufen werden sollen. Für manche Strukturrechnungen ist das ent-

scheidend, da sie erst nach mehreren Zyklen in ein Strukturmodell konvergieren. Darüber hinaus erlaubt es ColabFold, unterschiedliche Konsensussequenzen und Anteile eines MSA sowie eigene MSA an AlphaFold2 zu übergeben. Auch das kann die Qualität der Strukturvorhersage beeinflussen.

Was macht MMseqs2 16-mal schneller als das von AlphaFold2 verwendete Suchwerkzeug HHblits?

Steinegger » Geschwindigkeitsbestimmend in der Erstellung eines MSA ist es, alle der Suchsequenz ähnlichen Sequenzen zueinander auszurichten. In einer Datenbank wie der BFD mit Millionen Einträgen gilt es also, nicht-homologe Sequenzen schnellstmöglich herauszufiltern. Im finalen MSA landen sie sowieso nicht. Genau dafür nutzt MMseqs2 – im Gegensatz zu HHblits – einen sensitiven und schnellen Vorfilter.

Zusätzlich modelliert ColabFold auch homo- und hetero-oligomere Komplexe. Wie?

Steinegger » In den Zeilen eines MSA sind die Sequenzen des gleichen Proteins aus verschiedenen Spezies zueinander ausgerichtet. Diese Datenstruktur muss auch bei Komplexen erhalten bleiben. Im Fall eines hetero-oligomeren Komplexes sucht ColabFold deshalb

nach orthologen Sequenzen aller Komplexkomponenten und fügt sie so zu einem konsekutiven MSA zusammen, dass dessen Zeilen die Sequenzen der Komplexkomponenten aus der gleichen oder von möglichst verwandten Spezies enthalten.

Im Fall eines homo-oligomeren Komplexes übergibt ColabFold mehrere identische MSAs an AlphaFold2 und gibt vor, die einzelnen MSAs wären durch eine mehrere Dutzend Aminosäurereste lange Lücke verbunden.

In beiden Fällen behandelt AlphaFold2 die Komplexkomponenten dann wie separate Polypeptidketten und kreierte den jeweiligen Komplex. Wie gut ColabFolds Vorhersagen von Proteinkomplexen sind, muss allerdings noch experimentell evaluiert werden.

Warum modelliert DeepMind nicht auch selbst Proteinkomplexe?

Steinegger » Ich glaube, weil sie zeitlich nicht alles machen können. DeepMind hat seinen Fokus auf die Verlässlichkeit der Vorhersage von Proteinstrukturen gelegt. Für ihre CASP-Teilnahme waren Protein-Protein-Interaktionen und Komplex-Modellierung entsprechend unwichtig. Interessanterweise kann AlphaFold2 Komplexe aber trotzdem modellie-

ren, auch ohne extra dafür trainiert worden zu sein. Irgendwie erkennt es, ob eine Polypeptidsequenz Teil eines Komplexes sein kann oder nicht.

Was sind ColabFolds Schwachstellen?

Steinegger » Zwar haben wir eine Warteschleife für Dutzende Suchsequenzen implementiert, Google Colab stellt aber nur einen GPU pro Benutzer zur Verfügung. Da ColabFold entsprechend nicht parallelisiert arbeitet, empfehlen wir für Proteome einen lokalen Rechnercluster, auf dem AlphaFold2 installiert ist. Außerdem haben wir keinen Einfluss, welchen GPU ein Benutzer der Google Cloud zugeordnet bekommt. Mit einem schwachen GPU lassen sich keine langen Proteinsequenzen berechnen. Für einige US-Dollar pro Monat stellt Google Cloud aber auch speicherstarke GPUs zur Verfügung.

Apropos Cloud: Wie ist ColabFold datenschutzrechtlich abgesichert?

Steinegger » Hochgeladene Daten existieren nur im virtuellen Server der Google Cloud, auf den einzig der jeweilige Benutzer zugreifen kann. Wird eine Strukturvorhersage zurückgeliefert oder das Browserfenster geschlos-

sen, werden auch der jeweilige Arbeitsprozess gekillt und alle Daten gelöscht. Neben der Google Cloud sehen unsere ColabFold- und MMseqs2-Server alle Aufträge. Natürlich publizieren wir nichts davon. Inwieweit das aber Patentierungsrechte beeinflussen könnte, weiß ich nicht. Komplette Sicherheit besteht – wie bei jedem Internetdienst – nur bei lokaler Installation der 2,5 Terabyte von AlphaFold2.

Ist denn die Finanzierung der ColabFold- und MMseqs2-Server sichergestellt?

Steinegger » Da uns aktuell zwischen vier- und fünftausend Aufträge pro Tag erreichen und ColabFold seit Mitte Juli 2021 mehr als einhunderttausend Strukturmodelle berechnet hat, erscheint es uns als eine zu wichtige Ressource für die Wissenschaftsgemeinde, als dass wir sie aufgeben wollten. Gern möchten wir ColabFold deshalb als freien Service aufrechterhalten und unsere metagenomische Datenbank gleichzeitig erweitern, um sogar vertrauenswürdiger als AlphaFold2 zu werden. Eine extra Förderung erhalten wir dafür gegenwärtig nicht.

Das Interview führte Henrik Müller



Schützt, was wichtig ist.

LIEBHERR

Scientific and healthcare

Von der offen gelassenen Tür bis zum Stromausfall – die Lagerung empfindlicher Substanzen kennt viele Risiken. Unsere Kühl- und Gefriergeräte sind bestens dagegen gerüstet und damit perfekt für den Einsatz in Laboren geeignet. Innovative Technologien ermöglichen eine maximale Temperaturkonstanz bei minimalem Energieverbrauch. Und während die integrierten Alarmsysteme für eine optimale Betriebssicherheit sorgen, haben Sie mit unserem optionalen SmartMonitoring-System alle Daten im Blick. home.liebherr.com/vaccinestorage

Hier mehr erfahren



Vom Einzeller bis zum Elefanten

Die Tierwelt ist bunt – und das spiegelt sich auch in ihrer Physiologie wider.

Um da den Überblick nicht zu verlieren, lohnt der Blick in ein umfassendes Standardlehrbuch der Tierphysiologie.

Fünzig Jahre ist es her, dass das „Lehrbuch der Tierphysiologie“ in erster Auflage erschienen ist. Damals noch unter dem Namen „Kurzes Lehrbuch der Tierphysiologie“ von Heinz Penzlin, dem emeritierten Zoologie- und Tierphysiologie-Professor der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Von dem Adjektiv „kurz“ musste sich das Lehrwerk jedoch verabschieden, die neunte Auflage hat mittlerweile mehr als doppelt so viele Seiten wie zu Beginn, knapp über eintausend.

Und auch auf der Autorenliste hat sich einiges getan: Verfasser ist nicht mehr Penzlin selbst, sondern ein Team aus dem Abteilungsleiter des Zoologischen Instituts und Museums der Universität Greifswald, Jan-Peter Hildebrandt, dem Marburger Tierphysiologen Uwe Homberg sowie dem emeritierten Bonner Zoologen und Neurobiologen Horst Bleckmann. Der Name des Urvaters ist geblieben und so heißt das Werk „Penzlin – Lehrbuch für Tierphysiologie“.

Naturwissenschaftlicher Crash-Kurs

In den knapp über tausend Seiten steckt das geballte Wissen der Tierphysiologie. Unterteilt ist dieses in sechs große Überkapitel: Grundlagen der Physiologie, Stoffaufnahme und -verteilung, Homöostase, Informationsverarbeitung und Verhalten, Rezeption von Signalen sowie Effektorsysteme.

