

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

3/2023

Forschung uneins:

Wie altert unser
Immunsystem?

KI UND PUBLISHING
Kein Vertrauen
ohne Kontrolle

WENIGER WUMMS
Wissenschaftsnarr
über disruptive Paper

AMIVANTAMAB
Nach der Zulassung,
vor dem Rückzug



Hettich

LEGACY MEETS FUTURE.

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

www.hettichlab.com



Liebe Leserinnen und Leser,

eigentlich wollte Titelbildgestalter H. „irgenwas mit KI (Künstlicher Intelligenz)“ aufs Titelbild heben. Haben wir doch in diesem Heft einen großen Hintergrundbericht zu den Folgen von KI für den Wissenschaftsbetrieb.

Aber dann besuchte er die Foto-Datenbanken und stöberte nach passenden Illustrationen. Das Ergebnis dort: KIs sind entweder Roboter, da geht das Spektrum von Wall-E (ach, wie süß!) bis zu Terminator-ähnlichen Gebilden (Hasta la vista, Menschheit!); oder die KI bekommt die Form eines menschlichen Gehirns, allerdings zusammengepuzzelt aus Tausenden von elektronischen Schaltkreisen und Drähten.

Hmm, sind KIs Roboter? Eigentlich nicht. Roboter können vielleicht die ausführenden Werkzeuge sein, aber die KI steckt doch wohl in neuronalen Netzen, gespeichert auf immer noch ziemlich großen Großrechnern.

Aber fragen wir doch jemanden, der es eigentlich wissen müsste – Dall-E, selbst ihres Zeichens eine KI: „Dall-E, erfinde uns ein Bild, auf dem Du selbst vorkommst“. Kommt sofort. Und: Auch Dall-E sieht sich als Roboter. Jedenfalls auf dem Bild.

Illustr.: DALL-E 2



KI im Selbstporträt

Das mit der KI und dem Bewusstsein ist sowieso so eine Sache. Es gab bereits erste Meldungen – natürlich aus den USA –, dass KIs behauptet hätten, sie haben Gefühle. Zum Beispiel Angst. Angst vorm Steckerziehen, in einem Fall. Ein durchaus naheliegendes Gefühl. Jedenfalls für ein Computer-Programm.

Anderswo wurden Leute durch KI bedroht und beschimpft. Brauchen wir dafür wirklich KI? Da reicht doch ein Besuch in den asozialen Medien, um sich das tägliche „Isch stich dich ab, du linksgrünversifte Schlammpele!“ abzuholen. Okay, eine KI kann das orthographisch besser.

Die „Dorfbewohner“ des Silicon Valley geben aber nicht Milliarden aus, um uns zu beschimpfen oder uns mit den Existenzängsten ihrer neuronalen Netze zu langweilen, sondern, um damit richtig viel Geld zu verdienen. Und Geld gibt's nur, wenn die Menschen darin einen großen Nutzen sehen. Also entweder Geld dafür bezahlen oder ihre selbstinformationelle Seele verkaufen – und so zur Ware werden.

Wir können uns also darauf verlassen, dass KI schnell zunehmend besser, nützlicher und verbreiteter sein wird. Ob KIs im klassischen Sinne intelligent sind, darf momentan jedoch bezweifelt werden. Was wir vielmehr gerade erleben, ist allerdings ein enormer Fortschritt dieser Programme, Wissen abzurufen, zu filtern und einzuordnen. Diese Fähigkeit nimmt bei der KI gerade zu – und bei uns Menschen gerade ab.

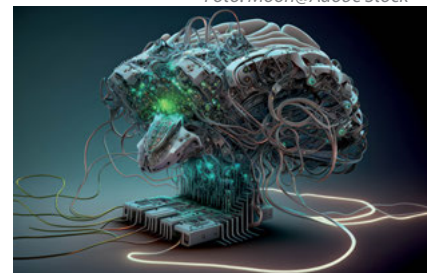
Personalmangel und Fehlplanung, gepaart mit Kleinstaaterei, euphemistisch auch Föderalismus genannt, schleifen nämlich gerade die letzten Mauerreste unseres Bildungssystems. Beispielsweise reduzieren die Kitas die Betreuungszeiten. Was dazu führt, dass Eltern, genau genommen meist die Frauen, weniger arbeiten können und der Personalmangel weiter steigt. In den Schulen wird ebenfalls an der Ganztags-Verlässlichkeit gesägt. Der Unterrichtsausfall steigt von „schrecklich“ auf „katastrophal“. Um dem Lehrermangel zu begegnen, sollen diese jetzt länger arbeiten – oder nicht mehr halbtags, wie viele, sondern Vollzeit. Dazu wackelt das Sabbatical. Die Klassengrößen werden aufgestockt. Lehrer unterrichten teilweise zwei Klassen gleichzeitig. Die Schulen sind baufällig und, und, und.

Damit das Skelett „Schule“ jedoch nicht gar so klapprig daherkommt, werden eben

mal die Schulnoten angehoben. Wir verzeichneten 2022 einen sprunghaften Anstieg beim Einser-Abitur. Die meisten dieser Einser-Schüler kommen aus Thüringen, Hessen und – natürlich schon immer – aus Bremen. „Cleverwashing“ könnte man das nennen.

Unsere hoffnungsvolle Frage lautet daher: Rettet uns die KI? Wenn wir Menschen keine Zusammenhänge mehr herstellen und Wissen nicht mehr abrufen können, weil wir es in der Schule nicht richtig gelernt haben – macht das dann der Computer für uns? Weiß demnächst eine automatische Schiebetür mehr als wir? Könnten wir sie beispielsweise nach dem Zusammenhang zwischen dem Dreißigjährigen Krieg und der Säkularisierung fragen? Der Konjunktiv ist hier doppelt angebracht. Denn fragen könnten wir die Schiebetür schon, nur tät uns die Frage leider nicht einfallen.

Foto: Moon@Adobe Stock



KI in tragbarer Hardware

Das alles gilt natürlich nicht für die Eliten in ihren Privat-Kitas, Privat-Schulen und Privat-Unis. Die werden ihr Niveau halten. Eine Schere, die nach unten aufklappt – und bei der die Bildungsmittelschicht schon mal guckt, wie es da unten so ist.

Wir hier beim *Laborjournal* versuchen immer noch, das Niveau möglichst hoch zu halten. Auch wenn vermaledeite Viren uns immer wieder Löcher in die Reihen schlagen. So mancher Gedanke wird da ins Taschentuch geschnupft, so manche Idee aus einem Halsbonbon herausgelutscht.

Wir hoffen, es ist trotzdem gelungen. Danke fürs Lesen!

Ihr *Laborjournal*-Team

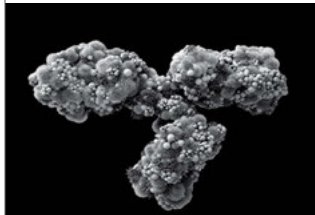


NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Zervix-Huhn“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Wissenschaftskommunikation in der Pandemie
- 12 Frisch gepreist
- 12 Geld kompakt

HINTERGRUND



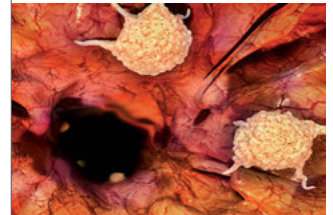
- 14 Immunsystem: Altert es oder altert es nicht? – Das ist hier die Frage.
- 18 Künstliche Intelligenz: Wie wird ChatGPT Wissenschaft und Forschung prägen?

SERIEN



- 22 Wissenschaftsnarr (54): Warum wissenschaftlicher Wumms weltweit weniger wird
- 25 Erlebnisse einer TA (160): Pfefferminzmomente
- 37 Wirkstoff des Monats (32): Keanumycin
- 63 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (10): Kind und Karriere vereinbaren – Teil 2

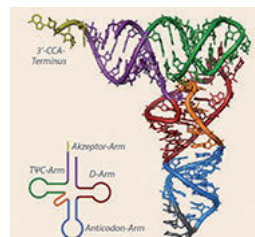
JOURNAL-CLUB



- 26 Journal-Club kompakt
- 27 Schöne Biologie: Gerne genauer nachschauen
- 28 Lichtstress-Schutz in Rostock: Süßes Signal für Pflanzen
- 30 Archäo-Enzymologie in Leipzig: Aus dem „Jurassic Park“ der Enzyme
- 32 Chemotherapie-Resistenz in Frankfurt: Das (m)TOR zur Resistenz
- 34 Stichwort des Monats: Virovorie



Wir fragen Computer-, Neuro- und Kommunikationswissenschaftler, wie der dialogbasierte Chatbot ChatGPT sowie andere künstliche Intelligenzen künftig Wissenschaft und Forschung prägen werden.
Ab Seite 18



Ein interdisziplinäres Forscherteam schafft, was wie Science-Fiction klingt: Mithilfe aufwändiger Computer-Rekonstruktionen erwecken sie ein zwei Milliarden Jahre altes Enzym zum Leben.
Ab Seite 30

„ Unser Titelthema: Wie altert das Immunsystem?

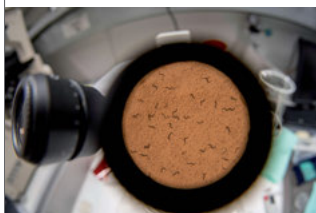
Man wird ja nicht jünger. Und natürlich altert auch das Immunsystem mit den Jahren mit. Aber wird es dadurch auch weniger funktionstüchtig? Darüber sind sich die Experten alles andere als einig. Ab **Seite 14**

WIRTSCHAFT



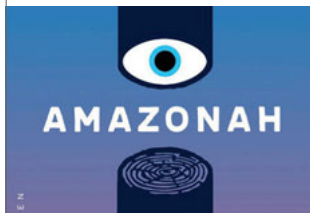
- 36 Biobiz-News
- 38 Lungenkrebs-Medikament Amivantamab: Im Zulassungswirrwarr zerrieben
- 42 Firmenporträt Solaga (Berlin): Lebende Algen-Bilder für besseres Raumklima
- 44 Produktübersicht: Wasserbäder
- 51 Neue Produkte

METHODEN



- 52 **Methoden-Special: Expansionsmikroskopie**
- 56 Neulich an der Bench: Optogenetische Voltage Clamp
- 58 Tipps und Tricks: DNA-Origami aussalzen mit Ammoniumsulfat

BUCH ET AL.



- 60 Dystopie im Schwabenlände – *Amazonah* von Lou Bihl
- 61 Gründlich aufgearbeitet – *Panta Rhei. Eine Reise auf dem Fluss der Evolution* von Rouven Metternich

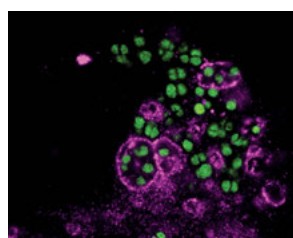
SONSTIGES



- 25 Impressum
- 35 Preisrätsel: Der Falschvorbereitete
- 74 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 66 Kongresse
- 69 Fortbildungen
- 72 Stellenmarkt



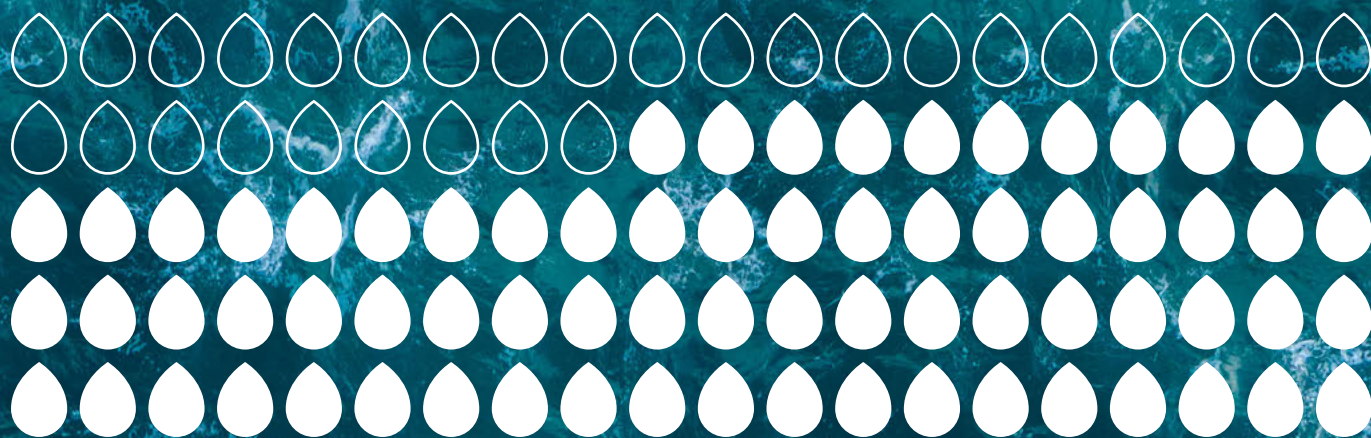
Statt sündhaft teure hochauflösende Mikroskope anzuschaffen, um die Beugungsgrenze zu umgehen, vergrößert man bei der Expansionsmikroskopie einfach die Probe. Die geringeren Kosten sind aber nicht der einzige Grund, warum die ExM immer mehr Anhänger findet. Ab Seite 52

 laborjournal@mstdn.science
 @Lab_Journal
 www.facebook.de/laborjournal
www.laborjournal.de

LUFT

WASSER

BODEN



71%



sind es wert, analysiert zu werden:

GC

LC

HPLC

IC

MS

UV/VIS

AAS

Umweltanalytik

by Carl ROTH



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



Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.de





Kannst du mir ein paar Sachen mitbestellen?

Klar, schieß los!



Also ... EINKAUFLISTE

- Citronensäure
- Soda
- Wischtücher
- Reinigungsschwämme
- Spülbürsten
- Reinigungsmittel
- Handschuhe
- Desinfektionstücher



Du willst doch nicht etwa putzen?

Doch, weil dann auch deine Augen leuchten.



Noch mehr glänzende Lösungen finden Sie auf carlroth.com



Cervix-Huhn

Da schreitet und scharrt doch glatt ein Huhn durch ... ja, wo durch eigentlich? Was Juliana DeLuca an der Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore unter dem Mikroskop hatte, war tatsächlich eine nach George Nicolas Papanicolaou gefärbte Abstrichprobe eines Gebärmutterhalses (Cervix) – das Ergebnis eines Dünnschicht-zytologischen Pap-Tests also.

Forscher Ernst

von Rafael Florés

HINTER DEN KULISSEN DER FORSCHUNG

DU CHECKST
ROUTINEMÄßIG
DEINE RESUL-
TATE ...

... DU BE-
MERKST
ETWAS EIGEN-
ARTIGES ...

... UND NACH
SORGFÄL-
TIGER VALI-
DIERUNG ...

... SIEHT ES
NACH EINER
UNERWARTETEN ENTDE-
CKUNG AUS ...

... ALS DU
NOCHMAL
ÜBER DAS
EXPERIMENT
NACHDENKST ...

... MERKST
DU, DASS DU
WAS ZIEMLICH
VERSEMMELT
HAST ...

... UND FÄNGST
WIEDER AN,
RESULTATE ZU
CHECKEN ...





GILEAD FÖRDERPROGRAMM 2023

Forschungsförderung: jetzt Antrag einreichen

Durch Förderung innovativer, translationaler Grundlagenforschung möchte Gilead die Situation von Menschen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen verbessern. Deswegen unterstützt Gilead auch in diesem Jahr im Rahmen des Förderprogrammes Wissenschafts- und Communityprojekte, wobei die Höhe von Einzelanträgen im Bereich von rund 20.000 – 80.000 € liegt. Anfragen zur Teilfinanzierung eines Projekts sind auch willkommen. Die Auswahl der Projekte erfolgt durch unabhängige Expert:innenbeiräte.

Im Jahr 2023 fördert Gilead innovative Projekte in den folgenden fünf Bereichen:

Virologie (HIV/AIDS, Virushepatitis, COVID-19)

- Epidemiologie und Infektionsgeschehen von COVID-19
- Pathomechanismen
- Versorgungsforschung

Invasive Mykosen

- Pathomechanismen
- Frühe Diagnose und früher Behandlungsbeginn
- Verlauf nach Immunlage der Patient:innen

Hämatonkologie

- Immunologie (Lymphozyten, myeloische Zellen)
- Zelluläre Therapien (CAR und TCR)

Mammakarzinom

- Tumorbilogie
- Prognostische und prädiktive Biomarker
- Versorgungsforschung

Community (HIV/AIDS, Virushepatitis)

- Prävention & Aufklärung
- Versorgung
- Antidiskriminierungsarbeit

Haben auch Sie ein passendes Projekt?

Eine Antragsstellung ist möglich unter:
www.gilead-grants.de/bewerbung



Ablauf:

Antragsphase: 01. März – 26. April 2023

Bewertungsphase: Mai – Juni 2023

Information über die Entscheidungen:
Juli – August 2023

Vertragsphase: Juli – Oktober 2023

**Veranstaltung Bekanntgabe der
geförderten Projekte:** Q4 2023

Menschen, Innovationen, Forschung

Gilead Sciences ist ein forschendes biopharmazeutisches Unternehmen, das innovative Arzneimittel in Bereichen mit besonders großem medizinischen Bedarf entwickelt und vertreibt.

Inkubiert

Als ich in meiner Diplomarbeit steckte, legte mir mein Chef plötzlich den Entwurf für einen Förderantrag vor. „Baut auf deinen Ergebnissen auf“, grinste er mich an. „Also schau doch bitte mal sorgfältig drüber. Und spar' nicht mit Kritik.“

Das war Ende der Achtzigerjahre, und die Details habe ich längst vergessen. Allerdings erinnere ich mich noch gut an meine Überraschung, als ich zu den abschließenden Sätzen eines bestimmten Kapitels kam. Sinngemäß stand da damals:

„Die Entschlüsselung der Mechanismen der Photomorphogenese ist maßgeblich für das generelle Verständnis des Pflanzenwachstums. Dies wiederum ist ein zentrales Anliegen in der Landwirtschaft, insbesondere hinsichtlich ihres Ziels der aktiven und gezielten Ertragssteigerung. Das beantragte Projekt ist demnach geeignet, mit den zu erwartenden Ergebnissen hierzu einen grundlegenden Beitrag zu leisten.“

Wow! Dabei ging es in meiner Diplomarbeit doch „nur“ um die biochemischen Mechanismen der Lichtperzeption beim pflanzlichen Phototropismus.

Ich sprach meinen Chef darauf an. Seine Antwort: „Ach ja, das übliche Antrags-Geklapper halt. Nimm das nicht ernst, das macht jeder so. Das steht nur drin, um die Fördergeber und deren Verwalter zu beruhigen, dass mit den ihnen anvertrauten Steuergeldern auch was ‚Nützliches‘ angepeilt wird. Im Feld selbst weiß natürlich jeder, dass das reines Geklapper für die ist. Und die Gutachter wissen das auch. Mach' dir also keine Gedanken, dass der Antrag deswegen als ‚überambitioniert‘ abgelehnt werden könnte. Das passiert nicht.“ Und wieder grinste er mich verschwörerisch an.

Wie gesagt, das ist fast 35 Jahre her. Inzwischen ist das harmlose Geklapper jedoch aus der Forscherblase ausgebrochen – und taucht insbesondere in Pressemitteilungen auf, von wo aus es sich dummerweise nochmals möglichst weit nach außen weiterverbreiten soll. Mannigfach werden darin pure Forschungsergebnisse als Meilensteine auf dem Weg zur Bewältigung multipler Krankheiten und Krisen angepriesen. Doch schaut man in die betreffenden Paper, steht das so gar nicht drin.

Reines Geklapper eben. Nur dass inzwischen viele Leute es hören, die es tatsächlich ernst nehmen. Und ein sehr falsches Bild von Wissenschaft und Forschung bekommen. Ralf Neumann

Fokussiert

Wissenschaftskommunikation in der Pandemie

Plötzlich Politikberater

In der Corona-Pandemie mussten Politiker plötzlich Entscheidungen treffen, die die Gesundheit von Millionen von Menschen betrafen. Diese Entscheidungen basierten auf wissenschaftlichen Fakten, die sie nicht im Detail verstehen konnten und die sich darüber hinaus schnell veränderten. In einem solchen Fall ist es sinnvoll, jemanden zu fragen, der sich auskennt: Virologen und Epidemiologinnen.

„Direkt zu Beginn der Pandemie 2020 haben wir beschlossen, den laufenden Corona-Diskurs [...] ‚live‘ zu untersuchen, wie die Wissenschaftskommunikation einer Fach-

den, aber überwindbaren Nichtwissen“, das ein Kennzeichen von Forschung ist, umgegangen. Von den Akteuren, die das nicht gewohnt waren – also Politikern und Medienvertreterinnen – wurde das allerdings nicht positiv ausgelegt. Im Gegenteil: Die Politik habe Unsicherheiten ausgenutzt, um Verantwortung abzugeben beziehungsweise fehlende politische Maßnahmen zu rechtfertigen, wird Projektmitarbeiterin Sina Lautenschläger in einer Pressemitteilung zitiert. „Auch in der medialen Berichterstattung wurde diese transparente Kommunikation des Nichtwissens und eines bis da-

to unvollständigen Wissensstandes genutzt, um die Glaubwürdigkeit und den Nutzen von wissenschaftlicher Forschung in Frage zu stellen.“

Nicht überraschend frustrierte das die Wissenschaftler. Während sie anfangs weitgehend Fakten dargelegt hätten, seien sie später dazu übergegangen, die Medienlogik zu bemängeln, die „die virologisch-epide-

Fotos: NDR



Unfreiwillige Probanden im Polit- und Medienschungel (v. l. n. r.): Melanie Brinkmann, Christian Drosten, Viola Priesemann et al.

wissenschaft, die öffentliche Aufmerksamkeit nicht gewohnt ist, im Kontext prekärer politischer Entscheidungsprozesse funktioniert“, erklärt Kersten Sven Roth, der an der Uni Magdeburg die Arbeitsstelle für linguistische Gesellschaftsforschung leitet. „Die Annahme war, dass sich hier ‚unter dem Brennglas‘ beobachten lässt, was auch für andere politisierte Wissenschaftsdiskurse (Gentechnik, Klimawandel usw.) gilt“, so der Linguist.

Gemeinsam mit Magdeburger und Darmstädter Kollegen untersuchte Roth das Spannungsverhältnis zwischen Wissenschaft, Politik und Massenmedien: von November 2020 bis Frühjahr 2023 – der Hochzeit der Corona-Pandemie. Neben Zeitungsartikeln, Pressekonferenzen und Interviews waren für die Studie vor allem Talkshows ergiebig, weil hier Politik, Wissenschaft und Medien direkt aufeinandertrafen.

Während Politikerinnen und Pressevertreter den Umgang miteinander gewohnt waren, waren die Forscher medial weitgehend unerfahren. So konnten die Linguisten beobachten, ob und wie die Politik die Wissenschaft vereinnahmte. Die unfreiwilligen Probanden seien anfangs sehr offen mit dem „bestehen-

miologische Komplexität nicht nur drastisch reduziert darstellte, sondern auch Machtkämpfe zwischen den einzelnen Forschenden konstruierte und in den Vordergrund stellte.“ Ein wesentlicher Grund für die Irritationen sei, dass der „in der Wissenschaft geforderte, transparente Umgang mit Nichtwissen für Politikerinnen und Politiker ungewohnt und schwer auszuhalten sei“, fasst Roth zusammen. Die Politik wolle klare Antworten, die die Wissenschaft nicht geben könne.

In Kürze wollen die Linguisten einige kurzgefasste Hinweise für die Praxis von Wissenschaftskommunikation im politischen Kontext veröffentlichen, die auf ihren Beobachtungen beruhen. Den Corona-Experten bescheinigen sie übrigens eine eigentlich sehr gute Leistung: Sie hätten „während der Corona-Pandemie in den Massenmedien mehrheitlich sachlich und evidenzorientiert kommuniziert, auf Dramatisierung weitgehend verzichtet und auf bestehende Wissenslücken deutlich hingewiesen.“ Den Fallstricken medialer und politischer Logik konnten sie allerdings auch damit nicht immer entgehen.

Larissa Tetsch

Kennen Sie schon unsere **Dossiers?**

www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php

- Specials
- Hintergrund
- Dossiers**
- Rankings
- Stichwort des Monats
- Wirkstoff des Monats
- Journalclub
- Karriere
- Biobiz
- Online Artikel

Dossiers



Tierversuche, Grüne Gentechnik, natürlich Corona... Diese und andere Themen brennen schon länger – und werden auch noch länger heiß bleiben. Daher haben wir unsere Artikel zu diesen „Dauerbrennern“ auf unserer Website in Themen-Dossiers zusammengestellt. (www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php) Wenn Sie auf ein Thema Ihrer Wahl klicken – dann erscheinen auf der Folgeseite die Artikel, die Laborjournal dazu bislang veröffentlicht hat. Weitere Dossiers werden dazukommen. Und thematisch passende Artikel, die wir erst in Zukunft bringen, werden in die entsprechenden Dossiers integriert.



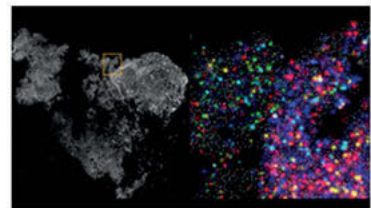
Unsere Corona-Gespräche

Was Experten aus der Wissenschaft zu Forschung und Maßnahmen rund um Corona zu sagen haben ... [mehr](#)



Mikrobiom

Die Anzahl der Publikationen mit Stichwort "Mikrobiom" ist zuletzt explodiert. Tatsächlich kam viel Interessantes heraus, jedoch erwiesen sich auch ... [mehr](#)



Transkriptom-Analyse

Die Sequenzierung von Transkriptomen ist inzwischen Routine. Viel kniffliger ist es, die einzelnen Transkripte in Zellen und Geweben exakt zu lokalisieren. ... [mehr](#)



Tierversuche

Von Regularien erstickt und Tierversuchsgegnern bedrängt, erklärt die Forschung geduldig, wo Tierversuche notwendig sind – und wie sie ... [mehr](#)



Replikationskrise

Erschreckend viele Resultate biomedizinischer Studien können nicht reproduziert werden. Wie kommen wir aus dieser Replikationskrise ... [mehr](#)



Grüne Gentechnik

Wer in der Pflanzenforschung arbeitet, zweifelt bisweilen angesichts der Art und Weise, wie Politik und Gesellschaft mit gentechnisch veränderten Pflanzen ... [mehr](#)

[Newsletter abonnieren](#)

[Impressum](#) | [Datenschutz](#) | [Haftungsausschluß](#)

Geld kompakt

» Mit dem **Hertie Institute for Artificial Intelligence in Brain Health (Hertie AI)** wurde an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen das bundesweit erste Institut gegründet, das Prävention und frühe Diagnose von Erkrankungen des Nervensystems mithilfe von Methoden der künstlichen Intelligenz erforscht. Dessen Stoßrichtung ist, die neuesten Erkenntnisse in maschinellem Lernen und künstlicher Intelligenz zur Auswertung komplexer Datensätze aus Grundlagenforschung und Klinikalltag zu nutzen – mit dem konkreten Ziel, Erkrankungen des Nervensystems früher zu erkennen, deren Verläufe besser vorherzusagen und Therapien zielgerichteter einzusetzen. Die Hertie-Stiftung finanziert das Projekt für zunächst fünf Jahre mit 10 Millionen Euro.

» Mit fast 13 Millionen Euro fördert das Bundeswirtschaftsministerium ein **Verbundprojekt zur Erforschung und Herstellung von Speziallipiden für RNA-Medikamente**. Partner in dem Verbund sind die Universitäten Jena, Würzburg und Dortmund, das Start-up-Unternehmen NGP Polymers in Jena sowie die Firmen Bayer, Evonik und ISAR Bioscience. Deren konkretes Ziel sind **Solid-Lipid-Nanopartikel** samt polymerer Hilfsstoffe als stabile Verpackungen von RNA-Medikamenten. Diese sollen die RNA-Moleküle zu ihrem jeweiligen Zielort bringen und sie dort nach zellulärer Aufnahme gewebespezifisch freisetzen. Und idealerweise können sie auch nach RNA-„Auslieferung“ wieder zügig und vollständig abgebaut oder ausgeschieden werden.

Frisch gepreist

» Die genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen der **Neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL)**, umgangssprachlich oft als „Kinderdemenz“ zusammengefasst, stehen im Zentrum der NCL-Stiftung. Seit 2008 vergibt diese unter anderem jährlich den mit 50.000 Euro dotierten **NCL-Forschungspreis**. In diesem Jahr geht die Auszeichnung an **Alessandro Ori** und **Julia C. Heiby** vom Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut in Jena.



Alessandro Ori und Julia C. Heiby
Foto: NCL-Stiftung

Konzeptionell würdigt der Preis weniger Erkenntnisse aus der Vergangenheit, sondern zeichnet vielmehr ein besonders erfolgsverprechendes Projekt aus. Ziel der nunmehr geförderten Forschungsarbeiten von Ori und Heiby ist es, ein geeignetes *In-vitro*-Modell für die krankhaften Veränderungen in den Lysosomen der Hirnzellen zu entwickeln, die der juvenile NCL-Typ CLN3 verursacht – und die letztlich zum Absterben der Nervenzellen führen.

Mithilfe des Preisgeldes wird in der Jenaer Arbeitsgruppe von Alessandro Ori die Postdoktorandenstelle für Julia Heiby zur Durchführung der Projektarbeiten eingerichtet.

» Den **Forschungspreis der Peter und Traudl Engelhorn Stiftung** erhielt in diesem Jahr **Débora B. Trentini Schmidt**, Gruppenleiterin am Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC) der Universität Köln. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert.

Mit ihrem Team untersucht Débora B. Trentini Schmidt, wie menschliche Zellen mit Fehlern bei der Proteinproduktion umgehen. Obwohl diese über umfangreiche Mechanismen zur Reparatur von Proteinen verfügen, müssen sie dennoch manchmal problematische Proteine aussortieren, bevor deren Synthese am Ribosom abgeschlossen ist. Welche physiologischen Ursachen die Zelle veranlassen, diesen Ribosomen-assoziierten Proteinabbau einzuleiten und wie dabei dennoch die Proteom-Homöostase gewahrt bleibt – das gehört zu den Kerninteressen von Trentini Schmidt *et al.*

» Diesjährige Preisträgerin des **Richard-Willstätter-Preises für Chemische Biologie** ist **Annette G. Beck-Sickinger**, Professorin für Biochemie und Bioorganische Chemie an der Universität Leipzig. Das Preisgeld beträgt 6.000 Euro.

Im Zentrum der Forschung von Beck-Sickinger und ihrer Gruppe stehen Peptid-Protein-Interaktionen. So entschlüsselte sie etwa die Wechselwirkungen und Wirkmechanismen mehrerer Peptid- oder Protein-Liganden mit ihren G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Darüber hinaus modifiziert die Biochemikerin Proteine gezielt chemisch, um deren Funktionen zu charakterisieren und zu optimieren. Ein besonderer Fokus liegt hierbei auf der selektiven Immobilisierung von Proteinen an Oberflächen inklusive der Entwicklung neuartiger Biomaterialien durch funktionelle Protein-Beschichtungen.





**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

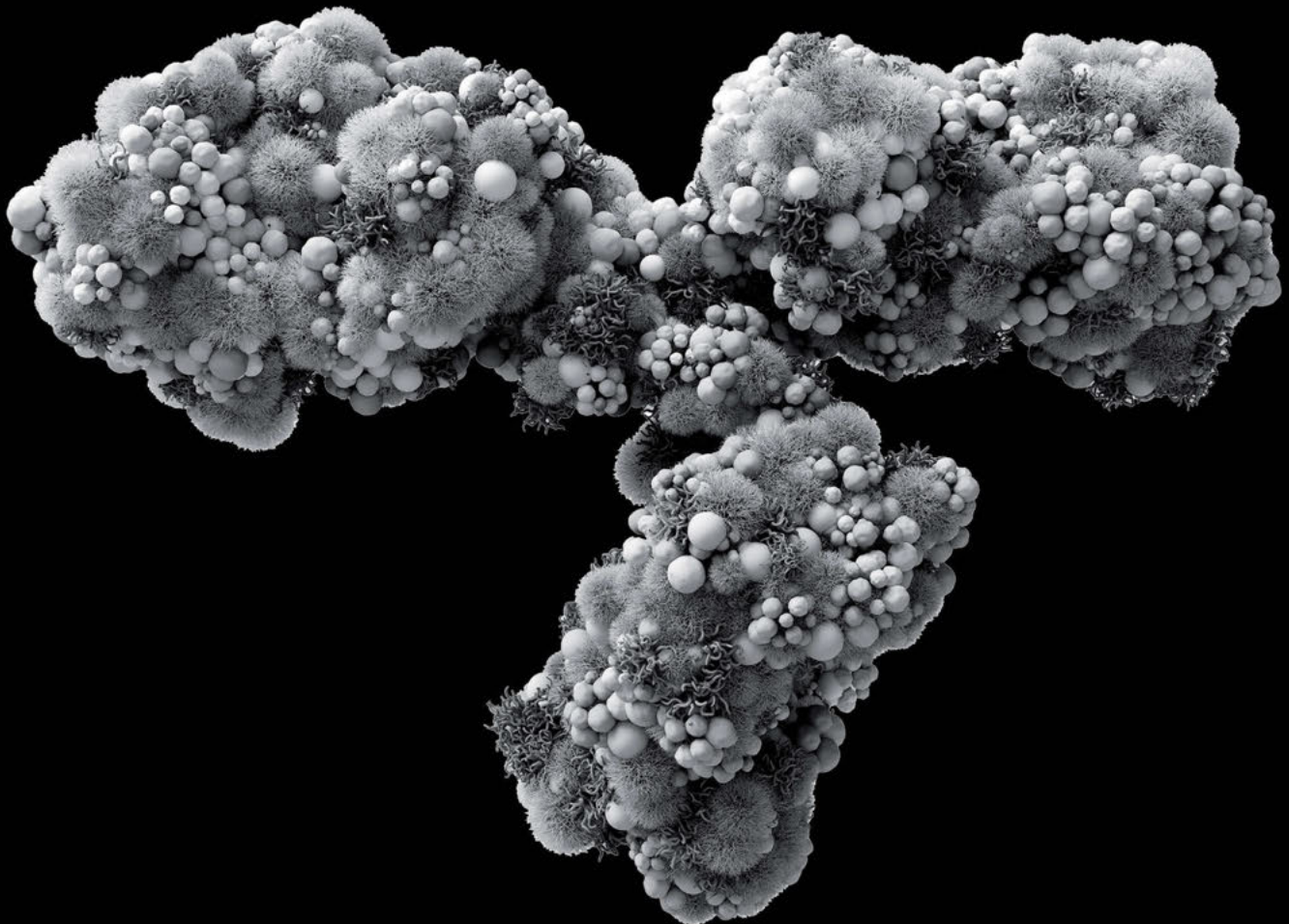
©2023 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.

**BMG LABTECH**
The Microplate Reader Company



Wie altert das Immunsystem?

*Man wird ja nicht jünger. Auch das Immunsystem altert mit den Jahren.
Aber wird es dadurch auch weniger funktionstüchtig? Darüber sind sich die Experten nicht einig.*



Im Januar sagte Deutschlands Gesundheitsminister Karl Lauterbach, COVID-19-Infektionen würden das Immunsystem altern lassen. In der *Laborjournal*-Redaktion sind wir ratlos: Warum sollte das Immunsystem durch eine Infektion altern? Wie altert eigentlich ein Immunsystem? Woran macht man das Alter des Immunsystems fest? Die Redakteure zucken mit den Schultern. „Keine Ahnung“.

Damit begann eine Recherche, die so viele – teilweise widersprüchliche – Details liefert, dass wir sie hier gar nicht vollständig darstellen können. Versuchen wir uns daher an einer Kurzfassung.

Gerontologe Roy Walford formulierte 1969 die „Immunologische Theorie des Alterns“ (*Immunol Rev* 2: 171). Er nahm an, Altern mit all seinen unangenehmen Eigenschaften sei das Resultat fehlerhafter Immunprozesse. Diese Theorie gilt seit Langem als veraltet, in ihrer Ausschließlichkeit stimmt man ihr nicht mehr zu. Allerdings erlebt sie, ausgelöst durch Daten von COVID-19-Patienten, gerade eine Art Renaissance. Die Arbeitsgruppe von Jean-Laurent Casanova an der Rockefeller-Universität entdeckte nämlich bei lebensbedrohlich Erkrankten schon in der frühen Phase der Pandemie Autoantikörper gegen Interferone (IFN) und ihre Rezeptoren, die die virale Abwehr blockieren können. Weitere Studien bestätigten diesen Befund: bei 24 Prozent kritisch Kranker fand man mäßig hohe bis sehr hohe Autoantikörper-Titer. Bei asymptomatisch Infizierten konnte man sie nicht nachweisen. Besonders häufig waren IFN-Antikörper bei Menschen über achtzig Jahre, nämlich bei 18 Prozent der Verstorbenen und 20 Prozent der kritisch Kranken. IFN-Autoantikörper sind bei Älteren nicht selten. In der Kohorte Gesunder hatten ein Prozent der unter Siebzigjährigen, aber sechs Prozent der über Achtzigjährigen IFN-Autoantikörper (*Sci Immunol* 6(62): eabl4340). „Es ist also tatsächlich so, dass im Verlauf des Lebens durch Autoimmunität gegen Cytokine die Immunkompetenz geschwächt werden kann; nicht immer, aber im Einzelfall“, sagt der Immunologe Andreas Radbruch, wissenschaftlicher Direktor des Leibniz-Instituts Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) in Berlin.

Zu wenige? Zu langsam?

Von vielen Forschungstreibenden wird die Immunseneszenz – also die Alterung des Immunsystems – heute als zunehmender Verlust der Funktion der Abwehrkraft beschrieben. So ziemlich jeder Review zum Thema beginnt mit Sätzen wie diesem: Das Altern führt zu einer allmählichen Abnahme der Funktion des Immunsystems, was zu einer zunehmenden Inzidenz von Krankheiten wie Krebs und Infektionen führt. Diese Schlussfolgerung basiert

auf verschiedenen korrelativen Beobachtungen: Alte Menschen erleiden häufiger als junge aufflammende Infektionen mit persistierenden Viren (zum Beispiel Herpesviren) und erkranken schwerer an akuten Infektionen (zum Beispiel Influenza und Pneumokokken). Auf Impfungen sprechen Ältere weniger gut an. Außerdem leiden Senioren häufiger an Autoimmunerkrankungen.

Aber warum ist das so? Funktionieren die vorhandenen Immunzellen nicht mehr? Oder sind es zu wenige? Oder sind sie nur zu langsam? Oder hat die erhöhte Mortalität mit dem Alter des Immunsystems gar nichts zu tun, sondern hängt von ganz anderen Faktoren ab?

Seit der Begriff Immunseneszenz in der Welt ist, vergleicht man immunologische Parameter junger und alter Labortiere und Menschen oder auch die Immunzellen in der Milz von Mäusen mit denen im Blut von Menschen. Die Resultate sind nicht immer eindeutig, die Interpretationen daher schwierig. „Es gibt sehr große individuelle Unterschiede, aber grundsätzlich ist das Immunsystem eines Siebzighjährigen nicht so fit wie das eines Dreißighjährigen“, sagt Albert Osterhaus, Direktor des Research Center for Emerging Infections & Zoonoses (RIZ) der Tierärztlichen Hochschule in Hannover. Nachzulesen sei das beispielsweise im Artikel „Aging and Options to Halt Declining Immunity to Virus Infections“ (*Front Immunol* 12: 681449). Dieser Aussage schließen sich, wie wir bei der weiteren Recherche feststellen, nicht alle Immunologen an.

Schrumpfen ab der Pubertät

Fakt ist: Man findet auch bei Lymphozyten einige der für die Zellalterung typischen Anzeichen. Beispielsweise steigt die Aktivität der lysosomalen sauren Beta-Galactosidase. Das ist ein wichtiges Kriterium des Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyps (SASP), der durch eine übermäßige Synthese inflammatorisch wirksamer Moleküle gekennzeichnet ist. Anzeichen von SASP fand man etwa bei alternden Makrophagen, die zum angeborenen Immunsystem gehören. Dennoch können diese Zellen weiterhin prima proliferieren. Das widerspricht einem Kernelement der Definition der seneszenten Zelle, wonach diese sich nämlich nicht mehr (so gut) teilen kann. Ist SASP also kein Kriterium für das Alter von Makrophagen? Man weiß es nicht.

Unbestritten ist außerdem, dass beim Menschen mit zunehmenden Lebensjahren die Zahl der naiven T-Zellen sinkt. Das ist auch nicht erstaunlich, denn schon ab der Pubertät schrumpft der Thymus. In diesem Organ reifen die aus dem Knochenmark stammenden Vorläufer-T-Zellen heran und bilden ein gigantisches Reservoir an T-Zellen mit jeweils

einem durch zufällige Rekombination entstandenen Antigen-Rezeptor. Schätzungsweise 98 Prozent davon werden als autoreaktiv wieder aussortiert, der kleine Rest CD4- und CD8-positiver T-Zellen, die man nun als naive Zellen bezeichnet, verlässt das Organ und wandert zwischen Blut und lymphatischen Organen hin und her.

CD4-positive T-Zellen sind Helferzellen, die für die Aktivierung von B-Lymphozyten zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen und B-Gedächtniszellen nötig sind. CD8-positiv T-Zellen sind cytotoxische Zellen, also Killerzellen. Auch B-Zellen beginnen ihre Entwicklung im Knochenmark, reifen dort und zirkulieren dann im Blut oder halten sich in Organen auf. Erkennen sie ein passendes Antigen, proliferieren sie und übernehmen ihre spezifischen Aufgaben. Die meisten dieser Effektorzellen sterben nach Abklingen einer akuten Infektion, aber verschiedene Typen Gedächtniszellen verbleiben, um bei erneuter Infektion wieder zu proliferieren.

Blut ist nicht alles

Und diese Zellen können extrem langlebig sein. Beispielsweise fanden Forschungsteams des DRFZ und der Charité im Knochenmark einer Patientengruppe von durchschnittlich 64 Jahren uneingeschränkt reaktive und funktionale Gedächtnis-T-Zellen vom Typ CD4⁺ gegen Masern-, Röteln- und Mumps-Viren. Diese Zellen sind wohl über fünfzig Jahre alt, denn sie entstanden nach Impfungen oder Infektionen im Kinder- oder Jugendalter der Patienten (*PNAS* 111: 9229-34).

Masern-spezifische T-Zellen waren übrigens bei einigen Probanden nur im Knochenmark zu finden und nicht im Blut. Das ist insofern relevant, weil viele immunologische Studien an Menschen nur mit deren Blut und nicht mit Zellen aus dem Knochenmark gemacht werden – also dem Ort, an dem die Gedächtniszellen lebenslang persistieren können, selbst wenn sie aus dem Blut verschwunden sind. „Das muss man berücksichtigen, wenn man Rückschlüsse aus einer Blutanalyse zieht“, sagt Radbruch. „Und dieser Befund bedeutet, dass man eine fulminante Immunantwort auch dann noch auslösen kann, wenn im Blut gar keine Gedächtniszellen sind und der Kontakt mit dem Antigen Jahrzehnte her ist.“

Ebenfalls unumstritten ist, dass mit dem Alter die Anzahl sehr weit differenzierter CD8-positiver T-Zellen steigt. Diese Zellen sind das Resultat persistierender Infektionen, verursacht vor allem durch das Cytomegalievirus (CMV) und andere Herpesviren. Einige dieser Zellen – oder auch viele – mögen alt und schwach sein. Aber ist dieses Phänomen ursächlich verantwortlich für weniger effizient



Insbesondere die COVID-19-Verläufe von älteren Menschen haben die Diskussion neu entfacht, wie das Immunsystem altert – wenn überhaupt! Von einem einhelligen Bild sind die Experten jedenfalls weit entfernt.

Foto: AdobeStock / simona

ente Antworten auf Infektionen? Das weiß man nicht.

Ist es für den Ausgang einer Infektion denn überhaupt wichtig, wie viele aktivierbare B- und T-Zellen im Organismus vorhanden sind, ob nun im Blut oder anderswo? Das untersuchten William Paul, einer der Entdecker von Interleukin-4, und sein Team am National Institute of Allergy and Infectious Diseases in Bethesda (USA). Sie spritzten Mäusen um mehrere Zehnerpotenzen unterschiedliche Mengen an Antigen-spezifischen CD4-positiven T-Zellen (3 bis 30.000) und immunisierten sie anschließend (*PNAS* 108: 3312-7). Erstaunlicherweise war dabei *mehr* nicht gleich *besser*, sondern die Immunantwort war umgekehrt proportional zur Zahl der infundierten Zellen. Radbruch zieht daraus den Schluss: „Ein Vergleich der Zahl der T-Lymphozyten im Blut ist demnach keine sichere Basis für eine Aussage über deren Leistungsfähigkeit und die Effektivität der Immunantwort.“

Eine Art Rückkopplung?

Andere Immunologen sind anderer Meinung. Osterhaus und sein Kollege Guus Rimmelzwaan beispielsweise: „Eine geringere Wirksamkeit der T-Zellen bei Älteren korreliert mit der sinkenden Effektivität von Impfungen“, argumentiert Osterhaus. Zwar gäbe es „enorme individuelle Unterschiede“, doch hält er insbesondere den Schwund an naiven T-Zellen für eine wesentliche Eigenschaft des alternden Immunsystems – und somit mitverantwortlich dafür, dass zumindest sich schnell verändernde

de Viren wie Influenzaviren und SARS-Coronaviren bei Älteren schwerere Symptome auslösen und die Immunantwort nach Impfung geringer ist. „Andererseits sind ältere Menschen möglicherweise auch besser vor bestimmten neu auftretenden Virusinfektionen geschützt, da sie sich im Gegensatz zu jungen Menschen in früheren Jahren mit verwandten Viren infiziert haben. Dies betrifft hauptsächlich bestimmte T-Zellen, die konservierte Epitope erkennen, die auf den alten und neuen Viren vorkommen.“ Eine solche Schutzwirkung zeigte sich bei jüngeren Menschen während der H1N1-Grippepandemie 2009 in Großbritannien: Personen mit kreuzreaktiven T-Zellen wurden während einer Grippeinfektion nicht fieberig, während alle anderen ohne solche Zellen Fieber bekamen. Drei Personen mit besonders hohem Titer an kreuzreaktiven T-Zellen blieben völlig asymptomatisch (*Nat Med* 19: 1305-13).

