

# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

12/2023



Diversität  
und  
Biologie

## Binärität – eine Illusion

**ROBOTER  
STATT TA**

Kevin allein im  
Labor?

**DIVERSE  
TEAMS**

Wissenschaftsnarr:  
woke Wissenschaft

**TAXOL  
AUS PILZEN**

Einem Phantom  
auf der Spur

# GILEAD FÖRDERPROGRAMM

**Gilead unterstützt innovative Forschung**

Durch Förderung innovativer, translationaler Grundlagenforschung möchte Gilead die Situation von Menschen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen verbessern. Deswegen unterstützt Gilead im Rahmen seines Förderprogrammes in jedem Jahr zahlreiche Projekte.

## 2023

**19 geförderte Wissenschafts- und  
Communityprojekte deutschlandweit**

**Auswahl durch einen  
unabhängigen Expertenbeirat**

**Gesamtfördersumme:  
knapp 900.000 €**

## 2024

**Alles Wichtige zum  
aktuellen Förderprogramm  
erfahren Sie hier:**



[https://www.gileadsciences.de/unser-leitbild/  
foerdermoeglichkeiten/foerderprogramm](https://www.gileadsciences.de/unser-leitbild/foerdermoeglichkeiten/foerderprogramm)

**Antragsphase:  
01. März bis 24. April 2024**

**Menschen, Innovationen, Forschung**



**GILEAD**

Creating Possible

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

DE-UNB-2148 · Gilead Sciences GmbH · Fraunhoferstr. 17 · 82152 Martinsried / München

Liebe Leserinnen und Leser!

Haben Sie auch manchmal das Gefühl, dass gerade alles rasend schnell geht? Die technischen und gesellschaftlichen Veränderungen kommen in den letzten Jahrzehnten Schlag auf Schlag, und wir schauen mit einem Gefühl der Ohnmacht zu – oder lieber weg. Technische Errungenschaften vom TV über den Computer, das Smartphone bis hin zu KI – das war nur ein Wimpernschlag. Nach einem langen Frieden schon wieder Krieg in Europa. Erst Jugoslawien, Tschetschenien, Georgien, jetzt Ukraine. Nicht zu vergessen die Klimaerwärmung und der Niedergang der Demokratien weltweit. Zunehmende Xenophobie, Rassismus und Nationalismus. Es ist zum Festkleben.

Aber wir sind nicht die ersten Menschen, die dieses Gefühl haben. Stellen wir uns einmal vor, wir lebten Ende des 19. Jahrhunderts in einer Kleinstadt. Da hieß es ebenfalls Abschied nehmen von vielen Gewohnheiten und Wahrheiten. Die Großeltern erzählten noch davon, wie stark Hannibal, der Ochse des Nachbarn, war. Stärker wahrscheinlich als alles auf der Welt. Inzwischen ziehen Dampflokomotiven Anhänger voller Ochsen von A nach B. Auch die von einigen bitter bezahlte Erkenntnis, der Mensch könne nicht fliegen, erwies sich als voreilig. So manch einer hat schon ein Luftschiff gesehen, und in Amerika sollen sie sogar schon mit stoffbespannten Kisten vom Boden abgehoben haben. In den Städten malocht sich die neu entstandene Arbeiterklasse zu Tode. Erste Demokratiebestrebungen werden zusammengebrochen, und nach 170 Jahren kaiserfreier Zeit gibt es in Deutschland wieder einen solchen. Bismarck sei dank.

In England soll ein Forscher herausgefunden haben, dass nicht Gott die Menschen und die Tiere an nur einem Tag erschaffen hat, sondern die Evolution – was auch immer das sein soll. Millionen von Jahren soll das gedauert haben. Seither schimpft der Pfarrer jeden Sonntag mit hochrotem Kopf und geschwollener Halsschlagader über den englischen Gotteslästerer und seine verblendeten Anhänger.

Es ist also auch damals vieles aus seiner gewohnten Bahn gestoßen worden, und die Menschen mussten umdenken und sich anpassen. Das hat die Individuen ebenso wie die Gemeinschaften oftmals überfordert. Die Erkenntnis etwa, dass alle Menschen gleich sind, hat zwar zur Abschaffung der Sklaverei vor etwa 160 Jahren geführt, es ist aber nicht so, dass es seither keinen Rassismus mehr gäbe. Das Gleiche gilt für Frauen. Die Erkenntnis, dass auch Frauen Menschen sind und damit wohl die gleichen Rechte haben sollten, hat erst Jahre später in Deutschland zum



Illustr.: Romana @ Adobe Stock

Frauenwahlrecht geführt. Von einer Gleichbehandlung sind wir aber auch heute immer noch weit entfernt.

Bis eine Erkenntnis den Weg von der intellektuellen über die politischen Eliten bis hinein in die Köpfe und damit in den Alltag der gesamten Gesellschaft findet, können offensichtlich Jahrhunderte vergehen. Und dieser Weg wird auch nicht synchron gegangen. Beispiel Evolution: Spätestens seit den Siebzigerjahren hat die inzwischen vielfach bestätigte Theorie Einzug in die Schulbücher in Deutschland gefunden. Voralpine Ausnahmen bestätigen diese Regel. Damit fand sie auch Einzug in das Weltbild der Kinder und damit der Gesellschaft.

Könnte man meinen. Denn Einzug fand die Evolutionstheorie im Wesentlichen nur in die Köpfe der höher Gebildeten. Setzt diese Theorie doch ein etwas vertieftes Verständnis biologischer Prinzipien voraus, das in bildungsfernen Kreisen wohl nicht gegeben sein dürfte. Wir haben also ein gesellschaftliches Ungleichgewicht zwischen einerseits Menschen, die eine Ahnung davon haben, wie der Mensch entstanden sein könnte – und zum anderen Menschen, die zwar gehört haben, dass es wohl mehr als einen Tag gebraucht haben dürfte, den Menschen entstehen zu lassen, die aber nicht wirklich verstanden haben, warum das so sein soll. Und wenn es irgendwann medialer Mainstream wird, dass es doch Gott war, der das Ganze in die Hände nahm und den Mensch erschuf – okay, vielleicht nicht an einem Tag, sondern, sagen wir mal, in ein paar tausend Tagen – dann werden sie das eben auch glauben. Es gibt also innerhalb unserer Gesellschaft eine Asynchronität in der Erkenntnistiefe.

Und heute? Eine weitere Erkenntnis macht sich auf den Weg durch Institutionen, Gesellschaft und Geschichte. Und zwar die, dass es beim Menschen nicht nur zwei Geschlechter, sondern neben männlich und weiblich auch viele andere gefühlte und/

oder soziale Geschlechtsidentitäten gibt – Gender genannt. Dazu kommt das biologische Geschlecht. Und all das hat nicht mal zwangsläufig etwas damit zu tun, ob und mit wem man letztlich Sex hat.

Das klingt kompliziert und wird gerne als Marotte einer grün-versifften Jugend abgetan. Aber statt sich mit rotem Kopf und angeschwollener Halsschlagader über Queerness aufzuregen, sollten wir das Ganze lieber als einen Sieg unserer Gesellschaft feiern. Denn offensichtlich gibt es in dieser genügend Freiraum und Toleranz für Menschen, ihre Identität unvoreingenommen zu erspüren und damit einen Weg zu gehen, der ihren Bedürfnissen entspricht. Was soll daran schlecht sein?

Wir sollten also umdenken. Vielleicht sollte der eine oder die andere sogar mal in sich hineinhören, ob das gefühlte und gewohnte Geschlecht immer so vollständig passt. Das ist mit zunehmendem Alter sicher immer schwerer, und es ist kein Zufall, dass sich die Erkenntnis darüber vorwiegend bei jungen Menschen breitmacht, die ihr Geschlecht und ihre Sexualität ohnehin gerade erst erkunden.

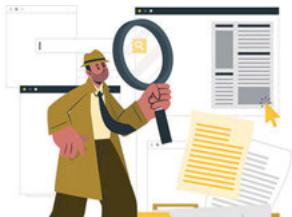
Aber wir haben doch Gameten! Spermien oder Eizellen – das ist doch binär. Mag schon sein. Von dieser Binärität ausgehend wird's aber ganz schön divers. Nicht einmal das biologische Geschlecht ist eindeutig binär. Das zu erklären, überlassen wir in diesem Heft aber dem Evolutionsbiologen Diethard Tautz – ab Seite 16.

Zum Schluss noch: Feiern Sie ein friedliches Weihnachtsfest! Vor zweitausend Jahren zog einer durchs Land und warb für Liebe, Toleranz und Frieden. Leider praktizierten seine Vertreter später hingegen Inquisition, Kreuzzüge und Kinderschändung. Wir aber brauchen Liebe, Toleranz und Frieden, um in Würde zu leben. Und schon Jesus wusste, dass man damit bei sich selber anfangen muss.

Die Redaktion

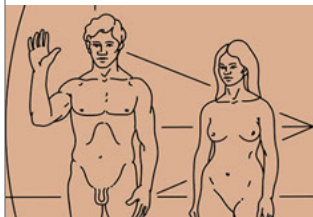


**NACHRICHTEN**



- 8 Das besondere Foto: „Frohe Weihnachten!“/  
Comic: Forscher Ernst
- 9 Fokussiert:  
*Inkubiert /*  
Fake-Paper-Detektor
- 10 Frisch gepreist /  
Frisch gefördert

**HINTERGRUND**



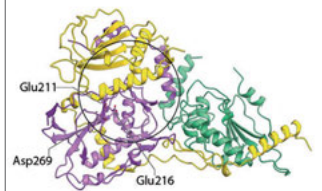
- 12 Taxol aus Pilzen  
– pharmazeutische  
Goldmine oder wissen-  
schaftliche Ente?
- 16 Die Illusion der Binarität:  
Biologisch macht die  
Geschlechterdiskussion  
wenig Sinn.

**SERIEN**



- 20 Wissenschaftsnarr (61):  
Woke Wissenschaft:  
Bremsen oder Beschleuni-  
ger von Qualität und  
Innovation?
- 23 Erlebnisse einer TA (167):  
Eisbergzucht
- 33 Wirkstoff des Monats (39):  
Anastrozol
- 56 **Durchstarten in der  
Life-Science-Industrie (17):  
Die Rolle des Controllings  
in Unternehmen**

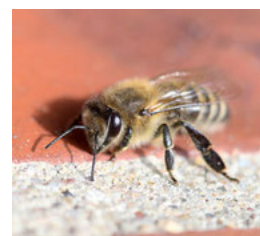
**JOURNAL-CLUB**



- 24 Journal Club kompakt
- 25 Schöne Biologie:  
Hypothese Nummer fünf
- 26 **Honigbienen in Düssel-  
dorf: Zum Männchen  
gespleißt**
- 28 Transposonabwehr in  
Mainz und Wien: Auf der  
Suche nach dem  
verlorenen Enzym
- 30 Mutierende Haie in  
Würzburg: Stabil über  
Jahrtausende
- 32 Stichwort des Monats:  
Antagonistische  
Pleiotropie



Naturwissenschaftler können ihre Karrierechancen mit betriebswirtschaftlichem Know-how steigern. Biotech-Unternehmen sollten dafür gezielt Synergien zwischen kaufmännischen Fähigkeiten und naturwissenschaftlichem Wissen schaffen. Ab Seite 56.



Düsseldorfer Evolutionsgenetiker klären den Mechanismus auf, wie haploide und diploide Männchen sowie diploide Weibchen unter den Honigbienen entstehen – durch einen posttranslationalen Schalter und alternatives Spleißen. Ab Seite 26.

# „ Unser Titelthema: Binarität des Geschlechts – eine Illusion

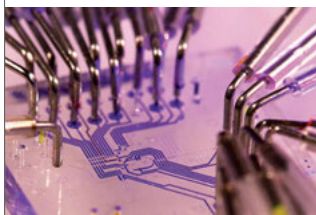
Männlich, weiblich, divers oder anders – die Gesellschaft tut sich schwer in der Geschlechterdiskussion. Dabei gehört Geschlecht überhaupt nicht in Kategorien gepresst, wenn man die biologische Geschlechtsentwicklung als Gesamtprozess zugrunde legt. Von Diethard Tautz, Plön  
Ab Seite 16.

## WIRTSCHAFT



- 34 Roboter im Labor: Flexibilität trifft auf Präzision
- 38 Start-up-Porträt BioMagnetix, Bayreuth: Maßgeschneiderte Mini-Magnete
- 40 Produktübersicht: Geräte und Zubehör für die digitale PCR
- 45 Neue Produkte

## METHODEN



- 46 Methoden-Special: Biomikrofluidik Winzige Kanäle mit riesigen Möglichkeiten
- 50 Neulich an der Bench: In 562 Schritten zum supraauflösenden Mikroskop
- 52 Tipps und Tricks: PCR-Recycling

## BUCH ET AL.



- 54 „MENSCH! Eine Zeitreise durch unsere Evolution“ von Susan Schädlich, Bea Davies und Michael Stang
- 55 „Die Wahrheit über unsere Drogen“ von #DerApotheker und Dr. Carsten Schleh

## SONSTIGES



- 19 Preisrätsel: Die Hirnzurechtrückerin
- 25 Impressum
- 67 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

## SERVICE

- 60 Kongresse
- 62 Fortbildungen
- 64 Stellenmarkt



Haben Sie im nächsten halben Jahr nichts Besonderes vor? Dann bauen Sie sich doch ihr eigenes Einzelmolekül-Lokalisations-Mikroskop. Günstiger als Kaufen wird es mit Sicherheit...  
Ab Seite 50.

[www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)



@Lab\_Journal



laborjournal@  
mstdn.science



@laborjournal.  
bsky.social



www.facebook.de/  
laborjournal

# Filtrationstechnik zur Partikeltrennung.



Untrennbar bei Carl ROTH:  
**Service** und **Qualität.**



**Vakuumtechnik  
und Filtration**

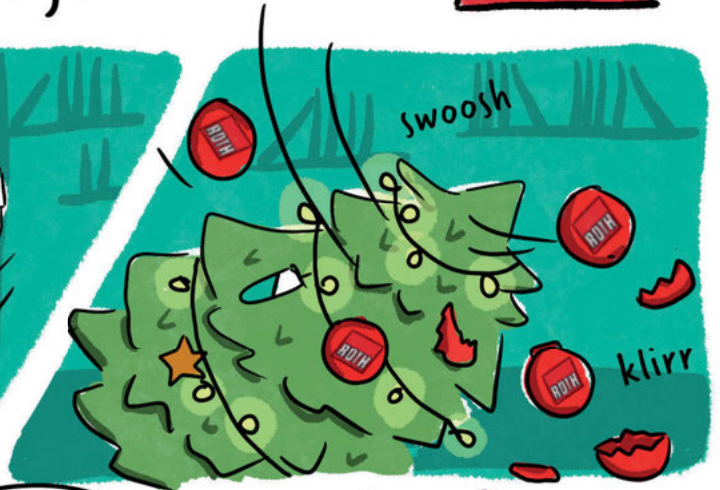
*by Carl ROTH*



Entdecken Sie hier unsere Produkte

Laborbedarf,  
Life Science und  
Chemikalien.  
[www.carlroth.com](http://www.carlroth.com)





Oh nein,  
die schönen  
Christbaum-  
Kugeln!



Ein  
ganz besonderes  
Geschenk für  
dich!



Das  
mache ich  
gleich auf!



Glaskugeln,  
Silbernitrat  
und Glukose?



Die  
Christbaum-  
Kugeln fürs  
nächste Jahr  
machst du!

haha

Carl ROTH wünscht  
funkelnde Weihnachten und  
ein strahlendes neues Jahr.

# Frohe Weihnachten!

Weihnachtsgrüße mit pathologischem Hintergrund mögen seltsam erscheinen. Aber sei's drum: Diesen „Zyto-Weihnachtsbaum“ erhielt Madeline Ramirez am Pathologischen Labor Castellanos Delgado in Santiago de los Caballeros, Dominikanische Republik. Quelle war ein ganz normaler Pap-Abstrich eines Gebärmutterhalses.



## Forscher Ernst

von Rafael Florés





# Fokussiert

## Wissenschaftsbetrug

### Fake-Paper-Detektor

Die Spreu an Fake-Papern vom Weizen seriöser Publikationen trennen zu können, würde der Glaubwürdigkeitskrise in den Wissenschaften guttun. Doch die Grauzone zwischen beiden ist breit. Sie reicht von Manuskripten mit gefälschten Daten über solche mit schlechten Daten oder mit Daten von geringem Interesse bis hin zu Manuskripten, die den Wissenshorizont erweitern. Das Gleiche gilt für ihre Herausgeber: Sie können trotz Peer Review auf gefälschte Daten und Abbildungen hereinfliegen, sie können nur auf Artikelgebühren aus sein und ein Peer Review nur vortäuschen, sie können ganz neu am Markt sein und ein auf Quantität ausgerichtetes Geschäftsmodell verfolgen oder sie können Qualität zu ihrem Markenzeichen machen.

Das offensichtliche Problem bei der Aufdeckung von Betrug: Eine allgemeingültige Definition, was Fake- und Junk-Paper von seriösen Publikationen unterscheidet, existiert nicht. Surrogatparameter müssen aushelfen. Eine einfache Methode, um zumindest einen Teil gefälschter Artikel systematisch zu erkennen, stellte die Arbeitsgruppe um Roland Seifert vom Institut für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover im September 2023 vor (*NSAP*. doi.org/k4xf).

Sie verfolgten die Spur von knapp 2.000 Manuskripten, die zuvor von der Springer-Zeitschrift *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (NSAP)*, deren Editor-in-Chief Seifert ist, abgelehnt oder zurückgezogen worden waren. Nicht weniger als 952 dieser Manuskripte durchliefen den Peer-Review-Prozess im Nachhinein erfolgreich bei anderen Journalen. Dagegen ist natürlich nichts einzuwenden, schließlich ist es die Idee des Peer Reviews, Ungenauigkeiten und Fehler zu beseitigen und die Manuskriptqualität zu verbessern. Erstaunlicherweise erschienen jedoch zehn der von *NSAP* abgelehnten Manuskripte mit größtenteils identischen Abbildungen, Texten und Titeln – aber unter anderen Autorennamen und oft verfasst an anderen Institutionen und in anderen Ländern. Wie können

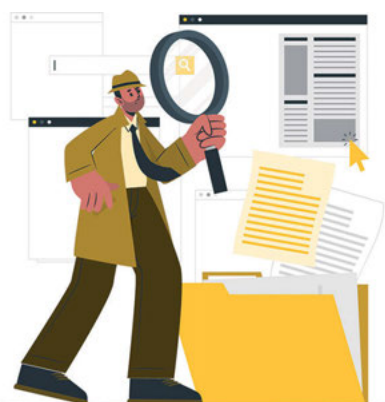
verschiedene Personen die gleichen Manuskripte verfassen? Offensichtlich nutzen die Betreiber von Paper Mills die Tatsache aus, dass Herausgeber keine Kenntnis von den Einreichungen bei anderen Zeitschriften haben.

Die zehn Fake-Paper erschienen dabei nicht bei Raubverlagen, sondern bei respektablen Verlagshäusern wie Springer-Nature, Hindawi und Wiley. Sicher ist es in deren Interesse, betrügerische Manuskripte aus ihrer Reputationschronik zu verbannen? Doch nur zwei Zeitschriften reagierten auf die Kontakt-

versuche seitens der Hannoveraner Pharmakologen. Eine Zeitschrift erklärte, sie habe den Fall untersucht, aber keinerlei Beteiligung einer Paper Mill feststellen können. Beim anderen Journal passierte trotz Versprechen des verlagseigenen Teams für Forschungsintegrität nichts. Auch die kontaktierten Autoren der zehn Veröffentlichungen reagierten erwartungsgemäß nicht. Ihre Fabrikate wurden laut Web of Science bisher 88-mal zitiert.

Trotz dieses Misserfolgs könnte Seiferts Vorgehen als Blaupause dienen. Wären die Datenbanken aller Zeitschriften frei zugänglich, könnten Neueinreichungen leicht mit dem bisherigen Bestand an Manuskript-Submissionen abgeglichen und verdächtige Änderungen automatisiert entlarvt werden. Allerdings gibt es weder solche gemeinsamen Datenbanken, noch arbeiten Zeitschriften, geschweige denn ihre Verlage, derart zusammen. Auch wäre es sicher kein Allheilmittel. Werden Titel und Abstract zwischen Einreichungen stark verändert, hilft auch ein Abgleich von Metadaten nicht weiter.

Einfache Indikatoren, um Fake-Paper zu entlarven, existieren derzeit also immer noch nicht. Auch die Verwendung von nicht-institutionellen E-Mail-Adressen oder eine Affiliation mit Krankenhäusern in Asien – wie Mitte 2023 selbst von renommierten Fachzeitschriften kolportiert (*Science*. doi.org/k42c) – greift definitiv zu kurz (*NASP*. doi.org/k58k).



Illustr: Freepik

Henrik Müller

## Inkubiert

*Da hat jemand einfach mal eins und zwei zusammengezählt – und heraus kam eine gute Idee.*

*Nummer eins: Die Zahl der unbegutachteten Vorab-Veröffentlichungen von Forschungsergebnissen auf Preprint-Servern hat zuletzt rasant zugenommen.*

*Nummer zwei: Seit vielen Jahrzehnten pflegen die meisten akademischen Institutionen den guten, alten „Journal Club“, in dem bereits begutachtete und publizierte Studienergebnisse kritisch besprochen werden.*

*Warum nicht beides kombinieren und damit zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen? – so dachten offenbar vor drei Jahren eine Handvoll Jungforschende. Warum nicht naheliegende Synergien erzeugen, indem man den „Journal Club“ in einen „Preprint Club“ umwandelt?*

*Gesagt, getan! Seitdem besprechen Dutzende Jungforschende regelmäßig auf preprintclub.com vor allem immunologische Studien, die bis dahin ausschließlich auf den Preprint-Servern bioRxiv und medRxiv erschienen waren. Die Bewertungen ihrer „Preprint Clubs“ fassen sie schriftlich zusammen und posten sie öffentlich unter jeden besprochenen Preprint – durchaus mit dem Ziel, den jeweiligen Autorinnen und Autoren dabei zu helfen, ihre Preprints vor der Einreichung bei einem „echten“ Journal noch zu verbessern. Und tatsächlich empfanden laut Umfrage die meisten Autorinnen und Autoren der diskutierten Preprints die „Club-Bewertungen“ als kompetent, fair und hilfreich.*

*Doch nicht nur sie profitieren. Die meisten Teilnehmenden berichteten, dass sie im Preprint Club viel Vertrauen in ihre eigenen Begutachtungsfähigkeiten erworben haben. Hinsichtlich dieses Punkts schrieben wir mal an anderer Stelle über den „guten, alten Journal Club“:*

*„Völlig klar: Gute Artikel von schlechten unterscheiden zu können, gehört zu den wichtigsten Schlüsselqualitäten des fortgeschrittenen Wissenschaftlers. Gesunder Wissenschaftsverständnis alleine liefert einem diese Qualität jedoch nur bedingt – man muss sie vielmehr trainieren. Und wie? Zum einen natürlich, indem man Paper wirklich liest. Zum anderen, indem man sie diskutiert. Und wo geht das besser als im guten, alten Journal Club?“*

*Vielleicht in Preprint Clubs? Die ersten Erfahrungen mit diesem Konzept lassen es durchaus vermuten.*

Ralf Neumann

## Preise kompakt

Eines fiel auf bei den Preisverkündungen der letzten Wochen: Unter den Geehrten waren erfreulich viele Forscherinnen. Fassen wir die Preisträgerinnen zusammen:

» Den **Eppendorf & Science Prize for Neurobiology 2023** erhielt **Marissa Scavuzzo**, Postdoktorandin an der Case Western Reserve University School of Medicine in Cleveland, USA. Dort kartografiert sie mit Organoiden von Maus und Mensch die Vielfalt der Gliazellen in den Verdauungsorganen, um die Funktionen dieser Nervenzellen im Magen-Darm-Trakt besser zu verstehen und deren Reaktionen auf Veränderungen in Umwelt, Erbgut oder Ernährung nachvollziehen zu können. Der Preis ist mit 25.000 US-Dollar dotiert.

» Der mit 10.000 Euro dotierte **Kind-Phillip-Preis 2023** der gleichnamigen Stiftung ging an **Verena Körber** vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Sie hatte aufgeklärt, dass Neuroblastome, seltene Tumoren bei Babys und Kleinkindern, durchweg im ersten Drittel der Schwangerschaft entstehen. Bereits zu diesem Zeitpunkt entscheidet sich, ob sie sich später spontan zurückbilden oder aggressiv voranschreiten. Mit ihren Kollegen entschlüsselte sie dafür das Tumorgenom von 186 Neuroblastomen unterschiedlicher Stadien.

» Ebenfalls 10.000 Euro erhielt die Medizinerin **Lina Welz** mit dem **Forschungspreis der Walter Schulz Stiftung**. Als Clinician Scientist arbeitet sie im Exzellenzcluster „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel. Geehrt wird sie für ihre Erkenntnisse über einen neuartigen Mechanismus, der die DNA-Reparatur bei Menschen mit chronischen Darmentzündungen stört und so zu Darmkrebs führen kann.

» **Marie-T. Hopp**, Juniorprofessorin am Institut für Integrierte Naturwissenschaften der Universität Koblenz, wurde mit dem **Günter Landbeck Excellence Award** in der Kategorie „Experimentelle Arbeiten“ geehrt. Dieser beinhaltet 25.000 Euro Projektmittel, mit denen sie die Interaktion des Häm-Moleküls der Erythrozyten mit dem Gerinnungsfaktor VIII weiter aufklären will. Letzterer fehlt oder ist defekt bei der Bluterkrankheit Hämophilie A. -RN-

## Frisch gefördert

» Die **Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)** hat **siebzehn neue Sonderforschungsbereiche (SFB)** an Hochschulen bewilligt. Ab dem 1. April 2024 werden diese zunächst für drei Jahre und neun Monate mit insgesamt rund 210 Millionen Euro gefördert.

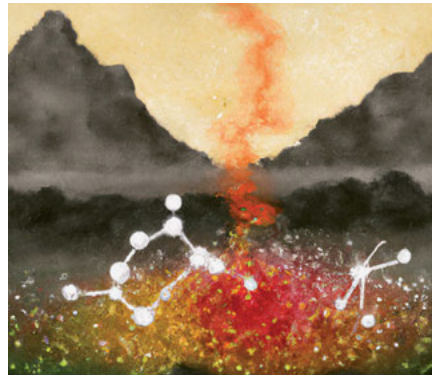
Vier der neuen Verbände sind SFB/Transregio (TRR), die sich auf zwei und mehr antragstellende Hochschulen verteilen. Gleich drei dieser TRRs werden sich Themen aus den Life Sciences widmen – und zwar konkret:

» **„DIONE Entzündungsbedingte Knochen Degeneration“** an der Universität Erlangen-Nürnberg mit Sprecherin Aline Bozec, zusammen mit der Technischen Universität Dresden;

» **„Hemmende Neurone: ihre Rolle in der Gestaltung des kortikalen Codes“** an der Universität Freiburg mit Sprecherin Marlene Bartos, zusammen mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität Berlin;

» **„Molekulare Evolution in präbiotischen Umgebungen“** an der Universität München mit Sprecher Dieter Braun, zusammen mit der Technischen Universität München.

Illustration via Dall-E2



Bei den neuen SFBs mit dabei: Präbiotische Evolution

Von den übrigen dreizehn SFBs entfallen die folgenden zwei auf die Life Sciences:

» **„Neue immunmodulierende und anti-(lymph)angiogene Therapien für altersassoziierte, zur Erblindung führende Augenkrankungen“** an der Universität Köln mit Sprecher Claus Cursiefen;

» **„Phänotypische Plastizität bei Pflanzen – Mechanismen, Beschränkungen und Evolution“** an der Universität Potsdam mit Sprecher Michael Lenhard.

Und zumindest teilweise mit im Boot sind die Life Sciences beim SFB **„Sexdiversity – Determinanten, Bedeutungen und Implikationen der Geschlechtervielfalt in soziokulturellen, medizinischen und biologischen Kontexten“**, der an der Universität Lübeck mit Sprecher Olaf Hiort laufen wird.

Ab April 2024 fördert die DFG damit insgesamt 278 SFBs. Die maximale Förderdauer für SFBs beträgt zwölf Jahre.

» Nahezu zeitgleich beschloss die **Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)** die Einrichtung von **zwölf neuen Graduiertenkollegs (GRK)**. Ab Frühjahr 2024 werden sie als spezielle Programme für Promovierende zunächst fünf Jahre lang mit insgesamt rund 93 Millionen Euro gefördert. Zu den Life Sciences im engeren Sinne gehören lediglich zwei der „Neulinge“:

» **„Distinkte zelluläre Interfaces im reperfundierten akuten Myokardinfarkt“** an der Universität Duisburg-Essen mit Sprecher Tienush Rassaf; und

» **„Systemische und lokale Reaktionen bei Unverträglichkeit gegenüber Biomaterialien für Gelenk- und Hautläsionen“** an der Universität Rostock mit Sprecher Rainer Bader, zusammen mit der Universität Greifswald.

Graduiertenkollegs fördert die DFG maximal über neun Jahre. Insgesamt finanziert sie in dem Programm ab dem Frühjahr 219 Einzelkollegs.

» Die **Deutsche Krebshilfe (DKH)** steuert bis 2028 ganze 11,8 Millionen Euro zum Aufbau und Betrieb eines **nationalen Zentrums für Arzneimittelforschung in der Onkologie** bei, in dem deutschlandweit entsprechende Arbeitsgruppen vernetzt werden sollen.

Die Initiative firmiert unter dem Kürzel **„TACTIC“**, was für „Targeting Transcription Addiction in Cancer“ steht. Als deutschen Arbeitstitel geben die Initiatoren **„Onkogene Transkription als Zielstruktur für neue Krebstherapien“** an. Wissenschaftliche Leitlinie der „TACTICer“ soll folglich sein, genetische Transkriptionsfaktoren und -prozesse zu identifizieren, die an der Entwicklung von Krebserkrankungen beteiligt sind – um sie anschließend mit neuen Wirkstoffen derart zu regulieren, dass damit eine präzise Intervention gegen die jeweilige Tumorart resultiert.

Wer genau dabei sein wird, das umreißt Hans Christian Reinhardt, Direktor der Abteilung für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen und einer der TACTIC-Koordinatoren, in einem Statement folgendermaßen: „In einem Netzwerk von etablierten Gruppen aus der chemischen Biologie, der Wirkstoffforschung sowie von Onkologen der Universitäten Frankfurt, Dortmund, Tübingen, Würzburg, der TU München, des MPI und des Leibniz-Instituts Dortmund können wir damit ein nationales Zentrum für Wirkstoffforschung in der Onkologie schaffen.“ -RN-

# Kennen Sie schon unsere **Dossiers?**

[www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php](http://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](http://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.



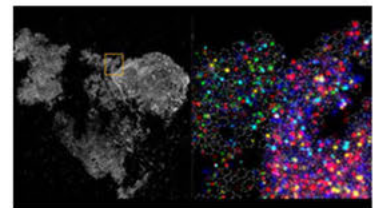
### Unsere Corona-Gespräche

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



### Cell Imaging

Inzwischen können wir Strukturen erkennen, die nur wenige Nanometer auseinander liegen. Das geht mit einem stetig wachsenden Arsenal immer raffinierterer ... [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](#)



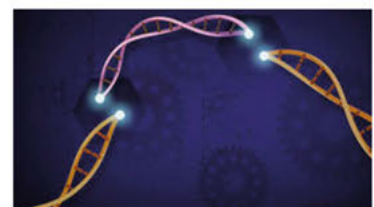
### Tierversuche

Von Regularien erstickt und Tierversuchsgegnern bedrängt, erklärt die Forschung geguldig, 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](#)



### Genom- und RNA-Editing

Basen Editoren sind die neueste Evolution des CRISPR-Cas basierten Genom- und RNA-Editings. Im Gegensatz zu klassischen CRISPR-Systemen ... [mehr](#)



### Mikrobiom



### 3D-Zellkultur und Organoide



### Grüne Gentechnik

# Taxol aus Pilzen – pharmazeutische Goldmine oder wissenschaftliche Ente?

VON KLAUS FERDINAND GÄRDITZ, BONN, UND HJÖRDIS CZESNICK, BERLIN

*Seit dreißig Jahren verkünden Studien, dass der Anti-Krebs-Wirkstoff Taxol auch von Pilzen synthetisiert wird. Doch die Zweifel daran nehmen zu. Wurde wegen der Hoffnung auf lukrative biotechnologische Anwendungen die Selbstkontrolle guter Wissenschaft sträflich vernachlässigt? Und bog man deswegen am Ende allzu unkritisch in eine wissenschaftliche Sackgasse ab?*

Bis heute gehört Paclitaxel (Taxol) zu den wichtigsten Arzneimitteln der Krebstherapie. Hinter dem Wirkstoff steht einerseits eine der großen Erfolgsgeschichten pharmazeutischer Naturstoffforschung. Andererseits sprechen aber auch etliche Indizien dafür, dass der Fall zugleich ein Beispiel ist, wie sich Wissenschaft durch eine Melange aus wiederholter Nachlässigkeit, mangelnder (Selbst-)Kritik, disziplinärem Tunnelblick, einem Schielen auf kommerzielle Anwendungen sowie latenter Ergebnisorientierung in die Irre führen lässt. So wurden wohl insbesondere in der vagen Hoffnung, Taxol biotechnologisch aus Pilzen gewinnen zu können, immer wieder die Anforderungen guter wissenschaftlicher Praxis verfehlt.

Anfang der 1970er-Jahre konnte Taxol in der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) identifiziert und seine sterisch komplexe Struktur aufgeklärt werden (*J. Am. Chem. Soc.* 93: 2325-7). Taxol bindet an Tubulin und stört die Ausbildung des Spindel-Apparats, ist also ein Mitose-Hemmer, weshalb es als wirksames Pharmakon gegen das Tumorzellwachstum bei verschiedenen Krebserkrankungen (insbesondere Ovarial- und Mammakarzinom) eingesetzt wird. 1992 erfolgte in den USA erstmals die Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA). Von Anfang an war klar, dass die Ausbeute aus der Rinde der Pazifischen Eibe zu gering war, um den weltweiten Bedarf an Taxol zu decken. Man hätte in wenigen Jahren die Baumart, die extrem langsam wächst, bestandsgefährdend dezimiert. Anlässlich der Zulassung von Taxol wurde der Baum durch den US-amerikanischen „Pacific Yew Act“ 1992 strikten Regeln nachhaltiger Bewirtschaftung unterstellt.

Eine Totalsynthese von Taxol ist aufgrund der sterischen Komplexität (mit elf chiralen Zentren) extrem schwierig. Sie gelang zwar seit 1994 mehrfach auf unterschiedlichen Synthesewegen (etwa *Nature* 367: 630-4 oder *Synlett* 10: 1477-89), eine Herstellung im Labor in einem industriellen Maßstab ist aber nicht möglich. Heute wird Taxol vor allem aus den Nadeln der Europäischen Eibe (*Taxus baccata*) durch Extraktion und halbsynthetische

Weiterverarbeitung der Vorstufen Baccatin III bzw. 10-Deacetylaccatin III oder aus Zellkulturen gewonnen, die mit meristematischen Zellen des Kambiums der Eibe angelegt werden (*Biotechnol. & Bioprocess. Eng.*, 27: 706). Eine angemessene Bedarfsdeckung, die der Nachfrage nach dem erwiesenen wirksamen Krebsmedikament folgt, bereitet somit keine grundsätzlichen Probleme mehr.

## Kann das plausibel sein?

Vor dreißig Jahren, als die mengenmäßige Erzeugung von Taxol noch eine große Herausforderung war, begann jedoch ein pharmazeutischer Goldrausch, dem mitunter die Mechanismen kritischer Selbstkontrolle guter Wissenschaft nicht standgehalten haben. 1993 behauptete ein Forscherteam, in der Rinde der Pazifischen Eibe auch endophytische Pilze

(getauft *Taxomyces andreanae*) entdeckt zu haben, die selbst Taxol produzieren (*Science* 260: 214-6). Vorsichtshalber hatte man gleich ein Patent angemeldet. *Science* titelte: „Surprise! A Fungus Factory For Taxol?“ (*Science* 260:154). Der Nachweis erfolgte jedoch eher indirekt über Immunoassay und Massenspektroskopie, nicht etwa mittels NMR-Spektrum an präparativ isoliertem Material. Infolge der Veröffentlichung erschienen über die Jahre geschätzt mehr als 150 Aufsätze, in denen nicht nur die mutmaßliche Entdeckung unkritisch übernommen wurde, sondern ständig neue Organismen auftauchten, die angeblich Taxol produzieren, unter anderem ganz unterschiedliche Pilze und selbst verschiedene Prokaryoten.

Erste Zweifel an der Plausibilität der Pilz-Taxol-Hypothese kamen auf, als Uwe Heinig, Susanne Scholz und Stefan Jennewein vom

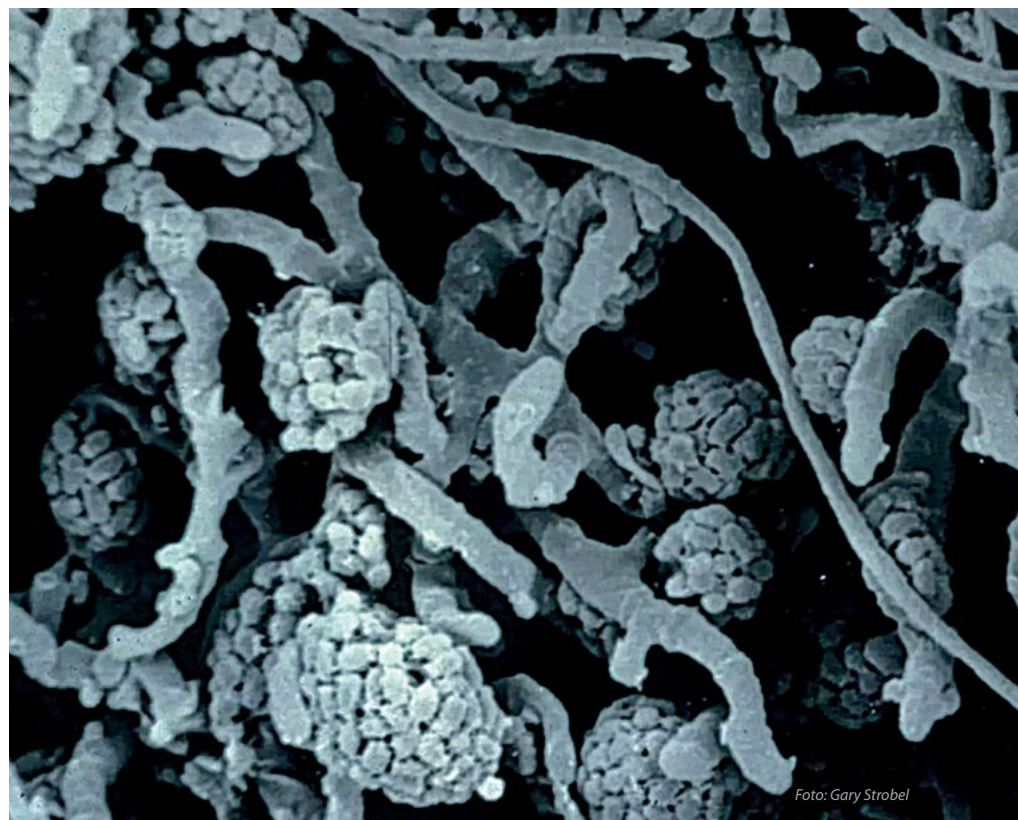


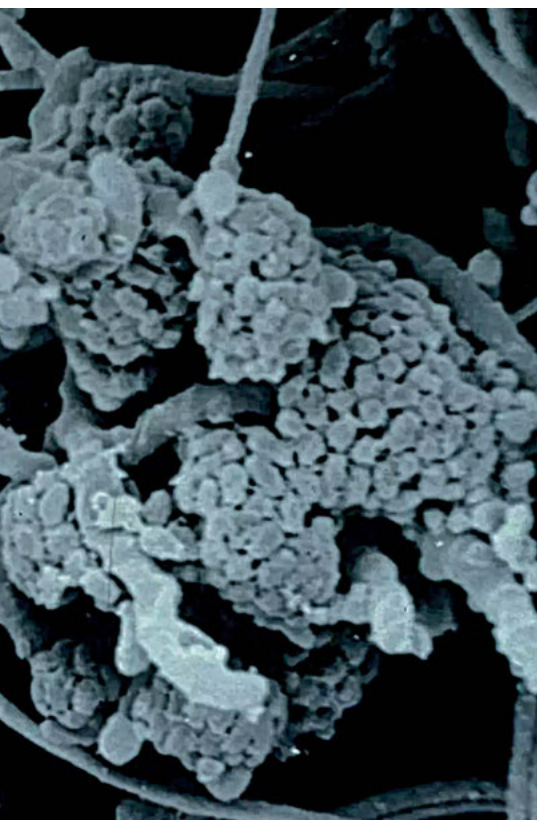
Foto: Gary Strobel

Aachener Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie im Jahr 2013 aufwendig durch DNA-Sequenzierung nachwies, dass die fraglichen Pilze gar nicht die genetische Ausstattung haben, die Schlüsselenzyme der Taxol-Biosynthese zu bilden (*Fungal Divers.* 60: 161-70). Die beständige Flutwelle an Veröffentlichungen wurde hierdurch jedoch nicht gebrochen. Gesunder Skeptizismus und veröffentlichte Bemühungen um eine Reproduktion der ursprünglichen Forschungsergebnisse? Fehlzanzeige. Teils wurde die Publikation von Heinig *et al.* übergegangen, teils zwar pflichtschuldig zitiert, aber dennoch in der Sache ignoriert.

## Steile Hypothesen

Auf die sich aufdrängende Frage, wie ein sterisch komplexes Produkt des pflanzlichen Sekundärstoffwechsels, an dessen Genese aus dem Terpen Geranylgeranylpyrophosphat wohl mindestens 19 Enzyme beteiligt sind (vollständig aufgeklärt ist der Syntheseweg noch nicht), „zufällig“ in extrem entfernten Taxa aus dem Reich der Pilze auftauchen kann, wurden nie befriedigende Antworten gefunden. Wurden sie überhaupt ernsthaft gesucht? Die bis heute in der Literatur

*Taxomyces andreanae*, endophytischer Pilz in der inneren Rinde der Eibe. Synthetisiert er tatsächlich Taxol?



vertretene Hypothese, es könne ein horizontaler Gentransfer stattgefunden haben, ist extrem unwahrscheinlich, zumal die enzymcodierenden Gene in *T. brevifolia* und *T. baccata* nicht geclustert vorliegen. Die sehr energieaufwendige Synthese eines sterisch anspruchsvollen Naturstoffes ist überdies nur dann evolutionsbiologisch plausibel, wenn Organismen daraus einen Vorteil ziehen. Für die Eiben könnte dies naheliegender die Abwehr von Herbivoren oder Schädlingen (etwa von parasitischen Pilzen) sein. Aber welchen ökologischen Vorteil sollten endophytische Pilze von der aufwendigen Taxol-Biosynthese haben? Taxol wirkt als Mitose-Inhibitor auf die eukaryotischen Zellen von Pilzen selbst als hoch potentes Zellgift. Eiben scheinen Taxol, das auch für sie cytotoxisch wirkt, in „hydrophobic bodies“ zu lagern (*Phytochemistry* 175: 112369). Hätten die Pilze unbekannte Mechanismen der Entgiftung, indem sie Taxol etwa chemisch deaktivieren oder ausschleusen, warum sollten sie den Wirkstoff dann erst aufwendig selbst synthetisieren? Möglicherweise befinden sich die endophytischen Pilze in der Eibe – abhängig von ihrem eigenen Lebenszyklus, und dem Stadium des sie umgebenden Pflanzengewebes – ohnehin in einem taxolhaltigen Milieu, was bislang nicht geklärt ist. Dann könnten sie sich aber gleichfalls die eigene Synthese sparen. Auch evolutionsbiologische Konvergenz, die äquivalent zur unabhängigen Entstehung von Gibberellinen in Pflanzen und Pilzen gelegentlich diskutiert wurde, ist angesichts des extrem anspruchsvollen Syntheseweges höchst unwahrscheinlich. Der einseitige Fokus auf medizinisches Anwendungswissen hat den Blick auf solche biologischen Grundsatzfragen offenbar verstellt.

Der Goldrausch führte bisweilen zu steilen Hypothesen: Etwa behauptete ein Forschungsteam, dass man in einer Nährlösung genmanipulierte *Escherichia coli* und *Saccharomyces cerevisiae* zusammenbringen könne, die über jeweils unvollkommene Synthesewege verfügten und dann komplementär einen unmittelbaren Vorläufer von Paclitaxel erzeugen könnten (*Nat. Biotechnol.* 33: 377-83). „Surprisingly, despite the promising initial results of their publications, no other research on the topic has been published“ (*Plants* 10: 569). Wirklich überraschend?

Zwar hatten die Nachweismethoden, die 1993 zur Verfügung standen, noch nicht die Präzision und Empfindlichkeit des heutigen Werkzeugkastens der Molekularbiologie und Biochemie. Inzwischen sollte man es aber besser wissen – spätestens seit im Jahr 2022 eine akribische Studie des Forschungsteams um Marc Stadler aus dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (in Zusammenarbeit mit Experten der Czech Academy of Sciences im

Rahmen des EU-Projekts Mycobiomics) veröffentlicht wurde. Stadler ist einer der international profiliertesten Mykologen, der Jahrzehnte zu Naturstoffen aus Pilzen geforscht hat, elf Jahre davon in der Pharma-Forschung von Bayer. Die taxonomische Untersuchung ergab, dass der fragliche Pilz ein holzerstörender Basidiomycet ist, was die These der Taxol-Produktion in anderen Pilzen aus der Abteilung der Ascomycota evolutionsbiologisch noch weniger plausibel erscheinen lässt (*IMA Fungus* 13: 17). Die Taxadien-Synthese für den entscheidenden ersten Syntheseschritt auf dem Weg zu Taxol konnte erneut gerade nicht nachgewiesen werden. Die Studie hielt im Ergebnis die Verunreinigung durch die Primärgewinnung der Proben aus der Rinde bzw. Rückstände in den Pilzen für die wahrscheinlichste Erklärung. Und man sparte nicht mit erfrischend deutlicher Kritik an der Qualität der zahlreichen fragwürdigen Veröffentlichungen der Dekaden zuvor. Wissenschaftsethos und konstruktive Skepsis wie im Team um Stadler und ein Wille, auch (vermeintliche) Negativeergebnisse zu publizieren, sind leider – ganz allgemein und sehr zum Schaden der Wissenschaft – viel zu selten.

## Nie reproduziert

Tatsächlich fällt an der Publikationsbreite zu Taxol ein ungesundes Verhältnis zwischen sehr vielen Reviewbeiträgen und wenigen Originalarbeiten auf. Taxol soll zwar inzwischen in zahllosen Pflanzen-, Pilz- und Bakterien-Spezies nachgewiesen worden sein (*J. Antibiot.* 63: 460-7). Durchweg geht es aber um einmalige Veröffentlichungen, deren Ergebnisse nie reproduziert wurden. Angesichts des potenziellen Nutzens positiver Ergebnisse verwundert dies. Keiner Gruppe ist es gelungen, in Pilzen sowohl die notwendigen DNA-Sequenzen, die die Enzyme der Biosynthese codieren, als auch das Produkt Taxol gleichzeitig verlässlich nachzuweisen. Auffällig ist auch die hohe Zahl an Veröffentlichungen in Journalen der hinteren Reihe (etwa in der Hindawi-Gewichtsklasse). Zahlreiche Veröffentlichungen lassen Begründungslücken erkennen oder schöpfen (vielleicht auch aus Kostengründen) die Möglichkeiten nicht aus, die jedenfalls die Methoden der Molekularbiologie bieten würden. Der Blick scheint fokussiert auf die potenzielle Wertbarkeit und den „financial revenue“, die auffällig oft in den abschließenden Diskussionen (bisweilen beinahe penetrant) angepriesen werden.