Um dem Inhalt des Lehrbuches folgen zu können, sollten die biologischen Basics bekannt sein. Für alle, die sich daran nicht mehr en détail erinnern, hilft „der Penzlin“ gleich zu Beginn auf die Sprünge. Der erste Teil des Buches widmet sich entsprechend den wichtigsten Grundlagen. Egal ob der Entropiesatz, Aufbau von Zellmembranen oder der Citratzyklus – das Autorentrio gibt auf den ersten über hundert Seiten einen Crash-Kurs zu den jeweiligen Themen, um das Wissen des Lesers noch einmal aufzufrischen. Anschließend tauchen die Verfasser tiefer in die physiologischen Prozesse ein. Dabei streifen sie Themen, die den Menschen direkt betreffen

– zum Beispiel wie ein Organismus an den lebensnotwendigen Sauerstoff gelangt, wie die Exkretion funktioniert, wie neuronale Systeme verschaltet sind und welche Strukturen das Hören ermöglichen. Gleichzeitig besprechen Hildebrandt und Co. Funktionen, die diversen anderen Tieren vorbehalten sind, etwa der magnetische Sinn, Farbwechsel oder die Produktion von Giften.

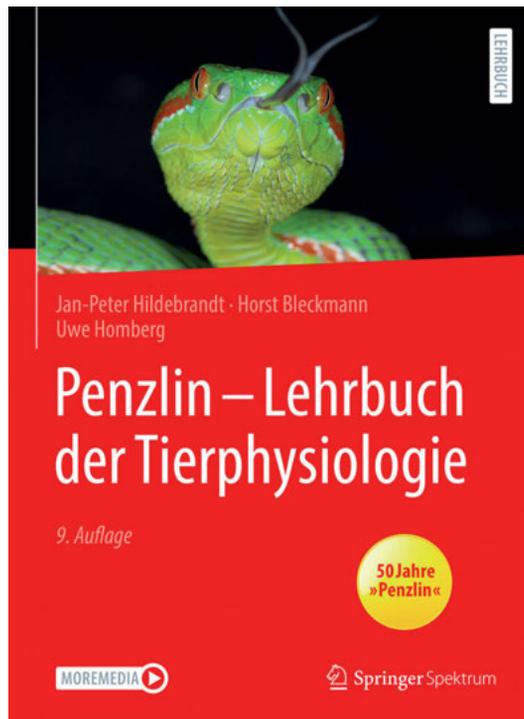
Den Autoren gelingt es, die einzelnen Systeme zwischen den Tiergruppen umfangreich zu vergleichen und dabei Wissen gebündelt zusammenzufassen. Wer zum Beispiel die essenziellen Aminosäuren beim Menschen noch vorbildlich aufsagen kann, kommt bei anderen Tieren sicherlich ins Stocken. „Der Penzlin“

klärt auf und trägt fleißig zusammen, was die Wissenschaft in Form von Fachliteratur hergibt. Das wirkt manchmal fast etwas willkürlich, sind die Informationen teils doch sehr spezifisch. Aber wer auf Vollständigkeit Wert legt, sollte eben auch erwähnen, dass der Insekten parasitierende Flagellat *Strigomonas* offenbar nur die Zugabe einer einzigen Aminosäure zum Überleben benötigt, nämlich Methionin (Seite 124).

Lern-App inklusive

Jedes Kapitel schließt mit einer weiterführenden Literaturliste ab sowie mit Fragen über den gerade behandelten Stoff. Passend zu Letzterem können Käufer des Buches kostenlos die Flashcard-App nutzen. Unter flashcards.springernature.com können sie ihr Wissen auf den Prüfstand stellen. Es stehen drei Lernmethoden zur Verfügung: Power-, Langzeitgedächtnis- oder Prüfungsmodus. Die richtigen Antworten sind verborgen, können aber angezeigt und mit der eigenen Eingabe verglichen werden. Sollten die vorgefertigten Fragen nicht reichen, können Nutzer selbst Fragekarten erstellen (zum Beispiel in Form einer Multiple-Choice-Aufgabe) und sogar Eselsbrücken notieren. Eine Statistikrubrik zeigt außerdem, wie fleißig die Nutzer beim Lernen waren und wie erfolgreich sie die Fragen beantworten konnten.

Zurück zum Buch und einem kleinen Kritikpunkt: Im Serviceteil befinden sich auf neun Seiten Kurzbiografien von einflussreichen Wissenschaftler-Persönlichkeiten – die hätte man sich schenken können. Ansonsten bietet das Lehrbuch in der Jubiläumsausgabe den Lesern einen umfangreichen Überblick und Einblick in die vergleichende Tierphysiologie. Als Lehrbuch ist es voraussichtlich für fortgeschrittene Bachelor- oder Master-Studiende der Biowissenschaften gedacht, als Nachschlagewerk eignet es sich sicher für alle Lebenswissenschaftler.



Jan-Peter Hildebrandt, Horst Bleckmann, Uwe Homberg:

Penzlin – Lehrbuch der Tierphysiologie, 9. Auflage

Springer Spektrum (2021)

Sprache: Deutsch, 1150 Seiten

Preis: 99,99 Euro (Hardcover + Digital Flashcard), 79,99 Euro (E-Book)

Juliet Merz

Sebigboss

Hat jemand `ne Idee für ein neues T-Shirt?

12. März 12:22



Best(s)eller

Vielleicht was Lustiges mit Corona? 🍷🔪

12. März 13:07



Ausdiemaus

Laaangweilig! 😴

12. März 13:08



Conductor

Mal was mit Peer-Review? Ist'n Dauerthema.

12. März 13:24



Pablo II



Beer Review? 🍺🍺

12. März 14:55



Sebigboss

Zu sächsisch!!!

12. März 15:00



Pablo II



Fear Review? 🧟👽

12. März 15:49



Conductor

Willst DU mit so einem Schlips rumlaufen? 🏆

12. März 15:52



Pablo II



Pear Review? 🍏🍏🍏🍏

12. März 16:31



Sebigboss 🏆🍷👏
Yesss

12. März 16:38



Ausdiemaus

Wie die gucken...
...sooo süß! 😍

12. März 16:39



Best(s)eller

Eher „kernig“

12. März 16:39



Sebigboss

Ok, bestell's mal. Wenn Du einen Preis hast, gib' gleich Bescheid.

12. März 16:44



Best(s)eller

15 EU

12. März 17:22



Sebigboss
Ab in den...



www.laborjournal.de/shop

LIFE-SCIENCE-MATCHING-PLATTFORM SCIEMATCH

Mit Algorithmus zum Traumarbeitgeber

Noch beim Studieren oder schon am Promovieren? Irgendwann stellt sich die Frage nach dem nächsten Karriereschritt. Mit ScieMatch kommt seit kurzem ein neues Tool zum Einsatz, das Studenten und Jobsuchenden hilft, ein passendes Life-Science- oder Biotechnologie-Unternehmen zu finden.



Auch heute fällt es dem wissenschaftlichen Nachwuchs immer noch schwer, sich vom gewohnten akademischen Umfeld zu trennen. Doch dem, der zu lange nur durch die Uni-Brille schaut, droht im fortgeschrittenen Alter dank Wissenschaftszeitvertragsgesetz der Gang zur Arbeitsagentur. Die Life Sciences Studierendeninitiative (btS) hat es sich daher zur Aufgabe gemacht, Lebenswissenschaftlern frühzeitig Einblicke in die Berufspraxis zu vermitteln und ihnen den Übergang in die Berufswelt zu erleichtern.

Die btS (bts-sciecon.de) wurde vor 25 Jahren in Köln als Biotechnologische Studenteninitiative gegründet. Heute verfügt der gemeinnützige Verein bundesweit über Geschäftsstellen an 27 Hochschulstandorten. Die überwiegende Mehrheit der mehr als tausend Mitglieder sind Studenten und Promovierende, die einen jährlichen Beitrag von 25 Euro zahlen. Daneben sind btS-Alumni, Lehrende oder Angestellte aus Forschungsinstituten und Unternehmen als außerordentliche Mitglieder mit dabei. Der Verein lebt von deren ehrenamtlichen Engagement.