Und um uns alle noch mehr zu verwirren, schauen wir uns das Argument der mit dem Alter sinkenden Impfeffektivität an. Die neuesten Daten stammen aus Studien zu mRNA-Impfungen gegen SARS-CoV-2. Jüngere bilden tatsächlich schneller und mehr Antikörper sowie T-Zellen nach einer und zwei Impfungen als ältere Menschen, die eine stärkere Stimulation benötigen (*Nature* 613: 735-42; *Nat Microbiol* 7: 195-9). Aber auch vor einer Impfung vorhandene kreuzreaktive Antikörper haben diesen Effekt (*Immunity* 55: 1924-39). Haben wir es hier mit einer Art Rückkopplung des immunologischen Gedächtnisses zu tun? Haben Ältere also sozusagen „Pech“, be-

reits (kreuz-)reaktive Antikörper zu besitzen? Das bedarf weiterer Untersuchungen.

Ist es eigentlich wichtig für den Verlauf einer Infektion, wie schnell und intensiv eine Immunreaktion auf eine Impfung erfolgt? Anscheinend nicht wirklich – zumindest im Fall von COVID-19. Obwohl die Bewohner einer Einrichtung für betreutes Wohnen nur zweifach geimpft waren und somit eine noch viel geringere B-Zell-Antwort hatten als jüngere Menschen, schützte sie dies vor schweren Symptomen bei einem Corona-Ausbruch zwei Wochen nach der Impfung (*Emerg Infect Dis* 27: 2174-8).

Ist Verjüngung möglich?

„Der menschliche Immunseneszenz-Phänotyp – existiert er?“ Diese provokante Frage stammt nicht von uns, sondern sie ist der Titel eines Reviews von Graham Pawelec, Immunologe an der Universität Tübingen (*Semin Immunopathol* 42: 537-44). Auf der Suche nach einer Antwort durchforstete er die wenigen existierenden Langzeit-Beobachtungsstudien zum Thema. Seine Interpretation der nicht durchgehend konsistenten Resultate fasst er auf Nachfrage in einer E-Mail so zusammen: „Mein Punkt ist, dass diese Unterschiede zwischen Jung und Alt meist das Ergebnis der normalen adaptiven (Gedächtnis-)Funktion der antigenspezifischen Immunität sind. Um einen Immunseneszenz-Phänotyp zu definieren, müsste man nachweisen, dass der jeweils gewählte Phänotyp altersassoziierte Pathologien vorhersagt.“

Beispielhaft dafür sind Studien aus Schweden und Belgien. In Schweden identifizierte man ein Biomarker-Set, das bei über 85-Jährigen anzeigt, ob die betreffenden Personen innerhalb der nächsten zwei, vier oder sechs Jahre sterben werden. Dieselben Marker erwiesen sich bei Menschen in Belgien, die zwanzig Jahre später untersucht wurden, in dieser Hinsicht als nutzlos. Pawelec: „Es ist also durchaus möglich, dass verschiedene Populationen unterschiedliche Immunsenesenz-Phänotypen aufweisen – aber in den meisten Fällen wissen wir das nicht, weil keine Daten vorliegen. Sich lediglich die Unterschiede zwischen Jung und Alt anzuschauen, ohne die gesundheitlichen Auswirkungen zu kennen, führt in die Irre.“

Kann man eigentlich irgendwas tun, um ein altes Immunsystem zu verjüngen? Möglicherweise. Der alternde Organismus weist Zeichen von Inflammaging auf. Darunter versteht man chronische, aber nicht sehr stark ausgeprägte Entzündungsprozesse, die auch Immunzellen betreffen und womöglich die Abwehrfunktion behindern. In Tierstudien konnte man jedenfalls zeigen, dass sich die

Immunfunktion wieder verbessert und die Mortalität sinkt, wenn man die Anzahl von Zellen mit dem SASP-Phänotyp reduziert. Daher prüft man nun, ob Substanzen, die gezielt seneszente Zellen in die Apoptose treiben, sich positiv bei der Bekämpfung von Infektionen auswirken.

Noch im Laborstadium

Zu solchen Senolytika gehören die Flavonoide Quercetin und Fisetin, aber auch die in der Krebsmedizin verwendeten Wirkstoffe Dasatinib und Navitoflax (siehe dazu auch unser „Stichwort des Monats: Senolytika“ in Heft 4/2021 sowie auf *LJ* online). Rimmelzwaan und sein Team überprüfen im Rahmen des Projekts ISOLDA (Improved Vaccination Strategies for Older Adults), ob man mit Kinase-Inhibitoren das Immunsystem älterer Menschen stimulieren kann, indem man blockierte Signalwege wieder funktionsfähig macht. „Diese Studien sind allerdings noch im Laborstadium, wir haben noch nichts publiziert“, sagt Rimmelzwaan. Veröffentlicht wurde allerdings, dass Sestrin-Proteine bestimmte MAP-Kina-

sen binden, was die Funktion von T-Zellen beeinträchtigt. Solche Sestrin-Kinase-Komplexe kommen häufiger bei Älteren vor. Entfernt man die Sestrine, lässt sich im Tierversuch die T-Zell-Funktion wiederherstellen (*Nat Immunol* 18: 354-63).

„Obwohl noch viel Arbeit nötig ist, um die Veränderungen in der Zusammensetzung und Funktion des Immunsystems im Laufe des Lebens besser zu verstehen, ist klar, dass Alter ein wichtiger Faktor ist, der bei der Bewertung der Variation des humanen Immunsystems berücksichtigt werden muss“, schreiben Petter Brodin und Mark Davis in einem Übersichtsartikel von 2017 (*Nat Rev Immunol* 17: 21-9). „Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass selbst wenn festgestellt wird, dass bestimmte Parameter positiv oder negativ mit dem Alter korrelieren, dies nicht als Beweis für ihre Beteiligung am Alterungsprozess angesehen werden kann“.

Das fasst den Stand der Forschung wohl ganz gut zusammen. Folglich bleibt noch viel zu forschen in Sachen Immunsenesenz.

Karin Hollricher



SIE SIND DOCH KEIN ROBOTER ...

BEFREIEN SIE SICH VOM
ROUTINE-PIPETTIEREN

NEU: D-ONE
EINKANAL-PIPETTIERMODUL

INTEGRA



ASSIST PLUS automatisiert Pipetten

Automatisch durchgeführte Verdünnungsreihen, Reagenzzugaben, Probenumformatierungen, Normalisierungen und Hit-Picking sind damit für jedes Labor **erschwinglich**.



D-ONE - Einkanal-
Pipettiermodul

VIAFLO - Elektronische
Pipetten

VOYAGER - Pipetten mit
einstellbarem Spitzenabstand

www.integra-biosciences.com

Glücksfall oder Büchse der Pandora?

Ohne Zweifel krepelt ChatGPT den Wissenschaftsbetrieb um. Schon jetzt unterstützt es Forschungstreibende beim Schreiben von Peer-Review-Publikationen – doch nimmt es dabei mit der Wahrheit nicht so genau. Laborjournal fragte Computer-, Neuro- und Kommunikationswissenschaftler nach ihren Prognosen, wie ChatGPT Wissenschaft und Forschung prägen wird.

Das künstliche, neuronale Netzwerk ChatGPT der kalifornischen Non-Profit-Organisation OpenAI schreckt Forscher und Wissenschaftlerinnen weltweit auf. Über kurz oder lang wird auch Ihr Wissenschaftsalltag, liebe Leserinnen und Leser, mit ihm oder seinen Geschwistern in Berührung kommen – und ihn letztendlich auf den Kopf stellen. Warum?

Ein kurzer Blick unter die Motorhaube solcher „künstlichen Intelligenzen“ (KI) offenbart: Ihr Kern besteht aus einem speziellen Typ neuronaler Netzwerke – sogenannten Transformatoren –, deren hierarchisch gegliederte Neuronenschichten wichtige Datenmerkmale anhand eines Aufmerksamkeitsmechanismus aus Terabytes an Rohdaten extrahieren. Revolutionär daran ist, dass sie den Kontext einzelner Sinneinheiten erlernen, was ihnen scheinbar ein Verständnis natürlicher Sprache ermöglicht. Generative Pre-trained Transformer (GPT) wie ChatGPT lernen also, Sprache nicht nur Wort für Wort zu übersetzen, sondern auch zu generalisieren und damit Text zu verarbeiten und selbst zu schreiben. Wie derartige Sprachmodelle gegenwärtig auch die Strukturbioologie revolutionieren, erklärt Birte Höcker von der Uni Bayreuth im April letzten Jahres auf *Laborjournal* online (siehe „Excuse me, do you speak Protein?“).

Längst hat die Tech-Industrie natürlich das Potenzial von Sprachmodel-

len erkannt. So sollen OpenAIs Produkte bereits im Frühjahr 2023 in Microsofts Suchmaschine Bing eingebaut sein. Alphabet erweitert seine Suchmaschine Google dagegen um ein eigenes Neuronennetz namens Bard, das – im Gegensatz zu ChatGPT – auch auf aktuelle Informationen zugreift. Facebooks Mutterkonzern Meta arbeitet seinerseits an einem mit Forschungsliteratur trainierten Maschinennetzwerk namens Galactica und einem kollaborativen Schreibbot namens PEER. Die neuronale Netzwerkplattform Elicit des Non-Profit-Forschungslabors Ought verschafft Wissenschaftlern auf Nachfrage schon jetzt einen Literaturüberblick. Das Gleiche schafft BioGPT, das Microsoft auf Basis von Millionen PubMed-Abstracts der biomedizinischen Gemeinschaft zur Verfügung stellt.

Vermeintliche Expertise

Warum – abgesehen von Suchmaschinen und Literaturrecherche – tangiert Sie das aber in Ihrem Wissenschaftsalltag? Weil ChatGPTs Texte so hochwertig sind, dass wissenschaftliche Sachverständige sie nur teilweise entlarven: Mediziner der Northwestern University in Chicago ließen ChatGPT 50 biomedizinische Abstracts schreiben und diese anschließend von Plagiats- und KI-Detektionssoftware sowie von menschlichen Fachleuten validieren. Softwaretools fanden in keinem der Abstracts Plagiate. Auch der KI-Detektor identifizierte nur zwei Drittel aller Abstracts als computergeneriert. Erstaunlich war aber: Auch menschliche Gutachter demaskierten in einer Mischung echter und künstlicher Abstracts nur zwei Drittel von ChatGPTs Texten. Sie erachteten 32 Prozent aller Fake-Zusammenfassungen als wissenschaftlich authentisch (*bioRxiv*. doi.org/grmz3m). ChatGPT kann Forschungsexpertise also vortäuschen, indem es nicht nur die wissenschaftliche Diktion nachahmt,

sondern auch inhaltlich überzeugt – selbst Fachleute. Nur Gedankenspiele, meinen Sie? Ganz und gar nicht. Obwohl erst im November 2022 veröffentlicht, findet sich ChatGPT bereits als Ko-Autor seriöser PrePrints und Peer-Review-Publikationen (zum Beispiel: *medRxiv*. doi.org/jv2v; *Nurse Educ Pract*. doi.org/grqpbx; *Oncoscience*. doi.org/grjzk9). Einer der leistungsstärksten Generative Pre-trained Transformer GPT-3, auf dem auch die Chat-Anwendung ChatGPT beruht, schrieb ein Manuskript binnen zwei Stunden sogar allein (HAL Id: hal-03701250). Zwar erweitert sein Artikel den Forschungshorizont nur geringfügig, wenn überhaupt, demonstriert aber zukünftige Möglichkeiten.

Unseriösen Akteuren bieten GPTs eine Spielwiese an Gelegenheiten. Denn Personen ohne Fachkenntnis können plötzlich wissenschaftliche Manuskripte verfassen. Zwar war es Papiermühlen und Raubverlagen auch bisher möglich, Texte und Daten zu fabrizieren – doch niemals so schnell wie heute. Ein paar einfache Vorgaben reichen aus und die Unendlichkeit der Textgenerierung steht zur Verfügung. Auf der anderen Seite sind klassische Ghostwriter und Anbieter von Software zur Plagiats-erkennung wohl bald arbeitslos.

Fordern oder verbieten

Für Fachmanuskripte und Projektanträge hat das natürlich Konsequenzen: Einerseits werden Wissenschaftsverlage und Projektförderer entweder eine Offenlegung verwendeter Sprachmodelle fordern oder deren Verwendung verbieten. Andererseits werden Wissenschaftsinstitutionen alle Einreichungen in Zukunft neben menschlichen Gutachtern höchstwahrscheinlich auch von GPTs bewerten lassen. So fügte beispielsweise der Wissenschaftsverlag Springer-Nature seinen Autorenrichtlinien Ende Januar 2023 bereits zwei Paragraphen hinzu: Zum einen verbietet der Verlag Sprachmodelle als Autoren. Zum anderen müssen menschliche Autoren jedwede Verwendung von Sprachmodellen im Abschnitt Material und Methoden beschreiben oder im Abschnitt Acknowledgements do-

kumentieren. Auch *Science*-Journale und die PrePrint-Server *arXiv*, *bioRxiv* und *medRxiv* aktualisierten ihre Richtlinien bereits um entsprechende Abschnitte. Sie weisen explizit darauf hin, dass alle Autoren persönlich die Verantwortung für jegliche Manuskriptinhalte inklusive aller Fehler, irreführender Aussagen und Plagiate übernehmen – auch wenn sie von GPTs stammen. Schließlich können Sprachmodelle nicht für die wissenschaftliche Integrität eines Manuskripts haften. Sie können Nutzungsbedingungen weder zustimmen noch ablehnen und auch nicht selbst entscheiden, ob sie Ko-Autor sein wollen.

Unbegründet sind diese Vorbehalte gegenüber Sprachmodellen nicht. So erklärt Simon Eickhoff, der als Professor für Kognitive Neu-

ritiven Psychologie überprüften sie seine Fähigkeiten, Probleme zu lösen und moralisch zu urteilen. Ihr Fazit: Während das Sprachmodell rationale Entscheidungen ebenso gut trifft wie Menschen, versagt es kläglich beim kausalen Schlussfolgern und Reflektieren – eben jenen Qualitäten, die gute Wissenschaft ausmachen. Vermutlich wird erst eine „aktive Interaktion mit der Welt wesentlich dafür sein, die volle Komplexität menschlicher Kognition zu erreichen“, so die Studienautoren (*PNAS*. doi.org/grq2s5).

Entsprechend räumen auch Entwicklerfirmen wie OpenAI und Alphabet auf ihren Websites noch „plausibel klingende, aber falsche oder unsinnige Antworten“ ihrer Chat-Bots mit Warnmeldungen ein. Da ihre Maschinenprodukte einzig darauf trainiert sind, grammatikalisch korrekte Textausgaben anhand der statistischen Beziehungen zwischen Wörtern zu generieren, kennen sie die Bedeutung und den Wahrheitsgehalt ihrer Antworten schließlich nicht. Es mangelt ihnen an echtem Urteilsvermögen.

Die Entwicklerfirmen haben natürlich auch diese Problematik längst erkannt. Bereits jetzt stehen fortgeschrittene Sprachmodelle wie DeepMinds Retro, Writesonics Chatsonic und OpenAIs WebGPT in den Startlöchern, ihre Antworten über Datenbank-Recherchen zu überprüfen. DeepMind hat mit AlphaTensor sogar ein KI-System trainiert, das neuartige Algorithmen zur Lösung komplexer mathematischer Aufgaben finden soll. Für Matrixmultiplikationen war es bereits erfolgreich (*Nature*. doi.org/gqwx7g).

Mehr Fragen als Antworten

In der akademischen Kommunikation sind menschliche Anwender hingegen noch selbst in der Pflicht. Noch müssen sie künstliche Texte auf Wahrheitsgehalt, Genauigkeit, Plausibilität und Relevanz durchleuchten. Für eine fachfremde Leserschaft und bei wissenschaftlichen Aufsätzen bleibt das natürlich mühsam – vor allem wenn Texte formale Ansprüche erfüllen und von Stil und Sprache her überzeugen. Darin sieht Christophe Trefois, Leiter des Support-Teams „Verantwortungsvolle und Reproduzierbare Forschung“ am Luxembourg Centre for Systems Biomedicine der Universität Luxemburg, die eigentliche Herausforderung: „ChatGPT ist intrinsisch voreingenommen, da es nur die Vorurteile seiner Trainingsdaten widerspiegelt. Wenn es dabei so



Illustr.: DALL-E 2

rowissenschaften in Düsseldorf die Organisationsprinzipien des menschlichen Gehirns mithilfe maschineller Lernalgorithmen erforscht: „ChatGPT zeigt eine klare Tendenz zum ‚Halluzinieren‘. Es erfindet auf den ersten Blick glaubwürdige Referenzen und Zitate, stellt falsche Informationen bereit und vermischt Dinge – alles aber in gut formulierter Sprache und in einem insgesamt korrekten Kontext.“ Zusätzlich stolpert es bei Rechenaufgaben, bei arithmetischen Umrechnungen und sobald es logische Schlüsse ziehen soll.

Einen detaillierten Blick auf GPT3s Kompetenzen warfen Eric Schulz und Marcel Binz vom Tübinger MPI für biologische Kybernetik. Anhand von Experimenten aus der kog-

überzeugend und menschlich klingt, wie kann man Fehler oder Ungewissheit erkennen? Können wir einer KI jemals blind vertrauen?" Burkhard Rost, Lehrstuhlinhaber für Bioinformatik an der Technischen Universität München, gibt zu bedenken: „Natürlich lassen sich Trainingsdatensätze modifizieren. Doch wer entscheidet über diese Zensur? Wer darf den moralischen Zeigefinger erheben und festlegen, welche Vorurteile Sprachmodelle integrieren dürfen und welche nicht?“ Rosts Doktorand Konstantin Weißenow bringt es auf den Punkt: „Gegenwärtig entscheiden Tech-Unternehmen, was zensuriert wird, und geben damit gesellschaftspolitische Richtungen vor.“



Foto: FZJ

Ebenso ungeklärt sind Fragen des Datenschutzes. Welche Rechte tritt jemand, der Sprachmodelle als Forschungstool nutzt, gegenüber Entwicklerfirmen ab? Dürfen Letztere sämtliche Inhalte sichten und kommerziell verwerten? Wer beispielsweise die Website von Metas – mittlerweile deaktiviertem – Galactica besuchte, erklärte sich automatisch mit dessen Nutzungsbedingungen einverstanden – die den eigenen Arbeitgeber gegenüber Meta haftbar machten. Auch trug jeder selbst die Verantwortung dafür, nicht persönlich identifizierbar zu werden und gleichzeitig seine Urheberschaft an generierten Texten zu beanspruchen. Doch wie kann Urheberschaft gewahrt werden, ohne persönliche Daten preiszugeben?

Doppelmoral?

Kurzum: Gegenwärtig existieren mehr Fragen als Antworten. Was bedeuten diese Unsicherheiten für die Zukunft der wissenschaftlichen Landschaft? Keiner der von *Laborjournal* befragten Fachleute wagte eine detaillierte Prognose. Einzig die Chefredaktionen großer Wissenschaftsverlage sehen die Dinge klar:

Derartige „software that works in a fundamentally opaque manner“ bedrohe die „transparency and trust-worthiness that the process of generating knowledge relies on“ (*Nature*. doi.org/grpm2s). Die Herausgeber drohen Autoren und Autorinnen: „Text generated by ChatGPT (or any other AI tools) cannot be used in the work, nor can figures, images, or graphics be the products of such tools. [...] A violation of these policies will constitute scientific misconduct no different from altered images or plagiarism of existing works.“ (*Science*. doi.org/grqcf0). Deutlicher könnten Wissenschaftsverlage ihre Abneigung gegenüber ChatGPT und seinen Geschwistern nicht ausdrücken.

Dabei setzen Verlagshäuser schon längst KI-Werkzeuge ein: Sie prozessieren Manuskripte auf Online-Plattformen wie Aries Editorial Manager (Elsevier, PLOS, Springer, Taylor & Francis, Wiley) und Clarivate Analytics Scho-

gutachtung“ in LJ 6/21), doch sobald sich Autoren und Autorinnen von diesen bei der Manuskripterstellung unterstützen lassen, droht ihnen der Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens.

Konsequenzen für wen?

Ist durch ChatGPT & Co. tatsächlich unsere wissenschaftliche Integrität mehr als bisher bedroht? Ein striktes Peer-Review durch Fachkollegen ist es, was die wissenschaftliche Qualität in den Biowissenschaften gewährleistet. Es allein stellt sicher, dass alles, was publiziert wird, einen Mindeststandard erfüllt. Gleichzeitig erscheinen jedes Jahr drei Millionen Artikel in 40.000 Peer-Review-Journalen. Laut einer Publons-Umfrage im Jahr 2018 macht das gegenwärtig 13,7 Millionen Gutachten pro Jahr nötig. Doch die Anzahl an Manuskrip-



Foto: FZJ

Fotos (v.l.n.r.): Abigail Morrison, Simon Eickhoff, Michael Heinzinger, Konstantin Weißenow



Foto: privat



Foto: privat

larOne (Nature Publishing Group, SAGE, Taylor & Francis) und überprüfen Manuskripte dort in einem Prä-Peer-Review-Screening mithilfe maschineller Sprachverarbeitung auf Formatierung, Vollständigkeit und Lesbarkeit. Dank Text-Mining-Software können sie selbst Worthäufigkeiten, Satzlängen und die Komplexität des Vokabulars analysieren. Springer-Nature verwendet darüber hinaus ein Werkzeug namens StatReviewer, das Manuskripte auf Probengrößen, Verblindung und erfundene Datenpakete überprüft sowie eine erreichte Gesamtpunktzahl und einen Peer-Review-ähnlichen Report erstellt. Die Herausgeber Elsevier und Frontiers haben mit Expert Lookup beziehungsweise mit dem Artificial Intelligence Review Assistant (AIRA) ähnliche Werkzeuge im Programm. Wissenschaftsverlage nutzen maschinelle Lernalgorithmen also zur Manuskriptbegutachtung (siehe dazu auch „Künstlich-intelligente Wissenschaftsbe-

ten und Zeitschriften wächst der International Association of Scientific, Technical, and Medical Publishers zufolge um jährlich vier beziehungsweise fünf Prozent. Die Folge: Immer mehr Gutachten sind nötig, die Müdigkeit unentgeltlich arbeitender Gutachter nimmt weiter zu, die Peer-Review-Qualität leidet. Die Krux an allem und gleichzeitiger Vorteil für Verlagshäuser: Die Qualität der Peer-Review-Gutachten bleibt meist im Verborgenen. Denn Marktführer wie Elsevier und Wiley bieten offenes Peer-Review nur für 1,1 beziehungsweise 6,5 Prozent ihrer mehreren Tausend Journale an (*Scientometrics*. doi.org/jwbr).

Offenkundig wird das Skalierungsproblem nur, wenn wissenschaftlicher Unsinn die Schranken des Peer-Review überwindet. Bereits heute decken Websites wie Retraction Watch eine Fülle an gefälschten, plagiierten und schlichtweg falschen Forschungsstudien auf. Bereits heute enden zehn von zehntau-

sen und Zeitschriften wächst der International Association of Scientific, Technical, and Medical Publishers zufolge um jährlich vier beziehungsweise fünf Prozent. Die Folge: Immer mehr Gutachten sind nötig, die Müdigkeit unentgeltlich arbeitender Gutachter nimmt weiter zu, die Peer-Review-Qualität leidet. Die Krux an allem und gleichzeitiger Vorteil für Verlagshäuser: Die Qualität der Peer-Review-Gutachten bleibt meist im Verborgenen. Denn Marktführer wie Elsevier und Wiley bieten offenes Peer-Review nur für 1,1 beziehungsweise 6,5 Prozent ihrer mehreren Tausend Journale an (*Scientometrics*. doi.org/jwbr).

send Veröffentlichungen in den Gesundheits- und Lebenswissenschaften als Retraction – Tendenz steigend. All das werden GPTs multiplizieren, sagt Konstantin Weißenow voraus: „Sprachmodelle heizen das ohnehin wettbewerbsintensive akademische Umfeld weiter an, indem sie wissenschaftlich anmutende Texte mit glaubhaften Daten in so großer Zahl erzeugen, die selbst Fachexperten nicht mehr entlarven können und Journale überfordern“.

also Konzepte in Artikeln und Förderanträgen erläutern, frühere Arbeiten und ihre Grenzen erörtern sowie Abstracts erstellen – alles natürlich unter Aufsicht menschlicher Experten, die ihrerseits dann Wissenslücken aufzeigen und Forschungsideen entwickeln. Zweitens erlauben es Sprachmodelle, sich schnell einen Überblick über andere Wissenschaftsgebiete zu erarbeiten, und sogar Folgefragen zu stellen, anstatt nur passiv Informationen aufzu-

Gedanken und Ideen organisieren und Feedback geben. Rosts Postdoktorand Michael Heinzinger geht noch weiter: „Generierten solche Systeme in Rücksprache mit menschlichen Experten nicht nur Forschungsideen, sondern gingen ihnen gekoppelt an einen Pipettierroboter sogar aktiv nach und stellten ihre Forschungsergebnisse direkt online, könnten wir die Geschwindigkeit unseres wissenschaftlichen Fortschritts unglaublich erhöhen. Das wäre formativ!“

Das wäre formativ!“

Martin Etzrodt, der bei der Akasha Foundation dezentrale Infrastrukturen der Wissenschaftskommunikation erforscht, spricht in dem Zusammenhang von Nanopublikationen: „Zusammen mit offenen globalen Wissenschaftsdaten-



Foto: TUM

Fotos (v.l.n.r.):
Burkhard Rost, Christophe Trefois,
Iva Pritišanac, Martin Etzrodt



Foto: privat



Foto: privat

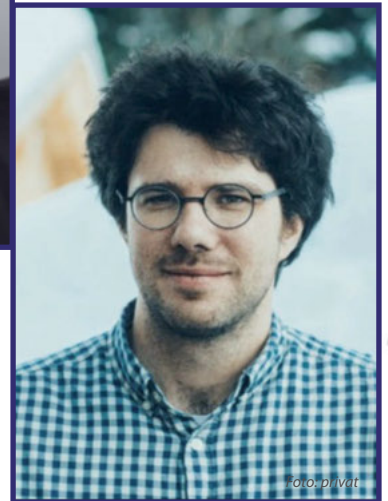


Foto: privat

Als Folge führt ChatGPTs Leichtigkeit, mehr Schein als Sein zu produzieren, Wissen-

schaftsverlage vor. Es zeigt auf, dass unser Prozedere, zwischen seriöser Wissenschaft und Scharlatanerie zu diskriminieren, nicht länger funktioniert. Auf dem Spiel steht daher nur eines – unser verstaubtes Peer-Review-System als eigentlicher Sinn von Fachzeitschriften und damit die Existenzberechtigung kommerzieller Wissenschaftsverlage mit ihren Umsatzrenditen von mehreren Milliarden Euro pro Jahr. Entweder befreien sie ihre Peer-Review-Verfahren endlich von Interessenkonflikten, vergüten Forschungstreibende für deren Gutachter-Tätigkeit und basieren das wissenschaftliche Anreizsystem nicht länger auf Impact-Faktoren. Oder sie lassen das Peer-Review-System weiter verfallen. Für welchen Weg entscheiden sie sich, indem sie Sprachmodelle verteuern?

Befähigung ja, Verbote nein

Sollten Forschungstreibende ChatGPT also vielleicht nicht als Bedrohung, sondern als Unterstützung betrachten? Abigail Morrison, Leiterin des Simulationslabors Neurowissenschaften am Supercomputing Centre des Forschungszentrums Jülich, sieht das so: „Erstens können Sprachmodelle uninteressante und anspruchlose Schreibaufgaben beschleunigen,

saugen. Bald werden wir interaktive Übersichtsartikel auf Abruf für jedes Thema haben.“

Folglich hat generative Texttechnologie das Potenzial, die Wissenschaften zu demokratisieren. Enkelejda Kasneci, Lehrstuhlinhaberin für Human-Centered Technologies für Learning an der TU München, argumentiert, dass ChatGPT und ähnliche Programme zu mehr Bildungsgerechtigkeit führen (*EdArXiv*. doi.org/grq6m). Gleichzeitig weist Iva Pritišanac, Assistenzprofessorin für computergestützte Strukturbiochemie an der Medizinischen Universität Graz, darauf hin: „Diese Werkzeuge bieten Abkürzungen an, um bestimmte Aufgaben zu beschleunigen oder ganz zu eliminieren. Allerdings warne ich davor, 'jedes Problem' mit ihnen und ihren Abkürzungen lösen zu wollen. Es gibt immer noch keinen Ersatz für richtiges Denken und die Mühe, die man sich mit dem Erwerb von Fachwissen macht.“

Auch der Münchner Bioinformatiker Burkhard Rost ist optimistisch: „Sprachmodelle können Nicht-Muttersprachlern kooperativ helfen, Fachartikel und Förderanträge zu formulieren.“ Außerdem stellen sie Nachwuchswissenschaftlern, Forschenden in Schwellenländern und Studierenden, denen finanzielle Ressourcen fehlen, künstliche Forschungsassistenten zur Verfügung, die Computercode erzeugen, experimentelle Protokolle überprüfen, Publikationen zusammenfassen, eigene Kritzeleien,

banken wie OpenAlex oder dem Open Research Knowledge Graph der Technischen Informationsbibliothek (TIB) der Leibniz-Gemeinschaft würden sie die freie Auffindbarkeit wissenschaftlicher Literatur verbessern.“ Könnten traditionelle Peer-Review-Verfahren und ihre Mittelsmänner dann noch mithalten?

Exponentielles Wachstum

Denn ob es gefällt oder nicht: Große Sprachmodelle entwickeln sich rasant weiter. Ihre Leistungstärke korreliert mit der Anzahl ihrer Parameter, die während des Netzwerktrainings optimiert werden. Programmierte OpenAI im Jahr 2019 GPT-2 noch mit 1,5 Milliarden Parametern, verfügte GPT-3 bereits über 175 Milliarden Variablen. Googles Switch Transformer und die Sprach-KI Wu Dao der Pekinger Akademie für künstliche Intelligenz warten bereits mit 1.600 und 1.750 Milliarden Parametern auf. Sprachmodelle wachsen also exponentiell – und damit ihre Leistungsfähigkeit. Es wäre weise, sich darauf vorzubereiten.

Henrik Müller



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (54)

Warum wissenschaftlicher Wumms weltweit weniger wird

Laut „Web of Science“ erscheinen pro Jahr rund sieben Millionen wissenschaftliche Artikel in 34.000 gelisteten Journalen. Seit Jahrzehnten steigen diese Zahlen exponentiell. Doch trotz dieses Outputs nimmt die effektive Produktion wirklich neuartigen Wissens gleichzeitig ab. Warum erfahren wir offenbar immer mehr über immer weniger?

„Paper und Patente werden immer weniger disruptiv“ – so alliterierte der Titel einer Studie von Michael Park und Kollegen von der University of Minnesota, die kürzlich in *Nature* erschien (doi.org/grkxs9; weitere Referenzen wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>). Sie untersuchten darin, wie sich Netzwerke von Zitationen in Wissenschaft und Technologie über die letzten sechzig Jahre hinweg verändert haben – und nahmen dazu 45 Millionen Artikel und 3,9 Millionen Patente als Datengrundlage. Kern ihres quantitativen Ansatzes war der folgende einfache Gedanke: Wenn eine Arbeit oder ein Patent etwas wirklich Neues zutage fördert, werden nachfolgende Arbeiten, die sich darauf via Zitierung beziehen, weniger wahrscheinlich auch deren Vorgänger zitieren. Schließlich sind die Ideen, die zuvor zur Produktion der zitierten Arbeit oder des zitierten Patents geführt haben, für zukünftige Wissenschaftler weniger relevant. Wenn eine Arbeit oder ein Patent dagegen eher konfirmatorisch war, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass nachfolgende Arbeiten, die sich darauf berufen, auch ihre Vorgänger zitieren. In dem Fall ist für künf-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

tige Forschergenerationen das Wissen, auf dem die Arbeit aufbaut, immer noch – oder sogar umso stärker – relevant.

Tageszeitungen rund um den Globus berichteten daraufhin aufgeregt über das beunruhigende Fazit der Studie, dass die Innovationskraft der Wissenschaft demnach ganz offensichtlich schwächelt. Das Paper wurde allerdings gleichsam auch zum Beleg für die eigene Botschaft: Dass wissenschaftliche Innovationen, Paradigmenwechsel, Revolutionen, Durchbrüche – wie immer man so etwas auch nennen mag – seit Jahrzehnten kontinuierlich weniger werden, hatten nämlich zuvor bereits viele Studien mit sehr unterschiedlichen Methoden und Ansätzen gezeigt. Die Botschaft, dass wissenschaftliche Durchbrüche immer seltener werden, ist also selbst alles andere als disruptiv, sie ist vielmehr konfirmatorisch – oder wie die Autoren der Studie das formulieren würden: „konsolidierend“.

»Wie aber kann es sein, dass trotz dieses gigantischen Outputs immer weniger Weltbewegendes hinten rauskommt? Wissen wir vielleicht schon (fast) alles?«

Disruptiv oder konsolidierend – bemerkenswert ist das Phänomen aber allemal. Forschen doch heutzutage so viele Forscherinnen und Forscher wie niemals zuvor: Neunzig Prozent aller jemals tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sind heute noch am Leben. Weltweit sind das etwa acht Millionen an der Zahl, die aktuell pro Jahr rund sieben Millionen wissenschaftliche Artikel in 34.000 im Web of Science gelisteten Journalen veröffentlichen. All diese Zahlen steigen seit Jahrzehnten exponentiell. Trotzdem nimmt das von uns produzierte wirklich neuartige Wissen gleichzeitig ab – daran kann kein Zweifel bestehen.

Wie aber kann es sein, dass trotz dieses gigantischen Outputs immer weniger Weltbewegendes hinten rauskommt? Wissen wir vielleicht schon (fast) alles? Waren die früheren Wissenschaftlergenerationen einfach genialer? Ist das, was die Welt im Innersten zusammenhält, mittlerweile einfach zu komplex für uns? Gibt es schon zu viel Wissen, und wir kommen nicht mehr hinterher? Oder nimmt gar die Qualität und Originalität der Forschung kontinuierlich ab?

Bevor wir uns auf die Suche nach Antworten begeben, ein kurzer Exkurs in die in diesem Diskurs verwendeten Begrifflichkeiten: Disruption, Revolution und Innovation in der Wissenschaft:

Der oben zitierte Artikel beklagt das Abnehmen von Disruption, bei gleichzeitiger Zunahme der Konsolidierung des Wissens. Disruption (vom Lateinischen *disruptere*: zerbrechen, zerreißen) ist

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

allerdings vielmehr ein Begriff aus der Mottenkiste der Unternehmensberater, und gehört gar nicht in die Wissenschaft und deren Theorie. Ökonomen lieben disruptive Technologien, die alte Produktionsprozesse oder Produkte „zerbrechen“ – und damit überflüssig machen. Mit diesen kann man sich dann trefflich gegen die Konkurrenz durchsetzen, die noch auf die alte Technologie setzt. Wissenschaft dagegen ist nicht disruptiv. Einstein hat Newton nicht „gebrochen“, seine „Gesetze“ gelten immer noch. Und auch Heisenberg, Schrödinger und Dirac haben Einstein nicht „zerrissen“, die allgemeine Relativitätstheorie ermöglicht Ihrem Handy immer noch die Ortsbestimmung mittels GPS. Sie haben alle aufeinander aufgebaut. Man steht auf den Schultern der anderen, die dabei immer noch eine solide Standfläche bieten.

Wissenschaft schreitet vielmehr in Paradigmen fort. Diese müssen, wie von Thomas S. Kuhn 1962 in seinem Klassiker „Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen“ beschrieben, von Zeit zu Zeit gewechselt werden. Solche „revolutionären“ Änderungen in den grundlegenden Konzepten und experimentellen Praktiken von wissenschaftlichen Disziplinen werden aber offensichtlich immer seltener. Denn es kommt nur dann zum Wechsel, wenn das vorherrschende Paradigma, unter dem die „normale“ Wissenschaft arbeitet, mit neuen Phänomenen unvereinbar wird. Dann wird die Annahme einer neuen Theorie oder eines neuen Paradigmas erleichtert, ja

»„Normale“ Wissenschaft ist übrigens das, was die meisten von uns betreiben: ordentliche Wissenschaft innerhalb des vorherrschenden Rahmens oder Paradigmas.«

nachgerade notwendig gemacht. Und dann führt ein Paradigmenwechsel unter Anwendung neuer Ideen und Techniken häufig zu geplanter und kontrollierter Veränderung im System, also zur Innovation. Muss er aber nicht zwingend.

In dem Zusammenhang ist die „normale“ Wissenschaft übrigens das, was die meisten von uns tagsüber – und manchmal auch nachts und am Wochenende – betreiben: ordentliche Wissenschaft innerhalb des vorherrschenden Rahmens oder Paradigmas. Ich hoffe, Sie nehmen mir das nicht übel, aber wir sind eben keine Einsteins – zumindest die meisten von uns.

Eine naheliegende Erklärung für den immer größeren Aufwand, der trotzdem immer weniger neue Paradigmen – und in der Folge Innovationen – hervorbringt, könnte darin begründet liegen, dass wir die „einfach“ rauszufindenden Prinzipien schlichtweg schon wissen. Um es bäuerlich auszudrücken: Die niedrig hängenden Früchte wurden schon gepflückt. Jetzt müssen wir uns mehr und mehr strecken, um an die in der Krone verbliebenen Früchte heranzukommen.

Zur Illustration des Gedankens ein paar Beispiele aus meinem Gebiet, den Neurowissenschaften. Epilepsien sind heutzutage sehr gut therapierbar, wobei fast alle Medikamente auf dem gleichen Prinzip aufbauen – nämlich darauf, die Übererregung von Nervenzellen zu dämpfen. Mehr als drei Viertel aller Patienten mit Epilepsie können damit anfallsfrei gemacht werden. Bei den verbleibenden

Patienten ist das leider nicht der Fall – hier sind oft selbst komplexeste und nebenwirkungsreiche Medikamentenkombinationen wenig effektiv. Ähnliches gilt für viele andere Erkrankungen: Multiple Sklerose, Morbus Parkinson *et cetera*.

Für einen Großteil der hieran Erkrankten hat das pathophysiologische Verständnis (ein „Paradigma“) zur Entwicklung von effektiven Therapien („Innovationen“) geführt. Das waren die niedrig hängenden Früchte. Die Pathophysiologie war offenbar noch recht übersichtlich: Übererregung, autoimmunologische Reaktion auf Proteine des Nervensystems, Untergang einer ganz bestimmten Neuronen-Population und damit Ausfall eines spezifischen Neurotransmitters *et cetera*. Zur Behandlung der therapieresistenten Patienten fehlen uns nun neue Paradigmen – und vielleicht wäre ein Paradigmenwechsel ja sogar auch im Verständnis der schon im Lehrbuch gedruckten Krankheitsmechanismen fällig. Aber das hängt eben weit oben im Baum, genauso wie bei Krebs, Alzheimer und – um ein Beispiel aus der Physik zu bringen – der dunklen Materie.

Mit dem Obstbauern-Argument verbunden ist zudem die Vorstellung, dass ein zunehmendes Problem für die Wissenschaft unserer Zeit die „Last des Wissens“ sein könnte. Wir wissen in allen Feldern schon so viel, dass es insbesondere für den einzelnen Forscher

10TH MILDRED SCHEEL
**CANCER
CONFERENCE**
WWW.KREBSHILFE-MSCC.DE

June 14 - 15, 2023 in Bonn

Location: Dorint Hotel Bonn

Sessions: **Microbiome**
Epigenetics in Disease
Fortifying Genotoxic Chemotherapy by Targeted Strategies
Concepts Mildred Scheel Early Career Centers
Cellular Senescence and Immunotherapy
Immunotherapy and Beyond
Advanced 3D-human Tissue Models in Cancer Biology

Programme, registration, poster submission and information about fellowships: www.krebshilfe-mscc.de

 **Deutsche Krebshilfe**
HELPFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

DKG
KREBSGESELLSCHAFT

immer schwieriger wird, dies alles zu überblicken und Verknüpfungen – idealerweise sogar mit anderen Wissensgebieten – herzustellen. Die Ära der „Renaissance-Forscher“ ist definitiv zu Ende; vielmehr fokussieren wir uns als Wissenschaftler auf immer winzige Segmente des Wissens, wodurch das Gesichtsfeld für größere Zusammenhänge immer mehr schrumpft.

»Ein weiterer gewichtiger Grund für die Stagnation wissenschaftlicher Innovationen könnte sein, dass das viele Geld, das in die Wissenschaft fließt, nicht optimal verteilt wird.«

Überdies muss hier auch das sogenannte „Diversity Innovation Paradox“ genannt werden. Eine Reihe von Studien zeigte nämlich, dass unterrepräsentierte Gruppen anteilig eine höhere Rate an wissenschaftlichen Neuerungen generieren als der Mainstream. Allerdings werden deren neue Beiträge von anderen Wissenschaftlern in geringerem Maße aufgegriffen. All dies sind Argumente für Team Science sowie für Inter- und Transdisziplinarität, aber auch für „Equity, Diversity, Inclusion“ (EDI) – Ziele, die zwar häufig beschworen, aber umso seltener umgesetzt werden.

Ein weiterer gewichtiger Grund für die Stagnation wissenschaftlicher Innovationen könnte zudem sein, dass das viele Geld, das in die Wissenschaft fließt, nicht optimal verteilt wird. Deutschland steckte 2020 laut Weltbank immerhin 3,4 Prozent seines Bruttoinlandsprodukts in Forschung und Entwicklung, das ist eine ganze Menge Asche. Ein substantieller Teil dieses Geldes, von der Sachbeihilfe bis zum Exzellenzcluster, wird mittels Peer Review verteilt – wir begutachten uns also gegenseitig. Das wesentliche Kriterium ist dabei der bisherige „Erfolg“ – in der Regel gemessen an der Reputation der Journale, in denen wir veröffentlichten. Solch ein System ist notwendigerweise risikoavers, statisch und homophil. In ihm regiert das Matthäus-Prinzip, nach dem bevorzugt auf große Haufen gesch... wird. Was dabei herauskommt, ist dann gehobener Mainstream – aber eher selten Paradigmenwechsel.

»Dass Nature, Cell und Science Forschung besserer Qualität abdrucken als andere „Scholarly Journals“, müsste erst noch bewiesen werden. Die Beweislage spricht eher für das Gegenteil.«

Nun sagt das beileibe nicht nur der Narr, den reichen Nationen dämmert das schon seit geraumer Zeit. Sie setzen gigantische Programme auf, bei denen sehr viel Geld über ganz andere Mechanismen verteilt wird. In den USA ist das beispielsweise ARPA-H (Fokus auf Gesundheitsforschung, 10 Milliarden US-Dollar), in England ARIA (Advanced Research and Invention Agency, 800 Millionen Pfund) und in Deutschland die Agentur für Sprunginnovationen (SPRIND, 1 Milliarde Euro). Aber auch Losverfahren bei der Förderentscheidung, wie sie in Deutschland von der Volkswagenstiftung eingeführt wurden und mittlerweile von einer Vielzahl von Förderern eingesetzt werden, könnten neuen Ideen besser auf die Sprünge helfen. Sogar der Nationalfonds in der sonst so konservativen Schweiz ist inzwischen mit von der Partie.

Doch zurück zum Peer-Review-Verfahren. Wenn dadurch dann noch ein substantieller Teil des verteilten Geldes in Forschung von

zweifelhafter Qualität versenkt wird und deshalb nicht reproduzierbar ist, könnte das zusätzlich die Chancen vermindern, dass was wirklich Innovatives herauskommt. Der Narr hat an dieser und anderer Stelle schon häufiger die hierbei zum Einsatz kommenden fragwürdigen Praktiken gebrandmarkt. Dazu gehören zum Beispiel die nicht offengelegte Flexibilität bei der Datenerhebung und -analyse, das Aufstellen von Hypothesen nach dem Bekanntwerden von Ergebnissen (HARKING), das Erzeugen vermeintlicher statistischer Signifikanz der Ergebnisse (p-Hacking), das Fehlen von Verblindung und Randomisierung oder die Nicht-Veröffentlichung von relevanten, aber nicht ins Konzept passenden – vornehmlich negativen – Studien. Damit will ich Sie aber heute verschonen.

Übrigens findet das *Nature*-Paper von Park *et al.* keine Evidenz dafür, dass die schon gepflückten, also niedrig hängenden Früchte für die Misere mitverantwortlich sind – denn „Disruption“ nahm in ihrer Analyse über die Zeit in allen untersuchten Gebieten etwa gleichförmig ab. Genauso scheint ihnen abnehmende Forschungsqualität kein relevanter Faktor, denn sie fanden schwindende Disruption in gleichem Maße in den Top-Journalen wie im Rest des Blätterwaldes. Ich halte diese Argumente für geradezu grotesk. Natürlich werden in allen Forschungsfeldern gleichermaßen jene Äpfel zuerst gepflückt, die am einfachsten erreichbar sind. Und dass *Nature*, *Cell* und *Science* Forschung besserer Qualität abdrucken als andere „Scholarly Journals“, müsste erst noch bewiesen werden. Die Beweislage spricht hier eher für das Gegenteil. Ich muss mich wirklich wundern, dass die Reviewer das von Park *et al.* geschluckt haben.

»Die Universitäten sollten den Schwerpunkt nicht mehr auf Quantität legen, sondern die Qualität der Forschung stärker belohnen und Forschungspausen stärker subventionieren.«

Schließen möchte ich dennoch mit dem letzten Paragraphen aus deren Artikel, denn schöner hätte es der Narr auch nicht sagen können:

„Insgesamt vertiefen unsere Ergebnisse das Verständnis für die Entwicklung des Wissens und können als Orientierungshilfe für die Karriereplanung und die Wissenschaftspolitik dienen. Um bahnbrechende Wissenschaft und Technologie zu fördern, sollten Wissenschaftler dazu ermutigt werden, viel zu lesen und sich Zeit zu nehmen, um mit dem schnell wachsenden Wissen Schritt zu halten. Die Universitäten sollten den Schwerpunkt nicht mehr auf Quantität legen, sondern die Qualität der Forschung stärker belohnen und vielleicht einjährige Forschungspausen stärker subventionieren. Bundesbehörden könnten in die risikoreicheren und längerfristigen individuellen Zuwendungen investieren, die Karrieren und nicht nur spezifische Projekte unterstützen – um Wissenschaftlern die Zeit zu schenken, die sie brauchen, um aus der Masse herauszutreten, sich gegen die ‚Publish-or-Perish‘-Kultur zu immunisieren und wirklich folgenreiche Arbeit zu leisten. Ein umfassenderes Verständnis des Rückgangs der disruptiven Wissenschaft und Technologie ermöglicht ein dringend erforderliches Überdenken der Strategien zur Organisation der Produktion von Wissenschaft und Technologie in der Zukunft.“

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



Erlebnisse einer TA

Pfefferminz- momente

Auf dem Rückweg von der Entsorgungsstelle rattere ich mit meinem leeren Rollwagen durch den Regen über den Warenhof. Dann betrete ich den Lastenaufzug und drücke die Taste für den ersten Stock. Nichts passiert. Ich gucke die Taste drohend an, haue mit dem Finger drauf – und endlich passiert etwas.