Wie erklärt sich das? Wir haben mit Marc Stadler gesprochen. Als einer der wenigen ausgewiesenen Experten wurde er unvermeidbar oft von Journalen um Gutachten im Peer Review gebeten. Er berichtet, dass ihm

zudem als Editor nach dem Peer Review manche Artikel bis zu fünfmal über den Schreibtisch gewandert sind und von ihm aufgrund gravierender Mängel (namentlich bei Taxonomie und Detektionsmethoden) immer wieder abgelehnt wurden. Seiner Empfehlung, die Beiträge erneut einzureichen, wenn ein NMR-Spektrum zum Nachweis des Taxols vorliegt, sei nicht gefolgt worden. Texte wur-

Genau dreißig Jahre nach der vermeintlichen Entdeckung der Taxol erzeugenden Pilze und einer Flut an Veröffentlichungen vor allem in den Goldrauschjahren hat immer noch niemand mit hinreichender Verlässlichkeit Taxol aus einer Pilz- oder Bakterienkultur gewonnen. Es kam in den allermeisten Fällen vermeintlich spektakulärer Entdeckungen auch zu keinen Folgepublikationen.

secondary metabolite biosynthesis) causes us to question whether the reviewers and editors of the respective journals have had the necessary level of expertise to rigorously assess the submissions“, konstatieren Stadler *et al.* (*IMA Fungus* 13: 17).

## Fragwürdiger Diskurs

Zuletzt ist in diesem Jahr ein Review-Beitrag aus dem Forschungsumfeld des Kieler Biologen Frank Kempken erschienen, der die einzelnen Schritte eines möglichen Biosyntheseweges entwirft, indem bisherige Befunde aus der Literatur zusammengeführt werden (*Appl. Microbiol. Biotech.* 107: 6151-62). Der kritische Beitrag des Stadler-Teams wurde beiläufig in einer Tabelle zu erfolgten Sequenzierungen zitiert, allerdings noch nicht der dortige – bislang unwidersprochene – Negativbefund gewürdigt. Frank Kempken berichtete uns jedoch, dass auch ihm Unstimmigkeiten aufgefallen waren. Beispielsweise seien in manchen Beiträgen Homologien der Gensequenzen zwischen Pflanze und Pilz mit einem Grad der Übereinstimmung behauptet worden, die aus der Sicht der Genetik – also seines Faches – sehr unwahrscheinlich erschienen. Über eine (noch nicht ganz abgeschlossene) Genom-Sequenzierung seien in seinem Labor zwar einzelne Gensequenzen in Pilzgenomen (von *Lasiodiplodia theobromae* und *Pestalotiopsis microspora*) gefunden worden, deren abgeleitete Aminosäure-Sequenzen etwa 30 bis 60 Prozent mit denen pflanzlicher Taxol-Enzyme übereinstimmten. Im Übrigen ließen sich aber entsprechende Synthesegene nicht nachweisen. Eine evolutionsbiologische Konvergenz sei zwar nicht von vornherein auszuschließen. Dass diese aber nicht gerade wahrscheinlich sei, räumte er auf unsere Nachfrage ein. Die Richtigkeit der Befunde anderer Veröffentlichungen, so Kempken, habe man zunächst einmal vorausgesetzt. Viel spräche aber auch aus seiner Sicht dafür, dass es sich bei den Positivbefunden um (nie auszuschließende) PCR-Artefakte handle. Taxol habe man auch in den oben genannten Pilzarten nachgewiesen, aber mit der Unsicherheit einer qualitativen Analyse. Die experimentellen Ergebnisse und kritische Schlussfolgerungen sollen alsbald veröffentlicht werden.

Taxol aus Pilzen also ein Hoax? Wir haben weder die Fachkompetenz noch das Ziel, die Richtigkeit von Forschungsergebnissen und -methoden zu bewerten. Uns geht es allein um die fragwürdige Art, mit der manche wissenschaftlichen Diskurse geführt werden. Im konkreten Fall wurden kritische Nachfragen anscheinend lange Zeit vermieden und fundierte Negativbefunde geflissentlich ignoriert, statt sich mit ihnen auseinanderzusetzen. Die



Taxol aus Pilzen – sogar manchem Top-Medium war das einen Aufmacher wert.

den stattdessen nach unten durchgereicht und erschienen letztlich (mitunter an obskuren Orten), gleich welche Qualität sie haben. Solche Studien werden dann im Dickicht der Reviewbeiträge solange gleichermaßen gebetsmühlenartig wie ungeprüft zitiert, bis es zu einer mentalen Kanonisierung kommt. Wenn es alle schreiben, muss es ja irgendwie stimmen. Wirklich? Die angesichts der Zahl der Veröffentlichungen zunächst nicht naheliegende Hypothese, dass es sich bei den vermeintlichen Nachweisen von Taxol lediglich um einen wilden Haufen an Artefakten handeln könnte (McElroy & Jennewein, in: „Biotechnology of Natural Products“), gewinnt so gesehen durchaus an Plausibilität. Stadler legt (wie schon Heinig *et al.*) dar, dass die jeweils gemessenen Mengen an Taxol in Proben, die nicht selbst unmittelbar Eiben entnommen wurden und daher mit pflanzlichen Taxol-Rückständen kontaminiert sein könnten, durchweg so verschwindend gering waren, dass ein verlässlicher Nachweis (auch mit empfindlichen Methoden) gar nicht möglich wäre. Die Untersuchungen seien daher – so Stadler – auch in der pharmazeutischen Industrie nie als aussichtsreicher Ansatz ernst genommen worden, in den man Forschungsgeld und -zeit investieren müsste, schon weil sich keine der Befunde reproduzieren ließen. Derartige Korrekturen werden aber leider nicht veröffentlicht.

Sollte es Anschlussforschung oder sogar Replikationsstudien gegeben haben, wurden diese zumindest nicht publiziert. Bis heute findet sich gleichwohl in fast jedem Lehrbuch zur Pharmazeutischen Biologie ein Hinweis auf Fungi, die ebenfalls Taxol produzierten, allerdings bislang angeblich nur in zu geringer Ausbeute. Der grundlegende Beitrag aus Stadlers Team war insoweit auch ein Interventionsversuch in einer längst havarierten Debatte. Viele junge Wissenschaftler seien – so Stadler – „in die Irre geführt“ worden. „Das sollte man langsam stoppen“. Und in der Tat wurde mit zahllosen Studien, die sich womöglich auf einem – spätestens nach Heinig *et al.* im Jahr 2013 – vermeidbaren Irrweg befanden, schon jetzt viel Geld und Zeit (das Lebenselixier aller Forschenden) verbrannt.

## Ignorierte Evidenz

Auch dem Team um Stadler war in der schonungslosen Flurbereinigung aufgefallen, dass ein kritischer Skeptizismus im Umgang mit den Materialbergen nicht zu den Stärken der Taxol-Story zählt. Immense Fortschritte der Genomforschung mit Blick auf den Sekundärstoffwechsel der Pilze (vgl. *Nat. Rev. Microbiol.* 17: 167-80) wurden geflissentlich ignoriert. „The fact that some of these papers were published rather recently (ignoring the evidence that has accumulated on the genetics of

„Nachweisapparate“ wurden zwar immer länger. Reviewbeiträge zitieren andere Reviewbeiträge, die einen vermeintlichen Stand der Forschung bereinigt zusammenstellen, aber letztlich ihrerseits nur Veröffentlichungen sammeln und sortieren, ohne dass jemand die mitunter lückenhaft begründeten oder überraschenden Ergebnisse der Originalarbeiten kritisch hinterfragt. Vorsichtige Vermutungen werden wie positive Nachweise zitiert. Die vorrangige epistemische Funktion des Zitats wäre es aber, die Genealogie eines Gedankens nachvollziehbar und kritisch überprüfbar zu machen. Möglicherweise hat ein ausgeprägter disziplinärer Tunnelblick Forschende auf Irrwege geschickt. Durchweg waren es Biochemikerinnen und Biochemiker, die sich um die Isolierung und den Nachweis von Taxol bemühten. Biologischer Sachverstand – namentlich aus Botanik, Mykologie, Evolutionsbiologie und Ökologie – wurde selten eingebunden und es wurden selten qualifizierte Kontrollüberlegungen biologischer Plausibilität angestellt. Wie dieser Fall belegt, erfordert auch extrem spezialisierte naturwissenschaftliche Forschung in

den Life Sciences ein gesundes Maß an Offenheit für Interdisziplinarität.

### Beispiel für Dysfunktionalität

Unspektakuläre Negativergebnisse, die den Goldrausch vielleicht nicht beendet, aber doch gebremst hätten, waren scheinbar für Journale nicht so attraktiv wie Positivbefunde. Wissenschaft ist deshalb verlässlich, weil sie einer permanenten Überprüfung standhalten muss. Wissenschaftliches Wissen erlangt seinen epistemischen Härtegrad dadurch, dass es in einem Evolutionsprozess stets vorläufig ist, potenziell falsifiziert werden kann und sich permanent dem Säurebad sorgfältiger Kritik aussetzen muss. Das schließt auch konstruktive Irrtümer und ihre Widerlegung ein. Mit Ernst Mach: „Der klar erkannte Irrtum ist als Korrektiv ebenso erkenntnisfördernd wie die positive Erkenntnis“ („Erkenntnis und Irrtum“, 3. Aufl. 1917).

Belastbare Evidenz dürfte gegenwärtig eher gegen die Synthese von Taxol durch Pilze sprechen (*Fungal Diversity* 121: 95-137). Ob es

überhaupt Spezies jenseits von Arten der Gattung *Taxus* gibt, die Taxol biosynthetisieren, muss seriöse, akribische und belastbare Forschung zeigen. Der Fall Fungi-Taxol ist unabhängig hiervon schon jetzt ein Beispiel für Dysfunktionalitäten eines Wissenschaftssystems, das Masse statt Klasse honoriert und in einem gehetzten Betriebstempo immer weitere Publikationsberge (und Patente) anhäuft, die die Funktion von Wissenschaft verfehlen – nämlich verlässliches Wissen über die Welt bereitzustellen. Das ist der Nährboden, auf dem saprophytisch schlechte Wissenschaft gedeiht und ein Milieu schafft, in dem irgendwann auch wissenschaftliches Fehlverhalten nicht mehr auffällt.

#### **Klaus Ferdinand Gärditz**

*ist Professor für Öffentliches Recht an der Universität Bonn.*

#### **Hjördis Czesnick**

*leitet die Geschäftsstelle des Ombudsmans für die Wissenschaft der Deutschen Forschungsgemeinschaft in Berlin.*



MESSE  
MÜNCHEN

# Was im Labor der Zukunft möglich wird.

Labortrends, Innovationen & Know-how

Die Laborwelt entwickelt sich rasant – und auf der analytica stehen Sie im Zentrum des Fortschritts. Die Weltleitmesse für Labortechnik, Analytik und Biotechnologie bietet auf 55.000 m<sup>2</sup> einen vollständigen Marktüberblick: Treffen Sie Marktführer und Experten, entdecken Sie Weltneuheiten und finden Sie die optimale Lösung für Ihren Bedarf.



analytica

we create lab

9.–12. April 2024

analytica.de

## BIOLOGISCHES GESCHLECHT

# Die Illusion der Binarität

VON DIETHARD TAUTZ, PLÖN

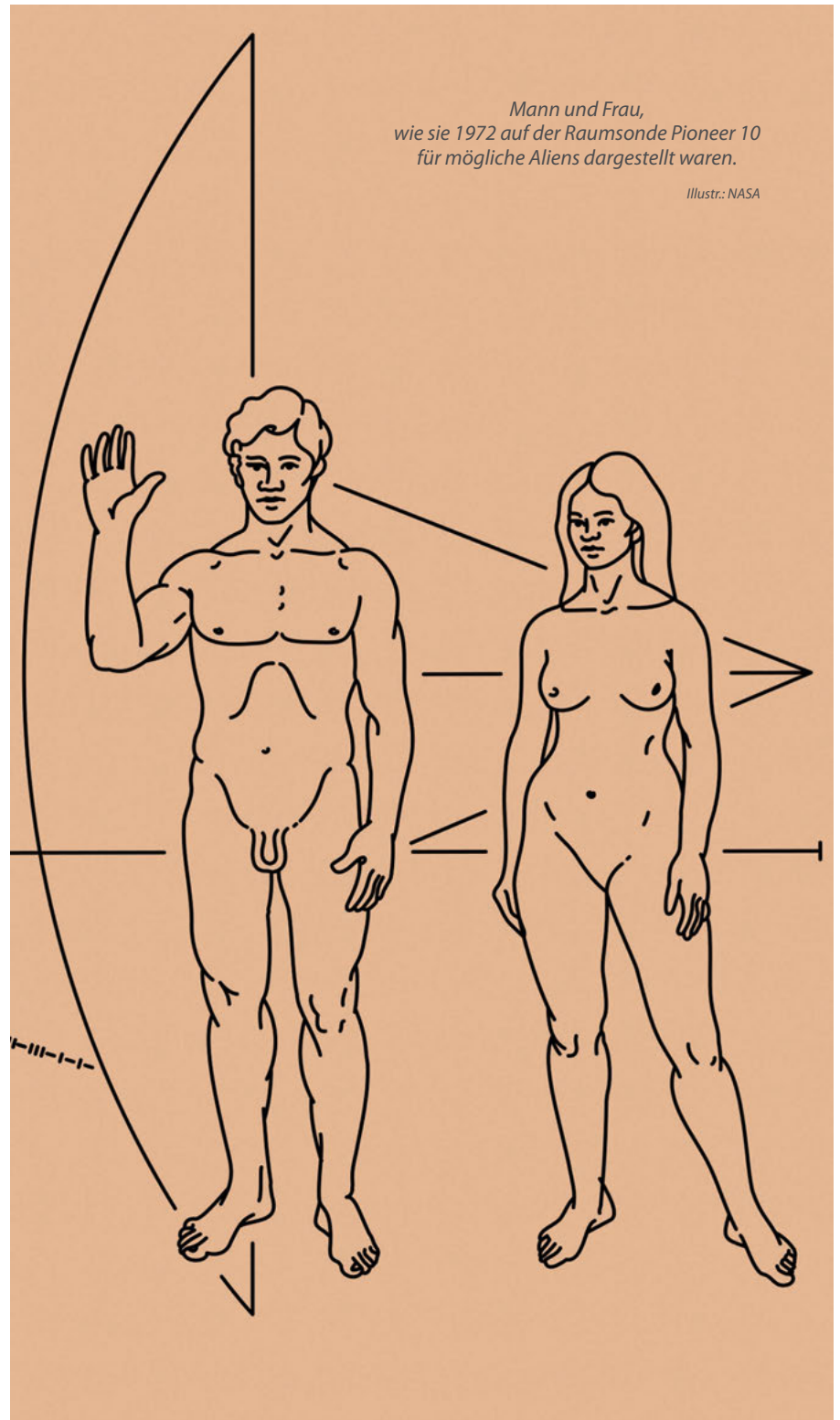
*Männlich, weiblich, divers oder anders – die Gesellschaft tut sich schwer in der Geschlechterdiskussion. Dabei gehört Geschlecht überhaupt nicht in Kategorien gepresst, wenn man die biologische Geschlechtsentwicklung als Gesamtprozess zugrunde legt.*

Biologen tun sich mit Definitionen und Klassifikationen im Allgemeinen schwer. Für alles was klassifikatorisch einigermaßen greifbar erscheint, gibt es immer Ausnahmen. Beispielsweise haben sich Generationen von Biologinnen (ich nutze die geschlechtsbezogenen Begriffe abwechselnd) damit abgeplagt, eine universelle Definition für Spezies zu finden – ohne Erfolg. Nur in Bezug auf Sex scheint es eine erstaunliche Einigkeit zu geben: Sex gilt im Allgemeinen als binär – mit zwei Typen von Gameten (Spermien und Eier), die zu Zygoten verschmelzen. Diese sind asymmetrisch und können daher als männlich und weiblich bezeichnet werden. Mit der Asymmetrie der Gameten ist auch eine Binarität der Individuen vorgegeben, die sie produzieren. Die Sex-Bestimmung erfolgt genetisch, meist durch binäre Geschlechtschromosomen. Selbst wenn diese nicht vorhanden sind, ist sie zumindest auf binäre Loci zurückzuführen. Die alternativen Allele sorgen dafür, dass nach den Mendelschen Regeln weiblich und männlich mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent in der nächsten Generation entstehen.

Die Natur hat das prima eingerichtet! Die unvermeidlichen wenigen Ausnahmen von diesen binären Prinzipien bestätigen letztlich nur die Regel.

Dass die sexuelle Binarität beim Menschen zu gesellschaftlichen Verwerfungen geführt hat, bei denen den Frauen, als Kategorie betrachtet, Privilegien und Rechte abgesprochen wurden, werden viele Biologen heutzutage bedauerlich finden. Aber das erscheint eher als ein gesellschaftliches Problem, aus dem man sich mit biologischem Fachwissen besser heraushalten sollte – auch wenn man natürlich eine eigene Meinung dazu haben kann. Denn unabhängig davon: Kann man solche fest verwurzelten Gewissheiten überhaupt erschüttern?

Fangen wir doch mal mit einer Tatsache an, bei der sich ebenfalls alle Biologinnen einig sind. Die evolutionsbiologische Funktion von Sex ist es, Diversität durch Rekombination zu generieren. Diese Diversität ist die Grundlage für eine effiziente natürliche Selektion: Genetische Rekombination würfelt in jeder Generation die Allele einer Population durcheinander, wodurch Verteilungen von





Genotypen und Phänotypen entstehen, aus denen im Falle einer Änderung der Umweltbedingungen adaptive Varianten selektiert werden können. Ohne Sex entsteht Variation nur durch Mutationen in separaten Linien, mit Sex werden diese in der Population verteilt und kombiniert. Was, kurz gesagt, bedeutet: Ohne Sex keine schnelle Evolution. Die Rolle von zwei Geschlechtern ist also die Generierung von Diversität, nicht von Binarität!

## Nur zwei Geschlechter, um Diversität zu erzeugen? Warum macht die Natur das so?

Na ja, immerhin macht es offenbar Sinn, dass Männchen und Weibchen zu je 50 Prozent produziert werden – und das geht scheinbar am besten mit einem binären Prinzip. Aber wie sieht das in Dominanz-Hierarchien aus? Eigentlich reicht es doch in vielen Paarungssystemen aus, wenn es dominante Männchen gibt, die einen Großteil der Reproduktion an sich ziehen. Da wäre doch ein Verhältnis von 10 Prozent Männchen zu 90 Prozent Weibchen am Ende viel besser, oder?

Dass es dennoch fast immer zu einem gleich verteilten Verhältnis der Geschlechter kommt, hat aus evolutionsbiologischer Sicht einen ganz anderen Hintergrund, der mit binärer Genetik nichts zu tun hat. Vielmehr geht es um evolutionsstabile Strategien: Wenn ein Geschlecht zahlenmäßig stärker wird, dann hat das seltenere Geschlecht einen relativen Fitness-Vorteil, der umgehend dazu führt, dass es in den nächsten Generationen wieder häufiger wird.

Wie das genetisch im Einzelnen gesteuert wird, wissen wir bisher nicht – es kann auf allen Ebenen der Gametenreife passieren. Allerdings bedeutet es, dass ein je hälftiges Verhältnis der Geschlechter letztlich ein ständiger „Kampf“ der Strategien ist, der nur durch kontinuierliche neue Selektion möglich ist. Tatsächlich gehören die genetischen Mechanismen der Geschlechtsbestimmung und Gametenreife zu den besonders schnell evolvierenden Systemen in diploiden Organismen – ein Zeichen, dass die Evolution da eigentlich nie „zur Ruhe“ kommt.

Wenigstens die Binarität der Gameten scheint aber doch ein festgeschriebenes biologisches Prinzip zu sein – und die darauf basierende Rollenverteilung daher ganz unvermeidlich. Eine Form von Gameten übernimmt die Weitergabe von Ressourcen an die nächste Generation, die zweite muss nur den genetischen Teil beisteuern. Aber führt das nicht wieder zu einem Fitness-Ungleichgewicht, das sich eigentlich schnell wieder ausgleichen müsste? Tatsächlich gibt es auch Paarungssysteme mit isogamen Gameten, also

ohne morphologische Unterschiede. Folglich gibt es kein Naturgesetz, das die Asymmetrie der Gameten vorsieht.

## Warum bevorzugt die Natur binäre Gameten?

Die Asymmetrie der Gameten gibt es vor allem bei Eukaryonten. Und das hat mit ihrer Entstehungsgeschichte zu tun, denn eukaryontische Zellen haben sich Mitochondrien als Untermieter eingefangen. Diese haben ihr eigenes genetisches System behalten – zwar reduziert, aber doch weiterhin evolvierbar. Damit entsteht ein Konfliktpotenzial innerhalb der Zelle, denn schließlich könnte das mitochondriale Genom andere evolutionäre „Interessen“ haben als das Kerngenom.

Und wie wird dem vorgebeugt? Die Rekombination der Mitochondrien wird so weit wie möglich eingeschränkt, indem nur einer der Gameten sie in die nächste Generation weitergibt. Den Mitochondrien wird also Sex „verweigert“, womit ihnen auch die Möglichkeit zur schnellen Evolution genommen wird. Das Kerngenom bleibt somit bestimmend im Haus.

Hier existiert also tatsächlich ein Keim für eine Binarität von weiblich und männlich mit unterschiedlichen Rollen. Die als weiblich bezeichneten Gameten (Eier) geben die Mitochondrien weiter und verhindern gleichzeitig das Eindringen der Mitochondrien, die von den männlichen Gameten (Spermien) mitgebracht werden. Um das zu erreichen, sind übrigens komplizierte Gensysteme notwendig, die auch erst evolviert werden mussten. Die Rollenverteilung ist damit also primär ein Überbleibsel der Entstehungsgeschichte eukaryontischer Zellen.

## Und welche Kosten haben binäre Gameten?

Mit einem binären Gametensystem sind erhebliche Kosten verbunden. Man braucht dazu Individuen mit verschiedenen Geschlechtern, von denen nur eines die Nachkommen erzeugt und das andere nicht viel mehr tut, als durchgefüttert zu werden, bis es endlich seine Spermien abliefern kann. Würde stattdessen jedes Individuum in der Population Nachkommen erzeugen, dann könnten Populationen doppelt so schnell wachsen. Ein sexuelles System, das auf separaten Geschlechtern aufbaut, hat damit einen erheblichen kurzfristigen Nachteil gegenüber Spezies, die keinen Sex haben oder ihn aufgegeben haben. Dass Letztere hingegen einen langfristigen Nachteil haben, weil ihnen ja die Rekombination für eine schnelle Evolution fehlt, sollte dabei nicht ins Gewicht fallen, weil Evolution nicht

vorausschauend agieren kann. Mit Sex kann man zwar langfristig gewinnen, aber man könnte vorher schon leicht ausgeschieden sein.

Wasserflöhe haben da eine interessante Lösung gefunden. Im Frühjahr vermehren sie sich asexuell, um möglichst schnell das Habitat wieder zu besiedeln. Zum Ende des Jahres hin bilden sie Männchen und haploide Gameten aus. Die befruchteten Eier bilden dann Dauerstadien, die überwintern und im nächsten Frühjahr als neu rekombinierte Linien wieder starten können. Sie sichern sich also das Beste aus zwei Welten.

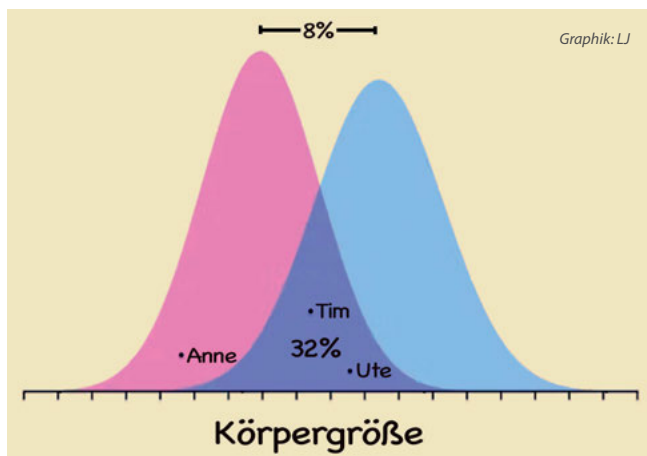
Aber warum machen es dann nicht alle Spezies so? Oder warum sind nicht alle Spezies Hermaphroditen, also männlich und weiblich gleichzeitig? Sie können dann Sex und Rekombination mit anderen Partnern haben, aber jeder für sich produziert auch Nachkommen. Wir kommen hier zu einem der peinlichsten Probleme der Evolutionsbiologie – dem sogenannten „Twofold Cost of Sex“. Peinlich deswegen, weil es trotz Generationen von Forscherinnen, die daran gearbeitet haben, noch keine vollständig befriedigende Lösung gibt. Es gibt zwar vielversprechende Ansätze, aber Evolutionsbiologen kennen die Lösung schlicht und einfach noch nicht. Binärer Sex ist ein ungelöstes Rätsel!

## Der feine Unterschied

Schauen wir uns stattdessen jetzt die Unterschiede zwischen den Geschlechtern und innerhalb der Geschlechter an. Und bleiben wir beim Menschen, das können wir am besten intuitiv beurteilen. Wenn wir jemanden auf der Straße treffen, können wir meistens blitzschnell eine Einteilung in Frau oder Mann machen. Aber ebenso blitzschnell können wir entscheiden, ob wir die Person kennen oder nicht. Denn abgesehen von eineiigen Zwillingen sind keine zwei Individuen gleich. Das ist ja gerade die Funktion sexueller Rekombination: Es sollen Phänotypverteilungen entstehen, nicht identische Individuen. Also auch nicht Individuen, die in nur zwei Klassen eingeteilt werden können. Unser Gehirn macht also eigentlich eine schizophrene Entscheidung: Es klassifiziert binär, obwohl es ebenso erkennt, dass jedes Individuum anders aussieht.

Würden Aliens die Menschen auch binär einteilen? Als 1972 die Pioneer-10-Sonde ins All geschossen wurde, wählte man ihre Flugbahn so, dass sie nach ihren Planetenpassagen unser Sonnensystem verlassen würde. Dabei entstand die Idee, dass man an ihr eine Plakette anbringe, die möglichen Entdeckern der Sonde einen Hinweis geben sollte, wo sie herkommt und wie die Spezies aussieht, die sie gebaut hat. Man brauchte also Darstellungen eines typischen Mannes und einer

typischen Frau (immerhin hat man auch an die Frau gedacht!). Auf den ersten Blick würden wir wohl sagen, dass das ganz gut gelungen ist – siehe Abbildung auf Seite 16. Für uns selbst ist der Wiedererkennungswert binärer Geschlechtsunterschiede schließlich sehr hoch (wenn man mal davon absieht, dass wir hier etwas interpretieren müssen, da bei der Frau ein entscheidendes Detail weggelassen wurde). Aber stellen wir uns Aliens vor, die mit diesen Bildern versuchen, real existierende Menschen zu vergleichen. Sie würden kaum jemanden finden, die oder der genauso aussieht wie auf diesen Abbildungen – praktisch alle Individuen, die sie vergleichen würden, würden Abweichungen zeigen (insbesondere in „modernen“ Gesellschaften mit einem sehr hohen Anteil an Übergewichtigen). Würden die Aliens dann die primären Geschlechtsmerkmale als wichtiger werten als alle sonstigen phänotypischen Unterschiede?



Die Verteilung des phänotypischen Merkmals „Körpergröße“ überlappt bei den Geschlechtern zu 32 Prozent. Nur anhand der Größe weiß man folglich nicht, ob „Tim“ und „Ute“ Mann oder Frau sind.

Frauen sind im Durchschnitt acht Prozent kleiner als Männer, so auch bei den idealisierten Typen auf der Pioneer-10-Plakette. Aber das heißt ja nicht, dass Frauen immer kleiner sind als Männer. „Durchschnitt“ ist hier das entscheidende Stichwort, denn die Verteilungen der Körpergrößen überlappen zu 32 Prozent. Demnach gibt es auch viele Männer, die kleiner sind als viele Frauen.

Tatsächlich gilt das Prinzip der überlappenden Verteilungen praktisch für alle phänotypischen Merkmale der Geschlechter, inklusive physiologischer Parameter. Statistisch besagen solche Überlappungen, dass das Geschlecht einen Teil der Daten erklärt, aber eben nicht den Unterschied der Geschlechter an sich ausmacht (siehe Maney DL: Perils and pitfalls of reporting sex differences; *Phil. Trans. R. Soc. B* 371: 20150119). Für ein gegebenes Individuum kann man aus dem Messwert eines phänotypischen Merkmals nicht schließen, ob

es sich um eine Frau oder einen Mann handelt. Und das deckt sich nicht mit einfacher Binari-tät. Selbst die primären Geschlechtsmerkmale haben keinen einheitlichen Phänotyp, sondern zeigen eine breite Variation – mit einer zwar sehr schmalen, aber doch existierenden Überlappung (die aber heutzutage meist chirurgisch korrigiert wird).

### Wieso produziert die Natur überlappende Verteilungen?

Individuen entstehen aus einer Kaskade entwicklungsbiologischer Prozesse. Einer dieser Prozesse steuert die Entwicklung der Gameten und der Geschlechtsorgane. Andere Prozesse steuern die generelle Ausformung des Körpers, inklusive der Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale. Und noch ein weiterer Prozess steuert die Ausbildung des sozialen Gehirns und damit auch die Ausbildung persönlicher Präferenzen und Verhaltensweisen. Nur die allererste Entscheidung in Richtung männlich oder weiblich ist meist binär; alle weiteren sind durch polygene Prozesse gesteuert, die zur Variabilität zwischen Individuen führen. Polygene Prozesse sind dadurch gekennzeichnet, dass ihr Produkt aus einer Kombination von Genetik und Umweltbedingungen entsteht und damit für jedes Individuum etwas unterschiedlich ist. Beispielsweise sind Menschen, die unter schlechten Ernährungsbedingungen aufwachsen, im Durchschnitt deutlich kleiner, selbst wenn der genetische Hintergrund gleich ist. Auch die Entwicklung der Geschlechtsidentität ist multi-dimensional – in der Regel mit großen Überlappungen zwischen den Geschlechtern. Im Gehirn des Menschen wurde oft nach Unterschieden zwischen Frauen und Männern gesucht – mit mehr oder weniger Erfolg. Heute weiß man, dass es eine breite individuelle Variabilität gibt, aber praktisch keine systematischen Unterschiede.

es sich um eine Frau oder einen Mann handelt. Und das deckt sich nicht mit einfacher Binari-tät. Selbst die primären Geschlechtsmerkmale haben keinen einheitlichen Phänotyp, sondern zeigen eine breite Variation – mit einer zwar sehr schmalen, aber doch existierenden Überlappung (die aber heutzutage meist chirurgisch korrigiert wird).

### Die Falle der Kategorien

Eine einfache binäre Kategorisierung in männlich und weiblich wird der phänotypischen Realität der Individuen daher nicht gerecht. Sexualforschern und Psychologinnen ist dies schon lange bekannt,

weshalb als Hilfskonstrukt die Bezeichnung „Gender“ für die gefühlte und/oder soziale Geschlechtsidentität eingeführt wurde, die der biologischen Geschlechtsbestimmung gegenübergestellt wird. Aber auch die biologische Geschlechtsentwicklung muss man als Gesamtprozess sehen, der nicht in Kategorien gesteckt werden sollte – also auch nicht in erweiterte Geschlechtskategorien. Jedes Individuum muss für sich gesehen werden, und jedes Individuum sollte daher auch seine Rolle im kontinuierlichen Spektrum der Verteilungen selbst finden dürfen. Kein Individuum sollte sich gedrängt fühlen, sich der sozialen Norm einer Kategorie angleichen zu müssen. Spätestens hier löst sich die scheinbare Binari-tät der Geschlechter in eine Illusion auf. Individuen sollten nicht auf ihre Gameten reduziert werden, die evolutionsbiologische und entwicklungsbiologische Realität ist viel komplexer.

Vor diesem Hintergrund ist der Fortschritt, der mit der neuen Gesetzgebung zur sexuellen Selbstbestimmung erzielt werden soll, eigentlich ein Rückschritt. Statt die behördliche Registrierung von Geschlechtskategorien ganz abzuschaffen, führt man eine Wahlfreiheit ein. Doch das ist dann eigentlich eine Wahlpflicht, da sich letztlich jedes Individuum zu einem Zeitpunkt fragen muss, welcher Kategorie es zugehört. Man wird gedrängt, sich auf eine Seite zu stellen, selbst wenn man gar nicht sicher ist, wo genau man in dem kontinuierlichen Spektrum steht. Denn niemand kann sich mehr hinter der Aussage verstecken: „Das wurde mir bei der Geburt so zugewiesen.“ Dass es dann noch eine weitere Kategorie „divers“ geben soll, hilft dabei wenig – oder ist sogar vielmehr kontraproduktiv. Denn jede Art von Kategorisierung wird auch wieder zu neuer Diskriminierung führen – und die Gefahr ist bei drei Kategorien sogar höher als bei zwei.

Das Verfassungsgericht hatte mit seinem Urteil von 2017 dem Gesetzgeber eigentlich freigestellt, die Registrierung von Geschlechtskategorien ganz abzuschaffen. Denn bei einer verfassungsrechtlich gesicherten Gleichstellung der Geschlechter muss der Staat gar nicht mehr wissen, welchem Geschlecht sich jemand zugehörig fühlt. Hier wäre ein Bürokratieabbau mehr als angesagt gewesen. Aber in unserem tief verwurzelten kategorisierenden Denken hat dazu offenbar der Mut gefehlt.

Wann werden wir anfangen, statt in Kategorien in kontinuierlichen Verteilungen zu denken?

#### Diethard Tautz

war bis Juli dieses Jahres Direktor der Abteilung „Evolutionsgenetik“ am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön.



*Kennen Sie sie?*

## Die Hirnzurechtrückerin

*Zeitlebens erforschte unsere Gesuchte das Organ, das laut der Männerwelt ihrer Zeit die Unterlegenheit ihres Geschlechts verantworten sollte. Sie kam zu anderen Schlüssen.*

Durchquert man den südlichen Schwarzwald von West nach Ost auf einer seiner Hauptverkehrsachsen, kommt man, kurz bevor man eine gewaltige Talbrücke überquert, linkerhand an einem Gebäude vorbei, in dem seit 1975 eine Fachklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik untergebracht ist. Dass sich darin zuvor über den Zweiten Weltkrieg hinweg ein privates Institut für Hirnforschung und allgemeine Biologie befand, wissen heute nur noch wenige – auch wenn die Klinik immer noch nach dessen Gründungs-Ehepaar benannt ist.

Zu verdanken hatten die beiden die Einrichtung ihres Schwarzwald-Instituts damals der freundschaftlichen Verbindung mit einer schwerreichen Industriellenfamilie, deren Mitglieder den Ehemann lange als Leibarzt und Psychotherapeut in Anspruch nahmen. Ohne diese einflussreiche Verbindung hätte das Hirnforscher-Paar die Zeit der Nazi-Herrschaft wahrscheinlich nicht unversehrt überstanden.

Zwei Jahre vor Beginn des Zweiten Weltkriegs wurden die beiden auf Befehl der Regierung von den Leitungsfunktionen an ihrem Berliner Institut entfernt. Schon vor der Jahrhundertwende hatten sie dieses als „Neurologische Zentralstation“ gegründet. Zu Beginn des Ersten Weltkrieges wurde es dann von der Vorgängerinstitution der Max-Planck-Gesellschaft übernommen, die es Ende der 1920er-Jahre zu dem weltweit größten Hirnforschungsinstitut seiner Zeit aufrüstete. Auch heute noch steht an dem Standort eines der größten medizinischen Forschungszentren Deutschlands.

Bereits kurz nach Hitlers Machtergreifung begannen jedoch gezielte Repressalien gegen das Institut, da insbesondere das Direktoren-Ehepaar sich nicht in die Nazi-Ideologie einpassen ließ. Beide wurden wiederholt

als „weiße Juden“ und Kommunistenfreunde verunglimpft und mussten nach ihrer Absetzung als Direktoren das Institut schließlich „zwangsemeritiert“ verlassen.

Dass ihnen nichts Schlimmeres passierte, war zum einen den bereits erwähnten einflussreichen Verbindungen geschuldet – zum anderen aber auch der Tatsache, dass sie bereits erkleckliche Berühmtheit erlangt hatten. Den zumindest hinsichtlich der Öffentlichkeitswirksamkeit größten „Coup“ hatte der Ehemann bereits neun Jahre vor Beginn der Nazi-Herrschaft gelandet: Von einer anderen großen Nation bekam er den aufsehenerregenden Auftrag zur anatomischen Untersuchung des Gehirns eines der größten Männer der modernen Weltgeschichte. Ein Stoff, aus dem Anfang der 1990er-Jahre ein deutscher Autor schließlich einen internationalen Bestseller-Roman machte.



Doch kommen wir zu seiner Ehefrau, die hier erraten werden soll. Geboren wurde sie keine fünfzig Kilometer westlich vom „Dach Europas“. Nahezu pünktlich zur Jahrhundertwende wurde sie in der Hauptstadt ihres Heimatlandes zum Doktor der Medizin promoviert. Ein Jahr zuvor hatte sie dort einen jungen deutschen Kollegen geheiratet, mit dem sie von da an rund sechzig Jahre in Berlin und dem Schwarzwald zusammen forschen sollte.

Zeitlebens ging es den beiden vor allem darum, via anatomischer Analyse möglichst genaue Kartierungen des Gehirns und seiner einzelnen Areale darzustellen. Zu ihrer Motivation schrieb sie 1933 in einem Aufsatz: „Speziell die Hirnanatomie kann zu einer Erkenntnisquelle für kausale Einheiten der psychischen Persönlichkeit werden. Ist diese Möglichkeit gegeben, so zeigt die hirnanatomische Analyse gegenüber der psychologischen so manigfache Vorzüge, daß sie nach Kräften ausgenutzt werden muß, obgleich wir – wie ausdrücklich betont werden soll – erst ganz am Anfang der Erkenntnis der Beziehung zwischen individuellen psychischen Besonderheiten und persönlichen Hirngestaltungen stehen.“ Die Zahl der Hirnschnitte, die sie mit

ihren Teams dazu herstellte, ging in die Hunderttausende.

Ergebnisse dieser Mühen waren etwa eine Theorie zur unterschiedlichen Empfindlichkeit von Hirnregionen auf bestimmte Schädigungen, die Identifikation von Veränderungen im Corpus striatum der Großhirnrinde als Ursache für Bewegungsstörungen – und das Aufräumen mit dem hässlichen Vorurteil, dass Frauen wegen des kleineren Gehirns dem Manne geistig unterlegen seien. Dieses hatte um die Jahrhundertwende in dem Essay eines bekannten Neurologen mit dem Titel „Über den physiologischen Schwachsinn des Weibes“ gegipfelt. Nach Durchsicht ihrer unzähligen Schnitte hielt unsere Gesuchte dazu letztlich 1927 fest, dass es keine solche geistige Inferiorität gebe und man „aufgrund des heutigen Stands der Hirnforschung die Frau als solche von keinem Beruf ausschließen“ könne. Der „Überschuss an Hirnmasse beim Manne“ sei lediglich notwendig, um dessen umfangreichere Muskulatur zu innervieren.

Laut Nobelstiftung war sie dreizehn Mal für den Medizin-Nobelpreis nominiert, bekam ihn aber nie. Dafür brachte die Deutsche Bundespost vor knapp 35 Jahren eine Briefmarke mit ihrem Konterfei heraus. 27 Jahre zuvor war sie im Alter von 87 Jahren in Cambridge gestorben.

Wie heißt sie?

*Ralf Neumann*

### Na, wer ist's?

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

In LJ 10/2023 suchten wir **Ida Henrietta Hyde**. Gewonnen haben **Laura Gizler** (Regensburg) und **Simone Gaedicke** (Schallstadt-Mengen).

### Auflösung aus LJ 11/2023:

„Der Genauerschauer“ ist **Francesco Gennari**, der einen weißen Streifen in der grauen Hirnsubstanz des Okzipitallappens entdeckte – den fortan nach ihm benannten Gennari-Streifen.



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (61)

# Woke Wissenschaft: Bremse oder Beschleuniger von Qualität und Innovation?

*Warum hinkt Deutschland bei der Erhöhung von Vielfalt, Gleichberechtigung und Inklusion (Diversity, Equity and Inclusion, DEI) in der Wissenschaft derart hinterher? Dabei ist doch längst gezeigt, dass Forschung davon profitiert.*

Sie befinden sich mit Kollegen mitten in der internationalen Begutachtung Ihres großen, kollaborativen Forschungsantrages. Gerade läuft die gemeinsame Runde mit den Antragstellern, dem Gleichstellungsbeauftragten, dem Dekan sowie anderen Würdenträgern der Uni. Der Dekan zeigt Statistiken zum Frauenanteil bei den Antragstellern und Postdocs, zur Kinderbetreuung und zum Frauen-Mentoring. Die Gutachter aus den angelsächsischen und skandinavischen Ländern werden zunehmend unruhig – bis einer von ihnen schließlich unterbricht: „Sehr schön, das mit der Frauenförderung, aber das ist doch mittlerweile alles selbstverständlich. Wo bleibt die Förderung von Diversity, Equity und Inclusion (DEI) jenseits der Gender-Perspektive?“

*»Die internationalen Gutachter tuscheln bereits untereinander.«*

Große Ratlosigkeit bei den Antragstellern. Manch einem scheint gar nicht klar, worum es dabei geht. In letzter Sekunde verweist man auf die PhD-Studentinnen und -studenten aus verschiedenen Ländern, aber die Gutachter tuscheln bereits untereinander ...

Mehrmals war der Wissenschaftsnarr in den letzten Jahren bei Begutachtungen Zeuge eines solchen Szenarios, bei dem die Antragsteller und Uni-Leitungen schwer ins Schwitzen kamen. Im deutschen Wissenschaftssystem arbeitet man sich nämlich noch vorrangig an der Erhöhung des Frauenanteils ab, ein weiterer Diversitätsbegriff hat sich dagegen

noch nicht so recht durchgesetzt. Dabei gibt es neben Gender-Aspekten noch andere wichtige Dimensionen von Diversität („Vielfältigkeit“) – wie etwa Alter der Forschenden, Internationalität, Vielfalt der Ideen, Forschungsfelder und Herangehensweisen sowie vieles andere mehr.

*»Die Lordsiegelbewahrer des akademischen Status quo verschließen die Augen.«*

Bei deutschen Wissenschaftlern ruft die Erwähnung von Diversität im Forschungskontext vielmehr häufig Stirnrunzeln hervor, wenn nicht gar unverhohlenen Hohn. So lamentierten etwa der Vizepräsident des Deutschen Hochschulverbandes sowie Ex-Dekan der Medizinischen Fakultät der Uni Frankfurt am Main, Josef Pfeilschiffer, und sein professoraler Kollege Helmut Wicht in der *Frankfurter Allgemeinen Zeitung*, „dass die ideologischen/politischen Programme der Diversitäts- und Identitätspolitik im Kern antiaufklärerisch, totalitarismuskritisch, konstruktivistisch und vor allem machtorientiert sind.“ Und wänten „dahinter [...] eine wissenschaftsfeindliche Ideologie.“

Sie verkennen dabei, dass die Förderung von Vielfalt im Wissenschaftssystem nicht nur wichtig ist, um im Antragsgeschäft vor internationalen Gutachtern zu punkten, sondern vor allem um die Qualität der Forschung zu steigern, Innovation voranzutreiben sowie sicherzustellen, dass die wissenschaftliche Gemeinschaft die Vielfalt der Gesellschaft angemessen repräsentiert und respektiert. Als Lordsiegelbewahrer des akademischen Status quo verschließen sie insbesondere die Augen davor, dass wir all dies bitter nötig haben – und das nicht nur in Deutschland.

Warum lassen sich Forschungsergebnisse, auch solche von hochrangig publizierten Studien, häufig nicht wiederholen – Stichwort „Replikationskrise“? Warum häufen sich prominente Fälle von Plagiarismus und Daten-

manipulation bis hin zum Wissenschaftsbetrug? Warum nimmt trotz gigantischem Input das von uns produzierte wirklich neue, wertvolle Wissen gleichzeitig ab? „Paper und Patente werden immer weniger disruptiv“ titelte erst vor kurzem eine in *Nature* veröffentlichte Studie (der Wissenschaftsnarr berichtete hierzu in *LJ* 3/23: 22-24). Haben wir vielleicht ein ganz grundlegendes Problem bei der Auswahl von Personal und Projekten in der Wissenschaft?

Wie effektiv die Wissensgenerierung ist, hängt schließlich auch von den Kriterien ab, nach denen Forschungsgelder verteilt werden. Hierfür hat sich weltweit der „Peer Review“ etabliert. Gelder werden nicht mit der Gießkanne



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

## Ulrich Dirnagl

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

Sämtliche Folgen der „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“ gibt es unter [www.laborjournal.de/rubric/narr](http://www.laborjournal.de/rubric/narr)

oder per Los verteilt, sondern nach gegenseitiger Begutachtung durch Experten der wissenschaftlichen Gemeinschaft.

Das klingt sehr vernünftig, nur bringt es auch Probleme mit sich. Gerade zuletzt haben sich diese aufgrund des enormen Anstiegs von Forschung und deren Resultaten massiv verschärft. Denn bewertet wird heute im Wesentlichen nach den Kriterien „Exzellenz“ und „Originalität“. Diese Begriffe sind soziale Konstrukte zur Verteilung von Forschungsmitteln, Ideale, die uns wenig darüber sagen, wie gut die zu beurteilende Wissenschaft tatsächlich ist – aber alles darüber, wer die Auswahl trifft.

»Die sprichwörtlichen „alten weißen Männer“ entscheiden, wer woran forschen darf.«

Gutachter neigen dazu, die Forschung von Wissenschaftlern zu bevorzugen, die ihrer eigenen „ähnelt“. Da zukünftige Forscher-Generationen von den aktuellen Kollegen ausgewählt und gefördert werden und weil Individuen sowieso dazu tendieren, aufgrund bewusster und unbewusster Vorurteile Personen auszuwählen, die ihnen und ihren Überzeugungen ähneln, werden Forscherteams immer homogener. Da zudem objektive

und quantifizierbare Kriterien für Exzellenz und Originalität in der Wissenschaft fehlen und die Flut der zu begutachtenden Projekte und Forschenden immer weiter anschwillt, hat sich in vielen Forschungsfeldern weltweit ein Surrogat-Kriterium für die Auswahl durchgesetzt: Das Renommee der Zeitschriften, in denen die Forscherinnen und Forscher bisher veröffentlicht haben – meist gemessen in einer einzigen Zahl: dem Impact-Faktor. Dieser sagt allerdings nichts über die Qualität und die Wichtigkeit von deren Forschung aus, sondern misst lediglich, wie häufig das betreffende Journal insgesamt zitiert wird.