Neben zwölf bundesweiten Arbeitsgruppen zu Themen wie Weiterbildung, Vernetzung oder Datenschutz ist zum Beispiel die ScieCon eine zentrale btS-Aktivität. ScieCon ist eine Firmenkontaktmesse von Studenten für Studenten der Lebenswissenschaften mit regelmäßig über tausend Besuchern. Die lokalen Geschäftsstellen bieten darüber hinaus Ver-

netzungsveranstaltungen, Firmenexkursionen sowie Vorträge oder Workshops zu Soft Skills und Bewerbung beziehungsweise Berufseinstieg an.

„Bridging the gap“ ist ein zentrales Motto der btS. Der wissenschaftliche Nachwuchs soll Wege in die Wirtschaft oder zu außeruniversitären Forschungseinrichtungen aufgezeigt bekommen. Der Biologe Johann Liebeton engagiert sich seit 2018 bei der Studenteninitiative: „Bei zahlreichen Events mussten wir feststellen, dass Studenten zwar die großen Life-Science-Unternehmen sowie einzelne lokale Akteure kennen, sie aber in der Regel keinen Überblick über die Unternehmen haben.“ Ebenso seien die Vielfalt der Möglichkeiten beziehungsweise die unterschiedlichen Berufsprofile eines Wissenschaftlers in der Forschungs- und Entwicklungs-Abteilung eines Unternehmens hinaus nur wenig bekannt.

Das war für die btS Motivation genug, um mit ScieMatch ein neues Tool zu starten, das die Passfähigkeit zwischen Jobsuchenden und Unternehmen mithilfe eines Algorithmus analysiert und bewertet. Seit März 2021 ist das für Studenten und Doktoranden kostenfreie Angebot online und erfreut sich bei den knapp tausend bisherigen Nutzern einer regen Nachfrage. Auch Nicht-btS-Mitglieder können das Tool nutzen. Neben Jobs kann auf ScieMatch auch Interesse an Praktikumsplätzen, Trainee-Möglichkeiten, Industriepromotionen oder Bachelor- sowie Mas-

terabschlussarbeiten bekundet werden. Mit einem Fokus auf Berufseinsteiger in einer engen Branchennische sowie einem nicht auf Profit ausgerichteten und daher „neutralen“ Angebot sieht btS Vorteile gegenüber anderen rein kommerziellen Anbietern, die Matching-Tools verwenden.

Wie funktioniert ScieMatch?

Interessenten beantworten auf ScieMatch zunächst zehn Fragen. Danach sind eine Registrierung und das Anlegen eines Profils erforderlich, um die restlichen 28 Fragen einsehen zu können. Dabei gibt es eine Mischung aus Multiple-Choice- und quantitativ zu beantwortenden Fragen zu Fähigkeiten, Interessen und Werten des Bewerbers, aber auch zu seinen Vorstellungen hinsichtlich des nächsten Arbeitgebers. Bevorzugen Sie ein internationales Team, die Arbeit im Großraumbüro, eine Anstellung in einer bestimmten Region oder das kollegiale „Du“ am Arbeitsplatz? Sollte sich Ihr zukünftiger Arbeitgeber Nachhaltigkeit, Genderparität, Inklusion und/oder Diversität auf die Fahnen schreiben? Sind Sie Erbsenzähler oder Spaßbremse, Eule oder Lerche, In-Frage-Steller oder Netzwerker? Wie wichtig sind Work-Life-Balance, eine Kinderkrippe im Unternehmen oder ein Firmenwagen? Teilnehmende Unternehmen geben Auskunft zu diesen Fragen und können entweder das kostenfreie Basispaket oder

ein kostenpflichtiges Standard- oder Premiumpaket mit einer proaktiven Rekrutierungsmethode buchen. Der Preis für das Standardpaket beträgt 750, der für das Premiumpaket 1.750 Euro pro Jahr. Start-ups können ScieMatch kostenfrei nutzen.

Mittelfristig soll ScieMatch kostendeckend arbeiten. Der Algorithmus vergleicht die Wünsche der Interessenten mit den Angaben der Unternehmen und zeigt anschließend Unternehmen mit hoher Passgenauigkeit an. Der Interessent bekommt darüber Zugang zum Profil und der Website der Firma, um sich weiter zu informieren oder direkt zu bewerben.

Anonymität und Datenschutz gewährleistet

ScieMatch legt großen Wert darauf, dass der Datenschutz gewährleistet ist. In der Standardeinstellung teilt ScieMatch keine personenbezogenen Daten mit anderen Nutzern oder Unternehmen. Die Studenten und Doktoranden bestimmen selbst, ob Firmen Zugriff auf ein pseudonymisiertes Profil von ihnen bekommen. Pseudonymisiert bedeutet

dabei, dass Unternehmen zunächst nur den Matching-Score und die Antworten auf die Fragen sehen. Basierend darauf können sie entscheiden, ob sie eine „Kontaktanfrage“ schicken. Wird diese vom Nachwuchs positiv beantwortet, erhält das Unternehmen nachfolgend Zugang zum Namen und gegebenenfalls zu weiteren hinterlegten Informationen wie Lebenslauf und LinkedIn- oder Xing-Profil. Weiterhin können Studenten bestimmen, wie lange ihr Profil für die Firmen freigegeben ist, sowie bereits beantwortete Fragen und ihr Profil später noch ändern. Nutzen sie ihren Account für 26 Monate nicht, wird dieser automatisch gelöscht. Ob eine Bewerbung über ScieMatch erfolgreich verläuft, erfährt die btS nur nach direkter Rückmeldung durch Stelleninhaber oder Unternehmen.

Wie geht es weiter?

Bisher nutzen 15 Unternehmen ScieMatch, davon hat zum Beispiel Merck einer namentlichen Nennung als Nutzer zugestimmt. Während die btS zu Beginn zunächst Unternehmen gewinnen konnte, mit

denen sie schon länger zusammenarbeitet, sollen laut Biologe Liebeton in Zukunft verstärkt neue Unternehmen akquiriert werden. Er nennt fünfzig Firmen fürs kommende Jahr. Da ScieMatch ebenso in einer englischsprachigen Version vorliegt, können auch Fachkräfte aus dem Ausland das Stellen-Tool nutzen. Zusätzlich sollen zukünftig neben den Unternehmen auch außeruniversitäre Einrichtungen wie die Fraunhofer-Gesellschaft als potenzielle Arbeitgeber auftreten.

Derweil läuft im Hintergrund die Optimierung des Fragenkatalogs weiter. Dabei muss auch der Wunsch der Unternehmen berücksichtigt werden, ihren Aufwand so gering wie möglich zu halten. Noch in diesem Jahr soll ScieMatch um einen weiteren Service erweitert werden: 25 Berufsbilder aus den Life Sciences wurden definiert und sollen Nutzern die Vielfalt der Jobmöglichkeiten näherbringen. Liebeton ist vom zukünftigen Erfolg von ScieMatch überzeugt: „Wir bekommen zahlreiche positive Rückmeldungen durch unsere Mitglieder und hoffen, dass die über uns geknüpften Kontakte zu zahlreichen Stellenbesetzungen führen.“

Ralf Schreck

Kennen Sie schon unseren Stellenmarkt-Newsletter?

» Alle zwei Wochen – alle neuen Jobs auf LJ-online. Direkt klickbar.



» Hier anmelden:

www.laborjournal.de/stellen

Sie können den Newsletter jederzeit problemlos wieder abbestellen.