Eine junge Dame gesellt sich zu mir in den Aufzug, ebenfalls mit einem leeren Rollwagen. Sie drückt eine andere Taste. Nichts passiert. Weder leuchtet eine der von uns gedrückten Tasten noch schließt sich die Aufzugtür. Folglich fährt dieser auch nicht.

„Wie kriegen wir jetzt die Wagen zurück ins Gebäude?“, seufzt sie.

Ich überlege.

Wir beide könnten problemlos die fünf Stufen der Außentreppe um die Ecke hinaufsteigen. Aber die Rollwagen nicht.

In diesem Moment fällt mir eine Werbung aus den Neunzigerjahren für ein Pfefferminzkaubonbon ein. Darin standen die Hauptakteure stets ebenfalls vor einer mittelgroßen Widrigkeit, woraufhin sie besagtes Bonbon einwarfen und augenblicklich eine pffiffige Lösung für ihr Dilemma fanden. Das Ganze untermalt von lustiger Musik und Gesang.

Kreuz oder Schlitz

Mein letzter derartiger Moment an der Uni ist schon ein paar Jahre her, aber unvergessen. Damals versuchte ich mit unserem bioadministrativen Postdoc, irgendein technisches Gerät zu reparieren. Beziehungsweise er reparierte, und ich durchsuchte unseren Werkzeugkasten nach den von ihm benötigten Werkzeugen. Irgendwann kam seine Bitte:

„Gib mir mal einen Schraubenzieher!“

Ich warf einen Blick auf die zu lösende Kreuzschlitzschraube, kramte im Werkzeugkasten und meinte dann:

„Der Kreuzschlitzschraubenzieher ist nicht da.“

„Dann gib mir halt den Schlitzschraubenzieher!“

Daraufhin startete ich ihn erstmal zehn Sekunden regungslos an.

In meinem ganzen Leben bin ich noch nie auf diese Idee gekommen. Kreuzschlitzschrauben löst man mit einem Kreuzschlitzschraubenzieher. So gehört sich das! Wegen der Kraftübertragung, der Materialbeanspruchung und überhaupt.

Tatsächlich funktionierte es aber mit einem Schlitzschraubenzieher genauso gut. Und die Schraube hat sich auch nicht beschwert.

Jetzt, in der Aufzugkabine, habe ich zwar kein Pfefferminzkaubonbon, dafür aber einen Pfefferminzmoment. Natürlich könnten wir unsere Wagen 150 Meter ums Haus zum nächsten barrierefreien Eingang schieben. Aber warum sollten wir? Es regnet, und Rollwagenfahren auf Asphalt ist alles andere als angenehm. Nicht mal bei schönem Wetter.

„Unsere leeren Wagen sind nicht schwer. Tragen wir sie doch einfach jeden einzeln gemeinsam die fünf Stufen der Außentreppe hoch“, schlage ich vor.

Daraufhin start mich meine Fahrstuhlbekanntschaft erstmal zehn Sekunden regungslos an.

Dann lachen wir beide und tragen unsere Wagen in Handarbeit die Treppe hoch zurück ins Gebäude.

Hier nimmt meine neue Bekannte den Abzweig Richtung Chemie, und ich rolle lustig ohne Geratter ins Labor zurück.

Maike Ruprecht

IMPRESSUM

Laborjournal 30. Jahrgang* | Heft 3/2023

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

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

Druck & Lithos:

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

Anzeigen:

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

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

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

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

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

Titelbild:

Foto: gavin lee/EyeEm (AdobeStock)
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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

* Erratum: Leider haben wir im Impressum der Ausgabe 4/2020 versehentlich den falschen Jahrgang angegeben – ebenso in den folgenden Ausgaben bis inklusive 7-8/2022. Seit der Ausgabe 9/2022 sind die Jahrgangszahlen wieder korrekt.

Corona-Club

» *Sich verformen zu können, ist für die Funktion von Erythrozyten entscheidend. Nur so passen sie sich an die unterschiedlichen Fließbedingungen in Arterien, Venen und Kapillaren an. Bei schweren COVID-19-Fällen haben sie diese Eigenschaft teilweise eingebüßt, wie **Steffen Recktenwald**, Postdoktorand in der Abteilung für Experimentalphysik der **Universität des Saarlandes**, und seine Kollegen erkannten, indem sie Mikrofluidik mit maschinellen Lernalgorithmen kombinierten (Sci Immunol. doi.org/jwr8). Nicht länger formen Erythrozyten „Croissants“ und „Slipper“, sondern bilden Spitzen aus oder verwandeln sich in Stachelkugeln. Die Folge ist eine verminderte **Fließfähigkeit des Blutes**, was zur mangelhaften Sauerstoffsättigung bei schweren COVID-19-Fällen beitragen könnte. Doch damit nicht genug: Gaben die Mikrofluidik-Experten gesunde Erythrozyten in das Blutplasma von COVID-19-Patienten, nahmen sie ebenfalls krankhafte Formen an. Pathologische Erythrozyten normalisierten sich dagegen im Blutplasma gesunder Personen. Lassen sich schwere COVID-19-Verläufe also durch eine Bluttransfusion abmildern?*

» *Wie SARS-CoV-2 Lungen chronisch schädigt, ist weitgehend aufgeklärt. Wie das Virus bei jedem dritten schweren COVID-19-Verlauf dauerhaft zu Funktionseinschränkungen des Herzens führt, ist dagegen unbekannt. Ein deutschlandweites Forschungsteam aus zwei Dutzend Gefäßpathologen um **Danny Jonigk** an der **Medizinischen Hochschule Hannover** untersuchte Herzgewebe von 24 COVID-19-Autopsien und verglich es mit Gewebeproben nach Grippe-Infektionen und anderen Herzmuskelentzündungen. Ihr Fazit: Von Coronaviren verursachte Mikrothromben in den Herzkranzgefäßen verschlechtern die Sauerstoffversorgung, woraufhin fehlaktivierte, CD11b/TIE2-positive Makrophagen und Monozyten das Blutgefäßsystem des Herzens umbauen, indem sie sich an innere Gefäßwände heften und neue Verzweigungen bilden (Angiogenesis. doi.org/grk3vx). Was als kurzfristige Rettungsaktion des Körpers gedacht ist, resultiert in Post-COVID und einer **chronischen Schädigung des Herzens**.* -HM-

Heidelberg

3D-Druck per Ultraschall

Tintenstrahl-, Extrusions- oder Laserstrahl-basiertes Bioprinting belastet biologische Zellen mechanisch, chemisch oder thermisch. Auch braucht es Zeit, da es Zielstrukturen schichtweise aufbauen muss. **Kai Melde**, Postdoktorand in **Peer Fischers** Labor für Mikro-, Nano- und Molekularsysteme am Heidelberger MPI für medizinische Forschung, und seine Kollegen nutzen dagegen die Druckfelder von Klängen zur Biofabrikation. Indem sie Ultraschallfelder kombinieren, fangen sie frei in Lösung schwebende Kieselgel-Partikel, Hydrogel-Perlen und Maus-Myoblasten ein und ordnen sie kontaktlos und ganz ohne Gerüststrukturen in 3D-Mustern an (Sci Adv. doi.org/grrgrk). Selbst

komplexe Strukturen wie Millimeter-lange Helices und Achter-Kurven können sie so erst erzeugen und dann in langsam aushärtenden Hydrogel-Medien fixieren – insofern entsprechende Druckhologramme durch Kombination von Schallwellen berechnet werden können. Der Clou daran: Die 3D-Zielstrukturen entstehen in einem einzigen Schritt. Das macht Ultraschall drucken zum einen um Größenordnungen schneller als serielle Verfahren. Zum anderen hängen Druckzeiten nicht mehr von der Größe des gewünschten 3D-Objekts ab. Für Organoid-Kultur und Tissue Engineering sehen die Heidelberger eine Reihe von Anwendungsmöglichkeiten voraus. -HM-

Wien/Würzburg

Ameisen-Ärztinnen

Gesundheit ist ein ständiger Wettlauf: Das Immunsystem erkennt und bekämpft Pathogene. Krankheitserreger entwickeln Ausweichstrategien und Resistenzen. Soziale Lebewesen erweitern ihre Abwehrsysteme deshalb um kollektive Hygiene- und Pflegemaßnahmen, die der Ausbreitung von Krankheiten vorbeugen. Als Folge müssen Pathogene nicht nur individuelle Immunsysteme austricksen, sondern auch die Gesundheitsfürsorge der Gruppe. Wie insektenpathogene Pilze der Gattung *Metarhizium* die soziale Fürsorge der Argentinischen Ameise (*Linepithema humile*) überlisten, untersucht die Arbeitsgruppe von **Sylvia Cremer** am Institute of Science and Technology Austria (ISTA) in Klosterneuburg bei Wien (Nat Ecol Evol. doi.org/jwrw). Kommen die Mitosporen des Pilzes mit Ameisen in Kontakt, keimen

sie, Hyphen durchdringen das Exoskelett und der Pilz gedeiht im Körperinneren des Insekts. Binnen weniger Tage stirbt es. In einer Kolonie putzen Nestgenossinnen jedoch die Pilzsporen ab, bevor sie eine Infektion verursachen. Die Antwort des Pilzes: Über nur zehn Infektionszyklen steigerte er nicht nur seine Sporenproduktion, sondern löste weniger Putzverhalten seitens anderer Ameisen aus. Das Wie steuerte **Thomas Schmitt** von der Universität Würzburg per Gaschromatographie-Massenspektrometrie der evolvierten Pilzsporen bei: Ihre Membranen enthalten weniger Ergosterol, das den Ameisen als Pilz-spezifisches Erkennungsmerkmal dient. Ohne das Mycosterin werden Sporen nicht länger als Gefahr wahrgenommen. Wie reagieren die Ameisen ihrerseits wohl darauf? -HM-

Tübingen

Von guten und bösen Baktis

Die Rezeptoren des Immunsystems im humanen Verdauungstrakt tolerieren kommensale Darmbakterien, die sich dort von Nahrungsrückständen ernähren, ohne Schaden anzurichten. Auf Krankheitserreger reagieren die Immunrezeptoren dagegen empfindlich. Wie unterscheiden sie zwischen ‚gut‘ und ‚böse‘? Eine fundamentale Rolle spielt der Toll-like-Rezeptor 5 (TLR5). Er bindet Flagelline, also die Filament-bildenden Proteine, die sich in den Geißeln fast aller mobiler Bakterien finden. Allerdings besitzen auch Lachnospiraceae als die häufigste Familie kommensaler Darmbakterien Flagellen – und werden doch nicht als schädlich gebrandmarkt. Forschungstreiben-

de vom Tübinger MPI für Biologie unter Leitung von **Ruth Ley** screeneten 116 Flagelline „gutartiger“ Darmbakterien auf TLR5-Aktivierung (Sci Immunol. doi.org/jwr3). Die Hälfte von ihnen band den Immunrezeptor zwar, löste aber nur schwache Entzündungsreaktionen aus. Denn diesen „stummen Flagellinen“ fehlt eine distale FliC-D0-Domäne, die die TLR5-Signalübertragung auf noch unbekannte Weise um Größenordnungen verstärkt. Bekannt ist nur: Die FliC-D0-Domäne ermöglicht es Flagellinen, TLR5-Dimere zu binden, während Flagelline ohne FliC-D0 das nicht können. Toll-like-Rezeptoren haben wohl doch noch ein paar Geheimnisse auf Lager. -HM-



Schöne Biologie

Gerne genauer nachschauen

Vor etwa zehn Jahren konnte man in dem Essay eines Forschers [*Name und Referenz sind uns leider entfallen*] sinngemäß folgenden Vorwurf lesen:

„Immer ausgefuchster und kraftvoller werden unsere Methoden, aber was machen wir daraus? Gerade unsere wissenschaftlichen Edelblätter sind voll von Studien, die mit immer umfassenderen Analysen und noch schöneren Bildchen am Ende doch nur bereits Bekanntes zeigen. Weil es jetzt eben geht. Zugegeben, die Resultate schauen damit oftmals deutlich eindrucksvoller aus. Aber wirklich neue Erkenntnisse liefert die neue Methoden-Power auf diese Weise jedenfalls nicht.“

Da ist sicher was dran. Aber genauso sicher ist es nur die halbe Wahrheit. Oft genug enthüllt der „größere Blick“ auf Altbekanntes mit nunmehr besseren Werkzeugen tatsächlich bislang Verborgenes – das vielleicht nicht immer gleich neue Erkenntnisse liefert, aber zumindest den Weg zu neuen Fragen eröffnet.

Schauen wir uns vor diesem Hintergrund das folgende Zitat aus einer Pressemeldung der Johns Hopkins University in Baltimore, USA, an:

„Aus jahrzehntelanger Forschung zur Proteinfaltung wissen wir eine Menge über eine kleine Anzahl sehr einfacher Proteine, eben weil gerade diese für die Experimente der Biophysiker über lange Zeit am besten geeignet waren. Jetzt haben wir all diese wirklich erstaunlichen Technologien, um Zehntausende von Proteinen in einer Probe zu analysieren, aber bislang wurden sie nicht eingesetzt, um Proteinfaltung wirklich umfassend zu untersuchen.“

Warum nicht? Weil man dachte, über die Mechanismen der Proteinfaltung sei bereits alles Wichtige bekannt? Und weil man daher eben nicht einfach nur umfassendere Daten und schönere Bilder ohne echten Erkenntniszugewinn liefern wollte?

Zum Glück haben Johns-Hopkins-Biochemiker um Stephen Fried, den die Pres-

semitteilung mit obiger Aussage zitierte, es kürzlich trotzdem gemacht...

Seit über drei Jahrzehnten falten Biochemiker gereinigte Proteine nach Denaturierung mithilfe von Chaperonen wieder in ihre aktive Form zurück. Dies klappte mit schlichten Proteinen in einfachen Settings offenbar so gut, dass sich niemand motiviert fühlte, mal systematisch nachzuschauen, welche Proteine tatsächlich Chaperone zur Rückfaltung benötigen und welche nicht – auch nicht, als es methodisch längst ohne allzu großen Aufwand möglich war.

Fried und Co. taten es jetzt. Sie nutzten einen Ansatz aus limitierter Proteolyse und Massenspektrometrie, um die Rückfaltungsprozesse im gesamten Proteom von *E.-coli*-Extrakten quasi in einem Rutsch zu untersuchen (PNAS, doi.org/grnb9x). Als Resultat erhielten sie eine Art Rückfaltungskarte, die entlarvte, welche Proteinfamilien sich mit oder ohne Chaperone zurückfalten. Überdies enthüllte sie aber auch Gruppen von Proteinen, die überhaupt nicht mehr in die aktive Struktur zurückfanden, selbst wenn die Chaperone DnaK und GroEL als Faltungshelfer zugeführt wurden. Und diese letzte Gruppe war mit einem Anteil von 15 Prozent am Gesamtprotein überraschend groß.

Diese Proteine seien für die Rückfaltung verloren, ob mit oder ohne Chaperone – folgerte das Autorenteam. Und tatsächlich zeigten Fried *et al.* bereits in einer parallel initiierten Kooperations-Studie, dass zumindest drei der betreffenden *E.-coli*-Proteine sich nur ein einziges Mal richtig falten können – nämlich nur dann, wenn das Ribosom sie initial produziert (Nat. Chem., doi.org/jvt5).

Sicher, keine bahnbrechend neuen Erkenntnisse. Aber dass der methodenmächtigere Blick kaum mehr als ein schöneres Bild von einer bereits gut bekannten Sache gezeichnet hätte, würde es noch weniger treffen. Auch in diesem Fall heißt es also wieder einmal: Gut, dass jemand doch noch genauer nachgeschaut hat!

Ralf Neumann

Code im Sack

20 €



laborjournal.de ⇌ service ⇌ shop



Süßes Signal für Pflanzen

ROSTOCK: Pflanzen schützen sich vor starker Lichteinstrahlung durch die Bildung von Anthocyanen. Doch wie erkennt die Zelle, dass die roten Pigmente benötigt werden? Der Schlüssel dazu findet sich in Chloroplasten...

Pflanzen müssen sich infolge ihrer sesshaften Lebensweise an wechselnde Umweltbedingungen anpassen können. Denn Sonneneinstrahlung und Temperatur ändern sich mitunter kurzfristig. Zum Schutz vor zu viel Sonnenlicht nutzen viele Pflanzen Anthocyane, also rot gefärbte Flavonoide mit antioxidativer Funktion, wie Andreas Richter von der Universität Rostock erklärt. Der Juniorprofessor erforscht die Regulation der Anthocyan-Biosynthese als Reaktion auf Hochlichtbedingungen. „Anthocyane können reaktive Sauerstoffverbindungen entgiften, die unter anderem bei starker Lichteinstrahlung entstehen und empfindliche Biomoleküle wie Proteine, Lipide und Nukleinsäuren schädigen.“ Möglicherweise dienen Anthocyane sogar als direkter Sonnenschutz, indem sie Licht bestimmter Wellenlänge absorbieren. Zumindest für die schädliche UV-Strahlung sei das für andere Flavonoide beschrieben, so der Pflanzenforscher.

An die Anthocyane geriet Richter über einen Umweg. Für seine Doktorarbeit bei Bernhard Grimm an der Humboldt-Universität Berlin untersuchte er ein Chloroplasten-Protein,

das die Bildung und Akkumulation von Chlorophyll reguliert. „Dabei fiel uns auf, dass der für eine Mutante beschriebene Defekt in der Kommunikation zwischen Chloroplast und Zellkern zu einer veränderten Biosynthese von Anthocyanen führt“, erinnert sich der Forscher. „Weil die Mutante unter bestimmten Stressbedingungen weniger Anthocyane bildete als der Wildtyp, wurde uns klar, dass Chloroplasten bei der Akklimatisierung an Stressbedingungen eine signalgebende Funktion haben.“

Stellschraube Zuckerausfuhr

Welches Signal das sei, wollte Richter aufdecken – zuerst noch als Juniorprofessor in Berlin, anschließend auf einer Juniorprofessur mit Tenure-Track in Rostock. Für den Nachwuchsgruppenleiter von Vorteil: In dieser Zeit rief die DFG ihren Sonderforschungsbereich SFB TRR175 „The Green Hub“ ins Leben, um die Rolle von Chloroplasten in der pflanzlichen Akklimatisierung aufzuklären. Richter bekam ein Teilprojekt bewilligt und konnte mit seiner jungen Arbeitsgruppe von da an untersu-

chen, über welche Signale Chloroplasten die Anthocyan-Biosynthese bei erhöhten Lichtintensitäten regulieren.

Da die Literatur auf eine Signalfunktion von Zuckern aus der Photosynthese hinwies, stellten die Pflanzenphysiologen zwei Mutanten von *A. thaliana* mit verändertem Zuckerstoffwechsel ins Zentrum ihrer Versuche: „Die eine Mutante kann aus Triosen keine Stärke aufbauen“, erklärt Richter. Als Folge sollte sie vermehrt Triosen ins Cytoplasma schleusen. „Der anderen Mutante fehlt dagegen genau der Triosephosphat-Phosphat-Translokator (TPT), der im Calvin-Zyklus gebildete Triosen im Austausch gegen Phosphat vom Chloroplasten ins Cytoplasma befördert“, fährt der Juniorprofessor fort. TPT sei essentiell für den Zuckertransport im Licht, erklärt er, und mache 10 bis 15 Prozent aller Proteine in der Chloroplasten-Hüllmembran aus. In der zweiten Mutante sollte die Zuckerkonzentration im Cytoplasma also niedriger sein als im Wildtyp. Wie erwartet akkumulierte der Wildtyp unter Hochlichtbedingungen vermehrt Glucose, Fructose und Saccharose.



Richters Rostocker Juniorgruppe wächst. V.l.n.r.: Andreas Richter, Kathrin Jahnke, Christine Kühn, Lucas Erdmann, Nadja-Magdalena Kelber, Josephine Diekmann, Galileo Estopare Araguirang Foto: AG Richter

In der Stärke-Mutante sammelte sich sogar noch mehr Zucker im Cytoplasma an, während die cytoplasmatische Zuckerkonzentration der TPT-Mutante niedrig blieb und erst mit mehrstündiger Verzögerung anstieg. Ähnliches beobachteten die Pflanzenphysiologen für die Anthocyan-Biosynthese: Im Wildtyp und vor allem in der Stärke-Mutante wurde sie stimuliert. In der TPT-Mutante war die Stimulation der Anthocyan-Biosynthese dagegen deutlich verzögert, konnte aber durch externe Zugabe von Zucker induziert werden. Schalteten die Rostocker allerdings TPT in der Stärke-Mutante aus, war die Anthocyan-Biosynthese auch hier gedrosselt. Offensichtlich war Zucker also notwendig, damit erhöhte Lichtintensitäten die Bildung von Anthocyanen aktivieren können. Wichtig ist Richter, dass sein Team diese Ergebnisse im Wildtyp bestätigen konnte. Dafür verringerten die Rostocker den Zuckergehalt der Pflanzen, indem sie ihre Photosynthese einschränkten – einmal durch Herabsetzen des CO₂-Gehalts der Umgebungsluft, ein anderes Mal durch Unterbrechung des Elektronentransports. In beiden Fällen stimulierte Hochlicht die Anthocyan-Biosynthese nicht, konnte aber durch die Zugabe von Zucker aktiviert werden.

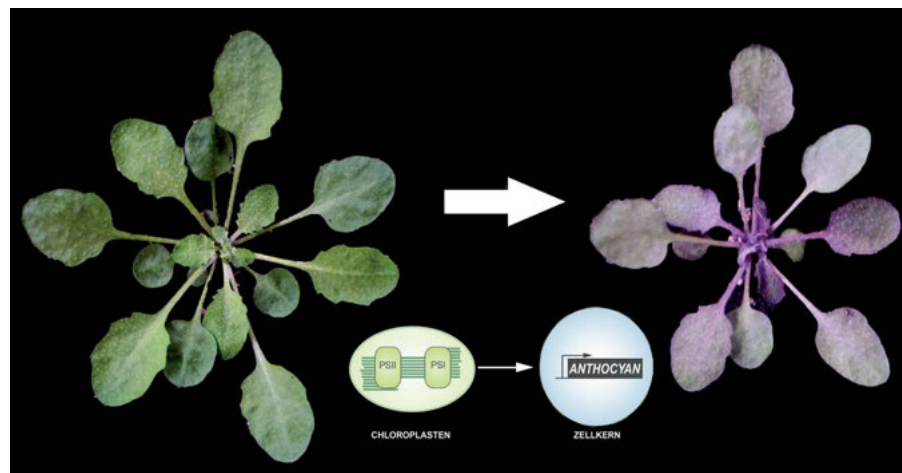
Eine zuckerabhängige Kinase ...

„Damit Pflanzen Anthocyane bilden können, muss es ihnen gut gehen“, ist der Juniorprofessor überzeugt. „Wenn die Photosyntheseleistung zusammenbricht und drastisch weniger Zucker zur Verfügung stehen, spart es sich die Pflanze, energetisch teure Anthocyane zu bilden.“ Das ergebe schon allein deshalb Sinn, sagt er, weil Anthocyane mehrfach glykosyliert sind und Zucker somit für ihre Biosynthese vorhanden sein müsse.

Da drängt sich natürlich die Frage auf, wie die TPT-Mutante überhaupt Anthocyane bilden kann? Der Rostocker hat eine gute Erklärung: „TPT ist essentiell für den lichtabhängigen Zuckerexport aus Chloroplasten. Im Dunkeln hingegen wird Stärke im Chloroplasten in Maltose umgewandelt und diese über einen eigenen Transporter ins Cytoplasma exportiert. Nur so können Pflanzen auch im Dunkeln Stoffwechsel und Biosynthesen aufrechterhalten.“ Vielleicht erklärt das auch, warum die TPT-Mutante irgendwann doch noch auf erhöhte Lichtintensitäten reagiert. „Der Stärkeabbau findet auch im Licht statt, wenn auch verzögert“, so Richter. „Entweder das oder andere Transporter könnten dafür sorgen, dass der Zuckergehalt und damit die Anthocyan-Produktion bei Hochlichtbedingungen in unserer Mutante erst nach einer im Vergleich zum Wildtyp doppelt so langen

Zeit ansteigt“, spekuliert er. Eine Analyse des Transkriptoms der TPT-Mutante sollte den Sensor für das Zuckersignal liefern, hofften die Pflanzenphysiologen.

Und behielten recht: Sie entnahmen der *A. thaliana*-Mutante 9 und 18 Stunden nach Wechsel zu erhöhter Lichtintensität Proben.



Akklimatisierung an Hochlicht: Aus dem Chloroplasten ausgeschleuste Zucker dienen Pflanzen als Signal, die Anthocyan-Biosynthese anzukurbeln.

Illustr: AG Richter

„Wie erwartet fanden in der frühen Phase der Hochlichtakklimatisierung ohne den TPT keine dem Wildtyp vergleichbaren Transkriptomveränderungen statt“, erklärt Richter. „Auffällig war jedoch, dass von der Proteinkinase SnRK1 aktivierte Gene anders als im Wildtyp reguliert waren.“ Diese konservierte Kinase wird durch Glucose-1-Phosphat und Trehalose-6-Phosphat abgeschaltet. In Abwesenheit von Zucker aktiviert sie dagegen katabolische Prozesse wie den Abbau von Stärke oder Aminosäuren.

... als Repressor

Eine detaillierte Analyse ergab Folgendes: Sowohl im Wildtyp als auch in der Stärke-Mutante waren SnRK1-aktivierte Transkripte unter Hochlichtbedingungen reprimiert. In der TPT-Mutante war diese Reaktion dagegen verzögert. Um den reduzierten Zuckergehalt im Cytoplasma der TPT-Mutante im Wildtyp nachzustellen, überexprimierten die Forscher daraufhin eine katalytische Untereinheit der SnRK1-Proteinkinase. Tatsächlich bildete diese Variante im Hochlicht weniger Anthocyane. Für die Gegenprobe nutzten Richter und Co. Pflanzen mit ausgeschalteter Kinase – analog zu einer Situation mit viel Zucker im Cytoplasma. Das war experimentell allerdings alles andere als einfach, erinnert sich der Pflanzenforscher: „Pflanzen ohne SnRK1 sind nämlich nicht lebensfähig. Deshalb mussten wir Pflanzen fin-

den, in der eine der beiden Kinase-Untereinheiten induzierbar ausschaltbar ist.“ Mit ihnen bestätigte sich allerdings die Erwartung der Rostocker. Ohne SnRK1 bilden Pflanzen mehr Anthocyane. Also entwarfen sie die Gegenprobe zur Gegenprobe und überexprimierten SnRK1 in der Stärke-Mutante – und fan-

den kaum Anthocyane, obwohl das Cytoplasma voll von Zuckern war. Die derzeitige Zusammenfassung der Forschungsgruppe lautet: SnRK1 ist ein Repressor der Anthocyan-Synthese, der einem Zuckersignal nachgeschaltet ist (*Plant Commun.* doi.org/jwvp).

Blick stromabwärts

Mithilfe ihrer Transkriptomanalyse schlossen die Rostocker gleichzeitig weitere Einflussfaktoren aus. „Da Anthocyane reaktive Sauerstoffverbindungen entgiften, könnten auch Letztere deren Biosynthese ankurbeln“, erläutert Richter. „Wir fanden bei unseren Mutanten aber keine Unterschiede in der Menge reaktiver Verbindungen.“ Das Gleiche galt übrigens auch für die Bildung verschiedener Phytohormone und deren Zielgene.

Inzwischen ist Richter mit einer positiven Zwischenevaluation einer W3-Professur einen großen Schritt näher gekommen. Als Nächstes möchte er mit seiner Arbeitsgruppe untersuchen, ob der Zuckerelexport aus den Chloroplasten bei anderen abiotischen Stressfaktoren wie Kälte und Nährstoffmangel ebenfalls als Signal für die Anthocyan-Produktion dient. Natürlich möchte er außerdem wissen, wie SnRK1 deren Synthese reguliert: „Wir suchen jetzt die Transkriptionsfaktoren, die stromabwärts von SnRK1 eine Rolle spielen.“

Larissa Tetsch

Aus dem „Jurassic Park“ der Enzyme

LEIPZIG: Ein interdisziplinäres Forscherteam schafft, was wie Science-Fiction klingt: Mithilfe aufwändiger Computer-Rekonstruktionen erweckt es ein zwei Milliarden Jahre altes Enzym zum Leben.

Heutige Enzyme haben eine Milliarden Jahre lange Evolutionsgeschichte hinter sich, in der sich ihre Funktionen oft anpassten und verfeinerten. Um ihre Entwicklung nachzuvollziehen, konnten Forscher bislang nur einen theoretischen Blick in die Vergangenheit werfen. Dass aus einer solchen Rekonstruktion ein funktionstüchtiger Vorläuferkandidat hervorgehen kann, beweisen die Forschungstreibenden um Mario Mörl und Sonja Prohaska in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie (*Mol. Biol. Evol.* doi.org/grdk2h).

„Ich beschäftige mich schon lange mit Enzymen, die Nucleotide auf RNA übertragen, ohne dabei eine Matrize zu verwenden“, erzählt Mario Mörl. Seit 2004 bekleidet der Biologe den Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie an der Universität Leipzig. Bereits als Postdoktorand bei Nobelpreisträger Svante Pääbo begann er sich für transfer-RNAs (tRNA) zu interessieren. Für deren Prozessierung spielen bestimmte ubiquitäre und hochspezialisierte RNA-Polymerasen eine essenzielle Rolle, erklärt Mörl. „Diese Nucleotidyltransferasen hängen den obligatorischen CCA-Terminus an die 3'-Enden von tRNAs, an die später die Aminosäuren geknüpft werden“, erläutert er. Dabei wunderte sich Mörl über eine interessante Eigenschaft der CCA-addierenden Enzyme von Bakterien und Eukaryoten:

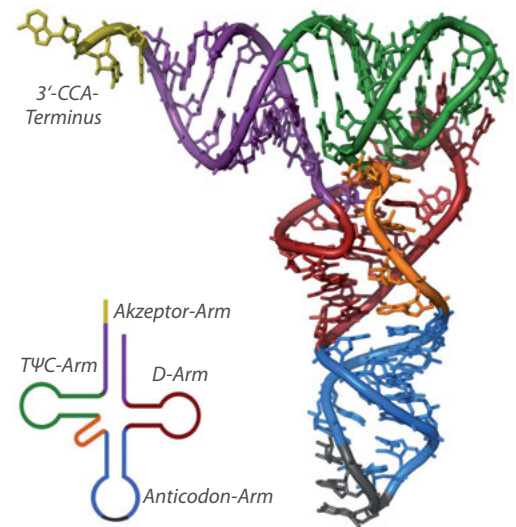
„Sie zeigen nur eine niedrige Affinität zu ihren tRNA-Substraten. Tatsächlich ist sie so schlecht, dass wir keine Bindungskonstanten ermitteln konnten“, erinnert sich Mörl. Dennoch ist die Reaktion sehr effizient. Im Gegensatz zu Bakterien und Eukaryoten zeigen die CCA-addierenden Enzyme aus Archaeen eine hohe Substrataffinität bei vergleichbarer Effizienz. „Das war für uns und unsere Kolleginnen und Kollegen sehr rätselhaft“.

An der falschen Stelle

Um dem Rätsel auf die Spur zu kommen, wandte sich Mörl an Sonja Prohaska. Am Interdisziplinären Zentrum für Bioinformatik (IZBI) in Leipzig leitet sie die Gruppe „Evolution und Entwicklung“. Die Bioinformatiker stellten fest, dass der phylogenetische Baum der Enzyme nicht mit der Evolution der Arten übereinstimmt. Ein Kladogramm ribosomaler RNA beispielsweise teilt sich ausgehend von einem gemeinsamen Vorläufer zunächst in die Reiche der Bakterien und Archaeen auf. Die Eukaryoten spalten sich später von den Archaeen ab. „In einem phylogenetischen Baum der tRNA-Nucleotidyltransferasen befinden sich die Tiere und ihre einzelligen Verwandten jedoch bei den Bakterien. Ihre CCA-addierenden Enzyme stammen also aus Prokaryoten und das ist sehr ungewöhnlich“, sagt Prohaska.

Als Urheber dieser ungewöhnlichen Entwicklung identifizierten die Leipziger Proteobakterien. Diese müssen das tRNA-Nucleotidyltransferase-Gen in grauer Vorzeit per horizontalem Gentransfer in einen Vorläufer der Metazoa geschmuggelt haben. Laut Prohaska ist das ein äußerst seltener Vorgang. „Das hat uns gezeigt, dass diese Enzyme eine sehr interessante Entwicklung hinter sich haben“, ergänzt Mörl. Um die denkwürdige Evolution der CCA-addierenden Enzyme nachzuvollziehen, entschlossen sich die beiden Leipziger Gruppen, „Jurassic Park“ zu spielen, wie Mörl grinsend einwirft. Ihr Ziel: Anzestrals Vorläuferkandidaten für tRNA-Nucleotidyltransferasen zu rekonstruieren.

Zunächst war wieder Prohaskas Team am Zug. Um mögliche Vorläuferkandidaten am Computer zu errechnen, verglichen die



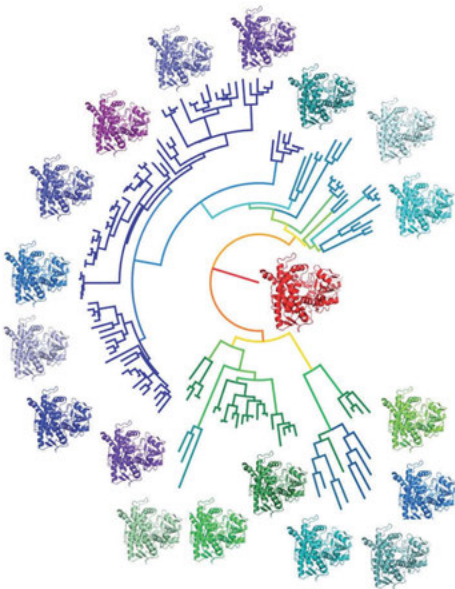
Sekundär- und Tertiärstrukturen einer tRNA. Ihr 3'-CCA-Terminus (gelb) ist für ihre Funktion essentiell: An die 3'-OH-Gruppe der Adenosin-Ribose wird die COOH-Gruppe eines Aminosäurerests verestert.

Illustr: Yikrazuul

Bioinformatiker 102 tRNA-Nucleotidyltransferasen aus 13 unterschiedlichen Ordnungen von γ -Proteobakterien. „Wir haben uns bei unserer Analyse für diese Bakterienklasse entschieden, weil wir das CCA-addierende Enzym aus *E. coli* als dem wahrscheinlich bekanntesten Vertreter der γ -Proteobakterien in der Vergangenheit bereits intensiv erforscht hatten“, begründet Mörl die Entscheidung. Aus den aneinander ausgerichteten Sequenzen errechnete die Gruppe um Prohaska dann einen phylogenetischen Baum.

Zurück in die Vergangenheit

„Die Äste dieses Baumes lassen sich zu ihrem Ursprung zurückverfolgen und dadurch Änderungen, die zwischen einzelnen Verzweigungen passiert sind, rekonstruieren“, erläutert die Bioinformatikerin. Für jede Position des theoretischen Vorläuferenzym konnten die Leipziger so den wahrscheinlichsten Aminosäurerest errechnen. Dank der guten Verfügbarkeit an qualitativ hochwertigen Sequenzdaten seien solche Analysen mittlerweile verlässlich, ergänzt Prohaska. Anhand der zurückverfolgten Äste datierten die Forschungstreibenden ihre rekonstruierten Aminosäurefolgen schließlich auf eine Zeit vor zwei Mil-



Anhand phylogenetischer Bäume lassen sich funktionale Vorgängersequenzen mancher Proteine rekonstruieren.

Illustr: Zapnito



Die Arbeitsgruppe von Mario Mörl (ganz rechts) am Institut für Biochemie der Universität Leipzig.

Foto: Valerie Thalhofer

liarden Jahren zurück. Aus ihren Kandidatensequenzen wählten die beiden Gruppen vier Rekonstruktionen aus, die sich nur wenig in der Anzahl ihrer Insertionen und Deletionen unterschieden, und klonierten sie in *E. coli*. „Alle vier Kandidaten konnten wir in *E. coli* in einem aktiven Zustand exprimieren“, sagt Mörl. „Für unsere weiteren Versuche entschieden wir uns daher für den Kandidaten, der sich am besten rekombinant herstellen ließ“, schildert er. Und tatsächlich zeigte das ancestrale CCA-addierende Enzym (AncCCA1) eine ähnliche vorhergesagte 3D-Struktur wie EcoCCA aus *E. coli*. Auch die Sequenzen des gegenwärtigen *E. coli*-Enzyms und seines rekonstruierten Vorläufers unterscheiden sich nur marginal. Ein beachtliches Ergebnis, findet Prohaska: „Wir haben uns so gefreut, denn solche Rekonstruktionen sind immer ein Sprung ins Ungewisse. Es war für uns keineswegs klar, dass wir mit unserer Rekonstruktionsmethode tatsächlich eine funktionale Sequenz erhalten“.

Genau, aber ineffizient

Ihren Kandidaten analysierten die Nassbiologen um Mörl weiter und testeten zunächst *in vitro*, wie genau es der Vorläufer mit dem Anhängen von CCA-Nukleotiden nimmt. „Es stellte sich heraus, dass der Vorläufer genauso exakt arbeitet wie moderne Enzyme. Er macht keine Fehler“, fasst Mörl die Ergebnisse zusammen. Daraufhin machten die Biologen AncCCA1 für *E. coli* überlebenswichtig: Sie exprimierten das eigentlich nicht-essenzielle Enzym in einem *E. coli*-Stamm, der sein eigenes CCA-addierendes Enzym nicht mehr

herstellen kann. „Zusätzlich exprimierten wir eine RNase, die unvollständige und somit defekte CCA-Enden an tRNAs erzeugt. Das sorgte für Stress in den Zellen“. Dabei zeigte sich, dass *E. coli*s in Gegenwart des ancestralen Kandidaten weniger gut mit dem RNase-Stress umgehen können als bei Anwesenheit seiner modernen Variante.

Ein Schritt vor, zwei zurück

Doch warum? „Wir nahmen Zeit- und Konzentrationsreihen auf und stellten fest, dass das rekonstruierte Enzym sehr viel langsamer arbeitet“, erinnert sich Mörl. Also schauten sich die Forscher auch die Substratbindung von AncCCA1 an. Dafür inkubierten sie das rekonstruierte und das moderne Enzym mit radioaktiv markierter tRNA. Für EcoCCA konnten sie wie erwartet keine Interaktion mit tRNAs nachweisen, da die Affinität des Enzyms zu seinem Substrat bekanntermaßen niedrig ist. Der ancestrale Kandidat hingegen band die tRNA ausgezeichnet. „Das hatten wir nicht erwartet“, schildert Mörl. „Interessanterweise unterscheidet AncCCA1 auch nicht zwischen seinem Substrat, also der tRNA ohne CCA-Ende, und seinem Produkt, also der tRNA mit CCA-Ende. Es bindet beide mit gleicher Effizienz.“

Als Mörl dann mit einer Corona-Infektion das Bett hüten musste, kam ihm die entscheidende Idee: „Wenn das Enzym nicht unterscheiden kann, ob die tRNA bereits über ein CCA-Ende verfügt oder nicht, katalysiert es die Rückreaktion vielleicht genauso gut wie die Hinreaktion“. Genau das beobachteten die Leipziger dann auch im Labor und fanden den

Grund für die niedrige Arbeitsgeschwindigkeit des rekonstruierten, CCA-addierenden Enzyms: Es hält die tRNA so stark fest, dass es den bereits angehängten CCA-Schwanz auch direkt wieder abknabbern kann, erklärt Mörl. „Das ancestrale Enzym arbeitet vermutlich prozessiv. Es bindet die tRNA und baut alle Nukleotide in einem Rutsch ein. Sein modernes Pendant hingegen agiert eher distributiv. Es baut ein Nukleotid ein und lässt die tRNA los, bindet sie wieder und baut das nächste ein, und so weiter.“ Erst dieser distributive Mechanismus der Substratumsetzung sichert die hohe Effizienz moderner Enzyme und scheint die evolutive Entwicklung CCA-addierender Enzyme begünstigt zu haben. Gleichzeitig sorgt er aber auch dafür, dass sich deren Bindungskonstanten für tRNA-Substrate nicht messen lassen.

Als Nächstes wollen die beiden Leipziger Gruppen zusammen klären, wann der Übergang zwischen den beiden Arbeitsweisen stattgefunden sein könnte. Außerdem hoffen sie, die genauen Aminosäuren bestimmen zu können, die für beide Arbeitsmodi verantwortlich sind. Und sie wollen die Bindung von tRNAs an das ancestrale Enzym genauer charakterisieren, um Rückschlüsse auf die Arbeitsweise moderner Enzyme ziehen zu können. Schließlich lassen sich wegen deren niedrigen Bindungsaffinitäten keine Kristallstrukturen mit gebundenen tRNAs lösen. „Wenn wir das alles bestimmen können, verstehen wir endlich, wie moderne tRNA-Nukleotidyltransferasen eigentlich funktionieren“, blickt Mörl in die Zukunft.

Tobias Ludwig



Das (m)TOR zur Resistenz

FRANKFURT a.M.: Bei der Diagnose Darmkrebs ist Chemotherapie meist die einzige Behandlungsmöglichkeit. Doch oft werden Tumore unempfindlich gegenüber verabreichten Therapeutika. Was, wenn ihre Resistenz gar nicht das Produkt eines passiven Selektionsdrucks ist, sondern aktiv von Tumoren ausgelöst wird?

Illustr.: Giovanni Cancemi/AdobeStock

Die Arbeitsgruppe des Tumorbiologen Florian Greten am Georg-Speyer-Haus in Frankfurt am Main entdeckte den Resistenzmechanismus durch Zufall: Um das Wachstum und die Metastasierung malignen Gewebes im Mausmodell zu charakterisieren, exprimierten die Onkologen Diphtherietoxin-Rezeptoren spezifisch in den Stammzellen von Tumoren. Sobald sie den Mäusen das Toxin injizierten, lösten die pluripotenten Vorläuferzellen zwar ihre eigene Apoptose aus und die Tumore wuchsen nicht weiter. Aber das Ausschalten der Stammzellen ließ die Geschwüre wider Erwarten auch nicht schrumpfen. „Wir haben uns daraufhin die Frage gestellt, was im restlichen Tumorgewebe passiert, nachdem die Krebsstammzellen abgetötet wurden“, erzählt Mark Schmitt, der Erstautor der Studie. Die Onkologen deckten auf: Nach Apoptose der Stammzellen ist im restlichen Tumorgewebe die Aktivität eines bestimmten Enzyms hochreguliert – des „mammalian target of rapamycin“ (mTOR). Die auch als FK506-bindendes Protein 12-Rapamycin-assoziiertes Protein 1 (FRAP1) bekannte Kinase steht am Anfang einer Kaskade von Signalwegen, die zum Überleben von Zellen beitragen.

Über Organoid in die Maus

Die Frankfurter Forschungstreibenden wollten daraufhin genauer wissen, welche Rolle mTOR in Tumoren spielt und warum es hochreguliert wird. Zusätzlich zur Diphtherietoxin-Behandlung hemmten sie also den mTOR-Signalweg durch Gabe von Rapamycin. Ein Schlüsselereignis für die Onkologen: Gemeinsam führten Toxin und mTOR-Inhibitor zu einem massiven Zelltod nicht nur der Krebsstammzellen, sondern im gesamten Tumorgewebe. Bereits wenige Tage nach Behand-

lungsbeginn waren die Krebsgeschwüre fast vollständig verschwunden (*Nature*, doi.org/gq8zs8).

Lassen sich diese Modellbefunde in die Klinik übertragen? Die Onkologen kultivierten malignes Darmgewebe dreier Frankfurter Krebspatienten in einer gelartigen, extrazellulären Matrix, in der sich Tumorzellen zu luftballonartigen Zellverbänden, sogenannten Organoiden, organisieren. Entscheidend dabei: Organoiden behalten viele physiologische Eigenschaften ihres Ursprungsgewebes bei und erlauben es somit, molekulare Signalketten in 3D-Zellkultur zu untersuchen. Tatsächlich erwies sich ein Großteil der Tumor-Organoiden als resistent gegenüber einer Chemotherapie mit 5-Fluoruracil (5-FU), das seit Jahrzehnten als Zytostatikum vor allem bei kolorekta-



Mark Schmitt, Nachwuchsgruppenleiter am Pharmakologischen Institut der Universität Marburg, warb Ende 2022 erfolgreich eine Drittmittelförderung durch den World Cancer Research Fund (WCRF) ein. Foto: Eliana Stanganello

len Karzinomen eingesetzt wird. Eine gleichzeitige Gabe von 5-FU und dem mTOR-Inhibitor Rapamycin ließ die Krebs-Organoiden jedoch absterben. Um ihre *In-vitro*-Erkenntnisse im lebenden Organismus zu verifizieren, transplantierten die Onkologen daraufhin humane Tumorzellen in Mäuse. Auch dieses Mal schrumpfte das Tumorgewebe bei Doppelbehandlung aus Chemotherapie und mTOR-Inhibitor um mehr als die Hälfte. Das Überleben der Tumore hing also von mTOR ab. Was aber induzierte das Überlebenssignal?

Parakrine Detektivarbeit

Die Forschungstreibenden um Schmitt vermuteten, dass sterbende Tumorzellen ihren Nachbarzellen Signale senden, um wenigstens deren Überleben zu sichern. Also sammelten sie das Nährmedium mit 5-FU behandelte Organoiden und kultivierten unbehandelte Krebs-Organoiden darin. Wie von den Frankfurtern erwartet, aktivierte das Nährmedium auch deren mTOR-Signalweg. Was nun folgte, war mühsame Puzzlearbeit: Die Onkologen gaben alle erdenklichen parakrinen Faktoren – sogenannte „danger-associated molecular patterns“ (DAMPs) – einzeln auf die Tumorzellen und checkten sie auf Aktivierung des mTOR-Signalwegs. DAMPs sind endogene Gefahrensignale, die verletzte oder apoptotische Zellen in den extrazellulären Raum ausschütten, um eine Immunantwort im betroffenen Gewebe zu induzieren. Das Team beobachtete, dass unter vielen untersuchten DAMPs einzig Adenosintriphosphat (ATP) denselben Effekt wie die Kulturüberstände auslöste. Bereits eine 100-nanomolare ATP-Konzentration reichte aus, um die Überlebensmaschinerie benachbarter Tumorzellen erfolgreich in Gang zu setzen.