Die hierauf beruhende und mittlerweile allgemein durchgesetzte Reputationsökonomie führt zu einer Fokussierung auf vergangene Leistungen und einer Betonung des Mainstreams. Das System ist dabei homophil: Bei Auswahlprozessen kommen die Mitglieder homogener zusammengesetzter Kommissionen zu ähnlichen Entscheidungen, da man die gleiche Wertematrix teilt. Mit der Folge, dass Kandidatinnen und Kandidaten mit Projekten, die vom Bekannten abweichen und deshalb risikoreicher sind, mit höherer Wahrscheinlichkeit aussortiert werden. Noch dazu kommt es zur Konzentration von Ressourcen, frei nach Matthäus (Mt. 25, 29): „Wer hat, dem wird gegeben“.

Führende Wissenschaftsorganisationen und Forschungsförderer (einschließlich der

Deutschen Forschungsgemeinschaft, DFG) beklagen daher seit einiger Zeit weltweit, dass es der Wissenschaft an Diversität fehle. Die sprichwörtlichen „alten weißen Männer“ – also die arrivierten, immer noch überwiegend männlichen Professoren – entscheiden darüber, wer woran forschen darf. Man muss sich nur die Zusammensetzung der Kommissionen und Kollegien der DFG oder die Liste der Nobelpreisträger anschauen.

»Bei Diversität geht es folglich keineswegs nur um das Geschlecht.«

Diese Homogenität der Entscheidungsträger führt in der Folge zu geringer Diversität der beforschten Fragestellungen wie auch der Faktoren, die auf den Forschungsgegenstand Einfluss haben. Konkret bedeutet dies, dass Forscher insbesondere in der Biomedizin und den Verhaltens-, aber auch in vielen Geisteswissenschaften bisher fast ausschließlich einen kleinen Teil der Menschheit und deren Umwelt ins Visier genommen haben: Menschen aus westlichen, gebildeten, industrialisierten, wohlhabenden und demokratischen Gesellschaften. Doch die meisten Menschen auf diesem Planeten sind gar nicht



## 9<sup>th</sup> GERMAN PHARM-TOX SUMMIT

90. Jahrestagung  
der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle  
und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)  
in Zusammenarbeit mit der ASTOX, APHAR und der AGAH

13–15 MARCH  
MUNICH | 2024

[www.gpts-kongress.de](http://www.gpts-kongress.de)



WEIRD (White/Western-Educated-Industrialized-Rich-Democratic).

Bei Diversität geht es folglich keineswegs nur um das Geschlecht. Ethnizität, Alter, Fähigkeiten, kultureller und sozioökonomischer Hintergrund, „atypische“ Karrierewege und so weiter spielen für Vielfalt eine mindestens ebenso große Rolle. Dabei sollte es eigentlich überraschen, dass die Wissenschaft überhaupt ein Diversitäts-Problem bei ihrem Personal hat: Wissenschaftler reisen zu Kongressen und Forschungsaufenthalten in ferne Länder, viele PhD-Studentinnen kommen aus dem Ausland zu uns und deutsche Postdocs erhalten Auslands-Forschungsstipendien.

---

### »Diversität kann Forschung innovativer, kreativer, robuster, origineller und globaler machen.«

---

Auch ist in den frühen Karrierephasen das Geschlechter-Verhältnis vielfach noch recht ausgeglichen. All dies ändert sich aber kontinuierlich mit zunehmendem Alter und Karrierestadium der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Auf dem Level der Professoren und Abteilungs- oder Institutsdirektoren, also bei denjenigen, die im System das Sagen haben, dominieren wie oben beschrieben die deutschen Männer – mit typischer, sehr homogener Sozialisation im System. Wie eben Pfeilschifter, Wicht und der Wissenschaftsnarr. So schließt sich der Kreislauf, und es ist dafür gesorgt, dass sich nichts ändert. Und es ist daher auch gar nicht überraschend, dass häufig insbesondere diejenigen Wissenschaftler, die es im System so weit gebracht haben, ein Problem mit dem Ruf nach mehr „Diversität“ in der Forschung sowie in der Bewertung ihres Personals und dessen Produkten haben.

Dabei ist es sehr plausibel, dass Diversität Forschung innovativer und kreativer sowie robuster, origineller und globaler machen kann; dass sie Qualität und Zusammenarbeit samt der Fähigkeit zur Problemlösung erhöht; dass sie logischerweise den Zugang zu unterrepräsentierten Gemeinschaften bietet – und damit Forschungsfragen breiter und resultierende Ergebnisse insgesamt relevanter werden lässt.

Doch genau hier hob das oben erwähnte Duo Pfeilschifter/Wicht in einem Artikel im Hausblatt des Deutschen Hochschulverbandes zur Gegenrede an. Dies wohl nicht zu Unrecht in der Gewissheit, stellvertretend für den professoralen Mainstream in Deutschland zu sprechen: „Kein Mensch weiß, ob eine diverse Forschungsgruppe überhaupt diversere Ideen hat als ein gleich großer homogener Trupp. Kein Mensch weiß, ob heterogene Forschergruppen erfolgreicher sind als homogene.“

Diese Aussagen zeugen allerdings weniger von der Abwesenheit von Evidenz zum Einfluss von Diversität auf Forschungsqualität und Innovation, sondern sind viel mehr Evidenz für die Abwesenheit von Kenntnis der hierzu existierenden Studienlage (eine Auswahl davon sowie von anderen hier verwendeten Quellen wie immer unter [dirnagl.com/lj](http://dirnagl.com/lj)). Richtig ist, dass es wenig gezielte und kontrollierte Interventionen hierzu gibt. Das ergibt sich aber aus der Problematik der Durchführung solcher Studien: Zum Beispiel müsste man verblindet in diverse und weniger diverse Teams randomisieren und dann nach vielen Jahren deren „Erfolg“ vergleichen – was immer man darunter verstehen mag. Wenn man es sich einfach machen wollte, indem man „Erfolg“ als Anzahl von *Nature*- und *Cell*-Artikeln definierte, braucht man die Studie jedenfalls gar nicht erst anzufangen. Natürlich produzieren Wissenschaftler, die schon in *Cell* und *Nature* veröffentlicht haben, auch weiterhin mehr *Cell*- und *Nature*-Papers. Das ist trivial! Wer dies als Kriterium nehmen wollte, hat schlichtweg nicht verstanden, worum es sich hier wirklich dreht.

Deshalb hier nochmals zur Klarstellung, worum es bei DEI in der Forschung geht: Die Vielfalt der Perspektiven diverser Forschungsteams kann zu innovativeren Ansätzen und Lösungen führen, da verschiedene Blickwinkel in die Forschung einfließen. Eine diverse Gruppe von Forschenden ist in einer besseren Lage, verschiedene Probleme und Herausforderungen zu identifizieren, die in monokulturellen Teams möglicherweise übersehen werden. Dies erhöht die Relevanz der Forschung.

---

### »Diversität in Forschungsteams kann dazu beitragen, Vorurteile und Verzerrungen zu minimieren.«

---

Umgekehrt ermöglicht der Einschluss von unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen in Studien das Erheben von repräsentativeren und aussagekräftigeren Daten, was wiederum zu besseren Ergebnissen führt. Das ist am offensichtlichsten in der Medizin. Forschung, die die Vielfalt der Gesellschaft widerspiegelt, ist meist relevanter und anwendbarer für unterschiedliche Bevölkerungsgruppen. Dies erhöht auch die gesellschaftliche Akzeptanz und den Nutzen der Forschung.

Diversität in Forschungsteams kann überdies dazu beitragen, unbewusste Vorurteile und Verzerrungen zu minimieren – das Ergebnis ist objektivere und verlässlichere Forschung. Inklusion ermöglicht es, ein breiteres Spektrum von Talenten und Fachwissen in die Forschung einzubeziehen. Dies erhöht die

Wahrscheinlichkeit, dass Experten für spezifische Forschungsfragen beteiligt sind. Ebenso fördert eine inklusive Forschungsumgebung die Zusammenarbeit und den Wissensaustausch zwischen Forschenden – was zu besser koordinierten und damit effizienteren Forschungsprojekten führen kann.

---

### »Die Frage ist nicht mehr, ob wir Diversität wirklich brauchen, sondern wie wir sie gestalten.«

---

Die Erhöhung von Diversität, Gleichberechtigung und Inklusion hat in allen Bereichen der Gesellschaft normativen Charakter. Das schließt selbstverständlich auch die Wissenschaft ein. DEI im Wissenschaftsbetrieb steht also keineswegs zur Diskussion, wie dies mancher deutsche Professor noch glauben mag. Diversität, Gleichberechtigung und Inklusion sind Teil der Sustainable Development Goals (SDGs) der UN sowie der Open Science Standards der UNESCO, die überschrieben sind mit „Wissenschaft zugänglicher, inklusiver und gerechter gestalten – zum Nutzen aller.“ Eine durchaus fällige Diskussion zu DEI in der Wissenschaft muss sich daher nicht mehr mit der Frage auseinandersetzen, ob wir sie wirklich brauchen – sondern damit, wie wir Barrieren bei der Umsetzung überwinden, wie wir sie am effektivsten gestalten und wie wir mögliche negative und unbeabsichtigte Wirkungen vermeiden können.

Neben der Identifikation von Barrieren zählen dazu Fragen wie: Welche Elemente von DEI sind besonders wichtig, um die Qualität der Forschung sicherzustellen? Welche Aspekte von DEI wirken sich besonders auf Innovation aus? Wie unterscheidet sich dies in verschiedenen Forschungskontexten und Disziplinen? Auf welchem Weg kommen wir zu diversen Forschungsteams? Inwieweit ist das gegenwärtige Verständnis von „Qualität“ und „Exzellenz“ eine Barriere für mehr Diversität? Wie können wir Team-Science und Interdisziplinarität in einem System fördern, dessen Bewertungsmaßstab individuelle Leistung misst? Gibt es negative Effekte, die bedacht werden müssen? Wieso wird Diversität gefordert, aber kaum gefördert?

Wie so häufig an dieser Stelle wagt der Narr die Voraussage, dass die meisten Antworten auf diese Fragen sehr viel mit der Art und Weise zu tun haben werden, wie wir Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie deren Produkte bewerten und belohnen.

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



## Erlebnisse einer TA Eisbergzucht

Die Frostzonen unserer Labors sind irgendwie immer für eine Abenteuerreise gut. Wie etwa im Fall des Wissenschaftlers, der hochwertige Zellen aus dem Stickstofftank bergen will. Schwungvoll reißt er den mächtigen Tankdeckel auf, damit auf jeden Fall viel Nebel entsteht. Sofort wedelt die Blitzbirne kräftig mit den Armen über dem offenen Stickstofftank und versucht, den Nebel parallel noch hinfortzupusten. Resultat: Eine fette Nebelwand zieht durch den Raum. Das lässt sich die Stickstoff-Alarmsonde nicht zweimal sagen und beginnt zu jaulen, unterstützt von orangem Blitzlichtgewitter. Sofort schmeißt der erschrockene Experimentator den Tankdeckel noch schwungvoller wieder zu, und wir bewegen uns raus aus der Gefahrenzone. Tja, das war's erstmal mit den Gefrierrohren. Versuchen wir's in 15 Minuten nochmal.

### „Wie jetzt, abtauen?“

Der -80°C-Gefrierschrank hingegen kann mit eisigen Panoramabildern aufwarten, märchenhaften Gemälden aus malerischen Eiswüsten und mächtigen Schneeverwehungen. Ein Paradies, um eine kleine Iglu-Stadt mit hübschen kleinen Schneemännern zu bauen. Schließt man die Augen, kann man sich vorstellen, auf Schatzsuche zu gehen – zum Beispiel, um irgendwelche von Schneelawinen verschütteten Laborrelikte zu finden. Oder einfach nur das dringend benötigte Fluoreszenzfarbstoff-gekoppelte Enzym.

Der Gefrierschrank mit gerade einmal -20°C ist landschaftlich nicht ganz so spektakulär, kann aber hervorragend für eine Eisbergzucht genutzt werden. Es fängt damit an, dass der stets unter Zeitdruck stehende Wissenschaftler die Gefrierschrantür schwungvoll zuschmeißt und davoneilt. Natürlich entgeht ihm, dass die Tür ebenso schwungvoll wieder aufgesprungen ist. Bei einem

derartigen Kraftaufwand hat die Gummidichtung nicht den Hauch einer Chance, sich ans Gehäuse zu klammern. Also bleibt die Tür einen Spalt weit offen – und die Eiszapfen-Saison ist eröffnet.

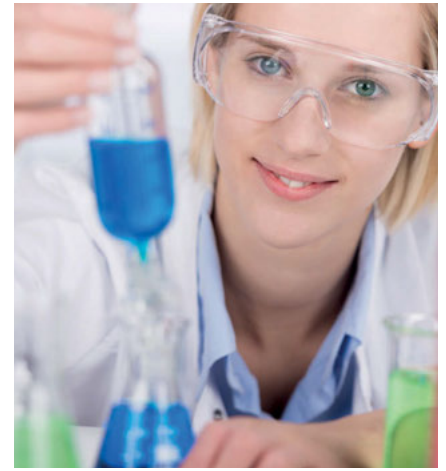
Irgendwann schließt ein aufmerksamer Kollege die Tür wieder. Aber das allein legt die Tropfsteinhöhle leider nicht trocken, sodass sich der Innenraum zu einem herrlichen Eispalast entwickelt. Dieser zeigt sich dann in seiner vollen Pracht, wenn eine Wissenschaftlerin verzweifelt an einer der Gefrierschrankschubladen hängt, um sie herauszuziehen. All die famosen Zapfen und Kristalle sorgen dafür, dass sich die Schubladen um null Millimeter bewegen.

Mit hilfeschendenden Augen scannen die so aufs Glatteis Geführten das Labor-Terrain – und da kommen wir TAs ins Spiel. Gemeinsam befreien wir die Schubladen und Führungsschienen von Eis und Schnee. Voilà!

Damit ist das Abenteuer „Eispalast“ aber nicht abgeschlossen, was jedoch nicht jeder Wissenschaftler einsieht. „Wie jetzt, abtauen? Dafür hab' ich gerade gar keine Zeit.“ Verhandlungsspielraum gibt es jedoch nicht. Also muss sich der schwer beschäftigte Forscher doch um das Abtauen seines Gefrierschranks kümmern. Er bringt die Proben in Sicherheit, zieht den Gerätestecker, startet die „Abtaufunktion“ – und ist verschwunden! Und so wird aus dem Eiswüsten-Abenteuer die Neufilmung von Waterworld. Schnell bildet sich eine großzügige Seenplatte vor dem Gefrierschrank, kleine und große Eisberge treiben im Nass. Manch ein Polarforscher hätte seine Freude daran – der inzwischen wieder aufgetriebene Wissenschaftler eher weniger. Mächtig angefressen wischt er den Boden und feuert die komplette Eisbergzucht achtlos in ein Waschbecken.

Womit dieses Abenteuer ein ziemlich unromantisches Ende findet.

Ute Ipe



## FERNSTUDIUM B. SC. CHEMIE

### für Chemielaborant/-innen und CTAs

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

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

**Die nächsten Studiengruppen starten im April 2024 und Oktober 2024.**

Nutzen Sie gerne unsere **kostenlose Studienberatung**.

Kontaktieren Sie uns per Mail unter [fernstudium@springer.com](mailto:fernstudium@springer.com) oder finden ausführliche Informationen auf unserer Website.

Jetzt informieren!



[springernature-campus.de](https://springernature-campus.de)

## KI & Co.

» Wie hilfreich wäre es für die eigene Forschung zu wissen, in welche Richtung sich eine Disziplin entwickelt? Genau das versucht das Benchmark-System Science4Cast der Arbeitsgruppe von **Mario Krenn** vom **Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts in Erlangen** vorherzusagen. Es beruht auf einem graphentheoretischen Ansatz, der die Daten aus über 143.000 wissenschaftlichen Veröffentlichungen der letzten 30 Jahre in Form eines semantischen Netzwerks mit 64.000 Knotenpunkten darstellt. Jeder Knoten repräsentiert dabei jeweils ein wissenschaftliches Konzept. Science4Cast gewichtet die **Bedeutung einzelner Konzepte für die Forschung**, indem es zukünftige Verbindungen zwischen einzelnen Knoten vorhersagt. Neue Konzepte kann es jedoch selbst nicht generieren. Auch ist Science4Cast noch auf Fragen zu künftigen Entwicklungen in der KI-Forschung beschränkt (Nat Mach Intell. doi.org/gswzjr). Eine Weiterentwicklung soll aber bald personalisierte Vorschläge für individuelle Forschende ermöglichen.

» Um **Medikamente effizient zu dosieren**, sagt das KI-Tool CellOT voraus, wie sie auf individuelle Zellen wirken und – besonders wichtig – ob erworbene Resistenzen bestimmte Wirkstoffe unwirksam machen könnten. Dazu trainierten die Biomediziner und Informatikerinnen um **Gunnar Rätsch** von der **ETH Zürich** und der **Universität Zürich** ihre Vorhersagemethode mit scRNA-seq-Daten und Multiplex-Immunfluoreszenz-Bildern einzelner unbehandelter und behandelter Zellen darauf, zu prognostizieren, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Medikamentengabe in die Expression verschiedener Markergene, zum Beispiel für Apoptose, eingreift und damit den Zellzustand verändert. In der Machbarkeitsstudie sagte CellOT voraus, wie acht verschiedene Lupus-erythematoses-Patienten auf das Cytokin Interferon- $\beta$  und sieben verschiedene Glioblastom-Patienten auf den Histon-Deacetylase-Inhibitor Panobinostat reagieren. Auch „propheszeiten“ es mögliche Entwicklungsverläufe hämatopoetischer Stammzellen (Nat Methods. doi.org/gsszgx). Der in Python geschriebene Quellcode von CellOT ist hier verfügbar: doi.org/k48n. -HM-

## Bonn

### Ichbewusste Hühner

Welche Tiere erkennen sich in einem Spiegeltest und sind sich ihrer selbst bewusst? Sicherlich Menschenaffen, Delfine und Elefanten. Aber wie sieht es zum Beispiel mit dem Haushuhn aus? Im klassischen Spiegeltest versagen Hühner – vielleicht, weil die künstliche Versuchsumgebung sie überfordert? **Sonja Hillemacher** und **Inga Tiemann** vom **Institut für Landtechnik der Universität Bonn** bauten auf dem Campus Frankendorf eine Testarena auf und nutzten ökologisch relevantes Verhalten des Federviehs: Projizierten die Forscherinnen Greifvögel an die

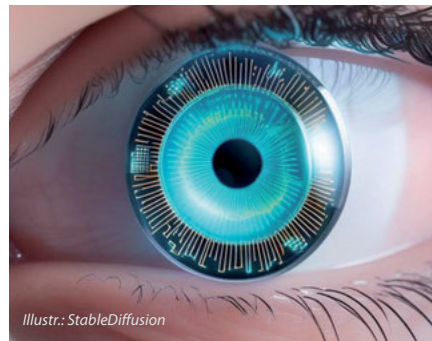
Arenadecke, stießen Hähne in 77 von 174 Versuchen Alarmrufe aus, allerdings nur in Gegenwart von Artgenossen. Waren die Hähne allein, blieben sie bis auf 17 von 174 Versuchen stumm. Doch was passiert in Gegenwart eines Greifvogels und ihres Spiegelbilds? Dann ertönten in 174 Versuchen nur 25 Warnrufe. Die Hähne erkannten also, dass sie ihr Spiegelbild nicht warnen brauchten (PLoS One. doi.org/k2zm). Die Moral der Experimente: Zuverlässige Ergebnisse liefern diejenigen Selbsterkennungstests, die natürliches Verhalten berücksichtigen. -HM-

## Jülich/Aachen

### Netzhaut-Biochip

Herkömmliche Retina-Implantate sind starre Halbleiterbauteile aus Silizium. Sie lassen sich nur schwer in biologische Systeme integrieren. Abhilfe schaffte die internationale Arbeitsgruppe von **Francesca Santoro** am Institut für Bioelektronik des **Forschungszentrums Jülich** und der Fakultät für Elektrotechnik und

Informationstechnik an der **RWTH Aachen**. Ihr verformbarer Halbleiter besteht vollständig aus ungiftigen organischen Komponenten: Über eine *trans-cis*-Isomerisierung von Poly(3,4-Ethylendioxythiophen)-Polystyrolsulfonat (PEDOT:PSS) erkennt er UV-Licht einer Wellenlänge von 365 Nanometern, ändert daraufhin seine Leitfähigkeit und ahmt so die typischen Eigenschaften der Netzhaut von Wirbeltieren biomimetisch nach (Nat Commun. doi.org/k46v). Santoros Vision reicht indes weiter. In künftigen Experimenten sollen die photoelektrochemischen Transistoren als Steuerelektroden mit biologischen Neuronen gekoppelt werden, um deren Informationsaustausch zu studieren. Auch könnten derartige neuromorphe Chips die selbstlernende Funktionsweise neuronaler Netze außerhalb der Softwareebene simulieren. -HM-



## Göttingen

### Unfruchtbarkeit bei Frauen

Die Gründe für Unfruchtbarkeit bei Frauen sind vielfältig. Eine der häufigsten Ursachen sind Mutationen in den Genen für die Peptidylarginin-Deiminase VI (PADI6) und für den Subcortical Maternal Complex (SCMC). Doch warum gerade diese beiden? Mithilfe hochauflösender STED-Mikroskopie und Kryoelektronen-Tomographie bewiesen Forschende um **Melina Schuh** am **Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen**, dass PADI6 und der SCMC in Eizellen die Hauptbestandteile von netzartig angeordneten Filamenten mit großer Oberfläche – sogenannter cytoplasmatischer Gitter – bilden. Entfernten die Meiose-Experten PADI6 und den SCMC und damit die

Gitter aus Mäuse-Eizellen, fehlten den frühen Embryonen auch eine Reihe lebenswichtiger Proteine, die über ihre Entwicklung und epigenetische Programmierung entscheiden. Ohne diese Proteine hören die Embryonen kurz nach der Befruchtung auf, sich weiterzuentwickeln. Die cytoplasmatischen Gitter dienen Eizellen also als Vorratsspeicher und Schutzstruktur für mütterlicherseits bereitgestellte Proteine. Da sich die Gitterproteine künstlich in heranwachsende Eizellen von Mäusen einbringen lassen, könnte bald ein Ansatz zur Behandlung genetischer Ursachen der Unfruchtbarkeit beim Menschen zur Verfügung stehen (Cell. doi.org/k46w). -HM-





## Schöne Biologie

# Hypothese Nummer fünf

Früher hatte man's mehr mit Hypothesen in der Bioforschung. Im Rückblick erscheint das durchaus plausibel. Die experimentellen Methoden standen noch auf deutlich wackeligeren Füßen als heute. Das konkrete Vorgehen musste folglich immer wieder neu und kreativ an jede einzelne Fragestellung angepasst werden. Kits und Fertig-Mixturen gab's schon gar nicht. Jeder Puffer musste folglich eigens gemischt und viele testrelevante Moleküle erst aufwändig isoliert oder synthetisiert werden. Und auch bei so mancher experimentellen Vorrichtung waren erstmal ein paar Tage Handarbeit angesagt.

Kurzum, es war nicht einfach, Daten zu generieren. Auch aus diesem Grund versuchte man daher zu Beginn eines Forschungsprojekts, zunächst alle relevanten Beobachtungen genauestens zu beschreiben, um daraus plausible Fragestellungen abzuleiten und möglichst testbare Hypothesen zu formulieren. Schließlich durfte der experimentelle Aufwand nicht beliebig ausufern – und sollte dennoch möglichst aussagekräftige Ergebnisse liefern. Hypothesen dienten demnach auch dazu, dass man mit den begrenzten Ressourcen auf die wirklich wichtigen Ergebnisse zielen konnte.

Heute läuft es oft anders. Heute stehen der Bioforschung automatisierte Hochdurchsatzverfahren zum Einsammeln unfassbarer Datenmengen zur Verfügung. Das Organisieren, Ordnen und erstes Analysieren der Datenfluten liefern die Apparate und Software-Tools dabei meist gleich mit. Oft bereitet Forscher X daher nur noch interessierende Proben vor, steckt sie in die Pipeline, dreht ein paar Knöpfchen und wartet, was hinten rauskommt – um dann über die tiefere Bedeutung des „Outputs“ nachzudenken.

Schnell war damit klar: Sowas geht natürlich auch ganz ohne Vorab-Hypothese. Man nehme beispielsweise einfach eine Probe und schäle mit solchen High-End-Pipelines sämtliche Omik-Daten aus ihr heraus: Genome, Transkriptome, Proteome, Metabolome, Lipidome, ... – alles nicht mehr schwer und auch nicht wirklich teuer.

Was infolgedessen passierte, war, dass der Hypothesen-basierten Forschung ein mächtiges Alternativkonzept an die Seite gestellt wurde. „Technology-driven Research“ wurde es passend genannt. Und um dennoch die Verbindung zu den guten, alten Hypothesen herzustellen, klebte man ihr das Etikett „Hypothesen-generierende Forschung“ gleich mit auf. Was ja nicht falsch ist, denn schließlich machen die „omikschen“ Datenberge lediglich bisher verborgenes Beobachtungsmaterial zugänglich und beschreibbar. Und daraus kann man wieder frische Fragen ableiten und neue Hypothesen formulieren.

Logischerweise aber dient die heutige Methodenmacht keineswegs nur dem Entwickeln neuer Hypothesen. Im Gegenteil, gerade angesichts lange liegengeliebener Hypothesen eröffnet sich manch neue Möglichkeit. Ein schönes Beispiel liefert etwa die Frage, wie aus der bilateralsymmetrischen Seestern-Larve das fünfstrahlig radiärsymmetrische Adulttier wird. Seit Jahrzehnten konkurrieren gleich vier Hypothesen um die Erklärung: Bifurkations-, Zirkularisations-, Duplikations- und Stapel-Hypothese. Wie sie jeweils den Symmetrieübergang erklären, kann man an den Namen erahnen. Doch auch nur eine davon robust zu testen, entzog sich bislang allen methodischen Tricks. Bis jetzt US-Forscher mit einer neuen Methode räumlicher Transkriptomik im Seestern die zeitlichen Aktivitäten nahezu aller Transkriptionsfaktoren aufzeichnen konnten, die die Entwicklung tierischer Körperpläne quasi ubiquitär mitsteuern (*Nature*, doi.org/k432). Und ohne auf die vielen Details einzugehen: Das räumlich-zeitliche Aktivitätsmuster dieser gesamten „Vorne-hinten-rechts-links-oben-unten“-Faktoren ist mit allen vier Hypothesen komplett inkompatibel.

Alle Hypothesen falsifiziert! Was in der Wissenschaft ja öfter passiert. Hypothese Nummer fünf wird mit den neuen Beobachtungen sicher umso robuster. Wodurch sich der Vierfach-Hypothesentest zugleich als Hypothesen-generierend entpuppt hat.

Ralf Neumann

## IMPRESSUM

### Laborjournal 30. Jahrgang | Heft 12/2023

gegründet 1994  
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354  
Einzelpreis: 3,90 Euro

#### Verlag und Herausgeber:

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

#### Druck & Lithos:

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

#### Anzeigen:

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

#### Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

#### Stellenanzeigen:

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

#### Kalender:

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

#### Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Henrik Müller,  
Ralf Neumann, Ulrich Sillmann

#### Redaktion:

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

#### Titelbild:

Kai Herfort mit Adobe Photoshop

#### Ständige MitarbeiterInnen:

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

#### Bankverbindung:

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

# Zum Männchen gespleißt

**DÜSSELDORF:** Ob Honigbienen weiblich oder männlich sind, entscheidet sich nicht auf genetischer Ebene; sie haben keine Geschlechtschromosomen. Vielmehr regulieren unterschiedliche Allele eines einzelnen Schlüsselgens, ob aus der Biene ein Männchen oder ein Weibchen wird. Im Licht der Evolution gesehen ist so ein posttranslatonaler Schalter der Knaller. Forschende der Universität Düsseldorf haben herausgefunden, was ihn umlegt.

Foto: AG Beye

Der Bienenstock der Europäischen oder Westlichen Honigbiene *Apis mellifera* wird die meiste Zeit des Jahres von einer Königin und von Zigtausenden Arbeiterinnen bewohnt. Letztere sind etwas kleiner, ansonsten aber ausgestattet mit allem, was die Königin auch hat, sprich funktionellen Ovarien, einem flauschigen Pelz – selbst auf den Augen – und einem Giftstachel.

Die Funktion der Königin unterscheidet sich von denen der Arbeiterinnen jedoch grundlegend: Sie legt bis zu 2.000 Eier pro Tag, die dann von jungen Arbeiterinnen versorgt und gefüttert werden. Innerhalb von drei Wochen wachsen die Eier zu neuen Arbeiterinnen heran. Erfahrene Arbeiterinnen wiederum verlassen den Bienenstock und sammeln Nektar und Pollen. Damit sie sich nicht fortpflanzen, sondern die Königin fortlaufend die Königinnensubstanz, das Queen Mandibular Pheromone (QMP), ab. Es enthält die ungesättigte Fettsäure 9-Oxo-trans-2-Decensäure, die die Entwicklung der Eierstöcke der Arbeiterinnen blockiert. Zwischen April und Juli tummeln sich zusätzlich noch Jungköniginnen im Stock – die alsbald ausziehen, um einen eige-

nen Schwarm zu gründen – sowie als Drohnen bezeichnete Männchen, die nur dazu da sind, die Jungköniginnen zu begatten und so zum Fortbestand der Art beizutragen. Drohnen sind etwas größer als die Arbeiterinnen, haben eine gedrungene Körperform, große Augen und keinen Giftstachel.

## Verliebt in Bienengenetik

Honigbienen besitzen im Gegensatz zum Menschen keine Geschlechtschromosomen. Stattdessen verfügen sie über ein Schlüsselgen namens *complementary sex determiner (csd)*, dessen Produkt das Geschlecht bestimmt. Mit ihm beschäftigen sich Martin Beye und Marianne Otte vom Institut für Evolutionsgenetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. „Für Honigbienen habe ich mich schon immer interessiert“, sagt Beye. „Das Imkern habe ich von meinem Großvater gelernt.“ Nach seinem Biologiestudium an der Universität Kaiserslautern zog es ihn deshalb an die Technische Universität Berlin. Denn dort in der Arbeitsgruppe von Robin Moritz konnte Beye die plüschigen Insekten in seiner Dissertation mit seinem

zweiten Steckenpferd – der Genetik – unter einen Hut bringen. Im Jahr 2003 – mittlerweile Postdoktorand in Halle – isolierte und kartierte der Biologe gemeinsam mit seinem Doktoranden Martin Hasselmann erstmals *csd*. Nach weiteren Jahren an der University of California in Davis bei Sacramento nahm er 2005 einen Ruf an die Heinrich-Heine-Universität an, wo er bis heute als Professor das Institut für Evolutionsgenetik leitet.

Im Jahr 2006 stieß Marianne Otte zu ihm. Sie hatte Biologie studiert und am Institut für Virologie des Universitätsklinikums Düsseldorf promoviert. Um der nordrhein-westfälischen Landeshauptstadt treu zu bleiben, wechselte sie als Postdoktorandin in die Evolutionsgenetik. Fasziniert von der genetischen Arbeit mit Insekten beschäftigt sie sich seitdem zusammen mit Beye mit *csd* – womit sich der Kreis zurück zur Geschlechtsdetermination von Honigbienen schließt.

## Bienenstandard: Weibchen

Rund zwölf Stunden nach der Eiablage wird *csd* aktiviert. Es entstehen Csd-Proteine, die ihrerseits das geschlechtsspezifisch gespleißte Gen *feminizer (fem)* kontrollieren. Binden Csd-Proteine aneinander, sorgen sie dafür, dass *fem*-Transkripte (*femF*) gespleißt werden. Die entstehenden Feminizer-Proteine (*Fem*) aktivieren den „weiblichen“ Weg in der Entwicklung der Hautflügler, indem sie das Spleißen weiterer prä-mRNAs wie etwa der geschlechtsspezifischen Gene *doublesex (dsx)* und *glubschaug (glu)* steuern. *FemF*-Proteine lassen ausschließlich *dsxF*-Transkripte entstehen, deren *DsxF*-Proteine die geschlechtsspezifische Entwicklung der Fortpflanzungsorgane regulieren. Neben *dsx* wird auch das *glu*-Gen selektiv gespleißt und bewirkt seinerseits sexdimorphe Facettenaugen: große beim Männchen, kleine beim Weibchen.

Der weibliche Pfad ist also die Bienen-StandardEinstellung. Wichtig in dem Zusammenhang: Königinnen und Arbeiterinnen besitzen



Martin Beye und Marianne Otte verband an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf über mehr als ein Jahrzehnt ihr Interesse an Hautflüglern: Beye als Leiter des Instituts für Evolutionsgenetik und Otte als seine Postdoktorandin.

Foto: Steffen Köhler/HHU

einen zweifachen Chromosomensatz. Drohnen hingegen sind haploid; sie verfügen nur über den mütterlichen Chromosomensatz und entstehen via Parthenogenese, wachsen also aus unbefruchteten Eiern heran – wie Forscher bereits 1845 feststellten. Welches Ei dabei befruchtet wird, entscheidet die Königin: Sie speichert die Samen mehrerer Drohnen in ihrem Körper und kann sie gezielt den Eiern hinzufügen – oder eben nicht.

Zusätzlich gibt es aber auch diploide Männchen, für die das evolutionär umtriebige Bienen-Sexgen *csd* verantwortlich ist. Weltweit existieren in Honigbienen mehr als 100 unterschiedliche *csd*-Allele, die sich nur in einigen Basenpaaren unterscheiden. Für diploiden Nachwuchs treffen zwei *csd*-Allele aufeinander, eines von der Königin, das andere vom Drohn. Rein rechnerisch ergibt das 4.950 mögliche Allelkombinationen. „In lokalen Vorkommen sind es aber oft nur 15 oder 20 unterschiedliche Allele“, sagt Beye. Doch diese Allelvariationen sind der Schlüssel zum Geschlecht der Biene.

## Sexwirrarr entwirrt

Der Clou: Identische Csd-Proteine binden anders aneinander als aus unterschiedlichen Allelen hervorgegangene Csd-Proteine. Der „weibliche“ Pfad wird aktiviert, wenn zwei unterschiedliche *csd*-Allele aufeinandertreffen. Deren Komplex fungiert wie eine Weiche, die die Entwicklungsrichtung auf femF und damit „weiblich“ stellt. „Eine Feedback-Schleife sorgt dann dafür, dass sich das Spleißen in die femF-Form selbst verstärkt“, sagt Otte. Das sei eine Art Autoregulation, die den Prozess stabilisiert, erklärt die Evolutionsgenetikerin. Treffen hingegen identische Allele aufeinander, schaltet die Geschlechtsbestimmungsmaschinerie auf „männlich“.

Wie funktioniert das auf molekularer Ebene? Für den Weg „Weibchen“ finden unterschiedliche Csd-Proteine über ein Coiled-Coil-Motiv zueinander, was den Proteinkomplex aktiviert. Identische Proteine homozygoter *csd*-Allele hingegen binden über andere Elemente aneinander, was zu einem inaktiven Csd-Komplex führt. Doch auch dieser ist nicht funktionslos: Er sorgt dafür, dass die fem-Transkripte alternativ gespleißt werden. Analog zu femF heißen sie dann femM. „Deren RNA ist durch einen Einschub zwar länger“, sagt Otte, „allerdings produziert der Einschub ein Stopp-Codon.“ Mit ihm erlischt die Produktion von Fem-Proteinen, und statt des „weiblichen“ Weges beschreitet ein solches Insekt dann den „männlichen“ Weg.

Das erklärt übrigens auch, warum Drohnen männlich sind, obwohl sie in ihrem haploiden Chromosomensatz ja nur über ein

*csd*-Allel verfügen: Ihre Csd-Proteine sind identisch, binden also auf die gleiche Art und Weise aneinander wie Csd-Proteine homozygoter *csd*-Allele.

## Was lange währt

Bereits 2008 hatten Beye, Otte und ihre Kollegen gezeigt, dass die fem-Funktion ausbleibt, wenn die Evolutionsgenetiker fem-Transkripte mithilfe von RNA-Interferenz wegfishen. Aus Weibchen wurden dann Männchen. Doch erst jetzt bewiesen sie, „dass *csd* der alleinige Faktor ist, der diesen Prozess startet“, so Beye.



*Im Gegensatz zu Arbeiterinnen entsteht ein Drohn aus einem unbefruchteten Ei, hat also nur eine Mutter: die Bienenkönigin. Seine einzige Aufgabe besteht in der Begattung nestfremder Jungköniginnen. Auch sein Schicksal ist traurig: Entweder stirbt er direkt nach dem Akt oder ihm droht ab Mitte Juli soziale Vereinsamung und Hungertod: Arbeiterinnen verwehren ihm ab dann den Zugang zum Futter im Bienenstock. Foto: AG Beye*

Zwar gelang es Otte bereits 2016, das Coiled-Coil-Motiv zu mutieren und damit jegliche spezifische Csd-Interaktion *in vitro* zu unterbinden. Doch für eine zufriedenstellende Publikation mussten die veränderten Allele in die Biene: „Wir haben mit Transgenen gearbeitet, die riesige Genkassetten inklusive Promotoren enthielten“, erklärt Otte. Jedes Ei musste einzeln per Hand injiziert werden – und zwar „bis man davon träumt“, erinnert sich die Biologin. Zusätzlich mussten weitere Protokolle optimiert und angepasst werden. Doch Otte sah es als Herausforderung – und der Erfolg gab der Forscherin Recht: Ihre Bindungs- und Funktionsstudien haben die Düsseldorfer im Oktober 2023 veröffentlicht (*Sci Adv.* doi.org/gstd2w). Mittlerweile hat

die Erstautorin übrigens die Forschung verlassen und arbeitet als Fachkraft für biologische Sicherheit bei der Stabsstelle Arbeitsschutz der Universität Düsseldorf.

## Eigentlich ganz einfach

Honigbienen verwandeln eine Fülle von Allel-Kombinationen auf posttranslativationaler Ebene in einen binären Code: „aus“ für männlich und „an“ für weiblich – mit Tendenz zu Letzterem. Es entscheiden also nicht Geschlechtschromosomen über das Geschlecht von Honigbienen, sondern das Csd-Protein erzeugt als posttranslativationaler Schalter viele Weibchen und wenige Männchen.

Aber Moment: In einem Bienenschwarm gibt es doch gar keine ausgewachsenen diploiden Männchen? Dabei wäre bei zwanzig lokal vorkommenden Allelen rein rechnerisch doch jedes zwanzigste Tier ein Männchen. Die Erklärung dafür ist tragisch: Die Arbeiterinnen töten die männlichen Larven – aus gutem Grund. Denn wenn die befruchtete Königin und der befruchtende Drohn über gleiche Allele verfügen, sind sie zu nah verwandt. Töten die Bienen also diploide Männchen, vermeiden sie Inzucht, wodurch das Bienenvolk evolutionär fit bleibt.

„Dass ein neues Allel entsteht, dauert durchaus 100.000 Jahre“, ergänzt Beye. Denn vier bis fünf Mutationen seien dafür nötig. Vor allem ein Einwandern anderer Allele aus benachbarten Populationen fördert deshalb die Variabilität lokaler Bienenstände. „Deren Selektion kann man direkt im Bienenstock sehen“, ist Otte begeistert. Nimmt man nämlich eine Wabe heraus, befinden sich neben perfekt verdeckelten Zellen etliche leere Zellen – eben die Überbleibsel getöteter diploider Männchen. Deren Rate in der Bienenbrut dient Imkern daher als ein grobes Indiz für die Fitness des Bienenvolkes.

Wie aber erkennen Arbeiterinnen, ob in einem Ei eine weibliche oder eine männliche Biene heranwächst? Bei den Drohnen ist das einfach, da ihre Waben etwas größer sind und sie von Anfang an gesondert aufgezogen werden. Im Bienenstock haben sie ihre privaten Gemächer. Die Zellen der diploiden Männchen liegen jedoch im Standard-Waben-Segment zwischen denen der diploiden Weibchen. Beye kennt eine mögliche Antwort: „Der Geruch der männlichen Larven scheint anders zu sein“. Vermutlich verpassen spezielle Kohlenwasserstoff-Verbindungen den Männchen einen ganz besonderen Duft – allerdings nur für etwa zwölf Stunden nach dem Schlüpfen der Larven aus dem Ei. Doch dieses enge Zeitfenster reicht den Arbeiterinnen aus. Nach zwölf Stunden sind keine männlichen Larven mehr übrig.

Sigrid März

# Auf der Suche nach dem verlorenen Enzym

MAINZ/WIEN: Bei Tieren muss die Ausbreitung von Transposons im Genom streng kontrolliert werden – vor allem in der Keimbahn. Dabei helfen kurze RNAs. Im Fadenwurm ist ein neuartiger Enzymtyp an ihrer Herstellung beteiligt.

Gegen Krankheitserreger von außen schützt uns unser Immunsystem. Aber was ist mit den Gefahren, die bereits in uns lauern – genauer gesagt in unserem Genom? Denn Überreste transponierbarer Elemente können als springende Gene erheblichen Schaden anrichten. So sind sie in der Lage, sich selbst zu kopieren und dafür zu sorgen, dass ihre Kopien an einer Zufallsstelle im Genom eingefügt werden. Durch diese Zufälligkeit bei der Integration beschleunigen Transposons zwar die Evolution, machen mobile genetische Elemente aber auch gefährlich: Dort, wo die parasitische DNA landet, kann sie Gene oder Kontrollelemente wie Promotoren, Enhancer und

„Ist der piRNA-Weg gestört, werden betroffene Tiere unfruchtbar. Ohne piRNA kein tierisches Leben“, sagt René Ketting, der als Direktor am Institut für Molekulare Biologie in Mainz die piRNA-basierte Transposon-Abwehr in der Keimbahn insbesondere beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* und beim Zebrafisch *Danio rerio* erforscht. „Allerdings gibt es Ausnahmen“, ergänzt er: „Manche Tiere haben die piRNA-Antwort verloren und verlassen sich auf alternative Mechanismen.“

Da Ketting mit seiner Arbeitsgruppe vor allem auf Genomebene arbeitet, kooperiert er zur Erforschung des piRNA-Wegs mit Sebastian Falk, der an den Max Perutz Labs der

det sich dagegen zwischen Organismen. Für *C. elegans* war bisher unbekannt, wie das RNA-5'-Ende hergestellt wird, weil die Enzyme fehlen, die das etwa in der Maus oder der Taufliege übernehmen.“ Tatsächlich hatten Forschende schon lange vergeblich nach diesen Enzymen gesucht. Ein Blick in die Publikation macht den Grund dafür klar; auch Falk überraschte er: „Wir fanden keine normale Nuklease, sondern eine Kombination aus drei Proteinen mit sogenannten SCHLAFEN-Domänen. Diese Proteine existieren auch in höheren Eukaryoten, aber wir haben jetzt gezeigt, dass sie evolutiv älter sind.“ Über ihre Funktion wisse man allerdings nicht viel, fügt Ketting hinzu:



Während Nadezda Podvalnaya (l.) und Alfred W. Bronkhorst (2.v.r.) bei René F. Ketting (2.v.l.) in Mainz die Genetik einbringen, steuert die Arbeitsgruppe ihres Wiener Kooperationspartners Sebastian Falk (r.) Expertise in Biochemie und Strukturblogie bei.

Fotos: AG Ketting/Falk

Silencer zerstören. Auf höherer Ebene kann ein DNA-Rearrangement die Replikation stören, Rekombinationen verursachen und damit die Genomstabilität gefährden. Besonders problematisch ist das in der Keimbahn. Selbst kleine Schäden werden zwangsläufig an die nächste Generation weitergegeben und häufen sich an. Keimzellen müssen die Ausbreitung von Transposons daher strikt kontrollieren.

Eine der Kontrollstrategien in Tieren basiert auf kurzen piRNAs. Deren etwa 20 Nukleotide langen Sequenzen erkennen die Transkripte aktiver Transposons über Basenpaarung. An die piRNAs gebundene PIWI-Proteine spalten dann entweder die identifizierten Transkripte oder schränken die Expression von Transposon-Genen anderweitig ein. Das Ganze ist mit Genschere vergleichbar: Auch deren Cas-Proteine sind auf ihre CRISPR-RNAs angewiesen, die die Sequenzspezifität vermitteln.

Universität Wien als Assistenzprofessor tätig ist. Als Biochemiker kommt sein Team dann zum Einsatz, wenn Kettings Genetiker ihre Arbeit getan haben: „Sind neue Faktoren identifiziert, versuchen wir, das System zu rekonstruieren, also Strukturen von Proteinen und Proteinkomplexen aufzuklären und zu untersuchen, wie sie zusammenarbeiten“. Gemeinsam haben die Mainzer und Wiener nun einen neuartigen Enzymtyp entdeckt, den sie PUCH nannten, und mit ihm eine Lücke im Verständnis der piRNA-Herstellung bei *C. elegans* geschlossen (*Nature*. doi.org/k4g6).

## Fehlende Enzyme

„Der Mechanismus, dass eine piRNA einem gebundenen PIWI-Protein seine Spezifität verleiht, ist stark konserviert“, sagt Falk. „Der Weg, wie piRNAs hergestellt werden, unterschei-

„Bei höheren Eukaryoten scheinen sie meist mit dem Immunsystem in Verbindung zu stehen und vor allem die Replikation von Viren zu unterdrücken.“ Interessant sei auch, dass SCHLAFEN-Proteine oft in mehreren Varianten im Genom vorkommen. Ihre hohe Variabilität deutet der Genetiker als ein Zeichen für intensive Anpassungsprozesse an neue Viren. „Wie sie arbeiten, ist aber nicht verstanden“, schränkt er ein. „Unser Fund deutet darauf hin, dass die Bildung von Multimeren verschiedene Aktivitäten ermöglichen könnte“.

## Aus 3 mach 1

Die ersten beiden PUCH-Komponenten – die Proteine TOFU-1 und TOFU-2 – waren bereits aus einem RNA-Interferenz-Screen eines US-amerikanischen Forschungsteams bekannt: Fehlen sie, fällt auch die piRNA-basierte Trans-

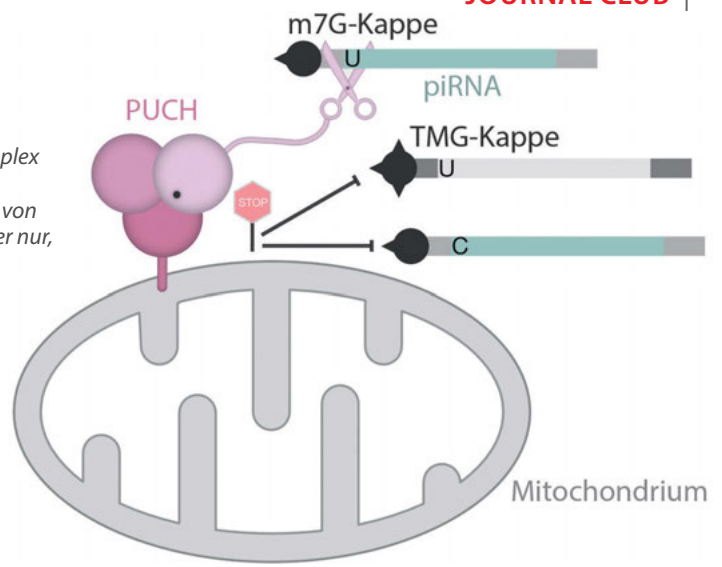
poson-Abwehr aus (*Genes Dev.* doi.org/f5xgk2). Kettings Gruppe bewies, dass TOFU-1 und TOFU-2 zwar miteinander interagieren, jedoch über keinerlei Ribonuklease-Domänen verfügen. Stattdessen enthielten beide Proteine jeweils eine SCHLAFEN-Domäne. Zusätzlich fand Doktorandin Nadezda Podvalnaya per Immunpräzipitation zwei weitere Interaktionspartner (SLFL-3 und SLFL-4) mit redundanter Funktion. Zusammen mit Postdoktorand Walter Bronkhorst demonstrierte sie, dass sowohl SLFL-3 als auch SLFL-4 mit TOFU-1 und TOFU-2 funktionsfähige Trimere bilden. Doch damit nicht genug: Auch SLFL-3 und SLFL-4 besitzen SCHLAFEN-Domänen. Erst die drei SCHLAFEN-Domänen des Trimers gemeinsam besitzen eine Ribonuklease-Funktion. Ist nur einer der PUCH-Bestandteile ausgeschaltet, werden keine piRNAs mehr hergestellt.