LABOR JOURNAL
newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,
hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 28.08.2021 eingegeben:

Premium-Job

HAWK Technische Assistenz (m/w/d)

Aufgaben: Übernahme technischer Assistenzstätigkeiten im Rahmen von Laborarbeiten und weiterer Forschungstätigkeiten im Projekt / Vorbereitung von Pflanzenproben für die weitergehende Laboranalyse / Etablierung und selbstständige Anwendung von biochemischen/physiologischen Labormethoden (z.B. pflanzliche Metabolite, Enzymaktivitäten) und molekularbiologischen Labormethoden (z.B. RNA/DNA-Extraktionen) sowie selbstständige Datenerfassung und digitale Dokumentation... mehr

HAWK Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst
Göttingen 16.09.2021

hhu. Chemielaborant:in (m/w/d)

Aufgabenschwerpunkte: Durchführung von Standardexperimenten zur biologischen Testung (inklusive Arbeiten im Isotopen-Labor) / Betreuung verschiedener Geräte für die Synthese und für die biologische Testung / Betreuung der HPLC-MS / Herstellung von Verdünnungsreihen / Qualitative und/oder quantitative Auswertung der Ergebnisse mittels geeigneter Software / Dokumentation der Arbeiten und der Ergebnisse / Unterstützungen bei Methodenentwicklung... mehr

Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf 20.09.2021

TU Techn. Assistent/in (BTA, CTA)

Aufgaben: Laborarbeit im Rahmen des Forschungsprojektes „Endogene Stammzellen im Rückenmark des Zebrafisches“. Dazu gehören: Durchführung und Auswertung von Wirkstoff- und/oder genetischen Screens, Embryo-Präparationen, Durchführung von in-situ Hybridisierungen + Antikörperfärbung als Standardmethoden, Molekularbiologische Techniken mit DNA/RNA (Klonierung, RNA-Synthese), Unterstützung der Wissenschaftler/innen bei Tierexperimenten, Beratung der... mehr

Technische Universität Dresden
Dresden 17.09.2021

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN Technischer Assistentin/Assistent (m/w/c) für die Histologie

Aufgaben: Assistenz und selbstständige Durchführung histologischer Arbeiten. Bearbeitet werden sollen im wesentlichen Gewebe von Mäusen und humanes Material / Selbstständige Durchführung von Einbettungen und Schneiden unbräuslicher Gewebe mit verschiedenen Techniken (Paraffineinbettung, Plastikbettung) / Anwendung verschiedener Färbetechniken / Immunhistochemie, ggf. in-situ-Hybridisierung / Mikroskopische Untersuchung der Schnittpräparate, z. B. quantitative... mehr

Justus-Liebig-Universität Gießen
Gießen 17.09.2021

Kongresse, Tagungen, Symposia

2021

19.10.–21.10. Basel (CH)
Ilmac 2021 – Industriemesse für Forschung u. Entwicklung, Umwelt- und Verfahrenstechnik in Pharma, Chemie u. Biotechnologie | *Info: www.ilmac.ch*

20.10.–22.10. Online
EMBL Conference: Bringing Molecular Structure to Life – 50 Years of the Protein Data Bank (PDB) | *Info: www.embl.org/events*

21.10.–22.10. Graz/Online
8th Theodor Escherich Symposium and 4th AMICI (Austrian Microbiome Initiative) Symposium – Joint Meeting on Medical Microbiome Research | *Info: www.medunigraz.at/center-for-microbiome-research/symposia/tes*

21.10.–23.10. Online
RNA Biochemistry Meeting 2021 and Workshop RNA Tertiary Structure | *Info: www.rna-biochemistry.de/wp*

24.10.–26.10. Online
World Health Summit – International Forum for Global Health | *Info: www.worldhealthsummit.org*

25.10.–27.10. Online
59th Tutzing Symposium: Polymers for a Better Life and Circular Economy | *Info: <https://dechema.de/tusy59.html>*

25.10.–28.10. Online
Bio-Europe 2021 – Facilitating the Flow of Global Life Science Deals | *Info: <https://informaconnect.com/bioeurope>*

27.10.–28.10. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: World Congress on Genetic Counselling | *Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>*

28.10.–30.10. Online
29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) | *Info: www.dgsm-kongress.de*

29.10. Münster
Women in Science Network Münster – Kick-off Meeting | *Info: www.medizin.uni-muenster.de/wisnet/women-in-science.html*

29.10.–30.10. Online
2. Workshoptagung / 36. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) | *Info: www.gnp.de/aktuelles/aktuelle-jahrestagung*

1.11.–3.11. Online
2nd Targeting Therapy of Alzheimer's and Related Neurodegenerative Diseases Virtual Conference | *Info: <https://online.fusion-conferences.com/all-conferences/3>*

02.11.–4.11. Münster
1st Inflammation and Imaging Symposium | *Info: <https://kfo342.de/en/event/1st-inflammation-imaging-symposium-2-to-4-november-2021>*

02.11.–4.11. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Human Evolution – From Fossils to Ancient and Modern Genomes | *Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>*

3.11.–5.11. Online
6th Conference on Cereal Biotechnology and Breeding (CBB6) | *Info: <https://akongress.com/cbb>*

3.11.–6.11. Online
94. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) | *Info: www.dgnkongress.org*

4.11. Frankfurt/M.
Dechema-Kolloquium: Clean Meat – Realistisch oder ein Traum? | *Info: https://dechema.de/Kolloquium_Lebensmittel_2021.html*

9.11.–10.11. Online
Leipzig Immune Oncology Conference (LION 2021) | *Info: www.lion-conference.com*

10.11.–12.11. Online
36th Annual Scientific Meeting of the British Society of Toxicological Pathology (BSTP) – Pathology of Humanised Mouse Models | *Info: www.bstp.org.uk/events/the-36th-asm-of-the-bstp*

15.11.–16.11. Online
6th Early Career Researcher Symposium on Cyanobacteria: Photosynthesis – from its origin to applications (Cyano2021) | *Info: dennis.nuernberg@fu-berlin.de*

15.11.–16.11. Münchenwiler/Bern (CH)
Systems Biology Meeting 2021 | *Info: <https://meetings.ls2.ch/systemsbiology2021>*

15.11.–17.11. Weimar
24th Meeting on Signal Transduction | *Info: <https://sigtrans.de/meeting>*

15.11.–18.11. Düsseldorf
Medica 2021 (Messe) | *Info: www.medica.de*

17.11.–19.11. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Epigenomics of Common Diseases | *Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>*

17.11.–20.11. Online
EMBO | EMBL Symposium: Metabolism Meets Epigenetics | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-12*

22.11.–24.11. Online
EMBL Conference: Cancer Genomics | *Info: www.embl.de/training/events/2021/CAN21-01*

25.11.–26.11. Magdeburg
3. Internationales Symposium des SFB 854: Molecular Organisation of Immune Cell Communication | *Info: www.sfb854.de/Veranstaltungen.html*

29.11. Zürich (CH)
2021 Founding Symposium of the Department of Quantitative Biomedicine (DQBM) | *Info: www.dqbm.uzh.ch/en/Symposium*

International Symposium

Dynamic Organization of Cellular Protein Machineries



March 9-11, 2022

Lecture Hall Otto-Krayer-Haus
 Albertstr. 25, 79104 Freiburg

Keynote Speaker:

Roland LILL (Marburg)

Confirmed Speakers:

Nenad BAN (Zürich)
 Peter BECKER (Munich)
 Melanie BLOKESCH (Lausanne)
 Ulrich BRANDT (Nijmegen/Cologne)
 Ariane BRIEGEL (Leiden)
 Bernd BUKAU (Heidelberg)
 Sabrina BÜTTNER (Stockholm)

Elke DEUERLING (Konstanz)
 Ivan ĐIKIĆ (Frankfurt)
 David HASELBACH (Vienna/Freiburg)
 Ramanujan HEGDE (Cambridge)
 Ulrike KUTAY (Zürich)
 Thomas MEIER (London)
 Martin OTT (Stockholm)
 Mike RYAN (Melbourne)
 Irmgard SINNING (Heidelberg)
 Anne SPANG (Basel)
 Christian UNGERMANN (Osnabrück)
 Einat ZALCKVAR (Rehovot)

Scientific Organizing Committee:

Asifa Akhtar, Sonja-Verena Albers, Oliver Einsle,
 Chris Meisinger, Sabine Rospert, Nora Vögtle