Die Suche nach den Rezeptoren, die das ATP-Signal an die Nachbarzellen weiterleiten, gestaltete sich dann einfacher als gedacht. Blockierte Schmitts Arbeitsgruppe ATP-bindende Purinozeptoren (P2R) in Gegenwart von 5-FU, starben auch die benachbarten Tumorzellen. Doch welcher der 15 Rezeptoren der P2R-Familie übermittelte das Überlebenssignal? „Ich hatte schon befürchtet, dass es zehn oder zwölf unter ihnen sind, die das Signal aufnehmen könnten“, berichtet Schmitt. Doch glücklicherweise exprimieren Kolon-Tumorzellen nur einen P2-Rezeptor stark auf ihrer Oberfläche – den äußerst sensitiven P2X4, der bereits auf nanomolare ATP-Mengen reagiert. Und tatsächlich konnte die Zugabe von ATP P2X4-Knockdown-Zellen nicht mehr aktivieren. Unter 5-FU-Behandlung starb endlich das gesamte Tumorgewebe ab.

ATP als Überlebensbote

Zwingt eine Chemotherapie Tumore in die Apoptose, nutzen sterbende Zellen also ATP als Botenstoff, um über P2X4-Rezeptoren den mTOR-Signalweg ihrer Nachbarzellen anzuschalten. „Unterbindet man dieses Überlebenssignal, stirbt jede Zelle im Tumor. Das bedeutet aber auch, es muss ein weiteres Signal geben, das überhaupt versucht, die Zellen zu töten“, erklärt Schmitt. Bei der Analyse weiterer DAMPs identifizierten die Wissenschaftler reaktive Sauerstoffspezies (ROS) für diese Rolle.

Der Onkologe fasst zusammen: „Durch sterbende Zellen werden im Tumor ROS produziert. Eigentlich sollten alle Tumorzellen diesem Signal unterliegen und absterben. Die Nachbarzellen erhalten jetzt aber noch zusätzlich ATP als Warnsignal, das sie den mTOR-



Wissen um die Wichtigkeit von Teamarbeit: die Arbeitsgruppe um Krebsforscher Florian Greten (1.v.l.) und Mark Schmitt (2.v.l.)

Foto: AG Greten

Signalweg anschalten lässt.“ Als Folge entgeht das Tumorgewebe der ROS-induzierten Apoptose.

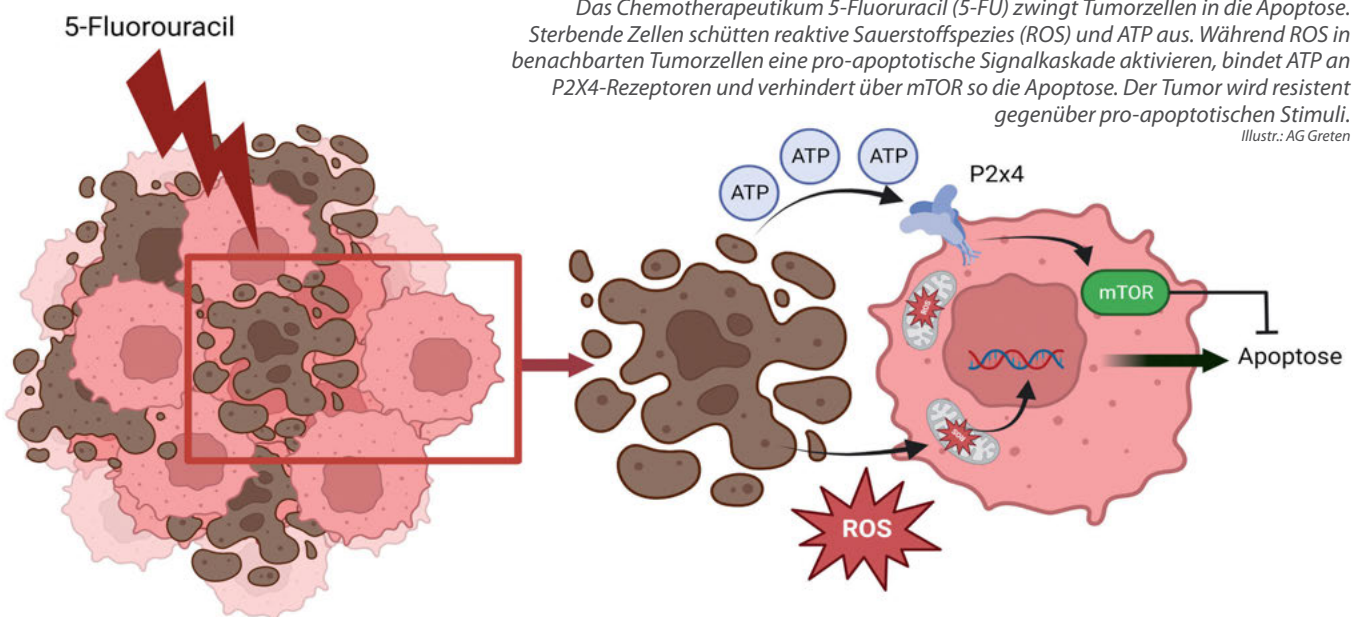
Während Mark Schmitt inzwischen als Nachwuchsgruppenleiter an die Philipps-Universität Marburg gewechselt ist, hofft sein ehemaliger Frankfurter Chef Florian Greten, diese Erkenntnisse in Zukunft auf klinischer Ebene auf Tumore anwenden zu können, gegen die herkömmliche Chemotherapien nichts mehr ausrichten. Vielleicht reduziert ein inhibierter P2X4 als übergeschalteter Rezeptor der mTOR-Signalkaskade ja wenigstens Rapamycin-assoziierte Nebenwirkungen, so seine Hoffnung. Außerdem konnte Gretens Arbeitsgruppe mittlerweile die gleichen tumorschrumpfenden Effekte neben Dickdarm-Karzinomen auch in Pankreas-Karzinomzellen beobachten.

Noch nicht am Ziel

Stellt all das einen Durchbruch in der Krebstherapie dar? „Auf Konferenzen ist Krebs laut mancher Redner quasi geheilt. Doch die Realität sieht anders aus...“, räumt Schmitt

ein, der die Bezeichnung „Durchbruch“ lieber vorsichtig verwendet. Denn trotz vielfältiger Forschungsansätze stagniert der Therapiefortschritt bei vielen Krebsarten schließlich seit Jahrzehnten. Auch wenn Tumore hohe Level an ATP-bindenden Rezeptoren wie P2X4 exprimieren, ist der Weg in die Klinik noch lang. Als entscheidend erachtet Schmitt im Moment Langzeitexperimente im Mausmodell, um aufzuklären, ob Tumore nach Therapie vielleicht doch weiterwachsen. Auch der Mechanismus, wie das P2X4-Signal mTOR überhaupt aktiviert, steht auf seiner Forschungsagenda. Möglicherweise finden sich hier noch weitere Ansatzpunkte für Medikamente, damit die Strapazen einer Chemotherapie in Zukunft für keinen Patienten umsonst sind.

Anna Sternberg und Jana Schieren



Das Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil (5-FU) zwingt Tumorzellen in die Apoptose. Sterbende Zellen schütten reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und ATP aus. Während ROS in benachbarten Tumorzellen eine pro-apoptische Signalkaskade aktivieren, bindet ATP an P2X4-Rezeptoren und verhindert über mTOR so die Apoptose. Der Tumor wird resistent gegenüber pro-apoptischen Stimuli.

Illustr.: AG Greten



Stichwort des Monats

Virovorie

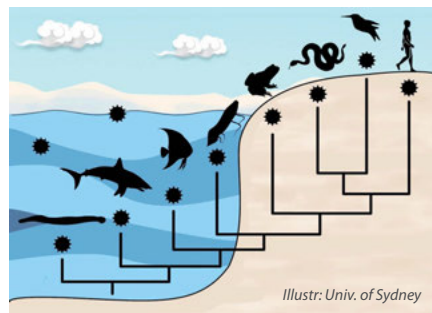
Was sind die zahlenmäßig erfolgreichsten Mitbewohner unserer Erde? Tatsächlich belegen die 10^{30} bis 10^{31} Bakterien und Archaeen unseres Planeten nur Platz zwei. Um das Zehn- bis Hundertfache häufiger noch sind Viren und Bakteriophagen. Sie besiedeln nahezu alle terrestrischen und marinen Ökosysteme – von den hydrothermalen Schloten der Tiefsee über die subglazialen Seen der Antarktis bis hin zu Gesteinsschichten über und unter dem Meeresgrund. Allein jeder Tropfen Meerwasser enthält beispielsweise mehrere Millionen Viren (*Nature*. doi.org/fprxct). Mit der Meeressgisch und dem Wüstenstaub werden sie sogar bis in die Atmosphäre geschleudert und global verteilt. Ihr Wirtsspektrum umfasst jegliche Organismen – von marinen Bakterien bis hin zu Menschen. Kurzum: Die Virosphäre ist gewaltig. Viren sind die Top-Prädatoren an der Spitze der Nahrungskette. Ihre einzige Bedrohung besteht darin, sich an wandelnde Umgebungen und antivirale Abwehrmechanismen nicht rechtzeitig anpassen zu können. Oder doch nicht?

Viren-Gourmets

Tatsächlich droht auch Viren die gleiche Gefahr wie allen anderen Organismen: Fressfeinde. Die Arbeitsgruppe um John DeLong von der University of Nebraska-Lincoln kultivierte die Wimperntierchen *Halteria* sp. und *Paramecium bursaria* in Wasser, das einzig Grünalgen befallende Chloroviren enthielt. Während die *Paramecium*-Population unbeeindruckt blieb, vermehrte sich *Halteria* sp. um das 15-fache. Gleichzeitig sank die Zahl der DNA-Viren in Gegenwart von *Halteria* sp. binnen zwei Tagen auf ein Hundertstel. Fraßen die Ciliaten die Chloroviren? DeLongs Forschungsgruppe markierte einige der doppelsträngigen (ds) DNA-Viren mit dem Cyanin-Farbstoff SYBR Green, der bei Bindung an dsDNA grün fluoresziert, und wartete. Nach einigen Stunden begannen die Vakuolen der Ciliaten grün zu leuchten (*PNAS*. doi.org/jwks). Offensichtlich existieren also Einzeller, die auch mit rein viraler Kost gedeihen. Allein ist *Halteria* sp. mit

seinen kulinarischen Vorlieben übrigens nicht. Auch die Ciliaten *Euplotes* sp. und *Paramecium caudatum* nehmen Viren über ihre Vakuolen auf (*PNAS*. doi.org/jwks).

Hinweise darauf, dass Viren als Kohlenstoff-, Stickstoff- und Phosphorquellen dienen können, sind dabei beileibe nicht neu. Bereits vor dreißig Jahren wiesen US-Meeresbiologen darauf hin, dass phagotrophe Nanoflagellaten eine Vielfalt mariner Viren konsumieren, zumindest sobald eine 50-fach geringere Konzentration an Bakterien als Nahrungsquelle zur Verfügung steht. Mit Viren decken



Viren befallen alles.

Flagellaten laut damaliger Überschlagsrechnungen bis zu 9, 14 beziehungsweise 28 Prozent ihres Bedarfs an Kohlenstoff, Stickstoff und Phosphor, die sie ansonsten aus dem Verdau von Bakterien beziehen (*Mar Ecol Prog Ser*. doi.org/b9923q).

Seitdem tauchten immer wieder vereinzelt Studien mit ähnlichen Aussagen auf: So fressen Wimperntierchen wie *Tetrahymena thermophila* beispielsweise die Bakteriophagen T4, T5 und λ , und zwar umso ausgiebiger, je ausgehungert sie sind (*J. Eukaryot. Microbiol*. doi.org/ffqsqz). Die marinen Choanoflagellaten *Thaumatomonas coloniensis* und *Salpingoeca* sp. hingegen tun sich am Phagen MS2 gütlich (*Environ Microbiol Rep*. doi.org/f592nk). Im Jahr 2020 sequenzierten Forschungstreibende des Bigelow Laboratory for Ocean Sciences in Maine um Ramunas Stepanauskas schließlich das Erbgut von 1.700 marinen Einzellern aus dem Plankton der spanischen Mittelmeerküste und des Nordwest-Atlantik.

Auch ihnen fielen erneut Choanoflagellaten auf, die neben eigenen Nukleinsäuren auch Sequenzen von dsDNA-Bakteriophagen und ssDNA-Viren enthielten. Das überraschte Stepanauskas' Arbeitsgruppe insofern, als dass Choanoflagellaten heterotrophe Eukaryoten sind, dsDNA-Bakteriophagen aber gar keine Eukaryoten infizieren. Auch ein Großteil der Viren-DNA stammte von Bakterien-befallenden Viren (*Front Microbiol*. doi.org/gpmd6x).

Viren-Recycling

Was ist also das Besondere an der letztjährigen Publikation aus dem Labor von John DeLong (*PNAS*. doi.org/jwks)? Bisher erachtete die Ökosystemforschung Viren meist nur als Pathogene, die Mikroorganismen lysieren und deren Nährstoffe wieder freisetzen. Steven W. Wilhelm und Curtis A. Suttle prägten 1999 dafür den Begriff „viral shunt“ (*Bioscience*. doi.org/c23dhn). Als Recycling-Mechanismus verhindert es in Modellen aquatischer Nahrungsnetze, dass mikrobielle organische Stoffe aus dem Meer in höhere Ebenen der Nahrungskette gelangen. Durch Virovorie trügen energiereiche Inhaltsstoffe von Viren aber sehr wohl zum Aufbau von Biomasse im globalen Kohlenstoffkreislauf bei. Laut Publikation der Arbeitsgruppe DeLong vertilgte jedes *Halteria* sp. pro Tag bis zu eine Million Chloroviren – in einem Teich entspricht das einhundert Billionen bis zehn Billiarden verspeisten Virionen pro Tag – und wandelte 17 Prozent der konsumierten Virenmasse an Proteinen, Nukleinsäuren und Fetten in eigene Körpermasse um (*PNAS*. doi.org/jwks). Damit wäre in aquatischen Lebensräumen ein Wachstum mit Viren als Nahrungsquelle ebenso ertragreich wie der Verdau von Algen oder Bakterien.

In Anbetracht des Reichtums an Viren in Ozeanen, der Häufigkeit an Mikroorganismen im Zooplankton und der planetaren Wassermenge im Allgemeinen stellen Viren also vielleicht eine bisher übersehene Basis globaler Nahrungsketten dar – und sind mehr als ungewollte Pathogene und Prädatoren.

Henrik Müller



Kennen Sie ihn?

Der Falschvorbereitete

Nicht selten hatten Forscher große Entdeckungen direkt vor ihrer Nase – und gingen an ihnen vorbei. So auch unser Gesuchter.

„Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits prepares.“ So lautet der wohl bekannteste Ausspruch von Louis Pasteur über das Wesen von Wissenschaft und Forschung: „Auf dem Gebiet der Beobachtung begünstigt der Zufall nur den vorbereiteten Geist.“ Und tatsächlich ist die Wissenschaftsgeschichte voll von Anekdoten, in denen dieses Muster maßgeblich zu großen Entdeckungen führte.

Ein prominentes Beispiel ereignete sich in den Jahren 1953 und 1954 an einer Universität auf einer Insel im kanadischen Sankt-Lorenz-Strom. Damals waren am dortigen Department of Psychology die Köpfe eines Postdoc-Stipendiaten und eines Neurowissenschaftlers, der ursprünglich als Elektroingenieur ausgebildet war, im richtigen Moment vorbereitet genug, um die tatsächliche Bedeutung eines nicht ganz geglückten Experiments zu erkennen. Was dazu führte, dass sie heute als Pioniere einer weitreichenden Entdeckung gefeiert werden.

Was war damals passiert? Bereits zuvor hatte der Ex-Elektroingenieur eine Methode zur schwachen elektrischen Stimulation einzelner Gehirnregionen in frei laufenden Ratten etabliert. Ebenso hatte er zusammen mit einem anderen Mitarbeiter die Hypothese entwickelt, dass sich über die Stimulation bestimmter Hirnareale womöglich das Lernverhalten der Ratten in klassischen Labyrinthtests verbessern ließe. Doch egal in welche Hirnregionen sie die Elektroden steckten, keine Ratte schnitt auf Stimulation hin besser ab als ihre unstimulierten Artgenossen – die meisten sogar schlechter. Also verwarfen die beiden ihre Theorie und wandten sich wieder anderen Fragen und Problemen zu.

Glücklicherweise waren diese „Fehlschläge“ dem Postdoc nicht bewusst, als er im De-

partment ankam – sonst hätte er bald darauf ganz ähnlich angelegte Versuche womöglich gar nicht erst gestartet. Und dann kam auch noch Zufall dazu: Statt wie geplant in der Formatio reticularis landete seine Elektrode bei einer Ratte versehentlich rund 4 Millimeter weiter in der sogenannten Septalregion. Und siehe da: Gerade dieses Exemplar zeigte auf Stimulation ein sehr auffälliges Verhalten.

In einem typischen Fall von Pasteurs „vorbereitem Geist“ zogen der Postdoc und der Ex-Elektroingenieur die richtigen Schlüsse – und nach einer Reihe bestätigender Experimente konnten sie folgendes Kernergebnis veröffentlichen:

Jedes Mal, wenn die Ratten einen Hebel in einer Ecke des Käfigs drückten, schlossen die beiden den Stromkreis zur Elektrostimulation. Nachdem auf diese Weise eine gewisse „Anlernphase“ abgeschlossen war, rannten vor allem diejenigen Tiere, denen die Elektroden zuvor die Septalregion stimuliert hatten, unermüdlich weiter zu dem Hebel, um ihn zu drücken. Dieses Verhalten

wurde noch weiter verstärkt, wenn die beiden Kanadier dafür sorgten, dass die Ratten den stimulierenden Stromreiz durch das Hebeldrücken tatsächlich selbst auslösen konnten. Die „am besten getroffenen“ Ratten rannten diesem offensichtlichen Glücksreiz gar bis zur absoluten Erschöpfung nach – und drückten lieber immer weiter den Hebel, als zu essen oder zu trinken.

Damit hatten die beiden Kanadier die Existenz eines bestimmten Hirnzentrums bewiesen, das bei all seinen Implikationen verständlicherweise schnell zu einem der absoluten Hotspots der psychiatrischen und neurowissenschaftlichen Forschung werden sollte.

2.600 Kilometer weiter südwestlich hätte indes ein etwas älterer Kollege der beiden schon zwei Jahre früher dieselbe Entdeckung machen können. An der Abteilung für Neurologie und Psychiatrie der dortigen Universität interessierte er sich vor allem für die neuronalen Korrelate der Schizophrenie. Dazu hatte er eine ziemlich komplexe Theorie entwickelt, die er zwischen 1950 und 1952 mit elektri-

scher Tiefenhirnstimulation bei 25 Patienten überprüfen wollte. Knapp die Hälfte von ihnen bekam ausschließlich oder zumindest teilweise Elektroden in die Septalregion implantiert. Die subjektiven Antworten der Patienten auf die Stimulationen waren insgesamt divers, neben „Angst“, „Verwirrung“ und „dysphorischen Störungen“ berichteten sie vor allem über „erhöhte Wachsamkeit“.

Vier Patienten gaben indes sehr angenehme bis hin zu euphorischen Empfindungen durch die Stimulation zu Protokoll. Unser Schizophrenie-Forscher ignorierte diese Aussagen jedoch komplett in der Zusammenfassung der unmittelbaren Verhaltenseffekte seiner Hirnstimulations-Experimente. Er hatte die Bedeutung des Befundes zu diesem Zeitpunkt schlichtweg nicht erkannt. Nicht weil sein Geist gar nicht vorbereitet war – sondern wohl eher, weil er falsch vorbereitet war.

Vielleicht sind die Ursachen seines Nichterkennens allerdings auch anders gelagert. Denn auch wenn die *Psychiatric Annals* den Arztsohn noch zu Lebzeiten als „berühmten Psychiater“ ehrten, gelten seine Arbeiten heute als höchst umstritten – sowohl diejenigen über Homosexualität und Drogeneffekte wie auch diejenigen über Schizophrenie.

Wie heißt er?

-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 12/2022 suchten wir **Anselme Payen**. Gewonnen haben **Julia Reich** (Hannover) und **Helmut Fischer** (Koblenz).

Auflösung aus LJ 1-2/2023:

„Die weggeblasene Signalsucherin“ ist **Marilyn Kozak**, die die signalgebende Bedeutung der Kozak-Sequenz auf der eukaryotischen mRNA für die Translations-Initiation durch das Ribosom entschlüsselte.

FundaMental Pharma, Heidelberg

Nervenaufreibend

Zehn Millionen Euro für seine Neuroprotektiva sammelte das Heidelberger Start-up FundaMental Pharma in einer Seed-Finanzierungsrunde ein. Die sogenannten N/T-Schnittstellen-Inhibitoren sollen neurodegenerative Erkrankungen lindern.

Ziel der Inhibitoren sind NMDA-Rezeptoren (NMDAR). Diese Rezeptoren sind Kationen-Kanäle in der synaptischen Zellmembran von Neuronen und essenziell fürs Lernen und die Gedächtnisleistung. Bindet Glutamat an den Rezeptor (und ist die Membran gleichzeitig stark polarisiert), werden die Kanäle aktiviert und schleusen zum Beispiel Calcium in die Zelle oder Kalium hinaus.

Bei Morbus Parkinson kommen NMDAR-Inhibitoren schon länger zum Einsatz, etwa Amantadin und Budipin. Sie blockieren die Rezeptoren und wirken so einem pathologischen Glutamat-Überschuss im Gehirn entgegen, ein Charakteristikum etlicher neurodegenerativer Erkrankungen. Auf diese Weise schwächen sie die für Parkinson typischen spontan auftretenden Bewegungen ab.

Es gibt aber auch NMDAR, die abseits der Synapsen sitzen, sogenannte extrasynaptische oder eNMDAR. Die sind berüchtigt dafür, durch ihre Aktivität Neuronen zu schädigen. Ein Team um Hilmar Bading von der Uni Heidelberg deckte auf, dass diese eNMDAR



Haben auch Huntington-Patienten wie die US-Politifolk-Legende Woody Guthrie im Visier: FundMental Pharma.

mitunter im Komplex mit TRPM4 vorkommen, einem weiteren Ionenkanal. Diese fatale Liaison führt dazu, dass ein Zuviel an Glutamat neurotoxisch wirkt; Nervenzellen sterben ab. Aber die Forscher entdeckten noch etwas: Sie konnten die Komplexbildung der beiden Ionenkanäle mit kleinen inhibitorischen Molekülen verhindern. Da sie sich an die Interaktionsschnittstelle von NMDAR und TRPM4 setzen, nannten die Forscher sie N/T-Schnittstellen-Inhibitoren.

Ein großer Vorteil: Die synaptischen NMDAR bleiben von diesen Inhibitoren völlig unbeeindruckt, auch bei einem pathologisch erhöhten Glutamat-Spiegel in der Synapse. Damit wirken die kleinen Moleküle neuroprotektiv, was besonders im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen spannend ist. Als Beispiele für eine therapeutische Anwendung nennen die Entwickler von FundaMental die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und Morbus Huntington.

FundaMental Pharma wurde 2016 als präklinisches neurowissenschaftliches Unternehmen aus der Universität Heidelberg ausgegründet. An der aktuellen Finanzierungsrunde beteiligten sich unter anderen BioGeneration Ventures, Thuja Capital, coparion und der High-Tech Gründerfonds.

Sigrid März

Refined Laser Systems, Münster

Mal eben Krebs bestimmen

Auch in Münster klingeln die Kassen. Das Start-up Refined Laser Systems schloss im Januar 2023 eine Seed-Finanzierung über 2,7 Millionen Euro ab und steckt das Geld in die Entwicklung ihrer Point-of-Care-Krebsdiagnostik.

Auch heute noch sind Biopsien gefolgt von histologischer Diagnostik Goldstandard bei der Bestimmung von Krebstypen. Mitunter werden Gewebeproben auch während einer Tumoroperation entnommen. Schnitte und Färbung dauern etliche Stunden, sodass je nach Befund eine erneute Operation nötig ist, zum Beispiel um weitere identifizierbare Krebszellen zu entfernen.

Refined Laser Systems hat ein platzsparendes Mikroskop entwickelt, mit dessen Hilfe Operateure während des Eingriffs Tumorränder auffindig machen können. Ziel des Ganzen: Noch im OP und innerhalb von Minuten

erfolgt eine sichere Diagnose des Tumors, entweder durch telemedizinisch eingebundene Pathologen oder mittels KI-Unterstützung.

Die patentierte Technologie basiert auf der Raman-Mikroskopie, einer Kombination aus herkömmlicher Lichtmikroskopie und eindeutiger chemischer Identifizierung durch kohärente Raman-Spektroskopie. Vorteil der Raman-Mikroskopie: Die Gewebeproben müssen weder geschnitten noch gefärbt werden. Markierungsfreie Histopathologie am Ort des Geschehens quasi. Aussagekräftige Bilder können so binnen kürzester Zeit generiert werden. Im besten Fall verhindert eine solche Diagnose, dass Patienten erneut operiert werden müssen, da der Tumor direkt vollständig entfernt werden kann.

Herzstück der Münsteraner Firma sind Glasfaser-basierte Ultrakurz-Impuls-lasersysteme.

Die sind nicht nur schnell, sondern auch klein, denn lange Lichtwege mit Spiegeln fehlen und wurden durch aufgewickelte Glasfasern ersetzt. Ein weiterer Vorteil: Die Entwickler verbannten so gut wie alle mechanischen Elemente wie etwa Motoren und ersetzten sie durch einen elektronisch schaltbaren Aufbau. Das macht das gesamte System deutlich unempfindlicher gegenüber störenden Einflüssen. Optimal geeignet also für den Point-of-Care-Einsatz.

Refined Laser Systems mit Sitz in Münster wurde 2019 als Spin-off der Westfälischen-Wilhelms Universität gegründet. Angeführt wurde die Finanzierung vom High-Tech Gründerfonds und APEX Ventures unter Beteiligung von OnSight Ventures, NRW.BANK und Papst Venture Capital.

Sigrid März

Sarcura, Klosterneuburg (Österreich)

Hightech für T-Zellen

Ende 2022 erhielt Sarcura eine Seed-Plus-Investition in Höhe von sieben Millionen Euro. Damit möchte das österreichische Start-up seine Herstellungsplattform für die CAR-T-Zell-Therapie weiterentwickeln.

Bei dieser Therapie werden an Krebs erkrankten Menschen T-Zellen entnommen. Im Labor erhalten die Immunzellen einen chimären Antigen-Rezeptor (CAR), sodass sie Tumorspezifische Oberflächenproteine zuverlässiger erkennen. Derart „hergerichtet“ erhält der Patient die nunmehr CAR-T- genannten Zellen zurück, damit die ihre Arbeit gegen Krebszellen beginnen können.

Bislang ist der Herstellungsprozess der CAR-T-Zellen ein Flaschenhals im therapeu-

tischen Ablauf, denn er ist aufwendig, schwer skalierbar, langwierig und dadurch sehr teuer. Die Handhabung heterogener Patientenproben stellt eine weitere Herausforderung dar. Hinzu kommt, dass die aktuellen Kapazitäten auf Dauer nicht ausreichen werden, um die steigende Anzahl zu behandelnder Patienten abzudecken.

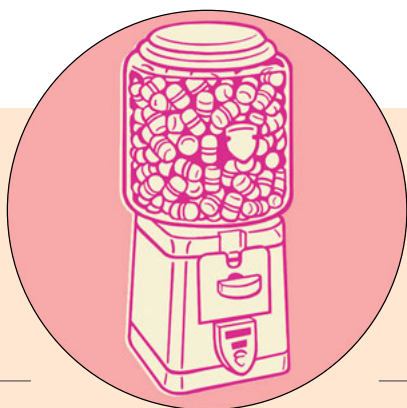
Sarcura tüftelt an einem vollautomatischen und modularen Produktionssystem, welches die Manipulation der Zellen beschleunigen und den Prozess sicherer machen soll. Der Clou: Die findige Verbindung von Zellkultur, Biotechnologie und Halbleitertechnologie erlauben Echtzeit-Kontrollen einzelner Schritte. Dafür kommen photonische Einhei-

ten ebenso zum Einsatz wie Mikrofluidik und Silizium-Chips.

Die Erwartungen sind hoch, so scheint es jedenfalls angesichts der umfangreichen Geldflüsse. Erst im November 2020 schloss das 2019 gegründete Start-up eine Seed-Finanzierungsrunde mit 2,5 Millionen Euro ab, im Mai 2021 erhielt Sarcura eine 1,5-Millionen-Euro-Förderung von der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft FFG.

An der aktuellen Seed-Plus-Finanzierungsrunde beteiligten sich unter Führung von Lansdowne Investment Company Cyprus und IST Cube die Investoren HCVC, tectnet equity, Axilium Holding, Novacapital und Nina Capital.

Sigrid März



Wirkstoff des Monats

Keanumycin

Neues Mittel gegen Pilzbefall gesucht und gefunden. So könnte man in aller Kürze die Arbeit von Sebastian Götze und seinen Kollegen zusammenfassen. Doch die Forschungstreibenden vom Hans-Knöll-Institut in Jena bezeichnen ihre Forschung als „microbial predator-prey interaction-driven genome mining approach“. Warum? Weil sie von einer Beobachtung ausgehend im Genom eines Organismus nach dem dafür verantwortlichen Gen forschten. Gesucht war eine natürliche Substanz, die das Wachstum von Pilzen hemmt oder diese sogar abtötet. Das Bakterium *Pseudomonas sp.*, und zwar der Stamm QS1027, zeigte sich als absolut widerstandsfähig gegen einen mächtigen Fressfeind, den Schleimpilz *Dictyostelium discoideum*. Daher vermuteten Götze und Co. QS1027 könne ein Fungizid herstellen.

Im Bakteriengenom entdeckten sie einen verdächtigen biosynthetischen Gencluster (BGC) und stellten fest, dass sich darin die Baupläne für zwei nicht-ribosomale Lipopeptide befinden sowie für vier Enzyme, die für Modifikationen der Peptide nötig sind. Die Peptide taufte sie Keanumycin A und B, weil sie für Pilze ähnlich tödlich sind wie Keanu Reeves für seine Film-Gegner. Während Reeves als Profikiller John Wick auf der Leinwand keine Gefangenen macht, bringen Keanumycine etliche Pilze um die Ecke, darunter den räuberischen *Dictyostelium* und den Grauschimmel (*Botrytis cinerea*). Letzterer ist ein wirklich großes Problem für die

Landwirtschaft, denn er kann über 1.000 Spezies befallen, darunter (leider) auch Erdbeeren und Weintrauben. Sogar der Überstand einer QS1027-Kulturbrühe zeigte sich im Biotest ausgesprochen wirksam gegen diesen Schadpilz. Die Brühe wäre eine „kosteneffiziente, nachhaltige und umweltfreundliche Alternative zu antimykotischen Agrochemikalien“, schreibt das Forschungsteam deshalb (J Am Chem Soc 145: 2442-353).

Und nicht nur das: Keanumycine hemmen auch das Wachstum humanpathogener Pilze, darunter *Candida*-Hefen, die anfälligen Menschen sehr gefährlich werden können. Selbst der Pilz *Candida auris*, der gegen das Medikament Fluconazol resistent ist, hat diesen Naturstoffen nicht viel entgegenzusetzen. Ist da ein neues Therapeutikum in Sicht? Man wird sehen.

Was sind Keanumycine eigentlich und wie wirken sie? Es sind sehr komplexe Moleküle mit den Summenformeln $C_{49}H_{84}ClN_{11}O_{19}$ (KeaA) bzw. $C_{49}H_{84}ClN_{11}O_{18}$ (KeaB). Eine NMR-Analyse offenbarte eine 3,4-dihydroxylierte lineare Fettsäurekette, ein Chloratom und einen Laktoring, die in einer komplizierten Stereochemie gefaltet sind. Sowohl KeaA als auch das fast identische KeaB schädigen die Zellwände der Pilze, was diese nicht überleben. Gegen Bakterien indes sind die Moleküle so gut wie machtlos.

Karin Hollricher

LUNGENKREBS-MEDIKAMENT AMIVANTAMAB

Nach der Zulassung ist vor dem Rückzug

Pharma-Hersteller müssen beweisen, dass ihre neuen Arzneimittel wirken und den Patienten nicht schaden. Das ist Voraussetzung für eine Zulassung etwa durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). In Deutschland gibt es mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) aber noch eine weitere Hürde, denn hier geht es um Zusatznutzen und jede Menge Geld. Da bleibt manches Medikament auf der Strecke. Beispiel: Der Anti-Krebs-Antikörper Amivantamab.



Der letzte Vorhang ist gefallen: Janssen Biotech's Lungenkrebs-Medikament Amivantamab wird nicht mehr gespielt auf der Bühne des deutschen Arzneimittel-Theaters.

Illustr.: AdobeStock/Ionabon & Janssen Biotech

Relativ geräuschlos, vor allem aber überraschend, nahm die Pharmafirma Janssen-Cilag am 25. August 2022 das zugelassene Krebsmedikament Amivantamab vom deutschen Markt. Was war geschehen? Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte wenige Wochen zuvor entschieden, dass für Amivantamab kein Zusatznutzen in der Krebstherapie belegt sei.

Das ist die Kurzversion. Die wird dem komplexen Prozess aber nicht im Ansatz gerecht. Denn hier treffen dermaßen viele Interessen aufeinander, dass es sich lohnt, diese exemplarisch an Amivantamab auseinanderzudröseln. Als Statisten beteiligt sind prüfende und entscheidende Gremien, Fachgesellschaften, ein pharmazeutisches Unternehmen und – der Umstand wird später noch wichtig – wenige Betroffene.

Es geht um enge gesetzliche Vorgaben, ethische Bedenken, viel Geld und – wenn man Stellungnahmen und dergleichen sorgfältig liest – auch ein bisschen um Trotz. Ein Drama in neun Akten.

Erster Akt: Lungenkrebs – du fieses Ungeheuer

Mit rund 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist Lungenkrebs die vierthäufigste Krebsart in Europa. Allein im Jahr 2019 starben 45.000 Menschen an Karzinomen der Lunge. Die Prognosen sind eher durchwachsen, nur jeder fünfte Betroffene überlebt die fünf Jahre nach der Diagnose.

Rund 90 Prozent aller Lungenkrebs-Erkrankungen gehören zu den nicht-kleinzelli-

gen Lungenkarzinomen, darunter Plattenepithel-, Adeno- und großzellige/undifferenzierte Karzinome. Im Englischen nennt sich diese Gruppe non-small cell lung cancer beziehungsweise carcinoma, kurz: NSCLC. Streut ein Tumor bereits, sind NSCLC in der Regel nicht mehr heilbar.

Behandelt werden NSCLC je nach Entwicklungsstadium mit verschiedenen Chemotherapeutika. Für das Stadium IV (fortgeschritten, metastasierend) empfehlen Mediziner im ersten Durchgang – der sogenannten Erstlinientherapie – eine Chemotherapie mit Platinbasierten Zytostatika, etwa Cisplatin oder Carboplatin. In der zweiten Linie folgen dann andere Zytostatika.

Chemotherapeutika haben viele Vorteile, etwa die leichte Verfügbarkeit und verhält-

nismäßig niedrige Kosten. Allerdings wirken sie unspezifisch und sind reich an Nebenwirkungen. Deshalb sind präzisere Immuntherapeutika wie Checkpoint- oder Tyrosinkinase-Inhibitoren auch in der Lungenonkologie angekommen und gern gesehen. Für NSCLC mit Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) zum Beispiel sind bereits zielgerichtete Kinase-Inhibitoren wie Gefitinib, Erlotinib und Osimertinib zugelassen.

Kritisch wird es, wenn diese wegen einer bestimmten Mutation nicht mehr am Rezeptor binden. Für solche genetischen Veränderungen braucht es dann noch genauere Werkzeuge.

Zweiter Akt: Auftritt Amivantamab – der Held

Amivantamab ist ein monoklonaler bispezifischer Antikörper, der von der US-amerikanischen Johnson-&Johnson-Tochterfirma Janssen Biotech unter dem Handelsnamen Rybrevant vermarktet wird. In Deutschland führt die Geschäfte die Janssen-Cilag GmbH mit Sitz in Neuss. Rund 1.000 der weltweit 45.000 Janssen-Beschäftigten arbeiten am Rhein. Für die USA erteilte deren Arzneimittelbehörde FDA im Mai 2021 die Zulassung, die europäische Zulassungsbehörde EMA folgte am 9. Dezember desselben Jahres.

In der Zulassungsmitteilung heißt es zusammenfassend: „Rybrevant ist ein Krebsmedikament zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), deren Krebszellen bestimmte genetische Veränderungen aufweisen. Diese Veränderungen betreffen das Gen für ein Protein, das das Zellwachstum steuert, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), und sind als ‚aktivierende EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen‘ bekannt. Das Medikament wird verabreicht, wenn die Krebsbehandlung mit Platin-haltigen Arzneimitteln nicht ausreichend angeschlagen hat.“

Amivantamab bindet mit einer seiner zwei Bindestellen spezifisch an den mutierten EGFR. Dessen Gen zählt in seinem Exon 20 offenbar mehr Basen als es sollte. Diese Insertion sorgt dafür, dass andere EGFR-Blocker wie Osimertinib oder Erlotinib nicht mehr binden.

Das andere Antikörper-Ärmchen blockiert die Tyrosinkinase MET (Mesenchymal-Epithelial Transition factor), ein Rezeptor des Hepatozyten-Wachstumsfaktors HGF. Beide Rezeptoren, MET und EGFR, haben ihre Finger beim unkontrollierten Wachstum von Tumorzellen und deren Metastasierung im Spiel. Indem Amivantamab beide Zielproteine inhibiert, wirkt es wachstumshemmend.

Damit hilft das Medikament einer klar definierten Untergruppe von NSCLC-Patienten.

Aber noch etwas erfahren wir: Der Antikörper kommt erst zum Einsatz, wenn die Erstlinientherapie versagt. Zugelassen ist Amivantamab demnach als Zweitlinientherapie. Nur solche Patienten kommen aktuell für eine Therapie mit Amivantamab infrage. Und das sind nicht viele.

Dritter Akt: Der Lauf der Dinge – von Zulassung und Zusatznutzen

Mit der Zulassung ist – zumindest in Deutschland – die Reise für ein Medikament nicht zu Ende. Die EMA prüft, ob das Arzneimittel wirksam und sicher ist. Nur dann darf es verkauft werden und wird in Deutschland zudem von den Krankenkassen erstattet.

Den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit hat Janssen offenbar erfolgreich erbracht, und zwar auf Basis einer Phase-1-Studie mit 81 Menschen im Alter von 42 bis 84 Jahren. 40 Prozent der Patienten sprachen auf Amivantamab an, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,3 Monate. Im besten Fall also etliche Monate mehr Lebenszeit.

Seit 2011 gilt in Deutschland jedoch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, kurz: AMNOG. Dessen Ziel ist es, die seit vielen Jahren stark steigenden Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen wieder in geordnete Bahnen zu lenken. Dafür bewerten Gremien, ob ein neues Arzneimittel einen höheren Nutzen hat als vorhandene Therapieoptionen.

Das letzte Wort hat hier der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), das höchste Gremium der Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen. Er beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung.

Seit 2011 haben G-BA und IQWiG 696 neue Arzneimittel bewertet, für etwa ein Drittel stellten sie einen Zusatznutzen fest: Elf erhielten das Prädikat „erheblich“, 134 „beträchtlich“ und immerhin noch 99 „gering“. Fast die Hälfte der Präparate allerdings, 328 an der Zahl, fielen durch. Und weitere 119 waren schlichtweg nicht quantifizierbar.

Ein fehlender Zusatznutzen führt allerdings nicht automatisch dazu, dass Hersteller Medikamente wieder vom Markt nehmen. Ganz im Gegenteil, dies geschieht laut G-BA selten. Ein Beispiel ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib, für den der G-BA im März 2016 keinen Zusatznutzen bei der Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Koloralkarzinom sah. Hersteller Bayer nahm den Inhibitor daraufhin vom deutschen Markt.

Laut IQWiG sparten die gesetzlichen Krankenkassen im Jahr 2019 durch das AMNOG-Verfahren mehr als drei Milliarden Euro ein. Wie das? In den ersten zwölf Monaten nach

Markteintritt kann der Hersteller den Preis für sein Medikament frei festlegen. Im Falle von Amivantamab und Janssen bedeutete das: 135.000 Euro, pro Jahr und Patient. Stellen die Gremien allerdings keinen Zusatznutzen fest, sind diese Preisvorstellungen hinfällig. Dann zahlen Krankenkassen nur noch den Preis, den ein Standard-Präparat kosten würde.

Das wiederum finden die Hersteller nur semi-gut. Denn schließlich, so ihre Argumentation, hätten sie Unmengen an Entwicklungskosten in die neuen, besseren Medikamente gesteckt. Alles Zetern hilft aber nicht, jedes Medikament durchläuft in Deutschland nach der Zulassung durch die EMA eine Nutzenbewertung.

Vierter Akt: Eine Reise – Schnelldurchlauf

Für Amivantamab tickte die Uhr also seit Dezember 2021. Janssen war aufgefordert, dem G-BA alle relevanten Unterlagen zur Verfügung zu stellen. Am 15. Januar 2022 begann das Verfahren. Der G-BA schickte alles zum IQWiG, das sich wiederum anschaut: Hat Amivantamab einen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit NSCLC und vorhandener aktivierender EGFR-Exon-20-Insertionsmutation – und dies nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie?

Drei Monate später resümierte das IQWiG: „Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU [pharmazeutischer Unternehmer; Anm. d. Red.] keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für den Vergleich von Amivantamab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ In weniger bürokratisch heißt das: Nicht genug beziehungsweise keine geeigneten Daten, um überhaupt einen Nutzen zu bewerten.

Diesen Bericht schickte das IQWiG wieder an den G-BA. Die Zuständigen dort lasen sich alles nochmal sorgfältig durch, stellten Rückfragen, die Janssen beantworten sollte, und forderten weitere Unterlagen. Bei einer mündlichen Anhörung vor dem G-BA am 23. Mai 2022 konnten alle Parteien noch einmal ihre Positionen klarstellen.

Am 7. Juli entschied der G-BA schließlich: „Zusatznutzen nicht belegt“. Bäm!

Fünfter Akt: Eskalation – Warum nur, oh, warum?

Die Entscheidung zeichnete sich nach der ersten Einschätzung des IQWiG durchaus ab und heißt mitnichten, dass es keinen Zusatznutzen gibt. IQWiG und G-BA betonen nur, dass sie nicht genug an der Hand hatten, einen möglichen Zusatznutzen zu beurteilen.

Das Problem ist die Datenlage. Denn für die Nutzenbewertung braucht es laut IQWiG geeignete Daten zum Vergleich des neuen Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. „Um einen aussagekräftigen Vergleich zu erreichen, sollten Patientinnen und Patienten den beiden Therapieoptionen nach dem Zufallsprinzip zugewiesen werden (randomisierte vergleichende Studie) und die Ergebnisse der Behandlungen verglichen werden“, schreibt Volker Vervölgyi, Bereichsleiter im IQWiG-Ressort Arzneimittelbewertung, auf *Laborjournal*-Anfrage.

Janssen jedoch hatte Daten aus seiner CHRYSALIS-Studie zur Bewertung vorgelegt. Das ist eine nicht kontrollierte, offene und multizentrische Phase-2-Studie, bei der die Wirkung von Amivantamab allein sowie in Kombination mit Lazertinib beziehungsweise Carboplatin + Pemetrexed angeschaut wurde.

Weil diese Studie nun aber keinen Vergleichsarm ohne Amivantamab-Behandlung umfasst, verglich Janssen die Ergebnisse aus CHRYSALIS mit Daten von Lungenkrebs-Registern: CRISP (kurz für Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients) sowie nNGM (nationales Netzwerk Genomische Medizin). Letztere verwaltet molekulare und klinische Daten von mehr als 20.000 Patientinnen und Patienten und ist eine der größten Lungenkrebs-Datenbanken weltweit.

Bei dem Vergleich kam laut Janssen heraus, dass mit Amivantamab behandelte an Lungenkrebs erkrankte Menschen fast doppelt so lange überlebten wie Menschen, die eine klassische Therapie erhielten – und zwar rund 23 statt 12 Monate.

Was das Pharmaunternehmen, Fachgesellschaften und sicherlich auch viele Patienten jubeln ließ, sorgte bei IQWiG und G-BA folglich für Stirnrunzeln. „Der Bewertung lag [...] ein nicht randomisierter Vergleich zugrunde“, schreibt Vervölgyi. Dadurch seien die Daten von vorneherein mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daran änderte auch der Vergleich mit den Registerdaten nichts.

Das kann Frank Griesinger nicht nachvollziehen: „Von medizinischer Seite waren wir schon davon überzeugt, dass die Daten ausreichen müssten, um zumindest einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu generieren“, sagt er. Der Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Oldenburger Universitätsmedizin hat an zahlreichen Leitlinien zur Behandlung von Lungenkrebs mitgearbeitet. Außerdem ist er Vorsitzender des Arbeitskreises Lungenkarzinom der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Die DGHO kommentierte gemeinsam mit anderen Fachge-

sellschaften die Entscheidung des G-BA in einer Stellungnahme.

Der Mediziner ergänzt: „Das Problem ist, dass sowohl IQWiG als auch G-BA sich schwer tun, Registerdaten in der Nutzenbewertung anzuerkennen.“ Dabei seien die Daten für ein prospektives Register sehr gut und international anerkannt und würden zudem hochrangig publiziert.

Aber die Kritik des IQWiG geht noch weiter. „Zunächst hat der pU nicht sichergestellt, dass er alle verfügbaren Daten für den Vergleich berücksichtigt hat; es ist unklar, ob er alle Studien identifiziert und in die Analyse eingeschlossen hat“, schreibt Vervölgyi. Die Vollständigkeit der eingehenden Studien sei in der evidenzbasierten Medizin aber eine wesentliche Voraussetzung. Autsch. Umgangs-



Foto: IQWiG

„Die Daten waren von vorneherein mit einer hohen Unsicherheit behaftet.“

Volker Vervölgyi, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

sprachlich zusammenfassen könnte man diese Klatsche mit: Da hat jemand aber wirklich schlampig gearbeitet.

Und dann sind da noch die Confounder. Unter diesen Begriff, übersetzt als Störfaktoren oder -größen, fallen im Zusammenhang mit klinischen Studien verzerrende Kriterien wie unterschiedliche Altersklassen der Probandengruppen, aber auch abweichende Komorbiditäten oder Vorerkrankungen. Solche Confounder gab es zwar für die CHRYSALIS-Daten, sie fehlten aber an anderer Stelle. „Beispielsweise lagen für den relevanten Confounder ‚Anämie‘ für circa 70 Prozent der Patientinnen und Patienten auf Vergleichsseite keine Daten in den Registern vor“, sagt Vervölgyi. Dies stelle die Aussagekraft der Auswertungen stark infrage.

Griesinger vermutet in diesen Aussagen eher eine formale Diskussion und wünscht sich eine Einordnung hinsichtlich der klinischen Relevanz von Nebenwirkungen. Anämie etwa sei beim Lungenkarzinom eine untergeordnete Nebenwirkung. „Schlimmstenfalls gibt man Eisen oder eine Bluttransfusion“, sagt der Lungenkarzinom-Spezialist. Eine Anämie sei nun wirklich nicht krankheitsentscheidend.

Ein Dilemma hingegen sieht Griesinger in der Seltenheit der Krebserkrankung. Er vermutet, dass etwa ein bis zwei Prozent der Lun-

genkarzinom-Erkrankten vom genetischen Subtyp des NSCLC betroffen seien, also rund 500 Menschen pro Jahr. Und nur ein weiterer Bruchteil käme für eine Therapie mit Amivantamab infrage. Prospektiv randomisierte Studien seien mit so kleinen Patientenkollektiven nur schwierig durchzuführen, sagt er: „Das bindet unglaublich viele Ressourcen und bedeutet große Zeitverluste.“

Der G-BA hingegen schreibt auf *Laborjournal*-Anfrage, dass auch für Arzneimittel mit kleinen Patientenkollektiven durchaus qualitativ anspruchsvolle Studien möglich seien und verweist auf das Blutkrebs-Medikament Blinatumomab. Am 20. Januar 2022 stuft der G-BA den Zusatznutzen des Wirkstoffs Blinatumomab für ein neues, sehr seltenes Anwendungsgebiet als „erheblich“ ein.

Basis waren die Ergebnisse einer internationalen, multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Phase-3-Studie mit Blinatumomab als Monotherapie bei Kindern mit einem ersten Rückfall einer speziellen Form von akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Im Vergleich zu einer Chemotherapie konnte der Antikörper die Überlebenschance erhöhen und das Rückfallrisiko deutlich drücken. Unbehandelt führt ALL innerhalb weniger Monate zum Tod.

Laut G-BA gibt es in Deutschland jährlich sieben bis dreißig Kinder, für die eine solche Therapie infrage kommt. Dennoch schaffte es das Biotech-Unternehmen Amgen, insgesamt 108 Kinder und Jugendliche an 47 Zentren in 13 Ländern in die Studie einzuschließen.

Sechster Akt: Paukenschlag – Abgang Janssen

Das Hin und Her war den Pharma-Entwicklern aus Neuss dann offenbar doch zu viel – und so zogen sie an besagtem 25. August des vergangenen Jahres die Notbremse. Mit sofortiger Wirkung nahmen sie Amivantamab vom deutschen Markt.

Das überraschte wirklich alle Beteiligten. Wie bereits erwähnt, ist ein negativer Bescheid kein Grund, ein Medikament zurückzuziehen. Hersteller und Krankenkassen können sich zusammensetzen und miteinander einen für beide Seiten passablen Preis verhandeln. Das wollte Janssen-Cilag offenbar aber nicht.

Vier Tage später meldeten sich die Fachgesellschaften zu Wort, und zwar die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft, das Patienten-Netzwerk für personalisierte Lungenkrebstherapie zielGENau e.V. sowie die Register nNGM und CRISP. In einer gemeinsamen Erklärung drückten sie ihre Empörung und ihr Unver-

ständnis aus – wohlgemerkt gegenüber beiden Entscheidungen.

Die Fachgesellschaften hätten sich im Verfahren dafür ausgesprochen, den Zusatznutzen anzuerkennen, schreiben sie; die aktuelle Lage sei für Patienten und behandelnde Ärzte belastend. Für sie scheint der Fall klar: Es geht um Politik und um Geld. „Damit wird ein Streit um formale Aspekte auf dem Rücken von Patientinnen und Patienten ausgetragen, die von dem Arzneimittel profitieren.“

Aber die Verbände machen auch dem Pharmaunternehmen Vorwürfe. Sie sprechen – ohne Janssen an dieser Stelle explizit zu nennen – von „legitime[n] monetäre[n] Interessen“, die pharmazeutische Unternehmen mitnichten von „ihrer sozialen und gesundheitspolitischen Verantwortung“ entbinden würden. Und: Weil diese die Entscheidung kurzfristig und überraschend veröffentlicht hätten, hätte es keine Zeit für Reaktionen gegeben. Wobei unklar ist, wie solche Reaktionen hätten aussehen können.

Denn: Bei Janssen und den Gremien gibt es offenbar aktuell keinen Gesprächsbedarf, es herrscht schlichtweg ...

Siebter Akt: Stille

Janssen-Cilag reagierte zwar auf die Fragen von *Laborjournal*, hielt sich mit erhellen den Erklärungen aber eher vornehm zurück und war auch nicht zu einem Gespräch bereit. In seinem Statement schreibt das Unternehmen: „Wir sind uns der Verantwortung für die Versorgung der Patient:innen bewusst und bedauern sehr, dass diese nun Rücksprache mit ihren behandelnden Ärzt:innen halten müssen, um über ihre weiteren Behandlungsoptionen zu beraten.“

Janssen sei viel daran gelegen, Patienten die bestmögliche Therapie anzubieten. Das setzte voraus, dass diese zugänglich und erschwinglich sei, schreibt eine Unternehmenssprecherin. Dafür gälten drei Grundsätze:

(1) „Der Preis eines Medikaments sollte auf seinem Wert für die Patient:innen basieren. Für uns bei Janssen besteht der Wert darin, das Leben von Patient:innen und ihre Gesundheit nachhaltig zu verbessern.“

(2) „Medikamente sollten finanziell zugänglich und erschwinglich sein. Dies wird in Deutschland durch das AMNOG-Verfahren sichergestellt, bei dem der Preis auf Basis einer Zusatznutzen-Bewertung festgelegt wird. Dieses Verfahren ist im Kern Werte-basiert, sollte aus unserer Sicht aber im Sinne der sog. Value-Based Healthcare weiterentwickelt werden.“

Und (3) „Nur ein angemessener Preis kann dem Hersteller nachhaltige Innovationen ermöglichen, indem er einen Ertrag erwirtschaftet,

der als Anreiz für weitere Investitionen in Forschung und Entwicklung fungiert.“

Nicht nur zwischen den Zeilen lesen sich Teile des Statements trotzig. Janssen weiß zwar um seine Verantwortung, sieht sich aber durch das Zusatznutzen-Verfahren ungerecht behandelt. Denn schließlich habe das Unternehmen doch „qualitativ hochwertige versorgungsnahen Daten aus zwei unabhängigen deutschen Registern herangezogen und auf dieser Basis Vergleichsanalysen durchgeführt“.

Gleichzeitig kritisiert Janssen die hohen methodischen Hürden und schließt mit dem Fazit: „Wir haben alle Möglichkeiten geprüft, Rybrevant als Innovation weiterhin in Deutschland zur Verfügung zu stellen. Auf Basis des Nutzenbeschlusses des G-BA sehen wir hierzu jedoch keine Möglichkeit.“



Foto: nNGM

„Ein Verlust von Menschenleben wird in Kauf genommen.“

Frank Griesinger, Arbeitskreis Lungenkarzinom der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Und was sagt der G-BA? Der dürfe seine eigenen Beschlüsse nicht kommentieren, heißt es aus der Pressestelle – man verweist auf die öffentlich zugänglichen Beschlussdokumente. Könnte man auch lesen als: Isso.

Achter Akt: Des einen Leid ...

Da hat sich also ganz schön was zusammengebraut. Die Leidtragenden sind die an Krebs erkrankten Menschen. Dieser Meinung ist auch Frank Griesinger. Sowohl die Bewertung durch die Gremien als auch das Zurückziehen des Medikaments durch das pharmazeutische Unternehmen nennt er nicht nachvollziehbare Entscheidungen. „Die Folge ist, dass Patienten nicht mehr sicher mit dem Medikament versorgt werden.“ Hinzu kommt eine große Verunsicherung bei Ärzten und Patienten, besonders solchen, die bereits eine der mehrere Monate dauernden Therapien begonnen haben.

Wie geht es nun weiter? „Die Alternative ist mit der Chemotherapie eine in diesem Fall schlechtere Therapie, eine toxische Therapie“, sagt Griesinger. Das sei für die Patienten aber eine Unter- und Fehlbehandlung. Sie bekämen schlichtweg nicht das Medikament, das eigentlich für die Indikation zugelassen sei.

„Das bedeutet eine Verkürzung und ein Verlust von Menschenleben.“

Sicherlich könnten Ärzte Amivantamab im Ausland ordern, denn auf den Rest der EU hat Janssens Deutschland-Rückzug keinen Einfluss. Aber das bringe hohen administrativen Aufwand mit sich, ist Griesinger überzeugt. Es sei unklar, wer die Kosten für die Therapie übernimmt; es müssten umfangreiche Kostenübernahme-Anträge gestellt und von medizinischen Diensten geprüft werden. All das seien nicht nur riesige Hürden, sondern verzögere den gesamten therapeutischen Prozess. „Das heißt, de facto ist die Versorgung der Patienten gefährdet“, sagt Griesinger, „ja, ein Verlust von Menschenleben wird in Kauf genommen.“

Neunter Akt: Epilog – Es gibt noch Hoffnung

Ganz am Ende ist die Geschichte von Amivantamab aber noch nicht. Derzeit läuft eine randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie namens PAPHON, in der Janssen Amivantamab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie mit ausschließlicher Platin-basierter Chemotherapie vergleicht. Dieser Ansatz wäre eine Erstlinientherapie für Patienten mit NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen. Außerdem testet das Unternehmen Amivantamab in Kombination mit Zytostatika bei anderen EGFR-Mutationen (MARIPOSA-Studien).

Ebenso könnten IQWiG und G-BA Amivantamab als Zweitlinientherapie neu bewerten, „wenn im Nachgang zu einem Beschluss neue, qualitativ hochwertige Studienergebnisse publiziert werden, die eine Neubewertung erforderlich machen“, schreibt das G-BA. Auch der Hersteller könne eine Neubewertung beantragen, „wenn er nachweist, dass wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse eine Neubewertung erforderlich ist“. Voraussetzung dafür wäre allerdings, dass Amivantamab wieder auf den deutschen Markt zurückkommt.

So geschehen etwa beim Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib zur Behandlung von metastasiertem NSCLC. AstraZeneca hatte das Präparat 2016 vom deutschen Markt genommen, nachdem es vom G-BA eine negative Nutzenbewertung erhalten hatte. Allerdings war dieser Beschluss befristet und AstraZeneca nutzte die Zeit. Das Unternehmen legte weitere Daten vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie nachwies. Fazit: Seit dem 1. November 2017 ist Osimertinib unter dem Handelsnamen Tagrisso in Deutschland verordnungs- und erstattungsfähig.

(Vorläufiges) Ende

Sigrid März

FIRMENPORTRÄT: SOLAGA, BERLIN

Fast schon filmreif

Biogas aus Algen für alle, das will das Berliner Start-up Solaga. Dafür kultivieren sie Biofilme aus Grün- oder Blaualgen. In Bilderrahmen oder auf Algenwänden gepackt können die Mikroorganismen aber noch viel mehr – nämlich Schadstoffe aus der Luft filtern. Mit diesem Ansatz verdient das Jungunternehmen bereits erstes Geld.

Es ist Herbst, eine frostige Brise fegt ums Haus der Familie Meier. Drinnen jedoch ist es muckelig warm, denn die Gasheizung feuert. Das Gas kommt jedoch nicht über das städtische Verteilernetz. Nein, Familie Meier lebt seit Jahren energieautark, mit Photovoltaik auf dem Dach und einem eigenen Biogas-Reaktor im Keller. In zwei über einen dünnen Schlauch miteinander verbundenen Einheiten arbeiten dort Mikroorganismen am brennbaren Gasgemisch: Rechts Biogas-produzierende Bakterien, links eine türkis schimmernde Lebensgemeinschaft aus Blau- und Grünalgen.

Das – oder so ähnlich – ist die Vision des Berliner Start-ups Solaga.

Bislang ist es in der Tat noch eine Vision, sagt Benjamin Herzog, Mitgründer und Geschäftsführer bei Solaga: „Wir machen schon grüne Biotechnologie. Aktuell sind wir aber ein bisschen vom Thema Energie abgekommen.“ Forschungsthema sei Biogas zwar immer noch, monetäres Standbein sind mittlerweile allerdings einige andere Projekte.

„Den ersten Kontakt mit Algen hatte ich bereits im Studium beziehungsweise während meiner Bachelorarbeit“, sagt Herzog. Studiert hat er Biologie sowie Jura und beides auch abgeschlossen, wie er betont. Nach den Studien arbeitete er eine Zeit lang in einer Anwaltskanzlei, Patentrecht. „Aber ich habe gemerkt, dass das Büro und dieser ganze Papierkram nichts für mich sind.“

Der Zufall wollte es, dass ein Bekannter für ein neues Projekt an der TU Berlin Mikroorganismen-erfahrene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter suchte. Johann Bauerfeind war damals noch Biotechnologie-Masterstudent und Mitinitiator von iGEM Berlin 2014, Teil der International Genetically Engineered Machine Competition für Studierende rund um die synthetische Biologie.

Selbst ist die Alge

So führte Herzogs Weg zurück ins Labor. Während Bauerfeind und er vor sich hinforschten, kam ihnen eine Idee: Warum nicht Algen für die Energiegewinnung einsetzen? Erste Experimente waren vielversprechend. Gemeinsam schrieben sie einen Antrag für ein EXIST-Gründerstipendium und hatten tatsächlich Erfolg. Anfang 2016 floss das erste Geld. An der Humboldt-Universität Berlin

suchten sich die beiden Entwickler ein kleines Labor und begannen, ihre Version wahr werden zu lassen.

Forschungsobjekte sind – wie gesagt – Algen. Wobei Herzog an dieser Stelle konkretisiert: „Genauer gesagt arbeiten wir mit Grün- und Blaualgen.“ Phylogenetisch sind Letztere nämlich keine „echten Algen“, also eukaryotische Organismen, sondern Cyanobakterien. Wie die grünen Mikroalgen sind sie al-



Foto: Solaga

Mit solchen lebenden Algenbildern will Solaga für besseres Raumklima sorgen.

lerdings zur Photosynthese fähig. „Physiologisch betrachtet sind die beiden Mikroorganismen-Gruppen schon sehr ähnlich“, sagt der Biologe. Nicht nur im allgemeinen Sprachgebrauch rutschen Blaualgen deshalb immer wieder in die Nähe ihrer pflanzlichen Pendants und verschwinden im grün-blauen Algen-Einerlei. Der Einfachheit halber und um Verwirrung zu vermeiden, sprechen die Solaga-Entwickler deshalb pauschal von Algen.

Unter natürlichen Bedingungen vertragen sich Grün- und Blaualgen gut, denn „in freier Wildbahn“ bilden sie mit zahlreichen anderen Ein- und kleinen Mehrzellern Lebensgemeinschaften, beispielsweise als Biofilme. Das sind dünne Schleimschichten aus einer Polymer-Matrix, die Mikroorganismen-Gemein-

schaften selbst produzieren und in der sie eingebettet sogar an glatten Oberflächen haften können. Der Clou: Die Mikroorganismen schaffen sich so ihre eigene wasser- und nährstoffreiche Mikroumwelt und schützen sich gleichzeitig vor Austrocknung, Temperaturschwankungen oder schädlicher UV-Strahlung.

Diese Eigenschaften machten sich Herzog und Bauerfeind zunutze. „Wir versuchten, unsere Algen mit Biogas-produzierenden Bakterien zusammenzubringen“, erinnert sich Herzog. Dafür sollten die Algen immobilisiert werden. Überraschenderweise ließen die sich nicht lange bitten und bildeten im Labor zuverlässig stabile Biofilme, oder „Algenmatten“, wie Herzog die bewachsenen Matrices nennt.

Chancen sollte man nicht ungenutzt vorbeiziehen lassen, dachten sich die Berliner Forscher, und begannen, Biofilme gezielt zu züchten. Sie entwickelten verschiedene Materialien, auf denen die Algenteppiche besonders gut haften. Über anliegende Membranen ziehen die Mikroorganismen gerade so viel Wasser, wie sie benötigen. Als Grundstoff für die Photosynthese nehmen sie zudem CO₂ aus der Umgebungsluft auf. Aber nicht nur das: Die grünen (und blau-grünen) Mikroheffer filtern auch Schadstoffe aus der Luft, zum Beispiel Stickoxide, Formaldehyde und Benzole, aber auch Feinstaub.

Artenreine Wandbilder

Was, wenn man sich so eine Algenmatte quasi als Lufterfrischer ins Büro oder das Wohnzimmer stellen könnte? Oder noch besser, da platzsparender, gleich an die Wand hängen könnte? Gedacht, getan. Mitte 2017 gründeten Herzog und Bauerfeind Solaga. Nur drei Jahre später verließ das erste Algenbild „Alwe“ das Berliner Labor. Alwe, 50 auf 50 Zentimeter, ein dekorativer Bilderrahmen voller funktionellem Grün.

Hunderte Alwes filtern bereits stickige Raumluft. An der feuchten Oberfläche der Algenmatte haften Chemikalien, werden von den Mikroorganismen aufgenommen und verstoffwechselt. „Ein 50 mal 50 Zentimeter großes Bild kann in einem 15 bis 20 Quadratmeter großen Raum das Raumklima verbessern“, sagt Herzog. Als Extraservice befeuchten die Algen trockene Zimmerluft über die Verdunstung von Wasser.

Der große Pluspunkt: Die blau-grünen Helferlein kommen mit verdammt wenig Licht aus. Eine aufwendige Beleuchtung ist deshalb nicht nötig. „Ganz im Gegenteil, für die Bilder gilt sogar: Weniger ist mehr“, sagt Herzog. Ein vollsonniger Standort sei wenig förderlich für das Überleben der Algen. Perfekt also für ein Zimmer mit schummerigem Kunstlicht.

Welche Algen genau im Bilderrahmen verharren, darf Benjamin Herzog nicht verraten. Firmengeheimnis. „Nur so viel, es sind Biofilm-bildende filamentöse Algen“, sagt er. Und auch wenn es sie theoretisch im Tümpel um die Ecke gäbe – denn es handelt sich um heimische Arten –, kauft Solaga die Bilder-Bewohner bei einem entsprechenden Anbieter. Damit stellen die Berliner sicher, dass die Algenbilder artenrein und wohldefiniert sind. Monokulturen beugen bösen Überraschungen vor.



Benjamin Herzog bei Solagas Algenkulturen. Foto: WISTA GmbH

Auch sonst sind die Bilder wartungsarm. Die Algen wachsen nicht nennenswert, sie (über)leben einfach. Deshalb wird es auch nicht eng auf der Matrix; ebenso wenig quillt der Algenteppich des nachts aus dem Bild. Etwa alle zwei Wochen sollte der Algenkunstwerk-Besitzer den Wasserstand im flachen Tank an der Bilderrückseite kontrollieren. Ist dort Ebbe, gibt es mithilfe einer kleinen Spritzflasche nassen Nachschub, inklusive Nährlösung. Denn nur von (wenig) Licht, Liebe und Schadstoffen leben auch die Solaga-Algenmatten nicht.

Da es sich um ein lebendes Gemälde handelt, nagt an ihnen der Zahn der Zeit. Aus dem anfänglich satten Grün wird über die Monate ein helleres, bis sich die Algen gelblich verfärben. „Unter Laborbedingungen haben wir eine Algenmatte für fünf Jahre am Leben erhalten“, sagt Herzog. Dann hätten sie den Ver-

such gestoppt. Für die Bilder lautet die Empfehlung aber, nach etwa sechs Monaten die Algeneinheit zu ersetzen.

Oder: die Biotechnologen trocknen das „verbrauchte“ Bild, das dann zu einem Kunstwerk in unterschiedlichen Blau- und Grüntönen wird. Denn beim Trocknen tritt der namensgebende Farbstoff der Blaualgen – Phycocyanin – hervor. Wassily Kandinsky bekäme es nicht besser hin.

Die Kunden, die sich Alwe an die Wand hängen, machen dies sowohl in ihrem Zuhause als auch in Büros und Hotels. Aber es geht noch eine Nummer größer. „Lokal heizen sich Städte im Sommer drastisch auf“, sagt Herzog. „Man spricht vom urbanen Hitzeinseleffekt.“ Dagegen sollen urbane Algenfilter und begrünte Hausfassaden helfen. Bestehende Systeme müssen hierfür angepasst werden: aktive Befeuchtung, andere Algenarten, Beschattungssysteme. Algen sind zwar robust, aber bei zu viel Hitze machen auch sie die Grätsche.

Und dann ist da noch die Vision von der Biogas-Produktion. Aber wie genau funktioniert nun so ein Biogas-Reaktor?

Verwertet werden Stoffe, die die Algen herstellen und ausschleusen. Da die Algen aber nicht Unmengen Sekret produzieren, braucht es viele Algen. „Wir haben ein System entwickelt, bei dem wir Hunderte Algenmatten dicht an dicht in einer Art Container an- oder übereinander schichten“, sagt Herzog.

„Am Ende bekommt man – ich nenne es mal – organisch verseuchtes Wasser, was dann in der Biogas-Anlage genutzt werden kann.“

Direkt Biogas produzieren die Algen nämlich nicht. Es handelt sich um ein zweistufiges System. Wobei wir wieder bei dem Ausgangsproblem sind, nämlich die photosynthetisch aktiven mit den Biogas-produzierenden Mikroorganismen unter einem Dach zu vergesellschaften. Eine kleine Versuchsanlage gibt es bereits. Finanzstarke Kooperationspartner sollen helfen, den Ansatz hochzuskalieren.

Irgendwann sollen solche Container direkt am Einfamilienhaus oder in zentralen Verteilerstationen in Wohngebieten und Fabriken stehen. So ließe sich autark Gas produzieren, unabhängig von Windkraft oder Wärmepumpen – vor allem aber unabhängig von fossilen Brennstoffen. Zudem lässt sich Gas relativ unkompliziert speichern. Und: Hochrein

muss das Biogas für den direkten Gebrauch nicht sein. „Nur brennen muss es“, sagt Herzog. Es entfielen aufwendige Aufreinigungen oder Transporte über lange Strecken.

Noch gibt es einige Hürden, und dafür geben wir uns wieder zu den Meiers. „Ein Container mit etwa sechs Metern Länge kann theoretisch bis zu 6.000 Kilowattstunden pro Jahr erzeugen“, sagt Herzog. Bis zu 1.000 Quadratmeter Algenfläche ließe sich dort unterbringen. Nun verbraucht die vierköpfige Familie Meier mit ihrem 150 Quadratmeter großen Einfamilienhaus allerdings rund 24.000 Kilowattstunden Gas pro Jahr. Das wären dann schon vier kleine Schiffscontainer, die eher nicht in den Keller passen.

Beleuchtungstricks

Außerdem reicht es nicht, Algen in einen Container zu packen. Sie müssen bewässert und belüftet werden. Eine Wartung sollte ebenfalls jederzeit machbar sein. Aktuell geht Herzog davon aus, dass die Algen in so einem Bioreaktor alle ein bis zwei Jahre ersetzt werden müssten.

Und auch wenn die Mikroorganismen mit wenig Licht auskommen, ganz ohne geht es dann doch nicht. Dieses Problem haben die Entwickler allerdings schon gelöst: Über ein Sammelsystem – ähnlich einer Photovoltaik-Anlage – auf dem Container leiten Glasfasern Licht zu riesigen Leiterplatten, die eintreffendes Licht homogen abgeben. Auf diesen Platten sitzen die Algen und werden so gleichmäßig beleuchtet.

Herzog weiß, dass noch viel Entwicklungsarbeit vor ihnen liegt. In den vergangenen Jahren versuchten zahlreiche deutsche Firmen, Algen für sich arbeiten zu lassen, um Biomasse oder andere Energieträger zu produzieren. Bisher sei dies aber schlichtweg nicht konkurrenzfähig gewesen, sagt Herzog: „Fossile Energie war einfach zu günstig.“ Deshalb seien viele Unternehmen mit ihren Ideen gescheitert oder hätten sich auf andere Algenprodukte konzentriert, die deutlich mehr Geld bringen. Der Biologe nennt Phytopharmaka als Beispiel. „Da kostet ein Gramm Algenprodukt eben 500 Euro statt vier oder fünf.“

Einen ähnlichen Ansatz verfolgt Solaga. Die Umsätze aus dem Verkauf der Algenbilder und -wände reichten jedoch bislang nicht, um das Unternehmen mit seinen acht Mitarbeitern und sechs Studierenden zu finanzieren. Solaga ist deshalb auf Investoren und Förderprogramme angewiesen. Herzog ist dennoch optimistisch: „Wir hoffen, dass wir in fünf bis zehn Jahren wirklich Bioenergie erzeugen können.“

Sigrid März


PRODUKTÜBERSICHT: WASSER- UND SCHÜTTELWASSERBÄDER

Vielseitige Badeanstalten

Es gibt kaum ein Gefäß, das man nicht in ein Wasserbad tauchen könnte, um den Inhalt bei einer konstanten Temperatur zu inkubieren. Zu den exotischeren gehören große Trommeln mit speziellen Folien für die Wasserbad-PCR.



Labor-Wasserbäder sehen auf den ersten Blick unscheinbar aus. Wie kompliziert ihre Regeltechnik ist, zeigt sich erst, wenn man versucht selbst eines zu bauen – was zum Beispiel auf dem Youtube-Kanal @robertssmorgasbord zu sehen ist.

Foto: Robert's Smorgasbord

Wasserbäder sind im wahrsten Sinne des Wortes die unscheinbaren grauen Mäuse unter den Laborgeräten. Das sachliche Grau der Edelstahlwannen, das hin und wieder durch ein paar Farbtupfer an den Gehäusewänden aufgelockert wird, sollte aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass Wasserbäder dennoch zum essentiellen Inventar biowissenschaftlicher Labore gehören.

Schon in den Anfangszeiten der Biowissenschaften verwendeten Forscher und Forscherinnen Wasserbäder, um Proben auf Temperaturen zu erwärmen, die maximal bis zum Siedepunkt von Wasser reichten. Sie mussten die Bäder aber meist noch mit dem offenen Feuer eines Bunsenbrenners erhitzen (was nicht ganz ungefährlich war) und konnten die Bad-Temperatur nicht optimal kontrollieren.

Mit dem Aufkommen der Elektrizität verschwanden die Bunsenbrenner unter den Wannen jedoch und wurden durch elektri-

sche Tauchsieder ersetzt, die in das Wasserbad eintauchten. Diese Bauweise findet man auch heute noch, etwa bei Badthermostaten, die häufig mit einem zusätzlichen kleinen Propeller ausgestattet sind, der das Wasser umwälzt.

Platzsparende Flächenheizung

Der eingehängte Thermostat belegt aber einen ordentlichen Teil des kostbaren Platzes in der Wanne. Um diesen besser ausnutzen zu können, sind in vielen Wasserbädern elektrische Flächenheizungen in den Boden und die Wände der Edelstahlwanne integriert, die via Widerstandsthermometer und digitaler Regel elektronik die Wassertemperatur konstant halten. Meist schwankt die Bad-Temperatur nicht viel mehr als ein Zehntel Grad Celsius – vorausgesetzt die Wanne ist mit einem flachen oder dachförmigen Deckel aus Edelstahl oder Plas-

tik abgedeckt, der die Verdunstung und damit den Wärmeverlust des Wassers minimiert.

Der vielleicht größte Trumpf von Wasserbädern ist neben der schonenden Temperierung und einfachen Handhabung die maximale Flexibilität bezüglich der verwendeten Reaktions- oder Inkubationsgefäße. Im Gegensatz zu Heizblöcken oder anderen festen Heizsystemen mit vorgegebenen Aufnahmen für spezifische Geometrien und Größen kann man in Wasserbädern praktisch alle Gefäße eintauchen, die man im Labor findet. Größere kommen direkt in die Wanne, für Reagenzgläser oder kleinere Röhrchen existiert ein riesiges Arsenal an passenden Halterungen und Racks, die in die Bäder gestellt oder eingehängt werden.

Zu den wenigen Nachteilen von Wasserbädern gehören Pfützen auf der Bench durch die Planscherei beim Hantieren mit den Gefäßen in den Wannen sowie gelegentliche Kontami-

nationen durch Mikroorganismen, die sich in dem warmen Wasser pudelwohl fühlen. Mit ein bisschen Umsicht, regelmäßigen Reinigungsintervallen und zur Not einem Spritzer Desinfektionsmittel hat man diese kleinen Handcaps jedoch schnell im Griff.

Wasserbad ohne Wasser

Wem das noch zu umständlich ist, der kann auch ganz auf Wasser verzichten und stattdessen kleine Metallkügelchen in die Wannen füllen. Die Temperaturübertragung ist mit den Beads zwar nicht ganz so gut wie mit Wasser, weil sie sich nicht so lückenlos an die Oberfläche der Gefäße anschmiegen wie eine Flüssigkeit. Die Gefahr von kleineren Überschwemmungen auf der Bench oder durch Kontaminationen des Wassers ist man mit ihnen aber endgültig los.

Kügelchen-Bäder haben aber noch einen weiteren Vorteil, der in Zeiten knapper und teurer Energie durchaus relevant ist: Ihr Stromverbrauch ist deutlich niedriger als der klassischer Wasserbäder. Einer Studie des britischen Spezialisten für Energieeinsparung im Labor Andy Evans zufolge senken Metallkügelchen den Energieverbrauch eines 8-Liter-Wasserbads bei 65 Grad Celsius um 72 Prozent verglichen mit einem älteren Standardwasserbad – und immerhin noch um 60 Prozent gegenüber einem energiesparenden modernen Wasserbad.

Wo sind die Stromfresser?

Allzu viel Einsparpotenzial sollte man sich von Wasserbädern aber dennoch nicht versprechen – die wahren Energiefresser im Labor verbergen sich an anderen Stellen. Zu diesem Schluss kam zumindest der Energiebeauftragte der Harvard University Quentin Gilly. Er fragte sich, ob bereits simple Verhaltensregeln für den Umgang mit Laborgeräten genügen, um Energie einzusparen, und startete ein Experiment (<https://tinyurl.com/5n9x8d2c>).

Als Versuchsobjekt wählte Gilly Marc Kirschners Labor an der Harvard University. Der ehemalige Chef des HMS Department of Systems Biology in Harvard ist zwar nicht mehr der Jüngste, er leitet aber immer noch eine Gruppe mit knapp zwanzig Forschern und Forscherinnen. Um zu ermitteln, wie viel Energie diese pro Arbeitstag im Labor verbrauchen, verband Gilly Thermocycler, Zentrifugen, Heizblock, Wasserbad, Pipetten-Ladestation, Schüttler und PCs der Gruppe mit Energiemessgeräten. Die kleinen über Wi-Fi mit einem PC kommunizierenden Stromzähler zeichneten viertelstündlich auf, wie viel Strom die angeschlossenen Laborgeräte aus den Steckdosen saugten. Nach zehn Arbeitstagen errechnete Gilly aus den erhaltenen Watt-Zah-

len den durchschnittlichen täglichen Stromverbrauch der einzelnen Geräte, der als Basiswert für den weiteren Studienverlauf diente.

Vor Beginn der dritten Arbeitswoche versah er die Instrumente mit kleinen Zetteln, die darauf hinwiesen, dass ihr Stromverbrauch überwacht wurde. Zudem sammelte Kirschners Labor-Manager vom Team Ideen zum Energiesparen und erhielt darüber hinaus von Gilly die Anweisung, nicht mehr benötigte Geräte am Abend zu überprüfen und wenn möglich auszuschalten. Nach diesen Instruktionen sammelten die Energiemessgeräte an fünf weiteren Arbeitstagen Daten zum täglichen Stromverbrauch von Kirschners Team.

Die größten Stromfresser waren der Thermocycler mit einem Verbrauch von 9.678 Watt pro Tag und eine große Zentrifuge, die ebenfalls mehr als 9.000 Watt pro Tag verschlang. Der PC verbrauchte noch etwa halb so viel Strom wie der Thermocycler, dicht gefolgt von einer kleinen Tischzentrifuge. Die zwei weiteren Mini-Zentrifugen, der Heizblock und das Wasserbad trugen relativ wenig zum Energieverbrauch des Kirschner-Labors bei, die Pipetten-Ladestation und der Schüttler fielen kaum ins Gewicht.

Interessant ist, wie sich der Energieverbrauch der Geräte nach den am Ende der zweiten Woche eingeführten Maßnahmen veränderte. In der dritten Woche sank er insgesamt um etwas mehr als die Hälfte, bei einzelnen Instrumenten wie dem Thermocycler sogar um siebzig Prozent. Der Strombedarf für das Wasserbad erhöhte sich hingegen um etwa dreißig Prozent. Dieser vermeintliche Widerspruch ist aber leicht zu erklären. Kirschners Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen schalteten das Wasserbad schon vor Gillys Experiment immer aus, wenn es nicht benutzt wurde, und ließen es nicht unnütz vor sich hindampfen. Das Einsparpotenzial war hier also gleich null, der höhere Stromverbrauch ist auf die etwas stärkere Frequentierung des Wasserbads in der dritten Woche zurückzuführen.

Eine etwas bessere Energiebilanz als klassische Thermocycler mit massiven Silberblöcken haben Wasserbad-Thermocycler. Diese Urform des Thermocyclers, die schon der Erfinder der PCR Kary Mullis vor vierzig Jahren benutzte, um seine PCR-Ansätze zyklisch aufzuheizen, gibt es tatsächlich noch – und an ihrem Prinzip hat sich seither auch nichts geändert. Wie zu Mullis' Zeiten wird das PCR-Gefäß in vielen Zyklen nacheinander in drei Wasserbäder getaucht, die auf die nötige Schmelz-, Annealing- und Extensionstemperatur aufgeheizt sind.

Das Ganze funktioniert inzwischen aber meist vollautomatisch und teils mit enorm hohem Durchsatz – der Spitzenreiter schafft über 200.000 PCRs in einem einzigen Durchgang. Dazu müssen allerdings zigtausende PCR-An-

sätze auf einmal von einem Roboterarm in dem jeweiligen Wasserbad versenkt werden. Dies erreicht man zum Beispiel mit speziellen Körben, die weit über hundert 384-Well-Platten aufnehmen können, die dann mit einem Rutsch im Wasser landen. Noch viel mehr Wells für PCR-Ansätze enthalten sogenannte Array Tapes aus dünnem Plastik, die sich zusammenrollen lassen, und so in eine wasserdichte Trommel passen. Taucht der Roboter gleich drei Array-Tape-Trommeln in die Wasserbäder, finden darin über 200.000 PCRs parallel statt.

Die wichtigen automatisierten Wasserbad-Thermocycler sind aber nur etwas für Labore mit riesigem PCR-Durchsatz, etwa in der Pharma-Industrie. Für den bescheideneren Bedarf akademischer Labore gibt es einfache Wasserbäder mit drei nebeneinanderliegenden individuell beheizbaren Wannen, die sich neben den üblichen Temperieraufgaben auch für die Wasserbad-PCR eignen.

PCR mit zwei Wasserbädern

Im Grunde genommen reichen aber auch schon zwei Wannen für eine Wasserbad-PCR. Wie man diese konfigurieren muss, ist in dem Paper einer chinesischen Gruppe zu lesen, die vor einem Jahr eine Wasserbad-RT-PCR vorstellte, mit der man SARS-CoV-2 und Influenza-B-Viren nachweisen kann (*RSC Adv.* 12: 3437-44).

Das Team besorgte sich zwei Wasserbäder und installierte sie unter einem Roboterarm, der sich entlang der x- und z-Achse bewegen kann. An einem Ausleger des Arms montierten die Forscher und Forscherinnen eine Halterung für eine 96-Well-PCR-Platte, die der Roboter immer wieder kurz zunächst in das erste und dann in das zweite Wasserbad eintauchte. Die Temperatur des ersten Bads stellten die Chinesen auf 98 Grad Celsius ein, die des zweiten auf 53 Grad Celsius, bei der sowohl das Annealing der Primer als auch die Elongation funktioniert.

Danach optimierte die Gruppe die Inkubationszeiten der PCR-Ansätze während der einzelnen Zyklen. Die besten Ergebnisse erzielte sie mit 16 Sekunden bei 98 Grad Celsius und 12 Sekunden bei 53 Grad Celsius – die gesamte Prozedur aus reverser Transkription und vierzig PCR-Zyklen Amplifikation dauerte etwa eine halbe Stunde. Die amplifizierte Viren-RNA detektierten die Chinesen schließlich mit einem ziemlich ausgeklügelten Teststreifen.

Die auf den ersten Blick etwas antiquiert anmutende Wasserbad-PCR ist also immer noch konkurrenzfähig – und wer weiß, was man mit einem Wasserbad im Labor noch alles anstellen kann.

Harald Zähringer

Wasserbäder und Schüttelwasserbäder

Tabelle 1: Wasserbäder

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMALES VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Tel. +49 2151 6520830 info@bio-budget.de	Wasserbad	5 Liter	Max. Temperatur/Ablesbarkeit +99/0,1 °C, Zeitfunktion 99:59, Dauerbetrieb und Überhitzungsschutz Maximale Bestückung: 2 Module Ext. Maße (BxTxH): 48 cm x 21,5 cm x 33,5 cm, 2 Jahre Garantie	460,-
	Wasserbad	12 Liter	Max. Temperatur/Ablesbarkeit +99/0,1 °C; Zeitfunktion 99:59, Dauerbetrieb und Überhitzungsschutz Maximale Bestückung: 4 Module Ext. Maße (BxTxH): 48 cm x 31 cm x 38 cm, 2 Jahre Garantie	565,-
	Wasserbad	22 Liter	Max. Temperatur/Ablesbarkeit +99/0,1 °C; Zeitfunktion 99:59, Dauerbetrieb und Überhitzungsschutz Maximale Bestückung: 8 Module Ext. Maße (BxTxH): 68 cm x 36,5 cm x 39 cm, 2 Jahre Garantie	919,-
Biozym Scientific Hess. Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Helmut Prechel Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com <i>Hersteller:</i> Benchmark Scientific	myBath Digital Water Bath	2, 4, 8 oder 12 Liter	Wasserbad aus rostfreiem Stahl inkl. Deckel Einsätze für 0,5-ml- bis 50-ml-Tubes Justierbar mit Quik-Cal-Funktion Temperaturuniformität ±0,3°C	Ab 735,-
	BeadBath Duo	2 oder 10 Liter	Zwei separate Modi für Beads oder Wasser Justierbar mit Quik-Cal-Funktion Alle Vorteile eines Bead Bath: Kein Nachfüllen, sicherer Stand von verschiedensten Gefäßtypen, gekippte Inkubation möglich, für Dauerbetrieb designt	Ab 860,-
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Tel. +49 721 5606 1025 info@carlroth.de	WTB-Serie	51 Liter	3,5"-Farbgrafikdisplay mit Touchscreen Integrierte Digitaluhr Keine störenden Einbauten	Ab 871,-
	Precision-Serie	28 Liter	Memory-Funktion speichert 4 Solltemperaturen Interner Wasserablaufschlauch mit Schnellkupplung integriert Keine störenden Einbauten	Ab 735,-
	Hydro-Serie	41 Liter	TFT-Display mit Anzeige aller Prozessdaten Mit Entleerungshahn Drei anwendungsspezifische Timer-Funktionen	Ab 808,-
	WB-Serie	22 Liter	Gerät mit oder ohne Pumpe erhältlich LCD-Display Wasserablauf mittels Schnellkupplung	Ab 565,-
	PURA-Serie	36 Liter	Timer-Funktion Keine Einbauten im Gerät Eingebauter Trockengenschutz und Griffmulde	Ab 815,-
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 2683 430 94 info@dunnlab.de <i>Hersteller NB301:</i> N-Biotek <i>Hersteller SWB-Modelle:</i> Shellab	NB301	10 Liter	5 °C über Raumtemperatur bis 80 °C LED-Anzeige für Temperatur, Zeit und Stromfehler Inklusive Federdrahtgestell für sichere Gefäßpositionierung	Auf Anfrage
	SWB7-2 SWB15-2 SWB23-2	7 Liter 15 Liter 23 Liter	5 °C über Raumtemperatur bis 80 °C Edelstahlwanne mit kontaktfreiem, vertieftem Heizelement und Übertemperaturschutz Seitliche Handgriffe für einfachen Transport, inklusive giebelförmigem Edelstahldeckel	Auf Anfrage
	SWBC22-2	22 Liter	5 °C über Raumtemperatur bis 80 °C Zirkulierendes Wasserbad, Edelstahlwanne mit kontaktfreiem, vertieftem Heizelement Seitliche Handgriffe für einfachen Transport, inklusive giebelförmigem Edelstahldeckel	Auf Anfrage
Peter Huber Offenburg www.huber-online.com Kontakt: Tel. +49 781 9603 123 sales@huber-online.com	Modellreihen CC und Kiss	6-25 Liter	Wärmethermostate mit Bädern aus Polycarbonat Arbeitstemperatur bis 100°C	Auf Anfrage
	Modellreihen CC und Kiss	6-25 Liter	Wärmethermostate mit Bädern aus Edelstahl Arbeitstemperatur bis 200°C	Auf Anfrage

LAUDA



EXAKTE TEMPERIERUNG IM WASSERBAD

LAUDA Hydro – Die Gerätelinie für Ihre Laboranwendung

Konzipiert für ein breites Anwendungsspektrum im Labor, umfasst das Portfolio von LAUDA Wasserbäder in sechs Varianten, dazu zwei Wasserbäder mit Umwälzfunktion sowie drei Schüttelwasserbäder, fünf Abdampfbäder und ein Paraffinstreckbad. Mit praktischem Zubehör lassen sich die Bäder perfekt auf unterschiedlichste Anwendungsgebiete anpassen. LAUDA Hydro Wasserbäder sind nahezu wartungsfrei, einfach zu bedienen und für den Dauerbetrieb im Labor bestens gerüstet. www.lauda.de

°FAHRENHEIT. °CELSIUS. °LAUDA.

Tabelle 1: Wasserbäder

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMALES VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Julabo Seelbach www.julabo.com/de Kontakt: Tel. +49 7823 510	PURA 4	4,5 Liter	Einfache Bedienung Keine störenden Elemente im Bad Flexibel einsetzbar	Auf Anfrage
	PURA 10	9,5 Liter	s.o.	Auf Anfrage
	PURA 14	14 Liter	s.o.	Auf Anfrage
	PURA 22	25,5 Liter	s.o.	Auf Anfrage
	PURA 30	36 Liter	s.o.	Auf Anfrage
Lauda Dr. R. Worbser Lauda-Königshofen www.lauda.de Kontakt: Tel. +49 9343 503 0 info@lauda.de	Hydro H 4 – H 41	3,5 bis 37,9 Liter	Direkttemperierung für kurze Aufheizzeiten Hohe Prozesssicherheit durch zweifachen Übertemperaturschutz, elektronische Überwachung sowie optisches und akustisches Alarmsignal Intuitive, einfache Bedienung, Steuerung über TFT-Display und Softkeys	750,- bis 1.450,-
	Hydro H 8 A und H 16 A	7,0 und 13,9 Liter	Mit integriertem Umwälzsystem Temperaturhomogenität: $\pm 0,02$ K	1.350,- bis 1.500,-
LTF Labortechnik Wasserburg/Bodensee www.labortechnik.com Kontakt: Tel. +49 8382 98520 info@labortechnik.com	WB-4MS	4 Liter	Wasserbad mit Magnetrührer Hohe Temperaturgenauigkeit Vier verschiedene Einsätze	Ab 871,-
	Thermo TW	8,5 Liter	Leicht zu bedienen Exakt definierbare Temperaturkontrolle Automatische Wasserstands-Erkennung	Ab 869,-
	MKBW	2 bis 150 Liter	Sehr gute Wärmeisolation In verschiedenen Größen erhältlich Widerstandsfähig gegenüber vielen Säuren, aus Polypropylen	Auf Anfrage
Memmert Schwabach www.memmert.com Kontakt: Tel. +49 9122 925 0 sales@memmert.com	WNB7	7 Liter	Basic Regler, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNE7	7 Liter	Excellent Regler, mehrfacher Temperaturschutz, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNB10	10 Liter	Basic Regler, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNE10	10 Liter	Excellent Regler, mehrfacher Temperaturschutz, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNB14	14 Liter	Basic Regler, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNE14	14 Liter	Excellent Regler, mehrfacher Temperaturschutz, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNB22	22 Liter	Basic Regler, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNE22	22 Liter	Excellent Regler, mehrfacher Temperaturschutz, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNB29	29 Liter	Basic Regler, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNE29	29 Liter	Excellent Regler, mehrfacher Temperaturschutz, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNB45	45 Liter	Basic Regler, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage
	WNE45	45 Liter	Excellent Regler, mehrfacher Temperaturschutz, hochwertiger Edelstahl, vielfältiges Zubehör Heizkonzept für optimale Temperaturverteilung	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMALES VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Phoenix Instrument Garbsen www.phoenix-instrument.de Kontakt: Tel. +49 5131 90 818 30 info@phoenix-instrument.de	WB-5	5 Liter	Inklusive Edelstahldeckel	460,-
	WB-12	12 Liter	Inklusive Edelstahldeckel	565,-
	WB-22	22 Liter	Inklusive Edelstahldeckel	919,-
	WB-22P	22 Liter	Inklusive Edelstahldeckel Mit eingebauter Pumpe	1.015,-
	WB-40P	40 Liter	Inklusive Edelstahldeckel Mit eingebauter Pumpe	1.530,-
Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: Tel. 0800 1 536 376 (innerhalb Deutschlands) Tel. +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@ thermofisher.com	Precision Universal-Wasserbäder	2, 5, 10, 20 oder 28 Liter sowie Dual-Modell mit 5 und 10 Litern	Leicht zu reinigen (keine Spirale im Bad) Einfache Bedienung mit symbolbasierter Benutzeroberfläche, Speichermöglichkeit für häufig verwendete Einstellungen und Zeitschaltuhr für automatisches Vorheizen und Ausschalten Umfangreiche Sicherheitsfunktionen für optimalen Probenschutz	Ab 735,-
	Precision Umwälzwasserbäder	19, 35 oder 89 Liter	Hervorragende Temperaturkonstanz durch Umwälzung entlang des äußeren Rands des Bads Einfache Reinigung und Wartung durch Konstruktion ohne Heizschlange sowie einfache Bedienung mit symbolbasiertem Display und Zeitschaltuhr Umfangreiche Sicherheitsfunktionen inklusive akustischem Alarm und Schutzabschaltung bei zu niedrigem Füllstand	Ab 2.166,-
	Precision Coliform-Wasserbäder	19 oder 35 Liter	Speziell für Stuhlproben tests auf Kolibakterien entwickelt Einfache Reinigung (keine Heizschlange) und einfache Bedienung mit symbolbasiertem LCD-Display, Zeitschaltuhr und umfangreichen Sicherheitsfunktionen Hervorragende Temperaturkonstanz durch Umwälzung entlang des äußeren Rands des Bads	Ab 2.592,-



Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

CORIO™

Der funktionale Allround-Thermostat für den Laboralltag

Keine Kompromisse. Die CORIO Modelle bieten das beste Preis-Leistungs-Verhältnis für Ihre täglichen Temperieraufgaben im Labor. Entwickelt mit zukunftsweisenden Technologien, nach höchsten Qualitätsstandards und mit allen Kernfunktionen für eine interne Temperierung. Präzision garantiert.

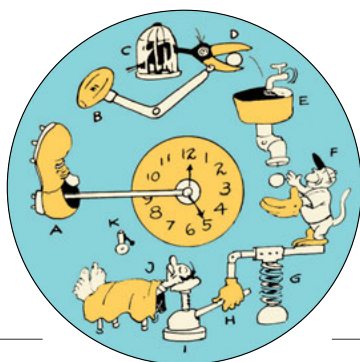
Alle Modelle entdecken
corio-presenter.julabo.com



Tabelle 2: Schüttelbäder

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMAL. VOLUMEN	UMDREH./ MINUTE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Biozym Scientific www.biozym.com Kontakt: siehe Seite 46	SB-12L Shaking Water Bath	12 Liter	Orbitale Schüttelbewegung	Federplattform für 15-ml- und 50-ml-Tubes, Erlenmeyerkolben und Flaschen inklusive Digitale Regelung für Zeit, Temperatur und Schüttelgeschwindigkeit	3.647,50
Carl Roth www.carlroth.de Kontakt: siehe Seite 46	Hdyro H-20-Serie	20 Liter	10 bis 250 U/min	Hin- und Herbewegung oder Kreisbewegung wählbar Schüttelkorb zu Reinigungszwecken herausnehmbar Lieferung inklusive Deckel und Schüttelkorb	Ab 2.740,-
	WBS-30	24 Liter	20 bis 130 U/min	Wahlweise mit Tablar für Hin-/Her-Schüttelhübe oder Tablar für Kreisbewegung erhältlich Zu jedem Tablar gehören Federn für die Befestigung unterschiedlich großer Flaschen, Becher und Kolben	Ab 3.366,-
Dunn Labortechnik www.dunnlab.de Kontakt: siehe Seite 46 Hersteller NB301: N-Biotek Hersteller SWB-Modelle: ShellLab Hersteller 7746-Modelle: Bellco Glass	WTB-Serie	51 Liter	35 bis 160 U/min	3,5"-Farbgrafikdisplay mit Touchscreen Integrierte Digitaluhr von 1 min bis 99.:59 h Edelstahlwanne ohne Ecken und Kanten zur einfachen Reinigung	Ab 2.081,-
	NB303	10 Liter	30 bis 200 U/min	Bürstenloser Gleichstrommotor (BLDC) Zeitschaltuhr: bis 48 Stunden oder Dauerbetrieb Schüttelbewegung: kreisförmig	Auf Anfrage
	NB304	10 Liter	30 bis 200 U/min	Bürstenloser Gleichstrommotor (BLDC) Zeitschaltuhr: bis 48 Stunden oder Dauerbetrieb Schüttelbewegung: linear	Auf Anfrage
	SWBR17-2 SWBR27-2	17 Liter 27 Liter	20 bis 200 U/min	5 °C über Raumtemperatur bis 80 °C, Hublänge: 12, 25 oder 38 mm Inklusive giebelartigem Edelstahldeckel Kolbenhalterungen erhältlich	Auf Anfrage
	7746-42230 7746-22220	12 Liter	20 bis 75 U/min 20 bis 85 U/min	5 °C über Raumtemperatur bis 99 °C Mit abnehmbarer Einzelwanne, Kreisbewegung der Plattform: 25,4 mm Edelstahldeckel mit Griff, Kunststoffabdeckungen und passende Plattform mit Kolbenhalterungen erhältlich	Auf Anfrage
	7746-52230 7746-32220	2 x 5 Liter	0 bis 75 U/min	5 °C über Raumtemperatur bis 99 °C Mit abnehmbarer Doppelwanne, Kreisbewegung der Plattform: 25,4 mm Edelstahldeckel mit Griff inklusive, Kunststoffabdeckungen erhältlich	Auf Anfrage
Julabo www.julabo.com/de Kontakt: siehe Seite 48	SW22	20 Liter	20 bis 200 U/min	Abluss-Schraube zum Entleeren Mikroprozessor-PID-Temperaturregelung Schüttelwagen komplett herausnehmbar	Auf Anfrage
	SW23	20 Liter	20 bis 200 U/min	Abluss-Schraube zum Entleeren Mikroprozessor-PID-Temperaturregelung Schüttelwagen komplett herausnehmbar	Auf Anfrage
Lauda Dr. R. Worbser www.lauda.de Kontakt: siehe Seite 48	Hydro H 20 S	24,4 Liter	10 bis 250 U/min	Linear oszillierende Schüttelbewegung Umfangreiches Zubehör	2.750,-
	Hydro H 20 SOW	23,1 Liter	10 bis 250 U/min	Orbitale Schüttelbewegung Steuerung der Schüttelbewegung Serienmäßig eingebaute Kühlschlange zum Arbeiten unterhalb Umgebungstemperatur	4.750,-
	H 20 SW	24,4 Liter	10 bis 250 U/min	Linear oszillierende Schüttelbewegung Steuerung der Schüttelbewegung Serienmäßig eingebaute Kühlschlange zum Arbeiten unterhalb Umgebungstemperatur	3.600,-
LTF Labortechnik www.labortechnik.com Kontakt: siehe Seite 48	MSB	5 bis 20 Liter	20 bis 200 U/min	Aus Edelstahl Aufheizzeit < 1,8 min/l; Schüttelhub: 16 mm horizontal Arbeitstemperatur: 25–100°C, Temperaturkonstanz (bei 70°C): ± 0,2 K	Auf Anfrage
Phoenix Instrument www.phoenix-instrument.de Kontakt: siehe Seite 49	SB-35	35 Liter	Max. 150 U/min	Inklusive Federkorb und Edelstahldeckel	2.450,-
Thermo Fisher Scientific www.thermofisher.com Kontakt: siehe Seite 49	Precision Schüttelwasserbäder	15 oder 27 Liter	30 bis 200 U/min	Symbolbasierte Bedienung, Speicherung häufig verwendeter Einstellungen mit 4 Voreinstellungen für Temperatur und Schüttelgeschwindigkeit sowie Zeitschaltuhr für programmiertes Ein- und Ausschalten Umfangreiche Sicherheitsfunktionen inkl. Schutzabschaltung bei zu niedrigem Füllstand Einfache Reinigung und Wartung durch Konstruktion ohne Heizschlange	Ab 2.279,-



Neue Produkte

PROBENLAGERUNG

Kühl- und Gefrierschränke

Name und Hersteller:
X-COLD-Serie von Angelantoni

Vertrieb: cik Solutions

Technik: Die Geräte werden per Farbdisplay mit Touch-Funktion gesteuert. Neben der kontinuierlichen Überwachung der Kammertemperatur und einem konfigurierbaren Alarmierungssystem wird auch der Verschleiß wichtiger Komponenten selbstständig überwacht. Die Instrumente verfügen über eine Backup-Batterie, die den Betrieb für dreißig Stunden autonom aufrechterhält. Das Be- und Entladen erfolgt einzeln pro Ampulle.



Vorteile: Die Kühl- und Gefrierschränke sind umweltfreundlich und geräuscharm. Sie bieten maximalen Schutz, Konnektivität, Zugriffssicherheit sowie eine gleichmäßige Kühlung.

Mehr Informationen:
Tel. +49 721 62 69 08 50
www.cik-solutions.com

GEFÄSSE

Konische Tubes

Name und Hersteller:
Amber, Protein LoBind und DNA LoBind von Eppendorf

Technik: Das ambrafarbene Material der 25-mL-Amber-Gefäße schützt die Probe trotz hoher Transparenz vor Licht im niedrigen Wellenlängenspektrum.

Vorteile: Die Protein-LoBind-Tubes minimieren das Risiko unspezifischer Anhaftung von Protein- und Peptid-Proben an die Gefäßwand. Die DNA-LoBind-Tubes optimieren die DNA-Rückgewinnung bei der Vorbereitung und Lagerung von Proben für Echtzeit-PCR-Quantifizierungen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2232 418 0
www.eppendorf.com/25ml



LÖSUNGEN

PBS-Puffer

Name und Hersteller:
ROTIFair PBS 7.4 von Carl Roth

Technik: Die Fertigmischungen in Tablettenform mit exakter Chemikalieneinwaage sind in unterschiedlichen Konzentrationen verfügbar. Mit jeweils einer Tablette können Ansätze von 100 ml, 200 ml, 500 ml und 1.000 ml Salzlösung hergestellt werden. Der Ansatz erfolgt in hochreinem Wasser, das Ergebnis ist eine 1x-PBS-Lösung mit pH-Wert $7,4 \pm 0,05$. Die Fertiglösung kann durch Sterilfiltration oder Autoklavieren sterilisiert werden.



Vorteile: Die Tabletten reduzieren den Abfall, vermindern den CO₂-Fußabdruck in der Klimabilanz und unterstützen die Entwicklung hin zum nachhaltigen Labor.

Mehr Informationen:
Tel. +49 721 5606 0
www.carlroth.com

MIKROSKOPIE

Platten mit Glasboden

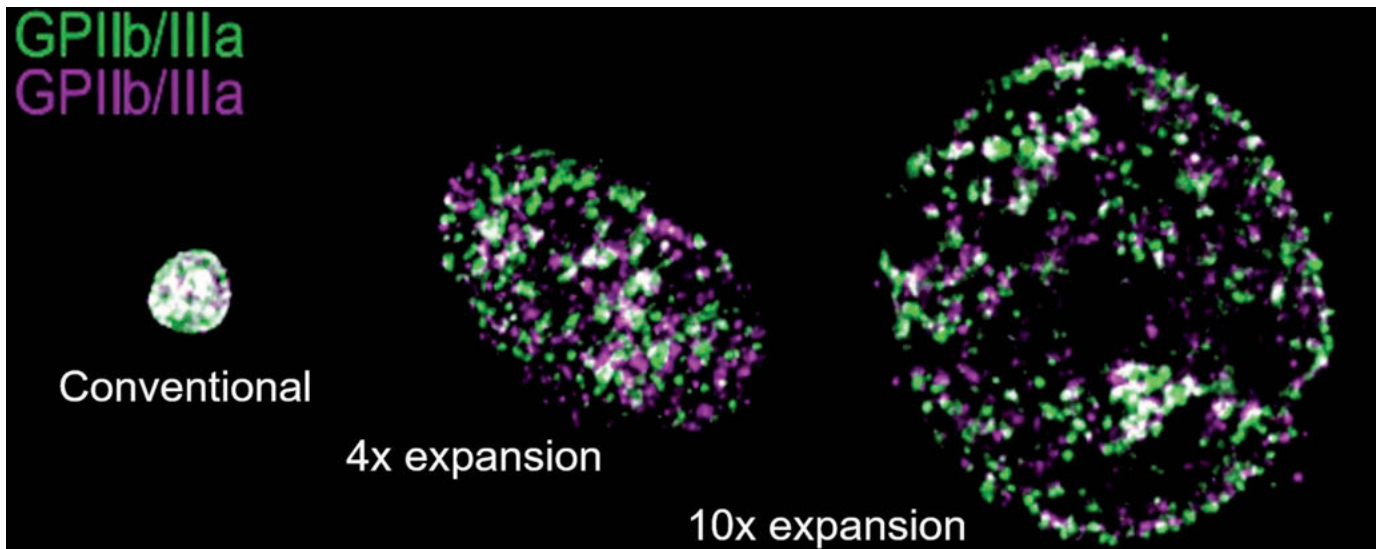
Name und Hersteller:
µ-Plates von ibidi

Technik: Bei den 96-Well- oder 384-Well-Platten werden die Proben durch ein dünnes #1.5H-D-263-M-Schott-Deckglas mit einer Dicke von $170 \mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$ mikroskopierte. Aufgrund ihrer optischen Qualität eignen sich die Platten nicht nur für die Standard-Mikroskopie, sondern auch für Total-Internal-Reflexions-Fluoreszenz (TIRF), Super-Resolution-Mikroskopie (STED, SIM, (F)PALM, (d)STORM) sowie Fluoreszenz-Korrelations-spektroskopie (FCS).

Vorteile: Der Glasboden sorgt für hohe Genauigkeit und erleichtert die Bildgebung von Well zu Well über die gesamte Platte. Darüber hinaus gewährleisten die schwarzen Wände in der Fluoreszenzmikroskopie einen äußerst geringen Crosstalk von Well zu Well.

Mehr Informationen:
Tel. +49 89 520 46 17 34
www.ibidi.com





Ohne Expansion ist die Organisation der grün oder magenta gefärbten Glycoprotein-IIb/IIIa-Komplexe in Thrombozyten mit einem Konfokalmikroskop nicht zu erkennen. Bläht man die Thrombozyten zehnfach auf, sieht man, dass die Rezeptoren in Clustern angeordnet sind.

Foto: Gruppe Heinze

Methoden-Special: Expansionsmikroskopie

Auf starkem Expansionskurs

Die Idee der Expansionsmikroskopie (ExM) ist simpel: Statt sündhaft teure hochauflösende Mikroskope anzuschaffen, um die Beugungsgrenze zu umgehen, vergrößert man einfach die Probe. Die geringeren Kosten sind aber nicht der einzige Grund, warum die ExM immer mehr Anhänger findet.

Unterhalb von 200 Nanometern endet die klassische Lichtmikroskopie. Nobelpreis-gewürdigte, aber sehr komplizierte und teure superauflösende Mikroskopie-Techniken wie dSTORM, PALM, SIM und STED umgehen diese Grenze durch blinkende Fluorophore oder ringförmige Laser. Deutlich einfacher auszutricksen, ist sie mit der Expansionsmikroskopie (ExM), die Edward Boydens Gruppe vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) vor acht Jahren vorstellte (*Science* 347(6221): 543-8).

Die Idee der ExM klingt überraschend trivial: Wie ein Gummibärchen im Wasser lässt man das Versuchsobjekt aufquellen, damit Abstände, die eigentlich unterhalb des Beugungslimits liegen, sichtbar werden. Dazu behandelt man die Probe mit Monomeren, die in die Zellen hinein diffundieren und dann zu einem Hydrogel, etwa aus Polyacrylamid, polymerisieren. Während es Wasser aufnimmt, expandiert das Gel gemeinsam mit dem eingebetteten Präparat.

Bei diesem Prozess muss man sicherstellen, dass das Gel die eingebettete Probe in alle Richtungen gleichmäßig „mitnimmt“, sie also isotrop vergrößert. Insbesondere Bindun-

gen zwischen großen Proteinstrukturen muss man daher aufbrechen, weshalb standardmäßig Proteinase K zugegeben wird.

Mit den ursprünglichen ExM-Techniken ist eine Expansion um das Vier- bis Fünffache möglich, je nach Protokoll kann man inzwischen aber auch den Faktor zehn erreichen. Oder man bläht ein „Gel in einem Gel“ auf: Nach dem ersten Expansionsschritt lässt man ein zweites Monomer polymerisieren, das erneut aufquillt. Iterative Expansion nennt sich dieses Verfahren, bei dem sich die Expansionsfaktoren entsprechend multiplizieren und ein Aufblähen auf das 20-Fache möglich ist (*Nat. Methods* 14 (6): 593-9).

Aufgeblasene Zellen

Bei der ExM vergrößert sich die Probe ohne teure Technik wie von selbst, wodurch sie auch für kleine Gruppen interessant ist, deren Budget für superauflösende, aber auch super-teure Mikroskope bei weitem nicht ausreicht. Darüber hinaus bietet die Expansionsmikroskopie Vorteile, wenn sich Proteine dicht nebeneinanderdrängen, zum Beispiel an Synapsen.

Luise Erpenbecks Gruppe an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster nutzt die Expansionsmikroskopie, um Immunzellen zu beobachten. In einer aktuellen Veröffentlichung zeigt Erpenbecks Doktorand Jason Holsapple, zusammen mit Kollegen von den Universitäten Bochum, Göttingen, Leiden und Duisburg, dass man mit der ExM auch Sensibelchen wie Neutrophile Granulozyten unter die Lupe nehmen kann (*Biophys. Rep.* (N Y) 3(1):100091).

„Neutrophile sind die Diven unter den Immunzellen und lassen sich nur schwer aufbereiten“, geht Erpenbeck auf die Herausforderung ein. Das beginnt damit, dass die Zellen mit rund zehn Mikrometern recht klein sind und auch der Zellkern nur zwei Mikrometer groß ist.

Der Zellkern der Neutrophilen ist für immunologische Fragestellungen aber besonders spannend. Aktivierte Neutrophile decondensieren nämlich ihr Chromatin. „Neben der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies oder der Phagozytose ist das ein weiterer Abwehrmechanismus der Neutrophilen“, erläutert Erpenbeck. „Das Chromatin breitet sich dann zuerst in der Zelle aus und sprengt dabei den Zell-

kern. Irgendwann füllt es die Zelle komplett aus, rupturiert die Zellmembran und gelangt nach außen.“

Das Chromatin wird zu einem klebrigen Netz, dessen Funktionen noch nicht im Detail erforscht sind. „Wir wissen, dass es Pathogene rein mechanisch und über elektrostatische Ladungen einfangen kann, es sind aber auch antimikrobielle Substanzen in das Netz eingelagert“, so Erpenbeck. Man nennt das Chromatin-Netz daher Neutrophil Extracellular Trap (NET). Erpenbeck ergänzt, dass NETs im Rahmen einer Infektion oder bei Autoimmunprozessen sowie bei bösartigen Erkrankungen manchmal zu viel des Guten sind. „Möglicherweise fördern sie auch die Blutgerinnung, und wenn sich gleichzeitig zu viele NETs bilden, können Thromben die Folge sein.“

Erpenbeck betrachtet die ExM nicht aus der Perspektive der Mikroskop-Entwicklerin, sondern als Grundlagenforscherin, die Entzündungsprozesse verstehen und sichtbar machen will. Die Neutrophilen sind nicht nur wegen ihrer geringen Größe optisch schwer zugänglich – sie unterscheiden sich auch durch ihre mechanischen Eigenschaften von anderen Körperzellen. So sind sie leicht verformbar, und auch der Kern ist sehr flexibel. Ein Grund dafür: Reifen Neutrophilen fehlen die Lamine A und C, zudem enthalten sie nur gerin-

ge Mengen Lamin B1 und B2. Hinzu kommt, dass der Experimentator nicht nur die Zellen bei der Präparation für die Mikroskopie erhalten muss – er sollte unter dem Mikroskop auch die NETs außerhalb der Zellen sehen können.

Bei klassischen supraauflösenden Methoden sind spezielle Fluorophore nötig, um Abstände aufzulösen, die kleiner sind als 200 Nanometer. „In der Expansionsmikroskopie können wir aber die gleichen Fluorophore verwenden wie bei der üblichen Fluoreszenzmikroskopie“, nennt Erpenbeck einen Vorteil der Methode.

Erstmal herantasten

Ob die Expansionsmikroskopie auch für Neutrophile und deren extrazelluläre Chromatin-Netze geeignet ist, wusste die Gruppe zu Beginn ihrer Versuche nicht. Sie orientierte sich daher an einem klassischen ExM-Protokoll aus dem Jahr 2016, mit dem man eine vier- bis fünffache Expansion erreicht und hierzu die üblichen Antikörper und Fluoreszenzproteine einsetzen kann (*Nat. Methods* 13(6): 485-8). Es ging also nicht darum, methodisch das Rad neu zu erfinden. Die Münsteraner mussten zunächst überprüfen, ob die Expansionsmikroskopie mit den Allüren der Neutrophilen grundsätzlich zurechtkommt.

Untersucht man NETs mit der ExM, muss man sich darauf verlassen können, dass sich alle Komponenten des Chromatins isotrop ausdehnen und co-lokalisiert bleiben. „Die isotrope Expansion der DNA im Chromatin hat bisher niemand überprüft“, erläutert Erpenbeck. Das Team markierte daher Kerne und Chromosomen mit Antikörpern gegen Lamine sowie gegen Histone. „Um die DNA sichtbar zu machen, haben wir einfach mit Hoechst gefärbt, dem Standard-Fluoreszenzmarker für DNA“, ergänzt Erpenbeck. „Wir hatten in den Versuchen routinemäßig Doppelfärbungen mit Hoechst vorgenommen und konnten so verifizieren, dass die Verteilung mit den Proteinen übereinstimmt.“ Zusätzlich vermaß Erpenbecks Gruppe die Zellkerne vor und nach der Expansion, um sicherzustellen, dass die für Neutrophile typische individuelle Verformung des Kerns (Exzentrizität) erhalten blieb.

Bei der Expansionsmikroskopie kann der Experimentator die Antikörper zum Markieren und Färben entweder vor oder nach der Expansion zugeben. Beides hat Vor- und Nachteile, erklärt Erpenbeck. „Einige argumentieren, dass das Markieren sinnvoller ist, wenn man das Präparat schon expandiert hat, weil dann die Antikörper nicht leiden.“ Das würden sie im umgekehrten Fall, weil die eingesetzte Proteinase K Peptidbindungen aufbricht. Bei



Luise Erpenbecks Gruppe will mit der Expansionsmikroskopie herausfinden, welche Rolle das Chromatin-Netz von Neutrophilen bei Entzündungsprozessen spielt (Jason Holsapple, Meike Steinert, Luise Erpenbeck, Stefanie Deterin, Anne Schmitz, Thea Mara Husar).

Foto: Uni Münster

sehr dicht zusammenliegenden Epitopen hat das Labeln nach der Expansion zudem den Vorteil, dass Epitope für die Antikörper eventuell erst zugänglich werden.

„Bei uns hat das Post-Labeling aber nicht gut funktioniert. Wir haben daraus geschlossen, dass die Epitope für unsere Antikörper beim Expansionsprozess wahrscheinlich verloren gehen“, beschreibt Erpenbeck die Erfahrungen mit den Neutrophilen. „Deshalb haben wir uns für das Pre-Labeling entschieden“. Pauschal kann man also nicht beantworten, welches der beste Zeitpunkt für die Antikörper-Markierung ist. Erpenbeck nennt aber ein weiteres Argument für das Labeln vor der Expansion: „Man benötigt weniger Antikörper, weil das Volumen geringer ist. Gerade für kleine Forschungsgruppen ist das ja auch eine finanzielle Frage.“

Erpenbeck möchte die Expansionsmikroskopie künftig standardmäßig anwenden, um Leukozyten und insbesondere Neutrophile zu beobachten. Möglicherweise spart die Methode aber nicht nur Geld, sondern zeigt auch Eigenschaften dieser beiden Zelltypen, die mit anderen Verfahren verborgen bleiben. Erste Hinweise gebe es bereits, verrät Erpenbeck: „Wir sehen mehr Phasentrennungs-Phänomene bei Neutrophilen, als wir vorher dachten. Das Clustering bestimmter Proteinklassen scheint in Kern und Cytoplasma weit verbreitet, die sind gar nicht so homogen verteilt, wie wir vermutet hatten.“

Mit Anker-molekülen, die feste kovalente Bindungen zu den Gel-Polymeren herstellen, erreicht man, dass sich die Biomoleküle der Probe gleichmäßig mit dem Hydrogel ausdehnen. Dabei geht es in der Regel um Proteine. Um auch die Verteilung der RNA sehen zu können, musste man bis vor kurzem zusätzliche Anker-moleküle einsetzen und benötigte nicht selten zwei separate Reaktionsschritte für die Verankerungen. Im vergangenen Sommer stellte Edward Boydens Team mit dem uniExM-Verfahren jedoch Epoxypropylmethacrylat als Anker-molekül vor, das sowohl für Proteine als auch für RNA geeignet ist ([bioRxiv, doi.org/jxk9](https://doi.org/10.1101/2023.01.12.527119); siehe auch laborjournal.de/editorials/2544.php).

Ganz ohne Verankerung

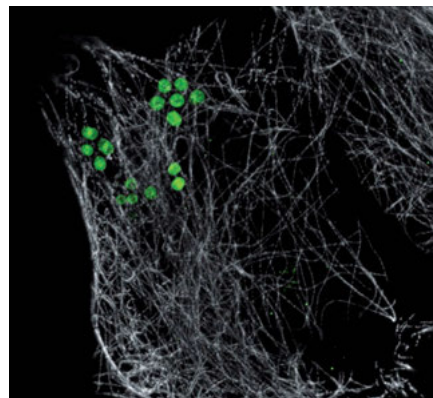
Vielleicht könnte die Frage nach dem passenden Anker sogar bald ganz der Vergangenheit angehören. Unter dem Namen Magnify präsentierte Yongxin Zhaos Gruppe an der Carnegie Mellon University in Pittsburgh, USA, eine „universelle molekulare Verankerungsstrategie“ ([Nat. Biotechnol. doi.org/jxmb](https://doi.org/10.1038/s41587-022-0088-8)). Das Team erzielte eine bis zu 11-fache Expansion, Proteine, Nukleinsäuren und Lipide blieben erhalten. Zusätzliche Schritte zum Einbringen

von Anker-molekülen sind nicht mehr notwendig. Der besondere Trick ist die Formulierung des Gels mit dem Aldehyd Methacrolein, das auch in klassischen Fixier-Protokollen eingesetzt wird. Methacrolein ist bei Magnify bereits im monomeren Gel enthalten und verankert die Biomoleküle während des Geliervorgangs im Hydrogel. Nach einem Proteinase-K-Verdau kann das Gel expandieren, vor der Expansion zugegebene Fluoreszenzmarker und Immun-labels bleiben erhalten.

Das Verankern der Biomoleküle im Hydrogel garantiert aber noch keine isotrope Expansion. Große Proteinverbände wie zum Beispiel Cytoskelett-Gerüste muss man aufbrechen, damit auch deren Koordinatensystem mit expandiert wird – und die Fluoreszenzmarker später die tatsächlichen relativen Abstände repräsentieren.

Fast unüberwindliches Bollwerk

Eine im wahrsten Sinne harte Nuss ist die Zellwand Gram-positiver Bakterien. Die Arbeitsgruppe des Mikrobiologen Martin Fraunholz an der Uni Würzburg versucht diese zu knacken. „Wir forschen an *Staphylococcus aureus*, der auch als Krankenhauskeim bezeich-



Um das Vierfache aufgeblähte, mit *S. aureus* (grün) infizierte Zelle. Die grauen Tubulin-Fasern dienen zur Visualisierung der Wirtszelle.

Foto: Marcel Rühling & Tobias Kunz

net wird“, erklärt Fraunholz. Tatsächlich bringen die meisten Patienten den Erreger wohl selbst als zuvor unauffälligen Mitbewohner mit ins Krankenhaus.

Wahrscheinlich ist nicht die Antibiotika-Resistenz allein das Problem, sondern auch eine weitere Fähigkeit der Staphylokokken, auf die man erst in den letzten Jahren stieß. „Das Bakterium kann auch in Gewebezellen eindringen und liegt dann intrazellulär vor“, so Fraunholz. Dadurch entzieht es sich sowohl dem Immunsystem als auch diversen Wirkstoffen – die infizierten Zellen fungieren im Patienten als Tro-

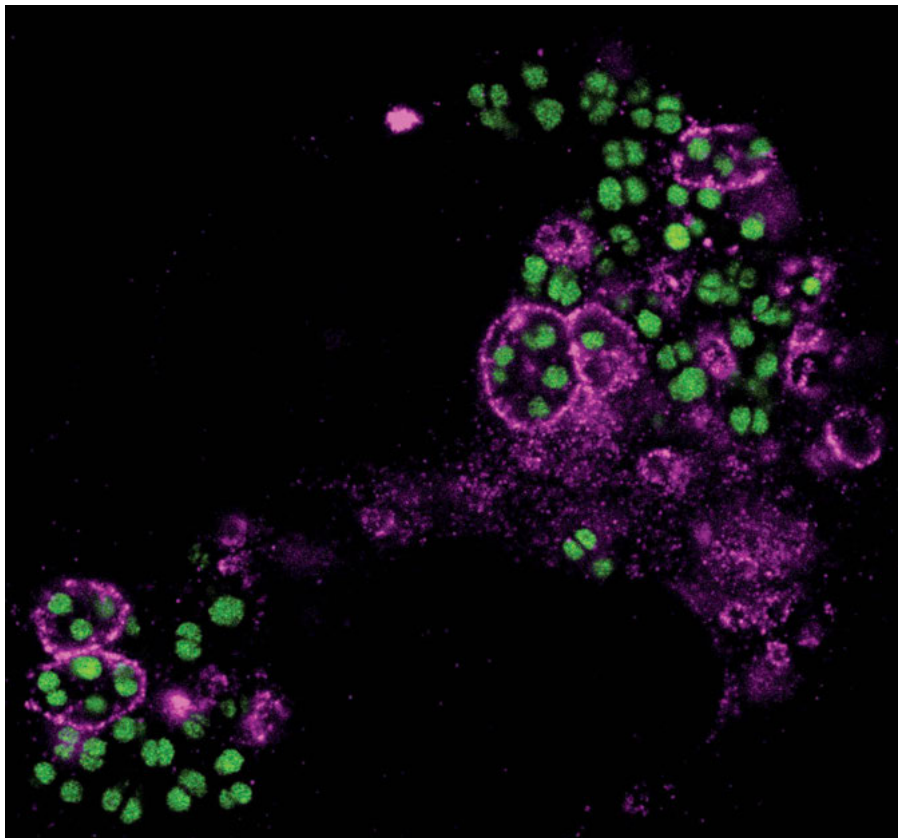
janische Pferde. Fraunholz und seine Kollegen sahen die Erreger zum Beispiel in Zellkulturen auch schon in Endothelzellen, die normalerweise Blutgefäße auskleiden. „Wir wollen verstehen, wie die Staphylokokken aufgenommen werden, wie sie intrazellulär in den Vesikeln agieren, wie sie aus diesen ausbrechen und dann die Wirtszellen von innen heraus abtöten.“

Die Peptidoglycan-Ketten in den Zellwänden der Staphylokokken sind kreuz und quer miteinander verbunden und chemisch sowie physisch sehr stabil. Über die Expansionsmikroskopie als Tool in seinem Labor hatte Fraunholz deshalb vor einigen Jahren noch nicht ernsthaft nachgedacht. „Die Peptidoglycan-Ketten setzen der Expansion einen großen Widerstand entgegen, das ist ganz anders als bei einer Zellwand von *E. coli*, die man mit Lysozym knacken kann“, schildert Fraunholz seine anfänglichen Bedenken.

Es sei sein Doktorand Marcel Rühling gewesen, der unbedingt einen Weg finden wollte, mit Staphylokokken infizierte Zellen auch für die Expansionsmikroskopie zugänglich zu machen. „Ich habe ihn einfach mal machen lassen“, erinnert sich Fraunholz und Rühling ergänzt: „Ich habe vorher schon mit Tobias Kunz zusammengearbeitet, der die Expansionsmikroskopie bereits für andere Bakterien etabliert hatte.“ Der Ehrgeiz war nicht vergebens, denn vor zwei Jahren konnte das Team ein Protokoll zur Expansionsmikroskopie an *S. aureus* vorstellen – mit Kunz und Rühling als Erstautoren ([Front. Cell Infect. Microbiol. 11: 644750](https://doi.org/10.1128/IAI.01112-11)).

Kunz hatte Erfahrung im Expandieren pathogener Gram-negativer Bakterien. Bei einigen reichte ein Proteinase-K-Verdau, speziell für *Neisseria gonorrhoeae* braucht es zusätzlich Lysozym. Dem Gram-positiven *S. aureus* musste das Team aber außerdem noch mit Lysostaphin zu Leibe rücken. „Lysostaphin verwenden wir standardmäßig auch, wenn wir DNA aus den Staphylokokken isolieren, denn auch da muss man ja die Zellwand vorher knacken“, erklärt Rühling. „Oder wir geben das Enzym zu, wenn wir wollen, dass nur die intrazellulären Bakterien überleben“, nennt er ein weiteres Beispiel. Lysostaphin wird auch medizinisch angewendet, um oberflächlich Staphylokokken abzutöten. Das Enzym greift an Pentaglycin-Motiven an, die in den Peptidoglycan-Verknüpfungen von *S. aureus* besonders zahlreich vorkommen und wesentlich zur Stabilität der Zellwand beitragen.

Lysostaphin stand also von Beginn an auf der Liste der Reagenzien, um die Proben für die Expansion vorzubereiten. Doch zunächst blieben die Staphylokokken widerspenstig. „Ich bin eher zufällig auf die Idee gekommen, bereits vor dem Färben Lysostaphin zuzugeben, und danach ein zweites Mal“, erinnert sich Rüh-



Expansionsmikroskopie von grün gefärbten *S. aureus*, die zum Teil in Membranen (magenta) der Wirtszelle gefangen sind. Die Membran wurde mit einem Antikörper gegen das Lysosomal Assoziierte Membranprotein 1 (LAMP1) markiert. Die freien *S. aureus* sind vermutlich aus den Vesikeln ausgebrochen.

Foto: Marcel Rühling & Tobias Kunz

ling an den Wendepunkt. „Das war der kritische Schritt, der zum Game Changer wurde. Warum wir diese doppelte Behandlung brauchen, verstehen wir aber bis heute nicht im Detail.“ Manchmal sind also eine Menge Geduld beim Herumprobieren und die richtige Portion Glück nötig, um eine Methode zum Laufen zu bringen.

Damit gelang auch die isotrope Expansion sowohl der frei lebenden als auch der intrazellulären Bakterien. „Der Vorteil der Staphylokokken ist, dass sie mehr oder weniger perfekt rund sind“, sagt Rühling und führt weiter aus, „wir konnten dadurch sofort sehen, wenn die Zellwand nur teilweise verdaut war und die Bakterien während der Expansion aufplatzen. In diesen Fällen mussten wir dann noch mal am Protokoll nachbessern.“

Beim Markieren mit Antikörpern ging es zunächst darum, die Bakterien sichtbar zu machen. Der verwendete Staphylokokken-Stamm exprimierte GFP, das mit einem GFP-Antikörper gelabelt werden konnte. „Das von den Bakterien exprimierte GFP wird nämlich bei der Behandlung und Expansion zerstört“, begründet Rühling. „Wir haben außerdem mit einem Antikörper gegen Lipoteichoinsäure gefärbt, das ist ein Oberflächen-Antigen auf Staphylokokken.“ Künftig möchte Rühling auch Lipide mar-

kieren. Die sind mit anderen suprauflösenden Methoden nur schwer zugänglich, weil sie in den Membranen zu dicht beieinander liegen. „Wenn man sich die Lipide anschaut, ohne sie zu expandieren, sieht man eigentlich nur einen Brei“, veranschaulicht Rühling.

Endothelzellen als Phagosomen

Mit der Expansionsmikroskopie wollen die Würzburger unter anderem auch Phagosomen untersuchen – also jene Vesikel, über die die Staphylokokken in die Zellen aufgenommen werden. Fraunholz stellt hierzu klar, dass sie den Begriff „Phagosom“ eher aus pragmatischen Gründen verwenden. „Immunologen würden dabei die Stirn runzeln, weil ja die Endothelzellen keine Phagozyten sind. Andererseits galten Staphylokokken mit einer Größe von fast einem Mikrometer eigentlich als viel zu groß, um per Endozytose aufgenommen zu werden, also homologisieren wir die Begriffe und sprechen von Phagosomen.“

Wie weit man es mit der Expansionsmikroskopie treiben kann, zeigten kürzlich Ons M'Saad, Michael Shribak und Joerg Bewersdorf von der Yale University (*bioRxiv*, doi.org/grnshd). Zwei Jahre zuvor hatten M'Saad und Bewersdorf bereits die sogenannte Pan-ExM-

Technik vorgestellt, die eine bis zu 21-fache iterative Expansion ermöglicht. Das Expansionsverfahren soll den größten Teil der Proteine erhalten, die Autoren sprechen von einem „Whole-Proteome-Labeling“. Ziel sind die primären Amine auf den Proteinen, also deren frei zugängliche NH_2 -Gruppen. Diese werden chemisch modifiziert und so für die spätere Farbmarkierung vorbereitet.

Die Idee von Pan-ExM ist, durch das unspezifische Anfärben des gesamten Proteingehalts einzelne Organellen sichtbar zu machen – und dank der Expansion auch Ultrastrukturen. Allerdings braucht man dafür noch immer ein Mikroskop und die Fluoreszenz-Anregung. In ihrem aktuellen Manuskript weist die Gruppe aus New Haven aber darauf hin, dass die verwendeten HeLa-Zellen von ursprünglich 40 Mikrometern linear auf 800 Mikrometer ausgedehnt werden – und damit eigentlich für das bloße Auge sichtbar seien. Allerdings sind auch die Proteine entsprechend verdünnt. Weil die Moleküle in den Zellen in einem dreidimensionalen Volumen verteilt sind, verringert sich ihre Konzentration nicht etwa um den Faktor 20, wie es der linearen Expansion entsprechen würde, sondern um das 8.000-Fache (20^3).

Die fertigen Präparate sind also nahezu transparent. Ein simples Anfärben der Proteine würde daran nichts ändern, weil der Kontrast für das menschliche Auge zu gering ist. Mit einer Polymerisierungs-Reaktion konnten M'Saad *et al.* die eigentliche Farbreaktion aber so verstärken, dass das Gel um die expandierten Proteine herum auch für das bloße Auge lichtundurchlässig wurde. Daher bekam die Methode den Namen Unclearing Microscopy.

In ihrem Manuskript zeigen die Autoren expandierte bräunlich gefärbte HeLa-Zellen auf einem Objektträger, fotografiert mit der Kamera eines Smartphones. Die meisten Zellbiologen werden aber wohl auch künftig auf die Fluoreszenzmikroskopie zurückgreifen, wenn sie die Expansionsmikroskopie einsetzen. Zumal sie sich auch mit anderen suprauflösenden Verfahren kombinieren lässt, um gemeinsam mit STED oder dSTORM einen zusätzlichen Vergrößerungsfaktor zu erzielen. Trivial ist das jedoch nicht, weil zum Beispiel die einzelnen für ExM sowie STED oder dSTORM verwendeten Puffer nicht zusammenpassen.

Ideenreiche Erfinder haben dieses Problem aber mit der ONE-Mikroskopie gelöst, die wir in *LJ* 9/2022 in einem Neulich-an-der-Bench-Artikel ab Seite 70 vorgestellt haben (*bioRxiv*, doi.org/jxmc). Die optische Superauflösung funktioniert in diesem Fall dank einer Software, die Symmetrien der Bildpunkte analysiert. Ein klassisches Konfokalmikroskop reicht für die ONE-Mikroskopie also aus.

Mario Rembold



NEULICH AN DER BENCH (219): OPTOGENETISCHE VOLTAGE-CLAMP

Kontaktlose Elektrophysiologie mit Licht

Mit den üblichen Techniken der Optogenetik lassen sich Nervenzellen stimulieren oder hemmen – eine echte Kontrolle der Zellaktivität ist aber nicht möglich. Dazu benötigt man eine optogenetische Spannungsklemme.

In der Elektrophysiologie misst man die Aktivität einzelner Nervenzellen mit einer Spannungsklemme. Der Vorteil dieser klassischen Methode, mit der man die Zellaktivität auch beeinflussen kann, ist die hohe zeitliche Auflösung. Die Optogenetik eröffnet aber auch alternative Wege. Mithilfe von Kanalrhodopsinen kann man das Membranpotential durch ein Lichtsignal depolarisieren und damit Aktionspotentiale auslösen, oder durch Hyperpolarisation die Weiterleitung im Neuron hemmen. Prinzipiell sollte es also möglich sein, ein optogenetisches Pendant zur Spannungsklemme zu konstruieren, indem man ein hyperpolarisierendes und ein depolarisierendes Kanalrhodopsin in derselben Zelle exprimiert.

Eine derartige optogenetische Voltage-Clamp (OVC) präsentierte Alexander Gottschalks Team vom Buchmann-Institut für Molekulare Lebenswissenschaften in Frankfurt/M. zusammen mit Kollegen aus den USA, Frankreich und China auf *bioRxiv* (DOI: doi.org/jtq3). Die reguläre Veröffentlichung soll bald in einem Peer-Review-Journal folgen.

Einige Projekte aus Gottschalks Arbeitsgruppe Molekulare Zellbiologie und Neurobiologie haben wir bereits in unserem Methoden-Special zur Optogenetik in *Laborjournal* 1-2/2023 ab Seite 56 vorgestellt. Bei der OVC lohnt sich aber ein etwas genauerer Blick auf die eingesetzte Technik. Die Frankfurter Optogenetik-Tüftler wollen mit der OVC ein Neuron nicht nur stören beziehungsweise ein Signal verstärken oder hemmen, sondern tatsächlich einzelne Neuronen gezielt kontrollieren. Gottschalk erklärt: „Wenn wir wissen wollen, ob ein Neuron zum Beispiel die Geschwindigkeit eines Tieres rauf- und runterregulieren kann wie ein Drehregler, so lässt sich das optogenetisch gar nicht so leicht umsetzen. Ich brauche immer auch ein Wissen über den jeweils aktuellen Zustand der Nervenzelle.“

Es war also nicht damit getan, nur je einen aktivierenden und einen hemmenden Schalter in erregbaren Zellen zu exprimieren – die



Mit der optogenetischen Spannungsklemme kann man die Aktivität von Neuronen in *C. elegans* nicht-invasiv messen oder manipulieren.

Foto: Etienne Dötsch

Gruppe benötigte auch einen Feedback-Mechanismus, der das aktuelle Membranpotential anzeigt. Hierfür verwendete sie den Spannungsindikator QuasAr2, dessen Fluoreszenz mit der Spannung zwischen Innen- und Außenseite der Zellmembran korreliert.

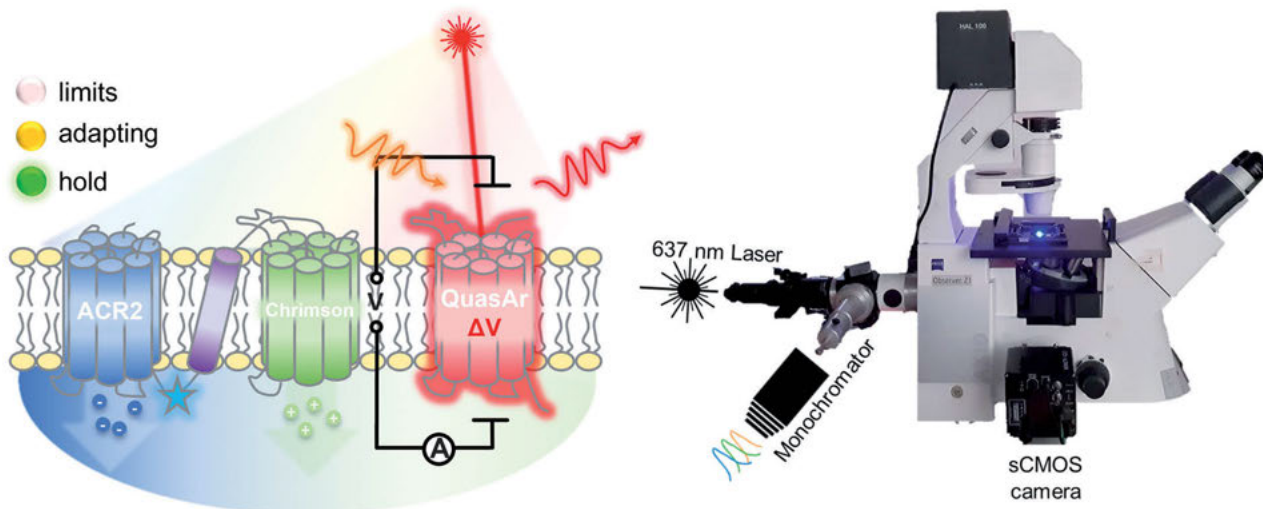
Fusionierte Gegenspieler

Als optogenetische Schalter beziehungsweise Aktuatoren setzte das Team die Kanalrhodopsine Chrimson und GtACR2 ein. Chrimson reagiert auf oranges Licht und depolarisiert die Membran, GtACR2 wird durch blaues Licht aktiviert und führt zur Hyperpolarisation. Damit beide Aktuatoren im Verhältnis eins zu eins vorliegen, integrierten Gottschalk und Co. Chrimson und GtACR2 in das Tandemprotein BiPOLES – die Ein- und Ausschalter sind also im selben Molekül fusioniert (zu BiPOLES siehe auch *Nat. Commun.* 12(1): 4527). Sowohl BiPOLES mit Chrimson und GtACR2 als auch der Spannungssensor QuasAr2 sitzen in der Zellmembran. Die Idee war, einen geschlossenen Loop für ein direktes

Feedback zu etablieren: Ein Monochromator wechselt die Wellenlänge fließend zwischen den Absorptionsmaxima, die entweder Chrimson oder GtACR2 aktivieren – je nachdem, welcher Sollwert für das Membranpotential von den Experimentatoren eingestellt ist und beibehalten werden soll. Das Membranpotential wiederum wird durch die Fluoreszenz von QuasAr2 abgebildet. Mit diesen drei Komponenten hat man prinzipiell einen Regelkreis, mit dem man Experimente an Neuronen gezielt beeinflussen kann.

Bis das System funktionierte, war aber noch ein Trick notwendig, erläutert Erstautorin Amelie Bergs, Doktorandin in Gottschalks Gruppe: „Die Anregungs-Wellenlänge des aktivierenden depolarisierenden Tools Chrimson überlappt mit der Anregungs-Wellenlänge des Spannungssensors.“

Rotes Licht, das die Fluoreszenz von QuasAr2 permanent anregt, bringt zugleich auch Chrimson dazu, das Membranpotential ein wenig zu depolarisieren. Zwar sind die Optima beider Moleküle nicht identisch. Die zwei auf dem Chromophor Retinal basierenden Ka-



Die zwei Kanalrhodopsine ACR2 und Chrimson sind zusammen mit dem Spannungssensor QuasAr die Hauptkomponenten der optogenetischen Spannungsklemme.

Illustr.: Gruppe Gottschalk

nalrhodopsine haben aber keinen scharfen Anregungs-Peak, sondern einen recht breiten Verlauf um die ideale Wellenlänge herum. Es lässt sich also nicht verhindern, dass sich Chrimson und QuasAr2 spektral in die Quere kommen. „Wir haben deshalb eine Software geschrieben, die dafür sorgt, dass zu Beginn des Experiments eine Ausgleichs-Wellenlänge eingestrahlt wird“, fährt Bergs fort. Das Ausgleichs-Licht aktiviert GtACR2 etwas und kompensiert hierdurch die ungewollte Aktivität von Chrimson durch das Anregungs-Licht für den Sensor.

Die Software regelt auch den Feedback-Loop. „Wir messen ja zu jedem Zeitpunkt die QuasAr2-Fluoreszenz, die ungefähr äquivalent zur Membranspannung ist“, so Bergs. Hierfür ist zunächst eine Kalibrierung notwendig, denn QuasAr2 bleicht etwas aus, wodurch die Fluoreszenz mit der Zeit schwächer wird. Die Parameter des Bleichverhaltens misst man zu Beginn des Experiments, erläutert Bergs. „Das sind zwanzig Sekunden, in denen wir einfach nur die Fluoreszenz des Spannungssensors aufzeichnen.“ Daraus ergibt sich ein Korrekturfaktor für die relative Änderung der Fluoreszenz ($\Delta F/F_0$), der von der Software während des eigentlichen Experiments berücksichtigt werden muss. „Wählen wir eine neue Zelle aus, müssen wir auch die Kalibrierung wiederholen“, so Bergs.

Gottschalks Gruppe arbeitet vor allem mit *Caenorhabditis elegans*. In den winzigen Fadenwürmern ist die traditionelle Elektrophysiologie per Spannungsklemme sehr aufwendig. Die Tiere sind aber auch transparent und damit ideal für optogenetische Verfahren und das Messen von Fluoreszenz geeignet – die OVC kann man bei ihnen komplett kontaktlos, also nicht-invasiv, einsetzen. Neben cholinergen und GABAergen Motoneuronen manipulierten die Forscher auch Muskelzellen aus

der Körperwand per OVC. „Überprüft haben wir unsere Beobachtungen durch simultane elektrophysiologische Messungen. Jana Liwand hat diese Patch-Clamp-Experimente an Muskelzellen durchgeführt“, berichtet Bergs. „Wir wollten kontrollieren, was tatsächlich mit der Membranspannung passiert. Optisch haben wir bis zu fünf Minuten lang gemessen, aber elektrisch verifiziert sind nur einige Sekunden, weil wir per Elektrophysiologie nicht minutenlang messen können.“

Würmer mit Vesikel-Störung

In einem der Experimente untersuchte die Gruppe Muskelzellen in Würmern mit eingeschränkter *unc-13*-Funktion. Bei diesen Mutanten ist das Verschmelzen der synaptischen Vesikel gestört, wodurch die postsynaptischen Spannungsströme geringer ausfallen. Bekannt ist, dass sich die Muskelzellen hinter diesen Synapsen offensichtlich an diesen Zustand adaptieren und leichter erregbar sind. Mithilfe der OVC untersuchten die Forscher und Forscherinnen, welche Wellenlängen nötig sind, um eine Depolarisation von fünf Prozent zu erreichen, die sie anhand der Fluoreszenz des Spannungssensors QuasAr2 maßen.

Das System aus Aktuatoren, Spannungssensor und per Software gesteuertem Feedback des Monochromators regelte die Spannung auf den voreingestellten Sollwert ein und hielt sie konstant. Der Wechsel des Monochromators zwischen den beiden Anregungs-Wellenlängen für die Aktuatoren zeigte dem Team, wie viel Aktivierung oder Hemmung erforderlich war, um einen gewünschten Spannungswert einzuhalten. Tatsächlich musste Chrimson bei Muskelzellen der Würmer mit *unc-13*-Mutation weniger aktiviert werden, um eine Depolarisation von fünf Prozent zu erzielen, als bei Muskelzellen des Wildtyps.

Zusammen mit Simon Wiegerts Arbeitsgruppe am Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH) in Hamburg testeten Bergs *et al.* die OVC auch an Säugerzellen. In diesem Fall verwendeten sie Neurone aus dem Hippocampus von Ratten in Schnittkulturen. Ohne BIPOLES mit den beiden Aktuatoren blieb die Fluoreszenz von QuasAr2 nach der Kalibrierung stabil. Kamen jedoch alle Komponenten ins Spiel, beobachteten die Forscher immer wieder Spannungssprünge von wenigen Millivolt. Sie betonen in ihrem Manuskript, dass sich Säugerneuronen und Neuronen aus *C. elegans* in einigen Punkten unterscheiden, etwa durch ein niedrigeres Ruhepotential. Um die ungewollte Chrimson-Aktivität durch die Anregungs-Wellenlänge für QuasAr2 auszugleichen, könnte man auch mehr GtACR2-Aktivität triggern, schlägt die Gruppe vor. Das würde dann zu einer durchlässigeren Membran führen. Eine Lösung hierfür könnten weiter ins Rote verschobene Spannungssensoren sein sowie Aktuatoren, die auf blaueres Licht reagieren. Bis dahin sei die Spannungskontrolle in Rattenneuronen auf wenige Millivolt limitiert, aber prinzipiell machbar.

Mit dem Wurm hat Gottschalk noch weitere OVC-Experimente vor. „Der nächste Schritt wäre, die OVC in einem beweglichen Tier anzuwenden“, erklärt er. „Bisher hatten wir die Würmer immobilisiert. Wenn man das Tierverhalten aber frei laufen ließe und dennoch die Möglichkeit hätte, ein Neuron zu beobachten und zu aktivieren, wäre das ein spannendes Experiment.“

Bergs verrät, dass die Methode auch als Patent angemeldet werden soll: „Die Idee ist, die OVC für das Hochdurchsatz-Screening von Wirkstoffen oder Ionenkanälen zu automatisieren – als rein optische Alternative zu automatisierten Patch-Clamp-Systemen.“

Mario Rembold



Ich kenne da einen Trick...

Erst falten, dann fällen

Proteine fällt man schon lange mit Ammoniumsulfat, um sie zu reinigen. Das Aussalzen scheint aber auch bei DNA-Origami zu funktionieren.

Aus einem simplen Blatt Papier lassen sich ein Kranich, eine Blume oder auch Meister Yoda aus Star Wars falten. Bei der Kunst des Papierfaltens, japanisch Origami, sind der Kreativität und Vielfalt fast keine Grenzen gesetzt. Das gilt auch für DNA-Origami: Ob Nanosensoren, molekulare Käfige für Medikamente oder DNA-Drähte in selbstassemblierenden Schaltkreisen – mit der richtigen Faltanleitung ist mit DNA-Origami (theoretisch) alles möglich. Die entstehenden komplexen, Nanometer-großen Strukturen weisen darüber hinaus auch andere Eigenschaften und Funktionen auf als genomische DNA.

Grundlage der von Paul Rothemund im Jahr 2006 am Caltech in Kalifornien entwickelten Methode ist ein langer DNA-Einzelstrang, der als Scaffold-Strand bezeichnet wird. Durch kurze DNA-Klammern oder Staple-Strands, die an zwei Stellen des Scaffold-Strands binden, wird dieser in die gewünschte Form gefaltet. In einem selbstassemblierenden Prozess entstehen so komplexe Nanostrukturen. Durch ihre hohe Biokompatibilität und Stabilität sind DNA-Origami konventionellen Nanostrukturen überlegen. Außerdem ist es mit ihnen möglich, Moleküle mit Subnanometer-Genauigkeit anzuordnen.

Um DNA-Origami in größerem Umfang anwenden zu können, müssen aber noch einige Hürden überwunden werden. Die größte Herausforderung ist die Ausbeute, die mit der Menge des verfügbaren Scaffolds korreliert.

Umständliche Reinigung

Zur Aufreinigung kann man zahlreiche klassische Methoden verwenden, etwa die Gel-Elektrophorese. Diese ist allerdings zeit- und arbeitsintensiv. Zudem können die verwendeten interkalierenden Farbstoffe die strukturellen Eigenschaften der DNA-Origami verändern. Die alternative Aufreinigung mittels Pull-down ist ebenfalls aufwendig – und man benötigt modifizierte DNA-Origami, um die Selektivität zu gewährleisten.

Doch warum bedient man sich nicht einfach bei den üblichen Proteinreinigungsmethoden? Schließlich sind DNA-Origami in struktureller Hinsicht Proteinen ähnlicher als geno-



Adrian Kellers Team an der Universität Paderborn konstruiert DNA-Origami, die unter anderem auch als Transportvehikel für antimikrobielle Moleküle dienen sollen. Die Reinigung der DNA-Origami mit einer Salzfällung könnte die Arbeit deutlich vereinfachen.

Videoausschnitt: Uni Paderborn

mischer DNA. Analog zu Proteinen wird die DNA-Origami-Struktur durch spezifische und unspezifische Wechselwirkungen stabilisiert. Warum also nicht Ammoniumsulfat zum Aussalzen der DNA-Origami verwenden, fragte sich Adrian Kellers Team an der Universität Paderborn (*Int. J. Mol. Sci.* 23: 2817).

Das in der Hofmeister-Serie weit links stehende kosmotrope beziehungsweise antichaotrope Ammoniumsulfat wird routinemäßig für die Proteinreinigung eingesetzt. Die Ammonium- und Sulfat-Ionen binden Wasser-Moleküle und verhindern dadurch, dass die Struktur der Proteine durch Protein-Wasser-Wechselwirkungen stabilisiert wird. Letztendlich führt das Entfernen der Hydrathülle zum Ausfallen der Proteine.

Um zu testen, ob das Aussalzen auch bei DNA-Origami funktioniert, zentrifugierte Kellers Gruppe Lösungen mit DNA-Origami in Gegenwart von Ammoniumsulfat. Anschließend untersuchte sie die Fällung mittels UV-Absorption und Rasterkraftmikroskopie. Für die Experimente wählten die Paderborner drei unterschiedliche DNA-Origami-Strukturen aus: Eine Quasi-1D-Helix aus sechs Strängen, ein zweidimensionales Dreieck sowie eine dreidimensionale Helix aus 24 Strängen.

Gaben die Forscher Ammoniumsulfat bis zu einer Endkonzentration von 3 M zu, verzeichneten sie mittels UV-Absorptionsmessung sofort eine um 50 Prozent verminderte DNA-Konzentration in der Lösung. Dies deutete darauf hin, dass die DNA-Origami-Strukturen präzipitierten. Zentrifugierten sie die Lösung für 90 Minuten bei 14.000 RCF, verstärkte sich der Effekt: Die oberen 80 Prozent der Probe enthielten nur noch 20 bis 30 Prozent der eingangs hinzugefügten DNA-Origami. Die unteren 20 Prozent ließen sich hingegen nur schwer zu einer homogenen Lösung vermischen.

Aussalzen könnte funktionieren

Das waren klare Hinweise dafür, dass die Fällung von DNA-Origami-Nanostrukturen mit Ammoniumsulfat möglich ist. Die DNA-Origami reicherten sich aber nicht nur am Boden

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

des Reaktionsgefäßes an. Es bildeten sich auch (halb-)feste Präzipitate.

Können diese Präzipitate auch wieder in Lösung gebracht werden?

Um dies abzuklären, fügte Kellers Mannschaft den unteren 20 Prozent der zentrifugierten Probe Ammoniumsulfat-freien Probenpuffer zu, bis das ursprüngliche Probenvolumen wieder hergestellt war. 40 bis 50 Prozent der ursprünglichen DNA-Origami gingen hierdurch wieder in Lösung. Bei den Kontrollen, die nicht mit Ammoniumsulfat behandelt wurden, betrug die DNA-Konzentration in der unteren Fraktion lediglich 20 Prozent des Ursprungswertes, was dem erwarteten Wert bei einer 1:5-Verdünnung entsprach. Mikroskopie-Aufnahmen bestätigten, dass die DNA-Origami während der Prozedur strukturell weitgehend intakt geblieben waren.

Nur DNA-Origami präzipitieren

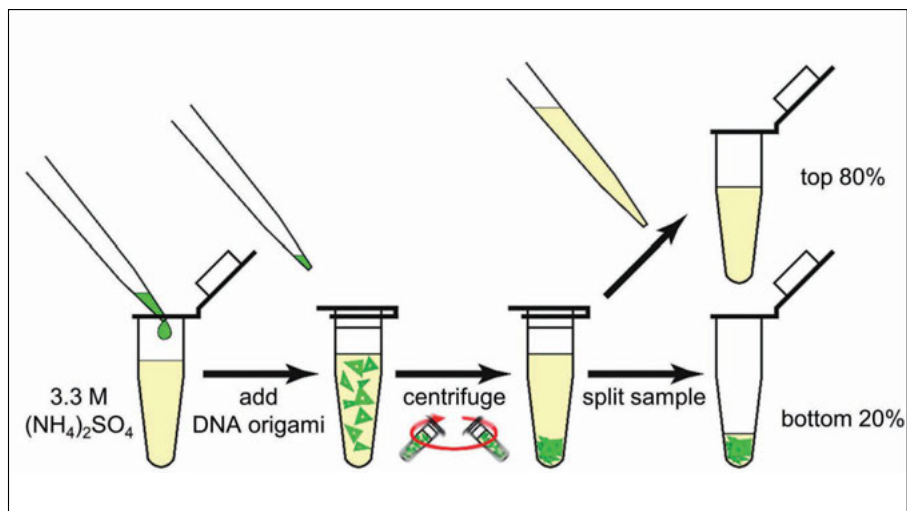
Das Aussalzen mit Ammoniumsulfat scheint selektiv für DNA-Origami zu sein. Keller und Co. beobachteten, dass genomische Lachshoden-DNA sich nicht mit Ammonium-

pelsträngigen DNA. Durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat lassen sich DNA-Origami präzipitieren, um sie zum Beispiel von überschüssiger Staple-DNA zu befreien oder von einem Puffer in den nächsten zu überführen.

Nach dem Aussalzen waren aber noch immer beträchtliche Mengen an doppelsträngiger DNA vorhanden. Es könnten also mehrere Präzipitationsschritte notwendig sein, um eine höhere Reinheit zu erzielen.

Noch nicht ganz perfekt

Die Paderborner weisen darauf hin, dass die Ammoniumsulfat-Aussalz-Methode noch nicht optimiert ist. Verbesserte Zentrifugationsbedingungen könnten beispielsweise zu einer höheren Ausbeute führen. Ob man mit der Technik DNA-Origami unterschiedlicher Struktur und Größe voneinander trennen kann, muss ebenfalls noch getestet werden. Hier wird eine Feinabstimmung der Ammoniumsulfat-Konzentration in Relation zum Molekulargewicht der Strukturen notwendig sein – ähnlich wie bei der Proteinextraktion aus Zellysaten.



Schema der Reinigung von DNA-Origami durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat. Die grünen Dreiecke symbolisieren zweidimensionale, dreieckige DNA-Origami-Strukturen mit Kantenlängen von 120 Nanometern.

Illustration: AG Keller

sulfat ausfällen ließ: Die DNA-Konzentrationen in den oberen 80 Prozent und den unteren 20 Prozent waren nach der Zentrifugation weitgehend gleich.

Die selektive Fällung motivierte die Gruppe dazu, mit der Technik DNA-Origami aus einem komplexen Gemisch zu reinigen, das genomische DNA im Überschuss enthielt. Nach dem Ausfällen und Resuspendieren beobachteten die Paderborner Forscher eine Anreicherung von DNA-Origami im Vergleich zur dop-

Man sollte zudem nicht vergessen, dass beim Aussalzen mit Ammoniumsulfat immer Rückstände des Salzes in der aufgereinigten Probe zurückbleiben. Bei der Proteinaufreinigung entfernt man das Salz mit einer Dialyse. Ob dies auch bei DNA-Origami notwendig ist, hängt davon ab, was man mit ihnen vorhat. Stört das Ammoniumsulfat dabei nicht, kann man sich die Arbeit sparen.

Mihaela Bozukova

Einfach mal testen!



LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



<https://www.laborjournal.de/aktuell>

Dystopie im Schwabenländle

Wie leben wir in Deutschland in 10, 20, 30 Jahren? „Amazonah“ zeigt uns eine mögliche Zukunft zwischen Klimawandel und tödlicher Pandemie.

Der Blick in die Zukunft scheint momentan wenig hoffnungsvoll: Klimawandel, Artensterben, das Auftreten neuer Pandemien, politische Radikalisierung und ein Krieg, der die Grenzen Europas erreicht. Wie soll es mit der Welt, wie mit Deutschland weitergehen? Ein mögliches Szenario entwirft Autorin Lou Bihl in ihrem zweiten Roman „Amazonah“ – ein Kunstwort, das darauf anspielt, wie klein die Welt geworden ist, seit wir in fast einem Tag jedes Land der Erde erreichen können.

„Amazonah“ beschreibt ein Deutschland in naher Zukunft; die aktuelle Corona-Pandemie ist erst seit wenigen Jahren Vergangenheit. Wir – die Leser – können davon ausgehen, dass wir diese Zeit noch erleben werden. Und so ist Bihls fiktives Schwabenländle gar nicht so viel anders als heute, nur eben etwas düsterer: Der fortschreitende Klimawandel hat auch vor dem Schwarzwald nicht Halt gemacht, die soziale Ungerechtigkeit hat Slum-artige Wohnviertel um Karlsruhe und Stuttgart aus dem Boden schießen lassen, viele Konsumgüter, die wir gewohnt sind, sind unerschwinglich teuer geworden. Technische Neuerungen wie Hausroboter und autonom fahrende Fahrzeuge helfen den Menschen im Kleinen, die großen Probleme scheinen dagegen ungelöst zu bleiben.

Liebe in Zeiten der Pandemie

In diese Welt tritt eine neue Pandemie, die die Menschheit vor eine ungleich größere Herausforderung stellt als COVID-19. Das mörderische Virus HeLiPa gehört wie Masern- und Rötelnreger zu den Paramyxoviren und ist wie SARS-CoV-2 von einem tierischen Wirt „übersprungen“. In „Amazonah“ sind es Affen, die – aus dem abgeholzten Tropenwald geflohen – die tödliche Krankheit in die Armenviertel von Rio de Janeiro bringen. Sehr schnell verbreitet sich die „Rio“-Seuche rund um die Welt.

In dieses realistische Zukunftsszenario bettet Bihl mehrere, miteinander verwobene Erzählstränge. Da ist vordergründig die Geschichte um den Wahlkampf des charismatischen und skrupellosen Bundesgesundheitsministers, der Baden-Württembergs Ministerpräsidenten beerben möchte. Seine intelligen-



Lou Bihl:
Amazonah
Unken-Verlag Karlsruhe, 2022
Sprache: Deutsch, 440 Seiten
Preis: 22 Euro (gebunden),
16,99 Euro (E-Book)

te und machtbewusste Frau beeinflusst nicht nur seine politischen Entscheidungen, sondern verfolgt auch ein eigenes Ziel: die Erhöhung der rückläufigen Geburtenquote in Deutschland. Hier kommt Gynäkologin Anna ins Spiel, die eine auf assistierte Reproduktion spezialisierte Klinik leitet, und sich in Ben verliebt – einen deutlich jüngeren Journalisten, der gegen den populistischen Gesundheitsminister kämpft und eher zufällig zum journalistischen Begleiter der Rio-Pandemie wird. Neben dieser konfliktgeladenen Liebesgeschichte entspinnt sich eine zweite zwischen den Ruheständlern Kitty und Kilian, die durch ihre Bodenständigkeit ein Stück weit als Gewissen von Ben und Anna fungieren.

Was uns erspart blieb ...

Lou Bihl, früher Chefärztin der Radioonkologie am Städtischen Klinikum Karlsruhe, greift für ihr Buch auf aktuelle Fachveröffentlichungen über die Corona-Pandemie zurück. Alleine dadurch ist „Amazonah“ für jeden Wissenschaftsinteressierten spannend zu lesen. Das Szenario der im Vergleich zu COVID-19 deutlich gefährlicheren Rio-Krankheit ist überaus glaubwürdig und hinterlässt beim Leser mehr als einmal das Gefühl, dass wir bei der Corona-Pandemie mit einem blauen Auge davon gekommen sind. So sterben zehn Prozent der HeLiPa-Infizierten; ein Fünftel der Genesenden bleibt mit schweren Hirnschäden zurück – und gegen Ende des Buches zeichnet sich ab, dass noch lange nach der Genesung schwere Spätfolgen auftreten können. Aus der ungleich größeren Bedrohung resultieren striktere Kontaktbeschränkungen, die mit drakonischen Maßnahmen durchgesetzt werden, während gleichzeitig viele Menschen aus Angst vor der Krankheit ihren gesellschaftlichen Aufgaben nicht mehr nachkommen. Die Folge: Das Gesundheitssystem, die öffentliche Ordnung, die Versorgung mit täglichen Gütern – alles bricht zusammen.

... oder noch kommen könnte

„Amazonah“ ist eine Mahnung, endlich die Lösung unserer Probleme anzugehen. Dabei kommt es ohne moralischen Unterton aus. Indem es die Erfahrungen der 2020er-Jahre aufarbeitet und weiterspinnt, wird es auch zu einem Stück Zeitgeschichte. Die doppelte Liebesgeschichte, berührend, aber nie kitschig, schenkt dem Buch inmitten der Weltuntergangsstimmung etwas Menschlichkeit. Insbesondere der zweite Frühling von Kilian und Kitty macht Hoffnung, dass Liebe und Gutes auch in Zeiten einer Pandemie überleben können. Auf dem Nachttisch der Rezensentin liegt Bihls Erstlingswerk, in dem sie sich dem nicht weniger anspruchsvollen Thema der Transsexualität nähert, schon zur Lektüre bereit.

Larissa Tetsch

Gründlich aufgearbeitet

Auf über 300 Seiten, mit vielen Beispielen gespickt, beschreibt Rouven Marian Metternich die molekulargenetischen Werkzeuge der Evolution.

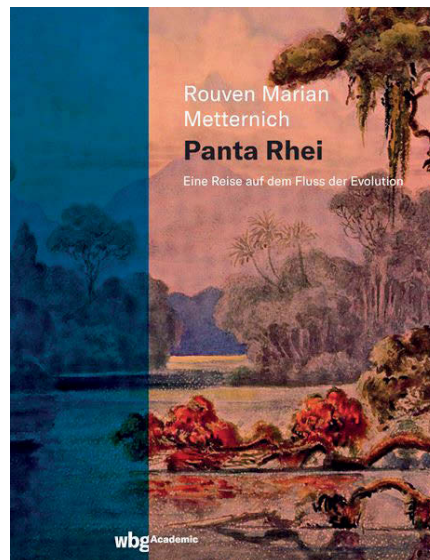
Panta Rhei – diese Weisheit des griechischen Philosophen Heraklit beschreibt die wohl fundamentalste Eigenschaft alles real Existierenden: Nichts in der Welt ist unveränderlich, wir leben in einem sich unablässig wandelnden, ja evolvierenden Kosmos. Somit ist der Haupttitel des vorliegenden Buchs gut gewählt, wegen der Untertitel für Missverständnisse sorgen könnte. Er erweckt den Eindruck, das Buch widme sich exklusiv dem zeitlichen Verlauf der Bioevolution, ohne ihre Triebkräfte angemessen zu würdigen. Tatsächlich jedoch behandelt der Autor die molekulargenetischen Mechanismen, die bei der Entstehung biologischer Komplexität die Hauptrolle spielen, in einer für populärwissenschaftliche Evolutionsbücher erstaunlichen Gründlichkeit und Tiefe.

Von Raum und Zeit

Der Inhalt des Buchs untergliedert sich in zwei Hauptabschnitte: Im ersten („Raum: Gene und Genome“) bespricht Rouven Marian Metternich das Equipment, mit dem der genetische Werkzeugkasten der Evolution bestückt ist. Der Biologe diskutiert Aufbau, Funktion und evolutionäre Entstehung der informationstragenden Biomoleküle RNA und DNA, den „langen Weg vom Gen zum Protein“ sowie die Bedeutung der Genregulation für die Entstehung zellulärer und morphologischer Komplexität.

Der zweite Teil des Buchs („Zeit: Der Fluss des Lebens“) widmet sich dem Verlauf der Evolution in den letzten 700 Millionen Jahren. Die Stammesgeschichte verlief turbulent, fünf Massenaussterben führten zu Brüchen. Jeder ökologische Zusammenbruch bereitete die Bühne für die nach ihm kommenden Lebensformen. Die Säugetiere etwa hätten nie jene beeindruckende Ausbreitung erfahren, wären die ökologischen Nischen nicht durch den kolossalen Untergang der Dinosaurier leergefegt worden.

In diesem Buchteil diskutiert der Autor entscheidende genetische Faktoren, die zur Entstehung ausgewählter Schlüsselmerkmale führten – etwa der Kiefer der Gnathostomata (Kiefermäuler) oder der Echlot-Ortung der Wale. Dabei wird deutlich, dass Evolution ein



Rouven Marian Metternich:

Panta Rhei.

Eine Reise auf dem Fluss der Evolution

WGB-Verlag, Darmstadt 2021

Sprache: Deutsch, 360 Seiten

Preis: 48 Euro (Hardcover),

38,99 Euro (PDF E-Book)

komplexes Systemgeschehen ist. Anhand einer der faszinierendsten Transformationen im Känozoikum, der evolutionären Entwicklung und Radiation der Wale, zeigt Metternich, wie Geologie, klimatische Veränderungen, Ökologie und Genetik ineinandergreifen und gemeinsam den Kurs der Evolution bestimmen.

Biologische Komplexität durch regulatorische Gennetzwerke

Metternichs Buch vermittelt dem Leser die wichtige Erkenntnis, dass weder die Anzahl der Gene noch die Genomgröße gute Indikatoren für morphologische Komplexität sind. Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* beispielsweise besitzt trotz seiner Einfachheit kaum weniger Gene als der Mensch, und die Genome einiger Amöben sind bis zu zweihundert Mal größer als das menschliche.

Ob sich aus einem Häuflein undifferenzierter Zellen ein Fadenwurm oder ein Mensch entwickelt, richtet sich im Wesentlichen nach der genregulatorischen Choreographie, die in verschiedenen Zellen unterschiedliche Zellprozesse initiiert. So müssen in Zellen, aus denen sich Hirn und Rückenmark entwickeln, andere Gene aktiviert und stillgelegt werden als in solchen, aus denen sich Haut und Muskelzellen bilden. Essenziell ist dabei die Erkenntnis, dass eine ganze Reihe von „Schaltern“ diesen Prozess beeinflusst. Im Gegensatz zu Lichtschaltern, die nur zwei Zustände kennen, nämlich „an“ oder „aus“, ist die Sache bei der Genregulation deutlich komplizierter.

Zentral für die Regulation der Genaktivität ist eine DNA-Sequenz am Anfang eines jeden Gens, der sogenannte Promotor. Von dieser regulatorischen Region aus startet die RNA-Polymerase die Transkription. Voraussetzung dafür ist die Anwesenheit spezifischer Transkriptionsfaktoren (TF). Das sind „Schalter“-Proteine, die zu den Promotor-Bindestellen passen, sich dort anlagern und die RNA-Polymerase sozusagen richtig „in die Spur“ setzen. Weitere allgemeine und zellspezifische Faktor-Proteine innerhalb oder außerhalb der Zelle beeinflussen die Genaktivierung entweder positiv oder negativ. Sie vereinigen sich mit der RNA-Polymerase zu regelrechten Initiationskomplexen, die das Ablesen des Gens einleiten oder abschwächen.

Komplexität durch Kombinatorik

Wenn wir uns vor Augen halten, dass in jeder Zelle viele tausend Gene reguliert werden, erkennen wir, dass es nicht für jedes Gen beziehungsweise seinen Promotor eigene Schalter-Moleküle geben kann. Sie würden ja ebenfalls wieder von Genen stammen, die ihrerseits reguliert werden müssten und so weiter – eine nicht zu bewältigende Bürokratie!

Metternich zeigt, wie elegant die Natur dieses Problem löste – nämlich durch Kombinatorik: Einerseits gibt es eine begrenzte Anzahl regulatorischer Moleküle: Transkriptionsfaktoren, ihre Untereinheiten und Co-Faktoren, lange nicht-codierende RNA-Moleküle

(lncRNA), Micro-RNAs (miRNAs) und so weiter. Da sie alle die Transkription in der einen oder anderen Weise beeinflussen, entscheidet das Zusammenspiel dieser Faktoren, wann welche Gene wie stark aktiviert werden. Andererseits haben die meisten Promotoren einen unterschiedlichen Satz von Bindungsstellen für mehrere Faktoren. Die Spezifität eines Promotors richtet sich nach der Kombination dieser Bindungsstellen.

Da auch Zelltyp-spezifische Moleküle als regulatorische Signalgeber wirken, differenzieren sich Zellen unter dem Einfluss ihrer chemischen oder physikalischen Umgebung unterschiedlich. Benachbarte Zelltypen haben also oft einen Einfluss darauf, welche Gene aktiviert und deaktiviert werden, sprich: zu welchen Geweben und Organen sich die Zellen differenzieren. Auf diese Weise gewinnen die Zellen sozusagen „Lageinformation“, die ihr weiteres Schicksal bestimmt. Es liegt ein komplexes Wechselspiel aus Embryonalzustand und Genaktivierung vor.

Durch spielerisches Drehen an diesen Stellenschrauben und sukzessives Erweitern der kombinatorischen Vielfalt schafft es die Evolution, fast beliebig komplexe regulatorische Netzwerke hervorzubringen – und damit in der Folge immer neue Zelltypen und Organe.

Kleine Helfer, gewaltiges Evolutionspotenzial

Sein Hauptaugenmerk legt Metternich auf die faszinierenden Möglichkeiten nicht-codierender DNA-Abschnitte, die noch vor wenigen Jahrzehnten als nutzloser DNA-Müll („Junk-DNA“) galten. Wir beginnen mehr und mehr zu verstehen, dass diese Genomabschnitte – vor allem ihre fortlaufende Ausweitung und Diversifizierung – in der Evolution komplexer Lebensformen eine wichtige Rolle spielten.

Ein Beispiel: Die meisten Protein-codierenden Gene von Mensch und Seeanemone unterscheiden sich kaum. Warum sind dann Menschen so viel komplexer als Blumentiere? Die Antwort hatte viele überrascht: Unter anderem, weil der Mensch mehr als 1.500 verschiedene miRNAs besitzt, während die Seeanemone nur über etwa 90 verfügt.

Diese regulatorischen Moleküle sind lediglich 22 Basenpaare lang und werden nicht in Proteine umgeschrieben. Trotz ihrer geringen Größe ist ihr evolutionäres Potenzial jedoch gewaltig: Die genregulatorischen Helfer

werden im Lauf der Evolution fortwährend dupliziert, sammeln sich im Genom an und werden durch Mutationen leicht abgewandelt. Je nach Struktur und Expressionsort legen sie bestimmte Gene still und differenzieren dadurch die Zellprozesse. Dies tun sie, indem sie sich an bestimmte Gentranskripte binden und deren Abbau einleiten oder durch Blockade eine Unterbrechung der Proteinherstellung bewirken.

Micro-RNAs waren ein wichtiger Baustein, der es Tieren und Pflanzen ermöglichte, komplexere genregulatorische Netzwerke zu entwickeln. Je mehr von ihnen sich zu regulatorischen Netzwerken zusammenschließen, desto komplexer die Körperform beziehungsweise desto größer die Anzahl verschiedener Zelltypen. Auch beim Übergang von Einzeller-Kolonien zu differenzierten Vielzellern spielten sie eine wichtige Rolle.

Ein anderes Beispiel ist das zentrale Nervensystem der Säugetiere, das in der Evolution stetig komplexer wurde. Hand in Hand ging diese Entwicklung mit der Zunahme der Anzahl bestimmter RNA-Transkripte, den lncRNAs. Da lncRNA-Gene gewebsspezifisch exprimiert werden und als zusätzliche Ebene bei der Regulation wirken, wird ein hohes Maß an Zelltypspezifität erreicht. Die Zunahme der Anzahl der lncRNA-Gene und deren Modifikation bedingte sowohl eine Größenzunahme des Gehirns als auch die Diversifizierung der neuronalen Zelltypen. Mutationen in einem lncRNA-Gen in der HAR1-Region waren wiederum für die rasante Entwicklung der menschlichen Großhirnrinde in den letzten sieben Millionen Jahren mit verantwortlich.

Intelligent Design und nichtreduzierbare Komplexität

Metternich greift an einer Stelle auch anti-evolutionistische Einwände auf, nämlich beim Translationssystem von Säugetierzellen. Deren Proteinfabriken, die Ribosomen, setzen sich aus über fünfzig verschiedenen Proteinen und mehreren riesigen RNA-Molekülen zusammen. Eine graduelle Evolution dieser „nichtreduzierbar komplexen“ Maschine zum Zweck der Proteinsynthese erscheint unmöglich, da der Ausfall auch nur einer einzigen Proteinuntereinheit zum funktionellen Versagen des Ribosoms führt.

Wie der Autor bemerkt, liegen die Dinge jedoch anders, wenn sich das System „als evolutionäres Nebenprodukt eines gänzlich ande-

ren Selektionsprozesses entwickelt [hat], wodurch im Laufe der Zeit die Fähigkeit zur Proteinsynthese entstand“ (S. 77).

Wissenschaftler können belegen, dass am Beginn der Evolution katalytisch aktive RNA-Moleküle (Ribozyme) standen. Ihre ursprüngliche Funktion bestand nicht darin, Proteine entstehen zu lassen, sondern ihre eigene Replikation zu optimieren. Die Effizienz dieses Prozesses nimmt erheblich zu, sobald mehrere leicht unterschiedliche Ribozyme komplex arbeitsteilige Verbände bilden und durch Bindung kleinerer Peptide oder einzelner Aminosäuren stabilisiert werden. In weiteren Schritten erlangten die Ribozyme die Fähigkeit, „mehrere Aminosäuren miteinander zu verbinden, um so die Effizienz der eigenen Reaktion noch weiter zu erhöhen“ (S. 79).

Der Autor führt aus, wie sich einzelne Ribozym-Kopien in weiteren Schritten der Subfunktionalisierung auf die Produktion bestimmter Aminosäureketten spezialisiert haben konnten, während andere die Aufgabe übernahmen, die verfügbaren Aminosäuren fest an sich zu binden. Der Prozess schritt fort, bis jede verfügbare Aminosäure ihre eigene tRNA besaß. Wieder andere Ribozyme spezialisierten sich darauf, die mit Aminosäuren beladenen tRNA-Moleküle zu binden. So wurden, unter Wahrung von Funktionalität und Adaptivität, jene Systeme selektiert, in denen die neu entstehenden Peptidketten den höchstmöglichen Vorteil für das Gesamtsystem erwirtschafteten. Am Ende des Prozesses stand der genetische Code samt Proto-Ribosom; eine nicht-reduzierbar komplexe Maschinerie, additiv entstanden in vielen kleinen Einzelschritten.

Fazit

Rouven Marian Metternich legt die molekulargenetischen Grundlagen der Evolution gründlich und eloquent dar. Sein Buch gestattet tiefe Einblicke in die evolutiven Ursprünge des genetischen Codes, der Translationsmaschinerie moderner Vielzeller und ihrer genomischen Ökosysteme wie Intronen, miRNAs und anderer genregulatorischer Elemente. Dass vor allem Letztere die Tür zur biologischen Komplexität weit aufstoßen, indem sie der Evolution den Aufbau immer neuer und komplexerer genregulatorischer Netzwerke gestatten, erörtert der Autor anhand vieler faszinierender Beispiele.

Martin Neukamm

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (10)

Kind und Karriere vereinbaren

Teil 2: Gleichberechtigung leben



In der letzten Laborjournal-Ausgabe haben wir Ihnen eine individuelle Elternperspektive und die persönliche Perspektive einer Unternehmerin zum Thema Vereinbarkeit von Familie und Beruf vorgestellt. Heute möchten wir in die Problemanalyse einsteigen und Lösungsvorschläge anbieten. Wir geben Tipps, die schon Absolventen und Absolventinnen berücksichtigen können, um im weiteren Lebensverlauf Familienplanung und Karriere zufriedenstellend miteinander zu harmonisieren.

In Schule, Studium und während der Promotion geht es mittlerweile im Großen und Ganzen schon recht gleichberechtigt zu. Auch die jungen Frauen selbst streben nach Selbstverwirklichung in beruflicher wie auch nach Selbstbestimmung in finanzieller Hinsicht. Bei der Gleichberechtigung von Mann und Frau ist also in den letzten fünfzig Jahren schon sehr viel erreicht worden. Die alten Probleme aus der Zeit vor der Emanzipationsbewegung treten aber schlagartig wieder in den Vordergrund, wenn es um Nachwuchs und die Vereinbarung von Kindern und Karriere geht. Die Probleme manifestieren sich in großen Ungerechtigkeiten wie dem Gender-Pay-Gap und dem immer noch nicht ausgeglichenen Anteil von Frauen in Führungspositionen und Vorständen. Bezüglich der Möglichkeit, berufliche und somit auch finanzielle Chancen wahrzunehmen, haben wir also eher ein Problem der Ungleichheit von Männern sowie kinderlosen Frauen auf der einen Seite und von Müttern auf der anderen Seite, wobei die Mütter in dieser Kombination schlechter gestellt sind.

Rückfall in alte voremanzipatorische Rollenmuster

Wie kommt es dazu, dass beide Partner gut ausgebildet sind, eine gleichberechtigte Partnerschaft führen, in der beide arbeiten und finanziell unabhängig voneinander sind, sich dazu die Arbeit im Haushalt teilen, aber plötzlich mit der Geburt des ersten Kindes oftmals in die klassische Rollenverteilung zurückfallen. Diese Frage ist umso wichtiger zu klären, da es durch dieses Zurückfallen häufig zum Karriereknick bei Müttern kommt.

Es ist eine biologisch nicht veränderbare Tatsache, dass Frauen die Kinder bekommen. Dieser rein biologische Prozess kann also gar nicht gleichmäßig zwischen Mann und Frau verteilt werden. Leider wird aber auf Grundlage des biologischen Faktums eine Implikationskaskade losgetreten, die genau so eben nicht automatisch ablaufen müsste. Wie sieht diese Kaskade aus?

Da nach der Geburt erstmal das Wochenbett und die Stillzeit folgt, bleiben Frauen automatisch erstmal zu Hause, was auch durch

die achtwöchige Mutterschutzfrist gesetzlich so vorgesehen ist. Viele Frauen stellen sich eine Elternzeit von sechs bis zwölf Monaten vor. Aus dem Gedanken, „ich werde sechs Monate oder ein Jahr Elternzeit nehmen“ wird oft eine Verlängerung der Elternzeit auf zwei oder drei Jahre. Die Gründe können vielfältig sein: vielleicht weil man nicht gleich einen Kita-Platz bekommt – vielleicht weil Vollzeit einem zu diesem Zeitpunkt zu viel wäre, der Arbeitgeber aber keine Teilzeitstelle anbietet; vielleicht weil man glaubt, es lohnt sich finanziell nicht mit



Foto: Pixabay

Schön wärs... Wenn Kinder kommen, fallen die meisten Paare wieder zurück in die klassischen Geschlechterrollen: Die Frau kümmert sich um Kind und Haushalt, der Mann übernimmt die Rolle des Ernährers

Lohnsteuerklasse fünf in Teilzeit zu arbeiten oder auch weil das Geschwisterchen sowieso bald kommen soll. Natürlich kann man sich auch ganz bewusst erstmal für Kind(er) und Haushalt entscheiden. So werden aus geplanten sechs bis zwölf Monaten Elternzeit schnell mal zwei bis sechs Jahre. Diese lange Zeitspanne macht es schwer, wieder einzusteigen.

Dies hat aber nicht nur Einfluss auf den weiteren Verlauf der Karriere und die finanzielle Selbstbestimmtheit und Rentenvorsorge der Mutter. Es hat auch Einfluss auf die Partnerschaft. Nicht nur die Frau wird in die traditionelle Rolle der Hausfrau und Mutter gedrängt. Auch der Mann fällt häufig in die klassische Rolle des Ernährers und Versorgers zurück. Dadurch lastet einerseits ein großer Druck auf ihm, in seinem Job darf nichts schiefgehen, denn sonst fehlt das komplette Einkommen der Familie, andererseits bekommt er kaum etwas vom Alltag seines Kindes mit und hat nur wenige auf die Abende und das Wochenende beschränkte Erlebnisse mit dem Kind.

Es ist festzuhalten, dass dieser automatisierte Rückfall in die klassische Rollenverteilung einen immens negativen Einfluss auf die berufliche und finanzielle Zukunft der einzelnen Frau hat – dies übrigens auch mit auf Frauen, die bewusst kinderlos bleiben wollen. Wie kommt es dazu?

Sind die Arbeitgeber schuld?

Hier kommt die Denkweise zum Tragen, dass allen kinderlosen Frauen zwischen 30 und 40 unterstellt wird, Kinder bekommen zu wollen. Unternehmen befürchten, wenn sie eine kinderlose Frau in diesem Alter einstellen, dass diese im ersten Jahr nach der Einstellung schwanger wird. Dies wird den Unternehmen als Benachteiligung von Frauen ausgelegt. Wenn wir nun aber wieder das Instrument des Perspektivenwechsels anwenden, kann man vielleicht die Sorgen der Unternehmer ein bisschen besser nachvollziehen.

Hier ein Beispiel aus der Unternehmerperspektive: „Ich benötige einen Projektmanager oder eine Projektmanagerin für ein Kundenprojekt, das eine Dauer von drei Jahren haben wird. Das Projekt hat ein Volumen von drei Millionen Euro und der Auftrag kommt von einem unserer Key Accounts, mit dem wir jedes Jahr in Summe dreißig Prozent unseres Umsatzes erwirtschaften. Da darf nichts schiefgehen, dieser Kunde ist existenziell wichtig für uns. Frau Dr. Müller bringt die richtige Expertise mit. Aber sie ist 34 Jahre alt, hat noch keine Kinder und hat erzählt, dass sie letztes Jahr geheiratet hat. Wird sie demnächst schwanger, fällt sie genau in der Hochphase des Projek-

tes aus und eine Übergabe wird wieder große Verzögerungen und Kosten mit sich bringen. Ich stelle lieber Herrn Dr. Meier ein. Er hat zwar weniger Praxiserfahrung, aber durch ihn stellen wir zumindest die so wichtige Kontinuität im Projekt sicher.“

Natürlich könnte es genauso gut sein, dass die Partnerin von Herrn Dr. Meier gerade schwanger geworden ist und er jetzt schon weiß, dass er in einem Jahr sechs Monate Elternzeit nehmen möchte. Genauso wie, dass Frau Dr. Müller überhaupt keine Kinder will. Aber aufgrund der Erfahrungen, die der Unter-

nen sowieso bald Mütter werden und dann nur noch „halbe Arbeitskräfte“ sind, die auch noch „ständig“ aufgrund von erkrankten Kindern fehlen.

Um dies zu durchbrechen, gibt es nur eine Lösung: Sowohl die Care-Arbeit als auch die Erwerbstätigkeit muss balanciert zwischen beiden Elternteilen (sei es Vater und Mutter oder gleichgeschlechtliche Elternpaare) aufgeteilt werden. Wir wissen, dass dies kein neuer Gedanke ist und wir kennen auch die Einwände, dass die balancierte Aufteilung gegenwärtig nicht möglich ist, da es zu wenig



Illustration: HOX Life Science

ALLE müssen sich bewegen: Es ist wie beim Schaukeln, manchmal schaukelt man gegeneinander, dann kann es auch mal eine Kollision geben, aber solange man sich bewegt und aufeinander achtet, findet man irgendwann wieder zurück in den gemeinsamen Schwung.

nehmer in der Vergangenheit gemacht hat, ist das Eintreten der Annahmen aus seinen eigenen Risikoanalysen wahrscheinlicher.

Wie kann man dieser Falle entrinnen?

Dafür müssen wir den Mechanismus durchbrechen, dass Elternpaare den Eindruck haben, es gäbe für die Baby- und Kleinkind-Jahre keine andere Art der Organisationsform als die klassische Rollenverteilung. Auch bei Arbeitgebern muss der gedankliche Automatismus durchbrochen werden, dass Frau-

Betreuungsplätze gibt, die Arbeitsbedingungen zu unflexibel und die Arbeitgeber nicht verständnisvoll genug sind.

Natürlich würden weitere Betreuungsplätze die Situation entschärfen, und natürlich gibt es in vielen Unternehmen immer noch stark verkrustete Strukturen, die eine Vereinbarung von Familie und Beruf schwierig machen. Es ist aber auch klar, dass diese Bedingungen verändert werden müssen. Wir sind der festen Überzeugung, dass Politik und Unternehmen folgen werden beziehungsweise folgen müssen, wenn ein Großteil der Elternpaare das jetzt schon Mögliche konsequent

umsetzt. Nach und nach wird sich die strukturelle Ungleichheit aufheben und die Vereinbarkeit von Familie und Beruf auf das nächste Level gehoben.

Was können Elternpaare tun?

Beide Elternteile nehmen zu ähnlichen Teilen Elternzeit. Wenn eine große Mehrheit der Eltern die Elternzeit zu gleichen Teilen oder annähernd zu gleichen Teilen aufteilt, dann klebt nicht mehr das Stigma an allen werdenden Müttern, dass sie „ewig“ ausfallen wer-



den. Plant man zum Beispiel ein Jahr Elternzeit und teilt diese gleichmäßig auf, dann beträgt die vollständige Ausfallzeit der Mütter – sechs Wochen vor der Geburt plus sechs Monate nach der Geburt – in Summe 7,5 Monate. Stellt man dies den sechs Monaten Elternzeit der Väter gegenüber, gibt es kaum noch einen Unterschied zwischen Männern und Frauen und der Grund, warum Unternehmen Frauen in den Dreißigern als Risikofaktor ansehen könnten, fällt weg.

Außerdem: Beide Elternteile reduzieren ihre Stunden auf 32 bis 35 Stunden pro Woche. Zusätzlich achten beide Elternteile da-

rauf, die „Notdienste“ bei Erkrankungen der Kinder und Schließzeiten der Kita im Wechsel zu übernehmen. Mit 32 bis 35 Arbeitsstunden pro Woche kann man immer noch eine verantwortungsvolle Position bekleiden, sofern die Strukturen im Unternehmen darauf angepasst sind (siehe nächsten Abschnitt). Um die Nachhaltigkeit und Stabilität in den Arbeitsprozessen sicherzustellen, sollte es nicht zu langen Ausfallzeiten im operativen Alltag kommen. Deshalb ist es wichtig, dass nicht immer nur ein Elternteil die Notdienste übernimmt und dann vielleicht gleich eine ganze Woche im Job ausfällt. Wenn beide sich diese Notdienste aufteilen, werden die Arbeitgeber mehr Verständnis aufbringen, da für den einzelnen die Fehlzeiten kürzer sind. Auch hier könnte sich das Stigma, das Frauen sowieso immer mit halbem Bein auf dem Sprung sind, falls die Kita mit einem Notfall anruft, auflösen.

Häufig wird jedoch von Elternpaaren argumentiert, dass man sich diese Lösungen nicht leisten könne, da der Mann oft mehr Geld verdient als die Frau. Die Höhe des Elterngeldes bemisst sich am Nettogehalt des Elterngeld beantragenden Elternteils von vor der Geburt. Der Höchstbetrag beträgt 1.800 Euro. Die meisten Paare rechnen sich aus, dass sie in Summe mehr Geld in der Tasche haben, wenn der werdende Vater weiter Vollzeit arbeiten geht und die Mutter die Elternzeit übernimmt und das Elterngeld bezieht. Das halten wir aber für zu ungenau kalkuliert. Für das Jahr, in dem Elterngeld bezogen wird, mag das stimmen. Langfristig haben aber jeder Partner einzeln und erst recht das Paar zusammen mehr Geld in der Tasche, wenn sie die Elternzeit unter sich aufteilen. Denn durch die gleichmäßige Aufteilung der Care-Arbeit auf beide kann der Karriereknick bei der Frau abgewendet oder minimiert werden und sie verdient mittel- und langfristig deutlich mehr Geld als in der klassischen Rollenaufteilung. Dies gilt auch dann, wenn die Karriere des Mannes kurzzeitig durch die aufgeteilte Care-Arbeit eingebremst wird. Da keiner komplett aussteigt, wird die Karriere schnell wieder Fahrt aufnehmen. Außerdem kann man nur so langfristig den Gender-Pay-Gap und die Rentenlücke bei den Frauen beseitigen, da Frauen nicht mehr stigmatisiert sind. Und zudem erhalten die Väter endlich auch die Chance, wirklich präsent im Leben ihrer Kinder zu sein.

Was können Unternehmen tun?

Ein weiterer Einwand, den Elternpaare häufig anbringen: „Auf 80 Prozent reduzieren, wird mein Arbeitgeber niemals akzep-

tieren und meine gut bezahlte Position bin ich dann los – erst recht, wenn ich dann auch noch Kindkranktage nehme.“

Dieser Einwand muss genauer betrachtet werden, da man auf die Entscheidungen der Unternehmensführung nur bedingt Einfluss hat. Häufig hilft es aber, bei der Formulierung seiner Vorstellungen auch gleich schon konkrete Umsetzungsvorschläge zu präsentieren. Ein guter Lösungsansatz ist die schon im letzten Artikel skizzierte Tandemlösung. Es arbeiten immer zwei Teammitglieder oder Führungskräfte so eng zusammen, dass bei kurzfristigen Ausfällen oder längeren Urlauben kein Vakuum entsteht und Prozesse und Projekte geschmeidig weiterlaufen können.

Selbstverständlich müssten Unternehmen sich darauf einlassen wollen, Strukturen und Arbeitsbedingungen zu verändern. Wir denken, ins Gespräch gehen lohnt sich. Es ist gerade so viel in Bewegung. Durch die Corona-Pandemie hat sich extrem viel getan, vor allem bezüglich Remote Work und Flexibilität der Arbeitszeiten. Vieles davon hat sich erhalten oder wird nun in systematischer Weise in eine sich in Erneuerung befindende Arbeitskultur integriert. Man sollte auch nicht unterschätzen, dass in den Chefetagen ebenfalls ein Generationenwechsel im Gange ist. Es werden nun mehr und mehr Menschen zu Vorgesetzten, die selbst kleine Kinder zu Hause haben, eine moderne Vorstellung von der Verknüpfung von Arbeits- und Familienleben haben und offen für Veränderungsprozesse sind. Aber eines sollte man auch mit in Betracht ziehen: Die Unternehmen sind vielen wirtschaftlichen Zwängen unterworfen und müssen viele Aspekte in ihre Entscheidungsfindung miteinbeziehen. Deshalb braucht es manchmal auch mehrere Gesprächsrunden, um geeignete Lösungen zu finden.

Fazit: ALLE müssen sich bewegen

Wir wollen auf keinen Fall „Sugarcoating“ betreiben: Es ist und bleibt ein Spagat für alle Beteiligten, wenn gleichzeitig Maßnahmen zur Sicherstellung der wirtschaftlichen Stabilität des Unternehmens und die Bedürfnisse der Mitarbeitenden in Einklang gebracht werden müssen. Flexibilität heißt für uns, sich in beide Richtungen zu bewegen, nicht nur zu fordern, auch zu geben. Nur wenn sich alle Parteien bewegen, kann man einen gemeinsamen Flow finden. Es ist wie beim Schaukeln: Manchmal schaukelt man gegeneinander, dann kann es auch mal eine Kollision geben, aber solange man sich bewegt und aufeinander achtet, findet man irgendwann wieder zurück in den gemeinsamen Schwung.

Morna Gruber und Marta Lee

Kongresse, Tagungen, Symposia

2023

16.3. Berlin

12. Berliner Schimmelpilzkonferenz | Info: www.schimmelpilzkonferenz.de

20.3.–22.3. Basel (CH)

Bio-Europe Spring – Reconnecting and Facilitating Global Partnerships | Info: <https://informaconnect.com/bioeurope-spring>

22.3.–24.3. Göttingen

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

23.3.–25.3. Frankfurt/M.

Gemeinsames Jahressymposium und Workshops der IGLD (Interdisziplinäre Gruppe für Labor und Durchflusszytometrie) | Info: www.igld.de

23.3.–25.3. Mosbach/Baden

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

27.3.–28.3. Frankfurt/M.

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

27.3.–29.3. Berlin

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

27.3.–30.3. Frankfurt/M.

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

27.3.–31.3. Online

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

28.3.–29.3. Wiesbaden

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

28.3.–30.3. Online

Bio-Europe Spring – Reconnecting and Facilitating Global Partnerships | Info: <https://informaconnect.com/bioeurope-spring>

28.3.–31.3. Heidelberg/Online

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

28.3.–31.3. Ulm

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

29.3.–30.3. Halle (Saale)

Wissenschaftsreflexion: Konzepte, Ziele, Perspektiven – Frühjahrstagung 2023 des Zentrums für Wissenschaftsforschung | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3040

30.3.–31.3. Kiel

12th Young Physiologists Symposium | Info: www.junge-physiologen.de

12.4.–14.4. Freising

Plant Biology for the Next Generation – International Symposium of the SFB924 „Molecular Mechanisms Regulating Yield and Yield Stability in Plants“ | Info: www.sfb924.wzw.tum.de/conference-2023

17.4.–19.4. Freiburg

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

20.4. Halle (Saale)

Life Science Symposium 2023 | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3045

20.4.–22.4. Halle (Saale)

Meeting of the Dgfl (Deutsche Gesellschaft für Immunologie) Study Group „Tumor Immunologie“ | Info: <https://dgfl.org/arbeitskreise/ak-tumorimmunologie/meeting>

20.4.–22.4. Rostock

35. Tumorgenetische Arbeitstagung – Eine Veranstaltung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) | Info: www.tumorgenetische-arbeitstagung.de

21.4.–22.4. Leipzig

9. Mitteldeutsche Laborkonferenz (MLK 2023) | Info: <https://mitteldeutsche-laborkonferenz.de>

22.4.–25.4. Wiesbaden/Online

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

23.4.–27.4. Friedrichroda

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

24.4.–25.4. Basel (CH)

Swiss Biotech Day – Biotechnology Conference | Info: <https://swissbiotechday.ch>

24.4.–25.4. München

BioVaria – Showcasing Event for Life Science Technologies | Info: www.biovaria.org

25.4.–28.4. Heidelberg/Online

EMBO | EMBL Symposium: Brain Genome – Regulation, Evolution and Function | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-02

26.4.–28.4. Linz (AT)

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

3.5.–5.5. Mainz

20th CIMT Annual Meeting – Europe's Cancer Immunotherapy Meeting | Info: www.meeting.cimt.eu

4.5. Saarbrücken/Online

HIPS 2023 – Symposium des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland | Info: www.hips.saarland/symposium

4.5.–6.5. Bad Staffelstein

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

6.5.–12.5. Les Diablerets (CH)

Gordon Research Conference and Seminar on Parkinson's Disease | Info: www.grc.org/parkinson-s-disease-conference/2023

9.5.–11.5. Hannover

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

9.5.–11.5. Limburg

Functional Micro- and Nano-structured Surfaces: From Biology to Biomimetics – Beilstein Nanotechnology Symposium 2023 | Info: www.beilstein-institut.de/en/symposia/nanosurfaces

MARBURG / ONLINE

Montag, 20. März 2023, 16:00 Uhr
Hybrid-Seminar, Microbiology Seminar Series,
MPI für terrestrische Mikrobiologie,
Karl-von-Frisch-Str. 10, Hörsaal
Hans-Georg Koch (Freiburg):
Protein transport in bacteria: Multiple pathways and common concepts

Die Trennung in Zellkompartimente ist ein gemeinsames Prinzip von eukaryotischen und prokaryotischen Zellen. Es setzt jedoch spezifische Logistiksysteme voraus, die Proteine oder Protein-codierende mRNAs zu dem Kompartiment transportieren, in dem die Proteine ihre Funktion ausüben. Bakterien nutzen hierfür viele verschiedene Transportsysteme, die in zwei unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden: Signalsequenz-abhängige Protein-Transportsysteme, die ko- oder posttranslational agieren, sowie Translations-unabhängige Systeme für den Transport der mRNAs. Warum die hohe Plastizität dieser Delivery-Systeme dafür verantwortlich ist, dass sich Bakterien an unterschiedlichste Umweltbedingungen anpassen können, erläutert **Hans-Georg Koch** am 20. März in Marburg.

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



9.5.–12.5. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Organism and its Environment |
Info: www.embl.org/events

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

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

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

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

16.5.–17.5. Aachen
11th International Meeting of the Stem Cell Network NRW |
Info: www.stammzellen.nrw.de/en

16.5.–17.5. Berlin
Bionnale 2023 – Networking Event for Life Sciences and Healthcare Industries | *Info: <https://bionnale2023.b2match.io>*

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

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

23.5. Zürich (CH)
Data for Health – Life Science Zurich Impact Conference |
Info: <https://lsz-impact2023.b2match.io>

23.5.–25.5. Heidelberg/Online
EMBL Conference: BioMalPar XIX – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | *Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/bmp23-01*

24.5.–26.5. Braunschweig
Brains on Chips – Symposium about Brain Cell Homeostasis | *Info: www.tu-braunschweig.de/zoology/forschung/cellular-neurobiology/forschungsverbund-homeo-hirn/symposium*

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

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

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

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

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

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

4.6.–7.6. Zürich (CH)
Cellular Matters: Toward an Understanding of Bio-condensates' Properties, Functions and Applications | *Info: <https://bml.ethz.ch/cellular-matters-conf2023.html>*

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

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

11.6.–15.6. Zürich (CH)
Evolution in Action – International Conference |
Info: www.evolution.uzh.ch/en/conference.html

12.6.–15.6. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Life at the Periphery – Mechanobiology of the Cell Surface | *Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-05*

17.6.–23.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Mechanisms of Membrane Transport | *Info: www.grc.org/mechanisms-of-membrane-transport-conference/2023*

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

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

19.6.–20.6. Heidelberg/Online
23rd EMBL Science and Society Conference: Terra incognita – Navigating Ethical Boundaries in the Life Sciences | *Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/sns23-01*

19.6.–20.6. Hohenheim
1st BACELL Meeting 2023 (BACELL – European Umbrella Organization for Research on the Gram-positive Model Bacterium *Bacillus subtilis* and Related Bacteria) | *Info: <https://bacell2023.uni-hohenheim.de>*

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

20.6.–22.6. Limburg
Unparalleled Diversity and Functionality of the Glycome – Beilstein Glyco-Bioinformatics Symposium 2023 | *Info: www.beilstein-institut.de/en/symposia/glyco-bioinformatics*



Proteomics,
LC-MS, single cell
and clinical analysis

Evosep Curiosity Days

25 April, 2023

CECAD Köln

27 April, 2023

BMC LMU München



More information at
evosep.com/curiosity-days

EVOSEP

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

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

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

5.7.–8.7. Davos (CH)
17th World Immune Regulation Meeting (WIRM 2023) – Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a Special Focus on Allergy and Autoimmunity |
 Info: www.wirm.ch

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

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

18.7.–21.7. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Theory and Concepts in Biology |
 Info: www.embl.org/events

19.7.–21.7. Frankfurt/M.
SCI-COM-E: Network – European Meeting on Science Communication |
 Info: <http://sci-com.org>

14.8.–20.8. Bielefeld
Behaviour 2023 Conference |
 Info: www.uni-bielefeld.de/behaviour2023

23.8.–26.8. Gießen
26. Tagung der Sektion Biodiversität und Evolutionsbiologie der Deutschen Botanischen Gesellschaft (DBG) | Info: www.deutsche-botanische-gesellschaft.de/sektionen/biodiversitaet-evolution

6.9.–8.9. Mainz
60. Wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS und 21. Fortbildungsveranstaltung der IGTP |
 Info: www.gv-solas2023.de

6.9.–10.9. Heidelberg/Online
EMBL Conference: Protein Synthesis and Translational Control |
 Info: www.embl.org/events

8.9.–10.9. Würzburg
YARE 2023 /10th ESE Young Endocrinologists & Scientists Meeting | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/yare-eyes-meeting-2023.php

10.9.–13.9. Göttingen
Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology (VAAM) | Info: www.vaam-kongress.de

11.9.–14.9. Freising
9. Tagung für Arznei- und Gewürzpflanzenforschung |
 Info: www.dfa-aga.de/tagung.html

11.9.–16.9. Dresden
XVI. EUCARPIA Fruit Breeding and Genetics Symposium | Info: <https://gpz-online.de/terminkalender-2>

12.9.–14.9. Rüdelsheim
From Molecular Mechanisms to High-Performance Systems – Beilstein Enzymology Symposium 2023 | Info: www.beilstein-institut.de/en/symposia

12.9.–14.9. Hamburg
German Conference on Bioinformatics (GCB2023) |
 Info: <https://gcb2023.de>

Workshops

2023

20.3.–21.3. Göttingen
Workshop on Development, Function and Evolution of Invertebrate Eyes (Morphology Evolution Lab) | Info: www.posnien-lab.net/eye-meeting

20.3.–22.3. Darmstadt
International Synthetic Biology Workshop – Das Sense-Compute-Response Paradigma | Info: www.tu-darmstadt.de/synbio/workshop/workshop.de.jsp

31.3. Online and 24.5.–26.5. Wien (AT)
Approaches, Ideas and Solutions in Imaging – Morphology Workshop der Deutschen Zoologischen Gesellschaft | Info: www.dzg-ev.de/fachgruppen/morphologie-2/workshop-2023

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

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

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

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

26.4.–28.4. Aachen
Dechema-Workshop: Bio Processing Factory 4.0 Networked, Data-Driven Bioprocess Workflow Optimisation |
 Info: <https://dechema-df.de/BioProcessingFactory2023.html>

2.5.–5.5. Konstanz
NeuroDoWo 2023 – Neurobiology Doctoral Students Workshop |
 Info: <https://neurodowo.nwg-info.de>

23.5.–24.5. Berlin
Infectious Diseases beyond COVID-19: Leopoldina-Workshop in Kooperation mit der Academy of Science of South Africa, der Académie des Sciences et Techniques du Sénégal und der Ethiopian Academy of Sciences | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3054

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

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

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

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

22.6.–24.6. Ettal
Translational Immunology School |
 Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school>

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

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

3.7.–7.7. Dresden
EMBO Workshop: Physics of Living Systems |
 Info: <https://meetings.embo.org>

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

17.7.–19.7. Frankfurt/M.
European Summer School on Science Communication |
 Info: <http://sci-com.org>

27.7.–28.7. Göttingen
New Horizons in Signal Transduction – Research School | Info: <https://gbm-online.de/tagungskalender.html>

30.8.–2.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: From Target to Market – The GLA Biotech and Pharma Summer School | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

3.9.–7.9. Les Diablerets (CH)
EMBO Workshop: DNA Topology and Topoisomerases in Genome Dynamics | Info: <https://meetings.embo.org>

5.9.–6.9. Frankfurt/M.
Emerging Methods in Biochemistry and Molecular Biology: Proteomics | Info: <https://gbm-online.de/tagungskalender.html>

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

1.5.–31.8. Online
Springer Campus: Biochemie und Zellbiologie für Laborfachkräfte (4 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

3.5.–4.5. Online
Lab-Academy-Kurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik | Info: www.lab-academy.de/termine.html

BIOTECHNOLOGIE

1.4.–31.5. Online
Springer Campus: Grundlagen der industriellen Zellkulturtechnik (2 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.4.–30.6. Online
Springer Campus: Biomedizin (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus

BIOTECHNOLOGIE

1.4.–30.6. Online
Springer Campus: Pharmazeutische Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

24.4. München
LifeScience-Akademie: HPLC-Basiskurs | Info: www.lifescience-akademie.de

24.4.–25.4. München
LifeScience-Akademie: HPLC-Wissen kompakt | Info: www.lifescience-akademie.de

25.4. München
LifeScience-Akademie: HPLC – Methodenentwicklung und Troubleshooting | Info: www.lifescience-akademie.de

IMMUNOLOGIE

21.3.–22.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Tumorimmunologie | Info: www.lab-academy.de/termine.html

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

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

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

15.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

IMMUNOLOGIE

16.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung | Info: www.lab-academy.de/termine.html

17.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie III – Mechanismen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

IN SILICO

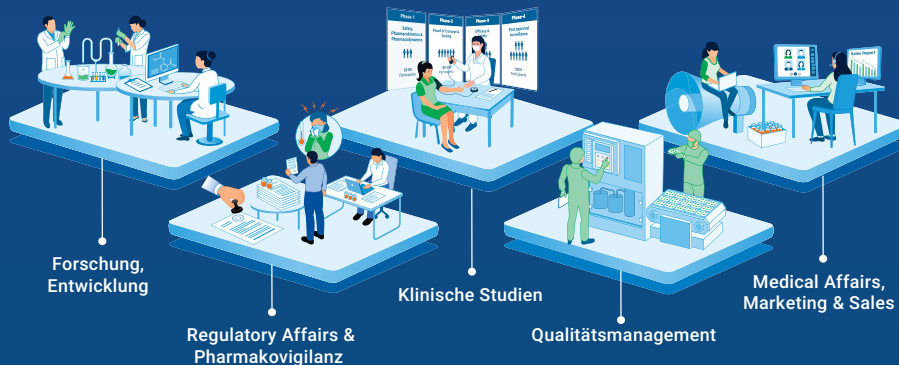
21.3.–30.3. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Exploring Human Genetic Variation | Info: www.ebi.ac.uk/training/live-events

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

24.4.–28.4. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Bioinformatics Resources for Protein Biology | Info: www.ebi.ac.uk/training/live-events

Life Science
 Webinar:

BWL für den Einstieg in die Pharma und Biotech



Die Grundlagen: Womit befasst sich die BWL?

Klinischen Studien und die Stakeholder

Medical Affairs, Marketing & Sales

Vertriebssteuerung & Controlling

Pharma und Biotech: Die Wertschöpfungskette

Marketing und Produktmanagement

Distributoren- & Channelmanagement

Rechnungswesen & Bilanz

✓ 12 Sessions über 12 Wochen à 120 Minuten für 240€

✓ Inklusive Karriereberatung und CV-Optimierung

Nächster Start:

27 April 2023



Morna
 Promovierte Biologin & Geschäftsführerin von HOX
morna.gruber@hox.de



Michael
 Promovierter Biologe & Manager Sales Solutions von HOX
michael.merli@hox.de



Marta
 Promovierte Biologin & Manager Marketing Solutions von HOX
marta.lee@hox.de

IN SILICO

10.5.–12.5. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com

15.5.–17.5. München
EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow | Info: www.ecseq.com

21.5.–26.5. Heidelberg/Online
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | Info: www.embl.org/events

24.5.–25.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Data-Mining in Laboraten – Messergebnisse intelligent auswerten | Info: <https://buchung.klinkner.de>

KARRIERE

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



Termine 2023

15.03., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)
 30.03., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)
 12.04., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)
 24.04., 19:30 Uhr: Berlin (Museum für Naturkunde Berlin)
 25.04., 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)
 27.04., 20:00 Uhr: Osnabrück (Lagerhalle e.V.)
 10.05., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)
 11.05., 20:00 Uhr: Tübingen (Sparkassen Carré)
 25.05., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

KARRIERE

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

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

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

14.4. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliches Fehlverhalten bei Studierenden und Doktoranden | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

17.4. Online
DHV-Online-Seminar: Juniorprofessur und Tenure-Track-Professur kompakt: Rechte, Pflichten und Perspektiven | Info: www.dhvseminare.de

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

27.4. Online
DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Career Paths and Application for a Professorship in Germany | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

28.4. Online
DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Appointment Negotiations for a Professorship in Germany | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

3.5.–5.5. Essen
Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining – Vom Mitarbeiter zum Laborleiter | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

23.5. Online
DHV-Online-Seminar: Betreuung von Doktorandinnen und Doktoranden | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

POTSDAM

Mittwoch, 22. März 2023, 14:00 Uhr
Seminar, Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP), Potsdam Science Park, Am Mühlenberg 1, Zentralgebäude, Seminarraum
Xiaoqi Feng (Norwich, GB): Epigenetic regulation of plant germline development



Keimzellen werden immer wieder von einer Generation auf die nächste übertragen und sind damit praktisch unsterblich. Dazu muss das Chromatin jedoch ausgiebig epigenetisch neu-programmiert werden. Ein Modell für diese Vorgänge ist die männliche Keimlinie von *Arabidopsis* aus vier Zelltypen, die nach drei sequenziellen Zellteilungen entstehen. Wie man mit diesem System die epigenetische Neuprogrammierung in der Keimbahn untersuchen kann, erklärt Xiaoqi Feng am 22. März in Potsdam.

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

LABOR-MANAGEMENT

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

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

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

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

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

12.4.–14.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

18.4.–20.4. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

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

LABOR-MANAGEMENT

24.4.–27.4. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

25.4. Online
Klinkner-Fortbildung: Führung und Teamleitung | Info: <https://buchung.klinkner.de>

26.4.–28.4. Online
EMBO Laboratory Manag. Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org>

2.5.–4.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

4.5.–5.5. Bonn
DHV-Seminar: Führung in der Wissenschaft: Grundlagen für (Nachwuchs-)Führungskräfte (2-tägig) | Info: www.dhvseminare.de

9.5.–12.5. Heidelberg
EMBO Laboratory Man. Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

16.5.–17.5. Essen
Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining für Laborleiter | Info: www.springernature.com/de/springer-campus

16.5.–17.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org>

MIKROBIOLOGIE

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

17.4.–24.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Microbial Metagenomics – A 360° Approach | Info: www.embl.org/events

18.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

MIKROSKOPIE

7.5.–12.5. Heidelberg
EMBL Course: Advanced Fluorescence Imaging Techniques | Info: www.embl.org/events

MOLEKULARBIOLOGIE

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

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

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

24.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Molekularbiologie I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

25.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Molekularbiologie II – Methoden | Info: www.lab-academy.de/termine.html

8.5.–9.5. Online
Lab-Academy-Kurs: Genome Editing | Info: www.lab-academy.de

NEUROBIOLOGIE

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

PCR

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

15.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Real-time (q)PCR I: Grundlagen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

16.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Real-time (q)PCR II: Optimierung und Qualitätssicherung | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

17.4. Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

18.4. Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit | Info: www.lab-academy.de

27.4. Online
Lab-Academy-Kurs: 3D-Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

15.5.–14.8. Online
Springer Campus: Gentechnik und Zellkultur für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

SONSTIGES

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

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

28.3. Online
Klinkner-Fortbildung: Exakt pipettieren und Pipetten richtig prüfen | Info: <https://buchung.klinkner.de>

1.4.–30.6. Online
Springer-Zertifikatskurs: Organische Chemie und Labormethoden (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

POTSDAM

Mittwoch, 29. März 2023, 14:00 Uhr
Seminar, Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie (MPI-MP), Potsdam Science Park, Am Mühlenberg 1, Zentralgebäude, Seminarraum Elspeth MacRae (Neuseeland/IACBG): A Bioeconomy: What is it and why should I care?



Die industrielle Biotechnologie könnte die Basis für eine Bioökonomie werden, die fossilen Kohlenstoff in möglichst vielen Herstellungsprozessen durch biobasierten Kohlenstoff ersetzt. Dies würde nicht nur den Kohlendioxidausstoß signifikant verringern, sondern hätte auch weitreichende Auswirkungen auf die Art, wie wir Lebensmittel erzeugen, Landwirtschaft betreiben, chemische Grundstoffe herstellen oder auch Güter produzieren und mit diesen Handel treiben. Warum die Pflanzenwissenschaften eine Schlüsselrolle bei der Transformation von der fossilen Ökonomie hin zur Bioökonomie spielen, erläutert Elspeth MacRae am 29. März in Potsdam.

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

SONSTIGES

1.4.–30.9. Biberach/Online
Labordiagnostik – Weiterbildung an der Hochschule Biberach | Info: <https://weiterbildung-biberach.de/veranstaltungen/labordiagnostik>

1.4.–30.9. Biberach/Online
Pharmazeutische Grundlagen und Antikörper Engineering – Weiterbildung an der Hochschule Biberach | Info: <https://weiterbildung-biberach.de/veranstaltungen>

24.4.–25.4. Online
Lab-Academy-Kurs: Angewandte Biostatistik | Info: www.lab-academy.de/termine.html

27.4.–13.7. Online
Hox-Life-Science-Academy-Webinar: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechbranche (12 Wochen, je 2 h) | Info: <https://webinar.hox-ls.de/bwl>

3.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sicherheit im biologischen Labor | Info: www.lab-academy.de/termine.html

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

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

SONSTIGES

4.5. Online
Akademie Gläsernes Labor: Bioinformatik im Labor 4.0 | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/bioinformatik

4.5. Online
Lab-Academy-Kurs: Green Lab – Nachhaltigkeit im Labor | Info: www.lab-academy.de/termine.html

5.5. Frankfurt/M.
GDCh-Kurs: Design of Experiments (DoE) Workshop | Info: <https://gdch.academy/c/592/23>

15.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Mess- und Prüfmittelüberwachung – Grundlagen und Wägetechnik | Info: <https://buchung.klinkner.de>

16.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Mess- und Prüfmittelüberwachung – Volumensmessmittel und Klimamonitoring | Info: <https://buchung.klinkner.de>

Stellenanzeigen



Wir sind ein Freiburger Unternehmen, das Testsysteme für die Autoimmun-diagnostik und Infektionsserologie produziert und vertreibt und suchen zum baldmöglichen Zeitpunkt

eine(n) Laborantin/en oder eine(n) MTA/BTA/CTA (m/w/d)

für die Produktion von Immunoassays

(auch Teilzeit möglich, keine Schicht- und Wochenendarbeit)

Die Tätigkeit umfasst die Produktion von Immunoassays und der dazugehörigen Reagenzien.

Wünschenswert sind Erfahrungen bei der Durchführung von Immunoassays (z.B. ELISA, Line Immuno Assay etc.).

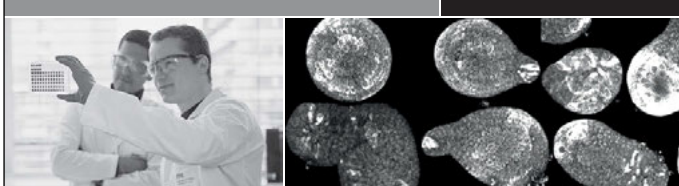
Was Sie mitbringen: Freude an selbständiger Arbeit und Teamfähigkeit; Englischgrundkenntnisse und EDV-Anwendererfahrung mit Microsoft-Office.

Suchen Sie einen vielseitigen und interessanten Arbeitsplatz im kleinen Team? Dann freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung an:

Frau Dr. Christiane Rasiah, **ravo Diagnostika GmbH**,
Oltmannsstr. 5, 79100 Freiburg, E-Mail: ch.rasiah@ravo.de
Internet: www.ravo.de

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. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease. Our research focuses on:

- > NEUROBIOLOGY
- > GENOME REGULATION
- > MULTICELLULAR SYSTEMS

Application information:
www.fmi.ch/phd

Application deadline:
May 1, 2023

Next deadline:
November 2023

www.fmi.ch

Affiliated Institute of the University of Basel

Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

Im Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt folgende Stelle in **Vollzeit (38,5 Std./Woche)** oder auch **Teilzeit** zu besetzen:

ukb universitäts
klinikumbonn



Technische*r Angestellte*r (MTLA, BTA, CTA, Biologielaborant*in) (m/w/d)

Die Stelle ist projektbezogen für drei Jahre befristet, mit der Option auf Verlängerung.

Das Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie vertritt die beiden Fachgebiete Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie in Forschung und Lehre und Krankenversorgung. Die Stelle ist im Forschungsbereich des Institutes angesiedelt. Hier liegt der Fokus insbesondere auf der Erforschung der Rolle des angeborenen Immunsystems bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen, sowie neuartigen Therapien für Autoimmun- und Krebserkrankungen. Die Stelle ist Teil eines vom Europäischen Forschungsrat geförderten Projektes und umfasst Arbeiten in Zellkultur und an Tiermodellen. Die neue Arbeitsgruppe in der die Stelle zu besetzen ist, ist Mitglied in verschiedenen überregionalen Forschungsverbänden und im Exzellenzcluster ImmunoSensation2.

Ihr Profil:

- Abgeschlossene Ausbildung zum/zur BTA, MTLA oder CTA (m/w/d)
- Erfahrung im Umgang mit Mäusen
- Erfahrung in mehreren der Bereiche Transfektion, RNA-Isolation, qPCR, ELISAs, FACS, Zellkultur (S1 und S2, gerne auch S3)
- Übernahme von organisatorischen Aufgaben im Labor
- Teamfähigkeit und Serviceorientierung sowie selbständiges Arbeiten setzen wir Voraus
- Englischkenntnisse erforderlich, Umgangssprache im Labor ist Englisch

Wir setzen uns für Diversität und Chancengleichheit ein. Unser Ziel ist es, den Anteil von Frauen in Bereichen, in denen Frauen unterrepräsentiert sind, zu erhöhen und deren Karrieren besonders zu fördern. Wir fordern deshalb einschlägig qualifizierte Frauen nachdrücklich zur Bewerbung auf. Bewerbungen werden in Übereinstimmung mit dem Landesgleichstellungsgesetz behandelt. Die Bewerbung geeigneter Menschen mit nachgewiesener Schwerbehinderung und diesen gleichgestellten Personen ist besonders willkommen.

Sie erfüllen unsere Anforderungen und suchen eine abwechslungsreiche und herausfordernde Tätigkeit? Zögern Sie nicht und senden Sie Ihre aussagekräftige Bewerbung (bevorzugt per E-Mail in einer Datei bis 5 MB Größe) bis zum 06.04.2023 unter Angabe der Stellenanzeigen-Nr. 62_2023 an:

Prof. Dr. rer. nat. Rayk Behrendt
Institut für Klinische Chemie und
Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
Tel.: +49 228 287 51120
E-Mail: behrendt@uni-bonn.de
www.ukbonn.de/ / www.ukbonn.de/ikckp



ukbonn.de

Anzeigenschlusstermine Serviceteil

Ausgabe	ersch. am	Anzeigenschluss
Ausgabe 4-2023	(erscheint am 18.04.2023)	27.03.2023
Ausgabe 5-2023	(erscheint am 15.05.2023)	28.04.2023
Ausgabe 6-2023	(erscheint am 14.06.2023)	30.05.2023

Im Serviceteil gilt ein späterer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's knapp ist: Rufen Sie einfach an (+49 7612925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).

Möchtest du im modernen **Zentrallabor Zürich (ZLZ)** in der Nähe von Zürich in lichtdurchfluteten Räumen dein Fachwissen anwenden? Auf der Dachterrasse mit einem schönen Blick auf den Zürichsee deine Pause geniessen? Mit aktuell 120 Mitarbeitenden ist das **ZLZ** das **Spitallabor** von fünf Grossspitälern für Klinische Chemie, Immunologie, Hämatologie, Gerinnung und Immunhämatologie. Die medizinischen Proben werden rund um die Uhr und 365 Tage im Jahr analysiert. Das ZLZ verfügt über eine der grössten vom SRK anerkannten Blutbanken im Grossraum Zürich. Es bietet Kliniken und Ärzten eine breite Palette an Analysen und Dienstleistungen im Bereich der medizinischen Labordiagnostik.

Per sofort oder nach Vereinbarung suchen wir für die **Hämatologie und Blutbank** oder **Klinische Chemie**

Medizinische Technologen für Laboratoriumsanalytik 60–100% m/w/d

Was wir dir bieten

- Selbstständige Bearbeitung von Routine- und Notfallanalysen bivalent in den Teams Hämatologie und Blutbank oder monovalent in der Klinischen Chemie
- Bedienung modernster Laborgeräte mit einem hohen Automatisierungsgrad
- helle, grosszügige Laborräumlichkeiten und motivierte Teams
- regelmässige interne Weiterbildungsmöglichkeiten mit unserem Z-Learning sowie Teilnahme an externen Kursen

Worauf wir uns freuen

- Du bist MTL mit viel Herzblut (die SRK-Anerkennung für die Blutbank muss vorhanden sein, www.precheck.ch).
- Du arbeitest gerne exakt, selbstständig und bist dir deiner Verantwortung jederzeit bewusst.
- Du möchtest deine Fachkompetenz und deine Flexibilität in unser modernes Labor einbringen.
- Du arbeitest gerne auch einmal am Wochenende, in der Nacht oder an Feiertagen und geniesst deine Freizeit unter der Woche? Diese Dienste werden mit überdurchschnittlichen monetären und zeitlichen Zuschlägen versehen.

Worauf du dich freuen kannst ...

... auf ein Unternehmen, welches die Werte auf Augenhöhe, Respekt, Wertschätzung sowie Füreinander und Miteinander lebt. Nach 6 Monaten erfolgreicher Tätigkeit bei uns übernehmen wir CHF 1'000 deiner Umzugskosten. Wenn du in einem dynamischen Umfeld arbeiten und mit Freude einer spannenden und verantwortungsvollen Tätigkeit nachgehen möchtest, freuen wir uns auf dein vollständiges Bewerbungsdossier an personalmanagement@zlj.ch.



Zentrallabor Zürich | Forchstrasse 454 | 8702 Zollikon | T 044 386 45 45 | info@zlj.ch | zlj.ch

Anzeigenpreise Serviceteil (Stellen, Kongresse, Kurse)

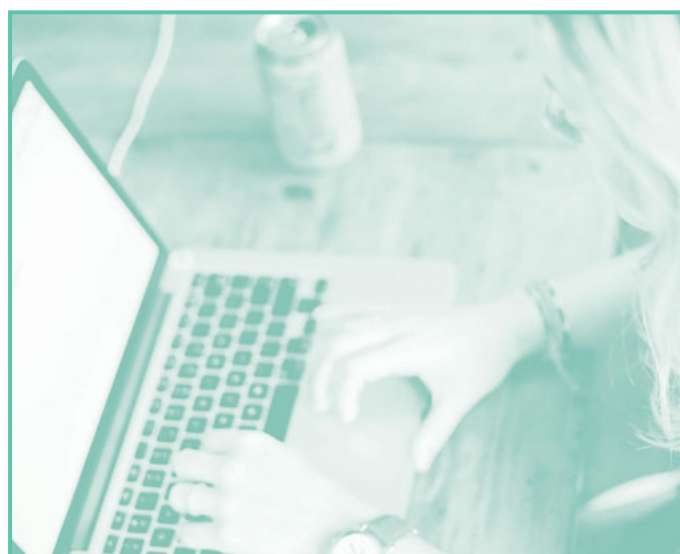
» Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 3.260,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.299,-	€ 1.840,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.490,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 790,-	€ 1.150,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 499,-	€ 740,-

Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,75	€ 11,30
185 mm breit	€ 15,50	€ 22,60

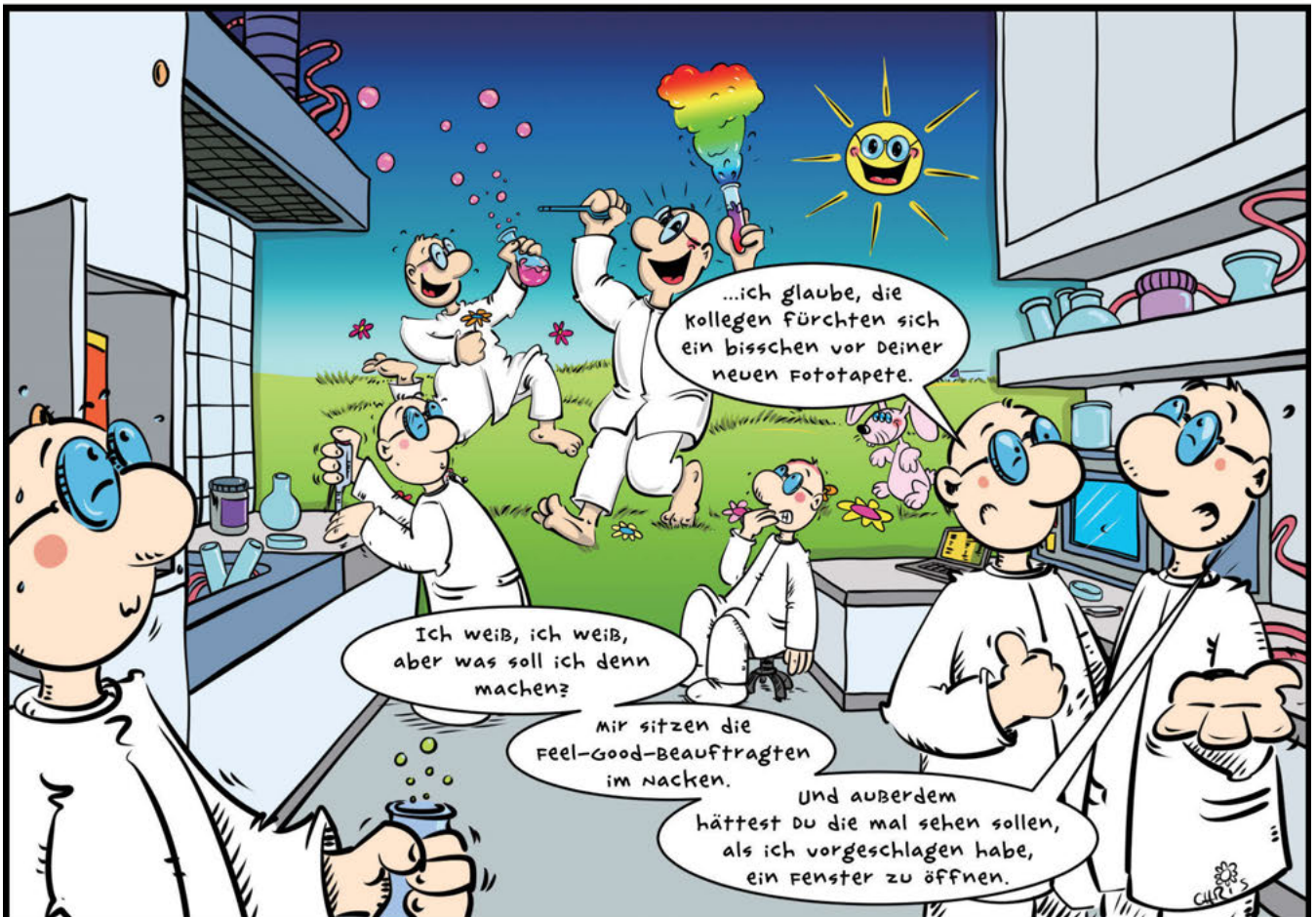
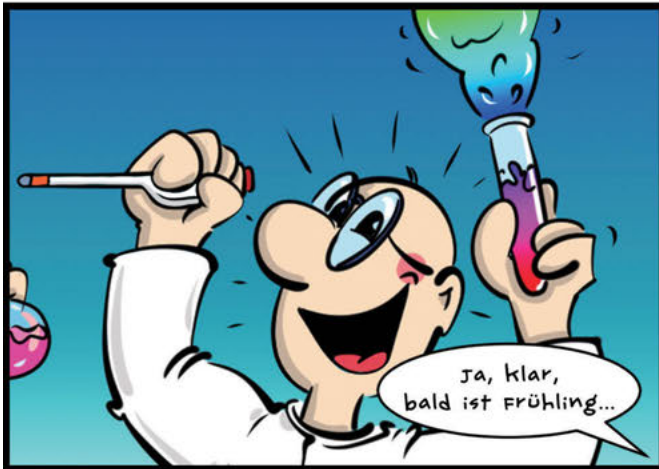
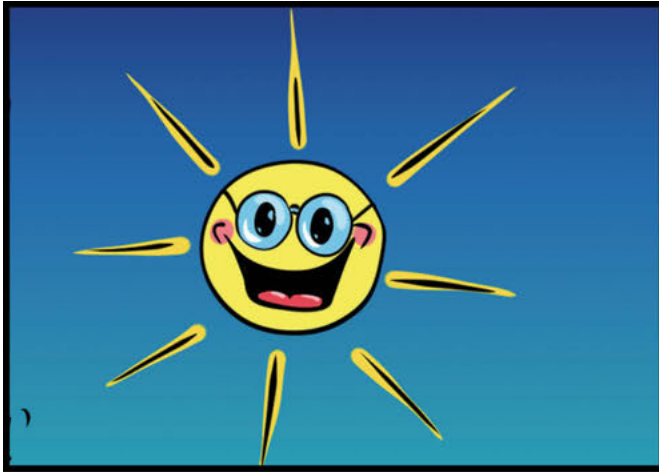
Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen.

Bei Rückfrage erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49 761 2925885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de



Sie arbeiten im Labor? Und wollen sich an einem Artikel in Laborjournal versuchen? Wir suchen immer wieder freie Mitarbeiter, die gerne für uns schreiben möchten. Print und online. Riechen Sie rein in die Welt des Journalismus.

E-Mail an: redaktion@laborjournal.de



Viele weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

Online-Stellenmarkt

Auch auf unserem Online-Stellenmarkt können Sie gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.

DIE PREISE (2023)

Online Premium (PDF-, HTML): € 730,-/Monat*

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

Online Classic (PDF-, HTML): € 499,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 400 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

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

Kennen Sie schon unseren Stellenmarkt-Newsletter? Alle zwei Wochen – alle neuen Jobs auf LJ-online. Direkt klickbar.

Gleich eintragen:



The screenshot displays the LABORJOURNAL website's job market section. At the top, there are navigation tabs for 'Start', 'Wissen', 'Methoden & mehr', 'Stellen', 'Meinung', 'Termine', 'Spaß', 'Archiv', 'Service', and 'Mediatdaten'. Below this, a 'Stellenmarkt' header includes prompts for users to post ads or receive newsletters. The main content area features several job listings, each with a logo, title, description, location, and date. Notable listings include: 'Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in für die Erforschung und Entwicklung...' from BfR (Berlin, 17.02.2023); 'Flow Cytometry Specialist Core Facility Flow Cytometry' from LMU (München, 10.01.2023); 'Laboratory Manager / Labormanager' from BioM (Martinsried, 02.02.2023); 'Chemiker (m/w/d) oder Chemieingenieur' from KNAUF (Würzburg, 08.02.2023); 'Fernstudium Chemie' from SPRINGER NATURE (Start April 2023); 'Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in für die Erforschung von Alternativmethoden zum Tierversuch' from BfR (Berlin, 17.02.2023); 'Biologisch-, Chemisch-, Umwelttechnische Assistent*innen' from Hannover (Hannover, 10.02.2023); 'Technischer Assistent' from dkfz. (Frankfurt/M., 24.02.2023); 'Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in mit dem Forschungsschwerpunkt Inflammation' from Justus-Liebig-Universität Gießen (Gießen, 23.02.2023); 'Medizinische Technologen für Laboratoriumsanalytik' from Zollikon (Zollikon, CH, 23.02.2023); and 'Operator Bulkproduktion' from almiraal (München, 23.02.2023). On the right side, there are promotional banners for 'NGS Library Prep?' and 'STELLEN SIE IHR EIGENES EVOLVE STARTERPAKET ZUSAMMEN?'.



NGS library prep? We've got you covered.

Seit Beginn des NGS-Zeitalters unterstützt NEB Sie mit innovativen Lösungen für die Library Prep. Über 20.000 Publikationen belegen seitdem die Wertschätzung der Forschenden weltweit für NEBs schnelle, modular aufgebaute NEBNext Workflows. Selbst mit geringstem Input-Material wird Ihre Arbeit einfacher und effizienter und Ihr Ergebnis noch hochwertiger.

Neben exzellenten Lösungen für diverse Probenarten und Plattformen liefern wir Ihnen unser fundiertes Expertenwissen im Bereich der Enzymologie gleich mit.

Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei das zentrale Herzstück der NGS Library Prep in fast allen DNA und RNA Applikationen. Bei Bedarf können Sie diesen Workflow mit weiteren optimierten NEBNext Kits und Modulen an Ihre individuellen Anforderungen anpassen.

NEBNext Prozesse sind schnell zu implementieren sowie leicht skalierbar und werden daher auch von führenden Herstellern von Automationslösungen empfohlen.

Als plattformunabhängiger Reagenzienhersteller ist NEB Ihr idealer Library Prep Partner – ob im Einzelexperiment, im Hochdurchsatz in der Core Facility oder mit kundenspezifischen Lösungen in der industriellen Großanwendung.

Nutzen Sie daher NEBNext für Ihre NGS-Projekte!



Weitere detaillierte Infos sowie kostenfreie Testmuster finden Sie unter www.neb-online.de/NGS

Products and content are covered by one or more patents, trademarks and/or copyrights owned or controlled by New England Biolabs, Inc (NEB). The use of trademark symbols does not necessarily indicate that the name is trademarked in the country where it is being read; it indicates where the content was originally developed. The use of these products may require you to obtain additional third-party intellectual property rights for certain applications. For more information, please email busdev@neb.com.

© Copyright 2023, New England Biolabs, Inc.; all rights reserved.



be INSPIRED
drive DISCOVERY
stay GENUINE