Um die Funktionalisierung des piRNA-Wegs zu visualisieren, nutzen die Mainzer Genetiker einen selbst konstruierten piRNA-Sensor. „C. elegans lässt sich aufgrund seiner geringen Größe und Durchsichtigkeit sehr gut mikroskopieren“, sagt Ketting. Ihr piRNA-Sensor besteht deshalb aus einem Transgen, das für ein rotfluoreszierendes Protein codiert. Es wird von einer spezifischen piRNA erkannt und im Normalfall zerstört, sodass keine Fluoreszenz nachweisbar ist. Bei einem gestörten piRNA-Weg wird das fluoreszierende Protein hingegen gebildet, und der Wurm leuchtet rot im Mikroskop. Die Auswirkung eines Genvverlusts lässt sich direkt nachweisen. „Natürlich haben wir in Tieren mit und ohne PUCH auch die kleinen RNAs sequenziert“, ergänzt der Genetiker und schildert, dass das Ergebnis erfreulich schwarz-weiß ausfiel: „Fehlte PUCH oder war es defekt, fanden wir auch keine piRNAs mehr. Alle anderen Typen kleiner RNA blieben dagegen unbeeinflusst“.

### Eine Frage der Kappe

Doch was genau macht PUCH mit welcher RNA als Substrat? Hier kommen die Wiener um Sebastian Falk ins Spiel: „Die Vorläufer von piRNAs tragen ähnlich wie mRNAs eine Kappe, die bei ihnen aber im Reifeprozess entfernt werden muss. Damit eine Ribonuklease zwischen piRNA und mRNA unterscheiden kann,

Der trimere Enzymkomplex PUCHprozessiert in C. elegans das 5'-Ende von piRNA-Vorläufern – aber nur, wenn diese über eine 7-Methyl-Guanosin-Kappe und ein Uracil an Position 3 verfügen. Die in Fadenwürmern weit häufigere 2,2,7-Trimethyl-Guanosin-Kappe unterbindet hingegen jegliche Prozessierung. PUCH besteht aus drei SCHLAFEN-Domänen, die über eine Transmembrandomäne in die äußere Membran von Mitochondrien verankert sind. Warum PUCH genau dort lokalisiert ist, bleibt bisher ein Rätsel.



Illustr.: AG Falk

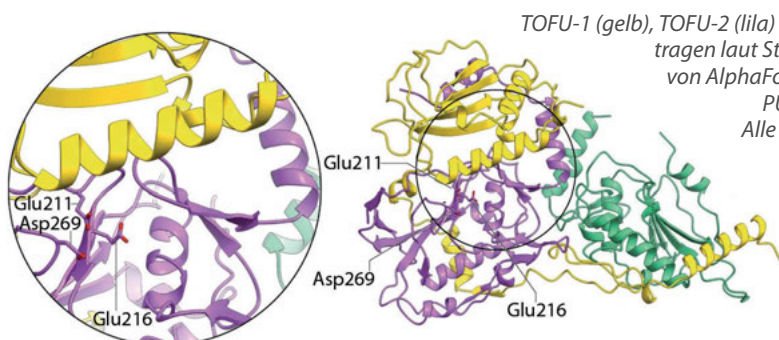
verfügen ihre Kappen über unterschiedliche Methylierungsmuster“, erklärt der Biochemiker. Bei Vorhandensein einer piRNA-Kappe werden die ersten beiden Ribonukleotide vom 5'-Ende abgeschnitten, sodass aus einem Uridin an Position 3 des Vorläufermoleküls das 5'-Ende wird. Dieses 5'-Uridin ist laut der Wiener unerlässlich für die Aktivität von PUCH. Das Gleiche gilt für die 7-Methyl-Guanosin-Kappe der Vorläufer-piRNA. „PUCH ist ein hochspezifisches Enzym, das keine anderen Substrate erkennt“, fasst Falk zusammen. Ketting fügt hinzu: „Das war unerwartet. Ich persönlich hatte vermutet, dass ein anderes Enzym PUCH die richtigen Substrate zuführt“.

### Warum Mitochondrien?

Ungelöst ist hingegen das Rätsel, warum sich PUCH über eine Transmembrandomäne in die Membran von Mitochondrien verankert. Fehlt die Transmembrandomäne, ist auch die Menge an reifen piRNAs stark reduziert – wie das Forscher-Duo aus Ketting und Falk experimentell nachwies (*Nature.* doi.org/k4g6). Trotzdem glauben die Forscher nicht, dass dies an einer fehlenden PUCH-Aktivität liegt und vermuten stattdessen Probleme bei der Beladung der PIWI-Proteine mit den piRNAs: „Wir fanden nämlich keine Anhäufung von Vorläufermolekülen, wie sie typischerweise auftritt, wenn PUCH inaktiv ist oder fehlt“, fasst Ketting zusammen.

Auch die Tatsache, dass beide bekannten piRNA-Ribonukleasen trotz unterschiedlicher Funktionsmechanismen in der Mitochondrienmembran sitzen, findet Falk spannend: „Das ist ein schönes Beispiel für konvergente Evolution. Stellen die Mitochondrien vielleicht eine Art Kondensationsplattform bereit, auf der die beteiligten Enzyme in Kontakt kommen? Prinzipiell könnte das aber auch an anderen Oberflächen geschehen. Was macht Mitochondrien also dafür besonders?“ Hier lässt sich nur spekulieren. Fest steht allerdings: Die Interaktion zwischen PUCH und den PIWI-Proteinen ist ein entscheidender Faktor. Gelangten nämlich reife piRNAs nach ihrer Prozessierung durch PUCH einfach ins Cytoplasma, wären sie infolge ihres 5'-Phosphats ein perfektes Substrat für klassische 5'-Exoribonukleasen. Wie piRNAs von PUCH an die PIWI-Proteine übergeben werden, ist aber auch in anderen Organismen noch unbekannt.

Dem Mysterium der Lokalisation von PUCH wollen Falk und Ketting unbedingt gemeinsam auf die Spur kommen: „Es wird sicherlich eine Herausforderung, die RNA-Biologie mit der Rekonstitution mehrerer Membranproteine zu kombinieren“, erwartet Falk. Helfen soll ihnen dabei ein rekombinantes mini-PUCH mit verkürzten Proteinsequenzen. Außerdem will das Duo den Aktivitätsmechanismus von PUCH aufklären: „Wie sieht sein aktives Zentrum aus, und wie erkennt es Cap und Uridin? Wie entsteht seine Spezifität, und wie interagiert es mit dem Proteinkomplex PETISCO, der ihm wie eine Art Schneidebrett piRNA-Vorläufer präsentiert?“, zählt Falk einen Teil ihrer Fragen auf. Ketting möchte sich außerdem die anderen Domänen von TOFU-1 und TOFU-2 anschauen, deren Aufgaben ebenfalls unbekannt sind. „Zudem möchte ich untersuchen, mit welchen Proteinen SCHLAFEN-Domänen in Säugerzellen interagieren“, sagt der Genetiker: „Wenn wir Glück haben, finden wir dort eine ganz neue Biologie.“ Larissa Tetsch



TOFU-1 (gelb), TOFU-2 (lila) und SLFL-3 (grün) tragen laut Strukturvorhersage von AlphaFold2 zum trimeren PUCH-Komplex bei. Alle drei aktiven Reste stammen indes von TOFU-2.

Illustr.: Nach Abb. 2e in Nature. doi.org/k4g6

# Stabil über Jahrmillionen

**WÜRZBURG:** Biologen entdecken bei Haien die niedrigste bekannte Keimbahn-Mutationsrate im Tierreich. Sie hat nicht nur positive Konsequenzen.

„Wir wissen zu wenig über Fische“, sagt Manfred Schartl, Professor für Physiologische Chemie am Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie der Universität Würzburg. Schließlich seien fast die Hälfte der sechzig- bis siebzigtausend Wirbeltierarten Fische. Auch gäbe es keine Wirbeltiergruppe, die so viele verschiedene Formen hervorgebracht hat, erklärt er. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit evolutionärer Genomik und Genetik. So hat Schartl an der Sequenzierung der Genome von Quastenflossern sowie australischen und afrikanischen Lungenfischen mitgewirkt. Auch interessiert ihn zum Beispiel die erstaunlich variable Geschlechtsdetermination bei Fischen: Neben Spezies mit männlicher (XX/XY) oder weiblicher (WZ/ZZ) Heterogamie gibt es Fischarten, die sogar drei Geschlechtschromosomen (W, Y, X) besitzen. Hauptsächlich ist Schartl jedoch in der experimentellen Krebsforschung tätig. Als Modellsysteme verwendet er Spiegelkärpflinge und Schwertträger, deren natürliche Nachkommen bei bestimmten Kreuzungen Melanome entwickeln, weil sie eine mutierte Form einer EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase überexprimieren.

Im Gegensatz zu diesen beliebten Aquariumsfischen und auch allen anderen Knochenfischen bekommen Haie hingegen nur selten Krebs – eine Tatsache, die zu reißerischen Buchtiteln à la „Sharks don't get cancer“ und Tausenden abgeschlachteten Tieren führte. „In den USA können Sie in jeder Apotheke Haifischknorpel-Pillen kaufen, obwohl die natürlich überhaupt nicht helfen“, berichtet Schartl, der sich zum Zeitpunkt des Interviews gerade in Texas aufhält.

## Einmalige Möglichkeiten

Ihn interessieren natürlich die biologischen Mechanismen hinter der niedrigen Tumorfrequenz. In der Evolutionsforschung gab es schon früh Hinweise, dass die molekulare Uhr von Haien langsam läuft. „Die Vermutung war, dass das mit ihrer Mutationsrate zu tun hat“, erklärt Schartl. Mithilfe von Next Generation Sequencing und einem internationalen Team hat er diesen Verdacht in den letzten Jahren überprüft: „Der Antrieb kam von uns aus Würzburg, und dann habe ich im Kollegenkreis die gesammelt, die man dafür braucht



Seit seiner Emeritierung im Jahr 2020 ist Manfred Schartl Seniorprofessor am Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie der Universität Würzburg und Scholar in Residence am Xiphophorus Genetic Stock Center der Texas University. Foto: RSS.com

– und hatte die Besten, die es gibt“, freut er sich. Peter Currie aus Melbourne zum Beispiel machte das ganze Projekt erst möglich: Seine Gruppe erforscht eigentlich die Muskelentwicklung von Zebrafischen. Um Knochen mit Knorpelfischen zu vergleichen, hat er aber eine Haifischzucht etabliert. Die sei etwas ganz Besonderes, berichtet Schartl. „Es ist weltweit fast einmalig, dass man Fischfamilien hat, bei denen man die Eltern kennt und die Nachkommen zur Verfügung stehen.“

Die Fische in Curries Aquarien sind Epaulettenhaie (*Hemiscyllium ocellatum*), eine Art aus der Familie der Bambushaie, die vor der Küste Australiens in der Nähe des Great Barrier Reef vorkommt und bis zu einem Meter lang wird. Das Haifisch-Pärchen, von dem alle Daten stammen, wurde vor der Nordostküste Australiens gefangen und zunächst für zehn Monate getrennt gehalten, um Schwangerschaften durch andere Haie auszuschließen.

Mit erfolgreicher Hai-Nachzucht konnte dann der nächste Schritt starten: eine Stammbaum-Sequenzierung, die als Nebeneffekt auch Curries eigener Forschung nutzte, für die er ein hochqualitatives Referenzgenom benötigte. „Da muss bis zur letzten Base alles stimmen“, erinnert sich Schartl. Die Haiforscher isolierten also zunächst genomische DNA aus dem Blut sowohl der Elterntiere als auch aus neun ihrer Embryonen und holten dann Shawn Burgess an Bord. Burgess leitet die Abteilung für Entwicklungsgenomik am Nationalen Institut für Humangenomforschung der USA

*Obwohl Bisse durch einen Hai zu den Urängsten der Menschen gehören, wurden 2022 weltweit ganze 57 Haiangriffe auf Menschen gezählt. Fünf davon verliefen tödlich (statistica.com). Gleichzeitig sterben weltweit 275.000 Haie in Fischnetzen oder an Langleinen – pro Tag (hai.swiss).*

*Der Epaulettenhai *Hemiscyllium ocellatum* aus der Familie der Bambushaie bewohnt geschützte Lagunen in den Korallenriffen des Great Barrier Reef an der Nordostküste Australiens. Er kann bis zu zehn Jahre alt und etwa einen Meter lang werden und ernährt sich hauptsächlich von kleinen Wirbellosen am Meeresboden.*

*Illustr.: Mapz*



in Bethesda. Im Rahmen des internationalen Vertebrate Genomes Project koordinierte er die Sequenzierung aller Genome: Eine Arbeitsgruppe an der Rockefeller University in New York erstellte die Sequenzen der beiden Elternhaie; eine Arbeitsgruppe am MPI für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden bearbeitete die DNA der Embryonen. Noch immer ist Schartl von der „fast unfassbaren Qualität, diese fünf Gigabasen so sauber zu sequenzieren“ beeindruckt.

## Mutationen? Kaum.

Der Letzte im Bunde war der Molekulargenetiker Leif Andersson von der Universität Uppsala, mit dem Schartl schon lange zusammenarbeitet und dessen Forschung er daher gut kennt: „Er hat vor vielen Jahren die Mutationsrate des Hering bestimmt und verfügt somit über alle dafür notwendigen Bioinformatik-Tools.“ Schließlich ist es keine triviale Aufgabe, Mutationsraten zu untersuchen. Sequenzierfehler können die Berechnung beeinflussen und sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Befunde verursachen.

Insgesamt entdeckte Anderssons Arbeitsgruppe zwölf mögliche Mutationen, in denen sich die Genome von Jung- und Elterntieren unterschieden. Daraufhin kontrollierte das Sequenzierzentrum am Dresdener MPI die potenziellen Fundstellen, da es, so Schartl, „letztendlich wichtig ist, Mutationen mit klassischer Sanger-Sequenzierung zu verifizieren“. Und tatsächlich erwiesen sich sieben der zwölf Kandidatenstellen als Sequenzierfehler; nur fünf Positionen enthielten echte Mutationen.

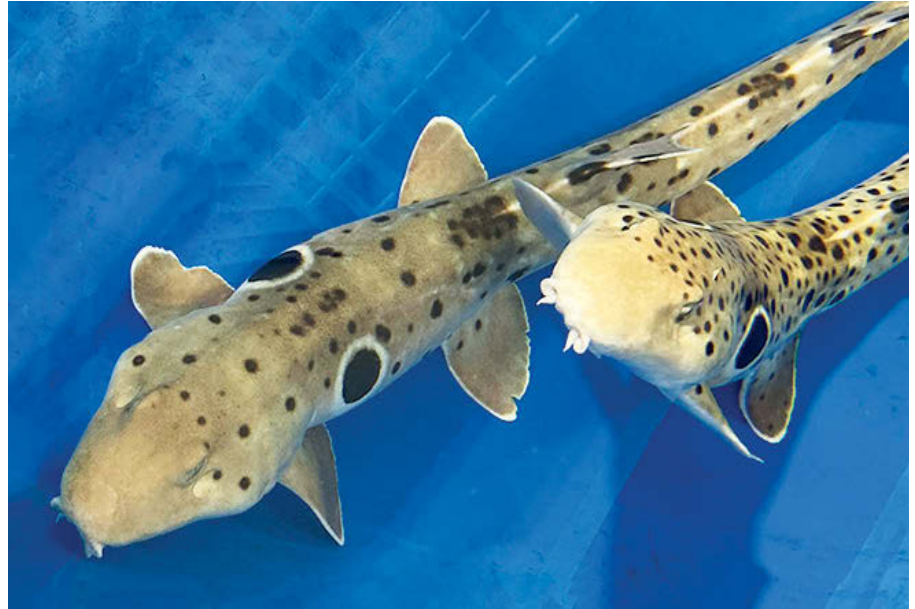
Für eine korrekte Berechnung der Mutationsrate war außerdem noch die Falsch-negativ-Rate wichtig. Also fügten die Wissenschaftler in Uppsala künstliche „Mutationen“ in bekannte Sequenzen ein und überprüften, wie viele von ihnen ihre Algorithmen entdeckten. Nur 3,9 Prozent übersahen sie. Damit lagen alle Daten zur Berechnung der Mutationsrate vor.

Natürlich deutete bereits die geringe Anzahl an Mutationen auf eine geringe Mutationsrate hin. Dennoch war Schartl überrascht: In der Keimbahn der Epaulettenhaie treten in zehn Milliarden Basenpaaren nur sieben Mutationen auf. Bei Knochenfischen wie dem Hering und dem Buntbarsch liegt die Mutationsrate drei- bis fünfmal höher, beim Menschen ist sie sogar 17-fach höher. Keine bekannte Spezies weist auch nur annähernd so niedrige Werte auf. „Wenn man das herunterbricht, sind es aufs gesamte Genom verteilt nur eine bis zwei Mutationen pro Nachkomme“, fasst Schartl zusammen.

Was bedeutet das für die Onkogenese bei Haien? „Untersuchungen zeigen, dass die somatische Mutationsrate mit der in der Keim-

bahn korreliert“, erklärt Schartl. Zwar sei die somatische Mutationsrate um bis zu einem Faktor zehn höher; eine niedrige Keimbahn-Mutationsrate deute dennoch auf eine niedrige somatische Mutationsrate hin. Krebs entsteht zwar auch durch Umwelteinflüsse, „aber

quenzierzentrum am Dresdener MPI haben wir sechzig weitere Genome sequenziert und untersuchen jetzt die Mutationsrate auf Populationsebene.“ Bei Haiarten, die in kühleren Gewässern leben, könnte sie sogar noch geringer ausfallen, schätzt Schartl.



Das erwachsene Epaulettenhai-Paar aus Manfred Schartls Studie. Foto: Frank J. Tulenko, Monash University

die spontane Mutationsrate liefert quasi den Grundstock, die Prädisposition“, erläutert der Würzburger. Warum sie bei Haien so klein ausfällt, erklärt Schartl mit deren Metabolismus: „Eine Alterungstheorie geht davon aus, dass im Stoffwechsel freigesetzte reaktive Sauerstoffspezies die DNA der Mitochondrien schädigen. Erreicht das einen gewissen Punkt, funktioniert der Organismus nicht mehr. Reaktive Sauerstoffspezies sind auch für die Kern-DNA mutagen, und wir gehen davon aus, dass der langsame Stoffwechsel der Haie dafür sorgt, dass sich Mutationen nur langsam anhäufen.“

## Zweischneidiges Schwert

Die geringe Mutationsrate bringt aber auch Nachteile mit sich, so Schartl: „Für Haie bedeutet sie, dass sie sich evolutionär nur langsam anpassen können.“ In einer Welt, in der Menschen die Lebensräume von Haien durch Klimawandel und Überfischung bedrohen, ist das natürlich besonders brisant. Anhand der Nukleotiddiversität der Elterntiere und der Mutationsrate der Embryonen berechneten die Biologen deshalb die effektive Populationsgröße, um den Epaulettenhai mit hinreichender genetischer Vielfalt dauerhaft zu erhalten. Ihr Ergebnis: 710.000 Exemplare sind dafür notwendig. Für eine genauere Abschätzung ist eine weitere Studie in Arbeit, erzählt Schartl: „Zusammen mit dem Se-

Der Biologe hofft, dass diese Erkenntnisse den Mythos vom Haifischknorpel als Anti-Krebs-Mittel beseitigen helfen und das sinnlose Abschachten der Tiere beenden. Dafür sei es höchste Zeit, appelliert er: „Nimmt man den Hai als Räuber am Ende der Nahrungskette weg, passieren Dinge, die das gesamte Ökosystem aus dem Gleichgewicht bringen – und das hat Folgen auch für uns.“ Leider ist das Verhältnis von Menschen zu Haien zwiespalten: „Viele Menschen sind fasziniert von Haien. Aber dann gibt es auch andere, denen nur einfällt, dass Haie ja süße kleine Seelöwenbabys und Schwimmer vor der kalifornischen Küste fressen, und dass man sie deshalb jagen und töten müsse. Das ist genau die gleiche Situation wie mit dem Wolf in Deutschland. Dagegen hilft nur Aufklärung und Erziehung.“

Schartl ist davon überzeugt, dass jede neue Erkenntnis zur Natur das Bewusstsein für ihren Schutz erweitert. Seine eigene Faszination ist den Haien jedenfalls sicher: „Dass sie einen Weg gefunden haben, sich mit langsamem Stoffwechsel und niedriger Mutationsrate an die Veränderungen ihrer Umweltbedingungen anzupassen und so lange Zeit zu überleben, macht mich ehrfürchtig. Es hat Jahrmillionen gedauert, diese Wunder der Natur hervorzubringen – und es schockiert mich immer wieder, wie schnell wir Menschen sie zerstören.“

Angela Magin



## Stichwort des Monats

# Antagonistische Pleiotropie

Was sperrig klingt, lässt sich anhand von Beispielen einfach erklären: Die auffällige Schleppe männlicher Pfauen beeindruckt in jungen Jahren das weibliche Geschlecht und erhöht so die Fortpflanzungschancen. Im Alter beeinträchtigt die Schwere der Federkrone und ihre Unhandlichkeit jedoch die Flug- und damit die Fluchtfähigkeit der Pfauenhähne. Der Fortpflanzungsvorteil in der Jugend geht zu Lasten ihres Lebensabends.

Zweites Beispiel: Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) verursachen oxidativen Stress und schädigen Biomoleküle und Gewebe. Das begünstigt im späteren Leben chronische Krankheiten wie Arteriosklerose, Bluthochdruck und diabetische Nephropathie. Dennoch erzeugen Dual- (DUOX) und NADPH-Oxidasen (NOX) lebenslang gezielt Sauerstoffradikale als Teil physiologischer Funktionen wie der angeborenen Immunität, des Knochenumbaus und der Hormonbiosynthese (*Free Radic Biol Med.* doi.org/dwtbnn).

Auch auf genetischer Ebene existiert dieses Phänomen: Wird das Tumorsuppressor-Gen *TP53* überexprimiert, erkranken Mäuse zwar seltener an Krebs, altern aber deutlich schneller (*Nat Rev Cancer.* doi.org/cjq9wn). Umgekehrt haben Menschen, deren *p53* an Position 72 ein Prolin anstelle eines Arginins trägt, zwar eine höhere Lebenserwartung, sterben aber 2,5-mal häufiger an Krebs (*Exp. Gerontol.* doi.org/cj3jtg).

Antagonistische Pleiotropie beschreibt also gegenläufige Effekte desselben Gens oder Expressionsmusters mehrerer Gene, die der Gesundheit eines Individuums zeitversetzt entgegenwirken. Im Englischen kursiert das erstmals 1957 von dem US-amerikanischen Evolutionsbiologen George C. Williams formulierte Konzept daher auch unter dem Namen Pay Later Theory (*Evolution.* doi.org/b8msb4).

## Evolutionäres Dilemma

Die Folge: Antagonistische Pleiotropie macht Alterungsprozesse zu einem Sekundäreffekt evolutionären Fortschritts. Gene, die die Fitness junger Individuen erhöhen, haben

eine höhere Vererbungswahrscheinlichkeit – egal, welchen Schaden sie im Alter anrichten. Nicht etwa passive Zufallsschäden treiben also Alterungsprozesse an, sondern vielmehr die auf Fortpflanzung getrimmten Entwicklungsprogramme der Organismen. Die Evolution nimmt eine langfristige Beeinträchtigung des Körpers als Preis für eine erhöhte Fruchtbarkeit in jungen Jahren in Kauf (*Genome Biol.* doi.org/gr2gr5).



*Schönheit hat ihren Preis: Fortpflanzungsvorteile in der Jugend können Spätfolgen im Alter nach sich ziehen. Gegen antagonistisch pleiotrope Gene oder Expressionsmuster mehrerer Gene, deren schädliche Wirkungen erst nach der reproduktiven Phase auftreten, kann die Natur jedoch nicht selektieren.*

*Illustr: StableDiffusion*

Für das einzelne Individuum wäre eine hohe Lebenserwartung bei gleichzeitig hoher Fruchtbarkeit natürlich verlockend, für die demographische Stabilität von Populationen und Ökosystemen aber fatal. Ein zu schnelles Populationswachstum in Relation zur Regenerationszeit eines Nahrungsreservoirs brächte eine Spezies letztlich an den Rand des Aussterbens. Sind Fruchtbarkeit und Lebenserwartung dagegen invers verknüpft, werden natürliche Ressourcen nicht überstrapaziert und chaotische Populationsdynamiken vermieden. Antagonistische Pleiotropie schützt

langfristige Vorteile auf Gruppenebene also davor, durch kurzfristige individuelle Selektion verlorenzugehen.

## Folge für Alterserkrankungen

Vielleicht sind sogar neurodegenerative Erkrankungen des Alters eine Folge antagonistischer Pleiotropie: Krankheitserreger waren starke Triebkräfte der natürlichen Auslese während der Humanevolution – und altersassoziierte Erkrankungen vielleicht eine Folge ihrer Bekämpfung (*Nat Rev Genet.* doi.org/bgmhf5). Tatsächlich schützen weit verbreitete Genvarianten, die zu Hirnerkrankungen führen können, in jungen Jahren vor Krankheit: So sind Menschen mit einer erhöhten Anzahl von CAG-Triplets im Huntingtin-Gen fruchtbarer (*Clin Genet.* doi.org/fw2jtg) und weniger anfällig für bestimmte Krebsarten (*J Huntingtons Dis.* doi: 10.3233/JHD-170263). Gleichzeitig erhöhen die Triplets aber die Wahrscheinlichkeit, im Alter an der Huntington-Krankheit zu leiden (*Med Hypotheses.* doi.org/fr6frz).

Weiteres Beispiel: Das ApoE4-Allel erhöht den Progesteronspiegel während des Menstruationszyklus (*Proc Biol Sci.* doi.org/k429), schützt vor Infektionen (*FASEB J.* doi.org/gcpbw2) und verlangsamt den Krankheitsverlauf nach einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (*Liver Int.* doi.org/f9dqvc). Gleichzeitig ist das Allel aber ein genetischer Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit (*Psychiatry Clin Neurosci.* doi.org/cbhxjk). Und noch eins: Die Leucin-reiche Repeat-Kinase 2 (LRRK2) moduliert Antworten des angeborenen Immunsystems gegen intrazelluläre Bakterien wie *Mycobacterium tuberculosis* (*EMBO J.* doi.org/gdkjg9). Gleichzeitig ist LRRK2 ein genetischer Risikofaktor für die Parkinson-Krankheit.

Darüber hinaus besitzen mit Neurodegeneration assoziierte Proteine wie A $\beta$  bakterizide und viruzide Eigenschaften (*Sci Rep.* doi.org/gcpcbjm; *J Alzheimers Dis.* doi.org/gjqrw3). Gegen sie gerichtete Therapien würden die Folgen antagonistischer Pleiotropie zwar umkehren, Menschen aber vielleicht wieder anfälliger für Infektionen machen. *Henrik Müller*



## Unternehmens-Insolvenzen

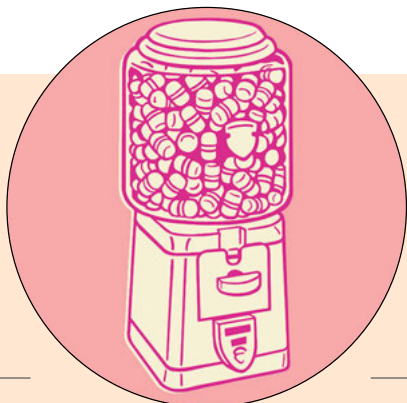
## Eingebrochen und abgestürzt

Die Insolvenz-Dynamik unter den hiesigen Biotech- und Pharmafirmen nimmt weiter Fahrt auf. Traf es zuletzt Kinarus Therapeutics aus Basel, so mussten jetzt Curetis aus Holzgerlingen bei Stuttgart und die Wiener von Ares Genetics in die geordnete Insolvenz einbiegen. Beide sind Töchter des US-Diagnostikunternehmens OpGen. Dieses ist jedoch selbst finanziell so klamm, dass es deren hohe

Schuldenlasten und stark eingebrochenen Umsätze nicht länger auffangen konnte.

Kurz darauf stellte die Aachener PAION AG ebenfalls einen Insolvenzantrag. Das Pharmaunternehmen mit der Fledermaus im Logo hatte nach der Zulassung des Narkosemittels Remimazolam Anfang des Jahres mit einer Kapitalerhöhung für neue finanzielle Mittel gesorgt. Ein Höhenflug schien also

angesagt. Doch wie die Firma vermeldet, gab es im Zusammenhang mit der Kapitalerhöhung offenbar „Unregelmäßigkeiten im Verantwortungsbereich des Finanzvorstands der Gesellschaft“. Dieser heißt Sebastian Werner und ist inzwischen entlassen. Was leider nichts mehr daran ändert, dass die „Fledermaus“ ziemlich unerwartet auf Sinkflug umschalten musste. -RN-



## Wirkstoff des Monats

## Anastrozol

*Drug Repurposing – einen altbekannten und erprobten Wirkstoff für eine neue Indikation einsetzen – ist ein gar nicht so neuer Trend in der Pharmaforschung. So suchte man letzthin beispielsweise intensiv im Repertoire zugelassener Medikamente, ob sich darin eines befindet, das sich unter anderem auch zur Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion eignet.*

Unabhängig davon hatte der britische National Health Service (NHS) bereits zuvor eine Initiative namens „Medicines Repurposing Programme“ gestartet. Nun liegt ein erstes Ergebnis vor: Der 1995 zur Behandlung von Brustkrebs zugelassene Arzneistoff Anastrozol kann in Großbritannien gefährdeten Frauen auch präventiv zum Schutz verordnet werden.

Anastrozol ist ein Aromatasehemmer. Das Enzym Aromatase wandelt Androgene in weibliche Geschlechtshormone – Östrogene – um. Die Hemmung der Aromatase ist daher eine effektive Option, ein Mammakarzinom bei Frauen nach der Menopause zu therapieren.

In einer doppelt verblindeten, klinischen Langzeitstudie überprüfte man, ob und welche Effekte Anastrozol auf das Risiko hat, an Brustkrebs zu erkranken (Lancet 395: 117-122). Die Teilnehmerinnen – alles Frauen mit einem erhöhten Krebsrisiko – erhielten im Rahmen dieser Studie entweder Anastrozol oder ein Placebo. Die mediane Beobachtungszeit betrug 131 Monate, also fast elf Jahre. Das Ergebnis: Invasiver, Östrogenrezeptor-positiver – also von Hormonen abhängiger – Brustkrebs trat unter Anastrozol um die Hälfte seltener auf als bei den Frauen, die das Placebo bekamen. In absoluten Zahlen heißt das, dass mit Anastrozol von 1.920 Frauen 85 innerhalb von elf Jahren Mammakarzinome entwickelten. Bei den Placebo-behandelten Frauen waren es 165 von 1.944.

Der Schutz war in den ersten fünf Jahren deutlicher ausgeprägt (61 Prozent weniger Krebsfälle) als in den Folgejahren (37 Prozent), hielt aber auch nach dem Ende der Therapie an. Nach zwölf Jahren lag das Risiko an Brustkrebs zu erkranken bei 8,8

Prozent – die gefährdeten Frauen hatten somit kein höheres Risiko als die gesamte weibliche Bevölkerung. Auch die Gesamtmortalität beeinflusste der Wirkstoff nicht. Man beobachtete auch keinen Rückgang von Eierstockkrebs – obwohl der bei gefährdeten Frauen häufig in Kombination mit Brustkrebs auftritt und man annimmt, dass Östrogene auch diese Tumore begünstigen. Vor Hormon-unabhängigen Krebsformen kann der Aromatasehemmer übrigens nicht schützen.

Die Studie zur positiven Wirkung von Anastrozol wurde bereits 2020 veröffentlicht. Die Nachricht ist also nicht wirklich neu, aber dennoch sehr erfreulich: Ein preiswerter und nicht mehr dem Patentschutz unterliegender, hunderttausendfach verwendeter Arzneistoff kann viele gefährdete Frauen davor schützen, an Brustkrebs zu erkranken.

Die Frage ist: Wollen betroffene Frauen über Jahre hinweg präventiv Medikamente einnehmen? Ganz frei von Nebenwirkungen ist nämlich auch Anastrozol nicht. Beispielsweise kann es sich negativ auf die Knochendichte auswirken. Einer Studie aus Großbritannien zufolge halten sich betroffene Frauen eher zurück (Breast Cancer Res. Treat. 201: 205-13). Von 182 Frauen, bei denen entweder gutartige Brusttumore diagnostiziert worden waren oder in deren Verwandtschaft familiärer Brustkrebs vorkam, wollten letztlich nur 14 (acht Prozent) präventiv Medikamente (Tamoxifen oder Anastrozol) einnehmen. Dagegen stimmten fast alle einer engmaschigen Überwachung per Mammographie zu.

Für wie viele Frauen wäre diese Krebsprävention hierzulande eine Option? In Deutschland werden jährlich rund 75.000 neue Brustkrebsfälle diagnostiziert, wovon etwa ein Viertel, also 18.750 Fälle, familiär gehäuft auftreten. Neben Anastrozol (nach der Menopause) reduzieren auch Tamoxifen (vor der Menopause) und Raloxifen (zu jedem Zeitpunkt) das Brustkrebsrisiko, allerdings nicht so effektiv. Alle drei Wirkstoffe können in Deutschland für den Off-Label-Use präventiv verschrieben werden, obwohl sie zur Prävention keine Zulassung haben. Karin Hollricher



Foto: Fraunhofer IPA / Rainer Bez

*Laborroboter Kevin bei der Arbeit. Demnächst wird die Bochumer United Robotics Group ihn vertreiben.*

## LABORAUTOMATION

# Roboter im Labor: Lass mal Kevin oder Buddy ran!

*Nach starren Industrierobotern, die immer die selben Arbeitsschritte verrichten, steht die nächste Generation an Robotern bereit. Sie arbeiten im direkten Umfeld von Menschen und kollaborieren mit ihnen. Auch für das Labor kommen jetzt erste Modelle auf den Markt.*

Gemächlich bewegt sich Kevin durch den Raum. Er ist auf dem Weg zur Bench auf der anderen Seite. Dort soll er die HPLC-Vials in den Labelling-Automaten stellen. Bis zu 22 Racks mit Vials oder Mikrotiterplatten gleichzeitig bringt er sicher ans Ziel. Man sieht ihm nicht an, dass er die ganze Nacht durchgearbeitet hat. Und auch nicht, dass er noch weitere Doppelschichten vor sich hat. Er ist ein unauffälliger Mitarbeiter, beklagt sich nie, braucht nie eine Kaffeepause und auch von einer Work-Life-Balance will er nichts wissen. Kevin ist ein Roboter. Ein Transportroboter, um genau zu sein. So nennt man den smarten Laborgehilfen, dessen Aufgabe es ist, Proben von A nach B zu bringen und seinen

menschlichen Kollegen und Kolleginnen so die Arbeit zu erleichtern. Das schafft er in einer ihm bekannten Umgebung autonom, auch wenn mal etwas im Weg stehen sollte. Dann hält er kurz inne und umfährt das Hindernis.

## Die Evolution der Laborautomatisierung

Entwickelt wurde Kevin vom Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung (IPA) in Stuttgart. „Von den ersten Überlegungen bis zum fertigen Roboter haben wir etwa fünf Jahre gebraucht“, erzählt Andreas Traube, Leiter der Abteilung Laborautomatisierung und Bioproduktionstechnik am

IPA. „Wir konnten allerdings schon bekannte Technologien mit einbeziehen. Auch aus unseren eigenen Lösungen in der Servicerobotik konnten wir Know-how verwenden“, erklärt der Ingenieur. Laborarbeit beinhaltet manchmal einige sehr spezielle Arbeitsschritte. Zum Beispiel ist der Umgang mit extrem kleinen Flüssigkeitsmengen besonders. Das bereitet Robotern jedoch keine Probleme. Herausfordernd ist eher die Diversität der Arbeit. Um Menschen im Labor vollumfänglich zu unterstützen, müssten Roboter quaderförmige Racks oder Platten ebenso greifen können wie Pipetten oder Flaschen. Die verschiedenen Arbeiten präzise auszuführen, ist eine echte Herausforderung.

In anderen Industriezweigen, wie beispielsweise in den Fertigungsstraßen der Automobilindustrie, haben wir uns längst daran gewöhnt, dass Mensch und Roboter Seite an Seite arbeiten. Hier übernehmen die Maschinen oft Aufgaben, die Menschen rein kräfte-mäßig gar nicht ohne Hilfe bewältigen könnten. Auch bei unbeliebten Arbeiten im Haushalt lassen wir uns gerne von Robotern unterstützen: Sie helfen uns, Staub zu saugen oder den Rasen zu mähen. In Paketzentren stemmen sie den Warentransport und selbst in OP-Sälen vertrauen wir uns ihnen an.

Bei der Laborarbeit sind uns Roboter jedoch bislang noch fremd. Dabei sind sie die logische Weiterentwicklung des technischen Fortschritts der vergangenen Jahrzehnte. Vor über hundert Jahren schon wurden die ersten Geräte entwickelt, die Arbeiten übernahmen, die Menschen selbst nicht ausführen können. Das Photometer zum Beispiel misst Intensitätsunterschiede, die unser Auge nicht mehr wahrnehmen kann. PCR und andere biotechnologische Methoden haben uns innerhalb relativ kurzer Zeit Zutritt zur Welt der biochemischen Prozesse ermöglicht. Sie sind unverzichtbarer Fortschritt – in so vielerlei Hinsicht. Um der rasanten Entwicklung zu folgen, wurden in den 1970er-Jahren die ersten Schritte zur Automatisierung von Labortätigkeiten gemacht. Zunächst handelte es sich dabei um einfache Arbeiten wie Rühren oder Schütteln – immer mit dem Ziel, sich wiederholende Tätigkeiten maschinell zu erledigen. Das sparte Zeit und verschonte das Laborpersonal vor repetitiven Routinearbeiten. Im Prinzip ist das auch heute noch so. „Wir wollen das Laborpersonal entlasten“, sagt Andreas Traube. „Es geht nicht darum, Arbeitsplätze durch Roboter zu ersetzen, sondern zum Beispiel darum, Proben noch vor Arbeitsbeginn der Mitarbeitenden vorzubereiten. Und wir brauchen die Roboter schlichtweg, denn wir haben in vielen Laboren nicht genügend Personal“.

### Wo Personal fehlt, können Roboter helfen

Dass auch die Life-Sciences-Branche unter dem allgegenwärtigen Fachkräftemangel leidet, zeigen Befragungen von Unternehmen durch den Branchenverband BIO Deutschland aus den Jahren 2022 und 2023. Das Ergebnis ist eindeutig: Besonders technisches Laborpersonal fehlt auf dem Arbeitsmarkt. Im Jahr 2022 sahen sich fast 70 Prozent der befragten Unternehmen mit großen Schwierigkeiten konfrontiert, neue TAs oder Laborantinnen zu finden. Ein Jahr später waren es noch knapp 60 Prozent. Nur fünf bis zehn Prozent der Unternehmen gaben an, keine Probleme damit zu haben, neue Fachkräfte zu finden.

Nicht nur der Fachkräftemangel spricht für den Einsatz von Robotern in den Life-Sciences-Laboren. Auch dort, wo Menschen unter erschwerten Bedingungen arbeiten, können maschinelle Arbeitsprozesse hilfreich sein. So kann zum Beispiel die Zeit, die Wissenschaftler und Forscherinnen in Reinräumen verbringen, reduziert werden, wenn sie Hilfe von Robotern bekommen. Die maschinellen Helfer arbeiten mit äußerster Präzision, sind extrem zuverlässig und verbleiben in der Regel an ihrem Einsatzort. Das garantiert, dass kein Eintrag von Fremdstoffen stattfindet. Die Roboter sind so gebaut, dass sie die ultra-saubere Umgebung nicht kontaminieren. Führungen und Leitungen sind innenliegend und gekapselt. Sie haben leicht zu reinigende Oberflächen sowie spezielle Grundierungen und Dichtungen.

### Kevin ist präsent, aber unauffällig

Auch im Umgang mit Gefahrenstoffen sind Roboter hilfreich. Sie können den Probenkontakt für die Menschen auf ein Minimum reduzieren, indem sie heikle Arbeitsschritte übernehmen. Auch stellen sie sicher, dass gefährliche Stoffe nicht aus den Sicherheitsbereichen nach außen gelangen. Zwar ist das Handling von Feststoffen nicht zu vergleichen mit dem Umgang mit Flüssigkeiten, dennoch haben sich Speziallösungen für Gefahrenstoffe etabliert. So entwickelte Health Robotics zusammen mit dem italienischen Hersteller Loccioni schon vor über zehn Jahren einen Reinraumroboter, der die Zusammenstellung von toxischen Präparaten für Chemotherapien übernimmt.

Dass ein Roboter völlig auf sich gestellt sämtliche Arbeitsschritte übernimmt, die das Laborpersonal tagtäglich ausführt, ist derzeit jedoch nur für begrenzte Arbeitsorte möglich. Das Analyselabor der Asklepios-Klinik in Bad Oldesloe ist so ein Ort. Hier betreiben seit Dezember 2021 zwei autonome stationäre Laborroboter ein vollständiges Basislabor. Einschließlich klinischer Chemie, Gerinnungsanalytik und Hämatologie. Die Laboreinheit ist weltweit einzigartig. Die beiden Roboter arbeiten gemeinsam und sind in der Lage, Geräte zu bedienen und umfangreiche Analysen durchzuführen. Das erhöht den Durchsatz und entlastet das Laborpersonal, vor allem in Spät- und Nachtschichten sowie am Wochenende. Es ist zwar möglich, von einem automatisiertem Ablauf auf einen manuellen umzuschalten, aber sind die Roboter gerade im Einsatz, ist Menschen kein Zutritt gestattet. Der Ansatz, der in der Asklepios-Klinik in Bad Oldesloe realisiert wurde, erfordert also eine zumindest räumlich strikte Trennung von Mensch und Roboter.

Ganz anders sieht es bei Kevin aus. Er bewegt sich – ähnlich wie ein menschlicher Mitarbeiter – frei im Labor, während der ganz normale Laborbetrieb um ihn herum stattfindet. „Kevin ist so entwickelt, dass er sich Menschen unterordnet“, erklärt Andreas Traube und Sarah Ostertag ergänzt: „Dabei ist uns wichtig, dass er zwar wahrgenommen wird, aber nicht stört.“ Ostertag gehörte bis vor Kurzem dem Team von Traube am Fraunhofer IPA an, bevor sie im Juli dieses Jahres zusammen mit Kevin zur United Robotics Group (URG) wechselte. Sie erklärt: „Wir haben zum Beispiel Lichtquellen so angebracht, dass sie sich in der Scheibe der Sicherheitswerkbank spiegeln, damit man auch während der Arbeit bemerkt, dass Kevin sich von hinten nähert. Auch seine Geräusche haben wir auf die Laborumgebung angepasst, damit er hörbar, aber nicht zu laut ist.“

Kevin ist ein mobiler, autonomer und kollaborativer Roboter, der einfach zu bedienen ist und sich in jede Laborumgebung flexibel integrieren lässt. Er gehört zur neuen CobiotX-Reihe der United Robotics Group. Bei dieser Art von Robotern steht die Zusammenarbeit mit Menschen im Vordergrund. Sie teilen sich gemeinsame Arbeitsräume und sind nicht durch Sicherheitsvorrichtungen

**Future 3D Additive Manufacturing**  
The 3DMM20 Conference

**3D Cellular Systems:**  
Synthetic Environments, Mechanobiology and Organoids

**REGISTER NOW!**

**April 7 - 11, 2024**  
Schöntal Monastery, Germany

voneinander getrennt. Dafür müssen bestimmte Sicherheitsrichtlinien eingehalten werden. Kevin erfüllt die höchsten industriellen Sicherheitsstandards. Er passt sich dynamisch an veränderte Bedingungen an, zum Beispiel um Kollisionen zu vermeiden. Durch die integrierten Bewegungssensoren kann Kevin auf unerwartete Situationen und Hindernisse reagieren.

## Über Landmarken findet Kevin sein Ziel

Trotz gut durchdachter Sicherheitsaspekte gibt es manchmal Ressentiments gegenüber den neuen Kollegen. Oder zumindest Berührungängste. Denn wer traut sich schon auf Antrieb zu, einen Roboter zu navigieren? Das sei gar nicht unbedingt notwendig, meint Andreas Traube. Kevin wird im Vorfeld schon mit den Räumlichkeiten bekannt gemacht und steuert dann bestimmte Landmarken an. Das sind Kennzeichen, die an Objekten angebracht wurden. So eine Landmark ist zum Beispiel an einer Bench befestigt und dient der ersten Annäherung. Kevin nimmt die Markierung über seine integrierte Kamera wahr und weiß so, wann er an der Tischkante angekommen ist. Für die Feinsteuerung ist ein zweites Kennzeichen notwendig. Dieses ist direkt an der Halterung angebracht, die die Platte trägt,

die er aufnehmen soll. Jetzt muss er präzise arbeiten, also genau greifen und die Platte ohne Kippbewegungen in seinen Transportraum stellen. Dieses sogenannte Onboarding Hotel ist eine abgeschlossene Lagerfläche innerhalb des Roboters, die spezifisch auf den Transport von Platten im SBS-Format ausgelegt ist. So können die Proben dann auch temperiert befördert werden. Fest verschlossen, versteht sich – denn Kevin könnte sich ja nicht zur Wehr setzen, falls sich jemand an den Proben zu schaffen machen wollte, während er über die Flure rollt.

Die ersten fünf Prototypen wurden am Fraunhofer IPA entwickelt und an Kunden verkauft. Im Rahmen der im Oktober 2023 neu geschlossenen technologischen Partnerschaft zwischen der United Robotics Group (URG) und dem Fraunhofer IPA wurde eine Lizenzvereinbarung für den Vertrieb und die Weiterentwicklung des Laborroboters Kevin vereinbart. Die URG ist ein 2020 gegründetes Unternehmen mit Sitz in Bochum, das Roboter für ganz unterschiedliche Anwendungen anbietet. Es vereint die Expertise von neun Tochterunternehmen, sieben davon in Deutschland. Zusammen mit Siemens Healthineers entwickelten sie beispielsweise eine Laborautomatisierung, die im Analyselabor der Asklepios-Klinik eingesetzt wird. Für Kevin übernimmt die URG jetzt den Feinschliff. Die ersten Roboter

werden getestet, bevor sie auf der Tagung der Society for Laboratory Automation and Screening (SLAS) 2024 in Boston zum ersten Mal vorgestellt werden. „Wir freuen uns natürlich über das Feedback unserer Kunden. So können wir unsere Produkte stetig verbessern“, sagt Sarah Ostertag. Support gibt es nicht nur bei Problemen, sondern auch beim Einrichten des Systems.