Info and registration at www.sfb1381.uni-freiburg.de/symposium

DFG Deutsche
 Forschungsgemeinschaft



30.11.–2.12. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Mitochondrial Medicine – Therapeutic Development |
 Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

3.12. Online
22nd EMBL Science and Society Conference: One Health – Integrating Human, Animal and Environmental Health | Info: www.embl.de/training/events/2021/SNS21-01

8.12. Online
Die Rolle von Autophagie-regulierenden Proteinen bei Tumorerkrankungen – Kolloquium der Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg (FWG) |
 Info: <https://www.healthcapital.de/veranstaltungen>

9.12.–11.12. Leipzig/Online
XXII Lipid Meeting Leipzig |
 Info: www.lipidmeeting.de

10.12. Online
EMBL Conference: SARS-CoV-2 – Two Years On: Science Meets the Challenge | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/eid21-01

16.12.–17.12. Online
23rd EMBL PhD Symposium: The Big Picture – Zooming Into Life |
 Info: www.phdsymposium.embl.org

2022

18.1.–20.1. Berlin
GlycoBioTec 2021 – 3rd International GlycoBioTec Symposium |
 Info: www.mpi-magdeburg.mpg.de/events/24581/2311

19.1. Online
31. Frankfurter Sonderkolloquium: „Wissenschaft kommunizieren“ |
 Info: <https://dechema.de/FrankfurterSonderkolloquium2022.html>

25.1.–26.1. Online
EMBL Conference: The Next Generation in Infection Biology |
 Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/inb22-01

28.1.–29.1. Essen
3rd International Symposium on Tumor-Host Interaction in Head and Neck Cancer and 11th Symposium der Working Group Oncology |
 Info: www.headandneck-symposium.de

4.2.–5.2. Hamburg
10. Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselfrage 2022 | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/10-norddeutsche-hormon-und-stoffwechselfrage-2022.php

9.2.–11.2. Heidelberg
EMBL Conference: The Epitranscriptome | Info: www.embl.de/training/events/2022/ETC22-01

16.2.–18.2. Kassel
21st International AEK Cancer Congress: Towards New Cancer Therapies – Mechanisms and Molecules |
 Info: www.aek-congress.org

17.2.–18.2. Zürich
Life Science Switzerland Annual Meeting 2022 | Info: www.ls2.ch/events/annual-meeting

20.2.–23.2. Düsseldorf
Jahrestagung 2022 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) |
 Info: www.vaam-kongress.de

23.2.–26.2. Berlin
35. Deutscher Krebskongress – Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung |
 Info: www.deutscher-krebskongress.de

6.3.–9.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Design, Mechanism, Function | Info: www.embl.org/events

7.3.–10.3. Bonn
6th German Pharm-Tox Summit – 87th Annual Meeting of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT) |
 Info: www.gpts-kongress.de

9.3.–11.3. Freiburg
Dynamic Organization of Cellular Protein Machineries – 1st International CRC 1381 Symposium |
 Info: www.sfb1381.uni-freiburg.de/symposium

10.3.–11.3. Lübeck
3rd ABC-Symposium on Adipocyte-Brain Crosstalk |
 Info: www.grk1957.uni-luebeck.de/grk-1957.html

13.3.–16.3. Heidelberg
EMBL Conference: From 3D Light to 3D Electron Microscopy |
 Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/zei22-01

17.3.–19.3. Baden-Baden
65. Deutscher Kongress für Endokrinologie |
 Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/65-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php

21.3.–22.3. Düsseldorf
Structural Variant Discovery – Meeting 2021 des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) |
 Info: <https://bmfz.hhu.de>

21.3.–23.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Inter-Organ Communication in Physiology and Disease | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees22-02

24.3.–26.3. Hannover
Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen |
 Info: www.dpg-akbont-kongress-2021.de

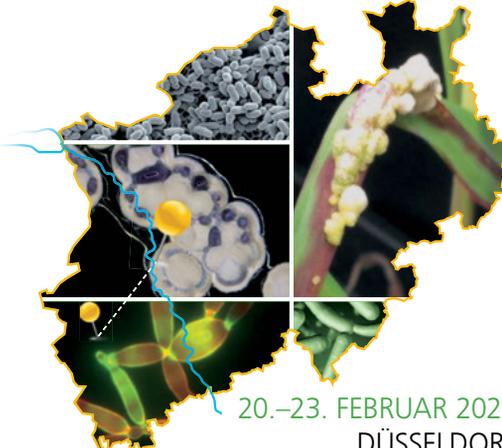
27.3.–31.3. Kloster Irsee
Conference on Pharmaceutical Engineering: At the Frontier of Drug Substance and Drug Product |
 Info: <http://engconf.us/conferences/chemical-engineering/pharmaceutical-engineering-at-the-frontier-of-drug-substance-and-drug-product>

30.3.–2.4. München
31st Annual Meeting of the Society for Virology |
 Info: www.virology-meeting.de



JAHRESTAGUNG 2022

der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie



20.–23. FEBRUAR 2022
DÜSSELDORF

ABSTRACT DEADLINE: 05. NOVEMBER 2021

Alle Informationen zur Einreichung finden Sie unter www.vaam-kongress.de






31.3.–2.4. München
3rd International Conference on Lymphocyte Engineering |
 Info: <https://lymphocyte.kenes.com>

3.4.–7.4. Leipzig
Proteomic Forum EuPA 2022 – 14th Annual Congress of the European Proteomic Association |
 Info: www.eupa-congress.com

4.4.–6.4. Braunschweig
Jahrestagung der Gesellschaft für Genetik (GfG): Genetics of Inflammation and Infection |
 Info: www.gfgenetik.de/tagungen

4.4.–08.4. Frankfurt/M.
Achema 2022 – Weltforum und Internationale Leitmesse der Prozessindustrie |
 Info: www.chema.de

6.4.–9.4. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Microbial Infections and Human Cancer |
 Info: www.embl.de/training/events/2022/EES22-03

26.4.–28.4. Frankfurt/M.
Trends in Metabolomics (Dechema Meeting) | Info: <https://dechema.de/Metabolomics2022.html>

27.4.–28.4. Heidelberg
EIROforum Conference: Grand Challenges in AI and Data Science |
 Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/eir22-01

4.5.–5.5. Hamburg
Deutsche Biotechnologietage 2022 | Info: www.biotechnologietage.de

7.5.–11.5. Hamburg
40th Blankenese Conference – Evolutionary Medicine |
 Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences

9.5.–11.5. Heidelberg
EMBL Conference: Building Networks – Engineering in Vascular Biology | Info: www.embl.de/training/events/2022/EVB22-01

9.5.–12.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Liquid Phase Separation |
 Info: www.embl.de/events

10.5.–11.5. Berlin
Biochip Berlin: International Forum on Biochips and Biochip Solutions (Exhibition and Conference) | Info: <https://biochip-berlin.de>

15.5.–18.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Mechanobiology in Development and Disease |
 Info: www.embl.org/events

16.5.–19.5. Hannover
The Cytoskeleton and Cell Behaviour – European Cytoskeletal Forum Meeting 2022 | Info: www.europeancytoskeletalforum.org/ecf-2020

23.5.–25.5. Drübeck
International Membrane Biophysics Meeting of the DGfB (Deutsche Gesellschaft für Biophysik) |
 Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen

23.5.–25.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar XVIII – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.org/events

25.5.–27.5. Magdeburg
5th Functional Architecture of Memory (FAM) Conference |
 Info: www.lin-magdeburg.de/forschung/konferenzen/functional-architecture-of-memory

1.6.–5.6. Konstanz
Genomics of Convergent Evolution: Discussing the Patterns and Processes of Repeated Speciation and Parallel Adaptation | Info: www.convergencesymposium.com

8.6.–11.6. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Microtubules – From Atoms to Complex Systems | Info: www.embl.org/events

11.6.–14.6. Wien (AT)
The European Human Genetics Conference 2022 |
 Info: www.eshg.org/94.0.html