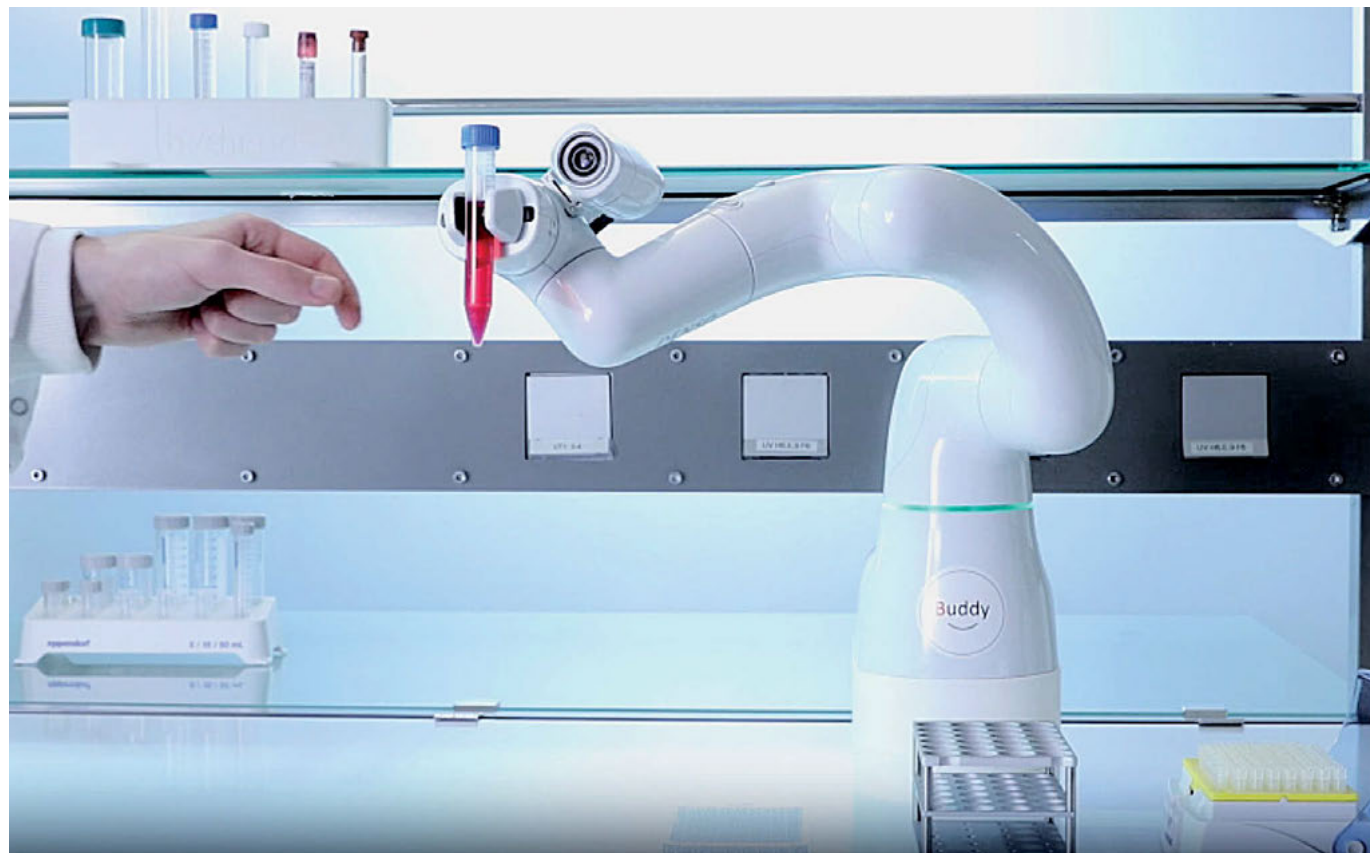
## Smarte Bediensoftware

Vor dem ersten Einsatz werden Kevins Funktionen über ein Lern-Interface eingerichtet. Das kann über ein Tablet gemacht werden, das mitgeliefert wird. Es ist für alle Personen, die mit Kevin arbeiten, jederzeit erreichbar, denn er trägt es huckepack auf seinem Rücken. Über das Tablet wird Kevin auch mit allen räumlichen Gegebenheiten vertraut gemacht. Später bei der alltäglichen Arbeit können so Infos wie Standort, Ladezustand oder auch Fehlermeldungen abgerufen werden. Seine Arbeitsanweisungen bekommt der interaktive Roboter ebenfalls über die Steuerungstabelle auf dem Tablet.

Die eigentliche Intelligenz liegt somit nicht bei dem Laborroboter selbst, sondern in der Software, die die Abläufe und Interaktionen der beteiligten Laborgeräte orchestriert. „Dafür müssen die Geräte über die entsprechenden

Cobot statt Robot: Der sehende „Buddy“ von bAhead.

Foto: bAhead



Schnittstellen verfügen“, betont Sarah Ostertag. Sie müssen gewissermaßen dieselbe Sprache sprechen. „SiLA2 [Anmerk. d. Redaktion: SiLA steht für Standards in Lab Automation, ein Zusammenschluss verschiedener Software-Entwickler, System-Integratoren und Biotech-Unternehmen mit dem Ziel, einheitliche Standards für Daten-Schnittstellen zu schaffen] beispielsweise ist in vielen Geräten schon vorhanden oder kann nachgerüstet werden.“

### „Buddy“ vernetzt Geräte

Was jedoch, wenn das Labor 4.0, in dem alles perfekt synchronisiert abläuft, noch in weiter Ferne liegt? Ist auch dann der Einsatz von Robotern möglich, wenn man nicht nur neue Geräte zur Verfügung hat? Durchaus! Das Hamburger Start-up bAhead hat dafür eine clevere Idee umgesetzt: Der Cobot „Buddy“ verbindet Geräte, die selbst nicht miteinander in Kontakt kommen können. Er pipettiert, er bedient Zentrifugen und versetzt Mikrotiterplatten über kurze Distanzen. Selbst mobil ist der kleine Roboter jedoch nicht. Alles, was er greifen soll, muss sich in seiner unmittelbaren Nähe befinden. Buddy ist also an ein gewisses Labor-Setup gebunden. Man kann ihn aber durchaus einfach an einen anderen Arbeitsort tragen, denn er ist nur knapp vier Kilogramm schwer. Und er hat einen weiteren Pluspunkt: Er ist in seiner Handhabung sehr flexibel und kommt ganz ohne Markierungen aus, die ihm vermitteln, wo sich seine Zielobjekte befinden. Buddy kann gewissermaßen sehen. „Der Trick ist die Kombination von präziser Robotik mit Bildverarbeitung. Buddy kann erkennen, was sich vor ihm befindet“, erklärt Philipp Treptow, Chief Operating Officer bei bAhead. Auf seinem Roboterarm ist eine Kamera angebracht, die Buddy als Auge dient.

Die aufgenommenen Bilder werden schließlich mit KI-generiertem Wissen verknüpft. Eine Vielzahl an Fotos von Mikrotiterplatten, die ihm von allen Seiten und Winkeln präsentiert wurden, dienen dem Training des Roboters. „So ist er nun in der Lage, eine Platte auch ohne Markierungen zu erkennen“, sagt Treptow. Er kann sogar wahrnehmen, ob die Wells gefüllt sind oder nicht – und dann beispielsweise Pipettierfehler selbstständig ausgleichen. Im Falle von Problemen oder Software-Updates bietet der Hersteller Hilfe und kann aus der Ferne auf das System zugreifen. Auch bei der Einrichtung steht bAhead helfend zur Seite. Treptow sieht hier schon die erste positive Veränderung für ein bestehendes Laborsystem: „Wenn wir Buddy in ein Labor einbringen, werden immer auch Prozesse neu überdacht und meist auch angepasst.“ So werden Arbeitsabläufe, die selbst schon ein gewisses Maß an Automatisierung mitbringen, derart

verknüpft, dass Menschen über längere Zeiträume nicht eingreifen müssen. Treptow meint dazu: „Es ist ja nur wenig gewonnen, wenn ich trotzdem alle zehn Minuten nach meinen Proben schauen muss. Wir wollen wirklich auch die Walk-away-Capability erhöhen.“

### Noch keine Schubladenlösungen

Am Vergleich von Buddy und Kevin erkennt man, dass der ideale Einsatz von Robotern extrem davon abhängt, wie das Arbeitsumfeld gestaltet ist und welche Anforderungen an Arbeitsschritte bestehen. Schubladenlösungen gibt es nicht. Doch ein Trend ist zweifelsohne zu erkennen: Die Interaktion von Mensch und Cobot wird auch in den Life Sciences immer mehr an Bedeutung gewinnen. „Die Systeme werden flexibler werden“, sagt Sarah Ostertag und auch Andreas Traube stimmt zu: „Momentan ist es so, dass wir eine Steuerungssoftware verwenden, die Geräte, Arbeitsplätze und auch den Roboter hierarchisch koordiniert. Ich kann mir aber auch vorstellen, dass in Zukunft Roboter direkt mit Geräten kommunizieren können.“ Das ist eine Herausforderung, denn oft handelt es sich um ineinander verschachtelte Prozesse. Traube hält es dennoch für durchaus machbar. „Wir beschäftigen uns mit der Entwicklung von Robotern, die eine gewisse Art der sozialen Interaktion mit den Nutzern haben“, sagt Ostertag. Auch das wird sich in Zukunft noch weiterentwickeln und wichtiger werden. Die URG bezeichnet die CobotX-Reihe als ihre dritte Generation von Robotern. Bei diesen ist die Software so intuitiv gestaltet, dass es auch ungeschultem Laborpersonal möglich ist, sie einzurichten und zu bedienen.

### KI macht Roboter flexibler

Auch künstliche Intelligenz wird eine zunehmende Rolle spielen. Aber das Generieren von Trainingsdaten ist aufwendig. Und die Abläufe in einem Labor sind eben doch vielschichtiger, als man vielleicht vermutet. „Es gibt bereits Roboter, die ganz normale Alltagsgegenstände aus einer Kiste auspacken können, ohne dass dafür nur eine einzige Zeile Code geschrieben werden muss. Das ist absolut faszinierend“, berichtet Traube. Es wird also vielleicht in einigen Jahren möglich sein, einen Roboter anzuweisen, am Wochenende die Zellen zu versorgen, ohne dabei im Detail festlegen zu müssen, welche Arbeitsschritte das beinhaltet. Aber die Entscheidungshoheit bleibt immer noch bei den Menschen. Das zeigt, wo die Reise hingehet, aber auch, wie viel Arbeit den Entwicklerteams noch bevorsteht.

Carolyn Sage

# N

## LABORJOURNAL Newsletter

**Neuigkeiten  
Meinungen  
Lustige Zeichnungen  
E-Paper  
Stellenanzeigen**

**Sogar  
Clark Kent  
den  
Laborjournal-  
Newsletter**

Der ist gar  
nicht so  
bad, man!



laborjournal.de

## START-UP-PORTRÄT: BIOMAGNETIX, BAYREUTH

# Maßgeschneiderte Mini-Magnete

*Magnetische Nanopartikel sind in der Biomedizin heiß begehrt. Das Bayreuther Start-up-Projekt BioMagnetix möchte sie in speziellen Bakterien produzieren.*

Es mutet wie Science Fiction an, könnte aber bald Realität werden: Magnetische Miniaturroboter wandern durch den Körper und werden durch äußere magnetische Felder ferngesteuert. Kontrolliert werden sie so zu einem Ziel wie etwa einem Tumor dirigiert, um dort spezifische Wirkstoffe abzugeben.

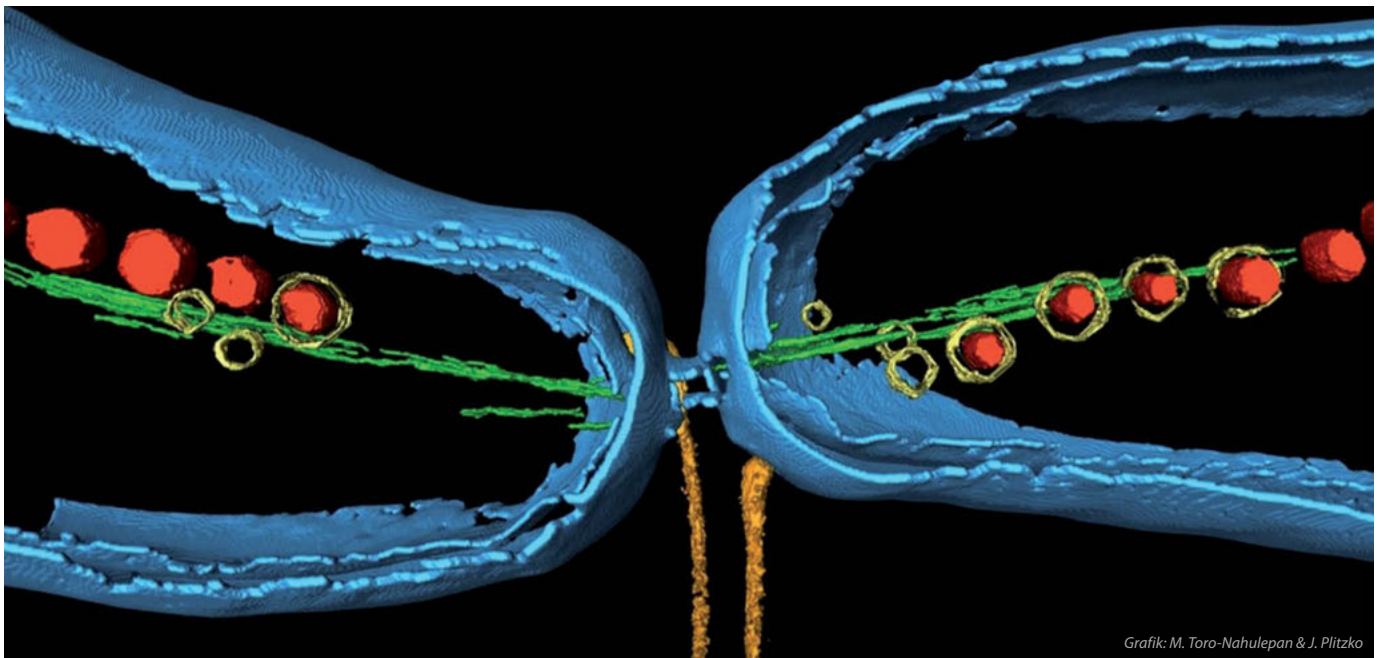
Möglich machen sollen dies auch „magnetische“ Bakterien, die natürlicherweise im Sediment von vielen Gewässern rund um die Welt

Start-up-Projekt BioMagnetix möchte mit ihnen maßgeschneiderte Magnetosomen für Anwendungen in der Biomedizin produzieren.

BioMagnetix ist eine Ausgründung aus dem Lehrstuhl für Mikrobiologie der Universität Bayreuth. Dessen heutiger Inhaber Dirk Schüler hatte das magnetotaktische Bakterium *Magnetospirillum gryphiswaldense* im Jahr 1990 während seiner Diplomarbeit im Schlamm des Flüsschens Ryck bei Greifswald entdeckt.

Bundeswirtschaftsministeriums unterstützt. Die Fördersumme von rund 150.000 Euro soll die ersten Schritte aus dem Labor in Richtung Markt ermöglichen.

Abgesehen vom oben beschriebenen Mikroroboter sind für die von den Bakterien produzierten Magnetosomen weitere, weniger futuristische Anwendungen denkbar: Magnetische Nanopartikel werden unter anderem auch in der bildgebenden Diagnostik einge-



Grafik: M. Toro-Nahulepan & J. Plitzko

*Magnetospirillum gryphiswaldense mit aufgereihten Magnetosom-Vesikeln (rot) als Computergrafik*

leben. Sie produzieren sogenannte Magnetosomen – Vesikel mit einem Kern aus Magnetit, die im Zellinnern zu einer Kette aufgereiht vorliegen. Mit dieser „Kompassnadel“ können sich die Bakterien im Erdmagnetfeld ausrichten und im Sediment unter zusätzlicher Nutzung ihrer Aerotaxis die von ihnen bevorzugte niedrige Sauerstoffkonzentration finden.

## Auserwählte Mikrobe

Ungewöhnlich sind solche magnetotaktische Bakterien sowieso schon – vor allem deshalb, weil sie membranumhüllte Organellen besitzen, die man ursprünglich nur Eukaryonten zugestanden hatte. Nun sollen sie auch noch nützlich werden: Das

Inzwischen ist *M. gryphiswaldense* ein relativ gut untersuchter Modellorganismus, der 2019 sogar zur „Mikrobe des Jahres“ gewählt worden ist.

## Alternative zu synthetischen Partikeln

Hinter BioMagnetix stehen vor allem Frank Mickoleit und Marina Dziuba, beide wissenschaftliche Mitarbeiter in Schülers Arbeitsgruppe. Dirk Schüler und René Uebe, der am Lehrstuhl eine eigene Arbeitsgruppe leitet, bringen als wissenschaftliche Mentoren weitere fachliche Expertise mit ein. Seit September 2023 wird BioMagnetix finanziell durch eine EXIST-Gründerförderung des

setzt, wie etwa in der Magnetresonanztomografie. Ein therapeutisches Verfahren, das mit Nanomagnetiten arbeitet, ist hingegen die magnetische Hyperthermie, mit der Krebszellen durch gezielte Wärmeerzeugung im Gewebe zum Absterben gebracht werden sollen (siehe hierzu auch unseren Artikel „Anziehende Eigenschaften“ auf LJ online vom 22.03.2021). Bislang mussten hierzu synthetische Magnetpartikel aus Eisenoxid verwendet werden. „Die Materialeigenschaften, die für diese biomedizinischen Anwendungen erforderlich sind, können aber bisher nicht oder nur unzureichend durch chemische Synthese erreicht werden“, erklärt Schüler. „Die Herstellung besonders hochwertiger Magnet-Nanopartikel, deren Eigenschaften flexibel und ganz spezifisch auf

die jeweiligen Anwendungen zugeschnitten werden können, stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar.“

Ein Vorteil der Magnetosomen sei, so Schüler, dass sie aufgrund ihrer präzise regulierten Biosynthese sehr homogene Materialeigenschaften aufweisen – beispielsweise eine einheitliche Größe und Form, was für synthetisch hergestellte Partikel nicht gelte. Darüber hinaus können die Größe der Partikel – und damit auch deren magnetische Eigenschaften – ebenso wie ihre Hüllmembran mithilfe von gentechnischen Methoden ziemlich genau eingestellt werden. Ein „Maßschneidern“ je nach Anwendung scheint somit möglich. Und noch etwas kommt hinzu: Durch gentechnische Manipulation können auch Liganden mit zusätzlichen Funktionen in die Vesikelmembran eingebaut werden, wie etwa Fluorophore zur Detektion sowie Enzyme oder Antikörper zum gezielten Aufspüren von Tumorzellen. „Mithilfe dieses genetischen Baukastens ist inzwischen eine ‚synthetische Biologie‘ von bakteriell hergestellten Magnet-Nanopartikeln möglich“, fasst Schüler zusammen. Und betont noch, dass Magnetosomen sehr stabil seien und in ersten Studien eine gute Biokompatibilität zeigten.

Damit ein Einsatz der bakteriellen Organellen am Menschen möglich wird, müssen diese jedoch in großer Menge hergestellt und möglichst rein gewonnen werden. Mit *M. gryphiswaldense* als Produzenten ist das prinzipiell möglich, wie René Uebe erklärt: „Aus *M. gryphiswaldense* gewonnene Magnetosomen wurden bereits erfolgreich für zahlreiche biomedizinische Anwendungen getestet. Durch unsere Forschung der letzten Jahre ist dieser Stamm inzwischen sehr gut untersucht und lässt sich von allen bekannten Magnetbakterien auch am besten genetisch manipulieren, zum Beispiel für die Herstellung funktionalisierter und maßgeschneiderter Magnet-Nanopartikel.“

## Magnetisierte Mikroorganismen

Mit seiner Arbeitsgruppe hat der Mikrobiologe Verfahren entwickelt, mit denen die laut eigener Aussage „etwas knifflige“ Zucht der Bakterien inzwischen auch in größerem Labormaßstab möglich erscheint. So lassen sich mit genetisch manipulierten Überproduktionsstämmen inzwischen mehr als doppelt so viele Magnetosomen-Partikel pro Zelle herstellen wie mit den unveränderten Bakterien.

„Die Produktion von Magnetosomen über den Labormaßstab hinaus bei gleichzeitig hoher Biokompatibilität bleibt aber nach wie vor eine große Herausforderung“, so Uebe. Deshalb gab es bald die Überlegung, ob sich die immerhin rund dreißig Gene für die

Synthese von funktionsfähigen Magnetosomen möglicherweise in andere Bakterienarten übertragen ließen. Bereits 2016 hatte Dirk Schüler für sein Projekt „Syntomagx“ zur gentechnischen Magnetisierung fremder Mikroorganismen einen Advanced Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) erhalten. Kürzlich wurde – ebenfalls vom ERC – mit einem Proof-of-Concept-Grant die anwendungsbezogene Anschlussförderung für das Projekt „BacToMagicle“ bewilligt. Für die nächsten 18 Monate werden dadurch 150.000 Euro bereitgestellt.

## Licht als Energiequelle

Fast zeitgleich mit der Bewilligung der ERC-Förderung veröffentlichten die Bayreuther in *Nature Nanotechnology* die erfolg-



Foto: Univ. Bayreuth

BioMagnetix' Kernteam (v.l.n.r.): Dirk Schüler, Marina Dziuba, René Uebe, Frank Mickoleit

reiche Magnetisierung einer Reihe von neuen, bisher unmagnetischen Mikroben, die wie *M. gryphiswaldense* zu den Gram-negativen Alpha-Proteobakterien gehören (*Nat. Nanotechnol.*, doi.org/kz3k). Besonders interessant sind darunter *Cereibacter sphaeroides* und *Rhodospseudomonas pseudopalustris* – beide in der Biotechnologie bereits etablierte Mikroorganismen, die beispielsweise für die Produktion von Biogas und Sekundärmetaboliten eingesetzt werden.

„Die hergestellten transgenen Stämme bieten eine weitere, vielversprechende Alternative zum bisherigen Produktionsstamm *M. gryphiswaldense*“, erklärt Erstautorin Marina Dziuba. „Da es sich um photosynthetische Bakterien handelt, erscheint eine besonders nachhaltige und möglicherweise kostengünstigere

Herstellung von Magnet-Nanopartikeln unter Nutzung von Licht als Energiequelle möglich. Zudem lassen sich die transgenen Stämme in relativ einfach zusammengesetzten Nährmedien kultivieren, was höhere Biomasserträge und damit auch eine höhere Magnetosomen-Ausbeute verspricht.“

Allerdings haben Gram-negative Bakterien als Produktionsstämme ein generelles Problem: Ihre Zellhülle enthält Lipopolysaccharide (LPS) – auch bekannt als Endotoxine –, die im Falle von Verunreinigung in bakteriellen Produkten Erkrankungen von Fieber bis hin zum septischen Schock hervorrufen können. „Interessanterweise weisen einige unserer transgenen Magnetbakterien eine Zellwandstruktur auf, die geringere endotoxische Eigenschaften zeigt und eine nochmals deutlich erhöhte Biokompatibilität erwarten lässt. Das wäre vor allem für die Herstellung von Magnet-Nanopartikeln im Rahmen biomedizinischer Anwendungen höchst attraktiv“, sagt Dziuba.

## Erste Schritte zum Businessplan

Letztlich sei es das Feedback von Kooperationspartnern und wissenschaftlichen Konferenzen gewesen, das die Bayreuther bewegen habe, ihre langjährige Erfahrung in der Grundlagenforschung künftig für die Entwicklung und kommerzielle Herstellung von bakteriellen Magnet-Nanopartikeln einzusetzen, erklärt Mickoleit: „Die sehr positiven Rückmeldungen auf unsere Arbeit haben uns gezeigt, dass es offenbar vor allem in der Biomedizin einen großen Bedarf an besonders hochwertigen und insbesondere maßgeschneiderten Magnet-Nanopartikeln gibt, der mit herkömmlichen Herstellungsverfahren nicht zu befriedigen ist.“

Das EXIST-Gründerstipendium und der Proof-of-Concept-Grant des ERC sollen helfen, die Produktion der maßgeschneiderten Magnetosomen in größerem Maßstab zu etablieren. „Gemeinsam mit Kooperationspartnern wollen wir diese für biomedizinische Anwendungen wie der magnetischen Bildgebung oder der magnetischen Hyperthermie testen und schließlich kommerzialisieren. Auch die Biokompatibilität der Partikel werden wir in diesem Zusammenhang weiter umfassend evaluieren“, zeigt Mickoleit die nächsten Schritte auf. Und er ergänzt zum ökonomischen Aspekt: „Sehr wichtig ist natürlich auch eine Analyse des Marktes und der Bedürfnisse der möglichen Kunden – ebenso wie das Erarbeiten einer Strategie für die Sicherung von Intellectual Property. Die Ergebnisse dieser Recherchen sollen dann in einen Businessplan einfließen.“

Larissa Tetsch



## PRODUKTÜBERSICHT: GERÄTE UND ZUBEHÖR FÜR DIE DIGITALE PCR

# PCR mit Einsen und Nullen

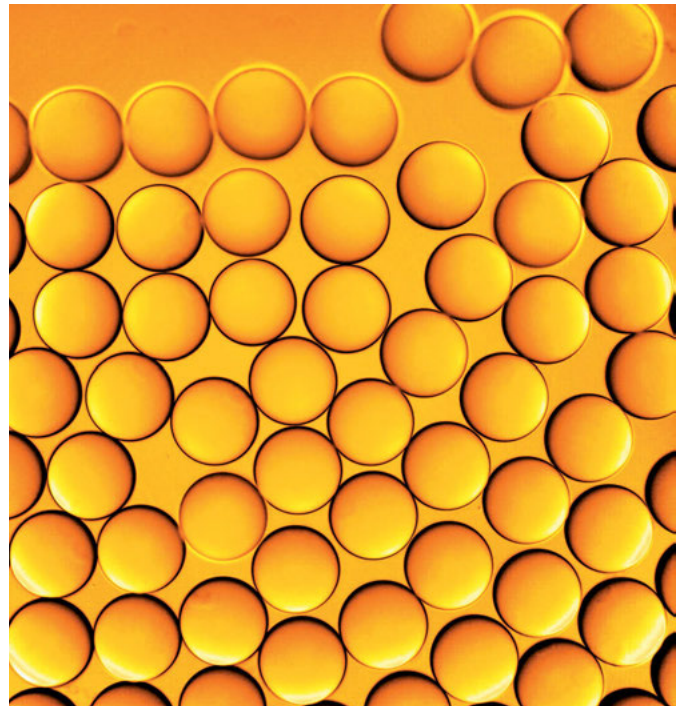
*Die digitale PCR führt trotz vieler Vorteile noch ein ziemlich stiefmütterliches Dasein in vielen Laboren. Das könnte sich mit einer neuen Geräte-Generation ändern, die das Verfahren einfacher, günstiger und genauer machen soll.*

Obwohl das Konzept der digitalen PCR (dPCR) beinahe so alt ist wie die PCR selbst, hat es die dPCR bisher nicht geschafft, aus dem übermächtigen Schatten von Endpunkt- und quantitativer PCR (qPCR) hervorzutreten. Dabei kann sie mit einigen Pfunden wuchern, die ihren beiden Konkurrentinnen eigentlich das Fürchten lehren müsste. Zu den herausragendsten zählen eine extrem hohe Sensitivität, die Detektion von mehreren Fluoreszenzfarben in Multiplex-Assays und insbesondere die Quantifizierung der Ziel-DNA ohne umständliche und fehleranfällige Standardkurve. Möglich macht dies das äußerst elegante Prinzip der dPCR, dessen Grundzüge ein Team der US-Firma Cetus um Kary Mullis bereits in einem 1988 erschienenen *Science*-Paper vorstellte, mit dem aber zunächst der Siegeszug der klassischen PCR begann (*Science* 239: 487).

Um nachzuweisen, dass man mit der PCR eine einzelne DNA-Kopie vervielfältigen kann, verdünnten Mullis und Co. fünfzehn identische DNA-Proben so stark, dass sie im Schnitt nur noch 0,3 Kopien des beta-Globin-Gens enthielten. Den Anteil der Proben, der mindestens eine Kopie des Gens beherbergte, konnte das Team mit der Formel für die Poisson-Verteilung ermitteln. Die Berechnung ergab, dass in vier der fünfzehn Proben mindestens eine Kopie vorhanden sein sollte und in den restlichen elf entsprechend keine. Anschließend führte die Gruppe mit den fünfzehn verdünnten Proben eine PCR durch und detektierte die amplifizierte beta-Globin-DNA mit einem Southern Blot. Tatsächlich konnten die Forschenden in neun der fünfzehn Proben ein PCR-Produkt nachweisen. Das waren zwar doppelt so viele, wie theoretisch zu erwarten waren, die „digitale“ Aufteilung der Probe hatte aber grundsätzlich funktioniert.

### Alles-oder-nichts-PCR

Trotz der Beschränkungen durch die damaligen Methoden war die Mannschaft von Ceta schon erstaunlich nahe dran an der dPCR, verfolgte das Konzept aber nicht weiter. Vier Jahre später wurde es jedoch von Alexander Morleys Team am Flinders Medical Center in Australien wieder aufgegriffen, das einen weiteren wichtigen Mosaikstein zur digitalen PCR beisteuerte. Die Gruppe wollte mit einer PCR in Patientenproben rearrangierte Gene der Schwereketten eines Antikörpers (IgH) quantifizieren, um sie als genetische Marker für Leukämiezellen zu nutzen. Dazu entwickelten die Australier eine Alles-oder-nichts-PCR, für die sie zehn Probenansätze so lange verdünnten, bis sie nur noch eine oder keine Kopie der Ziel-DNA mehr enthielten. Die mit dieser limitierten Verdünnung durchgeführte Endpunkt-PCR lieferte sowohl positive als auch negative Fluoreszenzsignale. Aus dem Verhältnis von positiver zu negativer Fluoreszenz ermittelte das Team mithilfe der Poisson-Verteilung die



*In den winzigen Tröpfchen von Wasser-in-Öl-Emulsionen finden bei der digitalen Tropfen-PCR die Amplifikationen der Ziel-DNA statt. Im Idealfall enthalten die Tröpfchen keine oder nur eine einzige DNA-Kopie.*

Foto: PTB

Zahl der Ziel-Gene in der Probe. Das Team hatte damit den Schlüssel für die Quantifizierung der DNA bei der digitalen PCR gefunden.

Zum endgültigen Durchbruch verhalfen der dPCR schließlich Bert Vogelstein und Kenneth W. Kinzler vom Ludwig Center at Johns Hopkins University. In einer 1999 erschienenen Publikation beschrieben die zwei ein äußerst sensibles PCR-Verfahren mit dem sie *KRAS*-Mutanten aufspüren konnten. Um die mutierten Gene in einer DNA-Probe nachweisen und vom Wildtyp unterscheiden zu können, verdünnten sie die Probe und verteilten sie auf die 96 Wells einer Mikrotiterplatte. Den Verdünnungsfaktor stellten die Forscher so ein, dass in jedem Nöpfchen durchschnittlich nur eine oder keine Kopie der *KRAS*-Gene landete. Mit passenden Primern amplifizierten sie anschließend die Ziel-DNA und detektierten die PCR-Produkte mit fluoreszierenden Proben, die spezifisch für *KRAS*-Mutanten oder den Wildtyp waren. Ihr Verfahren nannten Vogelstein und Kinzler erstmals digitale PCR.

Auch in modernen dPCR-Systemen wird die amplifizierte DNA analog zur qPCR meist mit fluoreszierenden Proben nachgewiesen.



Die dPCR findet aber nicht wie bei Vogelstein und Kinzler in 96 Reaktionskammern statt, sondern in abertausenden oder sogar Millionen kleiner Kompartimente beziehungsweise Partitionen, die keine, eine oder auch mehrere Kopien der Ziel-DNA enthalten. Je größer die Zahl der Partitionen ist, desto genauer lässt sich mithilfe der Poisson-Verteilung die ursprüngliche Konzentration der amplifizierten Ziel-DNA anhand der in den einzelnen Reaktionskammern gemessenen Fluoreszenz berechnen.

Die Entwickler von dPCR-Systemen hatten also eine ziemlich genaue Zielvorgabe und wussten, auf was es bei der Konstruktion der Geräte ankommt. Ihre Lösungsansätze, mit denen sie es schaffen, die DNA in den Geräten auf möglichst viele einheitliche Reaktionsräume beziehungsweise Partitionen zu verteilen, sind aber ganz unterschiedlich. Sie lassen sich jedoch grob in Kammer- sowie Tröpfchen-basierte Verfahren einteilen.

Die Idee, winzige Vertiefungen in Glas-, Silizium oder Plastik-Chips einzuätzen oder einzufräsen, um sie als Reaktionskammern für die dPCR zu verwenden, drängte sich mit dem Aufblühen der Mikrofluidik in den Nullerjahren geradezu auf. So verwundert es nicht, dass das erste kommerzielle dPCR-System, das 2006 auf den Markt kam, einen Mikrofluidik-Chip für die Partitionierung der Probe nutzt. In den Chip sind 770 durch kleine Mikrokanäle verbundene Reservoirs eingearbeitet, die jeweils einen knappen Nanoliter der Probenflüssigkeit aufnehmen können. Ein mikrofluidisches Pumpsystem mischt die Reaktionsansätze und presst sie durch kleine Mikroventile in die winzigen Behälter. Anschließend entnimmt man den Chip aus dem Partitionierer und führt die dPCR in einem auf das System abgestimmten Thermocycler durch. Auch in anderen Kammer-basierten dPCR-Instrumenten ist das Herzstück ein Chip oder eine Mikroplatte mit tausenden oft in Arrays angeordneten Nöpfchen mit wenigen Nano- oder Picolitern Volumen, in die die Proben verteilt werden.

## Kreuzung als Tropfengenerator

Bill Colstons Gruppe am Lawrence Livermore National Laboratory in Kalifornien überzeugten die teuren und komplizierten Chips für die Kammer-dPCR jedoch nicht. Auf der Suche nach einer günstigeren Alternative kam das Team auf die Idee, winzige Flüssigkeitstropfen als Minireaktoren für die dPCR einzusetzen. Anfang des neuen Jahrtausends konstruierte Colstons Mannschaft einen relativ simplen Mikrofluidik-Chip, mit dem es tausende kleiner Nanotropfen erzeugen konnte. In den Chip frästen die Forschenden zwei zunächst parallel verlaufende 60 Mikrometer breite Einlasskanäle. Einer war für den Durchfluss eines viskosen Mineralöls vorgesehen, durch den anderen sollte die wässrige Probenlösung strömen. Der Probenkanal macht nach einer kurzen Strecke eine Neunzig-Grad-Kurve und trifft danach im rechten Winkel auf den Ölkanal. Anschließend verbreitert sich der vereinte Kanal auf 300 Mikrometer und läuft in einer S-förmigen Schlaufe aus.

Strömen Öl und Probenlösung durch die Kanäle und treffen an dem T-förmigen Kreuzungspunkt aufeinander, wirken Scherkräfte auf die wässrige Probenlösung ein, die deutlich stärker sind als die Oberflächenspannung des fließenden Wassers. Hierdurch bilden sich in rascher Folge einheitlich große monodisperse Nanotropfen, die durch die S-Kurve hindurch in Richtung Kanalende strömen. Den Tropfengenerator integrierten die Forschenden in einen Thermocycler. Vor der PCR stoppten sie den Tropfenfluss in dem Kanal, führten dann die PCR durch und detektierten anschließend die von den amplifizierten Ziel-Genen ausgehenden Fluoreszenzsignale in den Tropfen in Echtzeit mit einer CCD-Kamera.

Mit diesem System konnte die Gruppe zwar ähnlich wie bei der qPCR Amplifikationskurven aufzeichnen. Das Verhältnis von fluoreszierenden zu nichtfluoreszierenden Tropfen, das für die Auswertung der digitalen PCR notwendig ist, ließ sich damit aber noch nicht ermitteln. Mit seinem 2008 gegründeten Start-up QuantaLife werkelte Colston jedoch unbeirrt an der digitalen Tropfen-PCR (ddPCR) weiter und stellte 2010 schließlich das erste kommerzielle Gerät für die ddPCR vor. Um es zum Laufen zu bringen, hatte Colstons Team insbesondere den Tropfengenerator optimiert. Die T-förmig aufeinandertreffenden Einlasskanäle des Prototypen ersetzte es durch eine kreuzförmige Anordnung, bei der zwei Ölkanäle von oben und unten senkrecht in den waagrecht Probenkanal münden. Auf diese Weise entstehen in kürzester Zeit circa 20.000 sehr einheitliche Tröpfchen mit einem Volumen von etwa einem Nanoliter, die in einem Reservoir auf dem Chip gesammelt werden.

## Im Gänsemarsch in die Messzelle

Statt den Chip mühsam in einen Thermocycler zu integrieren, wie bei dem Prototyp, entschied sich die Gruppe dafür, Tropfenherstellung und PCR in getrennten Instrumenten durchzuführen. Die Tröpfchen werden dazu in eine spezielle 96-Well-Platte pipettiert. Nach der Endpunkt-PCR strömen sie im Gänsemarsch durch einen Auslasskanal am Boden des Wells in die Flusskammer eines Cytometers, das die Fluoreszenz jedes einzelnen Tropfens misst. Das



## Bewährte qPCR – neue Freiheit

### qTOWERiris Real-Time-PCR Thermocycler

- Klare Signale von UV-A bis Nahinfrarot (NIR)
- Multiplexing für bis zu sechs Targets gleichzeitig
- Freie Wahl bei Filtermodulen, Verbrauchsmaterialien, Reagenzien und Assays
- Temperaturgenauigkeit von  $\pm 0,15$  Grad Celsius über den ganzen Block

[www.analytik-jena.com/qtower-iris](http://www.analytik-jena.com/qtower-iris)

**analytikjena**  
An Endress+Hauser Company

dauert zwar recht lange, Colston und Co. hatten damit aber einen praktikablen Weg gefunden, mit dem sie die ddPCR quantitativ auswerten konnten. Offensichtlich überzeugte ihr Konzept auch die Manager der US-amerikanischen Biotech-Firma Bio-Rad. Kaum war Quantalife gegründet übernahm Bio-Rad das Start-up und entwickelte Colstons ddPCR-Instrument weiter. Inzwischen sind mit der neuesten Baureihe ziemlich wilde Multiplex-Assays mit sechs verschiedenen Fluoreszenzfarben möglich – am grundlegenden Aufbau der Geräte hat sich aber nichts Wesentliches geändert.

## dPCR mit Tropfenkristallen

Eine Kombination aus Kammer-dPCR und digitaler Tropfen-PCR dachte sich der französische Physiker Rémi Dangla in seiner Doktorarbeit an der südlich von Paris gelegenen École Polytechnique aus. Dangla untersuchte die Tropfenbildung an einer mikrofluidischen Düse, deren Ende in eine flache mit einem Öl gefüllte Kammer mündete. Verliefen Boden und Decke der Kammer parallel zueinander, strömte die Flüssigkeit zungenförmig in die Kammer hinein, sie riss aber nicht ab und es bildete sich auch kein Tropfen. Ordnete er jedoch Decken und Boden in einem spitzen, ansteigenden Winkel an, entstanden perfekt einheitliche und stabile Tropfen.

Um möglichst viele Tropfen gleichzeitig erzeugen zu können, ordnete er im äußeren Ring einer runden Scheibe radial verlaufende Kanäle an, deren Injektionsdüsen in einem um das Zentrum der Scheibe gelegenen flachen Reservoir mündeten. Da sich die Tropfen darin ähnlich wie in einem zweidimensionalen Kristallgitter anordneten, nannte er die entstandenen Schichten Tropfenkristalle. Der Schritt zur sogenannten Crystal Digital PCR (cdPCR) war dann nicht mehr weit. Dangla pumpte die DNA-Probenlösung dazu in die Injektionskanäle, steckte die Scheibe mit den Tropfenkristallen für die PCR in einen Thermocycler und wertete die amplifizierten Tröpfchen-Partitionen mit einem Fluoreszenzmikroskop aus. 2013 gründete der Physiker das Start-up Stilla Technologies, das 2016 die Crystal-Digital-PCR-Plattform naica auf den Markt brachte.

Die meisten dPCR-Instrumente produzieren aber nur 20.000 bis 30.000 Partitionen und in der Regel enthalten die positiven davon mehr als nur ein Molekül der Ziel-DNA. Die Konzentrationsberechnung mit der Poisson-Verteilung ist daher etwas schief und muss entsprechend korrigiert werden. Darüber hinaus können sich die überschüssigen DNA-Moleküle in den positiven Partitionen in die Quere kommen und zum Beispiel bei Multiplex-Assays stören.

## Simple Technik liefert Abermillionen Tropfen

Mit den mehr als dreißig Millionen Partitionen, die das Ultra-dPCR-System des kalifornischen Start-ups Enumerix erzeugt, sollten diese Probleme nicht auftreten (*Anal. Chem.* 94: 17868-76). Eigentlich würde man vermuten, dass ein Verfahren, mit dem sich Millionen von Tropfen generieren lassen, sehr kompliziert sein muss – aber das genaue Gegenteil ist der Fall. Man benötigt dazu lediglich PCR-Tubes, eine kleine Kartusche mit vielen winzigen Kanälporen im Boden, eine spezielle Ölmischung sowie eine Tischzentrifuge mit Ausschwingrotor.

Die PCR-Tubes sind etwa zu zwei Dritteln mit dem Öl gefüllt, die Kartusche ist über dem Öl in das Tube integriert. Um Tropfen herzustellen, pipettiert man die DNA-Probe auf die Kartusche und zentrifugiert die Röhrchen danach einige Minuten bei 15.000 g. Die Zentrifugalkraft drückt die Probenlösung durch die engen Kanäle im Boden der Kartusche. Auf der inneren Seite der Kanäle entstehen hierdurch unzählige winzige Tropfen, die sich im Öl



Im Gegensatz zur Mayonnaise, die man aus einer Öl-in-Wasser-Emulsion zubereitet, benötigt man für die CLEAR-dPCR eine Wasser-in-Öl-Emulsion. Enthält die Emulsion Betain, bleibt sie lichtdurchlässig und kann mit dem Mikroskop analysiert werden.

Foto: Thomas Jupa

sammeln und von diesem stabilisiert werden. Die PCR führt man danach in den Tubes mit einem Standard-Thermocycler durch. Diese Technik wurde ursprünglich von Yanyi Huangs Gruppe an der Universität Peking entwickelt. Durch Zufall stießen die Chinesen während ihrer Experimente auf einen einfachen Trick, mit dem sie die Fluoreszenzsignale in den Tubes nach der PCR mit einem Lichtscheibenmikroskop auswerten konnten (*PNAS* 117 (41): 25628-33). Setzten sie dem PCR-Mix Betain zu, erhöhte sich der Brechungsindex der wässrigen Lösung und stimmte danach nahezu perfekt mit dem der Ölphase überein. Die trübe Wasser-in-Öl-Emulsion verwandelte sich hierdurch in eine glasklare Lösung, die sich für das Imaging mit einem Lichtscheibenmikroskop eignete. Das Team bezeichnet die Methode deshalb als CLEAR-dPCR.

Die Ingenieure von Enumerix mussten das Ganze nur noch optimieren und das sperrige Lichtscheibenmikroskop zu einem handlichen Imager eindampfen. Glaubt man den Ankündigungen auf der Website von Enumerix, läutet die Ultra-dPCR-Plattform, die schon bald auf den Markt kommen dürfte, die nächste Generation digitaler-PCR-Geräte ein. „Schaun mer mal“, würde Franz Beckenbauer dazu sagen.

Harald Zähringer

# Geräte & Zubehör für die digitale PCR

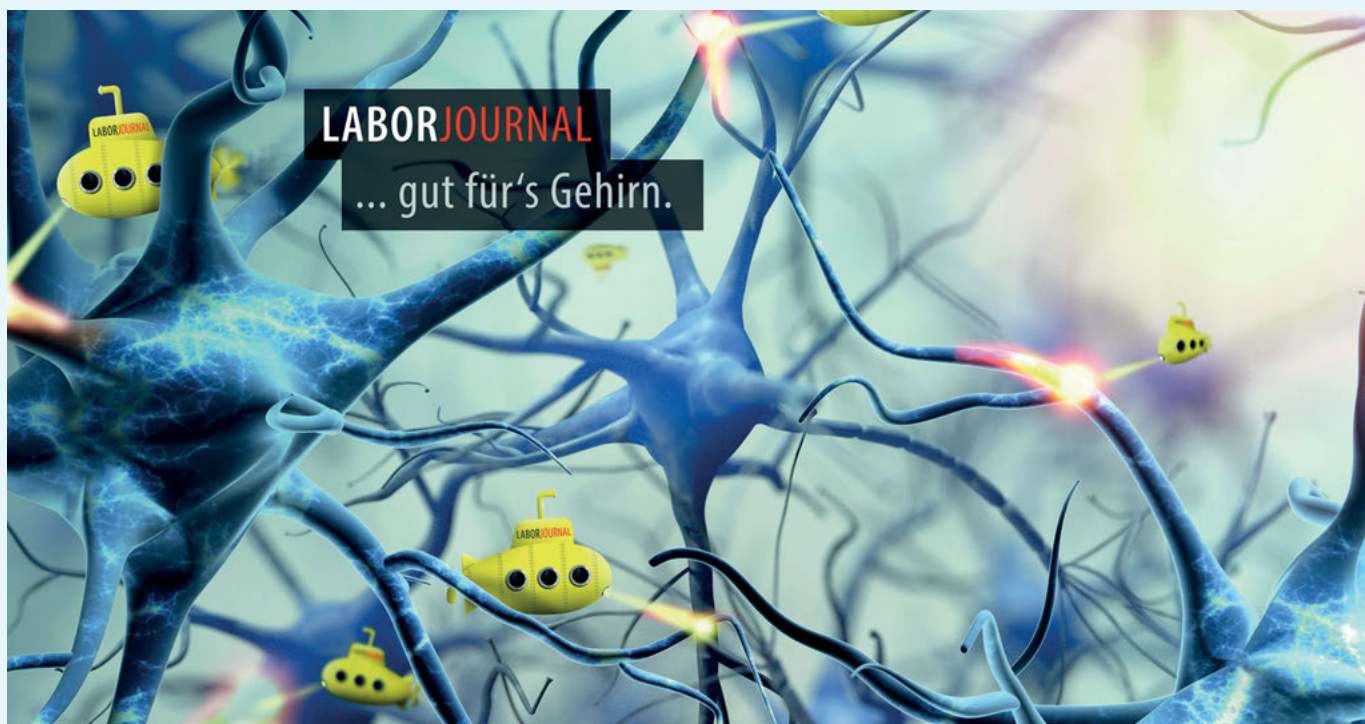
## Produktübersicht

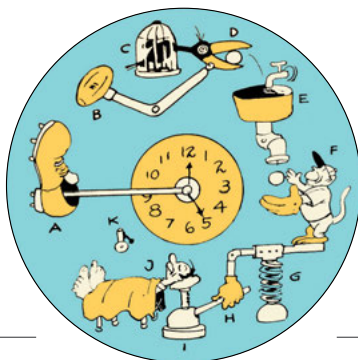
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Bio-Rad</b> Feldkirchen www.bio-rad.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 89 3188 4393 Contact_CentralEurope@ bio-rad.com	QX600 Droplet Digital PCR System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sechs-Farben-Multiplexing</li> <li>• Quantifizieren von 12 Zielen in einem Well</li> <li>• Kompatibel mit TaqMan- und EvaGreen-Chemie</li> </ul>	Auf Anfrage
	QX200 Droplet Digital PCR System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfacher Workflow</li> <li>• Flexible Assays ohne Standardkurve</li> <li>• Tropfen-basierte Technologie</li> </ul>	Auf Anfrage
	Umfangreiches Portfolio von Assays und Kits für die ddPCR	--	Auf Anfrage
	Verbrauchsmaterialien, Öle und Supermixe für die ddPCR	--	Auf Anfrage
<b>Optolane</b> Seongnam, Südkorea https://optolane.com <b>Kontakt:</b> Tel.: +82 31 737 7811 info@optolane.com	LOAA Analyzer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximal 16 Tests parallel</li> <li>• Kleine Stellfläche</li> <li>• Benutzerfreundliches Interface</li> </ul>	Auf Anfrage
	Genotizer Chip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20.000 Partitionen</li> <li>• Keine Kalibrierung notwendig</li> <li>• Zwei Minuten Hands-on-Time</li> </ul>	Auf Anfrage
<b>Qiagen</b> Hilden www.qiagen.com <b>Kontakt:</b> Tel.: +49 2103 29 12000 orders-de@qiagen.com	QIAcuity Digital PCR System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skalierbares Format (Geräte mit 1, 4 und 8 Platten)</li> <li>• Modernste Multiplexing-Funktionen (bis zu 5-plex)</li> <li>• Ergebnisse in ca. 2 Stunden</li> </ul>	Auf Anfrage, abhängig von der Gerätekonfiguration
	dPCR LNA Mutation Assay (FAM/HEX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von individuellen Sequenzmutationen mittels dPCR</li> <li>• Fluorophore konfigurierbar</li> <li>• Fast 200 Assays erhältlich</li> </ul>	743,- (200 St.)
	dPCR Copy Number Assay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse von Kopienzahlveränderungen mittels dPCR</li> <li>• Über 200 Assays erhältlich</li> <li>• Für einzelnes Gen oder eine Region von Interesse</li> </ul>	94,40 (200 St.)
	dPCR CNV Probe Gene of Interest Assay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokusspezifische Analyse von Kopienzahlvariationen in Einzelplex- oder Multiplex-Reaktionen</li> </ul>	413,-
	dPCR CNV Probe Centromeric Reference Assay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Referenzassay für die dPCR-CNV-Analyse</li> <li>• Konfigurierbar für Multiplexierung</li> <li>• Für verschiedene Referenzgene zur Normalisierung</li> </ul>	413,-
	dPCR CNV Probe Reference Assay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Referenzassay für die Normalisierung in der dPCR-CNV-Analyse</li> <li>• Konfigurierbar</li> </ul>	413,-
	miRCURY LNA miRNA PCR Assay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miRNA-PCR-Primer-Sets für die qPCR oder dPCR</li> <li>• miRNA-Quantifizierung mittels LNA-Technologie</li> </ul>	125,-
	QuantiNova LNA PCR Assay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genexpressionsanalyse mittels qPCR oder dPCR in Mensch, Maus, Ratte</li> <li>• mRNA- und lncRNA-Transkripte</li> <li>• SYBR- oder EvaGreen-basierte LNA-Technologie</li> </ul>	133,- (200 St.)
	QuantiNova LNA PCR Reference Assay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Referenzassay für Genexpressionsanalyse mittels qPCR oder dPCR in Mensch, Maus, Ratte</li> <li>• SYBR- oder EvaGreen-basierte LNA-Technologie</li> </ul>	133,- (200 St.)
	dPCR Microbial DNA Detection Assays	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von mikrobiellen Spezies, Virulenzgenen, Viren oder Antibiotikaresistenzgenen</li> <li>• Assays für über 680 Ziele erhältlich</li> <li>• Farbstoffauswahl ermöglicht Multiplexierung in der dPCR</li> </ul>	707,- (200 St.)
	QIAcuity Residual DNA Quantification Kits and Standards	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Master-Mix mit Kontrollen</li> <li>• Überprüfung auf Verschleppung von Wirtszell-DNA</li> </ul>	914,- bis 1.197,-
	QIAcuity Cell and Gene Therapy dPCR Assay	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfigurierbar für Multiplexierung</li> <li>• Vektorgenom-Titration mittels dPCR</li> </ul>	1.056,-
	CGT Viral Vector Lysis Kit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lyse viraler Vektoren wie verschiedener Serotypen des Adeno-assoziierten Virus (AAV) und Adenoviren für die dPCR</li> <li>• In verschiedenen Größen erhältlich</li> </ul>	250,- (100 St.)

Geräte & Zubehör für die digitale PCR

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Qiagen</b> Kontakt siehe Seite 43	QIAcuity Mycoplasma Quant Kit and Standards	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proben-basierter dPCR-Assay zur Detektion von 110 verschiedenen Mycoplasma-Spezies</li> </ul>	1.904,-
	QIAcuity UCP Probe PCR Kit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kits aus Ultra Clean Production zur Verwendung mit den QIAcuity-Geräten für die digitale PCR</li> <li>• Für Einzelplex- und bis zu 5-plex-Reaktionen</li> <li>• In verschiedenen Größen verfügbar</li> </ul>	220,- (1 ml)
	QIAcuity OneStep Advanced Probe Kit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein-Schritt-RT-PCR auf den QIAcuity-Geräten für die digitale PCR</li> <li>• Für Einzelplex- und Multiplex-Reaktionen</li> <li>• In verschiedenen Größen verfügbar</li> </ul>	587,- (1 ml)
	QIAcuity OneStep Advanced EG Kit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein-Schritt-RT-PCR auf den QIAcuity-Geräten für die digitale PCR</li> <li>• EvaGreen-basiert</li> <li>• In verschiedenen Größen verfügbar</li> </ul>	515,- (1 ml)
	QIAcuity EG PCR Kit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Master-Mix für dPCR</li> <li>• Auf EvaGreen-Farbstoffbasis</li> </ul>	626,- (5 ml)
	QIAcuity Probe PCR Kit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Master-Mix für dPCR</li> <li>• Für Einzelplex- und bis zu 5-plex-Reaktionen</li> <li>• REACH-Konformität</li> </ul>	943,- (5 ml)
<b>Stilla Technologies</b> Villejuif (Frankreich) www.stillatechnologies.com <b>Kontakt:</b> Tel. +33 09 82 29 50 50 info@stilla.fr	Naica-System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis zu sechs Fluoreszenz-Kanäle</li> <li>• Crystal digital PCR</li> </ul>	Auf Anfrage
	Crystal Digital PCR Kits	--	Auf Anfrage
	Ruby und Sapphire Chips sowie Verbrauchsmaterialien	--	Auf Anfrage
<b>Thermo Fisher Scientific/ Applied Biosystems</b> Darmstadt www.thermofisher.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 0800 083 09 02 orders_germany@thermofisher.com	QuantStudio Absolute Q Digital PCR System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsistente und genaue Ergebnisse</li> <li>• Reduziertes Tot-Volumen (&lt;5%)</li> <li>• Einfacher und schneller Workflow, hohe Anwendungsbreite durch umfangreiches TaqMan-Assay-Portfolio</li> </ul>	Auf Anfrage
	QuantStudio Absolute Q MAP16 Plate Kit and Master Mix	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAP16-Platten (Microfluidic Array Plate Technology)</li> <li>• MasterMix auch als Ein-Schritt-RT-dPCR-MasterMix erhältlich</li> </ul>	Auf Anfrage
	QuantStudio Absolute Q Assays	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Flüssigbiopsie, Virustiter-Assays, CNV-Assays, maßgeschneiderte FAM- und VIC-Assays oder SARS-CoV-2-Detektion in Abwasser</li> </ul>	Auf Anfrage





## Neue Produkte

### PIPETTIEREN

#### Pipettier-Roboter

**Name und Hersteller:**  
goodBot von goodBot UG

**Technik:** Kompakter Roboter für das automatisierte Pipettieren kleiner Volumina von 1 bis 250 Mikroliter. Das Gerät besteht aus einer Basiseinheit mit Roboterarm, die mit Halterungen für Wellplates sowie 0,2-ml- bis 50-ml-Gefäßen ergänzt wird. Die Bedienung erfolgt mit einem Touchscreen. Der Pipettier-Roboter wird auf der Bench platziert und kann gegebenenfalls komprimiert gelagert werden.



**Vorteile:** Die nutzerfreundliche Oberfläche, der geringe Platzbedarf sowie der attraktive Preis des Roboters erleichtern den Einstieg in das automatisierte Liquid-Handling. Mit dem Pipettier-Roboter können gängige Experimente wie PCRs oder Bradford-Assays innerhalb von drei bis vier Minuten eingerichtet und gestartet werden. Er ermöglicht zudem die einfache Implementierung neuer Methoden.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 170 9870589  
[www.goodbot.de](http://www.goodbot.de)

### RNA-EXTRAKTION

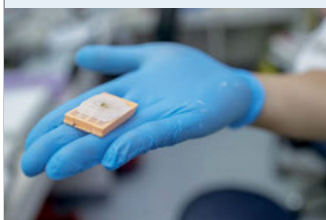
#### RNA-Extraktions-Kit

**Name und Hersteller:**  
LUTION FFPE RNA Kit von  
BioEcho Life Sciences

**Technik:** Im Gegensatz zu herkömmlichen Methoden, die langwierige Inkubationen und zahlreiche Arbeitsschritte erfordern, ermöglicht das Kit die RNA-Extraktion in einem einzigen Schritt, nachdem die Formalinquerverbindungen und das Paraffin entfernt wurden.

**Vorteile:** Die extrahierte RNA kann direkt für die RT-qPCR verwendet werden und liefert zuverlässige Ergebnisse. Durch die Reduzierung von Plastikmüll sowie gefährlicher Reagenzien auf ein Minimum wird der ökologische Fußabdruck des Kits minimiert.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 221 9988 970  
[www.bioecho.de](http://www.bioecho.de)

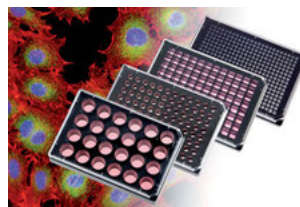


### IMAGING

#### Mikrowellplatte

**Name und Hersteller:**  
µ-Plate 96 Well mit runden Wells  
von ibidi

**Technik:** Die Mikroplatten sind mit 24, 96 oder 384 Wells erhältlich. Die Wells und Platten sind optimal eben, um bei der Bildgebung häufig auftretende Unschärfeprobleme zu vermeiden. Die Platten-Serie entspricht den ANSI/SLAS-Standardabmessungen und gewährleistet eine nahtlose Integration in eine Vielzahl von Robotersystemen und Plattenlesegeräten.



**Vorteile:** Um den Anforderungen fortschrittlicher Hochdurchsatzmethoden wie TIRF- und Superresolution-Mikroskopie gerecht zu werden, enthalten die 384-Well-Platten sowie eine Variante der 96-Well-Platten einen #1.5H-Glasboden.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 89 520 46 170  
[www.ibidi.com](http://www.ibidi.com)

### MIKROSKOPIE

#### Mikroskopkamera

**Name und Hersteller:**  
DP75 von Evident

**Technik:** Die Kamera zeichnet sich durch hervorragende Bildqualität und Bedienfreundlichkeit aus. Ihre mehrachsige Farbkorrekturtechnologie sorgt für naturgetreue Farbwiedergabe. Zudem ermöglicht die intelligente KI-basierte Szenenerkennung das automatische Erkennen der Beobachtungsmethode und Anpassung an die entsprechenden Bildparameter.

**Vorteile:** Die Kamera ist mit USB 3.1 Gen 2 kompatibel und kann mit den meisten PCs verwendet werden. Damit ist ein problemloses Upgrade jedes bestehenden Systems möglich. Dank des großen Sehfelds können schnelle und effiziente Untersuchungen und Prüfungen durchgeführt werden.

**Mehr Informationen:**  
[www.evidentscientific.com](http://www.evidentscientific.com)



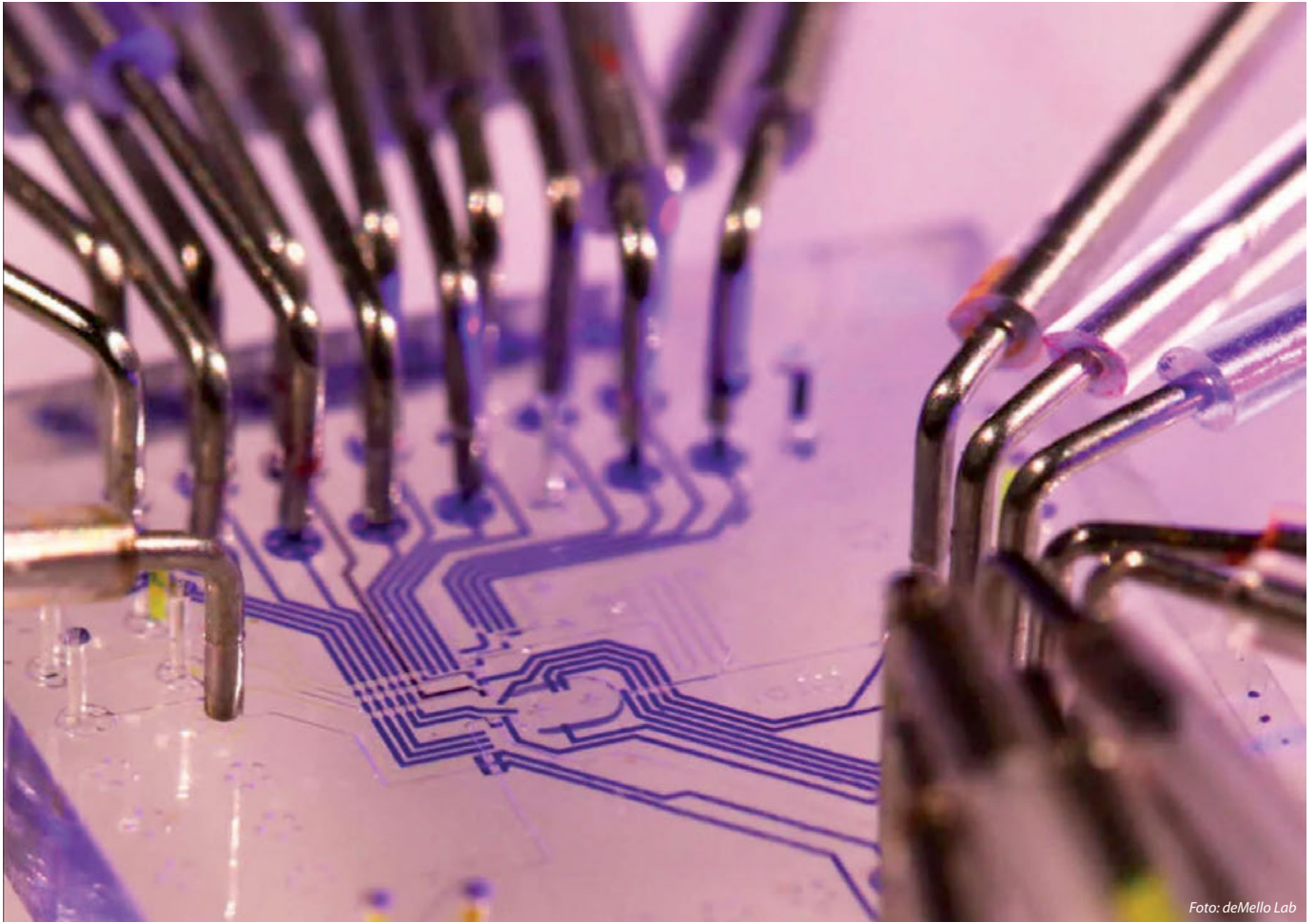


Foto: deMello Lab

## Methoden-Special: Biomikrofluidik

# Winzige Kanäle mit riesigen Möglichkeiten

*Mikrofluidik-Systeme leiten Flüssigkeiten, Tropfen oder Zellen in Nanokanälen zu Sensoren, Reaktionskammern oder speziellen Analyseeinheiten. Inzwischen sind die Miniaturlabore aus vielen biowissenschaftlichen Geräten und Assays nicht mehr wegzudenken. Ihr größtes Potenzial könnte aber in der schnellen Vor-Ort-Analyse liegen.*

Der Saal jubelt als Elisabeth Holmes 2014 an einem trüben Septembertag die Bühne der TedMed-Konferenz in Washington D.C. betritt. In ihrem schwarzen Rollkragenpulli erinnert die charismatische Dreißigjährige an den verstorbenen Apple-Gründer Steve Jobs. Die Ähnlichkeit ist gewollt. Holmes ist Gründerin sowie CEO des Biotech-Start-ups Theranos und hat mit diesem Großes vor. Den Konferenzteilnehmern erläutert sie, dass die auf mikrofluidischen Immunoassays basierende Technologie ihres Start-ups Labortests revolutionieren wird. Mit einem Tropfen Blut könne Theranos Bluttest „Edison“ bis zu 240 Krankheiten diagnostizieren. Zu den technischen Details bleibt Holmes aus gutem Grund aber sehr vage, denn Edison funktioniert nicht so, wie sie vollmundig verspricht. Tatsächlich nimmt Theranos

eingeschickte Blutproben zwar entgegen – analysiert sie dann aber größtenteils auf anderen Geräten. Als sich 2015 die Zweifel an der Funktionsfähigkeit der Mikrofluidik-Plattform mehrten, beginnt sich auch die US-Börsenaufsicht für das damals mit neun Milliarden Dollar bewertete Biotech-Start-Up zu interessieren. In einem von 2018 bis 2022 dauernden Verfahren wird Holmes schließlich wegen Investorenbetrug zu elf Jahren Haft verurteilt, das Unternehmen liquidiert.

Was bleibt, ist ihre Vision, verschiedene Analysen mithilfe der Mikrofluidik parallel auf kleinstem Raum und mit winzigen Probenolumina durchführen zu können. Die Idee von Holmes war aber im Grunde nicht neu. Immerhin existierte die Mikrofluidik schon seit mehr als dreißig Jahren, als sie ihr Konzept vorstellte.

Doch wie funktioniert die Mikrofluidik eigentlich und welche Rolle spielt sie ein knappes Jahrzehnt nach Holmes denkwürdigem Auftritt in den Biowissenschaften?

Die Mikrofluidik beschäftigt sich mit dem Verhalten von Flüssigkeiten in der Mikro- und Nanometer-Welt. Im Gegensatz zu den größerskaligen Systemen der Makro-Welt bestimmen hier Effekte wie Viskosität und Kapillarität das Verhalten von Flüssigkeiten, wenn sie zum Beispiel durch Kanäle mit kleinen Querschnitten strömen. Durch Mikro-Kanäle bewegen sich Fluide laminar in parallelen Schichten, ohne zu verwirbeln oder sich zu vermischen – durch große Makro-Kanäle fließen sie hingegen turbulent und mischen sich. Ob sich eine Flüssigkeit laminar oder turbulent bewegt, lässt sich anhand der Reynolds-Zahl ablesen,

die nach dem britischen Physiker Osborne Reynolds benannt ist. Dabei gilt: Je kleiner die Dimensionen des Systems sind, desto niedriger ist auch die Reynolds-Zahl. Unterschreitet sie den kritischen Wert von 2.000, spricht man von einer laminaren Strömung. Auch die Kapillarkraft nimmt in kleinen Querschnitten zu und ist in mikrofluidischen Systemen oft sogar stärker als die Schwerkraft. Dieser Effekt wirkt sich direkt auf die Konstruktionsweise mikrofluidischer Apparaturen aus – wenn sich Flüssigkeiten fast unbeeinflusst von der Gravitation transportieren lassen, kann man zum Beispiel auf Pumpen verzichten.

Die Geschichte der Mikrofluidik beginnt 1965 mit einem Tintenstrahldrucker, den der Ingenieur Richard Sweet an der Stanford University in den USA konstruierte. Sweets erster funktionierender Prototyp fußte unter anderem auf den Beobachtungen des britischen Physikers John William Strutt. Bereits 1879 hatte Strutt erkannt, dass ein kontinuierlicher Flüssigkeitsstrahl immer dazu neigt, in einzelne Tröpfchen zu zerfallen. Um die Tröpfchenbildung auszulösen, wird die Tinte in Sweets Drucker durch eine 35 Mikrometer breite, vibrierende Düse gepresst. Die entstehenden Tröpfchen lädt eine Elektrode elektrisch auf, anschließend fallen sie durch ein elektrisches Feld, das sie ladungsabhängig ablenkt. Ihre Reise endet schließlich auf einem Blatt Papier, das sich unter der Düse kontinuierlich bewegt. Heute gilt Sweets „Oszillograph“ als erstes mikrofluidisches Instrument.

Etwas mehr als zehn Jahre später (1979) integrierte ein Team um den Ingenieur Stephen Terry von der Stanford University einen Miniatur-Gaschromatographen in einen Siliziumchip und hatte damit das erste „Labor auf einem Chip“ (Lab-on-a-Chip) kreiert (*IEEE Trans. Electron Devices* 26: 1880-86).

## Autonomer Chip

Zu Beginn der Neunzigerjahre tauchten dann die ersten Mikro-Totalanalyse-Systeme oder kurz  $\mu$ TAS auf. Das  $\mu$ TAS-Konzept sieht vor, alle für eine Laboranalyse notwendigen Schritte, von der Probenahme über den Transport bis zur Probenbearbeitung und -analyse, auf einem Chip zu vereinen. Auch die Separation und Detektion der Probe soll in dem geschlossenen System stattfinden.

Bereits 1993 entwickelten Forschende vom Lawrence Livermore National Laboratory sowie Roche Molecular Systems um Robert Watson Jr. einen miniaturisierten Thermocycler, der die Anforderung an ein  $\mu$ TAS erfüllte. Zusammen mit anderen Mikrofluidik-Geräten trug er zum Beispiel dazu bei, dass das 1990 gestartete Human Genome Project 2003 pünktlich und erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Die kontrollierte Herstellung feinsten Tröpfchen ist auch die Grundlage der Tröpfchen-Mikrofluidik. „Ein gutes Beispiel für ein mittlerweile daraus entstandenes kommerzielles Produkt ist die digitale PCR“, sagt Andreas Morschhauser. Der Mikrosystemtechniker leitet die Gruppe „Fluidische Systeme und Technologien“ am Fraunhofer-Institut für Elektronische Nanosysteme ENAS in Chemnitz. Die Basis für die digitale PCR (dPCR) legte insbesondere ein 1992 erschienenes Paper von Pamela Syke und Co. vom Flinders Medical Center in Australien (*BioTechniques* 13 (3): 444-9).

Bei der dPCR wird das Gesamtvolumen des Reaktionssystems in zahllose kleine Volumina aufgeteilt. „Das geschieht meist durch einen

nutzt kleine Tröpfchen für die Analyse. Das Team verwendet die Tröpfchen zum Beispiel, um aus Mikrobiom-Proben einzelne Mikroben zu selektieren und anschließend zu sequenzieren (*Science* 376 (6597): eabm1483).

## Bakterium in Tröpfchen

Bei dieser sogenannten Microbe-seq-Technik ist je ein Mikroorganismus in einem Tröpfchen gefangen und wird darin lysiert. Die Tröpfchen werden in einem Gefäß aufgefangen und nach der Lyse in ein mikrofluidisches Gerät überführt. In diesem verschmelzen die mit mikrobiellen Bruchstücken gefüllten Tropfen in einem elektrischen Feld mit Tröpfchen,



Andreas Morschhauser sieht die Zukunft der Mikrofluidik insbesondere in der schnellen Vor-Ort-Analyse mit Point-of-Care-Systemen

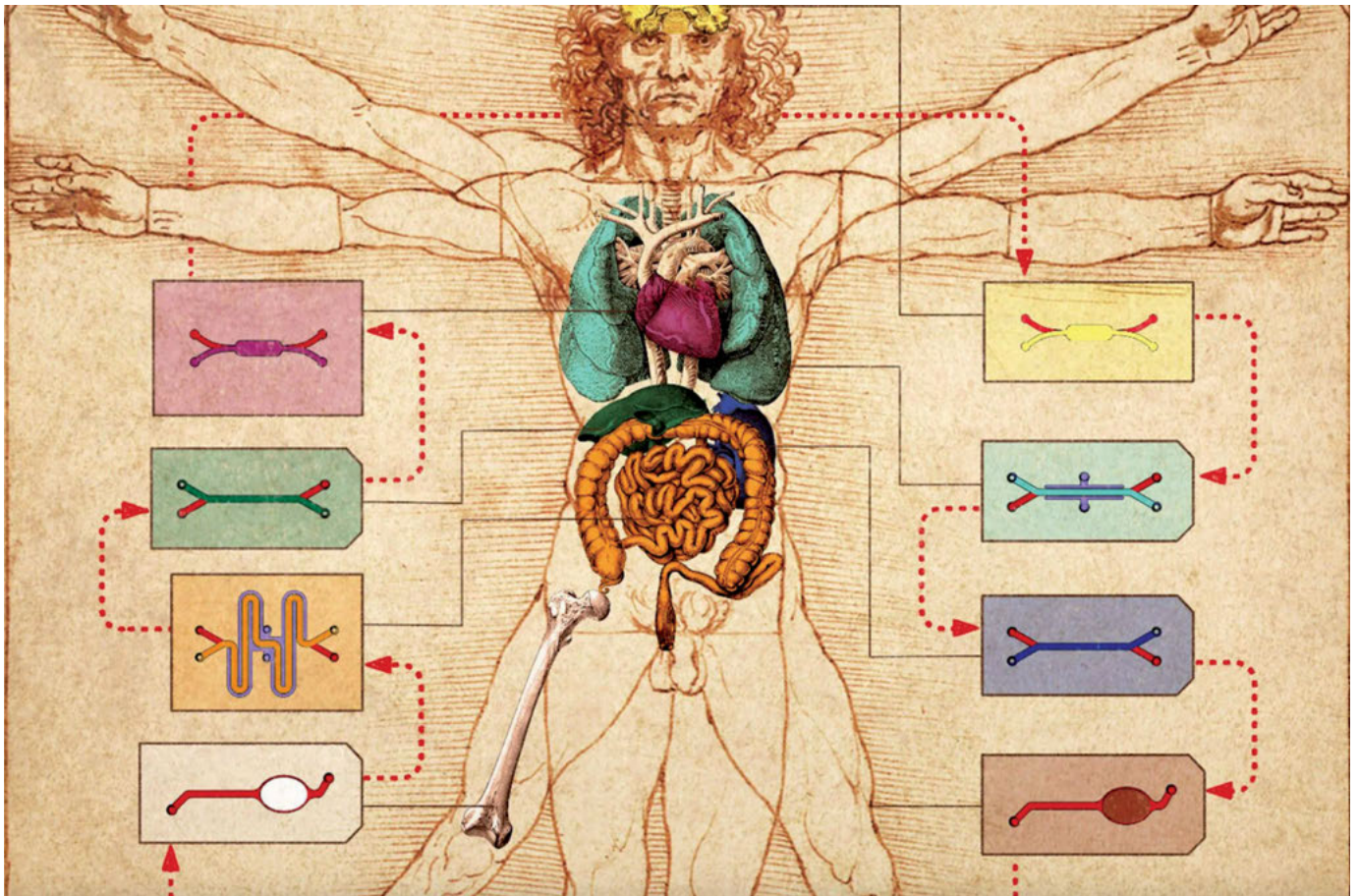
Foto: Fraunhofer ENAS

Tröpfchen-Erzeuger, der in einer Ölphase viele tausend Wassertröpfchen generiert“, erklärt Morschhauser. Die Tröpfchen dienen als Reaktionsgefäße für die dPCR und enthalten im Idealfall nur eine oder gar keine Kopie der Ziel-DNA. In ihrer *BioTechniques*-Publikation zeigt die Gruppe um Sykes, dass man die Konzentration der ursprünglich vorhandenen Ziel-DNA nach der Amplifikation sehr einfach mithilfe der Poisson-Verteilung berechnen kann (siehe hierzu auch den Artikel zur Produktübersicht „Digitale PCR“ ab Seite 40). Mittlerweile wird die digitale PCR insbesondere in der klinischen Mikrobiologie und der Präzisionsmedizin eingesetzt.

Aufbauend auf der Tröpfchen-Mikrofluidik entwickelten Forschende zunehmend auch komplexere Systeme, etwa für Enzym- und Einzelzell-Antikörper-Screenings. Auch die von der Gruppe des US-amerikanischen Physikers David Weitz eingesetzte Droplet-Genomics

die alle nötigen Substanzen enthalten, um das Genom der Mikroben zu vervielfältigen. Mit der Verschmelzungstechnik werden sukzessive weitere Tropfen hinzugefügt, die Komponenten enthalten, um die vervielfältigte DNA zu zerkleinern, Adaptersequenzen hinzuzufügen und schließlich mit magnetischen Beads zu versehen. Anschließend werden die Proben zusammengeführt und sequenziert. Die Gruppe konstruierte für Microbe-seq vier verschiedene mikrofluidische Apparate und sequenzierte im Hochdurchsatz über 20.000 Einzelgenome, die sie zu 76 Speziesgenomen zusammensetzen konnte.

Mikrofluidik-Instrumente enthalten aber nicht immer geschlossene Kapillar- oder Kanal-Systeme. Ausgehend von dem Konzept der sogenannten offenen Mikrofluidik entwickelte Roland Zengerles Gruppe am Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) der Albert-Ludwigs Universität Freiburg eine papierbasierte



Human-on-a-Chip-Plattformen sollen eine präzisere Wirkstoffforschung außerhalb des menschlichen Körpers ermöglichen. Die Verbindungen zwischen den künstlichen Organen stellen Mikrofluidik-Systeme her.

Illustr.: Whys Institute at Harvard University

Apparatur zur Proteinelektrophorese (*Electrophoresis* 43: 621-31).

Das Herzstück des Elektrophorese-Geräts ist eine Cellulose-Acetat-Membran, die in einen speziellen Membranhalter eingespannt wird. Auf die Membran ist ein hantelförmiger, hydrophober Teflon-Rahmen aufgedruckt. Die Fläche innerhalb des Rahmens ist mit einem Agarose-Gel gefüllt, in das zehn Nanoliter der Proteinprobe injiziert werden. Die beiden Enden der Hantel sind mit Elektroden verbunden.

Zengerles Mannschaft gelang es, mit der Elektrophorese-Vorrichtung ein Proteingemisch, das Proteine mit Molekulargewichten von 15 bis 120 kDa enthielt, in fünfzehn Minuten aufzutrennen. Die separierten Proteine übertrug das Team direkt aus der Mikrofluidik-Apparatur auf eine PVDF-Membran und wies sie mit Antikörpern nach. „Uns ging es bei dieser Forschung darum, die ultimativ kostengünstigste Realisierung einer Apparatur für die Mikro-Kapillarelektrophorese zu finden“, betont Zengerle.

Einen anderen Ansatz verfolgt Morschhausers Gruppe. Die Chemnitzer konstruieren mikrofluidische Point-of-Care-Systeme und kooperieren dazu mit anderen Instituten und Partnern aus der Industrie. Ihre Analysetools sollen

direkt an Ort und Stelle verwendet werden und unmittelbar Ergebnisse liefern. „Darin liegt meiner Ansicht nach der größte Vorteil der Mikrofluidik. In bestimmten Bereichen, wie etwa der Lebensmitteltechnik, können sie nicht lange auf Ergebnisse warten“, erklärt Morschhauser. Im Projekt hALO arbeitet sein Team zum Beispiel an einem Analyse-Tool für komplexe Flüssigproben wie Honig oder Craft-Bier.

Die darin enthaltenen Bestandteile werden von plasmonischen Sensoren detektiert. „Die Sensoren enthalten eine Goldstruktur, die mit Licht bestrahlt wird. Dadurch bildet sich auf der Oberfläche ein plasmonisches Feld“, erläutert der Mikrosystemtechniker. Das Feld resultiert aus den Schwingungen angeregter freier Elektronen in der Goldstruktur. Die Anregung der Elektronen ist stark vom Brechungsindex des Sensormaterials abhängig – sobald Moleküle auf der Oberfläche des Sensors andocken, verändert sich der Index. „Diese Änderung können wir auslesen. Die Spezifität gewährleisten wir durch Fängermoleküle, in unserem Fall Antikörper, die auf der Sensoroberfläche immobilisiert sind“, führt Morschhauser weiter aus. Der hALO-Sensor kann laut Morschhauser nicht nur Kontaminationen wie Schwermetalle detektieren, sondern auch Qualitätsparameter

bestimmen, etwa die Konzentration ausgewählter Proteine. Der plasmonische Sensor wird durch ein fluoreszenzbasiertes Analysesystem für Proteine und DNA ergänzt, das mikrobielle Kontaminationen detektieren soll. Die Probenaufbereitung mithilfe von Mikrosieben findet derzeit noch außerhalb der Plattform statt, die in ihr enthaltenen Komponenten sind jedoch durch ein komplexes mikrofluidisches System miteinander verbunden. Mitte nächsten Jahres rechnet der Mikrosystemtechniker mit einem ersten Prototyp.

## Einfach zu bedienen

Point-of-Care-Systeme sind aber nicht nur in der Lebensmittelindustrie interessant, erklärt Zengerle: „Für die Betreiber von Analyselaboren liegt der große Vorteil dieser Systeme darin, dass keine ausgebildete Fachkraft nötig ist, um die Tests durchzuführen. Auch kann man auf einen zusätzlichen Raum verzichten, der etwa zum Ansetzen einer PCR in einem diagnostischen Setting benötigt wird.“ Da die Lab-on-a-Chip-Kartuschen meist in kleinen Geräten ausgewertet werden, könne man mehrere Analysen parallel durchführen. Zudem sei der Mensch als größte Quelle für Ungenauigkeiten ausgeschlossen. „Da hat sich

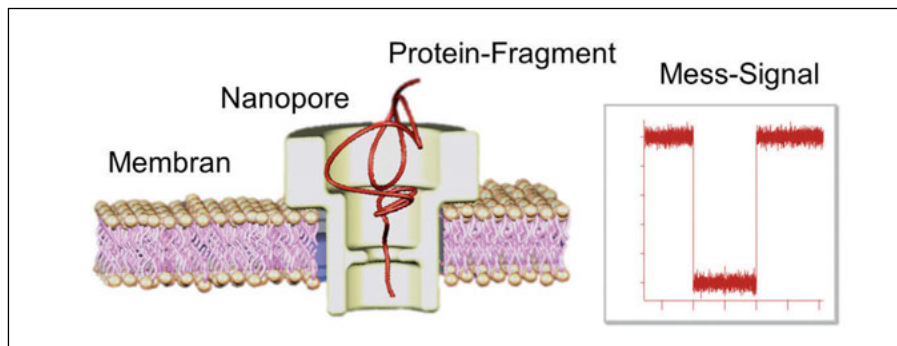


durch COVID-19 viel bewegt. Inzwischen können auch PCR-basierte Systeme zum Nachweis des Erregers innerhalb von fünfzehn Minuten hoch reproduzierbare Ergebnisse liefern“, betont der Inhaber des Lehrstuhls für Anwendungsentwicklung am Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

Mittlerweile existieren auch erste Ansätze, 3D-gedruckte Organe mithilfe der Mikrofluidik an einen künstlichen „Blutkreislauf“ anzuschließen. Eine große Hürde sei, so Zengerle, durch die Verbesserung des 3D-Bioprintings bereits genommen. „Bei den Organ-on-a-Chip-Modellen ist die Mikrofluidik aber eher zweitrangig. Hier kommt es vor allem darauf an, zu verstehen, wie die Zellen sich selbst zu dreidimensionalen Gebilden formieren“, erläutert er. Derzeit versuchen Forschende, Muskeln, Knochen, Gehirnzellen oder andere Gewebe auf Chips aufzubringen und zu untersuchen. Allerdings bilden diese die tatsächliche Funktionalität der Gewebe oft noch nicht gut genug ab.

## Kanäle verbinden Organ-Chips

Noch einen Schritt weiter gehen sogenannte Human-on-a-Chip-Modelle. Von der Vision, alle wichtigen Organe eines Menschen auf einen Chip zu drucken und mittels mikrofluidischer Kanäle zusammenzuschließen, ist man zwar noch ein gutes Stück entfernt. Dennoch existieren bereits Modelle, die mehrere „Organ“-Kompartimente miteinander verbinden. So entwickelte ein internationales Forschungsteam um den koreanischen Biomechaniker Sungsu Park einen Darm-Nieren-Chip, der die Entstehung des durch Antibiotika ausgelösten hämolytisch-urämischen Syndroms



Forschende wollen in Zukunft nicht nur Nukleinsäuren mit der Nanoporen-Technologie sequenzieren, sondern auch Proteine. Auch hier ist die Mikrofluidik mit von der Partie.

Illustr.: Hahn-Schickard

im Verlauf einer Infektion mit Shigatoxin-produzierenden *Escherichia coli* (STEC) simuliert (*Toxins* (Basel) 13: 775).

Dafür kultivierten die Forschenden zunächst Nieren- und Darmzellen und säten sie anschließend in einem aus zwei Kammern bestehenden Mikrochip aus. Die beiden Kammern waren durch Kanäle verbunden und wurden kontinuierlich mit Nährmedium umspült. Gab die Gruppe STEC hinzu, starben beide Zelllinien rasch ab. Behandelte sie die Infektion mit Antibiotika, gingen die Schäden im Darm-Kompartiment zurück. Das Antibiotikum löste jedoch die Freisetzung des Shigatoxins aus, das die Nieren-Zellen auf dem Chip massiv schädigte. Mit dem System untersuchte die Forschungsgruppe, welche Antibiotika besonders häufig ein hämolytisch-urämisches Syndrom auslösen.

Forschende haben mittlerweile verschiedene ähnliche Ansätze entwickelt, die sich vor allem auf die Simulation von Krankheitsmechanismen und Therapien fokussieren. Kein Wunder, meint Morschhauser. Er sieht vor allem in der sogenannten Companion-Diagnostik

Potenzial. „Man könnte sich vorstellen, dass vor Beginn einer medikamentösen Therapie mithilfe dieser Systeme geprüft werden kann, ob der Patient überhaupt auf das Medikament anspricht. Wenn ich mit einem 200-Euro-Test entscheiden kann, ob die 30.000 Euro teure Chemotherapie bei dem Patienten effektiv sein wird, ist das nicht nur für den Patienten schonender, sondern auch ökonomisch sinnvoll.“

Inzwischen ist die Mikrofluidik nicht mehr aus den Lebenswissenschaften wegzudenken, berichtet Zengerle. „Man darf nicht vergessen, dass diverse Anwendungen nicht ohne Mikrofluidik auskommen, etwa das Next Generation Sequencing.“ Die Mikrofluidik trägt insbesondere dazu bei, die Sequenzier-Plattformen zu verkleinern.

Ein Beispiel hierfür sind Nanoporen-Sequenzierer mit den Abmessungen eines überdimensionierten USB-Sticks. Für Zengerle ist die Weiterentwicklung der Nanoporen-Technologie der nächste große Schritt in der Mikrofluidik. „Mittlerweile gibt es Ansätze, mit ihr nicht nur Nukleinsäuren, sondern auch Proteine zu detektieren und zu sequenzieren. Das ist aus meiner Sicht eine faszinierende Welt, die sich da zusätzlich eröffnet.“

## Schwierige Probenvorbereitung

Nach Ansicht von Morschhauser gilt es jedoch, zunächst ein generelles Problem der Mikrofluidik zu lösen – die Vorbereitung der Proben. „Ist eine Probe komplexer, wie zum Beispiel Stuhl, oder besteht aus einem Feststoff wie Fleisch, muss sie zerkleinert und verflüssigt werden. In den kleinen Mikrofluidik-Systemen lässt sich das aber kaum bewerkstelligen. Da gibt es noch erheblichen Bedarf für innovative Lösungen.“ Bis es so weit ist, müsse die Mikrofluidik standardisiert werden, sagt er. „Jeder Hersteller kocht da sein eigenes Süppchen und die Systeme sind untereinander nicht kompatibel. Mittlerweile gibt es allerdings Bemühungen, sie besser zu standardisieren.“

Roland Zengerle könnte sich vorstellen, dass der nächste Innovations-schub für die Mikrofluidik von der Nanoporentechnologie ausgeht.

Foto: IMTEK



Tobias Ludwig



NEULICH AN DER BENCH (226): BAUANLEITUNG FÜR SMLM-MIKROSKOP

## In 562 Schritten zum superauflösenden Mikroskop

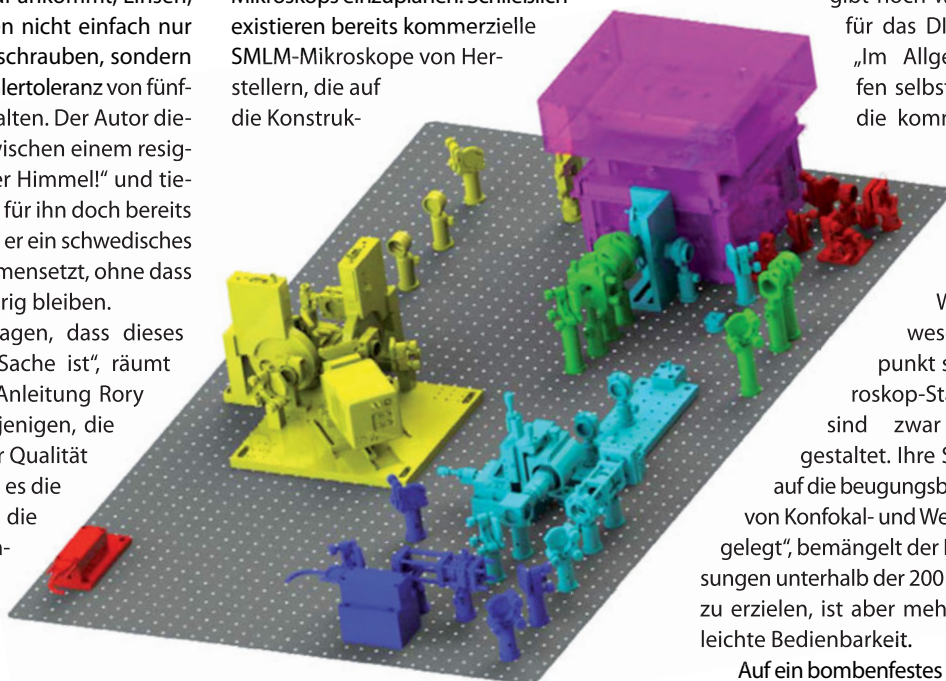
Haben Sie im nächsten halben Jahr nichts Besonderes vor? Dann bauen Sie sich doch Ihr eigenes Einzelmolekül-Lokalisations-Mikroskop.

Eine Bauanleitung mit 562 Einzelschritten ist nichts für Leute mit zwei linken Händen. Schon gar nicht, wenn es darauf ankommt, Linsen, Spiegel und Laserquellen nicht einfach nur auf einen Optiktisch zu schrauben, sondern dabei auch noch eine Fehlertoleranz von fünfzig Mikrometern einzuhalten. Der Autor dieses Artikels schwankt zwischen einem resignierenden „Ach, du lieber Himmel!“ und tiefer Bewunderung – ist es für ihn doch bereits ein Erfolgserlebnis, wenn er ein schwedisches Regal erfolgreich zusammensetzt, ohne dass allzu viele Schrauben übrig bleiben.

„Ich würde nicht sagen, dass dieses Vorhaben jedermanns Sache ist“, räumt auch der Erstautor der Anleitung Rory Power ein, „aber für diejenigen, die SMLM-Daten in höchster Qualität bekommen möchten, ist es die Zeit wert.“ Mit SMLM ist die Single Molecule Localization Microscopy gemeint, die Fluoreszenzsignale misst und jeweils einem einzelnen markierten Molekül zuordnet, um eine Auflösung von wenigen Nanometern zu erzielen. Ja, die Rede ist hier tatsächlich von einem „persönlichen“ Mikroskop für die Superresolution, das man vom Entwurf am Computer bis hin zu den ersten Aufnahmen und der Konfiguration der Bildanalyse-Software selbst zusammenbaut und einsatzbereit macht. Neben Rory Power sind Aline Tschanz, Timo Zimmermann und als Senior-Autor Jonas Ries an dem Manuskript für das DIY-SMLM beteiligt, das seit Ende Oktober auf *bioRxiv* zu finden ist ([doi.org/k6jg](https://doi.org/k6jg)). Die vier arbeiten am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg, Jonas Ries zieht mit seinem Labor aber derzeit an die Universität Wien um.

Was den Zeitrahmen betrifft, so ist in dem Paper von drei Monaten die Rede, die ein erfahrener Bastler für den Zusammenbau benötigt. Der durchschnittlich begabte Mikroskopier-Freund sollte aber eher ein halbes Jahr einplanen, bis die Hardware nicht nur aufgebaut, sondern auch kalibriert und startklar ist. Im ersten Moment mag es unverhältnismäßig

erscheinen, einen Mitarbeiter ein halbes Jahr lang für das Zusammenschrauben eines Mikroskops einzuplanen. Schließlich existieren bereits kommerzielle SMLM-Mikroskope von Herstellern, die auf die Konstruk-



Die Komponenten des selbst gebauten SMLM-Mikroskops werden auf einem 150 Zentimeter langen und 90 Zentimeter breiten optischen Tisch montiert.

Illustr.: AG Ries

tion der Geräte spezialisiert sind und diese bereits für unterschiedliche SMLM-Verfahren optimiert haben. In ihrem Manuskript schreiben Ries und Co. jedoch, dass auch am EMBL in Heidelberg Mikroskope verwendet werden, die nach ihrer Vorlage konstruiert wurden.

### Handfeste Vorteile

Power arbeitet am EMBL Imaging Centre. In dieser Serviceeinheit beziehungsweise Core Facility wird man nicht bloß aus reiner Freude am Basteln an eigenen optischen Geräten werkeln, sondern sich davon echte Vorteile versprechen. Die Kosten liegen selbst bei einem Zeitaufwand von einem halben Jahr nach

den Angaben der Gruppe bei einem Bruchteil der Preise kommerzieller Geräte. Doch es gibt noch weitere Gründe, die für das DIY-SMLM sprechen. „Im Allgemeinen übertreffen selbst gebaute Systeme die kommerziellen“, betont Power. Die Qualität der Daten kommerzieller Out-of-the-box-Geräte lasse oft zu Wünschen übrig. Ein wesentlicher Schwachpunkt seien instabile Mikroskop-Stative. „Die Stative sind zwar nutzerfreundlich gestaltet. Ihre Stabilität ist jedoch auf die beugungsbegrenzte Auflösung von Konfokal- und Weitfeldsystemen ausgelegt“, bemängelt der Forscher. Um Auflösungen unterhalb der 200 Nanometer-Grenze zu erzielen, ist aber mehr gefordert als nur leichte Bedienbarkeit.

Auf ein bombenfestes Grundgerüst (Body) des inversen Mikroskops legt die Gruppe in ihrer Bauanleitung daher besonderen Wert. Eine maschinelle Vorrichtung, die die jeweiligen Positionen stabilisiert, soll Störungen durch Drift und Vibrationen minimieren. Nur so lässt sich eine räumliche Auflösung erzielen, die mindestens eine Größenordnung besser ist als die eines Standard-Weitfeld-Epifluoreszenz-Mikroskops.

Stabilität und räumliche Genauigkeit sind die Grundlagen, um die Position einzelner Moleküle präzise ermitteln zu können – und zwar nicht nur während eines kurzen Moments, sondern auch bei Messungen, die relativ lange dauern. Die verschiedenen Spielarten der SMLM-Mikroskopie, etwa PALM, dSTORM oder DNA-PAINT, fußen immer auf dem zufälligen Aufblinken markierter Strukturen. Nur so weiß man, ob das Fluoreszenzsignal von einem einzigen Fluorophor ausgeht oder von mehreren. Man könnte zwar auch anhand der Signalstärke auf die Zahl der Fluorophore schließen. Wenn jedoch eng benachbarte Moleküle aufleuchten, bleibt ihre

räumliche Position im Dunkeln. Bei SMLM-Verfahren leuchten die Fluorophore dagegen nur gelegentlich auf. Dass dies bei zwei benachbarten Fluorophoren zur selben Zeit passiert, ist äußerst unwahrscheinlich. Die detektierten Signale unterliegen zwar auch der lichtmikroskopischen Beugungsgrenze. Anhand der Helligkeitsverteilung des verwaschenen Flecks kann der Computer jedoch dessen Maximum errechnen. Mit diesem Trick kann man die Position eines Fluorophors bis auf wenige Nanometer genau bestimmen. Einige SMLM-Methoden sind inzwischen sogar bis in die Ängström-Region vorgedrungen (siehe hierzu auch den Artikel „Ängströmkopie mit Mikroskopen von der Stange“ in LJ 10/2023 ab Seite 58).