Workshops

2021

20.10.–22.10. Schöntal
Liquid Organelles – 19th Workshop of the Study Group „Cell Biology of Viral Infections“ |
 Info: <https://cellviro.g-f-v.org>

21.10.–24.10. Online
EMBO Workshop: Target of Rapamycin (TOR) Signaling in Photosynthetic Organisms |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/21-tor>

28.10.–29.10. Online
EMBO Workshop: Microglia 2021 | Info: www.embl.de/training/events/2021/GLI21-01

1.11.–5.11. Hannover
SyMDROID Summer School 2021: Systems Medicine for the Development of Novel Theranostic Approaches for Oncological and Immunological Diseases |
 Info: www.compsysmed.de/symdroid

29.11.–1.12. Online
EMBO Workshop: Recent Advances in Structural Biology of Membrane Proteins | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/tbp21-01

2022

11.1.–16.1. Goldegg am See (AT)
EMBO Workshop: From Molecules to Organisms – An Integrative View of Cell Biology | Info: <https://meetings.embo.org/event/21-molecules-organisms>

9.2.–11.2. Heidelberg
EMBO Workshop: The Epitranscriptome | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/etc22-01

6.3.–11.3. Ettal
2022 Spring School of Immunology | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

9.3.–12.3. München
EMBO Workshop: Stroke-Immunology | Info: <https://meetings.embo.org/event/22-stroke-immunology>

1.5.–4.5. Wien (AT)
EMBO Workshop: Chromosome Segregation and Aneuploidy | Info: <https://coming-soon.embo.org/w22-12>

18.5.–21.5. Wien (AT)
EMBL Workshop: Awakening of the Genome – The Maternal-to-Zygotic Transition |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/21-zygotic-transition>

19.5. Frankfurt/M.
Dechema-Workshop: Channeling – An Engineering Tool in Biotechnology? | Info: <https://dechema.de/channeling2021.html>

23.5.–26.5. Heidelberg
EMBO Workshop: Persistent Cancer Cell – Molecular Mechanisms, Dynamic Models Towards Therapy | Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-58>

1.6.–4.6. Berlin
EMBO Workshop: The ISG15 System in Molecular Function and Disease Mechanisms | Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-10>

17.7.–20.7. Ascona (CH)
EMBO Workshop: The Yin and Yang of Chromosomal and Extrachromosomal DNA | Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-09>

17.8.–21.8. Engelberg (CH)
EMBO Workshop: Ribosome Synthesis | Info: <https://coming-soon.embo.org/w22-05>

23.8.–27.8. Arolla (CH)
EMBO Workshop: Cell and Developmental Systems |
 Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-72>

5.9.–8.9. Heidelberg
EMBO Workshop: Chemical Biology 2022 | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/chb22-01

12.6.–15.6. Berlin
24th World Congress of the International Society of Heart Research | [Info: www.ishr2022berlin.de](http://www.ishr2022berlin.de)

12.6.–16.6. Ascona (CH)
New Approaches to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria | [Info: www.biozentrum.unibas.ch/nacarb2020](http://www.biozentrum.unibas.ch/nacarb2020)

19.6.–22.6. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Defining and Defeating Metastasis | [Info: www.embl.de/training/events/2022/EES22-07](http://www.embl.de/training/events/2022/EES22-07)

21.6.–24.6. München
Analytica 2022 – Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie | [Info: www.analytica.de](http://www.analytica.de)

28.6.–1.7. Mainz
Epigenetics of Ageing: Responses to Adversity across Scales – A Joint Event by the Institute of Molecular Biology (IMB) and Gutenberg Workshops in the Life Sciences | [Info: www.imb.de/seminars-meetings-meetings/2020-imb-conference-epigenetics-of-ageing-responses-to-adversity-across-scales](http://www.imb.de/seminars-meetings-meetings/2020-imb-conference-epigenetics-of-ageing-responses-to-adversity-across-scales)

29.6.–1.7. Heidelberg
EMBL Conference: Timing Mechanisms in Linking Development and Evolution | [Info: www.embl.de/training/events/2022/TMD22-01](http://www.embl.de/training/events/2022/TMD22-01)

6.7.–10.7. Salzburg (AT)
How Evolution Learnt to Learn – Symposium about Epigenetics of Experienced Context | [Info: https://evolution-learns.at](https://evolution-learns.at)

11.7.–13.7. Heidelberg
EMBL Conference: Microfluidics 2022 | [Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/MCF22-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/MCF22-01)

17.7.–20.7. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Innate Immunity in Host-Pathogen Interactions | [Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees22-08](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees22-08)

8.8.–12.8. Wien (AT)
5th International Congress on Invertebrate Morphology (ICIM 5) | [Info: https://icim5-2020.univie.ac.at](https://icim5-2020.univie.ac.at)

25.8.–29.8. Bern (CH)
18th European Meeting on Complement in Human Disease | [Info: www.emchd2021.com](http://www.emchd2021.com)

27.8.–30.8. Heidelberg
EMBL Conference: Transcription and Chromatin | [Info: www.embl.de/training/events/2022/TRM22-01](http://www.embl.de/training/events/2022/TRM22-01)

3.9.–7.9. Magdeburg
7th International Conference on Auditory Cortex (ICAC2021) | [Info: http://icac2020.de](http://icac2020.de)

4.9.–7.9. Berlin
74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie DGHM | [Info: www.dghm.org/veranstaltungen/dghm-jahrestagungen](http://www.dghm.org/veranstaltungen/dghm-jahrestagungen)

5.9.–8.9. Heidelberg
EMBL Conference: Chemical Biology 2022 | [Info: www.embl.de/training/events/2022/CHB22-01](http://www.embl.de/training/events/2022/CHB22-01)

6.9.–8.9. Halle
German Conference on Bioinformatics (GCB 2022) – International Conference Devoted to all Areas of Bioinformatics | [Info: http://gcb2022.de](http://gcb2022.de)

7.9.–10.9. Hannover/Online
Joint Meeting of the German Society of Immunology (DGfi) and the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI) | [Info: www.immunology-conference.de](http://www.immunology-conference.de)

13.9.–16.9. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Reconstructing the Human Past – Using Ancient and Modern Genomics | [Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees22-09](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees22-09)

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

25.9.–28.9. Göttingen
ProkaGENOMICS 2020: From Small Viruses to Complex Communities | [Info: www.prokagenomics.org](http://www.prokagenomics.org)

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

4.10.–07.10. Köln
5th European Cilia Conference (Cilia 2022) | [Info: www.cilianetwork.org.uk/events/4603/cilia-2022](http://www.cilianetwork.org.uk/events/4603/cilia-2022)

5.10.–8.10. Heidelberg
EMBL Conference: Molecular Mechanisms in Evolution and Ecology | [Info: www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

6.10.–8.10. Freiburg
From Paradigms to Paradoxes in Immunity and Immunopathology (PII) – International Conference | [Info: www.sfb1160.uni-freiburg.de/news/save-the-date-pii-international-conference-freiburg-2022](http://www.sfb1160.uni-freiburg.de/news/save-the-date-pii-international-conference-freiburg-2022)

12.10.–15.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Complex Life of RNA | [Info: www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

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

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

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

14.11.–17.11. Düsseldorf
Medica 2022 (Messe) | [Info: www.medica.de](http://www.medica.de)

15.11.–18.11. Heidelberg
EMBL Conference: From Functional Genomics to Systems Biology | [Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/omx22-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/omx22-01)

23.11.–24.11. Heidelberg
23rd EMBL Science and Society Conference – Terra Incognita: Navigating Ethical Boundaries in the Life Sciences | [Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/sns22-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/sns22-01)



PROTEOMIC FORUM EuPA 2022



XIV ANNUAL CONGRESS
European Proteomics Association

3–7 April 2022 | Leipzig/Germany

www.proteomic-forum.com

© 224149498 | Bildagentur Zoonar GmbH | shutterstock.com

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

29.11.–3.12. Online
EMBO Practical Course: Targeted Proteomics – Experimental Design and Data Analysis |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/20-targeted-proteomics>

BIOTECHNOLOGIE

4.11. Esslingen
Springer Campus: Grundlagen der industriellen Zellkulturtechnik (2 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/biotechnologie

12.11. Essen/Online
Springer Campus: Biotechnologie für Einsteiger | Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/biotechnologie

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

19.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC – Troubleshooting und Methodenentwicklung |
 Info: www.lifescience-akademie.de

19.10.–20.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC Troubleshooting, Methodenoptimierung & LC-MS-Kopplungstechniken |
 Info: www.lifescience-akademie.de

19.10.–21.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: LC-MS-Intensivkurs |
 Info: www.lifescience-akademie.de

20.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: LC-MS-Kopplungstechniken |
 Info: www.lifescience-akademie.de

20.10.–21.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Aufbauseminar: Massenspektrometrie |
 Info: www.lifescience-akademie.de

21.10. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Online-Seminar: Interpretation von Massenspektren |
 Info: www.lifescience-akademie.de

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

8.11. Augsburg
Springer Campus: Design of Experiment (DoE) zur Optimierung von HPLC und LC-MS (Teil 1) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/chemie

11.11.–12.11. Leipzig
GDCh-Kurs: Theorie und Praxis der UHPLC | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

15.11. Augsburg
Springer Campus: Design of Experiment (DoE) zur Optimierung von HPLC und LC-MS (Teil 2) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/chemie

22.11. Augsburg
Springer Campus: Design of Experiment (DoE) zur Optimierung von HPLC und LC-MS (Teil 3) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/chemie

IMMUNOLOGIE

20.11. Lübeck
DVTA-Seminar: Moderner Einsatz der Immunhistochemie (Aufbaukurs) |
 Info: <https://dvta.de/moderner-einsatz-der-immunhistochemie-aufbaukurs-5>

IN SILICO

27.10.–29.10. Berlin
Digitale Life Sciences: Workshop zu den Grundlagen der Bioinformatik und zum Labor 4.0 – Akademie Gläsernes Labor | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/Seminar-Digitale-Life-Sciences

8.11.–12.11. Online
EMBL Course: Metagenomics Bioinformatics | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/metagenomics-bioinformatics-virtual-2021

KARRIERE

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

KARRIERE

3.11. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

5.11. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Karriereziele und Verhandlungserfolge | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

8.11. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Karriereziele und Verhandlungserfolge | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

12.11. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

15.11. Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft (Teil 1) |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

19.11. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

22.11. Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft (Teil 2) | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

LABOR-MANAGEMENT

20.10.–21.10. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-research>

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

LABOR-MANAGEMENT

25.10.–29.10. Freising
Klinkner-Blocklehrgang: Projektmanager/in in Labor und Wissenschaft |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

26.10.–28.10. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-offline>

8.11.–11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-online>

16.11.–19.11. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-offline>

19.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/sci-integrity>

23.11.–25.11. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-offline>

MIKROBIOLOGIE

26.11. Essen/Online
Springer Campus: Mikrobiologie und mikrobiologische Qualitätskontrolle |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse/biotechnologie

MIKROSKOPIE

24.10.–29.10. Lausanne (CH)
EMBO Practical Course: Volume Electron Microscopy by Automated Serial SEM | Info: <https://coming-soon.embo.org/pc21-03>

MOLEKULARBIOLOGIE

25.10.–29.10. Online
EMBO Practical Course: Biomolecular Interaction Analysis 2021 – From Molecules to Cells |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/20-biomol-interactions>

25.10.–3.11. Online
EMBO Practical Course: Solution Scattering from Biological Macromolecules |
 Info: <https://meetings.embo.org/event/20-solution-scattering>

1.11.–5.11. Berlin
DIW-MTA-Weiterbildung: Molekulare Genetik und Methoden der Molekularbiologie |
 Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

7.11.–14.11. Hamburg
EMBO Practical Course: Practical Integrative Structural Biology |
 Info: <https://coming-soon.embo.org/pc21-27>

8.11.–19.11. Berlin
Fachkraft für Molekularbiologie (TÜV) – Akademie Gläsernes Labor |
 Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_molekularbiologie

PCR

20.10.–21.10. Online
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Real-time (q)PCR – Präsenzkurs mit Laborpraxis |
 Info: www.lab-academy.de

3.11. Mannheim
Klinkner-Fortbildung: Quantitative PCR (qPCR) – Grundlagen, Durchführung, Interpretation und Troubleshooting |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

PCR

6.11.–7.11. Bielefeld
DVTA-Seminar: Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in der medizinischen Diagnostik | Info: <https://dvta.de/die-polymerase-ketten-reaktion-pcr-der-medizinischen-diagnostik-11>

15.11.–19.11. München
Lab-Academy-Kurs: Fachkraft PCR-Analytik – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

24.11.–25.11. München
Lab-Academy-Kurs: PCR-Basiswissen für die Praxis – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

7.11.–12.11. Heidelberg
EMBL Course: The Fundamentals of High-End Cell Sorting |
 Info: www.embl.de/training/events/2021/CES21-01

RANDGEBIETE

6.11. Tübingen
DIFÄM-Seminar: Malaria-Diagnostik | Info: www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health

19.11. Dresden
DVTA-Seminar: Parasiten im Blut – Kompaktkurs |
 Info: <https://dvta.de/parasiten-im-blut-und-stuhl-kompaktkurs-4>

SONSTIGES

25.10.–27.10. Mönchengladbach
DIW-MTA-Weiterbildung: Infektionshygiene und Hygienemanagement |
 Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

SONSTIGES

5.11.–7.11. Dortmund
DIW-MTA-Weiterbildung: Hygienemanagement – Grundlagen |
 Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

9.11.–17.11. Online
Egnaton-Seminar: Nachhaltigkeit im Labor – wirtschaftliches, ressourcenschonendes und sicheres Arbeiten (5 Tage à 2,5 h) | Info: www.egnaton.com/LinkClick.aspx?fileticket=WmcR3WctSW0%3d&tabid=75

10.11.–11.11. Frankfurt/M.
Experimentalkurs: Elektrochemie für Naturwissenschaftler, Ingenieure und Techniker |
 Info: <https://dechema-dfi.de/Elektrochemie2021.html>

15.11.–19.11. Online
Scientific Writing and Yoga Retreat – 5-Day Writing Retreat for Doctoral Candidates in Life Sciences, Biology, Medicine, Biochemistry and Biophysics | Info: <http://kerstinminnich.de>

SONSTIGES

18.11. München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Methodenvalidierung |
 Info: www.lifescience-akademie.de

22.11. Freising
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Statistische Grundlagen | Info: www.klinkner.de/fortbildung

22.11.–24.11. Freising
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

22.11.–25.11. Online
EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow |
 Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

23.11. Freising
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Ermittlung von Messunsicherheiten |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

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

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

VON DER
IDEE
 ZUM
PRODUKT

**BERUFSBEGLEITENDE WEITERBILDUNG
 „TRANSLATIONALE FORSCHUNG UND MEDIZIN“**

für Fachkräfte in Medizin, Wissenschaft, Industrie & Behörden
 Umfang ca. 250 Stunden • Laufzeit 24 Monate

ONLINE INFORMIEREN & BEWERBEN!

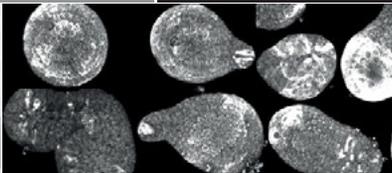
 **TRAIN** Academy



Stellenanzeigen



FMI
Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research

INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM

In Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on neurobiology, epigenetics and quantitative biology. 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 21, 2021

Next deadline: May, 2022

- > Neurobiology
- > Epigenetics
- > Quantitative Biology

www.fmi.ch

Affiliated Institute of the University of Basel
Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research





MINARIS
REGENERATIVE MEDICINE

Wir expandieren und suchen Verstärkung für unser Team.

Technische Assistenten (m/w/d)

für Herstellung und Qualitätskontrolle von Zell- und Gentherapien



www.rm.minaris.com/karriere

PREISE FÜR ANZEIGEN IM SERVICETEIL

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.150,-	€ 2.890,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.150,-	€ 1.630,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 910,-	€ 1.330,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 650,-	€ 970,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 440,-	€ 640,-

Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 6,80	€ 9,90
185 mm breit	€ 13,60	€ 18,80

Printbonus: Wenn Sie eine Printanzeige aufgeben, ist die Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) inklusive! Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfrage erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49 761 292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de.

Anzeigenschlusstermine:

Ausgabe 11-2021 (erscheint am 10.11.2021)	26.10.2021
Ausgabe 12-2021 (erscheint am 10.12.2021)	26.11.2021



Technische Laborassistenten (w/m/d)

Das Interdisziplinäre Labor (Leiter Prof. Jindrich Cinatl, Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder) beschäftigt sich mit der Entstehung von Chemoresistenzen bei Tumoren, der Überwindung von Chemoresistenzen und der präklinischen Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten. Dafür wurde über Jahrzehnte ein einmaliges Modell entwickelt, eine große Sammlung an adaptierten resistenten Tumorzellen (RCCL Collection).

Für die Pflege und Aufrechterhaltung dieser Zellbank suchen wir **ab sofort** eine/n Laborassistent/in (MTA/BTA). Vorkenntnisse in sterilem Arbeiten, Zellkultur, Kryokonservierung von Zellen, Viabilitätsassays, Isolierung von DNA und RNA sowie Western Blot sind von Vorteil. Persönliche Eigenschaften wie Teamarbeit, Einsatzbereitschaft, Zuverlässigkeit und gute Organisation sind erwünscht. Es handelt sich um eine volle Stelle (40 Stunden/Woche), Bezahlung nach TV-G-U, zunächst befristet auf 1 Jahr mit der Option auf Verlängerung.

Aussagekräftige Bewerbungen mit allen Unterlagen schicken Sie bitte als 1 PDF-Dokument an: f.rothweiler@kinderkrebstiftung-frankfurt.de

Einstiegschancen

für Bachelor und BTA's mit den Schwerpunkten

Liebe Bachelor-Absolvent*innen und BTA's,

für ein Biotechunternehmen im Großraum Köln/Düsseldorf suchen wir Euch für verschiedene Abteilungen. Meldet Euch gerne bei Siri. Sie ist selbst Biologin und kann Euch alle Fragen rund um das Unternehmen, die Stellen und den Jobeinstieg beantworten.

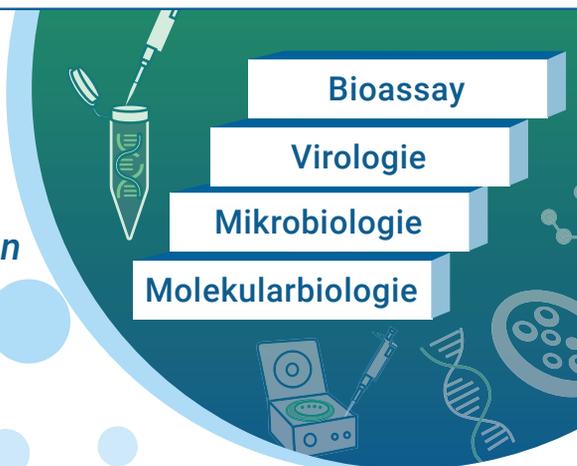


✉ Siri-Jasmin.Schultz@hox.de

☎ +49 698700664 26

Bist Du fit in einem der folgenden Bereiche?

- ➔ Virologie
- ➔ Virussicherheit
- ➔ PCR und qPCR
- ➔ Prüfung von genetischen Stabilitäten und DNA-Sequenzierung
- ➔ Entwicklung und Durchführung zellbasierter Bioassays



Bioassay

Virologie

Mikrobiologie

Molekularbiologie

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem **Online-Stellenmarkt**

Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.



DIE PREISE

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 600,-/Monat

Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit, Teaser auf der Startseite www.laborjournal.de (monatlich ca. 7.000 Page Impression); maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat.

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 430,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 250 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de. Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885 oder E-Mail: stellen@laborjournal.de

LABOR JOURNAL newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,

hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 28.08.2021 eingegeben.

HAWK

Technische Assistenz (m/w/d)

Aufgaben: Übernahme technischer Assistenzfunktionen im Rahmen von Laborarbeiten und weiterer Forschungsstätigkeiten im Projekt / Vorbereitung von Pflanzenproben für die weitergehende Laboranalytik / Etablierung und selbstständige Anwendung von biochemischen/physiologischen Labormethoden (z.B. pflanzliche Metabolite, Enzymaktivitäten) und molekularbiologischen Labormethoden (z.B. RNA/DNA-Extraktionen) sowie selbstständige Datenerfassung und digitale Dokumentation... mehr

HAWK Hochschule für angewandte Wissenschaft und Kunst

Göttingen

16.09.2021

hhu.

Chemielaborant:in (m/w/d)

Aufgabenschwerpunkte: Durchführung von Standardexperimenten zur biologischen Testung (inklusive Arbeiten im Isotopen-Labor) / Betreuung verschiedener Geräte für die Synthese und für die biologische Testung / Betreuung der HPLC-MS / Herstellung von Verdünnungsreihen / Qualitative und/oder quantitative Auswertung der Ergebnisse mittels geeigneter Software / Dokumentation der Arbeiten und der Ergebnisse / Unterstützungen bei Methodenentwicklung... mehr

Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

20.09.2021

TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN

Techn. Assistent/in (BTA, CTA)

Aufgaben: Laborarbeit im Rahmen des Forschungsprojektes "Endogene Stammzellen im Rückenmark des Zebrafisch". Dazu gehören: Durchführung und Auswertung von Wirkstoff- und/oder genetischen Screens, Embryo-Präparationen, Durchführung von in-situ Hybridisierungen + Antikörperfärbung als Standardmethoden, Molekularbiologische Techniken mit DNA/RNA (Klonierung, RNA-Synthese), Unterstützung der Wissenschaftler/innen bei Tierversuchen, Beratung der... mehr

Technische Universität Dresden

Dresden

17.09.2021

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIEßEN

Technische/r Assistentin/Assistent (m/w/c) für die Histologie

Aufgaben: Assistenz und selbstständige Durchführung histologischer Arbeiten. Bearbeitet werden sollen in wesentlichen Gewebe von Mäusen und humanes Material / Selbstständige Durchführung von Einbettungen und Schneiden unterschiedlicher Gewebe mit verschiedenen Techniken (Paraffineinbettung, Plastikeinbettung) / Anwendung verschiedener Färbetechniken / Immunhistochemie, ggf. In-situ-Hybridisierung / Mikroskopische Untersuchung der Schnittpräparate, z. B. quantitative... mehr

Justus-Liebig-Universität Gießen

Gießen

17.09.2021



Ch
romat
ogra
phie

Trennung

Richtig trennen
geht nur mit **ROTH.**



Trennen ist so einfach, wenn man sich auf die Produkte voll und ganz verlassen kann. Wir versorgen Sie mit allem, was Sie für die **Chromatographie** brauchen – innerhalb von 24 Stunden.

Jetzt bestellen:
carloth.de

Ihr Partner für die
Chromatographie.



Neu in der Molekularbiologie?

Fordern Sie jetzt das NEB Starter-Paket an!

**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.

Das kostenfreie
NEB Starter-Paket enthält*:



Starten Sie gleich von Beginn an richtig durch! Bestellen Sie Ihr NEB Starter-Paket gratis unter:

**[www.neb-online.de/
starterpaket](http://www.neb-online.de/starterpaket)**