Durch das zufällige Blinken sendet immer nur ein Teil der markierten Moleküle ein Fluoreszenzsignal aus. Man muss daher mehrere zehntausend Bilder aufzeichnen, um daraus ein Gesamtbild zu errechnen. Die Aufnahmen können Minuten oder sogar Stunden dauern. Das Stativ darf sich in dieser Zeit nicht von der Stelle rühren, auch wenn die Software minimale Verschiebungen ausgleichen kann. Um den unbeaufsichtigten Betrieb des Mikroskops zu ermöglichen, ist das DIY-SMLM zum Teil automatisiert und kann sich nach den Vorgaben der Experimentierenden über die Probe bewegen und dabei Bilder aufnehmen. Auch die Echtzeitanalyse zur Qualitätskontrolle ist möglich. Um mehrere Farbkanäle parallel analysieren zu können, wird das primäre Bild der Optik in zwei sekundäre Bilder aufgesplittet, die direkt in der Kamera landen. Damit verdoppelt sich die Arbeitsgeschwindigkeit während der Aufnahme.

## Auch für Live Cell Imaging

Der Objektisch des Mikroskops lässt sich temperieren, damit sich zum Beispiel auch Säugerzellen darauf wohlfühlen. SMLM-Methoden sind für die Lebendmikroskopie nicht unbedingt geeignet, da die fixierte Position der einzelnen Fluorophore über längere Zeit hinweg erhalten bleiben muss. Durch die Unterstützung mit entsprechenden Deep-Learning-Verfahren sei, so Power, aber auch die Lokalisierung bei hoher Dichte der Fluorophore möglich. „Das Mikroskop ist mit diesen Analysen kompatibel und erlaubt auch das Live Cell Imaging mit photoaktivierbaren Fluoreszenz-Proteinen.“ Der mitgelieferte dSTORM-Workflow sei wegen der verwendeten Farbstoffe sowie der sauerstoffarmen Reaktionsbedingungen aber nicht für lebende Proben geeignet.

Der Bauplan des SMLM ist nicht in Stein gemeißelt und lässt sich an die eigenen Bedürfnisse anpassen: „Man kann so kreativ sein, wie es die eigene Vorstellungskraft erlaubt. Wir hoffen, dass Forschende das

Design oder Teile daraus nutzen, um weitere Komponenten hinzuzufügen“, ermuntert Power zum Nachbau. Zudem sei man seiner Meinung nach damit flexibler als mit Instrumenten von der Stange: „Die SMLM-Mikroskope sind auf die Bedürfnisse der Forschenden zugeschnitten. Sie können überflüssige Features herausnehmen und nützliche hinzufügen.“

Eine gewisse Mikroskop-Erfahrung sei, so Power, von Vorteil. Er geht aber offenbar davon aus, dass man sich mit etwas Geschick und Grundwissen durchaus auch als Neuling in das Thema hineinfuchsen kann. Das meiste sei detailliert beschrieben – nicht umsonst füllt das Protokoll in der aktuellen Fassung etwa hundert Seiten. „Die Physik dahinter ist nicht so kompliziert. Ein Grundkurs zur optischen Mikroskopie bietet bereits eine gute Arbeitsgrundlage“, fährt Power fort und ergänzt: „Auch die Erfahrung lohnt sich. Ich habe während der Doktorarbeit gelernt, optische Systeme herzustellen. Auf diesem Wissen aufbauend konstruiere ich nun Mikroskope am EMBL Imaging Centre.“

Die Gruppe führt die Demokratisierung der SMLM-Technologie als eine zentrale Motivation für die Konstruktion von DIY-Mikroskopen an. Dazu gehören auch Open-Source- oder zumindest frei verfügbare Software-Tools, etwa die von Jonas Ries entwickelte Superresolution Microscopy Analysis Platform SMAP, mit der das Team die Positionen der Fluorophore aus den Rohdaten rekonstruiert hat (*Nat. Methods* 17: 870-2). Ries und Co. weisen in ihrem Manual aber auch auf andere hierfür geeignete Tools hin. Mit der passenden Software erreicht das selbst gebaute SMLM-Mikroskop eine Genauigkeit von rund zwei Nanometern in der Ebene sowie acht Nanometern in vertikaler Richtung. Entsprechend hoch ist auch die dreidimensionale Präzision.

Das Heidelberger DIY-SMLM ist insbesondere auch auf die interne Totalreflexionsfluoreszenz (TIRF)-Mikroskopie ausgelegt. Das Laserlicht fällt bei der TIRF-Mikroskopie in einem Winkel auf die Probe, der zu einer Totalreflexion führt – es durchdringt also nicht die gesamte Probe. An der Grenzfläche, auf der die Probe bei einem inversen Mikroskop aufliegt, entsteht ein sogenanntes evaneszentes elektromagnetisches Feld, das die gleiche Frequenz aufweist wie das einfallende Licht. Die Intensität des Feldes nimmt exponentiell mit zunehmender Tiefe ab, die Eindringtiefe ist hierdurch auf hundert bis zweihundert Nanometer begrenzt. TIRF-Mikroskope sind deshalb besonders gut geeignet, um Membranstrukturen sichtbar zu machen. Um in dieser noch immer recht starken Schicht die z-Koordinate einzuzugrenzen, erzeugt man in der Optik des Mikroskops den gleichen Abbildungsfehler

wie bei einer Hornhautverkrümmung: den Astigmatismus. „Die Abbildungen einzelner Moleküle erscheinen dann beidseits der Fokusebene mehr als Linie, denn als Punkt“, erklärt Power. „Über die Länge der Linie ermittelt man den Abstand vom tatsächlichen Fokus des Mikroskops, während die Ausrichtung der Linie verrät, ob der Bildpunkt über oder unter dem Fokus liegt.“

## Virtueller Probelauf

Bevor man das erste Bauteil in die Hand nimmt, konstruiert man das DIY-SMLM zunächst mithilfe von CAD-Modellen virtuell am Computer. Die Vorlagen für das Computer-Assistierte Design (CAD) findet man genauso in der Anleitung wie Zeichnungen zu den jeweils einzuhaltenden Toleranzen und elektronischen Schemata. Hier kann man auch eigene Modifikationen *in silico* ausprobieren. „Es geht vor allem darum, eine bestimmte Konfiguration bereitzustellen, die man umsetzen möchte“, erläutert Power Sinn und Zweck der CAD-Modelle. „Es existieren zum Beispiel mehrere Möglichkeiten für die Belichtung. Die kann man neben anderen Optionen im CAD-Assembly einfach ein- und wieder ausschalten. Mit ein wenig CAD-Kenntnis kann man das Design auch für andere Zwecke anpassen.“

Mit dem Protokoll als Vorlage können Forschende mit dem Bau des Mikroskops quasi bei Null beginnen. Einige wenige Teile erhalten sie aber nicht so ohne Weiteres im nächsten Optikshop, erklärt Power: „Obwohl die überwiegende Zahl der Komponenten kommerziell verfügbar ist, bleiben Teile übrig, die man speziell anfertigen muss.“ Dafür brauche man computergesteuerte Fräsmaschinen, die enge Toleranzen einhalten. Allerdings seien alle dazu nötigen CAD-Dateien von der Gruppe erhältlich und auch der „EMBL Mechanical Workshop“ biete Unterstützung an, verspricht Power.

Zwar gibt es auch andere Open-Source-Protokolle zum Bau von SMLM-Mikroskopen. Bei diesen ist aber die Beleuchtung nach Meinung der Gruppe nur schwer anzupassen, oder sie sind nicht mit mehreren Laser-Linien ausgestattet. Zudem sei das 3D-Imaging bei diesen weniger präzise.

Das Heidelberger DIY-Mikroskop soll laut Ries und Co. zwischen 70.000 und 150.000 Euro kosten. Mit dem Eigenbau lässt sich auch nach der Fertigstellung Geld sparen, sagt Power: „Während man das System aufbaut, macht man sich auch mit der SMLM vertraut und lernt das Mikroskop selbst zu warten – ohne dass der teure Servicetechniker zu Besuch kommen muss.“

Mario Rembold



Ich kenne da einen Trick...

## PCR-Recycling

Mit einem von der Natur inspirierten Recyclingsystem für Nukleinsäuren kann man die in einer PCR eingesetzten Primer, dNTPs und Templates aufbereiten und erneut für die PCR einsetzen.



Das Sammeln und Recyclen von Spitzenboxen, Reaktionsgefäßen und anderem Plastikkrum aus dem Labor ist schon mal ein erster Schritt. Noch besser wäre es, wenn man auch den Inhalt von Kits wiederverwerten könnte.

Foto: Hao Nguyen

Kreislaufwirtschaft gilt als Schlüssel zu einer nachhaltigeren Ökonomie. Im Vergleich zum traditionellen linearen Wirtschaftsmodell, das im Wesentlichen aus Produzieren, Verwenden und Wegwerfen besteht, nimmt sie gegenwärtig jedoch nur eine kleine Nischenrolle ein. Das gilt insbesondere auch für Forschungs-, Lehr- oder Diagnostiklabore, in denen jeden Tag Unmengen an Müll produziert werden. Der Müll sei notwendig, argumentieren Forschende, weil nur so eine ausreichende Reinheit und Präzision sichergestellt ist, zum Beispiel bei sehr spezifischen und sensitiven Methoden wie der PCR.

Die PCR ist in den vergangenen Pandemie-Jahren besonders stark in den Fokus gerückt – im Guten wie im Schlechten. Denn gerade die Detektion von SARS-CoV-2 mit der PCR beziehungsweise der quantitativen PCR

(qPCR) hat die Grenzen des Einweg-Systems bei Labormaterial sichtbar gemacht: Zu Spitzenzeiten der Pandemie kamen die Hersteller mit der Produktion kaum noch hinterher. Selbst alltägliche Laborartikel wie Reaktionsgefäße waren nur noch schwer zu bekommen, auf Filterspitzen wartete man unter Umständen mehrere Monate. Das Gleiche galt auch für SARS-CoV-2-PCR-Kits – die Tests wurden knapp und dadurch notwendige Schutzmaßnahmen erschwert.

### Natur als Vorbild

Wie man solchen Engpässen mit dem Recycling von PCR-Kits vorbeugen könnte, zeigt Francesco Stellacci Gruppe am Institute of Materials der École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) in einem aktuellen

Paper (*ACS Sustainable Chem. Eng.* 11: 5524–36). Schließlich macht es die Natur vor: In der Zelle werden Polymere wie Proteine und DNA in ihre Monomere zerlegt, die anschließend wiederverwendet werden – unter anderem, um aus ihnen neue Aminosäure- oder Nukleotidsequenzen zu synthetisieren. Warum sollte das nicht auch *in vitro* funktionieren?

Das Team hatte bereits in einer früheren Arbeit gezeigt, wie sich DNA wiederverwerten lässt (*Adv. Funct. Mater.* 32: 2109538). Um DNA zu recyceln, sind zwei Schritte notwendig. Im ersten muss die Kette aus Nukleotiden in ihre Bestandteile zerlegt werden. Das besorgen Exonukleasen – allerdings mit einem kleinen Schönheitsfehler in puncto Recycling: Die entstehenden Desoxynukleotidmonophosphate (dNMPs) besitzen nur noch eine Phosphatgruppe, sodass eine erneute Phosphorylierung

der Moleküle notwendig ist, um sie wieder in die benötigten Desoxynukleotidtriphosphate (dNTPs) zu verwandeln. Aber auch für diesen zweiten Schritt halten Zellen passende Enzyme bereit, sie stehen ja vor demselben Problem.

Für die ersten Versuche verwendeten die Forschenden Kalbsthymus-DNA, weil deren Nukleotidgehalt relativ ausgewogen ist. Für das Nukleotid-Recycling ist entscheidend, dass die Monophosphatgruppe am 5'-Ende der Monomere bestehen bleibt. Der Schnitt muss also am 3'-Ende der terminalen Phosphodiesterbindung erfolgen. Das erledigen Exonukleasen mit passender Aktivität: Die Exonuklease III knabbert dNMPs am 3'-Ende doppelsträngiger DNA ab, wenn diese ein stumpfes Ende oder einen 5'-Überhang besitzt. Das trifft aber nicht auf alle DNA-Fragmente zu. Stellacci's Mannschaft ergänzte den Enzymcocktail daher durch die Exonuklease I, die Einzelstrang-spezifisch arbeitet und schrittweise die Ablösung von dNMPs vom 3'-Ende des Strangs in 5'-Richtung katalysiert.

Schon die ersten Versuche verliefen vielversprechend und zeigten, dass die DNA nahezu vollständig zu den erwünschten Produkten abgebaut wurde. Die Schweizer belegten dies mit Gelelektrophorese und Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS). Da die enzymatische Reaktion nicht sequenzspezifisch ist, lässt sich die Methode auf alle Arten von DNA anwenden. Einziger Wermutstropfen: Die Effizienz lag bei lediglich 84 Prozent. Vermutlich, weil in der DNA auch 3'-Überhänge enthalten waren, die die Enzyme nicht angriffen.

## Phosphorylierungs-Tricks

Als Nächstes stand die Phosphorylierung der dNMPs zu dNTPs auf dem Plan. Keine leichte Aufgabe, denn in diesen Prozess sind je vier unterschiedliche dNMPs (dAMP, dTMP, dCMP und dGMP) sowie Desoxynukleotidtriphosphate (dNDPs) involviert. In Zellen katalysieren Phosphotransferasen und Kinasen diese Reaktionen. Das Team verwendete daher ein *E.-coli*-S30-Lysat, das diese Enzyme enthält. Allerdings ist die Effizienz des Lysats insbesondere bei der Phosphorylierung von dTMP relativ gering, während dAMP und dGMP überdurchschnittlich gut phosphoryliert werden. Um dies auszugleichen, ergänzte die Gruppe das Zellysate mit der T4-Mononukleotid-Kinase, die spezifisch dTMP, dCMP und dGMP phosphoryliert. Als Phosphat-Donoren dienten ATP sowie Acetyl-Phosphat. Anhand kommerziell erhältlicher dNMPs, die sie dem Ansatz in identischen Konzentrationen zusetzten, optimierten die Forschenden die Reaktionsbedingungen und testeten die Effizienz per HPLC. Das Ergebnis hätte kaum besser sein können: rund 97 Prozent Ausbeute, keine nachweisbaren

dNMPs und nur geringe Konzentrationen der als Intermediär-Produkte auftretenden dNDPs. Mit recycelten dNMPs lag die Ausbeute etwas niedriger bei 79 Prozent. Dennoch erzielte das Team Konzentrationen zwischen 190 und 280  $\mu\text{M}$ , die für die PCR völlig ausreichend sind. Von der nativen Kalbsthymus-DNA bis zu den fertigen dNTPs lag die Recycling-Effizienz bei durchschnittlich 62 Prozent.

Per Filtration entfernten die Forschenden die Enzyme aus der Lösung und verwendeten die frisch recycelten dNTPs als PCR-Substrat für die Amplifikation einer für das grün fluoreszierende Protein (GFP) codierenden Sequenz. In einem zellfreien Transkriptions-/Translati-onssystem exprimierte das Team anschließend das GFP. Die Ausbeute war nur zwanzig Prozent niedriger als bei der Positivkontrolle, die kommerzielle dNTPs enthielt. Eventuell verhinderte in den recycelten dNTPs enthaltenes 5-Methylcytosin als epigenetischer Regulationsfaktor eine bessere Expression.

Auch in der qPCR schnitten sowohl die aus Kalbsthymus- als auch die aus *E.-coli*-DNA generierten dNTPs gut ab. Die Zyklus-schwellenwerte ( $C_T$ -Werte) der mit recycelten dNTPs durchgeführten qPCR waren nur unwesentlich höher als bei den Kontrollen mit kommerziellen dNTPs. Das Detektionslimit von 0,001 Nanogramm Template-DNA blieb ebenfalls unverändert. Die amplifizierten Fragmente hatten die korrekte Länge und auch die  $C_T$ -Werte für die Negativkontrolle unterschieden sich kaum.

Von diesen Ergebnissen ermutigt, nahmen die Schweizer die nächste Stufe der Wiederverwertung in Angriff: Wenn die DNA recycelt werden kann, müsste das Verfahren auch mit den in der PCR enthaltenen Nukleinsäuren (Primer, Template und amplifizierte DNA) funktionieren. Aber gelingt es mit dem Enzymcocktail, die PCR-Produkte abzubauen und gleichzeitig die Primer unversehrt zu lassen?

Die Antwort ist: Ja – aber nur, wenn die Primer chemisch modifiziert sind (*ACS Sustainable Chem. Eng.* 11: 5524-36). Ist dies nicht der Fall, zerschnippeln die Exonukleasen diese zusammen mit allen anderen DNA-Fragmenten. Daher ersetzte das Lausanner Team bei der Synthese die letzten vier Phosphodiesterbindungen am 3'-Ende des Primer-Rückgrats durch Thiophosphodiesterbindungen. Letztere sorgen zum Beispiel auch für die Stabilität von Oligonukleotid-Pharmazeutika gegenüber Nukleasen. Die bei der initialen PCR verwendete Polymerase beeindruckte die Veränderung wenig, die Exonukleasen dafür umso mehr: Sie bauten die modifizierten Primer nicht ab.

Für die Zerkleinerung der PCR-Produkte fügte die Gruppe der Lösung Restriktionsenzyme mit multiplen Schnittstellen innerhalb der Amplikons zu. Endo- und Exonukleasen

bauten die DNA zu dNMPs ab, die Phosphorylierung erfolgte wie zuvor mit *E.-coli*-S30-Lysat sowie T4-Mononukleotid-Kinase. Wieder war die Effizienz gut und die als Zwischenprodukte entstandenen dNDPs lediglich in geringer Menge nachweisbar. Die Konzentration der Nukleotide sank durch die Verdünnung bei den Recycling-Schritten für alle vier vorhandenen dNTPs auf etwa 100  $\mu\text{M}$  – für PCRs ist dies jedoch immer noch ausreichend.

## Noch Optimierungsbedarf

Allerdings traten bei genauerem Hinsehen auch Schwachpunkte zu Tage. So hatten die Enzyme einige PCR-Produkte nicht vollständig zu dNTPs abgebaut und drei bis sechs Basen lange Oligonukleotide übrig gelassen. Auch die Primer blieben nicht so unversehrt, wie die Forschenden gehofft hatten: Per MALDI-TOF-Massenspektrometrie wiesen sie leicht verkürzte Primer nach, denen ein bis drei Nukleotide am 3'-Ende fehlten. Offenbar hatte das chemisch veränderte Rückgrat die Hydrolyse lediglich verlangsamt und nicht komplett unterbunden.

Dennoch erfüllten die recycelten Primer und dNTPs in einer erneuten PCR ihre Aufgabe. Die erzielte Menge des PCR-Produkts war zwar etwas geringer als in der Positivkontrolle. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass sowohl das alte Template als auch die PCR-Produkte vollständig hydrolysiert worden waren. Auch in der qPCR gaben die recycelten Primer und Nukleotide eine gute Figur ab: Sowohl die  $C_T$ -Werte als auch die Detektionsgrenzen von recycelten Proben und Kontrollen waren nahezu gleich. Allerdings beobachtete die Gruppe in der Negativkontrolle ohne Template mit recycelten Primern deutlich niedrigere  $C_T$ -Werte als mit neuen Primern. Das könnte auf Verunreinigungen in den recycelten Primern hindeuten.

Perfekt ist das Protokoll noch nicht, geben Stellacci und Co. zu. Vielleicht ließe sich mit anderen Modifikationen am Primer-Rückgrat eine bessere Stabilität erzielen. Eventuell könnten auch Eingriffe in die Stereospezifität helfen. Dennoch ist die Methode ein erster Schritt auf dem Weg zu einem geschlossenen PCR-Kreislauf aus Polymerisation, Depolymerisation und erneuter Polymerisation – und damit zu mehr Nachhaltigkeit im Labor.

Angela Magin

### Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

Bitte mailen Sie an: [hz@laborjournal.de](mailto:hz@laborjournal.de)

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

# Menschenevolution in bunt

Vom affenähnlichen Vorfahren bis zum Homo sapiens, die Geschichte der Menschwerdung lässt sich auch als Bildergeschichte erzählen. Das beweist das Buch „MENSCH! Eine Zeitreise durch unsere Evolution“.

Talis Oma wird achtzig. Sie wünscht sich nichts sehnlicher, als dass ihre gesamte Familie zum Feiern vorbeikommt. Und Tali hat eine Idee: „Ich organisiere ein Familientreffen, das die Welt noch nicht gesehen hat.“ Nicht nur die lebende Verwandtschaft soll Omas Geburtstag mitfeiern, nein, auch die schon längst ausgestorbene, genauer: „Die ersten Menschen und noch frühere Vorfahren!“

Also macht Tali sich auf den Weg. Hilfe erhält sie von einem magischen Amulett namens Xyzo, das den Teenager durch die Zeit und über die Kontinente befördert.

Als Erstes trifft Tali in der afrikanischen Djourab-Wüste auf Toumaï (*Sahelanthropus tchadensis*); wobei, vor sieben Millionen Jahren erinnerte die heutige Wüste eher an einen Dschungel. Und in dem leben gefährliche Tiere, sodass Toumaï den jugendlichen Zeitreisenden erst einmal durch einen gezielten Steinwurf davor bewahren muss, als Mittagessen für eine Raubkatze zu enden. Nach diesem Schreck setzen beide ihre Reise gemeinsam fort.

Weiter geht es zu Ardi und Lucy, Mrs. Ples, dem Nariokotome-Jungen und zur X-Woman (nein, sie hat nichts mit mutierten Marvel-Heldinnen zu tun), bis sie schließlich bei Flo und dem Alten Mann von La Chapelle landen. Die Gruppe wird immer größer und erlebt verschiedene Abenteuer. Ob es Tali gelingt, alle heil auf die Party zu bringen?

## Lebendig und greifbar

Geschrieben haben „MENSCH!“ die beiden Wissenschaftsjournalisten Susan Schädlich und Michael Stang. Stang hat Anthropologie studiert und berichtet als Reporter über Themen rund um die Historie der menschlichen Arten und Vorfahren. Man darf ihm also

getrost eine gewisse Affinität zur Evolution zusprechen.

Nun hätte man diese Infos auch in einen mehr oder minder drögen Text packen und dem Ganzen den Titel „Eine spannende Reise durch die Evolution des Menschen“ aufbappen können. Das Autorenduo entschied sich aber für das Konzept der Graphic Novel, verpackt Fakten also in eine Bildergeschichte. Und das war eine gute Entscheidung, denn durch die Abbildungen gewinnt die Geschichte an Lebendigkeit, wird greifbar.

## Cameo-Warzenschwein

Für die Comics zeichnet die Illustratorin Bea Davies verantwortlich, die den Figuren mit viel Liebe zum Detail – und mit klarer Tendenz zu gelb und rot – knallig-buntes Leben einhaucht. So bleiben Tali, Lucy & Co nicht blass und abstrakt, sondern werden als Personen, als Menschen nahbar. Klassische bildreiche Comic-Seiten – inklusive Sprechblasen – wechseln sich ab mit Sachbuch-ähnlichen, aber stets umfangreich bebilderten Abschnitten; manchmal findet sich auch beides auf einer Seite.

Auch nach dem dritten Durchblättern findet die Rezensentin in den detailreichen Grafiken Neues. Allen voran das Warzenschwein, das Cameo-like mehrfach auftaucht, mal als

Beispiel für die „Fossilwerdung“, mal als Kameradiebes auf Omas Party.

Die Leserinnen und Leser erfahren quasi im Vorbeilaufen mehr über das Leben der teils noch affenähnlichen Humanoiden und frühen Menschen. In welchem Zeitalter Tali und die Reisegefährten sich gerade befinden, stellt ein Zeitstrahl dar, der sich über die Seiten zieht. Er beginnt vor rund sieben Millionen Jahren und zieht sich bis ins Heute. Spätestens hier wird klar, dass *Homo sapiens* gerade erst auf der Welt ist – verglichen zur langen Geschichte der Menschwerdung.

Wir lernen, was Fossilien sind, wie sie entstehen und was heutige Forscherinnen und Forscher aus ihnen lesen können. Warum laufen Menschen auf zwei Beinen? Und wie funktioniert Evolution überhaupt? Wir lernen, dass einige Menschenarten gleichzeitig lebten und sogar gemeinsamen Nachwuchs zeugten. Und wir lernen, dass in uns allen noch immer eine Prise Neandertaler steckt. In einigen weniger, in anderen mehr.

## Nette Neandertaler

Apropos Neandertaler: „MENSCH!“ räumt auch mit so manchem Vorurteil auf: Die Vertreter der Art *Homo neanderthalensis* waren nämlich mitnichten „Hohlköpfe mit Keule“, sondern standen kulturell und sozial der selbsternannten Krone der Schöpfung in nichts nach. Ausgestorben sind sie dennoch – bis auf die oben erwähnten Relikte in der neuzeitmenschlichen DNA. Vielleicht waren die Neandertaler einfach zu nett für diese Welt?

Wie auch immer. Das Comic-Sachbuch „MENSCH!“ überzeugt auf ganzer Linie. Nicht nur Kinder – die Empfehlung lautet ab 10 Jahren –, sondern auch so mancher Erwachsener dürfte Neues über seine Ur-Ur-Ur-Urahnen erfahren. Und wer sich nur unterhalten lassen möchte? Auch kein Problem, denn „MENSCH!“ wartet mit allerlei Fun Facts auf, zum Beispiel, warum der Fund des Fossils in der äthiopischen Wüste den Namen Lucy erhielt. Kleiner Hinweis: Gefunden wurde Lucy 1974. Na, kommen Sie drauf?

Wenn Sie's genau wissen wollen – kaufen Sie das Buch!

Susan Schädlich, Bea Davies,  
Michael Stang:  
**MENSCH! Eine Zeitreise durch unsere  
Evolution**  
Carlsen Verlag, 2023  
Hardcover  
(ISBN: 978-3-551-25495-5)  
80 Seiten  
Preis: 20,- Euro



Sigrid März

# Hauptsache informiert

*Dieses Buch über häufig konsumierte Drogen setzt auf Information ohne erhobenen Zeigefinger. Damit spricht es hoffentlich auch Jugendliche an.*

Bücher über Drogen gibt es viele. Wer etwa in der Jugend mit dem Buch „Wir Kinder vom Bahnhof Zoo“ der heroinabhängigen Christiane F. an das Thema herangeführt wurde, wird wohl zumindest um dieses Rauschmittel einen großen Bogen machen. Seit seinem Erscheinen Ende der 1970er-Jahre wurden unzählige weitere Bücher zum Thema veröffentlicht, ganz zu schweigen von Fernsehsendungen und den Unmengen an (seriösen und unseriösen) Informationen, die sich im Internet finden lassen. Auch in Schulen haben Drogenberatung und Prävention längst ihren Platz gefunden. Braucht die Welt also ein neues Buch über Drogen?

## Autoren-Dreamteam

Vermutlich schon, denn längst dreht sich beim Drogenkonsum nicht mehr alles um Heroin: So konsumierten nach dem vom Bundesgesundheitsministerium herausgegebenen „Epidemiologischen Suchtsurvey“ von 2021 im Jahr zuvor in Deutschland immerhin 4,5 Millionen Erwachsene bis 64 Jahre Cannabis und damit nahezu zehn Prozent dieser Altersklasse. Damit ist Cannabis derzeit noch die am häufigsten konsumierte illegale Droge in Deutschland – „derzeit“ nicht weil der Konsum abnimmt, sondern weil die Bundesregierung eine Legalisierung der Droge beschlossen hat. Bei Jugendlichen sind dagegen längst andere Rauschmittel „in“ wie etwa Lachgas, und selbst vermeintlich harmlose Genussmittel wie Nikotin und Alkohol sind Drogen mit dem Risiko für schwere Nebenwirkungen.

Vielleicht war ja die geplante Legalisierung von Cannabis ein Anlass für das dritte Buch von #DerApotheker, der mit „Die Wahrheit über unsere Medikamente“ bereits einen

Bestseller veröffentlicht hatte. Für „Die Wahrheit über unsere Drogen“ holte er sich den Biologen und Toxikologen Carsten Schleh ins Boot – auch dieser bereits Sachbuchautor zu einem verwandten Thema. Sein Buch „Vorsicht, da steckt Gift drin“ beschäftigt sich mit Schadstoffen in Lebensmitteln, Kosmetika und anderen Produkten des Alltags. Wie die vorherigen Bücher der Autoren richtet sich auch „Die Wahrheit über unsere Drogen“ an Menschen mit und ohne naturwissenschaftliche Vorbildung – an solche, die selbst Drogen konsumieren, sich nur informieren oder Hilfe suchen wollen, aber auch an Angehörige und Menschen, die noch keinerlei Berührung mit Drogen hatten. Wobei bereits im Vorwort deutlich wird: Es wird kaum einen Leser geben, der sich in diesem Buch nicht irgendwo wiederfindet.

Um es vorwegzusagen: Die Zusammenarbeit ist sehr gelungen! Das Buch beschreibt in 16 Kapiteln ebenso viele Drogen: von Cannabis und Kokain, über magische Pilze, LSD, die Vergewaltigungsdroge GHB bis zu Alkohol, Tabak und sogar Zucker. Um die Informationen rund um die Substanzen aufzulockern, bauen die Autoren diese in eine Rahmenhandlung ein: Einmal die Woche bieten sie eine kostenlose, fiktive Drogenberatung an, deren Ablauf sie in den einzelnen Kapiteln schildern. Das ist nicht nur unterhaltsam, sondern erzählt auch gleich etwas über den typischen Konsumenten einer bestimmten Droge. So ist das Verhalten des

Kokain-Konsumenten, der die Droge aufgeben möchte, nach einem kurzen Gespräch im Bad verschwindet, dort Kokain schnupft und daraufhin die Beratung abbricht, für das starke Suchtpotenzial der Droge symptomatisch und damit in seiner Botschaft vielleicht sogar eindringlicher als die reine Sachinformation.

## Frei von Wertungen

Das Fachliche teilen sich die beiden Autoren auf: #DerApotheker schreibt über Biologie, Chemie und Pharmakologie der Drogen, Carsten Schleh ergänzt die Toxikologie und medizinische Fallgeschichten. Einziger Nachteil bei dieser etwas enzyklopädischen Vorgehensweise: Manche Aussagen wiederholen sich naturgemäß, da es nicht unendlich viele Wirkmechanismen und Nebenwirkungen von Drogen geben kann.

„Die Wahrheit über unsere Drogen“ ist kein Schocker wie „Die Kinder vom Bahnhof Zoo“. Eigentlich kommt das Buch geradezu unaufgeregt daher. Die sachliche und faktenorientierte Darstellung macht das Buch aber keineswegs trocken, noch den Konsum von Drogen weniger abschreckend. Gerade junge Menschen – als Mindestlesealter sind 16 Jahre angegeben – werden sich durch die direkte Anrede und die lockere Rahmenhandlung angesprochen fühlen. Die Ratsuchenden werden nicht als Junkies nach dem Vorbild der „Kinder vom Bahnhof Zoo“ dargestellt, sondern als ganz normale Menschen mit Informationsbedarf und eben mit oder ohne Substanzgebrauchsstörung.

Ein großer Pluspunkt des Buches: Die Autoren bewerten nicht, sondern bleiben durchgängig ihrem Vorsatz treu, „lediglich informieren“ zu wollen. Ohne Missionierungswillen oder moralischen Zeigefinger überlassen sie die individuelle Risikobewertung den einzelnen Betroffenen, ebenso wie die Entscheidung, ob ein Ausstieg aus dem Drogenkonsum angestrebt werden soll. So entscheidet sich ein gewisser Teil der fiktiven Ratsuchenden dafür, weiter Drogen zu nehmen, wie es wohl auch bei realen Beratungsangeboten der Fall ist. Insgesamt eignet sich „Die Wahrheit über unsere Drogen“ hervorragend als lockerer Einstieg in das Thema, als Nachschlagewerk, für den Einsatz in der Schule, der Beratung oder auch im Gespräch mit den eigenen Kindern.



#DerApotheker & Dr. Carsten Schleh:  
**Die Wahrheit über unsere Drogen**  
**Überraschende Risiken, unterschätzte Gefahr: Zucker, Alkohol, Cannabis und Co.**  
 Bastei Lübbe, Köln, 2023  
 Paperback (ISBN-13: 978-3-785-72839-0)  
 336 Seiten, Preis: 14,- Euro  
 eBook/epub (ISBN: 978-3-7517-4847-6):  
 Download-Größe 2 MB, Preis: 9,99  
 Hörbuch (ISBN: 978-3-7540-1071-6)  
 Download, 532 Minuten, Preis: 19,99

Larissa Tetsch

## Durchstarten in der Life-Science-Industrie (17)

# Die Rolle des Controllings in Unternehmen



Dieses Mal geht es in unserer Serie darum, wie Naturwissenschaftler ihre Karrierechancen mit betriebswirtschaftlichem Know-how steigern können.

Wer den Übergang von der reinen Wissenschaft in die Unternehmenswelt wagt, wird schnell mit betriebswirtschaftlichen Themen konfrontiert. Alles Planen und Handeln muss nun den betriebswirtschaftlichen Anforderungen entsprechen, wie zum Beispiel dem Prinzip der Kosteneffizienz. In diesem Artikel erläutern wir die Rolle des Controllings und dessen Beitrag zum wirtschaftlichen Erfolg von Unternehmen. Zugleich verdeutlichen wir den Vorteil, den Naturwissenschaftler bei der Entwicklung ihrer Karriere in der Industrie haben, wenn sie betriebswirtschaftliche Grundlagen verstehen und die Bedeutung des Unternehmenscontrollings kennen.

**Hinweis:** Um die Komplexität des Themas nachvollziehbar abzubilden, haben wir uns entschieden, den Artikel in Form eines fiktiven Interviews zu verfassen.

**Interviewer:** Beginnen wir gleich mit der für Naturwissenschaftler relevanten Frage: Warum ist ein Verständnis für das Controlling in Unternehmen so wichtig für Wissenschaftler, die ihre Karriere in der Industrie vorantreiben möchten?

**Morna:** Ein solides Verständnis von Controlling ist für Naturwissenschaftler aus mehreren Gründen unerlässlich. In Unternehmen, insbesondere in forschungs- und entwicklungsintensiven Branchen, ist es wichtig, dass Projekte nicht nur wissenschaftlich, sondern auch wirtschaftlich sinnvoll sind. Ein naturwissenschaftlich orientierter Beitrag allein reicht also nicht aus; Wissenschaftler müssen in der Lage sein, die ökonomischen Auswirkungen ihrer Arbeit zu verstehen und an verschiedene Zielgruppen vermitteln zu können, wie beispielsweise an Vorgesetzte, Kollegen oder Kunden.

**Michael:** Hinzu kommt, dass wissenschaftliche Projekte innerhalb eines Unternehmens um Ressourcen konkurrieren. Das bedeutet, dass es innerhalb des Unternehmens nur eine bestimmte Menge an Geld, Personal, Zeit und anderen Ressourcen gibt, die für verschiedene

Projekte zur Verfügung steht. Naturwissenschaftler müssen daher in der Lage sein, den Wert ihrer Projekte auch unter ökonomischen Gesichtspunkten richtig einschätzen und den zukünftigen Mehrwert für das Gesamtunternehmen beweisen bzw. kommunizieren zu können, indem sie betriebswirtschaftliche Maßstäbe und Argumente verwenden. Das bedeutet, dass sie argumentieren müssen, wie ihr Projekt finanziell erfolgreich sein kann und wie es zur Wertschöpfung des Unternehmens beitragen wird. Wenn ein Naturwissenschaftler nicht über dieses betriebswirtschaftliche Wissen und die dazugehörige Sprache verfügt und nur rein wissenschaftsbasierte Argumente für seine Projekte anführt, kann es passieren, dass auch vielversprechende Projekte abgelehnt oder nicht ausreichend finanziert werden.

»Controlling schafft Transparenz und Objektivität in der Entscheidungsfindung.«

**Morna:** Außerdem muss man auch in der Lage sein zu sehen, wann es notwendig sein kann, ein Projekt, in das schon viel Geld geflossen ist, trotzdem „einzustampfen“, da es sich abzeichnet, dass es keinen Return-on-Investment liefern wird. Solch eine Entscheidung trifft man selbstverständlich nicht, „nach Bauchgefühl“, sondern anhand von Analysen wie Kosten-Nutzen-Rechnungen, Machbarkeitsstudien und Risikobewertungen. Diese Analysen sind Tools aus dem Controlling und der strategischen Unternehmensführung, die man kennen muss.

**Michael:** Die man vor allem auch kennen muss, wenn man seinen Karriereweg in Leitungspositionen sieht. Als Abteilungsleiter zum Beispiel einer Forschungsabteilung hat man die Verantwortung, Ressourcen effizient einzusetzen und den fachlichen und

betriebswirtschaftlichen Erfolg der Abteilung zu gewährleisten. Hier kommen Techniken aus dem strategischen Management und Controlling ins Spiel, da sie helfen, den finanziellen Aspekt der Forschungsprojekte im Einzelnen und der Abteilung als Ganzes zu überwachen und zu optimieren.

**Interviewer:** Was genau umfasst denn das Controlling im unternehmerischen Kontext?

**Michael:** Controlling wird oft fälschlicherweise gleichgesetzt mit dem Wort „kontrollieren“, in dem Sinne, dass es nur um die Überprüfung bereits erfolgter Handlungen oder gelieferter Ergebnisse geht. Kontrolle ist retrospektiv, aber Controlling ist viel umfassender und zukunftsorientiert. Es ist eine Managementfunktion, die für die operative und strategische Steuerung von Unternehmen unerlässlich ist. Es bietet Werkzeuge und Kennzahlen für Planung, Steuerung und Kontrolle im unternehmerischen Handeln. Controller unterstützen dabei, dass Unternehmensziele definiert, die Zielerreichung gemessen und bei Bedarf Maßnahmen zur Korrektur eingeleitet werden. Dabei spielt auch das Erkennen von Fehlentwicklungen und Risikomanagement eine große Rolle.

**Morna:** Außerdem gibt es noch einen Aspekt, der Naturwissenschaftlern besonders gefallen dürfte: Controlling schafft Transparenz und Objektivität in der Entscheidungsfindung durch systematische Datenerhebung und -analyse, was ganz im Sinne der naturwissenschaftlichen Arbeitsweise ist. Deshalb schätze ich die Rolle der Controller sehr, da sie betonen, dass Entscheidungen evidenzbasiert sein sollten und ermöglichen, dass Entscheidungsfindungsprozesse auf der Grundlage harter Daten und Fakten und nicht bloßer Spekulationen fußen. Dennoch möchte ich hervorheben, dass auch das Bauchgefühl – welches ich eher in einen kontextsensitiven Begriff wie „intuitive Erfahrung“ umbenennen will – seinen Stellenwert hat. Dieses kann vor



allem dann von Nutzen sein, wenn es darum geht, Entscheidungen unter Ungewissheit zu treffen oder nicht quantifizierbare Faktoren zu berücksichtigen, insbesondere wenn personenbezogene oder kulturelle Aspekte eine Rolle spielen, die sich einer rein dataistischen Erfassung entziehen. Ein klassischer Spruch ist: „Echte“ Manager und Managerinnen müssen – wenn nötig – in der Lage und mutig genug sein, Entscheidungen unter Zeitdruck und unzureichender Faktenlage zu treffen und dafür dann auch die Verantwortung zu übernehmen.

**Interviewer:** Michael, Du hast gesagt, dass das Controlling bei der strategischen und operativen Steuerung des Unternehmens unterstützt. Könntest Du das etwas mehr im Detail erklären?

**Michael:** Ich würde gerne eine Metapher verwenden, um die vielfältigen Aufgaben und verschiedenen Aspekte des Unternehmenscontrollings zu erläutern. Ich möchte gerne das Controlling als eine Art Navigator bzw. als das GPS-System des Unternehmens beschreiben, da ich anhand dieses Bildes alle Verantwortungsbereiche des Controllings sehr gut erläutern kann:

» *Wegweisung und Richtungsorientierung:* So wie ein GPS-System die optimale Route von einem Startpunkt zu einem Ziel ortet und vorschlägt, hilft das Controlling dem Management, den richtigen Weg zu unternehmerischen Zielen zu finden. Es gibt einen Überblick über verfügbare Pfade und unterstützt mit Daten und Analysen bei strategischen Entscheidungsprozessen, die die Zukunftssicherung des Unternehmens betreffen.

» *Standortbestimmung:* Ein GPS ermittelt die aktuelle Position. Ähnlich bestimmt das Controlling durch Analysen und Berichte die aktuelle finanzielle und operative Situation des Unternehmens. Es erfasst Kennzahlen und Leistungsindikatoren, die zeigen, wo sich das Unternehmen gerade befindet.

» *Kontinuierliche Anpassung:* Wenn eine Wandergruppe vom Kurs abweicht, berechnet das GPS eine neue Route. Ebenso identifiziert das Controlling Abweichungen zwischen den Plänen und der Realität und schlägt Anpassungsmaßnahmen vor, um auf Kurs zu bleiben oder um zurück auf die Route zum Ziel zu gelangen.

» *Vorhersage und Warnsystem:* Ein GPS warnt vor Wegsperrungen, Baustellen oder gibt Unwetterwarnungen. Controlling kann potenzielle Risiken und Chancen erkennen und vor finanziellen Engpässen, ineffizienten Prozessen und anderen Hindernissen warnen, die die Zielerreichung gefährden könnten.

» *Effizienz und Optimierung:* GPS-Systeme bieten oft die schnellste oder wirtschaftlichste



Illustr. (2): HOX Life Science

Route an. Analog hierzu optimiert das Controlling interne Abläufe, identifiziert Sparpotenziale sowie Möglichkeiten zur Steigerung der Rentabilität und trägt zur Effizienzsteigerung im Unternehmen bei.

» *Datengestützte Entscheidungen:* Ein GPS arbeitet auf der Grundlage von Daten und Algorithmen. Entsprechend basiert das Controlling auf einer systematischen Datensammlung, -verarbeitung und -analyse, um fundierte Entscheidungen zu treffen und die Unternehmenssteuerung faktenbasiert zu unterstützen.

**Interviewer:** Die GPS-Metapher zeigt gut, dass Controlling in alle Unternehmensbereiche hineinspielt. Könntet ihr zum besseren Verständnis den Unterschied zwischen strategischem und operativem Controlling noch etwas genauer erläutern?

**Morna:** Es gibt zwei Hauptunterschiede zwischen strategischem und operativem Controlling:

» *Der Zeithorizont*

a) *Strategisches Controlling* hat einen langfristigen Zeithorizont und blickt drei bis fünf Jahre oder länger in die Zukunft. Es geht um die langfristige Ausrichtung und Positionierung des Unternehmens.

b) *Operatives Controlling* ist kurzfristig ausgerichtet, meist auf das laufende Geschäftsjahr mit Ausblick auf das kommende Geschäftsjahr. Es optimiert und überwacht die Umsetzung der strategischen Vorgaben im Tagesgeschäft und passt bei Abweichungen oder kurzfristig auftretenden Risiken die Maßnahmen an.

» *Die Inhalte*

a) *Strategisches Controlling* beschäftigt sich mit unternehmensweiten, übergeordneten Themen wie Formulierung der Unternehmensstrategie, Festlegung langfristiger Ziele

und Identifizierung strategischer Erfolgsfaktoren.

b) *Operatives Controlling* umfasst die konkrete Steuerung des Tagesgeschäfts wie Planung und Budgetierung, Soll-Ist-Vergleiche (z. B. Umsatz, Kosten), Kontrolle der Abweichungen sowie Ergebnis- und Rentabilitätsanalysen.

**Interviewer:** Ich habe den Eindruck, dass die Aufgaben des Controllings sehr umfassend sind und viele Aspekte von Analyse, Entscheidungsfindung, Steuerung, Überwachung und Anpassung abdecken. Das klingt fast so, als ob die Geschäftsführung und die Abteilungsleitungen nur Marionetten des Controllings sind.

**Michael:** Controlling ist integraler Bestandteil des Managements, aber keine übergeordnete Instanz. Es bildet vielmehr das Rückgrat der Informationsversorgung, auf dessen Grundlage die Unternehmensführung und die Führungsebenen informierte und strategisch fundierte Entscheidungen treffen können. Controller agieren als interne Berater für das Management, jedoch ohne das Unternehmen zu lenken. Die volle Verantwortung für die Leitung und Ausrichtung des Unternehmens liegt bei der Geschäftsführung, die beim Verfolgen der konkreten Ziele von den Führungskräften unterstützt wird. Die Geschäftsführung und das Management sind also keineswegs „Marionetten“ des Controllings, sondern das Controlling ist ein Werkzeug, um informierte Entscheidungen zu treffen und die Unternehmensziele erfolgreich umzusetzen.

**Interviewer:** Könntet ihr mal konkrete Beispiele für die Art von Daten und Analysen geben, die das strategische Controlling

erzeugt, sowie für die Kennzahlen und Leistungsindikatoren, die das operative Controlling erfasst?

**Morna:** Beim strategischen Controlling könnten wir beispielsweise über Szenarioanalysen sprechen, die planmäßige und auch überraschende Veränderungen in der Umwelt des Unternehmens simulierten und die möglichen Auswirkungen auf das Unternehmen untersuchen. Ein konkretes Beispiel wäre die Prognose der Marktentwicklung oder der technologischen Fortschritte und wie sich diese Änderungen auf das Unternehmen auswirken könnten. Hier würde das Controlling eng mit Marketing & Produktmanagement und vielleicht sogar mit der F&E-Abteilung zusammenarbeiten, da diese Abteilungen eine große Fachexpertise und Marktkenntnis besitzen und sowohl Daten und Fakten als auch ihre Interpretation derselben mit einbringen können.

Ein weiteres Beispiel im strategischen Controlling sind Investitionsbewertungen. Im Rahmen von sogenannten Business Cases werden Realisierbarkeit und Rentabilität eines bestimmten Projekts oder einer Investition bewertet. Zentrale Werkzeuge sind dabei die Kosten-Nutzen-Analyse, die Risikoanalyse und Berechnungen wie die Kapitalwertmethode oder die interne Zinsfußmethode, um die langfristige Rentabilität von Investitionsprojekten zu analysieren.

Die sogenannte SWOT-Analyse ist ein wichtiges Werkzeug für Unternehmen, um seine Anpassungsfähigkeit und Wettbewerbsfähigkeit in sehr dynamischen und sich schnell ändernden Märkten sicherzustellen. Sie dient einer systematischen Analyse der internen Stärken (Strengths) und Schwächen (Weaknesses) eines Unternehmens sowie der externen Chancen (Opportunities) und Gefahren (Threats), die sich aus dem Unternehmensumfeld ergeben. Das strategische Controlling erstellt die SWOT-Analyse zwar nicht alleine, denn es benötigt auch Informationen aus den verschiedenen Fachabteilungen (vor allem Marketing & Produktmanagement, Sales und F&E), aber das Controlling integriert die Daten und unterstützt bei der Auswertung und Interpretation.

Beim operativen Controlling nehmen Finanzkennzahlen einen zentralen Stellenwert ein, da sie das wirtschaftliche Sinnesorgan eines Unternehmens darstellen. So bilden Umsatz, Kosten und Gewinn das Fundament, auf dem Unternehmen ihre finanzielle Gesundheit aufbauen und messen. Weitere Schlüsselindikatoren für die finanzielle Stabilität und Flexibilität sind Kennzahlen zur Liquidität (wie Cashflow und Working Capital), die Aufschluss darüber liefern, wie flüssig ein Unternehmen ist und wie effektiv es

seine kurzfristigen Verbindlichkeiten bedienen kann. Die Rentabilitätskennzahlen, wie der Return on Investment (ROI), Eigenkapital- und Gesamtkapitalrendite geben hingegen Auskunft darüber, wie profitabel das eingesetzte Kapital verwendet wird. Zusätzlich geben Produktivitätskennzahlen, wie der Output pro Arbeitsstunde, Auskunft über die Effizienz, mit der Ressourcen in Ergebnisse umgewandelt werden.

---

### »Ein weiteres Instrument des Controllings ist der Budget-versus-Ist-Vergleich.«

---

Um eine ganzheitliche Perspektive des Unternehmenserfolgs aufzuzeigen, sind Operational-Performance-Indikatoren unverzichtbar. Durchlaufzeiten zeigen auf, wie schnell Produkte oder Dienstleistungen durch die Produktions- oder Erbringungsprozesse gehen, und sind daher kritische Maße für die Effizienz. Fertigungsqualität gewährleistet, dass die Endprodukte den Anforderungen der Kunden entsprechen und somit eine hohe Kundenzufriedenheit sichergestellt ist, während die Auslastung der Betriebsmittel sowie Effizienz der Prozesse essenziell für das Verständnis der Leistungsfähigkeit und Kosteneffizienz sind.

Ein weiteres Instrument des Controllings stellt der Budget-versus-Ist-Vergleich dar, welcher eine fortlaufende Überwachung und Analyse ermöglicht. Hierbei werden die geplanten Budgetvorgaben den tatsächlich erreichten Werten gegenübergestellt, um Abweichungen frühzeitig zu identifizieren. Dies bietet einen unmittelbaren Einblick, ob die finanziellen und operativen Ziele des Unternehmens erreicht werden, oder ob korrigierende Maßnahmen erforderlich sind. Solche Vergleiche sind fundamentale Werkzeuge für ein effektives Leistungsmanagement und unerlässlich für die Anpassung an dynamische Marktbedingungen und die Sicherstellung eines kontinuierlichen Unternehmenserfolges.

**Interviewer:** Aber wer ermittelt die Werte und wie stellt man sicher, dass es sich um realistische und erreichbare Werte für die verschiedenen Sollwerte und Kennzahlen handelt?

**Michael:** Die Festlegung von Sollwerten und Kennzahlen geschieht sehr häufig in einem iterativen Abstimmungsprozess zwischen der Geschäftsführung, dem Management der einzelnen Abteilungen und dem Controlling. Häufig werden die Werte für das nächste Jahr im vierten Quartal des laufenden Jahres bestimmt.

An einem konkreten Beispiel ist das leichter zu verstehen: Als Sollwert betrachten wir den Umsatz. Beim Umsatz handelt es sich (neben dem Gewinn bzw. der Gewinnmarge) um den wichtigsten Sollwert in einem Unternehmen. Ein ausreichend großer Umsatz und die daraus erzielten Gewinne ist notwendig, um alle Kosten für Rohstoffe, Gehälter, Produktion, Vertrieb, Marketing, Forschung & Entwicklung zu decken. Des Weiteren bedeutet mehr Umsatz (wenn er mit einer höheren Gewinnmarge einhergeht) in der Regel auch einen größeren finanziellen Spielraum, um Investitionen zu tätigen, was wiederum sicherstellt, dass das Unternehmen auch in Zukunft erfolgreich am Markt bestehen kann. Die Erstellung einer Umsatzprognose (Forecast) ist in der Regel ein koordinierter Prozess, an dem mehrere Bereiche des Unternehmens beteiligt sind. Im Detail kann der Prozess je nach Unternehmen variieren, aber im Großen und Ganzen sieht der Ablauf in den meisten Unternehmen folgendermaßen aus:

» **Vertrieb:** Häufig bildet die Vertriebsabteilung den Ausgangspunkt für die Umsatzprognose. Die Mitarbeiter in dieser Rolle stehen in der Regel in direktem Kontakt mit den Kunden, sind sich der aktuellen Trends, der Nachfrage und der Kundenbedürfnisse bewusst und können auf Basis von aktuellen Verkaufszahlen, Kundenfeedback bezüglich Kaufabsichten für das kommende Jahr und allgemeinen Markttrends eine Umsatzprognose erstellen. Die Vertriebsleitung verfügt oft über eine fundierte Basis für ihre Prognosen, da sie ihre Kunden und das direkte Marktumfeld sehr gut kennt. Allerdings neigt die Vertriebsleitung gelegentlich dazu, etwas konservativere Prognosen abzugeben, als es die Geschäftsleitung vielleicht wünscht.

» **Controlling:** Nachdem der Vertrieb seine Vorhersage abgegeben hat, tritt oftmals das Controlling in den Prozess ein, um die gelieferten Zahlen zu überprüfen und zu validieren. Falls notwendig, kann das Controlling, gestützt durch detaillierte Daten und Fakten, Anpassungen an den Prognosen vornehmen.

» **Geschäftsleitung:** Abschließend wird die erstellte Prognose an die Geschäftsleitung weitergegeben, die sie prüft und gegebenenfalls Anpassungen vornimmt. Ausgehend von seiner strategischen Perspektive kann das Top-Management Entscheidungen treffen, die Wege eröffnen, den Umsatz über die prognostizierten Werte hinaus zu steigern. Die Geschäftsleitung tendiert eher dazu, ambitionierte Umsatzziele zu setzen, da ein höherer Umsatz die Position des Unternehmens stärken bzw. höhere Umsätze aufgrund finanzieller Verpflichtungen notwendig sein können.

In vielen Unternehmen erfordert die Bestimmung des Forecasts mehrere Runden von

Überprüfungen und Diskussionen zwischen diesen drei Beteiligten, um letztendlich eine finale Umsatzprognose zu erstellen, die auf den besten verfügbaren Informationen beruht und von allen Beteiligten akzeptiert wird.

**»Die Abteilungsziele müssen in Ziele für die einzelnen Mitarbeiter heruntergebrochen werden.«**

**Interviewer:** Abschließend würde ich noch einmal auf die Relevanz des Controllings für Naturwissenschaftler in der Industrie zurückkommen. Könnten ihr die Berührungspunkte für Naturwissenschaftler, die als Laborleitung in der Industrie arbeiten, nochmal detailliert erläutern?

**Morna:** Dazu müssen wir uns anschauen, welche Aufgaben ein vollumfänglich verantwortlicher Laborleiter in der Industrie zu übernehmen hat. In einem größeren Unternehmen ist man selbst gar nicht mehr an der Bench. Der Fokus der Arbeit liegt auf der strategischen und betriebswirtschaftlichen Leitung der Abteilung und der Führung des Teams. Geschäftsführung, Controlling und Laborleiter bestimmen die Forschungsziele und das Budget, das der F&E-Abteilung zur Verfügung steht. Die Abteilungsziele müssen in Ziele für die einzelnen Mitarbeiter heruntergebrochen werden. Den Mitarbeitern muss der Laborleiter die Aufgaben und Ziele in Mitarbeitergesprächen kommunizieren, häufig werden

diese auch über sogenannte Zielvereinbarungen schriftlich fixiert. Das Erreichen der Ziele aus diesen Zielvereinbarungen ist auch die Grundlage für eventuelle Auszahlungen von Boni an die Mitarbeiter. Zudem muss er sich über die weitere Personalplanung und die Weiterentwicklung der Mitarbeiter Gedanken machen. Der Laborleiter muss Zeit-, Budget- sowie Ressourcenpläne für die verschiedenen Forschungsprojekte erstellen und deren Einhaltung sicherstellen. Die Parameter Zeit, Budget und Ressourcen sind auch Kennzahlen, deren Einhaltung vom Controlling überwacht werden. Neben der Supervision des operativen Tagesgeschäfts muss der Laborleiter stetig die Möglichkeiten zur Prozessoptimierung im Blick haben, um die betriebswirtschaftliche Effizienz und die Qualität der Arbeit sicherzustellen. Auch im Rahmen der Prozessoptimierung und Kosteneinsparungen befindet sich der Laborleiter regelmäßig mit dem Controlling im Austausch. Darüber hinaus entwickelt und kalkuliert der Laborleiter zukünftige Investitionsprojekte und stellt diese der nächsthöheren Managementebene vor. Für die Kalkulation der Rentabilität der Investitionsprojekte holt sich der Laborleiter Unterstützung beim Controlling-Team. Selbstverständlich ist der Laborleiter auch verantwortlich für die Einhaltung von rechtlichen Vorgaben und muss sich deshalb permanent über rechtliche Neuerungen auf dem Laufenden halten. Hier sind eher die Rechts- und Qualitätsmanagement-Abteilung Sparingspartner. Der Laborleiter erstellt monatlich, quartalsweise und jährlich Reports für die

Controlling-Abteilung und die Geschäftsführung, um die Transparenz über den Fortschritt, die Nutzung der Ressourcen und die anfallenden Kosten des Labors sicherzustellen und um eine Grundlage für strategische Entscheidungen sowie für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit zu bieten.

### Take-Home-Message

Das angeführte Beispiel veranschaulicht eindrucklich die Notwendigkeit für Pharma- und Biotechnologieunternehmen, Synergien zwischen kaufmännischen Fähigkeiten und naturwissenschaftlichem Wissen gezielt zu schaffen. Um Innovationen, die auf den Naturwissenschaften basieren, voranzutreiben und gleichzeitig den wirtschaftlichen Erfolg zu gewährleisten, ist es unabdingbar, dass beide zusammenarbeiten. Sie repräsentieren gleichsam zwei Seiten einer Medaille. Daher ist es für die Unternehmen von entscheidender Bedeutung, dass ihre leitenden Naturwissenschaftler nicht nur fachspezifische Expertise mitbringen, sondern auch über fundierte betriebswirtschaftliche Kenntnisse verfügen. Zusätzlich sollten sie eine proaktive Kooperation mit dem Controlling pflegen. Naturwissenschaftler, die Führungspositionen in der Industrie anstreben, sind gut beraten, sich frühzeitig betriebswirtschaftliches Basiswissen anzueignen. Dies stellt nicht nur eine Bereicherung ihres Wissensspektrums dar, sondern verschafft ihnen definitiv einen Karrierevorteil in einem multidisziplinären Umfeld.

*Morna Gruber und Michael Merli*



# Kongresse, Tagungen, Symposia

2024

12.1. Wien (AT)  
**AI in Medicine: Vision – Reality – Legal Aspects. Meeting of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)** | Info: [www.ceco.org/future-events](http://www.ceco.org/future-events)

17.1.–20.1. Berlin  
**Toxins 2024 – 7th International Conference of the International Neurotoxin Association (INA)** | Info: [www.neurotoxins.org/toxins-2024](http://www.neurotoxins.org/toxins-2024)

18.1.–19.1. Graz (AT)/Online  
**Theodor Escherich Symposium on Microbiome Research** | Info: [www.medunigraz.at/tes](http://www.medunigraz.at/tes)

31.1.–2.2. Grindelwald (CH)  
**Worldwide Sodium Channel Conference 2024** | Info: <https://sodiumchannelseminars.org>

13.2.–16.2. Kloster Irsee  
**36. Irsee Natural Product Symposium** | Info: <https://dechema.de/en/Irsee2024.html>

14.2.–15.2. Lausanne (CH)  
**Exploring the Wonders of Life – Life Science Switzerland (LS2) Annual Meeting 2024** | Info: <https://annual-meeting.ls2.ch/2024/program>



## Termine 2023 und 2024

10.01.2024, 20:00 Uhr: Berlin  
 (Zeiss-Großplanetarium)

06.02.2024., 20:30 Uhr: Köln  
 (Gebäude 9)

13.02.2024, 20:30 Uhr: Hamburg  
 (Uebel & Gefährlich)

Mehr Infos: [www.scienceslam.de](http://www.scienceslam.de)

16.2.–17.2. Rostock  
**18th Rostock Symposion for Tumor Immunology and Brain Tumor Research in Pediatrics** | Info: <https://kinderklinik.med.uni-rostock.de/aktuelles-1>

20.2.–23.2. Heidelberg/Online  
**EMBL Conference: The New Cardio-biology** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

21.2.–24.2. Berlin  
**36. Deutscher Krebskongress – Fortschritt gemeinsam gestalten** | Info: [www.deutscher-krebskongress.de](http://www.deutscher-krebskongress.de)

6.3.–8.3. Rostock  
**67. Deutscher Kongress für Endokrinologie** | Info: [www.endokrinologie.net/veranstaltung/67-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php](http://www.endokrinologie.net/veranstaltung/67-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php)

11.3.–13.3. Tübingen  
**Stem Cells in Neuroscience Meeting** | Info: <https://stemcelltuebingen.com>

12.3.–15.3. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: AI and Biology** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

13.3.–15.3. München  
**9th German Pharm-Tox Summit – 90. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)** | Info: <https://gpts-kongress.de>

13.3.–15.3. Würzburg  
**24th Drug Design & Development Seminar (DDDS 2024) of the German Society for Parasitology (DGP)** | Info: <https://dgparasitologie.de/2158-2>

13.3.–15.3. Online  
**4th Wellcome Connecting Science Conference on Antimicrobial Resistance – Genomes, Big Data and Emerging Technologies: Highlighting the Importance of Genomic Data in the Fight Against AMR** | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events>

13.3.–16.3. Davos (CH)  
**18th World Immune Regulation Meeting (WIRM) – Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a Special Focus on Allergy and Autoimmunity** | Info: [www.wirm.ch](http://www.wirm.ch)

18.3.–21.3. Bayreuth  
**32nd Annual Meeting of the German Crystallographic Society (DGK)** | Info: <https://dgk-conference.de>

19.3.–23.3. Leipzig  
**Eucarpia 2024: 22nd General Congress – Global Challenges for Crop Improvement** | Info: <https://meetings.ipk-gatersleben.de/eucarpia>

19.3.–22.3. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Rhythms and Synchronisation Across Scales** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

21.3.–23.3. Kloster Hünfeld  
**Molecular Biophysics** | Info: [www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/molecular-biophysics-meeting-2024.html](http://www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/molecular-biophysics-meeting-2024.html)

21.3.–23.3. Mosbach/Baden  
**75th Mosbacher Kolloquium: The Microbiome – From Understanding to Modulation** | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

25.3.–28.3. Wien (AT)  
**33rd Annual Meeting of the Society for Virology (GfV)** | Info: <https://virology-meeting.de>

3.4.–6.4. Wien (AT)  
**Change – 5. Konferenz der European Citizen Science Association (ECSA) und 9. Österreichische Citizen Science Konferenz** | Info: <https://2024.ecsa.ngo/de>

7.4.–11.4. Kloster Schöntal/Heilbronn  
**Future 3D Additive Manufacturing – The 3DMM20 Conference 2024 on 3D Cellular Systems: Synthetic Environments, Mechanobiology and Organoids** | Info: <https://future3dam.org>

9.4.–12.4. München  
**analytica – Messe für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica Conference** | Info: <https://analytica.de>

9.4.–12.4. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Diversity of Plants – From Genomes to Metabolism** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

15.4.–18.4. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: The Mechanics of Life – From Development to Disease** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

13.4.–16.4. Wiesbaden  
**130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin** | Info: <https://kongress.dgim.de>

16.4.–17.4. Berlin  
**Deutsche Biotechnologietage 2024** | Info: [www.biotechnologietage.de](http://www.biotechnologietage.de)

17.4. Heidelberg  
**Contact 2024 – 23rd Life Science Job Fair** | Info: [www.biocontact.info](http://www.biocontact.info)

23.4.–26.4. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Organismal Physiology** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## BRAUNSCHWEIG

Montag, 15. Januar 2024, 17:15 Uhr  
 Kolloquium, GDCh Ortsverband Braunschweig,  
 Chemiezentrum, Hagenring 30, Raum HR 30.1

**Georg Pohnert (Jena):**  
 Exploration of chemical signals from  
 marine microalgae



Die jährlichen Muster im Auftreten von Plankton in den Ozeanen bestimmen sowohl über ökologische als auch biogeochemische Zyklen. Sie hängen vor allem von dem ständigen Wechselspiel zwischen den Photosynthese betreibenden Eukaryonten und den mit ihnen assoziierten Mikroorganismen ab. Neben Nährstoffen und abiotischen Faktoren vermitteln insbesondere chemische Signale die Interaktion zwischen Phytoplankton und dem mit ihm zusammenhängenden Mikrobiom. Wie die Zusammensetzung des Planktons von chemischen Mediatoren gesteuert wird, erläutert Georg Pohnert am 15. Januar in Braunschweig.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

## BASEL

Montag, 29. Januar 2024, 12:15 Uhr  
 Biozentrum Discovery Seminar – Discoveries  
 in Life Sciences, Biozentrum, Universität,  
 Spitalstrasse 41, Maurice E. Müller Saal

Paul Nurse (London):  
 Eukaryotic cell cycle control

S- und M-Phase des Zellzyklus müssen genau getimt aufeinanderfolgen, damit die geteilten Zellen jeweils den kompletten Satz Chromosomen erhalten. In der Spaltheft *Schizosaccharomyces pombe* wird der Eintritt in S- und M-Phase von einer einzigen Cyclin-abhängigen Kinase (CDK) kontrolliert. Ist sie wenig aktiv, werden Substrate phosphoryliert, die für die S-Phase benötigt werden. Steigt ihre Aktivität, wird die S-Phase blockiert und die M-Phase eingeleitet. Eine G2-Zelle, die sich in der Wachstumsphase zwischen S- und M-Phase befindet, kann man via CDK-Aktivität zurück in die S-Phase versetzen oder in die M-Phase überführen – der Zellzyklus hat also offensichtlich keine vorgegebene Richtung. Welche Genprodukte die CDK-Aktivität während der M-Phase reguliert, erklärt der Nobelpreisträger Sir Paul Nurse am 29. Januar in Basel.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)



6.5.–8.5. Drübeck (Harz)  
 From Model to Cellular Membranes –  
 International Membrane Biophysics  
 Meeting 2024 | Info: [www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/dgfb-membrane-biophysics-meeting-druebeck-2024.html](http://www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/dgfb-membrane-biophysics-meeting-druebeck-2024.html)

14.5.–17.5. Heidelberg/Online  
 EMBO | EMBL Symposium: Cellular  
 Mechanisms Driven by Phase Separation  
 | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

18.5. Weltweit  
 7th International "Fascination of  
 Plants Day" – European Plant Science  
 Organisation (EPSO) | Info:  
<https://epsoweb.org/all-events/fascination-of-plants-day-2024>

18.5.–24.5. Les Diablerets  
 Gordon Research Seminar and  
 Conference on Single-Cell Genomics:  
 Empowering Biology and Medicine  
 with Single-Cell and Spatial Omics |  
 Info: [www.grc.org/single-cell-genomics-conference/2024](http://www.grc.org/single-cell-genomics-conference/2024)

21.5.–23.5. Heidelberg/Online  
 EMBL Conference: BioMalPar XX |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

23.5.–24.5. Berlin  
 12th Brain Tumor Meeting |  
 Info: [www.braintumor-berlin.de](http://www.braintumor-berlin.de)

26.5.–30.5. Berlin  
 17th International Congress  
 on Toxoplasmosis |  
 Info: <https://toxocongress2024.org>

1.6.–4.6. Berlin  
 The European Human Genetics  
 Conference 2024 | Info: [www.eshg.org/conferences/future-eshg-meetings](http://www.eshg.org/conferences/future-eshg-meetings)

1.6.–7.6. Les Diablerets  
 Gordon Research Seminar and  
 Conference on Systems Aging: Systems  
 Modeling, Aging Biomarkers and  
 Longevity Interventions | Info: [www.grc.org/systems-aging-conference/2024](http://www.grc.org/systems-aging-conference/2024)

1.6.–7.6. Les Diablerets  
 Gordon Research Seminar and Con-  
 ference on Nasopharyngeal Carcino-  
 ma: Elucidating Pathogenic Mecha-  
 nisms & Developing Novel Therapeutics  
 | Info: [www.grc.org/nasopharyngeal-carcinoma-conference/2024](http://www.grc.org/nasopharyngeal-carcinoma-conference/2024)

2.6.–5.6. Würzburg  
 76. Jahrestagung der Deutschen Gesell-  
 schaft für Hygiene und Mikrobiologie  
 (DGHM) / 7. gemeinsame Jahrestagung  
 der DGHM und der Vereinigung für  
 Allgemeine und Angewandte  
 Mikrobiologie (VAAM) | Info:  
[www.dghm.org/dghm-jahrestagungen](http://www.dghm.org/dghm-jahrestagungen)

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

5.6.–8.6. Heidelberg/Online  
 EMBO | EMBL Symposium:  
 Microtubules – From Atoms to  
 Complex Systems |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## Workshops

## 2024

29.1.–31.1. Heidelberg/Online  
 EMBL Industry Workshop: Cryo-EM  
 in Academia and Industry |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

30.1. Online  
 DGZ Workshop: Mitosis and Meiosis |  
 Info: [www.zellbiologie.de/january-30-2024-mitosis-and-meiosis](http://www.zellbiologie.de/january-30-2024-mitosis-and-meiosis)

20.2.–23.2. Heidelberg/Online  
 EMBO Workshop: The New Cardio-  
 biology | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

10.3.–15.3. Ettal  
 DGfI Spring School on Immunology |  
 Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

13.5.–17.5. Dresden  
 International Workshop: Chemotaxis  
 – From Basic Physics to Biology |  
 Info: [www.pks.mpg.de/chemt24](http://www.pks.mpg.de/chemt24)

3.5.–6.5. Düsseldorf  
 EMBO Workshop: Intercepting  
 Childhood Blood Cancer – From  
 Single Cells To Malignant Clones |  
 Info: <https://coming-soon.embo.org/w24-68>

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

17.6.–20.6. Caux (Schweiz)  
 EMBO Workshop: Dynamic  
 Kinetochore | Info: <https://meetings.embo.org/event/24-kinetochore>

17.6.–21.6. Dresden  
 EMBO Workshop: Limb  
 Development – Fundamental  
 Mechanisms, Evolution, Disease  
 and Regeneration |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

# Future 3D Additive Manufacturing

The 3DMM20 Conference

# 3D Cellular Systems:

Synthetic Environments,  
 Mechanobiology  
 and Organoids

REGISTER  
 NOW!

April 7 - 11, 2024

Schöntal Monastery, Germany

# Fortbildungen, Kurse

## BIOCHEMIE

1.2.–2.2. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Protein-biochemie und Proteinanalytik** |  
 Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

15.2.–16.2. Altomünster  
**Lab-Academy-Basiskurs: Western Blot** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

1.3.–31.5. Online  
**Springer-Grundlagenkurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** |  
 Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## BIOTECHNOLOGIE

1.1.–31.3. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Molekulare Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.1.–31.3. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Industrielle Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## IMMUNOLOGIE

22.1. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: ELISA I – Technologie und Optimierung** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

23.1. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: ELISA II – Assaydesign, Auswertung und Validierung** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

26.1. Online  
**Lab-Academy Crash Course: Basics of Immunology (in English)** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

29.1. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie I – Grundlagen** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

30.1. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## IMMUNOLOGIE

31.1. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie III – Mechanismen** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

5.3.–6.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Allgemeine Immunologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

7.3.–8.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Spezielle und angewandte Immunologie** |  
 Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## IN SILICO

22.1.–26.1. Heidelberg/Online  
**EMBL Course: Exploratory Analysis of Biological Data – Data Carpentry** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

4.2.–9.2. Heidelberg  
**EMBL Course: Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

12.2.–16.2. Online  
**EMBL Course: Introduction to RNA-seq and Functional Interpretation** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

27.2.–1.3. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Integrative Analysis of Multi-omics Data** |  
 Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

28.2.–1.3. Online  
**EcSeq-Kurs: A Practical Introduction to NGS Data Analysis** |  
 Info: [www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

11.3.–14.3. Online  
**EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop (Quality Control, Read Mapping, Visualization and Downstream Analyses)** | Info: [www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

## KARRIERE

12.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Karriere im Wissenschaftsmanagement** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

15.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

## MARTINSRIED/ONLINE

Donnerstag, 25. Januar 2024, 17:00 Uhr  
*IMPRS Lecture Series: International Max-Planck Research School (IMPRS), Max Planck Institutes, T-Building*



**Michael Kiebler (München): Possible functions of RNA localizations in neurons**

Damit wir lernen und uns erinnern können, müssen RNAs zu Synapsen verfrachtet werden. Den Transport regulieren RNA-Granula, die sich aus verschiedenen RNA-Bindeproteinen sowie mRNA zusammensetzen. Die genauen Mechanismen liegen zwar noch im Dunkeln, RNA-Bindeproteine werden aber immer häufiger mit neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie oder Autismus in Verbindung gebracht. Welche Rollen sie bei der Bildung von Nervenzellen, der Reprogrammierung neuronaler Zellen sowie der synaptischen Plastizität spielen, erklärt Michael Kiebler am 25. Januar in Martinsried.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

## KARRIERE

16.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: ChatGPT und andere KI-Bots – Chancen und Risiken für Forschung und Lehre** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

18.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

22.1.–23.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

23.1.–9.4. Online  
**HOX-Akademie: Projektmanagement für Naturwissenschaftler\*innen (12 Wochen, 12 Sessions à 2 h)** |  
 Info: [www.hox.de/akademie](http://www.hox.de/akademie)

25.1.–11.4. Online  
**HOX-Akademie: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechindustrie (12 Wochen, je 2 h)** |  
 Info: [www.hox.de/akademie](http://www.hox.de/akademie)

25.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliche Integrität – Grundsätze und Verfahren an Hochschulen** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

26.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Grundlagen des Befristungsrechts an Hochschulen – Wissenschaftszeitvertragsgesetz für Anfänger** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

## KARRIERE

7.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliches Fehlverhalten bei Studierenden und Promovierenden** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

14.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Appointment Negotiations for a Professorship in Germany** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

22.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: Übernahme einer Professurvertretung** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

28.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: Prüfungsrechtliche Anforderungen bei digitalen Prüfungen – Der Chatbot ChatGPT, Digitalisierung und künstliche Intelligenz** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

4.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

11.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

12.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftszeitvertragsgesetz und TV-L** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

## LABOR-MANAGEMENT

17.1.–19.1. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org>

23.1.–25.1. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org>

23.1.–26.1. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org>

31.1.–2.2. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org>

6.2.–8.2. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org>

13.2.–16.2. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org>

14.2.–16.2. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Women Scientists** | Info: <https://lab-management.embo.org>

20.2.–22.2. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org>

21.2.–23.2. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists** | Info: <https://lab-management.embo.org>

27.2. Online  
**Klinkner-Seminar: Laborleiter:in Aufbaukurs (3 Module/6 Tage)** | Info: [www.klinkner.de/Schulung](http://www.klinkner.de/Schulung)

27.2.–29.2. Online  
**Klinkner-Seminar: Laborteams erfolgreich motivieren und führen** | Info: [www.klinkner.de/Schulung](http://www.klinkner.de/Schulung)

## MIKROBIOLOGIE

15.1.–5.2. Online  
**Lab-Academy-Fachkompetenz Mikrobiologie online (15.1., 22.1., 29.1., 5.2.)** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

6.2.–7.2. Altomünster  
**Lab-Academy-Grundkurs: Virologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

19.2.–23.2. Altomünster  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

7.3.–8.3. Online  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

12.3.–13.3. Altomünster  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## MOLEKULARBIOLOGIE

15.1.–19.1. Altomünster  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Molekulare Zellbiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

1.2.–2.2. Altomünster  
**Lab-Academy-Präsenzkurs: Sequenzierungstechniken und Sequenzanalyse** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

27.2.–29.2. Altomünster  
**Lab-Academy-Fortbildung: Basiswissen Molekularbiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

4.3.–8.3. Heidelberg  
**EMBL Course: Gene Expression at Spatial Resolution** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

11.3.–13.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Basiswissen Molekularbiologie** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

11.3.–15.3. Online  
**EMBL-EBI Virtual Course: Mathematics of Life – Modelling Molecular Mechanisms** | Info: [www.ebi.ac.uk/training/events/mathematics-life-modelling-molecular-mechanisms](http://www.ebi.ac.uk/training/events/mathematics-life-modelling-molecular-mechanisms)

## PCR

16.1. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR I: Grundlagen** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

17.1. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR I: Optimierung und Qualitätssicherung** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

8.2.–9.2. Altomünster  
**Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## ZELLEN UND GEWEBE

10.1.–11.1. Altomünster  
**Lab-Academy-Kurs: Insektenzellkultur und Baculovirussysteme – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

24.1. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

25.1. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

8.2.–9.2. Altomünster  
**Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

4.3. Online  
**Lab-Academy-Crash-Kurs: Zellkultur** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

5.3.–6.3. Altomünster  
**Lab-Academy-Kurs: Pflanzenzellkultur – Präsenzkurs mit Laborpraxis** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## SONSTIGES

30.1.–31.1. Altomünster  
**Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

6.2. Online  
**Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig prüfen** | Info: [www.klinkner.de/Schulung](http://www.klinkner.de/Schulung)

6.2. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Validierung** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

17.2.–18.2. Online  
**Einführung in die Dermatohistologie: Von der Biopsie zur Diagnose – Kurs der Dermatopathologie Münster** | Info: [monica.rodil@ukmuenster.de](mailto:monica.rodil@ukmuenster.de)

1.3.–31.5. Online  
**Springer-Grundlagenkurs: Organische Chemie und Labormethoden (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.3.–31.5. Online  
**Springer-Grundlagenkurs: Pflanzenphysiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.3.–31.5. Online  
**Springer-Grundlagenkurs: Tierphysiologie 1 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.3.–31.5. Online  
**Springer-Grundlagenkurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

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](mailto:verlag@laborjournal.de)

# Stellenanzeigen

Ihre beste Reaktion:

# Veränderung

**Wir sind ein erfolgreiches mittelständisches Versandhandelsunternehmen.** Mit über 300 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern beliefern wir Kunden im In- und Ausland mit qualitativ hochwertigen Produkten für die Anwendung in Laboren, Forschungseinrichtungen und produzierenden Unternehmen. Unsere Kunden schätzen unsere Produkte und Dienstleistungen und bescheinigen uns dies mit Bestnoten bei Kundenbefragungen. Wir wachsen stetig weiter und suchen deshalb zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine fachlich wie menschlich überzeugende Persönlichkeit für die Position „Produktmanager Laborbedarf (m/w/d)“.

## Produktmanager Laborbedarf (m/w/d) in Voll- oder Teilzeit

### Diese Aufgaben warten auf Sie:

- / Eigenverantwortliche Steuerung des gesamten Produktentwicklungsprozesses von der Konzeption bis hin zu Preisverhandlungen
- / Sortimentserweiterung und -Pfleger, sowie statistische Analysen
- / Marktbeobachtung und -analysen, Besuch von Fachmessen
- / Proaktive Unterstützung von Vermarktungs- und Promotions-Aktivitäten
- / Pflege bestehender Lieferantenbeziehungen im In- und Ausland
- / Kundenberatung und technische\*r Ansprechpartner\*in
- / Stetige Optimierungen unserer Prozesse

### Das können Sie von uns erwarten:

- / Krisensicherer Arbeitsplatz in einem kerngesunden Unternehmen
- / Hochattraktive Beteiligung am Unternehmenserfolg
- / Ausgewogene Work-Life Balance durch attraktive Arbeitsbedingungen mit flexiblen Arbeitszeiten sowie Möglichkeiten für mobiles Arbeiten
- / Flache Hierarchie mit kurzen Entscheidungswegen und eine Kultur der offenen Türen
- / Sympathisches Team mit Kolleg\*innen auf Augenhöhe, sehr gutes und motivierendes Arbeitsklima

### Sie haben Interesse:

Senden Sie bitte Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen unter Angabe Ihrer Gehaltsvorstellungen und des frühestmöglichen Eintrittstermins an [bewerbung@carlroth.de](mailto:bewerbung@carlroth.de)

### Damit können Sie bei uns punkten:

- / Innerer Antrieb, die Arbeit in Wissenschaft und Laboren positiv zu gestalten
- / Abgeschlossenes naturwissenschaftliches Studium aus den Bereichen Biologie oder Chemie (oder artverwandt) oder vergleichbare Ausbildung oder einschlägige Berufserfahrung in der ausgeschriebenen Aufgabe
- / Berufserfahrungen im Labor, Produktmanagement oder Vertrieb sind wünschenswert
- / Erfahrungen im Bereich Arbeitsschutz und/oder als Sicherheitsfachkraft sind wünschenswert
- / Versierter Umgang mit dem MS Office-Paket
- / Gute Englischkenntnisse
- / Eigenverantwortliche und strukturierte Arbeitsweise
- / „Hands-on“-Mentalität



Carl Roth GmbH + Co. KG | Personalwesen / Schoemperlenstraße 3-5 / 76185 Karlsruhe / T 0721 5606-168 / [www.carlroth.de](http://www.carlroth.de)

## Autorinnen und Autoren gesucht!

*Life Sciences, Biobusiness, Biotech, Pharma – Sie kennen sich aus in der kommerziellen Welt der Biowissenschaften?*

*Sie sind neugierig?*

*Sie wollen gerne darüber schreiben?*

*Und Sie haben Interesse an freier Mitarbeit?*

Bei **LABOR JOURNAL** können Sie reinschnuppern in die Welt des Journalismus!

[hm@laborjournal.de](mailto:hm@laborjournal.de) [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)

## PREISE 2024 FÜR ANZEIGEN IM SERVICETEIL (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

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

Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 8,50	€ 10,00
185 mm breit	€ 17,00	€ 20,00

Alle Preise zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen.





## Hannover Biomedical Research School (HBRS)

### PhD opportunities in a first class research environment

Hannover Biomedical Research School, as part of Hannover Medical School (MHH), invites applications for its three PhD programs to commence in October 2024

#### Our offer

HBRS is one of Germany's leading graduate schools, funded by the Excellence Initiative and offering top-level research, education and training possibilities. Under this umbrella our three international (MD)/PhD programs Infection Biology/ DEWIN, Molecular Medicine and Regenerative Sciences provide fully funded studentships for a three-year course. In addition, fully-funded studentships by DAAD are available. In all three programs, the focus lies on individual research projects, complemented by program specific seminars as well as an individualized curriculum comprising lab and soft-skill courses, congresses, symposia and summer schools. Communication and teaching language throughout HBRS is English. Upon graduation, students receive a PhD – life and natural scientists may alternatively choose a Dr.rer.nat. degree.

#### Our expectations

All three PhD programs aim for highly motivated postgraduates with a background in Medicine, Veterinary Medicine or the Life Sciences. The PhD program Regenerative Sciences is also open to students from a Natural or Materials Science discipline. We are looking for enthusiastic candidates of all nationalities who have a keen interest in one of the research foci offered by our programs. Excellent written and spoken English skills are required.

#### Our programs

PhD Infection Biology/ DEWIN: The program's objective is to investigate the complex interactions between host and pathogen as well as basic research with the combined tools of immunology, microbiology, virology, cell biology and molecular biology. For more information, please see <https://www.mhh.de/hbrs/zib>

MD/PhD Molecular Medicine: The program aims to form a bridge between Science and the Clinic, in research as well as in teaching. We offer a wide variety of projects in the fields of Immunology, Infection, Haematology & Oncology, Biochemistry, Differentiation, Cell Biology, Genetics, and further medical departments. For more information, please see <https://www.mhh.de/hbrs/mdphd>

PhD Regenerative Sciences: Research and teaching concentrate on basic topics in regenerative sciences, regeneration of the 4 organ systems covered in the Cluster of Excellence REBIRTH, additional organ systems, enabling technologies, regulations and processes involved in translation from bench to bedside, ethics. For more information, please see <https://rebirth-hannover.de/phd-programm-regsci/>.

#### Your application

Applications are invited from 1st December 2023 onwards through <https://hbrs.cloud.opencampus.net/> only. Please note that any other form of application will be disregarded. Applications close on 1st March 2024. For further information on the selection process, frequently asked questions, etc please see <https://www.mhh.de/hbrs>

### Anzeigenschlusstermine Serviceteil

#### Anzeigenschluss

Ausgabe 1/2-2024 (erscheint am 15.02.2024)	02.02.2024
Ausgabe 3-2024 (erscheint am 21.03.2024)	08.03.2024
Ausgabe 4-2024 (erscheint am 24.04.2024)	10.04.2024
Ausgabe 5-2024 (erscheint am 27.05.2024)	10.05.2024
Ausgabe 6-2024 (erscheint am 24.06.2024)	10.06.2024
Ausgabe 7/8-2024 (erscheint am 22.07.2024)	08.07.2024
Ausgabe 9-2024 (erscheint am 10.09.2024)	27.08.2024
Ausgabe 10-2024 (erscheint am 09.10.2024)	24.09.2024
Ausgabe 11-2024 (erscheint am 12.11.2024)	29.10.2024
Ausgabe 12-2024 (erscheint am 10.12.2024)	26.11.2024

VON ALLERGIEDIAGNOSTIK  
BIS ZYTOLOGIE – VIELFALT  
IST BEI UNS ALLTAG.

#JederAndersGemeinsamBesser

SYNLAB



Werden auch Sie ein Teil unseres Teams in **Leinfelden-Echterdingen** und gestalten Sie mit uns die Diagnostik der Zukunft als

**MTLA** (m/w/d) **Hämatologie**

**MTLA** (m/w/d) **Mikrobiologie**

**Zytologie Assistent** (m/w/d)



Jetzt online bewerben oder weitere Stellenangebote einsehen auf [karriere-synlab.de](http://karriere-synlab.de)

Die SYNLAB-Gruppe ist der führende Anbieter von Labordienstleistungen in Europa. Wir bieten die gesamte Bandbreite innovativer und zuverlässiger medizinischer Diagnostik für Patient\*innen, niedergelassene Ärzt\*innen, Krankenhäuser und die pharmazeutische Industrie.

**SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH**  
Max-Lang-Straße 58 | 70771 Leinfelden-Echterdingen  
[www.synlab.de](http://www.synlab.de)

Kennen Sie schon unseren Stellenmarkt-Newsletter?  
Alle zwei Wochen – alle neuen Jobs auf LJ-online. Direkt klickbar.

## LABOR JOURNAL newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,

hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 10.02.2022 eingegeben:



#### Teamleiter Labor (m/w/d)

Premium-Job

Das erwartet Sie: Selbständige Organisation des Labors nach 6S-Standard / Permanente Weiterentwicklung der Abteilung nach CI-Kriterien / Verantwortung der Personalentwicklung innerhalb der Abteilung / Koordination von Instandhaltungs- und Wartungsmaßnahmen der Messapparaturen / Budget- und Kostenverantwortung der gesamten Abteilung / Erstellung von Laborberichten... [mehr](#)

**Knauf Performance Materials GmbH**

Q Dortmund

📅 02.11.2023



#### PhD opportunities in a first class research environment

HBRS is one of Germany's leading graduate schools, funded by the Excellence Initiative and offering top-level research, education and training possibilities. Under this umbrella our three international (MD)/PhD programs Infection Biology/ DEWIN, Molecular Medicine and Regenerative Sciences provide fully funded studentships for a three-year course. In addition, fully-funded studentships by DAAD are available. In all three programs, the focus lies on individual research projects, complemented by program... [mehr](#)

**Hannover Biomedical Research School (HBRS)**

Q Hannover

📅 01.12.2023

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.

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

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

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

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

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

**Noch Fragen?** Tel. +49 761 292 5885 oder E-Mail: [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)

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



### Principal Investigator / Laboratory management (w/m/x)

Starting: January 2024, Full-time, On-Site  
Location: Ludwigshafen am Rhein, Germany

Join Medea Biopharma GmbH, a pioneering young German biotech company, in the mission to combat antimicrobial resistance using cutting-edge bacteriophage technology. We are seeking individuals passionate about sustainable solutions to join our team dedicated to developing environmentally friendly antibacterial alternatives. Explore exciting opportunities in the dynamic field of biotechnology and contribute to a healthier, more sustainable future.

#### Your responsibilities will include:

- Head of BSL2 Laboratory at Medea Biopharma GmbH
- Personnel responsibilities – managing technical staff
- Project development & management in veterinary drug discovery
- Project documentation and regulatory compliance in veterinary clinical trials
- Bacteriophage discovery, validation, phage-bacteria interaction studies, phage banking
- Product development
- Preparations for scale up production

#### Your profile

- PhD in Microbiology, Molecular Biology or equivalent
- Knowledge of microbiology, genomics and proteomics required
- Experience with lab automation technology
- Good knowledge in German and English
- Knowledge in bacteriophage, eukaryotic cell culture and genetic engineering of bacteria is a plus
- Working experience in the pharma environment is a plus

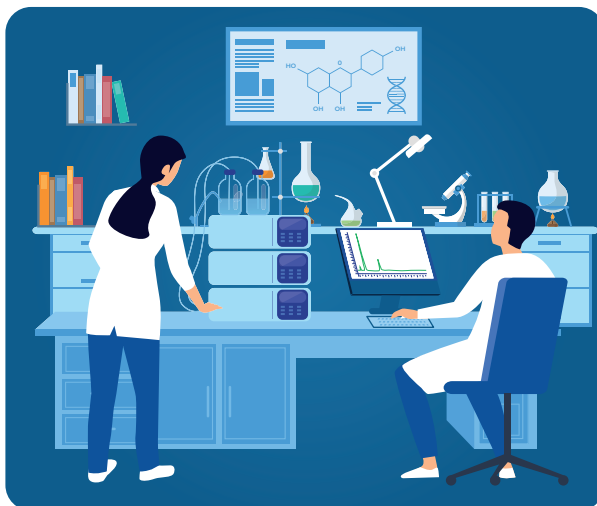
#### Offer

- Work in a young, innovative, flexible, and international environment
- Actively shape and develop your work environment
- Compensation above the standard pay scale & career development
- Open culture, careful induction & high work-life balance

Please send us your CV on following address: [ruediger.trojok@medea-bio.com](mailto:ruediger.trojok@medea-bio.com)

Wir haben einige interessante Positionen bei pharmazeutischen Unternehmen für alle Analytik-Begeisterten:

## Chemisch-Technische-Assistent\*innen, Bachelor der Chemie oder Chemielaborant\*innen



### WAS

- termingerechte Durchführung und Dokumentation von Analysen gemäß aktueller Prüfanweisungen, Arzneibücher & GMP-Regularien
- Vorbereitung und Begleitung von Versuchen
- Nachbearbeitung der Laboraufgaben inklusive Dokumentation
- Sicherstellung der Arbeitssicherheit
- Allgemeine Labororganisation

Good to have: HPLC-Erfahrung

### WO

Raum Darmstadt

Raum Frankfurt

Marie-Luise Reif beantwortet gerne Eure Fragen zu den einzelnen Positionen.

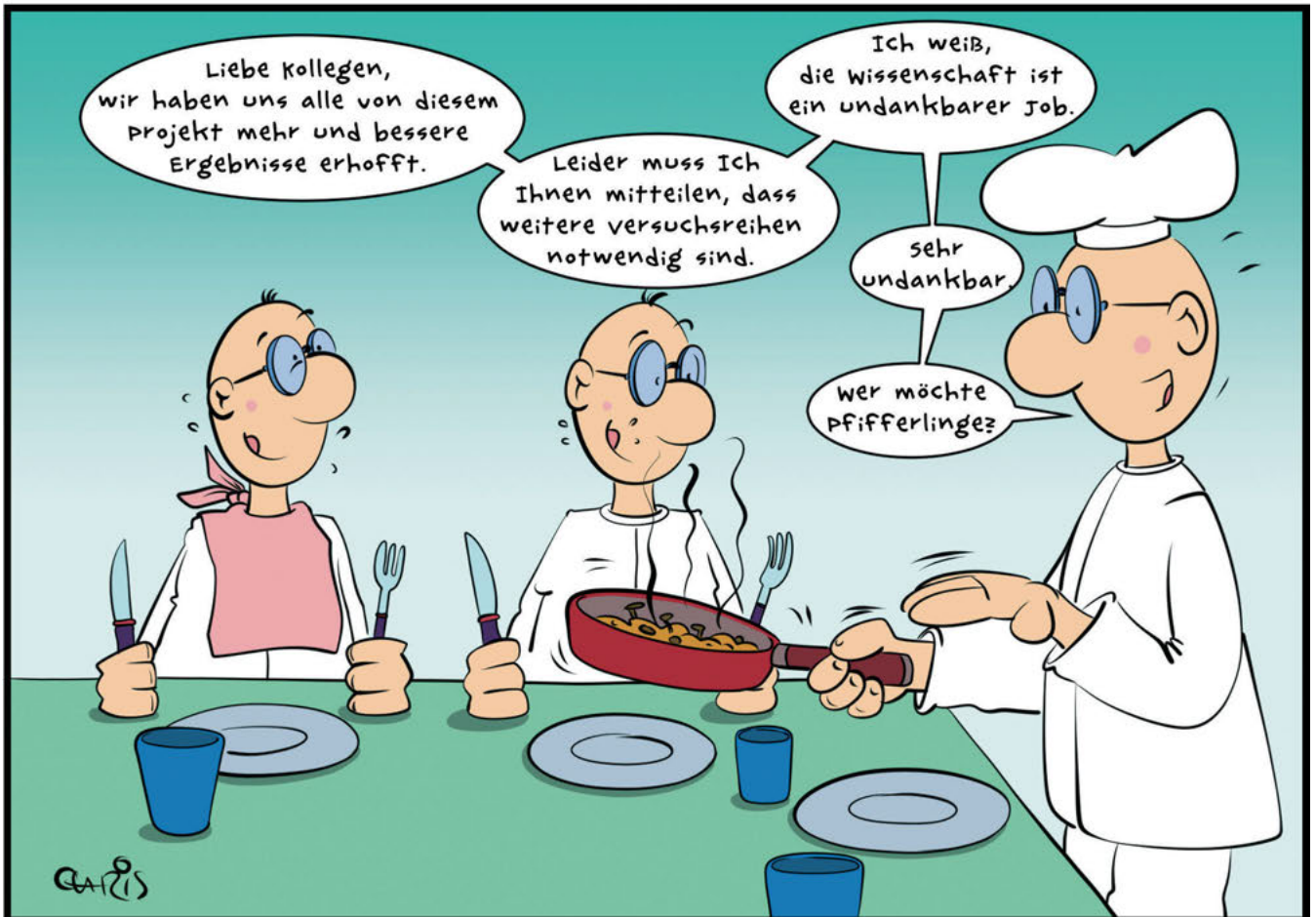


Marie-Luise Reif

✉ [Marie-Luise.Reif@hox.de](mailto:Marie-Luise.Reif@hox.de)

☎ +49 698700664 20

**Hox LIFE SCIENCE**  
GmbH  
[www.hox.de](http://www.hox.de)



CHRIS

Neu in der Molekularbiologie?

# Fordern Sie jetzt Ihr NEB Starter-Paket an!

**Doktoranden, Master-Studenten  
und alle anderen Einsteiger  
aufgepasst:**

New England Biolabs unterstützt Sie  
beim Start in die spannende Welt der  
Molekularbiologie.

Bestellen Sie Ihr persönliches und  
kostenfreies NEB Starter-Paket mit  
nützlichen Laborutensilien, Testmustern  
und Tipps & Tricks zu allen  
wichtigen molekularbiologischen  
Anwendungen.



Starten Sie gleich von Beginn an  
richtig durch! Bestellen Sie Ihr NEB  
Starter-Paket gratis unter:

[www.neb-online.de/  
starterpaket](http://www.neb-online.de/starterpaket)

Das kostenfreie  
NEB Starter-Paket enthält\*:

