

LABOR JOURNAL

Service-Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 5-2018

Hirnforschung

Special:
Bioaktive
Materialien

Neurologie des Schönen

PROTEIN-TANZ

Keine Struktur,
große Anziehung

NAGOYA-PROTOKOLL

Bremse für
die Bioforschung?

SCHARFE BILDER

Mikroskopieren
mit dem Smartphone

Alles aus einer Hand! Promega – Ihr Partner für zellbasierte Assays und Detektionsgeräte

Reporter und zellbasierte Assays

Detektion

Analyse und Support

Seit 40 Jahren ist Promega einer der führenden Hersteller von Reportergeräten-, biochemischen und zellbasierten Assays. Die GloMax® Systeme ermöglichen passend dazu die Detektion von Lumineszenz, Fluoreszenz, UV-VIS Absorption, BRET, FRET und gefilterter Lumineszenz mit sehr hoher Empfindlichkeit und einem großen dynamischen Bereich im 6 – 384 Well-Format. Alle Geräte verfügen über einen Tablet-PC mit vorprogrammierten Assay-Protokollen und einer Datenanalyse-Software. Die einfache Integration in den Arbeitsablauf machen die GloMax®-Systeme zu einem zuverlässigen Partner für Ihre Forschung.

Ein Detektionsgerät für zahlreiche Anwendungen:

- Reportergerätenassays
- Zellviabilitäts-, Zytotoxizitäts- und Apoptose-Assays
- Protein:Protein Interaktion
- Assays zum Nachweis von oxidativem Stress und Zellmetabolismus
- Kinetikmessungen
- Multiplexing
- ELISA



Weitere Informationen unter: www.promega.com/glomax-comparison



In der Redaktion...

...wird nicht nur viel geschrieben, sondern auch viel gelesen. Also, eigentlich wird sogar viel mehr gelesen als letztlich geschrieben. Denn immer noch beziehen wir unsere Informationen nahezu vollständig aus dem geschriebenen Wort, wenn auch in digitaler Form. Früher stapelten sich hier Zeitschriften und Bücher. Heute hört man nur noch selten das Rascheln des Seitenumblätterns. Dafür herrscht in den Redaktionsräumen ein allgemeines und immerwährendes Geklicke von Mäusen und Tasten. Die Information steckt da drinnen, irgendwo im Internet, man muss sie da nur rausklicken. Klick, klick, klick...

Aber immer noch finden einige Zeitschriften aus echtem Papier den Weg in unsere Redaktion. Sie landen dort oft ungelesen auf wachsenden Stapeln, gemeinsam mit anderen Zeitschriften. So entstehen, oft an Schreibtischrändern, Türme von Publikationen. Quasi Mahnmale verweigerter Rezeption.

Hin und wieder greift allerdings ein Redakteur zu und schaut mal rein. Neulich so geschehen mit dem *Skeptiker – Zeitschrift für Wissenschaft und kritisches Denken*, herausgegeben von der GWUP. Das klingt zwar wie ein Gas-Blow-out in einem schlammigen Gewässer, ist aber in Wirklichkeit die Abkürzung für die Gesellschaft zur wissenschaftlichen Untersuchung von Parawissenschaften. Was das ist? Aberglaube, Okkultismus, Esoterik und Pseudowissenschaften. Also alles Dinge, die am guten und hehren Wissenschaftler gewöhnlich vorbeigehen, und zwar tellerbreit.

Das aber könnte sich langfristig als Fehler erweisen. Denn die GWUP kämpft ziemlich allein auf weiter Flur gegen eine stetig anwachsende Welle. Diese türmt sich auf, gespeist aus einer Suppe von Ignoranz, Aberglauben und – mitunter völkischen – Verschwörungstheorien. Sie schwappt hinein in unseren Alltag und in unsere demokratischen Prozesse.

Der *Skeptiker* stellt den okkulten Phänomenen Fall für Fall die wissenschaftliche Erklärung gegenüber. Eine Sisypusarbeit ist das. Gut daran: Die Themen gehen ihnen nie aus.

Wir blättern den neusten *Skeptiker* durch – und schon bekommen wir einen Einblick in das Paralleluniversum, in dem tatsächlich immer mehr Menschen leben. Wir erschauern!

Gleich die Titelstory: **Die Flachwelttheorie**. Es gibt sie wirklich: die *Flat Earth Society*, gegründet 1956. Die Erde ist flach, ihre Ränder werden von der NASA bewacht. Deswegen gibt's vom Rand keine Fotos. Die Organisation erlitt durch die Raumfahrt zwar einen Rückschlag, erholte sich aber, indem sie die Mondlandung als Verschwörung der US-Regierung bezeichnete. Damit gewann sie so-



Foto: Fotolia / psychoshadow

gar neue Sympathisanten. Nämlich die, die hinter allem Ungewohnten und Neuen stets eine Verschwörung sehen.

Nächstes Thema ist **Homöopathie**. Die Frage: Beraten deutsche Apotheken ihre Kunden evidenzbasiert? Die Autoren haben sich tatsächlich in hundert (!) Apotheken als Kunden hinsichtlich homöopathischer Medikamente beraten lassen. 19-mal wurde behauptet, dass die Wirkung dieser Präparate durch klinische Studien nachgewiesen sei.

Dazu passt: **Grandewasser**. Indirekter Kontakt mit „Informationswasser“ belebe das Leitungswasser und ermögliche Hallenbädern sogar, weniger Chlor einzusetzen. Dafür wurden tatsächlich schon Steuergelder ausgegeben.

Unser Lieblingsforensiker und ehemaliger *Laborjournal*-Autor Mark Benecke untersucht das **Wunderöl** eines Heiligen. Ergebnis: reines Maisöl.

Es folgt **Elektro-Akupunktur** nach Voll. Kurz und trocken: Pseudowissenschaft ohne jede wissenschaftliche Grundlage. Trotzdem war es eine Doktorwürde der Universität Marburg wert.

Dann ein Ratgeber: Wie verhalten wir uns in Diskussionen mit **Faktenleugnern** und **Verschwörungstheoretikern**? Mit **Impfgegnern**, oder mit Leuten wie **Trump**, die die Erderwärmung für eine Erfindung der Chinesen halten, um der Wirtschaft der USA zu schaden? Wie verhalten wir uns Menschen gegenüber, die allen Ernstes behaupten, es gebe Kondensstreifen von Düsenflugzeugen, in denen sich Chemikalien zur Beeinflussung von Menschen am Erdboden befänden. **Chemtrails** nennen sie das.

Die Anzahl der Menschen, die mit Naturwissenschaft nichts mehr zu tun haben wollen, wächst. Allein die Facebook-Gruppe „Impfen...NEIN danke!!!!“ hat 5.000 Mitglieder. Zum Vergleich: Die Auflage des *Skeptiker* ist 3.000. Wir fragen uns: Wie kommt die Wissenschaft wieder hin zu den Menschen, die sich in ihre Blasen zurückgezogen haben? Wie kann man verhindern, dass Pseudowissenschaft Einzug in die Universitäten hält? Und: Kann bitte wieder Vernunft herrschen?

Zur Entspannung lesen Sie doch *Laborjournal*. Auch dieses Heft ist wieder gefüllt mit Fakten, blanchiert durch Meinungen und garniert mit Spaß. Nahrung für Geist und Seele. So war es jedenfalls geplant.

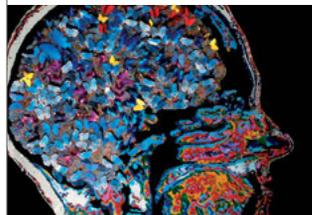


NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Haariger Smiley“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: *Inkubiert / „Herz aus Stein“-Preisverleihung*
- 10 Frisch gepreist: Heinz Maier-Leibniz-Preis / *Bayer Early Excellence in Science Award / Otto-Schmeil-Preis und Walter Schulz Preis*
- 12 Frisch gefördert: Förderung für etablierte Forscher vom Europäischen Forschungsrat

HINTERGRUND



- 14 Neuroästhetik: Wie das Gehirn auf Schön und Hässlich reagiert
- 18 **Im Gespräch:** Jörg Overmann, Direktor der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, über die Probleme der Bioforschung mit dem Nagoya-Protokoll

SERIEN



- 22 Tagebuch einer Jungforscherin (17): Verstehen Sie mein Projekt?
- 23 Erlebnisse einer TA (117): Was bin ich?
- 24 Wissenschaftsnarr (11): Kann denn (Nicht-) Reproduktion Schande sein?
- 64 Lab Cooking (2): Spargel braten
- 66 Wo gibt's Geld? (2): *Human Frontier Science Program* (HFSP)

JOURNAL-CLUB



- 26 Journal Club kompakt
- 27 Stichwort des Monats: *DNA-Loop-Extrusion-Modell*
- 28 **Tanz in Zürich:** *Wie sich strukturlose Proteine anziehen*
- 30 Polyploid in Wien: Wenn Pflanzen (zu) viele Chromosomen haben
- 32 Schöne Biologie: Komplexe Trends



Das Nagoya-Protokoll regelt die Nutzung von biologischen Ressourcen auf globaler Ebene – und bereitet der biologischen Grundlagenforschung damit erhebliche Probleme. Jörg Overmann erklärt im Interview, welche katastrophalen Ausmaße das annehmen könnte. Seite 18



Viele Wissenschaftler scheinen es lange übersehen zu haben: Proteine tanzen. Denn es gibt Eiweiße ohne Sekundärstruktur – und somit auch ohne Interaktionsfläche. Damit sie dennoch kommunizieren können, wagen Proteine auch mal ein Tänzchen, wie Biochemiker aus Zürich herausgefunden haben. Seite 28

” Unser Titelthema: Neurologie des Schönen

Wenn wir etwas Schönes oder Hässliches sehen, aktiviert das ganz bestimmte Areale in unserem Gehirn. Dabei spielen unterschiedliche Faktoren eine große Rolle, zum Beispiel: Was schauen wir gerade an? Ein Gesicht? Eine Landschaft? Oder ein Gemälde? Die Neuroästhetik möchte die Hintergründe der „Neurologie des Schönen“ genauer erfassen – und könnte dabei auch eine Brücke zur Evolutionsbiologie schlagen.
Ab Seite 14

STATISTIK



- 34 Publikationsanalyse: Neurowissenschaften, klinischer Teil

SONSTIGES

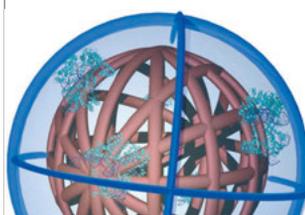
- 23 Impressum
- 33 Preisrätsel: Der Millivolt-Universalist
- 82 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SPECIAL



- 38 Hydrogele als Allzweck-Waffe in der Zellkultur und Klinik
- 42 Vom Polymer-Bläschen zur künstlichen Zelle
- 44 Bakterienbeladene Tinte für den 3D-Druck
- 45 Enzypflaster desinfiziert Wunden

WIRTSCHAFT



- 46 Firmenporträt: MicroMol (Karlsruhe)
- 48 Firmenporträt: AmpTec (Hamburg)
- 50 Produktübersicht: Enzyme, Kits & Reagenzien fürs Genom-Editing
- 58 Neue Produkte

METHODEN



- 60 Tipps & Tricks: Interview mit dem Smartphone-Mikroskop-Konstrukteur Benedict Diederich
- 62 Neulich an der Bench (180): In-meso-Kristallisation von Proteinen

SERVICE

- 71 Kongresse
- 74 Fortbildungen
- 75 Vorträge
- 80 Stellenmarkt



Ein Smartphone-Mikroskop unter hundert Euro – das hat sich ein Doktorand in Jena ausgedacht. Gestochen scharfe Bilder gepaart mit hohem Kontrast. Was Sie für's Mikroskopieren mit dem Handy brauchen und was das neue Tool noch so kann, gibt's auf Seite 60.

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Haariger Smiley



Was heute massenhaft auf Handy-Displays erscheint, sehen manche Pathologen schon seit Langem wieder und wieder: Smileys! So wie hier die Dermatopathologin Jill Magee aus Palo Alto in Kalifornien beim Schnitt durch einen Haarfollikel.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Besuchen Sie uns auf der
ACHEMA 2018
Halle 4.1, Stand B35



Mein Labor. Meine Zentrifuge.

Die neue Zentrifuge 5425

Suchen Sie einen stillen Kollegen, der Sie bei der DNA-Extraktion und Zellernte unterstützt?

Die neue Zentrifuge 5425 ist die leiseste ungekühlte Mikrozentrifuge auf dem Markt.

- > Besonders leise für eine entspannte Arbeitsatmosphäre
- > Extrem vielseitig durch große Rotorauswahl für Gefäße von 0,1 bis 5,0 mL
- > Einfache und sichere Handhabung durch aerosoldichte Eppendorf QuickLock®-Rotoren



www.eppendorf.com/my-lab-my-centrifuge

Eppendorf®, the Eppendorf Brand Design and Eppendorf QuickLock® are registered trademarks of Eppendorf AG, Germany. All rights reserved, including graphics and images. Copyright © 2018 by Eppendorf AG.



Inkubiert

„Daten, Daten, immer nur Daten...“ Es ist noch gar nicht lange her, dass der Chief Editor einer angesehenen Zeitschrift mit diesen Worten den folgenden inneren Monolog startete:

„Irgendwie sind Daten heute das Einzige, was zählt in der Wissenschaft. Viel mehr als die reinen Daten darf man ja gar nicht mehr publizieren. Klar, Kommentare und Schlussfolgerungen dürfen auch noch sein – aber um Himmels willen nur ganz nahe an den Daten. Sowas im Paper dann mit »Discussion« zu überschreiben, grenzt doch geradezu an Etikettenschwindel.“

Wäre es denn tatsächlich so schlimm, ein wenig mehr zuzulassen? Wo ist das Problem, wenn man mit den Daten ein wenig mehr herumjonglieren würde, als immer nur verschämt gerade das hinein zu interpretieren, was sie sowieso für alle klar ersichtlich hergeben? Sollte man sie nicht vielmehr als Sprungbrett zu plausibler Spekulation nutzen, um damit am Ende neue Ideen, frische Hypothesen und potenzielle Zusammenhänge zur Diskussion zu stellen?

Ja mehr noch: Gehört gesunde Spekulation nicht untrennbar zur Fähigkeit, den eigenen Daten den richtigen Platz im »großen Ganzen« zuzuordnen? Oder gar überhaupt aus einigen Mosaiksteinchen ein »Big Picture« zu visionieren? Steht sie nicht unweigerlich am Anfang der Entwicklung von Theoriegerüsten, die jeder noch so großen Datenflut erst ihren echten Wert geben?

Aber nein, wer sowas heute auch nur ansatzweise versucht, bekommt sein Paper garantiert als »zu spekulativ« abgelehnt...“

Kurz darauf handelte der Chief Editor: Er lud alle Autoren ein, den »Discussions« ihrer Manuskripte eigens einen Abschnitt zuzufügen, in dem sie explizit über Tragweite und übergeordnete Bedeutung ihrer Daten spekulieren sollten.

Zwei Jahre später jedoch war das Experiment gescheitert, niemand hatte das Angebot angenommen.

Das frustrierende Urteil des Chief Editors: „Die starre Datenfixierung, wie sie nunmehr seit Jahrzehnten in der Wissenschaft gepredigt wird, hat die Fähigkeit zur gesunden Spekulation offenbar schlichtweg verkümmern lassen.“

Ralf Neumann

Fokussiert

Tierversuchs-Kontroverse

Falsches „Herz aus Stein“

„So viele Preise gibt es inzwischen in der Wissenschaft, dass am Ende kaum einer befürchten muss, ungepreist aus seinem Forscherleben zu scheiden.“ So schrieb vor Jahren einmal ein kritischer Geist in unserem Blatt.

Allerdings sind darunter durchaus welche, die partout kein Forscher haben will. Etwa das „Herz aus Stein“, das der Verein „Ärzte gegen Tierversuche e.V.“ jetzt erstmals „für den schlimmsten Tierversuch des Jahres“ vergab. Via Internet ließen die Aktivisten unter fünf Kandidaten abstimmen – der zweifelhafteste „Sieger“ war am Ende die Gruppe um Gary Lewin vom Berliner Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin. 1.704 von insgesamt 3.529 Teilnehmern hatten „für“ deren Experimente gestimmt, in denen sie Nacktmulle gezielt lange anhaltendem Sauerstoffmangel aussetzten.



Der Preis, den keiner haben will...

Foto: Ärzte gegen Tierversuche e. V.

Lewin und Co. hatten dabei entdeckt, dass die Nacktmulle nahezu zwanzig Sauerstofflose Minuten völlig schadlos überstehen können, da sie durch Umschalten auf Fruktose statt Glukose die Glykolyse in sämtlichen Geweben auf Anaerob-Betrieb umstellen. Ein grundlegend neuer Mechanismus, der noch nicht beschrieben war – und den man nicht in Computermodellen oder Zellkulturen verstehen kann, sondern ausschließlich in Tierversuchen. Zudem eine Erkenntnis, die durchaus konkrete Fantasien in Richtung medizinischer Anwendung weckt. Bei Herzinfarkt und Schlaganfall entstehen die verheerenden Schäden schließlich insbesondere durch akuten Sauerstoffmangel der betroffenen Zellen.

Dass „Ärzte gegen Tierversuche e.V.“ damit einem „falsch positiven“ Ergebnis aufgesessen ist, dürfte klar sein. Zumal Lewin selbst auf der Wissenschaftsplattform Pro-Test Deutschland e.V. zu den Versuchen erklärt:

„Wir halten uns bei der Planung von Tierversuchen an die Vorgaben des zuständigen Landesamts und setzen konsequent die drei Grundsätze „Reduce, Replace und Refine“ bei unseren Tierversuchen um. Zuerst berechnen wir, wie viele Tiere unbedingt nötig sind, um statistisch belastbare Daten zu gewinnen, und beschränken die Tierzahl so auf das absolut notwendige Maß. [...] Dass die Tiere ausreichend Futter und Wasser sowie eine artgerechte Umgebung, zum Beispiel Nistmaterial, Versteckmöglichkeiten et cetera erhalten, ist für uns selbstverständlich. Bei der Beantragung der Versuche loten wir mit unseren Tierschutzbeauftragten und den Tierärzten am Landesamt aus, welche Versuche für die Tiere tragbar sind und wie die Belastung für die Tiere möglichst gering gehalten werden kann.“

Natürlich reagierten das MDC samt der Helmholtz-Gemeinschaft, zu der es gehört, umgehend, um dem verheerenden Eindruck dieser reichlich absurden Preisverleihung entgegenzusteuern. So erklärte etwa Helmholtz-Präsident Otmar Wiestler explizit in einer Pressemeldung des MDC:

„Versuche an Tieren führen wir nur dann durch, wenn es keine Alternativen gibt. Dabei werden wir zudem durch externe staatliche Aufsichtsbehörden strengstens kontrolliert. Dass einzelne Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler öffentlich diskreditiert werden, ist deshalb für uns absolut inakzeptabel.“

Interessanter ist aber, was sich das MDC ausgedacht hatte, als Mitte April etwa ein Dutzend „Ärzte gegen Tierversuche“ vor dem MDC zur „Preisverleihung“ erschienen. Über hundert MDC-Mitarbeiter erwarteten sie vor dem Instituteingang und hielten Schilder hoch, auf denen etwa stand „Lassen Sie uns reden“, „Gesprächsbereit“, „Ansprechbar“ oder „Fragen Sie mich“. Wie beide Seiten berichteten, kam es dabei zwar zu einigen kleineren Diskussionen, aber offenbar leider zu keinem echten Dialog. Schuld daran war natürlich der jeweils andere.

Dennoch war dies von Seiten des MDC sicherlich die bessere Reaktion, als den Aufmarsch der „Ärzte gegen Tierversuche“ einfach zu ignorieren. Auch wenn das sprichwörtliche Kind zu diesem Zeitpunkt bereits tief im Brunnen steckte: Denn die Verkündung des „Herz aus Stein“-Preises hatte in der Medienlandschaft schon längst ein starkes, oftmals undifferenziertes Echo ausgelöst.

Ralf Neumann



DAS GESAMTE SPEKTRUM PERFEKTER TEMPERIERUNG.

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

Preise kompakt

» Die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM e.V.) ehrt den Biophysiker **Peter Hegemann** mit der **Otto-Warburg-Medaille 2018**. Hegemann erforscht an der Humboldt-Universität zu Berlin die Struktur-Funktions-Beziehungen **lichtinduzierter Ionenkanäle**, die seit einiger Zeit die Grundlage für die Methoden der Optogenetik darstellen. Bereits 2002 hatte er mit dem Frankfurter Georg Nagel das erste lichtaktivierte Kanalrhodopsin in der einzelligen Alge *Chlamydomonas* identifiziert. In der Auszeichnung mit inbegriffen ist ein Preisgeld in Höhe von 25.000 Euro, das Hegemann für weitere Forschungsarbeiten verwenden kann.

» „Ich bin ein Genetiker mit Leib und Seele“, erzählt der Pflanzenforscher **Detlef Weigel** in einem Interview mit der Max-Planck-Gesellschaft. Grund für das Gespräch: Weigel erhält den **Barbara McClintock-Preis 2019** für Pflanzen-genetik und Genomforschung. Die Preisjury ehrt den Tübinger Direktor am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie für seine Arbeiten zur **Evolutionsgenomik**. Weigel möchte beispielsweise herausfinden, wie genetische Vielfalt in der Natur entsteht, aufrechterhalten wird und Pflanzen dabei hilft, sich an veränderte Umweltbedingungen anzupassen.

» **Gérard Nisal Bischof** arbeitet seit drei Jahren als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität zu Köln sowie dem Forschungszentrum Jülich und beschäftigt sich unter anderem mit den geschlechterspezifischen Unterschieden bei der **Alzheimer-Krankheit**. Dass etwa Frauen häufiger an Alzheimer erkranken, ist belegt – neben deren höherer Lebenserwartung sind allerdings noch keine genaueren Ursachen bekannt. Bischof möchte das ändern und nimmt dazu die Daten aktueller klinischer Alzheimer-Studien genauer unter die Lupe. Die **Kurt Kaufmann-Stiftung** zeichnet Bischofs Vorhaben nun mit dem gleichnamigen Preis aus und unterstützt den Nachwuchswissenschaftler mit einem Preisgeld von 10.000 Euro.

Juliet Merz

Frisch gepreist

Heinz Maier-Leibnitz-Preis 2018

Enzyme, Genome, Organellen

Fünf Forscherinnen und fünf Forscher setzten sich gegen 140 Konkurrenten durch und erhalten den Heinz Maier-Leibnitz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) samt jeweils 20.000 Euro. Drei der Nachwuchswissenschaftler widmen sich biologischen Fragestellungen:

» **Jennifer Andexer**, Juniorprofessorin am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Freiburg, interessiert sich für Katalyse-Mechanismen von Enzymen – vor allem Chorismatasen und SAM-abhängige Methyltransferasen – sowie deren Nutzung zur chemischen Synthese.

» An der Ludwig-Maximilians-Universität München beschäftigt sich **Lucas Jae** mit dem *Genome Engineering*. Jae konnte auf diese Weise nicht nur den Infektionsprozess des Lassa-Virus entschlüsseln, eine von ihm mitentwickelte Mutagenese-Strategie hilft dabei, essenzielle Gene in humanen Zellen zu erforschen.

» **Eva Nowack** hingegen widmet sich dem besseren Verständnis der Organellenentstehung. Die an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf tätige Entwicklungsbiologin konnte beispielsweise zeigen, dass das Photosynthese-Organell der Amöbe *Paulinella chromatophora* vor etwa 100 Millionen Jahren neu entstanden ist – und damit ein evolutionär junges Organell ist.

Bayer Early Excellence in Science Award

Ribosomen in Regensburg



Christoph Engel
Foto: Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Der internationale *Bayer Early Excellence in Science Award* wird in drei Kategorien vergeben: Biologie, Chemie und Medizin.

Christoph Engel von der Universität Regensburg erhält die Auszeichnung in Biologie für seine Arbeiten, die zum Verständnis der molekularen Grundlagen der Transkription ribosomaler RNA beigetragen haben. Beispielsweise ermittelte er die erste dreidimensionale Struktur der vollständigen RNA-Polymerase I auf atomarer Ebene mittels Röntgenkristallographie.

Engel kann sich wie die beiden anderen Preisträger Keary Engle (USA, Chemie) und Kathryn Hayward (Australien, Medizin) über ein Preisgeld von 10.000 Euro freuen.

Otto-Schmeil-Preis 2018 und Walter Schulz Preis 2018

Stammzellen und Leukämie

Preishäufung in Heidelberg. Der erste im Bunde der dort Gekürten ist **Simon Raffel** vom Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und experimentelle Medizin (HI-STEM). Raffel erhält den Walter Schulz Preis für seine Erkenntnisse zur Leukämie. Er zeigte, dass das Enzym BCTA1, das bestimmte Aminosäuren aus der Nahrung abbaut, die epigenetische DNA-Methylierung in entarteten Leukämienstammzellen fördert und sie damit therapieresistent macht. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert.

Den Otto-Schmeil-Preis mitsamt 15.000 Euro dagegen teilen sich zwei Heidelberger: **Lars Velten** vom *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) und **Simon Haas**, ebenfalls vom HI-STEM. Die Beiden entwickelten eine Methode, mit der man Genaktivität und Eigenschaften von einzelnen Stammzellen separat charakterisieren kann.

Juliet Merz

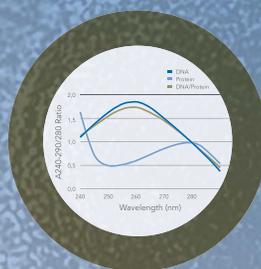
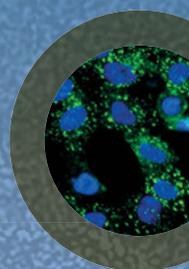
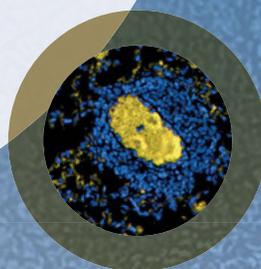
Think Possible

50

CELEBRATING

YEARS

OF PASSION AND
INNOVATION



www.biotek.de/50

 **BioTek**[®]
Innovative Solutions for Life Sciences

Förderung kompakt

» Aus sechs Bewerbungen hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) die folgenden vier ausgewählt, um die entsprechenden Standorte zu **Kompetenzzentren für Hochdurchsatzsequenzierung** aufzurüsten:

» das „West German Genome Center“, eine Kooperation unter Federführung der Universität zu Köln mit den Universitäten Bonn und Düsseldorf;

» das „NGS Competence Center Tübingen“ der Eberhard Karls Universität Tübingen;

» das „DRESDEN-concept Genome Center“ der TU Dresden; sowie

» das „Competence Centre for Genomic Analysis Kiel“ der dortigen Universität.

Sie werden mit Next-Generation-Sequencing-Technologie ausgestattet und erhalten für zunächst drei Jahre eine Förderung über 14 Millionen Euro.

» Neben einer Reihe von Research Grants und Fellowships hat das **Human Frontier Science Program (HFSP)** im April elf **Career Development Awards** vergeben. Diese besondere Förderauszeichnung über knapp 250.000 Euro erhalten die „Kreativsten und Versiertesten“ unter den bestehenden HFSP-Fellows. Das HFSP will den Jungforschern damit ermöglichen, ihre erfolgreichen Life Science-Projekte an der Heimatinstitution oder in einem anderen HFSP-Mitgliedsland unabhängig weiterführen zu können. Drei der Gepreisten werden dies an deutschen Instituten tun:

» **Julien Guizetti** in der Infektiologie der Universitätsklinik Heidelberg mit dem Projekt „Schizogony: understanding atypical cell division mechanisms in malaria parasite“;

» **Edda Schulz** am Berliner Max-Planck-Institut für Genetik mit dem Projekt „Towards a quantitative understanding of the mechanistic coupling of X-inactivation and pluripotency“; und

» **Christoph Wilhelm** am Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Uniklinikums Bonn mit dem Projekt „The metabolic control of innate lymphoid cell (ILC) plasticity“.

Ralf Neumann

Frisch gefördert

Europäischer Forschungsrat (ERC)

Eintritt nur für „Etablierte“

Der Europäische Forschungsrat (ERC) hat die Gewinner seiner **Advanced Grants** aus der Antragsrunde 2017 bekanntgegeben. Zielgruppe dieser Förderlinie sind etablierte Wissenschaftler, maßgeblich für die Begutachtung sind deren Leistungen der letzten zehn Jahre. Aus den *Life Sciences* gingen insgesamt 636 Anträge ein, 83 Projekte fördert der ERC jetzt mit bis zu 3,5 Millionen Euro – 16 davon in Deutschland, 4 in Österreich und 3 in der deutschsprachigen Schweiz. Die Projekte im einzelnen:

» **Gottfried Baier**, Innsbruck: *Host protective engineering of cancer immunity by targeting the intracellular immune checkpoint NR2F6.*

» **Magnus Nordborg**, Wien: *Elucidating the causes and consequences of the global pattern of epigenetic variation in Arabidopsis thaliana.*

» **Zlatko Trajanoski**, Innsbruck: *Enabling precision immuno-oncology in colorectal cancer.*

» **Andreas Villunger**, Innsbruck: *The PIDosome in centrosome and ploidy-surveillance.*

» **Fiona Doetsch**, Basel: *Neural circuit regulation of adult brain stem cells.*

» **Martin Fussenegger**, Zürich: *Electrogenetics – Shaping electrogenetic interfaces for closed-loop voltage-controlled gene expression.*

» **Raffaella Santoro**, Zürich: *Analysis of the nucleolus in genome organization and function.*

» **Ralf Adams**, Münster: *Promoting osteogenesis through vascular endothelial cells.*

» **Detlev Arendt**, EMBL Heidelberg: *Cellular innovation driving nervous system evolution.*

» **Hellmut Augustin**, Heidelberg: *Mechanisms of vascular maturation and quiescence during development, homeostasis and aging.*

» **Marlene Bartos**, Freiburg: *Role of GABAergic interneurons in the formation of new memory traces in the dentate gyrus of behaving mice.*

» **Eileen Furlong**, EMBL Heidelberg: *Deciphering cis-regulatory principles of transcriptional regulation: Combining large-scale genetics and genomics to dissect functional principles of genome regulation during embryonic development.*

» **Norbert Hübner**, Berlin: *Novel coding factors in heart disease.*

» **Reinhard Jahn**, Göttingen: *Mechanisms of neurotransmitter uptake and storage by synaptic vesicles.*

» **Ute Krämer**, Bochum: *Local edaphic adaptation in plants through leveraging an extremophile model.*

» **Gary Lewin**, Berlin: *Tethers for sensory mechanotransduction from molecules to perception.*

» **Alessandra Moretti**, München: *Deep biomodeling of human cardiogenesis.*

» **Christoph Niers**, Mainz: *Mechanisms of epigenetic gene regulation by R-loops.*

» **Manolis Pasparakis**, Köln: *Necroptosis in immunity, inflammation and autoimmunity induced by nucleic acid sensors.*

» **Marina Rodnina**, Göttingen: *Ribosome processivity and cotranslational protein folding.*

» **Ugur Sahin**, Mainz: *Stepping up mRNA mutanome immunotherapy.*

» **Brenda Schulman**, Martinsried: *How does the ubiquitin-like protein NEDD8 activate ubiquitin ligase machineries?*

» **Robert Tampé**, Frankfurt: *How MHC-I editing complexes shape the hierarchical immune response.*



Glückliche „Etablierte“:
Marina Rodnina. Foto: MPG



SPEZIELL FÜR IHRE ANSPRÜCHE OPTIMIERT

Stericup® Quick Release Filtrationssysteme

Bequemes Arbeiten. Zuverlässige Filtration.

Stericup® Quick Release Filtrationssysteme optimieren Ihre Arbeitsprozesse durch ergonomische Designverbesserungen und schützen Ihre Ergebnisse dank der bewährten Leistung von Millipore-Membranen.

- ❶ Schnelle Abtrennung des Filtertrichters durch Vierteldrehung
- ❷ Mattierte Schreibfläche
- ❸ Hellere Farbe verbessert die Lesbarkeit
- ❹ Einrastender Sicherheitsdeckel

Entdecken Sie die neuen Merkmale

www.sigmaaldrich.com/stericupquickrelease





Schönheit liegt im Hirn des Betrachters

Die Neuroästhetik beschäftigt sich mit der Frage, warum wir etwas als schön oder hässlich empfinden und ob es dafür einen neurologischen Zusammenhang gibt. Denn wenn wir etwas ästhetisch Ansprechendes wahrnehmen, werden spezifische Areale in unserem Gehirn aktiviert – ohne dass es uns unbewusst wird.

Seit langem lieben Menschen die schönen Künste. Schon als einige unserer Vorfahren vor über 40.000 Jahren abends in ihrer Höhle auf der Schwäbischen Alb hockten, betätigten sie sich als Kunsthandwerker und schnitzten die „Venus vom Hohle Fels“, das derzeit älteste bekannte Kunstwerk. Bis heute malen, komponieren, dichten, tanzen und bauen Menschen, was das Zeug hält. Und das wird auch gewürdigt: Gut sieben Millionen Menschen besuchen beispielsweise jedes Jahr den Louvre. Manche Besucher werden den „Wow-Effekt“ bei der Mona Lisa oder der Venus von Milo haben, andere werden angesichts eines Rubens-

Bildes oder einer der zahllosen griechischen Skulpturen ins Staunen versetzt. Warum aber lieben wir bestimmte Kunstwerke und andere nicht? Was empfinden wir als schön? Und warum ist das so?

„Schönheit liegt im Auge des Betrachters“, sagt man oft, wenn es darum geht zu erklären, warum man Etwas oder Jemanden schön findet. Philosophen diskutieren darüber schon seit Aristoteles' Zeiten. Psychologische Betrachtungen zur Ästhetik hingegen reichen zurück bis ins 19. Jahrhundert, als sich Gustav Theodor Fechner damit zu beschäftigen begann. Er stellte eine Reihe von Prinzi-

pien auf, zum Beispiel dass ein Stimulus bestimmte Eigenschaften haben muss, um beim Betrachter das Gefühl „ästhetisch“ hervorzurufen. Dabei spielen Assoziationen und Kontext eine wichtige Rolle.

Mit modernen Methoden der Neurologie mischen sich nun auch Neurowissenschaftler in die Debatte ein. Sie wollen herausfinden, ob es eine biologische Basis, ein neurologisches Korrelat für ästhetisches Empfinden gibt. Für ihre Untersuchungen verwenden sie in erster Linie funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), Elektro- und Magnetenzephalografie (EEG und MEG). Damit lässt sich darstel-

len, welche Hirnareale bei Probanden besonders aktiv sind, wenn sie ästhetische Erlebnisse haben. Als Stimuli setzen sie dabei schöne Gemälde, Fotos, Bauwerke, Landschaften und selbstverständlich auch Gesichter ein. Solche Analysen werden oft als Neuroästhetik klassifiziert. Den Begriff prägte der Neurowissenschaftler Semir Zeki vom *University College of London* vor fast zwanzig Jahren. Die Neuroästhetik zählt zu den kognitiven Neurowissenschaften.

Einsamer Zweig

Noch beschäftigen sich nicht wirklich viele Wissenschaftler mit der Thematik, aber das Interesse wird größer, was die Zahl der Veröffentlichungen bestätigt: Die Kurve steigt seit 2010 steil an. Die Ergebnisse sind jedoch nicht immer widerspruchsfrei, aber das mag an den sehr unterschiedlichen Fragestellungen und Designs der Experimente liegen. Eines scheint jedoch gesichert: Die Schönheit liegt nicht im Auge, sondern im Gehirn des Betrachters – und damit ist nicht nur die primäre Sehrinde gemeint.

Am intensivsten wurde untersucht, wie Menschen auf Gesichter reagieren, besonders auf schöne. Generell aktiviert der Anblick eines schönen Gesichts zwei neuronale Systeme oder Regionen. Einmal sind das die *Fusiform Face Area* (FFA) und zwei benachbarte Hirnregionen, die für die Gesichtserkennung nötig sind. Störungen im FFA führen zur Prosoagnosia, der Gesichtserkennungsschwäche. Diese neuronale Reaktion erfolgt selbst dann, wenn der Proband beim Anschauen der Gesichter gar nicht auf die Ästhetik achtet, sondern sich auf andere Fragestellungen konzentriert, zum Beispiel ob zwei gezeigte Gesichter

identisch sind oder nicht. Solche Ergebnisse würden nahelegen, dass das Hirn auf Schönheit automatisch antwortet, indem es Vision und Belohnung vernetzt, sagte der Hirnforscher Anjan Chatterjee von der *University of Pennsylvania* im Rahmen der *Fechner-Lecture*, die er letztes Jahr am Max-Planck-Institut für empirische Ästhetik in Frankfurt hielt.

Darüber hinaus aktivieren schöne Gesichter Teile des medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC). Die Aktivität im mOFC wird stärker, wenn die Gesichter zusätzlich lächeln. Auf hässliche Gesichter reagiert diese Hirnregion ebenfalls. Der direkte Vergleich zeigte allerdings, dass schöne Gesichter den mOFC am dauerhaftesten, nämlich 150 bis 175 Millisekunden, aktivieren können. Der mOFC ist Teil des präfrontalen Kortex, liegt somit hinter der Stirn und zwar knapp über den Augen. Sein medialer Teil ist unter anderem eng mit dem Hippocampus verbunden. Diese Gehirnregion gehört zum emotionalen Belohnungssystem, sie ist für die Emotions- und Impulskontrolle zuständig und steuert unser emotionales Verhalten unter Berücksichtigung von vorhandenem Wissen.

Gesichter und Landschaften

Der mOFC reagiert übrigens nicht nur auf schöne Gesichter, sondern auch auf als ästhetisch empfundene Musik, Gemälde und mathematische Formeln – wobei man erwähnen sollte, dass die Probanden bei dem Formel-Experiment allesamt Mathematiker waren. Anscheinend wird dort das ästhetische Erlebnis an sich, unabhängig vom Stimulus, verarbeitet.

„Interessant ist, dass Menschen die Schönheit oder Hässlichkeit von Gesichtern und Landschaften viel einheitlicher bewerten als

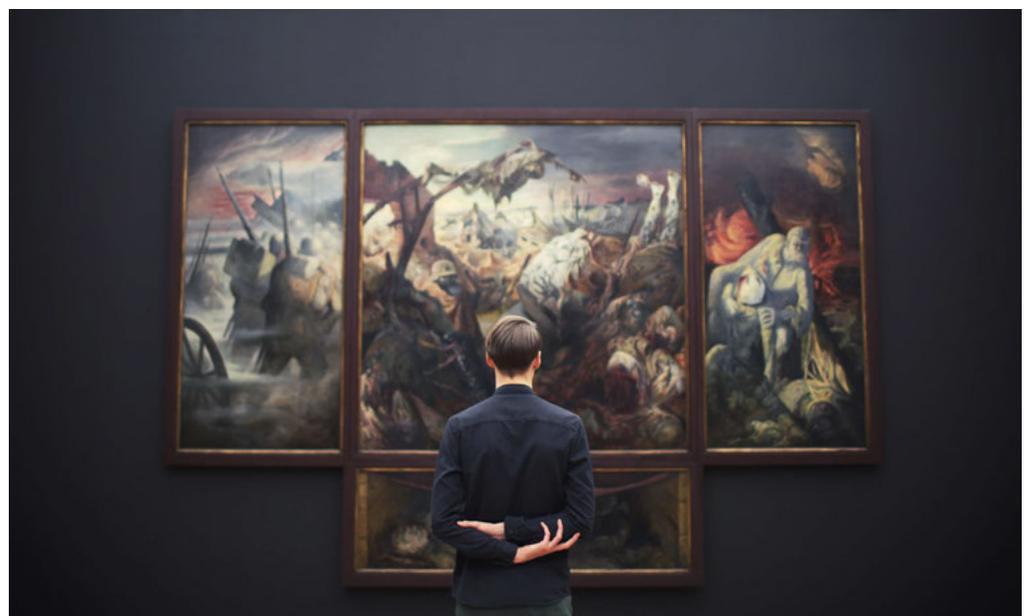
Kunstwerke und Architektur“, erklärt Ed Vessel, Neurowissenschaftler am MPI für empirische Ästhetik. Erklären kann er das nicht, aber er hat eine Hypothese: Seiner Ansicht nach hat es damit zu tun, dass es für Menschen schon immer wichtig war, zu beurteilen, wer ein geeigneter Lebenspartner sein könnte und welche Umgebung möglichst wenig lebensfeindlich ist. Schöne Gesichter sowie gut entwickelte Körper gelten als Zeichen für Fitness und sind deshalb interessante Informationen bei der Partnerwahl. Ob ein Bild schön ist oder nicht, erscheint da ziemlich nebensächlich. „Anders als für andere Menschen interessieren wir uns für Gemälde oder Gebäude erst mit zunehmendem Alter. Vielleicht spielt daher bei der Bewertung dieser Objekte die Erfahrung und die Interpretation eine wichtige Rolle. Aber das ist nur eine Hypothese.“

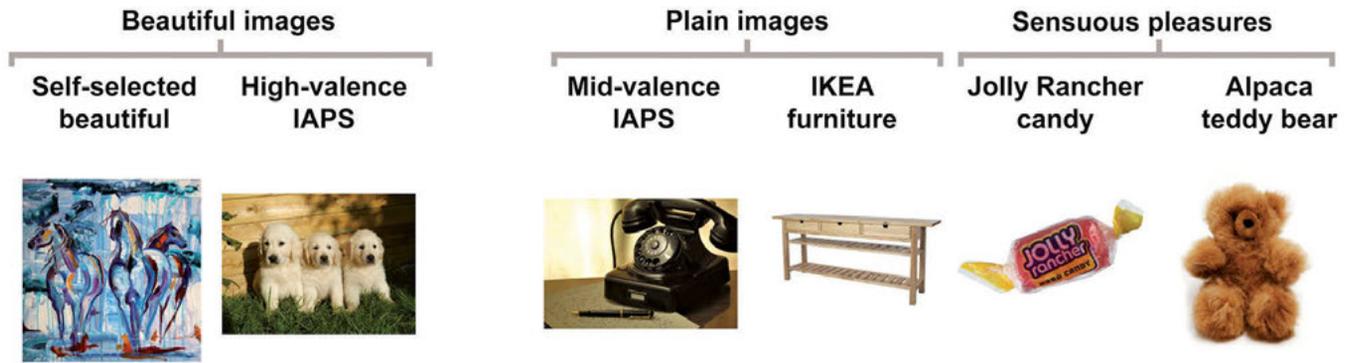
Sensibel für Ästhetik

Für viele neuroästhetische Studien verwendeten Forscher Gemälde als Stimuli. Sie ließen beispielsweise Probanden bewerten, welches von zwei Motiven sie als heller und welches sie als schöner empfanden (*Eur. J. Neurosci.* 37:1413-20). Mit der ersten Frage sollte festgestellt werden, welche Gehirnareale mit schlichter Wahrnehmung beschäftigt sind, mit der zweiten Frage wollte man diejenigen Regionen identifizieren, die auf einen affektiven – den ästhetischen – Reiz reagieren. Das Ergebnis: Erstens war die Gehirnaktivität von der Art des Motivs und zweitens auch von der Art der abgefragten Bewertung (Helligkeit, Ästhetik) abhängig. Diese und ähnlich angelegte Studien lieferten sehr übereinstimmende Resultate. Vessel: „Zwei Hirnsysteme sind sensibel für ästhetische Erlebnisse. Eines antwortet in >>

Ob ein Kunstwerk schön ist oder nicht, da scheiden sich oftmals die Geister. Bei Gesichtern und Landschaften sind wir uns dagegen eher einig.

Foto: Pixabay / StockSnap





Wie erleben Versuchspersonen unterschiedliche Stimuli wie Schönheit und Genuss? (IAPS steht für International Affective Picture System und ist eine Datenbank mit standardisierten Bildern für die Studie von Emotionen und Aufmerksamkeit)

Illustr.: Aenne Brielman et al. /Current Biology

» einer linearen Weise auf jedes Gemälde. Das andere reagiert nur auf besonders ästhetische Erlebnisse. Dazu gehört das DMN.“ Die Abkürzung steht für *Default Mode Network*. Zu diesem Netzwerk gehören verschiedene, miteinander verbundene, aber räumlich voneinander getrennte Gehirnareale. Es ist aktiv, wenn ein Mensch einfach mal an nichts Spezielles denkt, wenn er seinen Gedanken nachhängt, wenn er tagträumt, wenn er die eigenen Emotionen reflektiert. Ist aber eine Aufgabe zu lösen, sinkt seine Aktivität.

Lieber echt als kopiert

Der visuelle Eindruck ist aber nicht allein entscheidend dafür, ob man ein Gemälde als schön bewertet. Auch der Kontext zählt. So empfanden Probanden solche Darstellungen generell als schöner, die in bekannten Museen hingen, als diejenigen, die in weniger bekannten Orten ausgestellt waren. Außerdem

beurteilten sie Originale positiver als Kopien. Auch diese Bewertungen korrelierten mit einer erhöhten Aktivität im medialen orbitofrontalen Kortex.

Auch wenn man nun einige Hirnregionen als relevant für ästhetische Erlebnisse identifizieren konnte, bleiben trotzdem offene Fragen. Vessel: „Wir sollten künftig beispielsweise die ökologische Validität berücksichtigen.“ Sprich: Er möchte herausfinden, ob Probanden angesichts einer ästhetischen Erfahrung in einem Museum genauso reagieren wie in der Versuchsumgebung – nämlich liegend im MRT. Leider hat er noch keine Idee, wie er das praktisch machen kann.

Schönes Bonbon-Lutschen

Weitgehend unklar ist auch, ob das Erleben von Schönheit und der Genuss eines Reizes gleiche oder fundamental unterschiedliche Erfahrungen sind. Eine erste Studie zu diesem

Thema legte Aenne Brielmann von der *New York University* vor (*Current Biol.* 10: p1506–13. e3). Die Probanden hatten selbst ausgewählte Bilder sowie weitere, allgemein als schön eingestufte Gemälde angesehen, sowie je eine Fotografie eines IKEA-Regals und eines Bakelit-Telefons. Außerdem mussten sie einen Teddybär berühren und ein Bonbon lutschen. In einer Testreihe hatten sich die Versuchspersonen voll auf ihre Aufgabe konzentriert, bei einem zweiten Durchgang hatten sie nebenher eine Aufgabe gelöst, waren mit den Gedanken also ziemlich sicher ganz woanders. Die Forscher wollten mit diesem Versuchsaufbau eine These Immanuel Kants überprüfen. Kant hatte behauptet, dass die Erfahrung von Schönheit Nachdenken erfordere und daher sensorische Reize, die man ohne nachzudenken wahrnehme, nicht schön sein könnten. Demzufolge könne „Bonbon lutschen“ zwar ein Genuss, aber kein ästhetisch schönes Erlebnis sein. Was kam heraus? Tatsächlich reduzierte jegliche Ablenkung die Erfahrung von Schönheit, aber auch die von Genuss. Andererseits korrelierten die Probanden einen starken angenehmen Reiz – egal von welchem Stimulus – immer mit der Bewertung „schön“. Damit bestätigen und widerlegen die Forscher Kant gleichermaßen: Richtig ist, dass der als positiv empfundene Reiz, der mit dem Gefühl von Schönheit assoziiert ist, Gedanken benötigt; falsch ist, dass sensorischer Genuss nicht als schön empfunden werden könne.

Schwer fassbar

Was Schönheit ist, lässt sich nicht nur aus neurologischer Sicht untersuchen, sondern auch unter dem künstlerischen Blickwinkel. Davon ist Christoph Redies überzeugt. Der Mediziner unterrichtete an der Universität Jena angehende Ärzte in Anatomie und hatte sich lange mit entwicklungsbiologischen Vorgängen beschäftigt, bevor er vor Jahren komplett umsattelte. Als Sohn eines Kunsthänd-

Infobox: Die „Gurus“ der Neuroästhetik erzählen

Semir Zeki und sein ehemaliger Mitarbeiter Tomohiro Ishizu auf der Science Beauty Konferenz:

Youtube: „The Science of Beauty - Professor Semir Zeki“

Youtube: „The Science of Beauty - Dr Tomohiro Ishizu“

Die Fechner-Lecture von Anjan Chatterjee:

Vimeo: „Anjan Chatterjee – The Good, the Bad and the Ugly of Beauty (Fechner Lecture 01, MPIEA, 24 October 2017)“

Marcos Nadal von der Universität Wien:

Youtube: „Cognitive Neuroscience of Aesthetics“

Vom 30.8. bis 2.9.2018 findet die Konferenz *International Association of Empirical Aesthetics (IAED)* in Toronto statt. Infos dazu und Tipps zum Lesen gibt es auf dem *Neuroaesthetics-Blog*: <https://neuroaesthetics.net/blog/>

lers war er nämlich schon immer an Kunst interessiert.

Ein wesentliches Problem der modernen experimentellen Ästhetik sei, dass der Untersuchungsgegenstand, die ästhetische Erfahrung, unklar sei, schrieb er vor drei Jahren in einem Artikel (*Front. Hum. Neurosci.* 9: 218). Die präzise Bedeutung von „Kunstwerken“, „Ästhetik“ oder „Schönheit“ sei schwer fassbar. Es stimmt natürlich, nicht jedes Bild, egal ob Foto oder Gemälde, ist unbedingt schön, und nicht jedes als hervorragend geltendes Kunstwerk muss als ästhetisch empfunden werden. Man denke mal an Picassos „Guernica“ oder an „Das jüngste Gericht“ von Hieronymus Bosch.

Was also macht ein schönes Bild aus? Ist es die Farbkomposition oder die Harmonie? Ist es das Motiv oder der durch das Motiv transportierte, zur Interpretation anregende Inhalt? Ist es die Kombination von Stil und Zeit, in der es geschaffen wurde? Wird etwas schöner, wenn man es länger anschaut, sich quasi daran gewöhnt?

„Trotz aller Experimente kann man bis heute nicht erklären, was ein schönes Gemälde ausmacht. Ich bin aber überzeugt, dass man Grundlagen identifizieren und definieren kann“, sagt Redies. Anfangs belächelte man sein Interesse an der experimentellen Ästhetik. Aber mit zunehmender Anerkennung dieser Forschungsrichtung durch die neurowissenschaftlichen Studien werde auch seine Arbeit ernst genommen, berichtet er. So untersuchte er, wie Experten und Laien die Ausschnitte festlegen, wenn sie Fotos beschneiden. Und dabei kam Überraschendes heraus: Laien setzen die Aufmerksamkeit erregenden Details eines Bildes eher in dessen Mitte, Experten bevorzugen dafür eine exzentrische Position. Das widerspricht der lange gültigen Erkenntnis, dass der Goldene Schnitt, vereinfacht die Drittel-Regel, von Betrachtern als besonders harmonisch empfunden werde, während totale Symmetrie gar nicht so gut ankomme. Aus dieser Erkenntnis lässt sich natürlich noch kein Konzept für die Schönheit eines Bildes ableiten.

Um dies zu ergünden, arbeitet Redies eng mit seinem Teamkollegen, dem Informatiker Anselm Brachmann zusammen. Gemeinsam analysieren sie Gemälde, ihre Farben, Elemente und Strukturen und entwickeln daraus eine mathematische Beschreibung der Objekte. Die Forscher nehmen an, dass sich der ästhetische Eindruck ändert, wenn man bestimmte Details der Bilder modifizieren würde. Weil man das am gemalten Bild ja schlecht machen kann, hat Redies, der seit seiner Jugend selber malt, den Pinsel mit der Computermaus ge-

tauscht. „Ich habe ein schwarz-weißes Bild am Computer entworfen und versucht, es möglichst schön zu gestalten. Digital kann ich Details verschieben und damit die Balance im Bild verändern. Vielleicht kommen wir so der formalen Basis eines schönen Bildes näher.“ Zu seinen Lieblingsbildern zählen übrigens die abstrakten Gemälde Wassily Kandinskys. Warum das so ist, weiß er aber trotz aller Forschung (noch) nicht.

Karin Hollricher

Overcome Western Blot Frustrations

Gel-free
Blot-free
Hands-free





Faster time to results

Cost effective

Faster quantitation

Accurate

Replicable

Low sample volumes

Simple prep

Simple Westerns™ let you separate and analyze proteins by size from 2-440 kDa either by immunoassay or total protein analysis in just three hours.

Simple Western is the only gel-free, blot-free, hands-free capillary-based immunoassay platform that integrates and automates the entire protein separation and detection process.

So you'll have more time to get down to real science.

www.proteinsimple.com/wes.html







biotechne Global bio-techne.com info@bio-techne.com TEL +1 612 379 2956 North America TEL 800 343 7475
Europe | Middle East | Africa TEL +44 (0)1235 529449 China info.cn@bio-techne.com TEL +86 (21) 52380373
For research use or manufacturing purposes only. Trademarks and registered trademarks are the property of their respective owners.



IM GESPRÄCH:
JÖRG OVERMANN,
BRAUNSCHWEIG

Foto: DSMZ Braunschweig

„Biodiversität folgt nicht dem Völkerrecht“

Seit 2014 regelt das Nagoya-Protokoll die Nutzung biologischer Ressourcen auf globaler Ebene. Der biologischen Grundlagenforschung sind damit erhebliche Probleme entstanden, meint der Mikrobiologe Jörg Overmann im Laborjournal-Gespräch. Und demnächst könnten sie sogar katastrophale Ausmaße annehmen.

Laborjournal: Herr Overmann, Sie sind Geschäftsführender Direktor der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig. Laut deren Homepage können Forscher bei Ihnen 24.000 Mikroorganismen, über 1.400 Pflanzenviren und Antisera, mehr als 800 menschliche und tierische Zelllinien sowie 700 Pflanzenzellkulturen für ihre wissenschaftlichen Projekte bestellen. Kürzlich haben Sie gemeldet, dass Sie als erste Einrichtung überhaupt in das europäische Register von Sammlungen aufgenommen wurden, welche die Anforderungen des Nagoya-Protokolls erfüllen. Damit nehmen Sie Ihren Kunden zwei zentrale Aufgaben ab – nämlich zu prüfen, ob eine biologische Ressource in den Geltungsbereich des Nagoya-Protokolls fällt und ob alle dafür nötigen Dokumente und Genehmigungen vorliegen. Um zu verstehen, was das bedeutet, müssen Sie unseren Lesern erst einmal erklären, was es mit dem Nagoya-Protokoll auf sich hat...

Jörg Overmann » Nun, das Nagoya-Protokoll steht ja am Ende eines jahrzehntelan-

gen Prozesses. Dazu gehört etwa, dass 1993 fast alle Länder der Welt die *Convention on Biological Diversity* (CBD) ratifizierten – Ausnahmen waren die USA und der Vatikan, interessanterweise. Die CBD besagt, dass die biologischen Ressourcen eines Landes gleichsam Eigentum dieses Landes sind. Man war folglich nicht mehr der Auffassung, dass diese ein Gut der Menschheit insgesamt sind. Die Gründe waren vielfältig. Zum einen war den Entwick-

»In Namibia etwa muss ich von drei Behörden verschiedene Genehmigungen einholen.«

lungsländern das sogenannte *Bioprospecting* zunehmend ein Dorn im Auge, bei dem insbesondere internationale Konzerne versuchten – unter anderem auch durch Befragung indigener Völker und Gesellschaften –, neuartige Komponenten in Organismen zu finden, um daraus lukrative Wirkstoffe zu produzieren. Gleichzeitig war man der Meinung,

dass diese Länder von solchen Ressourcen am besten durch eine nachhaltige Nutzung profitierten. Das Interesse der entwickelten Länder war demnach, die Entwicklungsländer im Gegenzug zum Schutz der Biodiversität und der betreffenden Ökosysteme zu motivieren. Es war also eine bilaterale Übereinkunft zwischen diesen beiden Positionen, wenn man so will. Und seitdem gilt: Wenn ich in solch einem Land arbeite, muss ich mich nach der Gesetzgebung dieses Landes hinsichtlich seiner Bioressourcen richten.

Das Nagoya-Protokoll, das seit dem 12. Oktober 2014 in der Europäischen Union gilt und im darauffolgenden Jahr auch in der deutschen Gesetzgebung verankert wurde, definiert nun genauer, wie in solchen bilateralen Fällen der sogenannte Vorteilsausgleich zwischen zwei Nationen funktionieren soll. Und um dies entsprechend zu unterstützen, hat man dazu ein Prozedere eingeführt, das gewisse Anforderungen enthält. Zunächst muss ich das entsprechende Land darüber informieren, was ich zu tun gedenke – egal, ob als Forscher oder als kommerzielles Unternehmen. Darüber muss Übereinkunft erzielt werden, das ent-

sprechende Dokument wird mit *Prior Informed Consent* (PIC) bezeichnet. Weitere Dokumente, die erstellt und mit ganz bestimmten *Termini technici* bezeichnet werden, sind *Mutually Agreed Terms* (MAT) oder auch entsprechende *Material Transfer Agreements* (MTA). PIC und

Holland und ein paar wenige andere tun dies *nicht* – arbeiten wollen, müssen Sie diese ganzen Dokumente mit beträchtlichem Zeit- und teilweise auch Geldaufwand besorgen. Halten Sie diese Regeln in einem fremden Land nicht ein, dann muss Ihr eigenes Land Ihnen gegen-

te man natürlich vor allem an industrielle Exploitation. Doch der nahezu einzige Fall, in dem das Protokoll bislang tatsächlich zur Anwendung kommt, ist die Grundlagenforschung – ein Bereich also, in dem sowieso beide Seiten profitieren. Jetzt aber passiert beispielsweise Folgendes: Vor kurzem wollten wir in einem asiatischen Land mit einem großen Forschungsverbund tätig werden. Die beteiligten Regierungen hatten zugestimmt und es flossen bereits größere Summen, um ein langfristiges Programm aufzubauen. Am Ende stellte das Land aber nicht die benötigten Dokumente aus, die eine konkrete Kooperation zwischen den beteiligten Wissenschaftlern überhaupt erst ermöglicht hätten. Das heißt, wir müssen dieses vielversprechende, auf zehn Jahre angelegte Programm ergebnislos wieder einstellen, weil das entsprechende Land die administrativen Voraussetzungen nicht geschaffen hat. Und dies wiederum geschah, weil es letztlich keinen Willen zur vertrauensvollen Kooperation zeigte. Uns wurde beispielsweise unterstellt, dass wir offensichtlich doch nicht nur Grundlagenforschung betreiben wollten – oder dass wir nur auf eigene Rechnung forschen wollten und die Ergebnisse am Ende alleine publizieren würden. Hier hat also die Art und Weise, wie der Rechtsrahmen des Nagoya-Protokolls konkret „gelebt“ wird, eine sinnvolle Forschungs Kooperation schlichtweg verhindert. Diese wäre – das wissen wir von unseren Partnern dort – indes dringend erforderlich gewesen, um in diesem Land die molekularen Lebenswissenschaften effektiv weiterzuentwickeln.

Jetzt haben Sie – wie gesagt – den Forschern das ganze Nagoya-Prozedere für diejenigen Bioressourcen, die sie bei Ihnen bestellen, schon mal abgenommen. Der gesamte damit verbundene bürokratische Aufwand ist dafür somit schon erledigt. Warum mussten Sie das leisten? Und was mussten Sie konkret dafür tun? Mussten Sie etwa rückwirkend für alle Ihre Ressourcen Genehmigungen und Dokumente überprüfen beziehungsweise überhaupt erst einholen?

Overmann » Zur letzten Frage: Nein. Es gilt ja der Stichtag des Nagoya-Protokolls vom 12. Oktober 2014. Alles, was davor hinterlegt wurde, fällt nicht darunter. Zudem haben wir schon seit 1993 bei jeder Hinterlegung einer Bioressource routinemäßig abgefragt, ob dafür ein entsprechendes PIC und MAT notwendig sei. Das war ja so bereits in der CBD verankert, allerdings hatte es keine rechtlichen Konsequenzen, wenn der Hinterleger etwas falsch oder gar nicht angegeben hatte. Die hat es jetzt natürlich, was das Ganze ungleich schwieriger macht. Wir mussten etwa unse- »



Wenn's dumm läuft, schreibt das Nagoya-Protokoll für jeden einzelnen Stamm gesonderte Genehmigungen vor. Foto: Jan-Peter Kasper/Univ. Jena

MAT regeln dabei nun genau, wer was macht und welche Vorteilsausgleichs-Maßnahmen es dafür geben soll. Für Letzteres existiert ein ganzer Katalog: Ich kann zum Beispiel Training für einheimische Wissenschaftler anbieten; ich kann eine Straße bauen, was bei Forschern natürlich seltener vorkommt; oder ich kann im Rahmen eines Austauschprogramms Möglichkeiten zur Promotion anbieten. Es muss also nicht notwendigerweise ein finanzieller Ausgleich sein. Grundsätzlich aber hat man über das PIC- und MAT-Konstrukt im Nagoya-Protokoll versucht, das ganze Prozedere irgendwie zu konkretisieren und zu standardisieren.

Und funktioniert das in der Praxis?

Overmann » Die Realität sieht natürlich anders aus. In Namibia etwa muss ich von drei bestimmten Ministerien und Behörden verschiedene Genehmigungen und Dokumente einholen. Gehe ich nach Kenia, sind dies ganz andere Behörden. Dazu kommen manchmal Kompetenzstreitigkeiten zwischen einzelnen Ministerien, da deren Verwaltungsarbeit ja auch mit einer finanziellen Unterstützung gekoppelt ist – weswegen jedes Ministerium so etwas gerne übernehmen will. Unter dem Strich heißt das: Wenn Sie mit einer biologischen Ressource aus irgendeinem Land, das den Zugang zu seinen Bioressourcen restriktiv behandelt – und nur Deutschland, England,

über die entsprechenden Strafen verhängen – auch das besagt das Nagoya-Protokoll. Das heißt, Sie werden von Ihrem eigenen Land für etwas zur Rechenschaft gezogen, was Sie in einem anderen Land begangen haben. Hierzulande ist übrigens das Bundesamt für Naturschutz diejenige Behörde, die solche Verstöße verfolgen müsste.

»Wir müssen dieses vielversprechende Programm ergebnislos wieder einstellen.«

In der erwähnten Meldung Ihres Instituts werden Sie mit der Aussage zitiert, dass die Anforderungen des Nagoya-Protokolls die biologische Grundlagenforschung mit Organismen aus anderen Ländern erheblich erschweren würden. Können Sie diese Schwierigkeiten an konkreten Beispielen beschreiben? Welche Arten von Forschungsprojekten haben dadurch etwa ganz besondere Probleme?

Overmann » Der Grundgedanke des Nagoya-Protokolls ist ja, dass möglichst viele Vorteile für die Geberländer biologischer Ressourcen entstehen – auch finanzielle. Dabei dach-



» ren elektronischen Workflow komplett umgestalten, sodass die Nutzer bei einer Hinterlegung durch ein automatisiertes Menü geführt werden und die entsprechenden Dokumente, die sie im Prinzip ja für ihre Forschung zuvor selbst eingeholt haben mussten, möglichst leicht hochladen können. Das war schon ein erheblicher Aufwand.

In der besagten Meldung differenzieren Sie noch weiter und betonen, dass im Gegensatz zu Pflanzen und Tieren das Nagoya-Protokoll für die Forschung mit Bakterien und Pilzen nochmals besondere Probleme macht? Warum, und welche sind das?

Overmann » Das Nagoya-Protokoll fußt ja auf der Annahme, dass eine Bioressource zahlenmäßig begrenzt ist, einzigartig ist und nur in einem Land vorkommt – idealerweise. Bioressourcen werden also so ähnlich wie Gold im Erdreich eingestuft. Das ist aber falsch. Schon für Pflanzen und Tiere passt das nicht, für Mikroorganismen aber noch viel weniger. Diese sind zunächst einmal geographisch viel weiter verbreitet. Ein bestimmtes Bakterium aus einem australischen Küstenhabitat hat praktisch das gleiche Genom wie seine Artgenossen von der nordspanischen Küste. Diese geographische „Auswahlmöglichkeit“ für die Forschung wird letztlich dafür sorgen, dass diejenigen Länder, die im Sinne des Nagoya-Protokolls sehr restriktiv agieren, gerade für die mikrobiologische Forschung zunehmend uninteressant werden und sich nicht weiterentwickeln. Es wird also exakt das Gegenteil von dem erreicht, was man eigentlich beabsichtigt hatte.

Das Zweite ist, dass ein Mikroorganismus erheblich mehr Forschungsaufwand und Mittel erfordert, um richtig beschrieben werden zu können. Ich hatte das mal ausgerechnet und publiziert: Sie brauchen etwa 10.000 Euro – zumeist sind das ja Steuergelder –, um ein mittelmäßig schwer zu isolierendes und zu beschreibendes Bakterium als Stamm in das Reagenzglas zu bekommen und seine Eigenschaften zu ermitteln. Der volkswirtschaftliche Wert eines Mikroorganismus existiert also nicht *per se*, sondern entsteht erst durch die Forschung an ihm. Oder anders gesagt: Mikroorganismen erfordern einen erheblichen Mehraufwand, um eine potenzielle Wertschöpfung überhaupt erst einzuleiten. Und dann haben Sie ja noch lange keinen Wirkstoff oder Ähnliches gefunden, sondern den Organismus gerade erst als solchen erkannt und handhabbar gemacht. Dazu kommt, dass Mikroorganismen in ihrer Populationsdichte riesig sind – das können 10²¹ Zellen sein oder noch mehr. Sie haben hier folglich gerade keine limitierte Ressource.

Demnach fehlen also sämtliche Grundvoraussetzungen, dass es so funktionieren

könnte, wie das Nagoya-Protokoll es vorsieht: dass ich nämlich auf meinem Bioressourcen-Schatz sitze und die Leute in langer Reihe anstehen, damit sie ihn nutzen können. Und das sorgt natürlich für eine fatale Fehleinschätzung im Zusammenhang mit dem Vorteilsausgleichs-Konstrukt des Nagoya-Protokolls. Biodiversität richtet sich einfach nicht nach dessen völkerrechtlichen Vorstellungen. Und das gilt zum Teil auch für Pflanzen und Tiere, wenn auch nicht ganz so dramatisch wie bei Mikroorganismen.

»Bioressourcen werden so ähnlich wie Gold im Erdreich eingestuft. Das ist aber falsch.«

Und wie ist es bei Zellkulturen?

Overmann » Humane Zellen fallen nicht unter das Nagoya-Protokoll. Ebenso greift bei landwirtschaftlichen Organismen eine andere Verordnung. Bleiben noch die Wildtiere – und von denen gibt es kaum immortalisierte Zelllinien. Unser Bereich „Menschliche und Tierische Zellkulturen“ ist daher praktisch nicht betroffen von diesem Verfahren. Der Löwenanteil sind humane Zelllinien; der Rest kommt aus Labortieren wie Maus, Hamster und Co. – und die sind glücklicherweise auch außen vor.

Welche besondere Rolle spielen eigentlich Sammlungen wie die Ihre, oder analog auch zoologische und botanische Sammlungen, in diesem ganzen Zusammenhang?

»Es erfordert enormen Aufwand, damit Wissenschaftler im rechtssicheren Raum arbeiten können.«

Overmann » Rechnen Sie mal hoch, was es kostet, dieses Know-how zur Umsetzung des Nagoya-Protokolls aufzubauen und die Bioressourcen in einer Form bereitzuhalten, damit Wissenschaftler im rechtssicheren Raum arbeiten können. Zusätzlich zu den bereits erwähnten IT-Arbeiten haben wir etwa noch eine Volljuristin eingestellt, die wir aus eigenen Mitteln bezahlen. Das sind Investitionen, die könnte sich eine Universität bestenfalls zentral leisten, hätte es dann aber mit sehr heterogenen Verhältnissen zu tun. Es war daher relativ klar, dass die Universitäten die Einhaltung des rechtlichen Rahmens für die tägliche Arbeit mit diesen Bioressourcen kaum auf längere Sicht für alle ihre Lebenswissenschaft-

ler gewährleisten können. Und dann gibt es ja noch die Seite der Hinterleger, die ohne ein Zertifikat von uns ihre Stämme gar nicht wissenschaftlich gültig beschreiben können. Also mit anderen Worten: Sowohl die Hinterleger als auch diejenigen, die unsere Bioressourcen nutzen, haben ein massives Interesse, dass das rechtssicher abläuft – können das aber selbst kaum leisten.

Also haben Sie das für Ihren Bereich „übernommen“...

Overmann » Der Witz ist, dass wir die ganze Arbeit gar nicht hätten machen *müssen*. Denn nach EU-Verordnung ist die Aufnahme und Abgabe durch eine Sammlung selbst nicht als Nutzung definiert. Und wenn es keine Nutzung ist, fällt es auch nicht unter das Nagoya-Protokoll. Strenggenommen hätten wir also sagen können: Wir nehmen die Ressourcen auf und geben sie weiter aber übernehmen keine Garantie. Aber damit wäre natürlich keinem geholfen. Wenn wir also unsere Aufgabe als öffentlich gefördertes Leibniz-Institut sinnvoll wahrnehmen wollen, dann führt kein Weg daran vorbei, das für unsere Nutzer sauber zu regeln.

Natürlich ist das aber eine besondere Herausforderung, wenn man für diese Aufgaben bislang keine zusätzliche öffentliche Unterstützung bekommt. Der deutsche Gesetzentwurf zur Umsetzung des Nagoya-Protokolls rechnet vor, dass dafür drei Stellen in einem Ministerium und einer Behörde gebraucht würden, dem Bürger aber ansonsten keine weiteren Kosten entstünden. Das kann man, glaube ich, widerlegen. Dennoch haben wir die Arbeit übernommen – und zwar letztlich im Sinne unserer Nutzer, da wir uns verpflichtet fühlen, Ressourcen rechtssicher und im größtmöglichen Umfang zur Verfügung zu stellen. Am Ende führte in dieser Situation also kein Weg daran vorbei – auch wenn dafür ein paar hunderttausend Euro von unserem Haushalt abgehen.

Und jetzt steht ja eventuell bereits die nächste Hürde an: Bis Ende des Jahres soll entschieden werden, ob auch die Nutzung genetischer Ressourcen in rein digitaler Form – also deren bloße Rekrutierung aus Datenbanken – unter das Nagoya-Protokoll fallen soll. Was würde das bedeuten?

Overmann » Das wäre natürlich ein Schritt, der die gesamten Lebenswissenschaften in großem Umfang lahmlegen würde – zumindest in Kooperationen mit Ländern außerhalb Europas und Nordamerikas. Da gibt es keinen Zweifel.

Die negativen Konsequenzen dieses Schrittes wären für die biologische Forschung also nochmals deutlich größer?

Overmann » Exakt. Weil die digitale Nutzung genetischer Ressourcen ja viel größere Kreise der Forschung betrifft – eigentlich die ganzen biomedizinischen Wissenschaften. Es hätte in der Tat katastrophale Auswirkungen, wenn auch dies unter das Nagoya-Protokoll fallen würde. Doch die Folgen sind denjenigen, die momentan die politische Diskussion darüber führen, überhaupt nicht klar. Wir versuchen daher auch auf Ebene der gesamten Leibniz-Gemeinschaft, die politischen Entscheidungsträger möglichst umfassend über die katastrophalen Folgen zu informieren – nicht nur, aber auch für den Gesundheitssektor. Beispielsweise kam erst kürzlich dazu eine Stellungnahme der Allianz der Wissenschaftsorganisationen heraus, die wir initiiert hatten. Ob wir erfolgreich sind, werden wir sehen. Im Moment geht es jedenfalls eher in die andere Richtung, weil die Diskussion gerade von den *Policy Makern* insbesondere aus manchen Drittweltländern dominiert wird. Dennoch hoffe ich natürlich sehr, dass das von unseren politischen Repräsentanten noch rechtzeitig verstanden wird, sodass sich am Ende zumindest die EU inklusive Deutschland dagegen positionieren. Und ich hoffe das nicht nur, sondern engagiere mich auch gerade stark dafür.

Wie müsste man es sich unter diesem Szenario vorstellen, wenn jemand metagenomische Studien macht oder phylogenetische und evolutionäre Stammbäume aus dem Vergleich von DNA-Sequenzen erstellen will. Dafür braucht es doch gerade in der Mikrobiologie die Daten von Tausenden von Organismen...

Overmann » ... Millionen sogar!...

...Millionen, okay. Müsste man dann theoretisch für jeden Organismus, dessen genetische Information man aus der Datenbank in die Analyse mit einbezieht, prüfen, ob er in den Geltungsbereich des Nagoya-Protokolls fällt und entsprechend die Genehmigungen und Dokumente einholen? Ginge das überhaupt?

Overmann » Im Prinzip ja. Nehmen wir an, Sie hätten aus der Datenbank die Sequenz eines Organismus aus Papua-Neuguinea, und die wäre besonders wichtig für Ihren Vergleich. Nehmen wir weiter an, Sie hätten jetzt eine Million solcher Sequenzen aus verschiedenen Ländern. All diese dürften Sie nicht nutzen, bevor Sie nicht für jede einzelne Sequenz in dem jeweiligen Land nachgefragt und dargelegt hätten, für welchen Zweck Sie diese nutzen wollen. Prak-

tisch wäre es also nahezu unmöglich, solche Projekte durchzuführen...

Und das, wo Wissenschaft und Forschung doch gerade global nach „Openness“ streben – Stichwörter „Open Access“, „Open Science“ oder offener und freier Austausch von Informationen, Know-how und Materialien. Wird nicht all das durch die bestehenden und weiter angestrebten Anforderungen des Nagoya-Protokolls vollkommen konterkariert?

»Der Einschluss der digitalen Nutzung genetischer Ressourcen hätte katastrophale Folgen.«

Overmann » Ganz genau. Wenn tatsächlich realisiert wird, dass der Zugang zu Sequenzen in einer Datenbank in jedem Einzelfall von der Zuständigkeit einer Behörde abhängig wird, die in vielen Ländern noch nicht einmal etabliert ist – dann ist das ganz sicher der Fall. Und auch hier wäre die weitere Konsequenz wieder klar: Diejenigen Länder, die hierbei sehr restriktiv agieren – und das ist der Großteil –, würden noch viel nachhaltiger von der Dynamik abgeschnitten, die wir gerade in den molekularen Lebenswissenschaften haben.

Sehen Sie, ich selbst arbeite als Wissenschaftler weltweit. Und ein Ziel ist doch, mit hochmotivierten, oft auch jungen Wissenschaftlern in diesen Ländern zusammenzuarbeiten. Natürlich ist unser eigener Antrieb, etwas Neues zu entdecken, wir haben aber ebenso die Motivation, dort die Wissenschaft voranzubringen. Doch wie das jetzt aufgrund von vollkommen falschen Vorstellungen sowie kurzfristigem Profitdenken und falschem Nationalstolz von staatlicher Seite ernsthaft gefährdet wird, das hat schon fatale Züge. Das muss man einfach so sagen.

»Das Nagoya-Protokoll hat jetzt schon negative Folgen für Open Science und Reproduzierbarkeit.«

Zumal es ja auch durchaus die Medizin betreffen würde, wenn der digitale Zugang zu genetischen Daten ebenfalls unter das Nagoya-Protokoll fallen sollte. Schließlich müssen oft auch für die Wirkstoffforschung große DNA-Datensätze analysiert werden. Oder nehmen wir ein anderes Szenario: Ein neuer Krankheitserreger tritt auf und man muss schnellstmöglich auf globaler Ebe-

ne die Ausbrüche der Krankheit verfolgen. Hier stünde ein um die digitale Nutzung erweitertes Nagoya-Protokoll doch sehr im Weg, oder?

Overmann » Das hat es in der Tat schon mit dem bestehenden Protokoll gegeben – und zwar bei Influenza. Da hielt ein Land die entsprechenden Proben zurück, weil man befürchtete, dass Pharmakonzerne diese nutzen würden, um Geld zu machen. Leider geht es am Ende ja immer um diese Diskussion. Das ist also in der Tat eine grundsätzliche Gefahr, die insbesondere bei Viruserkrankungen droht, da die Erreger ja häufig sehr schnell sequenziert und analysiert werden müssen, um weiterzukommen. Eine Verschärfung der Nutzungsregeln hätte hier also ganz sicher unmittelbare Auswirkungen auf die Krankheitsbekämpfung.

Und noch ein ganz anderer Aspekt biologischer Forschung könnte betroffen sein – Stichwort Reproduktionskrise. Erschweren die Nutzungsbeschränkungen des Nagoya-Protokolls nicht vielfach auch die Möglichkeit, Ergebnisse überhaupt zu reproduzieren? Wodurch die „Krise“ natürlich nochmals verschärft würde...

Overmann » Exakt. Auch das ist ein wichtiger Kritikpunkt. Die Reproduktion von Forschungsergebnissen würde durch die Beschränkung der Nutzung genetischer Ressourcen sicherlich deutlich behindert. Schließlich ist derjenige, der reproduzieren will, ein anderer als derjenige, der die Daten ursprünglich erhoben hat. Auch jetzt schon verlangen einige Nationen im Rahmen des Nagoya-Protokolls, dass man vorher mitteilen muss, wem man die Stämme weitergibt. Indien ist beispielsweise so ein Land. Die sagen: „Ja, unsere Forscher dürfen bei euch hinterlegen – aber wenn ihr das Material weitergibt, dann müssen wir vorher gefragt werden.“ Das ist also keine freie Verfügbarkeit, und deswegen lehnen wir eine Aufnahme ab – und haben auch keine solchen indischen Stämme. Das Nagoya-Protokoll hat also jetzt schon genau die Konsequenzen für die Reproduzierbarkeit, die Sie ansprechen. Bei Einschluss der digitalen Nutzung von Sequenzdaten würde das aber noch viel verheerender werden.

Wie sieht es jenseits der Politiker aus? Meinen Sie, bei Ihren Forscherkollegen ist die „Nagoya-Problemik“ samt ihrer Gefahren bereits in vollem Umfang angekommen?

Overmann » Nein, der großen Mehrheit ist das ganz sicher noch nicht bewusst. Deswegen führen wir mit den Forschungsorganisationen und Fachgesellschaften ja auch gerade so viele Informationsveranstaltungen dazu durch.

Interview: Ralf Neumann



Aus dem Tagebuch einer Jungforscherin (17)

Verstehen Sie mein Projekt?

Donnerstagnachmittag, 14 Uhr. Nach dem Mittagessen erklimme ich die alten, bröseligen Stufen des Biologie-Departments und gehe direkt in mein Büro. Ich schalte meinen antiken Computer an. Wie jedes Mal bin ich dankbar, als ich das Klappern des alten Ventilators höre. Hoffentlich hält er diesen Tag auch noch durch...

Als ich meine E-Mails öffne, höre ich ein sanftes Klopfen. Die Tür des Büros steht wie immer weit offen, mein Chef tritt durch den Türrahmen. Er trägt ein unauffälliges, gräuliches Hemd und eine schwarze Hose. Auch sein Haarschnitt und seine Schuhe sind unauffällig, ja gar langweilig. Selbst sein Name könnte kaum schnörkelloser sein: Peter Kurz. Allerdings gleicht er diese Schlichtheit mit seinem steten Lächeln und seinen begeistert funkelnden Augen aus. Er ist kein großer *Small Talker*, sicherlich auch kein Partylöwe. Er ist ein trockener Typ, für ihn zählen nur Fakten. In seinem Fachgebiet kann er alle Zuhörer schnell überzeugen. Mit Fachfremden hat er seine Schwierigkeiten.

„Komm rein“, sage ich. „Ich habe gute Neuigkeiten.“

„Ja, welche denn?“, lächelt er mich an.

„Ich glaube, ich habe endlich das mutierte Protein“, platzt es aus mir heraus.

„Das sind sogar *sehr* gute Neuigkeiten“, sagt Peter aufgeregt.

Seit Monaten hatte ich keinerlei Fortschritt erzielt, und langsam desillusionierte mich das Leben als Postdoc. Wie viel einfacher die Wissenschaft in den Jahren zuvor doch war.

Im Studium waren die Experimente auf schnelle Erfolge ausgelegt. Wir bekamen ein Protokoll und folgten der Beschreibung Schritt für Schritt. Nur Leute, die nicht lesen konnten, schafften es nicht, Joghurt aus Milch herzustellen oder dieses gewisse Bakterium aus dem Campus-Teich zu isolieren. Während der Promotion wurden die Projekte anspruchsvoller, die beinahe täglichen, kleinen Erfolge gehörten der Vergangenheit an, doch konnte ich stets auf laufende Projekte aufspringen.

Als Postdoc arbeite ich nun an einem völlig neuen und ungewissen Projekt, das sich seit Monaten um keinen Millimeter bewegt. Und obwohl ich das Labor mit einigen Kollegen teile und hie und da einen Studenten betreue, bin ich in dem Projekt komplett auf mich alleine gestellt und fühlte mich in letzter Zeit zusehends dümmere. Wie nur kann ich meine Experimente entwerfen, damit ich irgendwas Relevantes herausbekomme? Und wer nur könnte mir helfen? Wo sind die Ansprechpartner, die Leute, die durch ähnlich verfahrenen Anfangsphasen gegangen sind und die mir aktiv bei dem Design und der Interpretation der Experimente helfen könnten?

Es fühlt sich an, als sei ich jetzt nicht mehr in dieser Phase, als müsse ich selbst jetzt die Expertin sein. Natürlich kann mir Peter beim theoretischen Teil helfen, doch wenn die Probleme praktischer Natur sind, merke ich schnell, dass er schon jahrelang nicht mehr an der Bench gearbeitet hat.

Schon als ich heute Morgen aufwachte, hatte ich ein seltsames Gefühl in der Magengegend. Ich spürte eine Menge Adrenalin durch meinen Körper strömen. Irgendwie hatte ich das Gefühl, dass ich nun endlich einen Schritt voran machen würde. Später im Labor nahm ich nervös das SDS-Gel aus der Kammer, entfernte es geduldig von der Glasplatte und ließ es in den Behälter mit Färbelösung gleiten. Dann hob ich leicht den Kopf, schloss meine Augen und bekreuzigte mich vor dem Labortisch. Ein Gebet schoss durch meinen Kopf, wenngleich „Gebet“ wohl nicht der richtige Begriff für meine Gedanken war. Ich bin nicht religiös, nur verzweifelt – und ich würde jedem Loblied singen, der mir auch nur ein winziges, erfolgreiches Experiment gönnen würde.

Binnen Minuten war der Fingerabdruck der Proteine sichtbar. Unübersehbar zeigte sich ein riesiger Fleck, wo ich seit langem mein überexprimiertes Protein erwartete. Endlich hatte ich es! Tränen des Glücks schossen mir in die Augen. Ich wollte rufen, ja schreien, mich niederknien. Ich konnte mich kaum zurückhalten. Doch ich behielt meine Emotionen für mich. Ich flüsterte mir selbst zu: „Ich hab’s, ich hab’s, verdammt nochmal, ich hab’s!“

„Ich muss es noch reinigen und charakterisieren, aber ich konnte es endlich exprimieren“, zeige ich Peter jetzt aufgeregt das Gel.

„Wenn die Leute das Potenzial davon erkennen, könnte das eine große Sache werden“, lacht Peter.

„Natürlich werden sie das verstehen!“

„Das wünsch ich mir. Aber gerade wurde wieder ein Antrag für das Projekt abgelehnt. Dazu all die Budgetkürzungen – hierzulande, in Europa, ... Diese Idioten raffen es einfach nicht. Es ist wirklich saublöd, dass so viele Anträge von interdisziplinären Gremien geprüft werden. Wie sollen *die* unsere Forschung bewerten können?“ In Peters Stimme klingen Wut und Verzweiflung.

„Wenn wir das hier publizieren, kapieren sie das vielleicht endlich“, fügt er noch hinzu. Er steht auf und geht zur Tür.

„Nur zur Erinnerung, Professor Wilder von der Northwestern Uni spricht heute um 17 Uhr im Hörsaal“, dreht er sich noch mal um.

„Das werde ich leider nicht schaffen“, antworte ich.
„Warum nicht?“

„Ich nehme heute Abend an einem *Science Slam* teil. Über unsere Arbeit, natürlich.“

„Hmm, ist das was für Schulkinder?“

„Nein, für Erwachsene.“

„Für Laien?“

„Ja.“

„Was für eine Zeitverschwendung“, sagt er und geht in sein Büro zurück, um dort an einem weiteren Antrag zu schreiben.

»Für Laien? Was für eine Zeitverschwendung.«

Karin Bodewits Autorin von
„You Must Be Very Intelligent – The PhD Delusion“



Erlebnisse einer TA

Was bin ich?

Längst habe ich mich daran gewöhnt, dass nicht immer jeder gleich weiß, als was ich arbeite, wenn ich ihm lediglich mit „TA“ auf die Frage nach meinem Beruf antworte. Viele haken dann aber tatsächlich nach, und am Ende des Gesprächs haben sie zumindest einen kleinen Einblick in meinen Berufsalltag.

Eines Tages fragte ich mich allerdings, ob von denen, die eben nicht nachhaken, die eine oder der andere nicht später im Internet recherchiert, was hinter den zwei Buchstaben wohl stecken mag. (Eigentlich sind es ja drei Buchstaben, aber der Einfachheit halber lasse ich das „M“ meistens weg.) Also hab ich selber mal in der „freien Enzyklopädie“ nachgesehen, worauf man mit der Abkürzung denn stoßen würde:

Der erste Vorschlag ist ein Länder-Code für den kleinen unabhängigen Staat Antigua und Barbuda in der Ostkaribik. Hmm, würde wohl kaum einer argwöhnen, dass ich dort meinen Arbeitsplatz hätte und schnell mal nach Deutschland gejettet wäre, um einer Einladung zu folgen.

TA gleich „Technischer Alarm“?

Vielleicht die zweite Erklärung: eine ehemalige salvadorianische Fluggesellschaft mit Sitz in El Salvador. Auch eher unwahrscheinlich, da ich grundsätzlich sehr ungern in Flugzeuge steige.

Weiter: Ein britischer Automobilhersteller, der Bausätze verkauft, damit man sich sein individuelles Auto zusammenstellen kann. Unter uns: Ich würde mich in kein Auto setzen, das ich selbst zusammengebaut habe.

Nächster Versuch: Tages-Anzeiger, eine überregionale Schweizer Tageszeitung. Nun, da sich mein Schweizerdeutsch ziemlich in Grenzen hält und ich definitiv nicht in der Schweiz lebe, auch eher unwahrscheinlich.

Dann: die Abkürzung für das Postleitzahlengebiet des Ortes Taunton aus dem Vereinigten Königreich. Also wettertechnisch scheidet das Königreich für mich definitiv als Arbeitsplatz aus.

Als nächstes: „Technical Alert“ – aha, da kommen wir der Sache schon näher. Ich würde mich zwar nicht als technischen Alarm in Person bezeichnen, aber wenn man so durch's Labor streift, dann hat man schon manchmal das dringende Bedürfnis, einen Alarm auszulösen. Weniger auf die Arbeit als solche bezogen, als vielmehr auf leere Schränke, aufgebrauchte Flaschen, liegengelassene Zellkulturplatten... – das Übliche eben.

Nächster Punkt: Technikfolgenabschätzung. Hierbei stellt man Beobachtungen und Analysen zu Trends in Wissenschaft und Technik an und wägt die daraus resultierenden Chancen und Risiken für die gesellschaftliche Entwicklung ab. Ein Blick ins Labor reicht, um einige Trends zu erkennen, in denen gewisse Risiken verborgen sind – allerdings eher im zwischenmenschlichen Bereich.

Dann ein Punkt, der doch schon ganz nahe rankommt: Technische Anlage. Eine planvolle Zusammenstellung von Maschinen oder Geräten. Wir kommen der „Wahrheit“ langsam näher...

Zunächst aber noch: Technische Anleitung – eine Verwaltungsvorschrift aus dem Umweltrecht. Ja, wärmer. Schließlich befasst man sich ja doch öfter mal mit umweltgerechter Entsorgung von Abfällen.

Und dann: Technischer Assistent, in Deutschland Teil von Berufsbezeichnungen. Bingo. Ob allerdings jemand bis hierher durchhält, um zu erfahren, mit welcher Berufsgruppe er sich neulich unterhalten hat. Andererseits sollte spätestens hier unbedingt ein Lämpchen angehen, denn die nächste Definition wird wieder deutlich kälter: Teigausbeute...

Annette Tietz

IMPRESSUM

Laborjournal 25. Jahrgang | Heft 5/2018

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer †
und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

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

Druck & Lithos:

Hofmann Infocom GmbH
Emmericher Str. 10
90411 Nürnberg

Anzeigen:

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

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

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

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann
Ulrich Sillmann

Redaktion:

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

Titelbild:

97@iStock & fmajor@iStock,
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (11)

Kann denn (Nicht-) Reproduktion Schande sein ?

Wissenschaft will neues Wissen generieren. Neues Wissen muss aber reproduzierbar sein. Dumm nur, dass Reproduzierbarkeit ein heterogener Begriff ist – und keineswegs einem einfachen Ja/Nein-Schema folgt.

Die Ergebnisse Deiner Arbeit ließen sich nicht reproduzieren! Diese Schreckensmeldung fürchtet in letzter Zeit so mancher. Reproduzierbarkeit, Replizierbarkeit, Reliabilität und Robustheit der Forschung werden von den wissenschaftlichen Akademien, den Journalen, und mittlerweile auch von den Fördergebern angemahnt. Es ist eine Bewegung für „Reproduzierbare Wissenschaft“ entstanden; Förderprogramme für die Reproduktion von Forschungsarbeiten sind derzeit in Vorbereitung. In einigen Wissenschaftszweigen, allen voran der Psychologie, aber auch in Feldern wie der Krebsforschung werden Forschungsarbeiten nun auch systematisch repliziert. Oder oft eben *nicht*. Deshalb erleben wir eine „Reproduzierbarkeits-Krise“.

Mit Daniel Fanelli hat nun kürzlich ein Wissenschaftler mahndend seine Stimme erhoben, den man bisher auf der Seite der Befürworter solcher Aktivitäten vermutete. „In den ehrwürdigen *Proceedings of the National Academy of Sciences* fragt er rhetorisch: „*Is science really facing a reproducibility crisis, and do we need it to?*“ Ich möchte mich daher heute, vielleicht am Vorabend einer aufkeimenden Gegenbewegung, mit einigen Einwänden gegen das derzeitige Mantra von der „Reproduzierbaren Wissenschaft“ auseinandersetzen.

Ist Reproduzierbarkeit von Ergebnissen wirklich das Fundament der wissenschaftlichen Methode? Oder hat nicht, wie Chris Drummond anmerkt, schon Thomas Kuhn in seinem berühmten Werk „Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen“ festgestellt, dass der wissenschaftliche Fortschritt ganz und gar *nicht* in der „normalen“, durch Aufeinanderauf-

bauen voranschreitenden Wissenschaft stattfindet, sondern durch periodisch wiederkehrende „Paradigmenwechsel“? Und der Paradigmenwechsel ist doch alles andere als die Reproduktion von bisher Dagewesenem!

Ein verwandtes Argument ist das von der „Trivialität“ reproduzierter wissenschaftlicher Ergebnisse. Danach sind gerade die Befunde, die auf sattem Bekanntem aufbauen, garantiert die reproduzierbarsten. Und umgekehrt: Bedeutet erfolgreiche Reproduktion

»Komischerweise gilt ja stets das Resultat der Replikation als das richtige.«

denn, dass es sich um *richtige* Resultate handelt? Was, wenn Originalresultat und Reproduktion demselben systematischen Fehler aufsitzen; oder wenn beide ganz zufällig falsch-positive Befunde sind?

Und Vorsicht, es wird noch philosophischer. Schließlich bezieht sich so mancher Kritiker der Betonung von Reproduzierbarkeit als Ziel von Wissenschaft gar auf Karl Popper: Nach ihm lassen sich Hypothesen nicht beweisen, sondern nur falsifizieren. Nehmen wir das berühmte Beispiel des schwarzen Schwans, der die Hypothese „Alle Schwäne sind weiß“ widerlegt. Eine Studie, welche eine vorherige Untersuchung, die an einem See nur weiße Schwäne vorfand, insofern reproduziert, dass sie an einem anderen See auch nur Artgenossen mit weißen Federn findet, hat diese zwar erfolgreich repliziert – die Hypothese wäre aber trotzdem falsch. Was sich insbesondere zeigen würde, wenn der schwarze Schwan vorbeifliegt.

Dies ist, was Jason Mitchel als „Leere der misslungenen Replikation“ bezeichnet. Das Tolle an Wissenschaft ist doch schließlich die Entdeckung von Neuem, nicht die langweilige Wiederholung. Reproduzieren ist also keine Wissenschaft, lautet hier das Verdikt!

Ohne solche theoretischen Umschweife gehen dagegen jene Kritiker zur Sache, die Replikations-Experimente grundsätzlich für problematisch halten – und zwar, weil sie Zweifel an der Kompetenz der Replizierer hegen. Meist verweist man dann auf die Heerscharen von Doktoranden und Postdocs, die aufgerieben wurden, um eine bestimmte Technik im eigenen Labor zu etablieren. Natürlich würde auch dort von „echten“ Experten alles replizierbar sein. Aber das Vorhandensein von implizitem Wissen, das nicht im Methodenteil von Artikeln wiedergegeben werden kann, verhindert am Ende die Wiederholbarkeit. Demnach beweise die Nicht-Wiederholbarkeit der Ergebnisse durch andere folglich nur eines: deren Unfähigkeit!

Und noch etwas sehr Ernstzunehmendes führen die Kritiker ins Feld: Durch die moralische Überhöhung der Replikation als Goldstandard werden Wissenschaftler stigmatisiert, deren Ergebnisse nicht wiederholt werden können. Ganz unabhängig von den Details und Umständen der Replikation, gilt ja irgendwie stets das Resultat der Replikation als das richtige. Bei Nicht-Replikation steht daher auch gleich der Verdacht mit im Raum, dass hier jemand nicht sauber gearbeitet, ja vielleicht sogar gegen die Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis verstoßen hat! Denn gute Wissenschaft *muss* schließlich replizierbar sein!

Haben die Kritiker also recht? Ist es ein Fehler, Reproduzierbarkeit von Forschung auf Schild zu heben, sie zu belohnen und gar Fördermittel dafür auszugeben? Ganz sicher nicht. Trotzdem empfiehlt der Narr, die obigen Argumente ernst zu nehmen und sich mit dem nicht ganz trivialen Thema wirklich auseinanderzusetzen.

Zunächst einmal geht es unter dem Stichwort „Reproduzierbarkeit“ begrifflich häufig drunter und drüber. Reproduzierbarkeit der Methoden, der Resultate, der aus den Ergebnissen abgeleiteten Schlüsse (die *inferentielle* Reproduzierbarkeit) sowie strikte Replikation, und so weiter... – das muss man alles sehr

wohl auseinanderhalten. Meinen wir eine Wiederholung der Effektgröße, des p-Wertes oder von statistischer Signifikanz überhaupt?

Und natürlich ist Reproduzierbarkeit kontextabhängig. Da steckt nämlich tatsächlich „implizites Wissen“ drin. Viel wichtiger aber noch ist die Robustheit der Ergebnisse, also ihre externe Validität. Hanno Würbel hat in diesem Zusammenhang etwa auf das Paradox des Standardisierungs-Irrtums hingewiesen (LJ 7-8/2018: 18-21): Der Wunsch nach mehr Reproduzierbarkeit führt häufig zum Ruf nach mehr Standardisierung. Dies aber, und darin steckt das Paradox, ist ein Holzweg – denn mit höherer Standardisierung werden Ergebnisse schlechter reproduzierbar!

Schon Ronald Fisher, der Urvater der von uns so verehrten frequentistischen Wahrscheinlichkeitstheorie, hat es 1935 so formuliert: „Ein hoch standardisiertes Experiment lie-

fert nur direkte Informationen in Bezug auf den engen Bereich der Bedingungen, welche durch die Standardisierung erreicht wurden. Verglichen mit bewusster Variation der Bedingungen stärkt Standardisierung daher nicht unsere Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen, sondern schwächt sie sogar.“ Gerade in der biomedizinischen Wissenschaft ist diese verbesserte externe Validität aufgrund von bewusster oder unbewusster Variation – und somit unter Verzicht auf Standardisierung! – aber sehr wichtig: Wenn sich ein Ergebnis aus einer Maus in Boston in einer genetisch identischen Maus in Berlin nicht wiederholen lässt, spricht das erstmal nicht gegen die Richtigkeit und Qualität der Befunde aus Boston. Es lässt aber sehr wohl Zweifel an deren Übertragbarkeit auf den Menschen aufkommen.

Natürlich ist das Replizieren von eigenen Befunden sowie von denjenigen anderer wert-

»Wenn Ergebnisse nicht reproduziert werden, fängt die Wissenschaft oft erst richtig an.«

volle Wissenschaft. Zum einen – und hier liegt das Missverständnis bei der Interpretation von Thomas Kuhn – beruhen sowohl die „normale Wissenschaft“ (also das, was die meisten von uns tun) als auch die Forschung, die zu Paradigmenwechseln führt (also das, was der Zufall und geniale Wissenschaftler bewerkstelligen), entscheidend auf Ergebnissen, die wiederholbar sein müssen. Dabei führt sowohl die Reproduktion als auch eine mögliche Nicht-Reproduktion zu wissenschaftlich relevanten Ergebnissen.

Eine kompetente Reproduktion kann eine Hypothese stärken, insbesondere wenn sie auch unter Variation von methodischen Details erfolgreich war. Wird das Design der Reproduktion so verändert, dass bewusst alternative methodische Ansätze gewählt werden – zum Beispiel statt einer *Knock-out*-Maus die Manipulation des interessierenden Gens mittels RNA-Interferenz –, spricht man von Triangulation und erhält potenziell noch robustere Resultate. Andererseits kann eine Nicht-Reproduktion über das Erkennen modifizierender Faktoren zu neuen Erkenntnissen führen.

In keinem Fall darf Nicht-Reproduktion daher zur Stigmatisierung führen. Unzählige

Faktoren können diese verursachen, die wesentlichen habe ich oben den Replikationskritikern in den Mund gelegt.

Und hier gleich noch eine Warnung an diejenigen, die die Debatte irrelevant finden, da sie „ja schon immer ihre eigenen Ergebnisse repliziert haben“. Ein Effekt, der auf einem Niveau von $p=0.05$ gerade eben noch signifikant war, lässt sich bei strikter Replikation (gleiches Experiment, gleiche Fallzahl, *et cetera*) nur mit fünfzigprozentiger Wahrscheinlichkeit als signifikant wiederholen – selbst wenn er ein *tatsächlich wahres* Ergebnis darstellt. Ein Würfelspiel also! (*Der Wissenschaftsnarr hatte dies ausführlich in LJ 4-2017: 24-25 dargelegt*).

Der Narr meint daher: Replizierbarkeit ist zwar nicht der Zweck von Wissenschaft – da geht es um neues Wissen. Aber neues Wissen muss reproduzierbar sein. Karl Popper meinte hierzu: „Alle Ereignisse, die nicht reproduzierbar sind, sind aus der Wissenschaft ausgeschlossen.“

Die Untersuchung von aufregenden Hypothesen an der vordersten Front der Wissenschaft erzeugt notwendigerweise eine Menge falsch-positiver Befunde, auch bei Forschung von höchster Qualität. Diese Falsch-Positiven müssen aber durch nachfolgende, kompetente Experimente wieder „ausgemerzt“ werden. Reproduktion ist daher eine vornehme, hochwissenschaftliche Tätigkeit. Das Vertrackte dabei ist jedoch, dass Reproduzierbarkeit nicht einem einfachen Ja/Nein-Schema folgt.

Es ehrt den Wissenschaftler, wenn andere sich an der Reproduktion seiner Ergebnisse versuchen – denn dies bedeutet, dass sie wichtig sind. Und wenn sie nicht reproduziert werden, fängt die Wissenschaft oftmals erst richtig an, da sich dann viele Fragen stellen: Stimmt die Richtung, nur der p-Wert nicht? Was passiert, wenn man Originalexperiment und Replikation in einer Metaanalyse kombiniert? Steckt dahinter gar interessante Biologie? Oder doch eher ein bisher unerkannter Fehler? Und so weiter.

Belohnt gehören also diejenigen, deren Ergebnisse eines Reproduktionsversuchs würdig sind. Genauso wie die Wissenschaftler, die solche Experimente durchführen. Doch dies geht nur, wenn die Methoden und Ergebnisse der Studien so umfassend beschrieben werden, dass man sie auch tatsächlich nachkochen kann!

Die hier zitierte Literatur findet sich wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

Frisch erforscht

» Wer Alkohol trinkt und dabei in der „risikoarmen Zone“ bleiben will, sollte sein Konsumverhalten überdenken. Eine internationale epidemiologische Studie in *Lancet* kommt zum Schluss, dass schon regelmäßiger Konsum von mehr als 100 Gramm reinen Alkohols pro Woche das Leben erheblich verkürzt; das entspricht etwa zwei Litern Bier pro Woche (391: 1513-23). Ein halbes Feierabendbier jeden Tag ist da schon zu viel des Guten. Ein Konsum von über 350 Gramm pro Woche verkürze die Lebenserwartung gleich um bis zu fünf Jahre. Zum Vergleich: Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hält derzeit 140 Gramm pro Woche für Männer und 70 Gramm für Frauen für unbedenklich. Mitautor der Studie **Rudolf Kaaks** vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg räumt bei dieser Gelegenheit mit einem Missverständnis auf: „Die Obergrenze ist kein Ziel, das man mit seinem Trinkverhalten anpeilen sollte. Sie darf keinesfalls als Empfehlung missverstanden werden, wöchentlich diese Alkoholmenge zu konsumieren.“

» Das Verschlüsselungstool für die Übermittlung von Passwörtern von **Michael Meier** und seinem Team am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) könnte auch einem James-Bond-Film entspringen: Meier und Co. kodieren Passwörter in organischen Molekülen, die zum Beispiel auf einen Brief aufgetropft werden können. Mit einer Bibliothek aus 130 verschiedenen chemischen Bausteinen lassen sich 500.000 verschiedene chemische Schlüssel synthetisieren, rechnen die Karlsruher Chemiker vor (*Nat. Commun.* 9: 1439). Der Empfänger muss dann nur noch sein Massenspektrometer anwerfen und kann anhand der Molekül-Bibliothek das Passwort entschlüsseln.

» Eine Expedition nach Thailand erwies sich für **Marc Stadler** und sein Team am Braunschweiger Helmholtz-Zentrum als gewinnbringend: Die Mykologen entdeckten eine bisher unbekannt Pilzart, die interessante Stoffwechselprodukte aufweist. Acht Naturstoffe aus der neuen Art *Pseudobambusicola thailandica* zeigen antibiotische und Fadenwurm-tötende Effekte (*MycKeys* 33: 1-23).

Hans Zauner

Berlin / München

Wurmatlas

Der Plattwurm *Schmidtea mediterranea* ist potentiell unsterblich. Zerschnippelt man ein Exemplar, können noch kleinste Gewebestückchen zu einem kompletten Wurm regenerieren. Und das, obwohl das recht komplexe Tierchen Zellen hat, die eine Vielzahl spezialisierter Aufgaben übernehmen. Seinen Zellstammbaum, also die verzweigten Wege von Stammzellen zu ausdifferenzierten Geweben im erwachsenen Wurm, und das Inventar der 37 verschiedenen Zelltypen haben Berliner Forscher jetzt detailliert beschrieben. Das Team um **Nikolaus Rajewsky** vom Max-Delbrück-Centrum griff dabei auf molekulare Signaturen in Form von RNA-Transkripten aus Einzelzellen zurück (*Science*: eaaq1723).

Die Forscher mussten RNA aus tausenden Einzelzellen isolieren sowie sequenzieren und bekamen computerbiologische Unterstützung vom Münchner Helmholtz-Forscher **Fabian Theis**, um aus den Sequenzdaten sinnvolle Vorhersagen über Zellschicksale zu machen. Die Forscher fanden dabei auch neue Zelltypen, die bei früheren Untersuchungen übersehen wurden, aber offenbar eine Rolle für die erstaunliche Regenerationsfähigkeit der Plattwürmer spielen.

Potsdam

Fischklappen

Das Genom sei eine Blaupause für den Organismus, liest man manchmal. Aber die Architekten-Metapher führt in die Irre. Denn wie etwa eine Niere oder Nase auszusehen hat, wird nicht in der DNA genau vorgezeichnet. Die Organe entstehen vielmehr im Wechselspiel von Genprodukten und Umgebung. Ein schönes Beispiel dafür präsentieren Potsdamer Entwicklungsbiologen um **Salim Seyfried** am Zebrafischherzen (*eLife* 7: e28939).

Ohne Herzklappen würde das Blut einfach hin- und wieder zurück schwappen. Erst die

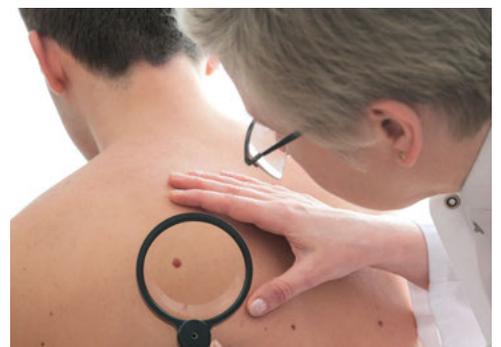
Ventilfunktion gibt dem Blutfluss die Richtung vor. Man hat schon früher vermutet, dass biomechanische Kräfte bei der Morphogenese der Herzklappen eine wichtige Rolle spielen. Die Potsdamer Forscher haben sich das nun genauer angesehen und Proteine identifiziert, die die Empfindlichkeit der Endothelzellen auf den Strömungsstress regulieren. Erst aus dem Zusammenspiel dieses regulativen Netzwerkes und dem mechanischen Input entstehen funktionierende Herzklappen.

Basel

Alarmflecken

Tattoos, die anzeigen, wenn sich eine Krebserkrankung anbahnt – das klingt nach *Science Fiction*. In der Tat sind die Früherkennungsimplantate, die ein Basler ETH-Team um **Martin Fussenegger** an Schweineschwarten ausprobiert, noch in der Pilotphase. Aber als *Proof-of-Concept* eine interessante Idee.

Denn lange bevor Patienten Symptome bemerken, kündigen sich Tumore wie Prostata-, Lungen-, und Brustkrebs durch erhöhte Calciumspiegel an. Wer nicht aus anderen Gründen zum Arzt geht, dem bleiben diese subtilen Veränderungen eventuell zu lange verborgen. Wenn sich deutliche Symptome zeigen, ist es bei heimtückischen Krebsarten für eine erfolgreiche Behandlung eventuell zu spät. Die Idee der Schweizer Forscher: Ein Biosensor-Implantat enthält genetisch veränderte Zellen, die Melanin bilden, wenn der Calciumspiegel ansteigt (*Science Transl. Med.* 10: eaap8562). Die Ursache dafür muss aber nicht unbedingt Krebs sein. Doch das Auftreten des „künstlichen Leberflecks“ wäre Grund genug, die Ursache beim Hausarzt abklären zu lassen. In Zukunft könnten Bio-Tattoos dieser Art auch auf andere Signale ansprechen. Ob aus der Idee eines Tages ein reales Medizinprodukt wird und ob Patienten so einen Sensor in der Haut haben wollen? Man wird sehen.



Ein „künstlicher Leberfleck“ könnte zukünftig Krebs frühzeitig entlarven. Foto: iStock / AlexRaths

Hans Zauner



Stichwort des Monats

DNA-Loop-Extrusion-Modell

Würde man die DNA einer menschlichen Zelle der Länge nach ausrollen, entstünde ein Faden von stolzen zwei Metern Länge. Wie dieser im Zellkern in Form von Chromosomen mit wenigen Mikrometern Länge verpackt werden kann, ist kaum vorstellbar. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts beobachtete Walther Flemming, dass sich der Inhalt des Nukleus vor jeder Zellteilung in definierten Strukturen ordnet, die während der Mitose auf die zwei Tochterzellen aufgeteilt werden. Befindet sich die Zelle gerade nicht im Teilungsprozess, liegt das DNA-Molekül allerdings nicht so geordnet vor, sondern gleicht eher einem in Unordnung geratenen Wollknäuel. Wie die DNA-Stränge in Chromosomen verpackt werden, ist ein komplexer Prozess. Wissenschaftlern ist es gelungen, eine der Kernfragen der DNA-Verpackung zu klären.

Haken versus Schlaufen

Schon lange vermuten Molekularbiologen, dass ringförmige Komplexe aus der Familie der SMC-Proteine (*Structural Maintenance of Chromosomes*), die sogenannten Condensine, eine Schlüsselrolle bei der Chromosomenkondensation spielen. Zum Mechanismus, mit dem Condensine die DNA in eine geordnetere Struktur bringen, gab es im Wesentlichen zwei Hypothesen: Zum ersten Lager zählten Forscher, die Condensine als eine Art Haken sahen, der den DNA-Strang an verschiedenen Punkten aufnimmt und beliebig verknüpft. Dahingegen nahmen Vertreter des zweiten Lagers an, dass Condensine durch ihre Ringform nebeneinanderliegende Schlaufen bilden können und so die DNA verdichten

Im November 2017 veröffentlichte eine Gruppe um Cees Dekker vom Kavli Institut in Delft und Christian Häring vom EMBL in Heidelberg eine Arbeit, die stark in die Richtung der Schlaufenbildner-Theorie deutete (*Science* 358: 672-6). Legte das Team DNA-Moleküle auf einer Oberfläche aus und gab Condensin-Moleküle dazu, die mit Licht-emittierenden Quantenpunkten gelabelt waren, so konnte es eine Motorfunktion des Condensin-Komplexes beobachten. Offensichtlich wanderten die Condensin-Moleküle auf den DNA-Strängen als Translokasen entlang. Das gleiche spielte sich ab, wenn die Gruppe statt Condensin den DNA-Strang markierte. Der Proteinkomplex schien ein Stück DNA in Relation zu einem anderen zu bewegen. Dieser Prozess war ATP-getriggert – ohne Treibstoff keine Bewegung. Alles in allem ein starker Hinweis, keineswegs aber ein Beweis für die Hypothese der Schlaufenbildung.

DNA in Orange

Den Beweis lieferte die Gruppe schließlich mit einem sehr geradlinigen Ansatz: Sie filmte Condensin und DNA in Aktion (*Science* 360: 102-5). Dafür brachte das Team einen circa 50.000 Basenpaare langen, mit Sytox Orange gefärbten DNA-Strang auf einer Quartz-Oberfläche auf und fixierte die beiden Enden über Biotin-Streptavidin-Linker. Die DNA hatte hierdurch viel Spiel. Nach der Zugabe von Condensinen und ATP beobachteten die Forscher einen deutlich heller werdenden Farbpunkt entlang des Fadens – hier wurde die DNA offensichtlich nach und nach verdichtet. Um die Kondensation unter dem Mikroskop erken-

nen zu können, entzerrten die Wissenschaftler den Strang mit einer strömenden Flüssigkeit und formten ihn zu einem U. In der Echtzeit-Bildgebung konnten sie hierdurch deutlich eine entstehende Schlaufe erkennen. Diese war stabil und zerriss nur gelegentlich. Dies aber immer in einem diskreten Schritt – ein Zeichen dafür, dass jeweils ein einzelner Condensin-Komplex eine Schlaufe bildet.

Zur Überraschung der Forscher stellte sich heraus, dass die Schlaufenbildung asymmetrisch vonstattengeht: Condensin verankert sich auf der DNA und zieht nur ein Ende des Strangs durch den Ring. Der Proteinkomplex arbeitet sehr flink: Er befördert bis zu 1.500 Basenpaare pro Sekunde durch den Ring, wobei die Geschwindigkeit von der Spannung des DNA-Strangs abhängt. Dabei bewegt er sich nicht wie vielfach angenommen Basenpaar um Basenpaar voran, sondern nimmt deutlich größere Schritte von circa 50 Nanometern – dadurch sinkt der ATP-Verbrauch.

Krebs-Kandidaten?

Diese Beobachtungen sind zunächst einmal ein Erkenntnisgewinn für die Grundlagenforschung und lösen ein jahrzehntelanges Rätsel. Sie sind aber auch medizinisch relevant: Mutationen der SMC-Familie sind assoziiert mit dem Cornelia-de-Lange-Syndrom, das zu multiplen Fehlbildungen führt. Außerdem sind Proteine, die so elementar in Zellteilungsprozessen sind, immer wichtige Kandidaten in der Krebsentstehung. Zunächst wollen die Gruppen um Häring und Dekker aber die Details der Condensin-Motorfunktion klären.

Melanie Erzler

See the essential.

Optical filters precisely matched to your application

► High-end quality · Wide selection · Customized



AHF ANALYSENTECHNIK

AHF analysentechnik AG
info@ahf.de · www.ahf.de

► Longtime & interdisciplinary expertise

Tanzende Bindungspartner

ZÜRICH: Proteine interagieren in der Regel über Bindemotive mit spezifischer Struktur, die ineinander passen wie Schlüssel und Schloss. Proteine ohne ausgeprägte Sekundärstruktur haben einen anderen Weg der gegenseitigen Anziehung gefunden.

Kommunikation ist überlebenswichtig! Nicht nur in modernen, hochkomplexen Gesellschaften, sondern auch zwischen verschiedenen Proteinen einer Zelle. Egal, ob es um Genregulation, Signaltransduktion, Stoffwechselprozesse oder die Dynamik des Zellskeletts geht – immer sind es Proteine, die miteinander wechselwirken und oft durch einen direkten, physikalischen Kontakt Informationen austauschen. Dabei binden sie einander nach dem Prinzip der Komplementarität: Jeder Interaktionspartner besitzt eine Struktur, die genau zu seinem Gegenstück passt – wie ein Schlüssel zu seinem Schloss. Domänen, die miteinander interagieren, zeichnen sich durch eine bestimmte Struktur aus, die in der Aminosäureabfolge festgelegt ist. Zwischen oberflächennahen Aminosäureresten kommt es dann zu nicht-kovalenten Wechselwir-

der Biochemiker. „Es ist inzwischen klar, dass ein überraschend großer Anteil von etwa dreißig Prozent der Proteine von Eukaryonten unter physiologischen Bedingungen unstrukturiert vorliegt oder große unstrukturierte Bereiche enthält.“

Bindung ohne Sekundärstruktur

Wie solche Proteine ohne eine Sekundärstruktur Bindungen eingehen können, zeigten die Schweizer zusammen mit dänischen und US-amerikanischen Wissenschaftlern anhand eines ausgewählten Proteinpaars (*Nature* 555: 61). Damit deckten sie einen Interaktionsmechanismus auf, der möglicherweise viel weiter verbreitet ist als gedacht.

Bei den beiden Interaktionspartnern handelt es sich um das Linker-Histon H1 und das

auf dem Chromatin, wodurch die Genexpression beeinflusst wird. „Prothymosin- α war einer unserer ersten Kandidaten für ein IDP, da es ein Paradebeispiel für ein sehr stark geladenes und vollkommen unstrukturiertes Protein ist“, so Schuler. „Um seine funktionellen Eigenschaften besser zu verstehen, haben wir vor einigen Jahren begonnen, nach bekannten Bindungspartnern zu suchen und sind dabei auf H1 gestoßen. Nachdem H1 auch weitgehend unstrukturiert ist, hat sich die Frage gestellt, wie die beiden aneinander binden.“

Mit seinem Team untersuchte der Biochemiker den Proteinkomplex mit Hilfe von Einzelmolekül-Fluoreszenz sowie Kernresonanz-Spektroskopie und zeigte damit, dass beide Interaktionspartner auch während der Wechselwirkung ungeordnet bleiben. „Aufgrund der enormen Ladung beider Proteine hätte es mich sehr gewundert, wenn sie einen klassischen, strukturierten Komplex bilden. Dass sich der Komplex als dermaßen unstrukturiert herausgestellt hat, hat mich aber überrascht“, so Schuler. Über eine Einzelmolekül-FRET-Analyse (FRET = Förster-Resonanzenergietransfer), bei der eine Energieübertragung zwischen einem Donor- und einem Akzeptorfarbstoff stattfindet, wenn sich zwei Pro-



Ben Schuler untersucht mit seiner Gruppe an der Universität Zürich, wie ungeordnete Proteine miteinander interagieren.

Foto: Ben Schuler

kungen durch Van-der-Waals-Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen, elektrostatische Wechselwirkungen und hydrophobe Effekte.

Daneben gibt es Proteine, die im physiologischen Zustand weitgehend ungeordnet vorliegen und trotzdem in der Lage sind, gezielte Protein-Protein-Wechselwirkungen einzugehen. Für diese Proteine interessiert sich Ben Schuler von der Universität Zürich. „Wir untersuchen seit geraumer Zeit solche unstrukturierten Proteine [„intrinsically disordered proteins“, IDPs] und ihre Eigenschaften“, erläutert

kernlokalisierte Prothymosin- α . H1 sitzt auf der DNA zwischen den Nukleosomen, der Einheit von DNA und Histon-Oktamer, und reguliert den Kondensationszustand des Erbguts, und damit auch die Genexpression. Wie alle Histone besitzt es einen strukturierten, globulären Kern und flexible, ungeordnete Arme, die stark positiv geladen sind. Mit diesen bindet es über elektrostatische Anziehungskräfte an die negativ geladene DNA. Prothymosin- α ist ebenfalls unstrukturiert und stark negativ geladen. Als Linker-Histon-Chaperon interagiert es mit H1 und erhöht dessen Beweglichkeit

teine annähern, konnten die Forscher außerdem nachweisen, dass die Interaktionspartner trotz ihrer ungeordneten Struktur eine ausgesprochen enge Verbindung eingehen. Das scheint insofern sinnvoll, als Prothymosin- α in der Lage sein muss, die starke Bindung von H1 an Chromatin aufzuheben.

Wie aber interagieren die Proteine, wenn sie keine spezifischen Interaktionsflächen besitzen? Bei geladenen Proteinen scheinen elektrostatische Wechselwirkungen möglich, und tatsächlich sinkt die Affinität stark, wenn die Ionenstärke des Mediums erhöht wird. „Es gibt

unstrukturierte Proteine, die aneinander binden und dabei einen wohlstrukturierten, gefalteten Komplex bilden“, erläutert Schuler die Forschungsergebnisse. „In anderen Fällen bindet ein gefaltetes Protein ein unstrukturiertes und das unstrukturierte Protein kann dabei entweder eine Struktur annehmen oder unstrukturiert bleiben. Eines ist jedoch allen diesen bisher beschriebenen Mechanismen gemeinsam: Die Bindung erfolgt über strukturierte Bindungstaschen oder Kontaktflächen, in denen wohldefinierte Teile der Proteine interagieren. Dies ist im Fall von H1 und Prothymosin- α anders: Die beiden ‚tanzen‘ letztlich im elektrostatischen Feld des Bindungspartners umeinander, ohne dabei atomar definierte Interaktionen einzugehen.“ Es sind also die positive Ladung von H1 und die negative Ladung von Prothymosin- α , die sich anziehen und die starke Bindung ermöglichen.

Hohe Affinitäten zwischen zwei Bindungspartnern bedeuten in der Regel, dass diese sich schlecht voneinander ablösen lassen. Eine solch stabile Bindung verhindert aber eine schnelle Regulation, wie sie für Prothymosin- α beschrieben ist. „Bei klassischen Bindungsreaktionen zwischen Biomolekülen gibt es relativ hohe Aktivierungsbarrieren“, erklärt Schuler. „So müssen beispielsweise zwei gefaltete Proteine, die über wohldefinierte Bindungsstellen miteinander wechselwirken, erst die richtige relative Orientierung finden, bevor sie letztlich ‚einschnappen‘. Dieses ‚Einschnappen‘ erfordert typischerweise eine Anpassung der lokalen Strukturen der Bindungsstellen und eine Verdrängung von Wassermolekülen. Diese Barriere verlangsamt die Bindung, führt aber auch dazu, dass die beiden Moleküle nicht so leicht wieder dissoziieren können.“

Keine Barrieren

Laut Schuler sind diese Barrieren bei H1 und Prothymosin- α jedoch nicht oder nur gering vorhanden: „Wenn sich die beiden Moleküle einander nähern, ziehen sie sich elektrostatisch zunehmend an und können ausgehend von praktisch jeder Orientierung den Bindungsprozess starten, weil jedes Segment des negativ geladenen Prothymosins mit jedem anderen Segment des positiv geladenen Histons wechselwirken kann. Einmal in Kontakt getreten, gleiten die beiden Moleküle praktisch ungehindert in einen Zustand, der im zeitlichen Mittel die elektrostatischen Wechselwirkungen maximiert.“ Im Endeffekt ist die



Die unstrukturierten Proteine H1 und Prothymosin- α haben keine Sekundärstrukturen, mit denen sie interagieren könnten. Stattdessen tanzen sie im elektrostatischen Feld ihres Bindungspartners umher und verändern dabei in Sekundenbruchteilen ihre räumlichen Strukturen.

Foto: Dancing Beethoven

Bindungsgeschwindigkeit nur durch die Diffusion der beiden Partner begrenzt, und diese können aus ihrem gebundenen Zustand auch wieder leicht „entwischen“, wie Schuler verdeutlicht. Außerdem könnte die ungewöhnliche Flexibilität des Protein-Protein-Komplexes den Zugang von Enzymen vereinfachen, die posttranslationale Modifikationen an das Histon H1 anhängen.

Auch wenn das untersuchte Beispiel wohl extrem ist, so gibt es doch viele intrinsisch ungeordnete Proteine in einer eukaryontischen Zelle, die geladene Abschnitte besitzen und auf ähnliche Weise miteinander, beziehungsweise mit anderen Proteinen interagieren könnten. Schuler: „Wir untersuchen bereits weitere Beispiele, die sich ähnlich verhalten, und eine Bioinformatikanalyse zeigt, dass es allein beim Menschen hunderte ähnlich stark geladener unstrukturierter Proteine gibt, die möglicherweise solche Wechselwirkungen eingehen. Analoge Wechselwirkungen gibt es wohl auch von positiv geladenen Proteinen mit Nukleinsäuren, die wie Prothymosin- α letztlich auch stark negativ geladene Polymere sind. Viele DNA-bindende Proteine enthalten übrigens lange, positiv geladene und unstrukturierte Schwänze, die sicher zur Bindung beitragen.“

Wenn dieser Tanz der Proteine nicht selten ist, stellt sich allerdings die Frage, warum er bisher noch nicht nachgewiesen wurde. Schuler räumt ein, dass es sich um einen exotischen Mechanismus handeln könnte, vermutet aber, dass dies nicht so sei. „Um die Frage nach der Häufigkeit halbwegs sicher einschätzen zu können, müssen wir noch ein paar Jahre weiterforschen. Als Reaktion auf unsere Ergebnisse haben wir von einigen Leuten ge-

hört, die zufällig Hinweise auf möglicherweise verwandte Wechselwirkungen beobachtet haben, sie aber als irrelevant oder als mögliches Artefakt eingestuft haben. Als Wissenschaftler sind wir in dem, was wir untersuchen, doch immer stark durch unser Vorwissen oder unsere vorgefasste Meinung geprägt. Meine Vermutung ist deshalb, dass dieser Wechselwirkungsmechanismus häufiger auftauchen wird.“

Spezifitätskonzept überdenken

Da die Bindung über sich anziehende Ladungen nicht sehr spezifisch ist, muss es andere Regulationsmechanismen geben. „Ich glaube, dass wir in diesem Kontext anders über Spezifität nachdenken müssen als traditionell üblich“, ist Schuler überzeugt. „Wir wissen bereits, dass sowohl H1 als auch Prothymosin- α mit anderen stark geladenen, biologischen und synthetischen Polymeren wechselwirken können. Zwar ist die Affinität zwischen H1 und Prothymosin- α besonders hoch, aber die Bindung von H1 ans Nukleosom ist zum Beispiel noch höher.“

Schuler vermutet, dass die Fähigkeit, nicht spezifisch mit *einem* Bindungspartner sondern mit *mehreren* interagieren zu können, ein wichtiger Aspekt der Funktion der untersuchten Proteine sein könnte. Eine gewisse Spezifität könne aber durch eine räumlich koordinierte oder im Laufe der Entwicklung gleichzeitige Genexpression zustande kommen. „Wahrscheinlich ist es kein Zufall, dass sowohl H1 als auch Prothymosin- α hauptsächlich im Zellkern vorkommen. Ich bin aber sicher, dass es da noch die eine oder andere Überraschung geben wird.“

Larissa Tetsch

Doppelte Gänseblümchen

WIEN: Wenn sich Genome verschiedenen Ursprungs in einer Pflanze treffen, wird es genetisch kompliziert. Die Wiener Cytogenetikerin Hanna Schneeweiss ist Spezialistin für solche polyploiden Gewächse. Besonders angetan sind sie von der Chromosomenvielfalt amerikanischer Gänseblümchen.

In Pflanzengenomen geht es oft drunter und drüber. Man sieht es von außen meist nicht, aber spätestens beim Auszählen der Chromosomen stoßen Pflanzengenetiker regelmäßig auf Überraschungen. Polyploidie nennt man es in der altherwürdigen Nomenklatur der Genetiker, wenn ein Chromosomensatz nicht diploid ($2n = 2x$), sondern beispielsweise tetraploid ($2n = 4x$), hexaploid ($2n = 6x$) oder in noch höheren Verdopplungsstufen vorliegt.

Mit etwas Glück können dabei vorteilhafte Merkmale aus zwei unterschiedlichen Eltern in einer Pflanze zueinander finden. Manchmal entstehen auch ganz neue Eigenschaften.

Ursache ist meist eine Fehlfunktion bei der Meiose, wenn homologe Chromosomen nicht ordnungsgemäß auf die Gameten verteilt werden. Pflanzenzüchter können die Polyploidisierung auch künstlich herbeiführen – zum Beispiel, indem sie den Spindelapparat chemisch blockieren und damit die Tuae kapfen, an denen die Chromosomen in die zukünftigen Gameten gezogen werden.

Ohne zu ahnen, was in den Zellkernen vor sich geht, machen sich Ackerbauern die Neigung vieler Pflanzen zur spontanen Genomvereinigung und -verdopplung schon seit Jahrtausenden zunutze. Und so wundert es nicht, dass Kulturpflanzen oft mit einer bunten Abfolge historischer Hybridisierungen und Genomverdopplungen aufwarten.

Raps (*Brassica napus*) ging etwa erst vor wenigen tausend Jahren aus einer Kreuzung zwischen *Brassica rapa* („Rübsen“) und Gemüsekohl (*Brassica oleracea*) hervor. Unter den Erdbeeren gibt es sogar Varietäten mit zehnfachem (dekaploidem) Chromosomensatz.

Mit Extrasatz im Vorteil

Das bekannteste Beispiel polyploider Kulturpflanzen ist der Weizen: Heutiger Saatweizen ist hexaploid und ein Hybrid aus einer diploiden Wildweizenart und dem tetraploiden Emmer. Das Emmergenom selbst hat auch wieder eine verwickelte Ahnenreihe.

Bei der genomischen Veredelung von Weizen und Erdbeeren hat der Mensch durch Zuchtwahl nachgeholfen. Aber auch in der Natur entstehen durch Hybridisierung oft neue, vorteilhafte Eigenschaften. Hybriden mit einem Extrasatz Chromosomen können sich oft gegen die diploiden Elternarten durchsetzen.

Eine kitschige Phase ist dabei die Etablierung eines stabilen genetischen Mechanismus, damit die Chromosomen ausbalanciert und ohne Scherereien an die Nachkommen weitergegeben werden – denn bei der Meiose mit eigentlich überzähligen Partnern, die sich so noch nie begegnet sind, droht Chaos. Dabei unterscheiden Genetiker zwei grundsätzlich verschiedene Polyploidie-Typen: bei der Allopolyploidie gehen die verdoppelten Chromosomensätze aus einer Hybridisierung verschiedener Elternarten hervor, im Gegensatz zur Autopolyploidie, bei der sich ein Chromosomensatz innerhalb einer Art verdoppelt.

Langfristig etablieren kann sich eine polyploide Art jedenfalls nur, wenn sich bei der Weitergabe der Chromosomen eine gewisse Ordnung und Regelmäßigkeit einstellt. „Im Weizen und Kohl gibt es beispielsweise genetische Kontrollelemente, so dass sich die Chromosomen immer ‚richtig‘ paaren“, erklärt Hanna Schneeweiss, Cytogenetikerin am Department für Botanik und Biodiversitätsforschung der Universität Wien. Schneeweiss und ihr Team erforschen seit vielen Jahren polyploide Genome.

Spielwiese für Cytogenetiker

Eine Pflanzengattung, zu der sie immer wieder zurückkehrt, sind Asteraceen aus der Gattung *Melampodium*, die hauptsächlich in Mittelamerika verbreitet sind. Im Gespräch mit *Laborjournal* erzählt Schneeweiss, was sie an den amerikanischen Gänseblümchen so faszinierend findet: „In dieser Gattung sind etwa vierzig Arten bekannt, und die Chromosomenanzahl zeigt eine große Vielfalt. Es gibt diploide *Melampodium*-Arten mit einer Basischromosomenzahl von 9, 10, 11, 12 und 14.“ Und dazu eben noch polyploide Arten, die oft das Resultat von Hybridkreuzungen sind.

Melampodium strigosum beispielsweise hat einen vierfachen Chromosomensatz ($2n = 4x = 40$ Chromosomen) und ist aus einer Kreuzung zwischen den diploiden Arten *M. americanum* und *M. glabribracteatum* (jeweils $2n = 20$ Chromosomen) hervorgegangen. Aus einer Kreuzung von *M. strigosum* mit einer weiteren diploiden Art sind dann sogar hexaploide Arten entstanden.

Eine ideale Spielwiese also für Cytogenetiker, um Chromosomenvermehrungen in freier Wildbahn und ihre Auswirkungen auf die



Hanna Schneeweiss ist fasziniert von *Melampodium*-Arten und erforscht die Evolution ihrer Genome.

Foto: Uni Wien

Genomevolution zu untersuchen. Aber wie finden die Forscher in dieser verwirrenden Vielfalt heraus, aus welchen Bestandteilen das Genom einer Art zusammengewürfelt ist?

Bunte Chromosomen

„Um Kandidaten für mögliche Ausgangsarten zu finden, nutzen wir zuerst Methoden zur Erstellung molekularer Stammbäume“, sagt Schneeweiss. Sind „Verdächtige“ gefunden, die als Elternarten in Frage kommen, geht es an die Zytologie: Chromosomen werden dazu mit Fluoreszenzfarbstoffen „angemalt“, die ihre Herkunft verraten.

Die Chromosomenfärbemethode, *Genomic In Situ Hybridization* (GISH), eignet sich besonders, um die genomischen Beiträge verschiedener Elternarten in einer Hybridpflanze aufzudröseln. Die Wiener Pflanzenforscher haben 2015 beschrieben, wie man dieses Werkzeug für ihre Zwecke optimieren kann (*Cytogenet. Genome Res.* 146: 325-31). „Wir können nun die Herkunft der Chromosomen in einer polyploiden Pflanze sicher bestimmen, auch wenn die Elternpflanzen sich genetisch ähnlich sind“, erklärt Schneeweiss.

Im Prinzip ist das Vorgehen schnell erklärt: Die DNAs der beiden vermuteten Ausgangsarten dienen als Sonden. Zur Herstellung der Sonden wird das Erbmaterial gekocht und liegt danach nicht nur einzelsträngig vor, sondern zerfällt auch in circa 300 Basenpaare lange Stückchen. Die zwei Sorten Sonden-DNA markieren die Cytogenetiker mit einem Fluorochrom – in zwei verschiedenen Farben, versteht sich.



Die Gattung *Melampodium* umfasst 40 Arten, zu denen auch *Melampodium pilosum* (L.) sowie *M. sericeum* gehören. Ihre Chromosomenzahl ist sehr unterschiedlich, viele Arten sind polyploid und enthalten 20, 40 oder 60 Chromosomen.

Foto: Enrique Ortiz

Schließlich müssen die Cytogenetiker noch die Chromosomen der polyploiden Pflanze auf einem Objektträger präparieren, so dass sie schön ausgebreitet nebeneinander liegen. Nach Erhitzen und Abkühlen finden komplementäre DNA-Abschnitte der Sonden und Chromosomen zueinander, und die Fluoreszenz zeigt an, welche Chromosomen (oder Chromosomenabschnitte) jeweils von welcher Elternpflanze abstammen.

Mit dieser Methode erforschen die Wiener zum Beispiel auch die chromosomalen Verwandtschaftsbeziehungen in der Pflanzengattung *Prospero*, zu welcher der Artenkomplex des Herbst-Blausterns *Prospero autumnale* gehört, ein Spargelgewächs, das im Mittelmeerraum verbreitet ist.

Auch in *Prospero*-Arten finden Schneeweiss und ihr Labor mit Hilfe der GISH-Methode eine bunte genomische Vielfalt aus Autopolyploidie und Allopolyploidie, mit vielen interessanten Besonderheiten, die hier jedoch zu weit führen (siehe zum Beispiel *Front. Plant Sci.* 9: 433).

Aber zurück zu den amerikanischen Gänseblümchen und einer kürzlich erschienenen Arbeit von Jamie McCann und seinen Kollegen aus dem Schneeweiss-Labor (*Systematic Biology*: syy024). In diesem Paper zeigen die Autoren nämlich auch, wie man mit bioinformatischen Methoden das Alter einer Polyploidisierung bestimmen kann.

Dynamik der Genom-Evolution

„Wir haben dazu Gene sequenziert, die in den diploiden, parental Pflanzen als Einzelkopie-Gene vorliegen. In der polyploiden Art haben wir also jeweils zwei Varianten dieser Gene. Für die bioinformatische Analyse behandelt man die zwei Sub-Genome so, als ob sie unabhängige Arten wären“, erklärt Schneeweiss.

Um herauszufinden, wann die Genomverdopplung in etwa stattgefunden hat, nutzen die Genetiker neutrale Mutationen als Zeitmesser. Diese Mutationen häufen sich sowohl in den Ausgangsarten als auch in den

zwei Sub-Genomen der Hybridpflanze kontinuierlich an, abhängig von der Mutationsrate. Eichpunkte für diese molekulare Uhr sind zum Beispiel Fossilfunde oder datierbare geologische Ereignisse.

Die Forscher wissen beispielsweise, dass die Polyploidisierung in *M. strigosum* wohl vor etwa 1,4 Millionen Jahren stattgefunden hat. Sie können mit dieser Information besser einschätzen, mit welcher Dynamik sich Genome in freier Wildbahn nach so einem dramatischen Ereignis verändern. Besonders schön sehen sollte man die Umwälzungen an repetitiven DNA-Sequenzen, wie Transposons und Satelliten-DNA. Mit *Next Generation Sequencing* haben die Wiener in *M. strigosum* auch schon nachgeschaut, was sich hinsichtlich der Repeat-Dynamik getan hat. Ein paar Bewegungen bei bestimmten *Repeat*-Klassen zeigten sich, aber insgesamt sind die zwei Sub-Genome ihren Ausgangsarten noch recht ähnlich. 1,4 Millionen Jahre sind wohl, evolutionär gesehen, nicht so arg viel Zeit.

Hans Zauner

BIOSYNTH[®]
CHEMISTRY & BIOLOGY

Schweizer Biochemikalien FÜR AMBITIONIERTE ZIELE

📄 Bio- und Chemilumineszenz-Substrate

📄 Medienzusätze, Kohlenhydrate, Antibiotika, Aminosäuren

📄 Chromogene und fluorogene Enzymsubstrate

📄 Indikatoren, Detergenzien, Polyamine und weitere Basis-Chemikalien

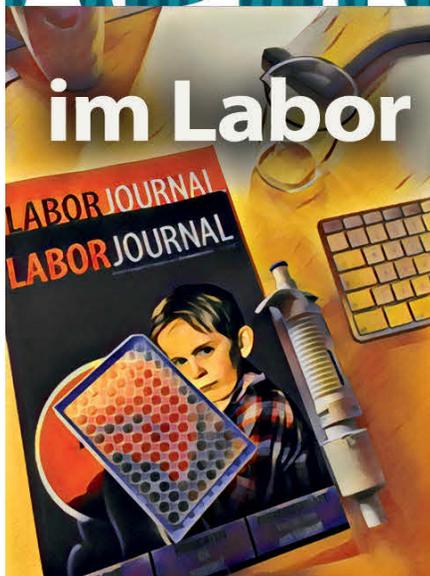


LABOR JOURNAL

gibt's
nicht

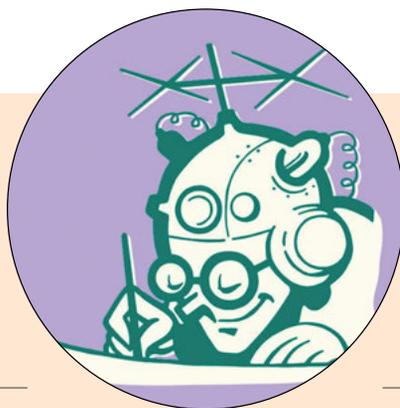
beim
Friseur

ABER



im Labor

Kostenlos in Uni, MPI,
Helmholtz bestellen:
laborjournal.de



Schöne Biologie

Komplexe Trends

Unter „Inkubiert“ (S. 8) steht es ja schon in diesem Heft: Will man sein Manuskript heutzutage möglichst schnell abgelehnt bekommen, dann streue man nur reichlich Spekulationen darin ein. Schreiben vielleicht auch deswegen manche Bioforscher immer wieder ganze Bücher? Weil sie darin noch am ehesten nach Lust und Laune herumspkulieren dürfen?

Peter Corning etwa gehört dazu. Gerade erschien das neueste Buch des inzwischen 83-jährigen Direktors des *Institute for the Study of Complex Systems* in Seattle – mit dem Titel: „*Synergistic Selection: How Cooperation Has Shaped Evolution and the Rise of Humankind*“. Dieser verschleiert allerdings ein wenig die eigentliche Kernfrage seiner Abhandlung, die da vielmehr lautet: Wie kann man den Langzeit-Trend der Evolution zu immer größerer Komplexität erklären? Seine Antwort formuliert er unter anderem als die x-te Anlehnung an das allseits bekannte Dobzhansky-Zitat: „*Nothing about the evolution of biological complexity makes sense except in the light of synergy.*“

Synergieeffekte sieht Corning folglich als *die* entscheidende Triebkraft, mit der die Evolution bis heute stetig komplexere Formen und Systeme hervorbrachte. Effekte also, die entstehen, wenn zwei oder mehr Gene, Zellstrukturen, Systeme zusammenwirken – und das Ergebnis irgendwie *mehr* ist als die reine Summe der beteiligten Teile. Diese Möglichkeit, durch mannigfaltige Kombinationen der Zusammenarbeit (*Cooperation*) immer wieder Synergieeffekte zu erzeugen, habe laut Corning die Evolution quasi mit einer Art Kreativ-Rüstzeug ausgestattet, mit dem sie letztlich ursächlich dafür sorgte, dass in ihrem Verlauf immer komplexere Lebewesen entstanden.

Schöne Spekulation. Aber braucht es sie überhaupt? Nehmen wir also Ockhams berühmtes Rasiermesser (– Wem *das* nichts sagt, muss es leider googeln –) und schnibbeln mal ein wenig an dieser „Theorie“ her-

um. Vielleicht ist ja alles tatsächlich viel einfacher...

Dass die Evolution mit der Zeit immer komplexere Organismen hervorgebracht hat, liegt doch vor allem *darin*: an der *Zeit!* Bis zum heutigen Tage hatte das Wechselspiel zwischen Variation und Selektion einfach deutlich mehr Zeit, in der belebten Welt herumzuschustern, als bis vor einigen Millionen Jahren. Und da für Zufallsprozesse wie Mutationen mit fortschreitender Zeit auch die Wahrscheinlichkeit für jedes einzelne diskrete Ereignis steigt, kamen immer wieder auch etwas komplexere Wesen heraus. Bewältigten diese jetzt noch die Herausforderungen ihrer Umwelt etwas besser als die Mehrheit ihrer Zeitgenossen, setzten sie sich von da ab als stabile Linie fest. Und die belebte Welt schien insgesamt ein wenig komplexer geworden zu sein.

Natürlich kann das im Einzelfall durch neu entstandene kooperative Synergieeffekte geschehen sein. Noch öfter aber sicherlich durch jede Menge andere Prozesse ohne jedweden Synergieeffekt – wie etwa durch den Erwerb gänzlich neuer Funktionen durch Genduplikationen, alternative Spleißformen oder *De-novo*-Gen-Entstehung.

Wahrscheinlich ist die ganze Sache mit der Komplexität als Trend der Evolution aber sowieso völlig überschätzt. Denn Komplexität ist für Lebewesen vor allem eins: *teuer*. Nicht zuletzt deswegen versucht die Evolution stetig, Überflüssiges gnadenlos herauszuselektieren und damit gleichsam Komplexität zu reduzieren, sofern es dem Fortpflanzungserfolg nicht schadet. Unzählige Beispiele gibt es dafür: Augen bei Dunkelhöhlen-Bewohnern, Chloroplasten bei unterirdischen Orchideen, ganze Stoffwechselwege bei Parasiten,...

So gesehen scheint der Trend, Komplexität zu reduzieren, stärker als der Trend, sie zu erhöhen oder zumindest zu erhalten. Aber schön, dass wir mal darüber spekuliert haben.

Ralf Neumann



Kennen Sie den?

Der Millivolt-Universalist

Esoteriker bemühen seinen Namen. Dabei machte er grundsätzliche Forschung. Nur am Ende seines Lebens übertrieb er deren Bedeutung.

Die sogenannte Energetische Psychologie beruft sich *nicht nur*, aber *auch* auf ihn. Ebenso fällt sein Name häufiger, wenn es um die Grundlagen von Rupert Sheldrakes Theorie der Morphogenetischen Felder geht. Und sogar unter dem Stichwort „Spirituelles Gärtnern“ werden Erkenntnisse unseres Gesuchten bemüht, wenn dessen Anhänger ihrem Treiben mal wieder ein wissenschaftliches Fundament geben wollen.

Suchen wir etwa einen auf esoterischen Pfaden wandernden Pseudowissenschaftler?

Keineswegs. Immerhin durchlief unser Gesuchter von 1915 bis 1958 sämtliche akademischen Karrierestationen an einer absoluten Elite-Universität der USA, wo er gar 1929 für knapp dreißig Jahre den Lehrstuhl für Neuroanatomie besetzte.

Sicher, auch das muss nicht unbedingt vor Irrwegen schützen. Machen wir uns daher lieber ein Bild von unserem Gesuchten, indem wir uns *das* Schlüsselexperiment seines Forscherlebens anschauen...

Ermöglicht wurde dieses durch die Entwicklung einer speziellen Voltmeter-Vorrichtung, mit dem es dem Sohn eines Ökonomieprofessors erstmals gelang, Spannungen in der Größenordnung von 10 Mikrovolt zu messen. Der zweite Weltkrieg stand unmittelbar vor der Tür, als der damals schon fünfzigjährige Schnauzbarträger damit seine erste Messung an einer unbefruchteten Salamander-Eizelle durchführte. Nachdem er zudem alle erdenklichen Kontrollen durchgemessen hatte, stand fest: Das Salamander-Ei war umgeben von einem elektrischen Feld, welches es selbst verursachte.

Allerdings war es nicht homogen. Vielmehr gab es an einer bestimmten Stelle des Eizel-

len-Äquators einen Punkt höchster Spannung, während der genau gegenüber liegende Punkt die geringste Spannung aufwies. Unser Gesuchter, der in dieser Zeit übrigens auch mit überaus passabler Landschaftsmalerei aufgefallen war, nahm daraufhin hundert weitere Salamander-Eizellen, bestimmte für jede einzelne diese beiden Extrempunkte und markierte sie farblich. Daraufhin befruchtete er sie und stellte ohne Ausnahme fest, dass der Pol mit der höchsten Spannung mit dem späteren Ort des Salamanderkopfes übereinstimmte, während umgekehrt der Eipol mit der niedrigsten Spannung sich zum Salamanderschwanz entwickelte. Das gleiche Ergebnis erhielt er anschließend noch mit Froscheiern und Hühnerembryonen – sodass er schließlich die Hypothese aufstellte, dass der Ort der maximalen Spannung auf der Eioberfläche die Ausrichtung des Nervensystems entlang der Kopf-Schwanz-Achse im erwachsenen Tier vorgibt. Und dies bereits *vor* der Befruchtung.



Soweit alles grundsätzliche Wissenschaft. Und auch in den folgenden 25 Jahren lieferten seine immer umfassenderen Studien zu den bioelektrischen Feldern der Organismen durchweg robuste Ergebnisse. So zeigte unser Gesuchter etwa, dass die Spannungswerte über den Brustbereich von Mäusen in die Höhe schossen, wenn sich dort Tumore entwickelten – und zwar zehn bis zwanzig Tage, *bevor* diese selbst nachweisbar waren. Ebenso lieferte er auf diese Weise Daten zur Bioelektrodynamik von Menstruation und Eisprung, die letztlich sogar zur Entwicklung von Fruchtbarkeitstests führten. Weiterhin zeichnete er von 1943 bis 1966 stündlich (!) die Werte der bioelektrischen Felder einer Ulme und eines Ahorns auf – womit er nicht nur bewies, dass Bäume bioelektrische Felder besitzen, sondern auch zeigte, dass diese sich im Rhythmus der Jahreszeiten, der Mondzyklen und der Tageszeiten verändern.

Damit dürfte inzwischen auch klar geworden sein, weshalb unser Gesuchter allzu gerne von der Esoterik vereinnahmt wird – gerade wenn es um Energiefelder, Auren oder gar um „Spirituelles Gärtnern“ geht.

Ein wenig war er jedoch leider auch selbst mit schuld daran. Denn im hohen Alter übertrieb er die vermeintliche Bedeutung „seiner“ bioelektrischen Felder doch etwas maßlos. Er stilisierte sie zu „Feldern des Lebens“ hoch, die quasi als grundlegende Schablonen die Entwicklung allen Lebens auf der Erde vorgeben – und deren Zustand Auskunft über die jeweilige Verfassung des Organismus gibt. Als er nachfolgend noch postulierte, dass diese „Felder des Lebens“ gar die Verbindung jedes lebenden Organismus zum gesamten Universum darstellten, hatte er seiner an sich seriösen und unzweifelhaften Forschung endgültig einen Bärendienst erwiesen.

Die Veröffentlichung des entsprechenden Buches sollte unser Gesuchter jedoch selbst nicht mehr erleben. Als es herauskam, war er gerade im Alter von fast 84 Jahren gestorben. Wer war er? RN

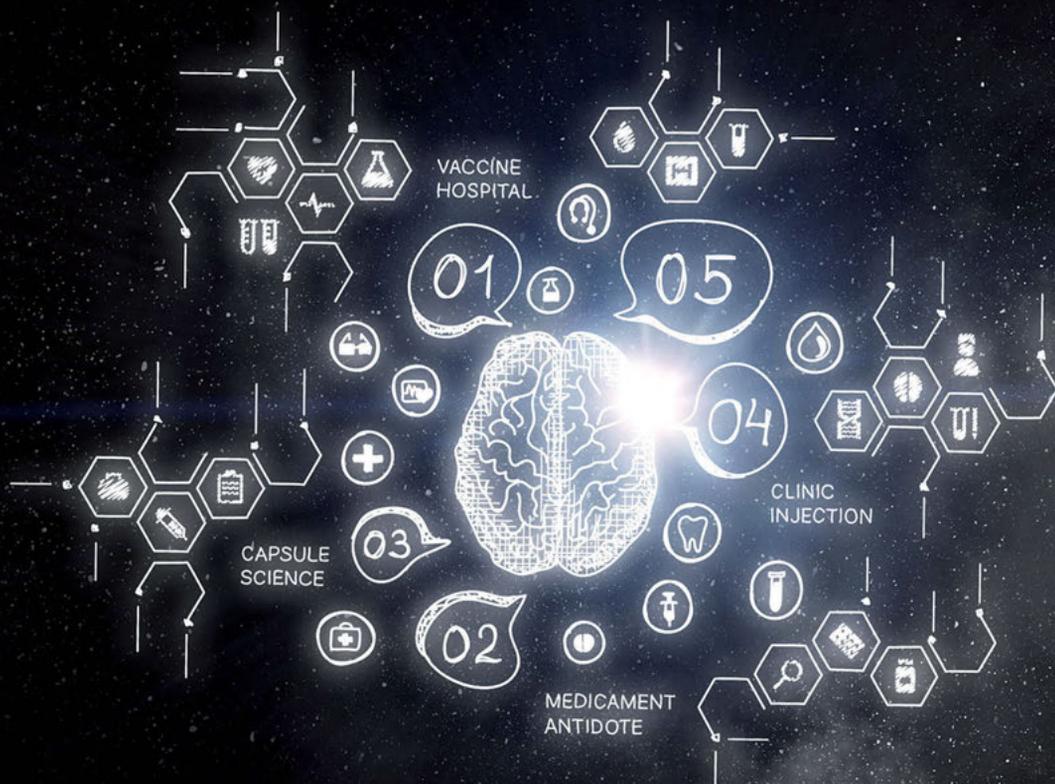
Na, wer ist's?

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

In LJ 3/2018 war **Emil Erlenmeyer** gesucht. Gewonnen haben **Ines Kiralj** (Hannover) und **Jörg König** (Münster).

Auflösung aus LJ 4/2018:

Der „gefallene Wunderknabe“ ist der französische RNA-Biologe **Olivier Voinnet**, der trotz nachgewiesener „Schlampereien“ in mehr als dreißig Publikationen weiterhin an der ETH Zürich forscht, Studenten ausbildet – und natürlich sein Professorengehalt bezieht.



Illustr.: Fotolia / Sergey Nivens

Publikationsanalyse 2012 – 2016: Neurowissenschaften, klinischer Teil Kandidatengene, Krebs und Schlaganfall

Klinische Neurowissenschaftler sind häufig auch Humangenetiker oder Krebsforscher – oder alles zusammen. Insbesondere die Jagd nach krankheitsrelevanten Genloci bringt Zitierungen aufs Konto.

Mit den Neurowissenschaften schauen wir auf eine große und auch heterogene Forschergemeinde. Bei jedem einzelnen Wissenschaftler ist der Bezug zu Nerven oder Gehirn zwar klar erkennbar, trotzdem würden wir den unterschiedlichen Projekten kaum gerecht, wenn wir alle Neuroforscher für einen Publikationsvergleich in denselben Topf werfen. Daher teilen wir auch in der aktuellen Analyse die Neurowissenschaften in zwei Blöcke auf, nämlich in die klinische und die nicht-klinische Neuroforschung. Diesen Monat sind die Kliniker an der Reihe.

Nun würden wir für eine saubere Publikationsanalyse gerne jedem Neuroforscher eindeutig den Stempel „Klinisch“ oder „Nicht-klinisch“ aufdrücken. Ganz so einfach ist die Zuordnung dann aber doch nicht. Klar, wer in einer neurologischen Klinik arbeitet und für seine Forschung ausschließlich auf Patientenfälle zurückgreift, der gehört in die aktuelle Lis-

te. Was ist aber mit denjenigen, die sich für Fehlfaltungen von Proteinen und deren Rolle bei neurodegenerativen Krankheiten interessieren? Solch ein Wissenschaftler kann klinisch forschen; er kann aber auch weit weg vom Patienten mit Zell- oder Mausmodellen arbeiten und würde sich dann wohl nicht als „Kliniker“ bezeichnen. Dass es dazwischen alle möglichen Grauzonen gibt, dürfte klar sein.

Publikationen entscheiden

Und wohin sortieren wir jemanden, der über genomische Assoziationen nach Ursachen für psychiatrische Erkrankungen sucht? Solch ein Forscher muss nicht in einem neurologischen Klinikum zu Hause sein, dennoch ist er für seine Studien auf Probenmaterial von Patienten angewiesen und erforscht Krankheitsursachen. Oder lernt man aus den Genloci, die mit psychiatrischen Störungen in Ver-

bindung stehen, nicht auch – oder gerade – etwas über die Genetik des gesunden Gehirns?

Es wäre müßig, all die Einzelfälle „zwischen den Stühlen“ bis ins Detail ausdiskutieren. Daher haben wir uns für einen pragmatischen und möglichst objektiven Weg entschieden: Wie bereits im letzten Neuro-Vergleich halten wir uns an die Kategorien, die das *Web of Science* den Fachblättern zuteilt. Wer in den Sparten „*Clinical Neurology*“ und „*Psychiatry*“ insgesamt auf mehr Artikel kommt als in der Kategorie „*Neurosciences*“, den haben wir als Kliniker einsortiert. Wir gehen davon aus, dass ein Wissenschaftler seine Ergebnisse dann auch in diesen Forscherkreisen diskutiert und wahrgenommen haben will.

Die regelmäßigen Leser unserer Rubrik werden beim Blick auf die „Köpfe“-Liste ein Déjà-vu erleben. Angefangen bei Markus Nöthen (1.) von der Uniklinik Bonn, der bereits die meistzitierten Humangenetiker an-

führte – und die haben wir Ihnen ja erst im letzten Heft vorgestellt. Nöthen publizierte im Analysezeitraum aber regelmäßig in Fachzeitschriften zur klinischen Neurologie. Genetische Assoziationsstudien zu Schizophrenie und anderen Psychosen sind ein Schwerpunkt seiner Forschungsarbeit. Nach den zuvor definierten Kriterien gehört er also in die Liste.

Zudem taucht Nöthen immer wieder zusammen mit anderen klinischen Neuroforschern in den Autorenlisten auf. So im meistzitierten Artikel des Analysezeitraums, der 108 Genloci vorstellt, die mit Schizophrenie assoziiert sein sollen. Daran mitgeschrieben haben unter anderem Wolfgang Maier (6.) aus Bonn und Dan Rujescu (8.) aus Halle, beide tätig in universitätsklinischen Abteilungen, die jeweils auf Psychiatrie und Psychosomatik spezialisiert sind. Oder Sven Cichon (9.) aus der Abteilung Neurowissenschaften und Medizin am Forschungszentrum Jülich.

Diese drei sind schon ihren Institutsbezeichnungen nach Neuroforscher, aber sie stehen ebenso wie Nöthen in der Liste der meistzitierten Humangenetiker. Allein in den Top Ten gibt es neun Autoren, die in beiden Rankings auftauchen. Bei der Erforschung neuropsychiatrischer Erkrankungen spielt also die Genomik eine große Rolle, sodass man bei einigen Autoren beide Welten nicht streng voneinander trennen kann. Auch auf Statistiker und Epidemiologen verzichtet die Klinische Neuroforschung nicht. So hat Marcella Rietschel (11.) an dem erwähnten meistzitierten Artikel mitgeschrieben – sie leitet die Abteilung „Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie“ am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim.

Dreifache Überlappungen

Ebenso überlappt sich die aktuelle „Köpfe“-Liste mit den Onkologen, wobei man hier mit Recht fragen mag, wie viel Neuroforschung jemand betreibt, der sich eigentlich für Krebsentstehung interessiert – auch wenn es um Tumore des zentralen Nervensystems geht. Allerdings sind viele dieser Forscher explizit in neuroonkologischen Abteilungen zu Hause und veröffentlichen in Journalen zur klinischen Neurologie. Stefan Pfister (2.), Marcel Kool (3.), Andreas von Deimling (4.) und David Jones (5.), alle am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg tätig, zählen wir daher zu den klinisch orientierten Neuroforschern. Und ja, Pfister, Kool und Jones sind ebenfalls Humangenetiker, denn sie publizieren vor allem zu genetischen *Hotspots* in Gliomen, Medulloblastomen und anderen Wucherungen im zentralen Nervensystem.

Zugegeben, eine solchermaßen dreifache Überlappung von Forschungsrichtun-

gen wollen wir eigentlich vermeiden. Pessimistisch ausgedrückt verwässert unser Blick auf die Disziplin durch diese Unschärfe. Doch womöglich zeichnet gerade das den aktuellen Stand der Klinischen Neuroforschung aus: In diesem Feld sind derzeit Erkenntnisse aus Humangenetik und Onkologie gefragt, wenn man auf die vielzitierte Forschung schaut.

Neuro am Neckar

Den Krebsforschern in der Liste ist es übrigens zu verdanken, dass sich die Klinische Neuroforschung im Neckarraum bündelt: Neun unserer „Köpfe“ waren zwischen 2012 und 2016 am DKFZ tätig, insgesamt finden wir Heidelberg dreizehn Mal in der Liste. Das rund zwanzig Kilometer entfernte ZI Mannheim taucht fünfmal auf, sodass besagte Region rund einem Drittel der meistzitierten Forscher ein Zuhause bietet oder geboten hat.

Wo wir gerade bei der regionalen Verteilung sind: Am zweithäufigsten nach Heidelberg taucht Bonn mit sieben Nennungen auf, dicht gefolgt von sechs Forschern mit Adresse in München. Die Nachbarn in Österreich und der Schweiz bleiben diesmal etwas abgeschlagen zurück, mit nur vier Forschern aus Basel, Wien und Zürich.

Schauen wir in die Liste der meistzitierten Artikel, so fallen drei Arbeiten zum Schlaganfall auf den Plätzen 4, 5 und 6 ins Auge. Auch hier mag man einwenden, dass ein direkter Bezug zu den Nervenzellen fehle, wenn es doch primär um den Einsatz von Blutverdünnern oder Stents geht. Doch wir sprechen nun mal von der *Klinischen Neurowissenschaft* – und Schlaganfallpatienten werden eben in neurologischen Abteilungen betreut. Und Neurologen sind es auch, die diese als Probanden für Forschungsprojekte gewinnen. Hier kommen zum Beispiel Neuroradiologen wie Hans-Christoph Diener (13.) von der Uni Duisburg-Essen und Rüdiger von Kummer (28.) von der Technischen Universität Dresden ins Spiel.

Natürlich beeinträchtigen Läsionen des Gehirns auch die neuronalen Funktionen – egal, ob Schlaganfall, Hirntumore oder andere „Schäden“ die Ursache sind. Die Fragestellungen sind in der Regel aber andere als die der nicht-klinischen Neurowissenschaftler, die ihren Probanden mitunter ebenfalls per Bildgebung in den Kopf schauen. Ein weiterer Punkt also, der für die Auslagerung der Klinischen Neuroforschung als eigenen Zweig spricht.

Alkohol und Traumata

Unstrittig neurologisch unterwegs ist Ludwig Kappos (20.) vom Universitätsspital Basel. Er war im Analysezeitraum an diversen klinischen Studien zur Multiplen Sklerose betei-

ligt. Auch Ralf Gold (47.) aus Bochum interessiert sich für Neuroimmunologie und hat hierzu viel in klinischen Neuro-Journalen veröffentlicht. Ein weiterer Sonderfall, der zwischen Genloci-Jägern und Hirntumor-Experten hervorsteht: Andreas Heinz (23.), der an der Berliner Charité mittels Bildgebung die Aktivität im präfrontalen Cortex untersucht und spezifischen Zusammenhängen mit Alkoholismus auf der Spur ist.

Unterm Strich fällt das große Interesse der klinischen Neuroforscher an genetischen Zusammenhängen auf. Selbst zu den klassischen psychiatrischen und psychosomatischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Depressionen und Angststörungen kommen die meisten Zitate durch Veröffentlichungen zusammen, die einen Blick ins Genom werfen. Vereinzelt stößt man dabei auch auf die Epigenomik mit der gerne plakativ gestellten Frage, ob sich etwa Traumata in die nächste Generation vererben. So ist Elisabeth Binder (36.) vom Münchener Max-Planck-Institut für Psychiatrie die Senior-Autorin einer Arbeit, welche die Methylierung des *FKBP5*-Gens zum Thema hat. Den Ergebnissen nach ist dieses Gen bei Holocaust-Überlebenden häufiger methyliert als bei Kontrollprobanden. Und diese Methylierung fand man auch bei deren Nachkommen häufiger (*Biol. Psychiatry* 80(5): 372-80). Mit nur 68 Zitierungen finden wir diese Publikation aber nicht unter den zehn meistzitierten Artikeln.

Was die hochzitierten klinischen Paper betrifft, die in irgendeiner Weise Genomsequenzen zum Thema haben, so vermisst man übrigens oft konkrete Erkenntnisse, die über eine bloße statistische Verknüpfung mit einem Krankheitsbild hinausgehen. Am Ende des Tages bringen die unzähligen Kandidaten-Gene die klinische Neuroforschung nur dann weiter, wenn man daraus auch klinisch relevante Schlussfolgerungen ableiten kann. Doch das wissen die verantwortlichen Studienleiter natürlich selbst.

Mario Rembold

Korrektur

Für die Publikationsanalyse „Zellbiologie“ (LJ 3/2018: 38-41) übersahen wir **Heiko Hermeking** vom Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München. Mit **1.168 Zitierungen** seiner **24 Artikel** aus den Jahren 2012 bis 2016 belegt er **Platz 39** unter den meistzitierten Forschern seiner Zunft. Wir bitten um Entschuldigung.

Neurowissenschaften, klinischer Teil

Die meistzitierten Originalartikel	Zitate
1. <i>Diverse Konsortien; Ripke, S;...; [+ 299 Koautoren, mehrere aus A, CH, D]</i> Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. <i>NATURE</i> 511(7510): 421-7 (24 JUL 2014)	1.874
2. <i>Whiteford, HA;...; Rehm, J;...; Vos, T</i> Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. <i>LANCET</i> 382(9904): 1575-86 (9 NOV 2013)	1.355
3. <i>Saver, JL;...; Diener, HC;...; Hacke, W; Jansen, O;...; Mattle, HP;...; de Rochemont, RD;...; Singer, OC; Jahan, R</i> Stent-Retrieve Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. <i>N ENGL J MED</i> 372(24): 2285-95 (11 JUN 2015)	1.089
4. <i>TCGA Res Network; Brennan, CW;...; Campos, B;...; Chin, L</i> The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. <i>CELL</i> 155(2): 462-77 (10 OCT 2013)	1.079
5. <i>Jovin, TG;...; von Kummer, R;...; Davalos, A</i> Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. <i>N ENGL J MED</i> 372(24): 2296-306 (11 JUN 2015)	1.010
6. <i>Broderick, JP;...; von Kummer, R;...; Engelter, ST;...; Tomsick, TA</i> Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. <i>N ENGL J MED</i> 368(10): 893-903 (7 MAR 2013)	990
7. <i>Div. Konsortien; Lambert, JC;...; [+ 181 Koautoren, darunter 15 aus A, CH, D]</i> Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. <i>NAT GENET</i> 45(12): 1452-8 (DEC 2013)	924
8. <i>Hochberg, LR; Bacher, D;...; Vogel, J; Haddadin, S;...; Donoghue, JP</i> Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. <i>NATURE</i> 485(7398): 372-5 (17 MAY 2012)	781
9. <i>Leucht, S;...; [+ 14 Koautoren, darunter 7 aus D]</i> Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. <i>LANCET</i> 382(9896): 951-62 (14 SEP 2013)	750
10. <i>Chinot, OL; Wick, W;...; Hilton, M;...; Cloughesy, T</i> Bevacizumab plus Radiotherapy-Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. <i>N ENGL J MED</i> 370(8): 709-22 (20 FEB 2014)	703



„Quereinsteiger“ aus Humangenetik und Onkologie: **Markus Nöthen** (li., 1.), **Stefan Pfister** (re., 2.)



Viermal Psychiatrische Klinik: **Wolfgang Maier** (li., 6.), **Dan Rujescu** (re., 8.), ...



Viermal Neurologische Klinik: **Matthias Endres** (li., 19.), **Ludwig Kappos** (re., 20.), ...

Die meistzitierten Reviews et al.	Zitate
1. <i>Louis, DN;...; Reifenberger, G; von Deimling, A;...; Wiestler, OD; Kleihues, P; Ellison, DW</i> The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. <i>ACTA NEUROPATHOL</i> 131(6): 803-20 (JUN 2016)	1.043
2. <i>Wardlaw, JM;...; [+ 35 Koautoren, darunter 7 aus D]</i> Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. <i>LANCET NEUROL</i> 12(8): 822-38 (AUG 2013)	795
3. <i>Heneka, MT;...; [+ 36 Koautoren, darunter 9 aus D]</i> Neuroinflammation in Alzheimer's disease. <i>LANCET NEUROL</i> 14(4): 388-405 (APR 2015)	644



Zwei von acht Forscherinnen: **Christel Herold-Mende** (li., 34.), **Elisabeth Binder** (re., 36.)

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2012 bis 2016 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 16. April 2018. Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2012 und 2016 bevorzugt in Fachblättern der Klinischen Neurowissenschaften oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht. **Wichtig:** Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere“ Fehler können wir in der Regel nicht erkennen. Listen: Mario Rembold

Publikationsanalyse 2012 – 2016 Von Mario Rembold



Zweimal Neuropathologie in Heidelberg: **Andreas von Deimling** (li., 4.), **Andrey Korshunov** (re., 7.)



... **Andreas Heinz** (li., 23.), **Hans J. Grabe** (re., 27.)



... **Ralf Gold** (li., 47.) u. **Hans-Peter Hartung** (re., 33.)



„Altmeister“ der deutschen Neurologie: **Hans-Christoph Diener** (li., 13.), **Werner Hacke** (re., 15.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

	Zitate	Artikel
1. Markus M. Nöthen , Humangenet. Biomed. Zentrum Univ.-klin. Bonn	16.601	280
2. Stefan M. Pfister , Pädiatr. Neuroonkol. DKFZ Heidelberg	11.841	150
3. Marcel Kool , Pädiatr. Neuroonkol. DKFZ Heidelberg	9.563	102
4. Andreas von Deimling , Neuropathol. Univ.-klin. Heidelberg	9.522	166
5. David T. W. Jones , Mol. Genetik DKFZ Heidelberg	9.309	88
6. Wolfgang Maier , Poliklin. f. Psychiatr. & Psychoth. Univ. Bonn	8.412	233
7. Andrey Korshunov , Neuropathol. DKFZ Heidelberg	8.352	97
8. Dan Rujescu , Psychiatr., Psychother. & Psychosom. Univ.-klin. Halle	8.306	149
9. Sven Cichon , Neurowiss. FZ Jülich / Humangen. Univ. Bonn / Biomed. Univ. Basel	8.118	120
10. Paul A. Northcott , DKFZ Heidelberg (seit 2015 St. Jude Childr. Res. Hosp. Memphis)	7.959	79
11. Marcella Rietschel , Genet. Epidemiol. i. d. Psychiatr. ZI Mannheim	7.837	236
12. Manuel Mattheisen , Psychiatr., Psychother. & Psychosom. Univ.-klin. Würzburg	7.668	118
13. Hans-Christoph Diener , Neurol. Klin. Univ. Duisburg-Essen	7.130	136
14. Bertram Müller-Myhsok , Statist. Genet. MPI f. Psychiatr. München	6.747	91
15. Werner Hacke , Neurol. Univ.-klin. Heidelberg	6.172	106
16. Wolfgang Wick , Neuroonkol. Univ.-klin. Heidelberg	5.690	130
17. Franziska Degenhardt , Life & Brain / Humangenetik Univ. Bonn	5.689	65
18. Guido Reifenberger , Neuropathol. Univ.-klin. Düsseldorf	5.562	75
19. Matthias Endres , Klin. f. Neurol. Charité Berlin	5.391	126
20. Ludwig Kappos , Neurol. Klin. Univ.-spital Basel	4.918	163
21. Stefan Herms , Humangenetik Univ. Bonn	4.800	60
22. Thomas W. Mühleisen , Neurowiss. & Med. FZ Jülich (bis 2012 Univ. Bonn)	4.682	55
23. Andreas Heinz , Klin. f. Psychiatrie & Psychotherapie Charité Berlin	4.577	241
24. Marc Remke , Päd. Neuroonkol. Univ.-klin. Düsseldorf (zuvor Toronto und DKFZ)	4.477	74
25. Volker Hovestadt , Mol. Genet. DKFZ Heidelberg	4.417	48
26. Ina Giegling , Psychiatrie Univ. Halle-Wittenberg (zuvor LMU München)	4.416	65
27. Hans J. Grabe , Psychiatr. & Psychother. Univ.-med. Greifswald	4.322	121
28. Rüdiger von Kummer , Neuroradiol. TU Dresden	4.133	52
29. Harald Hampel , Psychiatr. Klin. Univ. Frankfurt (seit 2013 Paris)	4.132	86
30. Thomas G. Schulze , Psychiatr. Phänomik & Genomik LMU München (zuvor Göttingen)	3.945	54
31. David Capper , Neuropathol. Charité Berlin (bis 2017 Neuropathol. Univ.-klin. Heidelberg)	3.930	106
32. Michael Weller , Neurologie Univ.-spital Zürich	3.912	134
33. Hans-Peter Hartung , Klin. f. Neurol. Univ. Düsseldorf	3.899	154
34. Christel Herold-Mende , Neurochirurg. Klin. Univ. Heidelberg	3.845	86
35. Jörg Felsberg , Neuropathol. Univ.-klin. Düsseldorf	3.842	41
36. Elisabeth B. Binder , MPI f. Psychiatrie München (seit 2016 auch Univ. Atlanta)	3.835	86
37. Dominik Sturm , Pädiatr. Neuroonkol. DKFZ Heidelberg	3.819	28
38. Florian Holsboer , HMNC GmbH München (bis 2014 MPI f. Psychiatrie München)	3.810	95
39. Stephanie H. Witt , Gen. Epidemiol. i. d. Psychiatr. ZI Mannheim	3.721	71
40. Tobias Banaschewski , Kinder & Jugend-Psychiatr. ZI Mannheim	3.648	158
41. Klaus-Peter Lesch , Mol. Psychiatrie Univ. Würzburg	3.588	109
42. Günther Deuschl , Neurol. Klin. Univ. Kiel	3.586	122
43. Fritz Zimprich , Neurol. Med. Univ. Wien	3.544	38
44. Hans-Ulrich Wittchen , Klin. Psychol. & Psychother. Tech. Univ. Dresden	3.530	164
45. Torsten Pietsch , Neuropathol. Univ. Bonn	3.434	108
46. Andreas Meyer-Lindenberg , Zentralinst. f. Seel. Ges. (ZI) Mannheim	3.394	117
47. Ralf Gold , Neurol. Klin. Ruhr-Univ. Bochum	3.342	149
48. Jana Strohmaier , Genet. Epidemiol. i. d. Psychiatr. ZI Mannheim	3.334	38
49. Martin Dichgans , Schlaganfall- & Demenzforsch. Univ.-klin. München	3.325	128
50. Bettina Konte , Data Mining Med. LMU München & Univ. Halle-Wittenberg	3.256	31

Special: Bioaktive Materialien

Wenn Wasser und Polymer zusammentreffen



Hydrogele eignen sich für die 3D-Zellkultur und könnten auch bald in der Klinik öfter zum Einsatz kommen. Seit knapp zehn Jahren steigt das Interesse an dem Polymer-basierten Material zunehmend. Laborjournal hat sich mit vier Forschern unterhalten, um mehr über die neue Allzweck-Waffe zu erfahren.

Zellen reagieren auf ihre Umgebung. Dabei spielen sowohl mechanische als auch chemische Eigenschaften eine große Rolle. So beeinflusst beispielsweise die Festigkeit des umliegenden Gewebes, aber auch die Zusammensetzung von Adhäsionsliganden oder Wachstumsfaktoren, wie Zellen proliferieren, migrieren, differenzieren und sich anheften. Das wissen Zellbiologen und Biophysiker schon eine Weile – und erhalten bei ihren Studien immer häufiger die Unterstützung von Materialwissenschaftlern. Denn um das Verhalten der Zellen auf ihre Umgebung zu untersuchen, muss die Zellnachbarschaft möglichst naturgetreu nachgebaut werden.

Ein Material eignet sich dafür besonders: Hydrogele. Ihr Grundgerüst ist ein Polymer, das zwar wasserunlöslich ist, aber dennoch viel Flüssigkeit aufnehmen kann. Hydrogele bestehen deshalb zu achtzig bis neunzig Prozent aus Wasser, wodurch sich das synthetische Material besonders in der Zellkultur als durchaus nützlich erweist.

Das weiß auch Christine Selhuber-Unkel von der Christian-Albrechts-Universität (CAU)

zu Kiel. „Das Problem bei der gängigen 2D-Zellkultur ist, dass die Zellen maximal fünfzig Prozent der umliegenden Oberfläche berühren“, so die Leiterin der Arbeitsgruppe „Biokompatible Nanomaterialien“. Mit ihrem neuen Projekt „Channelmat“ – von *Channel* und *Material* – möchte Selhuber-Unkel die Kontaktfläche auf bis zu achtzig Prozent erhöhen, denn: „Mehr Kontakt bedeutet mehr Kontrolle.“ Funktionieren soll das durch ein 3D-Hydrogel aus Polyacrylamid, in dessen Innerem Kanäle integriert sind und das damit die extrazelluläre Matrix ideal nachahmen soll.

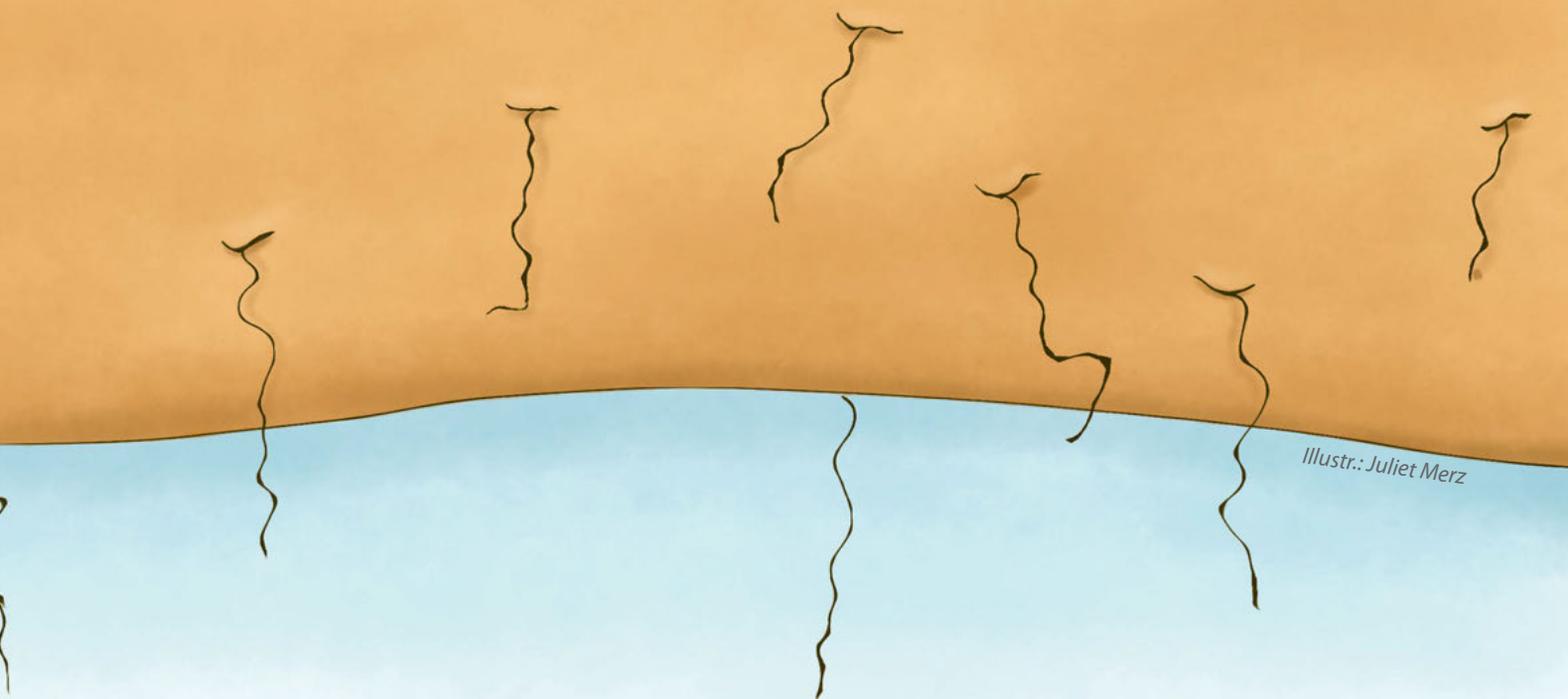
Kanal-Labyrinth

Um die Kanäle herzustellen, verwenden die Kieler Forscher ein Templat aus der benachbarten Arbeitsgruppe um Rainer Adelung, über welches sie das Hydrogel gießen. Sobald das Gel durch Vernetzung ausgehärtet ist, waschen Selhuber-Unkel und Co. das Templat mit einer schwachen Säure wieder heraus. Zurück bleibt ein circa ein Zentimeter dickes Hydrogel mit einem relativ unge-

ordneten Kanalsystem, dessen Kanäle jedoch miteinander verbunden sind. „Die meisten Hydrogele verfügen nur über kugelförmige Poren, die erst ab einer gewissen Porendichte miteinander verknüpft sind“, berichtet Selhuber-Unkel und ergänzt stolz: „Im Channelmat hingegen gibt es wirklich zylinderförmige Kanäle, die aufgrund der Herstellungsmethode immer verbunden sind.“

Ein weiteres Highlight ist der Durchmesser der Kanäle. Die Template bestehen aus einem vierarmigen Gebilde, welches in der Mitte zusammenläuft. Die Armdicke und damit auch den Kanaldurchmesser können die Materialwissenschaftler zwischen wenigen Nanometern und Mikrometern einstellen – theoretisch. „In der Praxis können wir bisher Kanäle mit einem Durchmesser von einem bis zu zwanzig Mikrometern produzieren“, meint Selhuber-Unkel. Und das ziemlich schnell: Bis zu einhundert Proben kann das Forscherteam am Tag problemlos herstellen. „Das muss ein 3D-Drucker erstmal schaffen“, so die Kielerin.

Der schnelle Herstellungsprozess macht das Hydrogel natürlich auch für die Industrie



Illustr.: Juliet Merz

interessant. Deshalb lautet der Plan von Selhuber-Unkel *et al.* für die Zukunft: Industriepartner finden, die Channelmat zur Marktreife bringen möchten. Ein Patent für das Material hat Selhuber-Unkel bereits angemeldet.

Doch bevor die Vermarktung im industriellen Maßstab erfolgen kann, benötigen die Kieler ein *Proof-of-Concept*. Dabei hilft ihnen der Europäische Forschungsrat, der gerade eine Förderung von 150.000 Euro an das Projekt vergeben hat.

Ab in die Klinik

Ein weiteres Ziel für die Zukunft ist, das Material abbaubar zu machen. Denn aktuell schaffen es die Zellen noch nicht, das Hydrogel zu zersetzen. Doch nur ein abbaubares Material kann neben der Zellkultur auch als Implantat in der regenerativen Medizin zum Einsatz kommen. Dort können Hydrogele beispielsweise bei einem Herzinfarkt helfen, abgestorbenes Gewebe zu regenerieren – vorausgesetzt, die Kieler entscheiden sich für ein anderes Polymer. Denn Polyacrylamid ist für die Klinik weniger geeignet, da immer ein Restrisiko durch gegebenenfalls nicht polymerisierte, toxische Acrylamide besteht. „Momentan versuchen wir für klinische Anwendungen auf ein anderes Polymer umzusteigen – Poly-HEMA [Anm. d. Red. Poly(2-hydroxyethyl met-

hacrylate)] wäre eine Möglichkeit“, berichtet Selhuber-Unkel. Um die Lagerung und Kultivierung von Gewebezellen und Stammzellen in den neuen Materialien zu untersuchen, eignet sich Polyacrylamid als Modellsystem jedoch hervorragend.

In Sachen Abbaubarkeit der Hydrogele ist Britta Trappmann vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster schon einen Schritt weiter. Die Chemikerin entwickelt mit ihrem Team synthetische 3D-Hydrogele für die Grundlagenforschung. Die Gele sollen wie bei Selhuber-Unkel die extrazelluläre Matrix imitieren, damit Forscher das Verhalten der Zellen und ihre Wechselwirkungen mit dem umliegenden Gewebe besser studieren können. „Ziel ist es, alle Matrixparameter, welche die Zelle beeinflussen, zu verstehen“, greift Trappmann weit in die Zukunft vor.

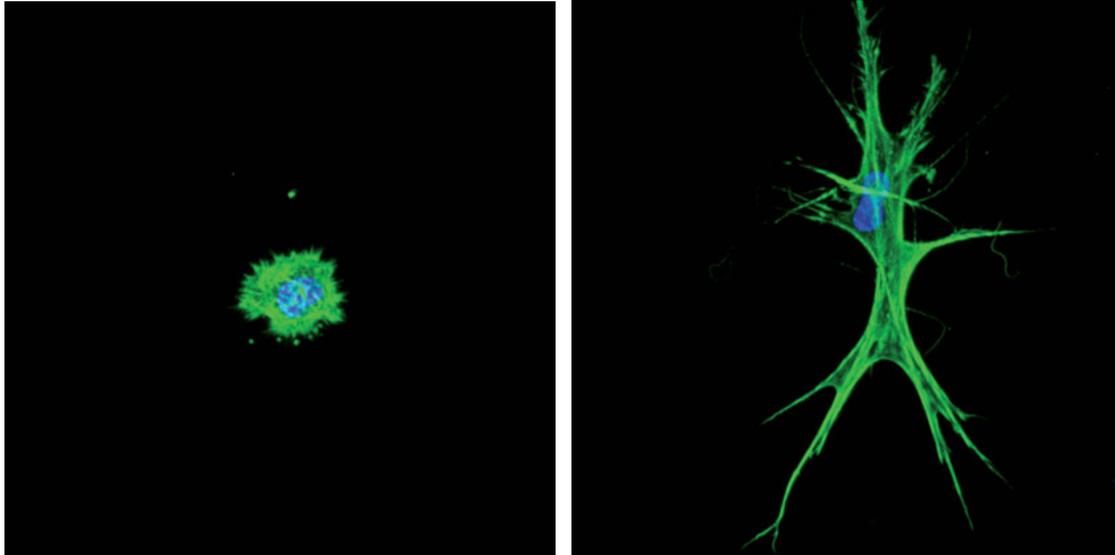
Die Münsteraner nutzen dabei zwei Eigenschaften der Hydrogele: Das Grundmaterial auf Polymerbasis selbst interagiert nicht mit den Zellen und ist äußerst variabel. So können Wissenschaftler die mechanischen Eigenschaften wie die Festigkeit des Gels zwar je nach Belieben einstellen, aber auch konstant replizieren. Andere Parameter, zum Beispiel Wachstumsfaktoren oder Anheftungsliganden, lassen sich wie bei einem Baukastenprinzip beliebig ergänzen und in einer ansonsten gleichbleibenden Umgebung ideal untersuchen.

Der Fokus der Gruppe liegt auf den mechanischen Eigenschaften der Matrix sowie ihrer Abbaubarkeit. Denn die löslichen, linearen Polymerketten werden auf unterschiedliche Art und Weise zu einem gelartigen Material vernetzt – das die Zelle zersetzen muss. „Damit die Zelle überhaupt in das Material eindringen kann, muss sie die Vernetzungen aufbrechen können“, erklärt Trappmann. Eine Möglichkeit, das Material abbaubar zu machen, beruht darin, spaltbare Peptidsequenzen zu integrieren. Diese können dann durch Enzyme verdaut werden, welche die Zelle freisetzt – durch sogenannte Matrix-Metalloproteasen.

Peptid-Happen

Trappmann und Co. können allerdings auch nicht-abbaubare Peptidsequenzen einfügen und das Material dadurch resistenter gestalten. „Das ist von Vorteil, wenn man zum Beispiel mesenchymale Stammzellen in Fettzellen differenzieren möchte“, meint die Chemikerin. Denn in einer Zellkultur mit schlecht abbaubaren Hydrogelen können die Zellen nicht mehr so gut in das Material migrieren und bleiben rundlich. Die runde Zellform wiederum beeinflusst die Fett-Differenzierung positiv.

Auch bei der Angiogenese ist darauf zu achten, dass Zellen nicht zu leicht in die synthetische Matrix eindringen können. »



Fibroblasten in einer nicht-abbaubaren (links) und abbaubaren (rechts) 3D-Hydrogel-Matrix.

Fotos: MPI Münster/ Britta Trappmann

» Denn wenn die Zellen das Hydrogel zu schnell zersetzen, können sie nicht mehr kollektiv einwandern. In solch einem Fall brechen die Zellstrukturen auseinander, es dringen nur einzelne Zellen in das Gel ein und die Blutgefäßbildung ist gestört. „Allerdings beeinflussen nicht nur die Peptidsequenzen, wie schnell das Gel abgebaut wird“, so Trappmann. „Unterschiedliche Zelltypen können die Sequenzen unterschiedlich schnell spalten.“

Das von Trappmann *et al.* verwendete Material basiert auf dem Zuckermolekül Dextran und verfügt über funktionelle Gruppen (sogenannte Methacrylate), an die die Materialwissenschaftler Adhäsionsliganden koppeln können, die Integrine binden. Aber auch Wachstumsfaktoren können theoretisch in die synthetische Matrix eingebunden werden – was Trappmann und Co. in Zukunft praktisch umsetzen möchten. Denn in der klassischen Petrischalen-Zellkultur schwimmen die Faktoren im Gegensatz zur Situation im natürlichen Gewebe frei in Lösung und verhalten sich vielleicht ganz anders. „Es wurde schon gezeigt, dass die Anbindung der Wachstumsfaktoren an Matrizen oder Oberflächen deren Aktivität extrem verändert“, so Trappmann. Ob sich möglicherweise auch die mechanischen Eigenschaften des Hydrogels auf die Aktivität der integrierten Wachstumsfaktoren auswirken, wird sich dann zeigen.

Während sich die Hydrogele von Selhuber-Unkel und Trappmann vorerst auf die Zellkultur konzentrieren, plant Laura De Laporte vom Leibniz-Institut für Interaktive Materialien e.V. (DWI) in Aachen gezielter den Einsatz in der Klinik. Das von ihrem Team entworfene Hydrogel löst ein Problem der Hydrogele: Denn obwohl synthetische Hydrogel-Matrizen mit Poren oder Kanälen bereits schnell

und effizient produziert werden können, sind die Kanalsysteme und das Material in der Regel ungeordnet und vor allem nicht ausgerichtet. „Das ist ein Problem, denn eigentlich sind sehr viele Gewebe im Körper orientiert“, erklärt De Laporte. „Zum Beispiel Zellen im Herzen und anderen Muskeln sowie Nervenzellen.“ Mit einem kleinen Trick haben es die Ingenieure und ihr Team geschafft, dieses Problem zu umgehen – daraus entstanden ist das sogenannte Anisogel. Dieses Hydrogel besteht aus zwei Komponenten: einer Polymermatrix und ganz kleinen weichen Mikrogel-Stäbchen oder kurzen, steiferen Polymer-Fasern. Der Clou an der Sache: Die Stäbchen und Fasern enthalten winzige supermagnetische Eisenoxid-Nanopartikel, sodass sie sich beim Eintauchen in ein Magnetfeld in eine bestimmte Richtung ausrichten.

Flinke Vernetzung

In der Praxis sähe das theoretisch wie folgt aus: Ein Arzt injiziert die Polymerlösung in das gewünschte Gewebe und legt zeitgleich ein magnetisches Feld an, welches die Stäbchen beziehungsweise Fasern direkt anordnet. Prompt vernetzt das Hydrogel – und die Stäbchen oder Fasern können sich nach etwa einer Minute nicht mehr vom Platz bewegen.

Das benötigte Magnetfeld bedarf keiner besonders großen Stärke, wie De Laporte ausführte: „Ein Magnet auf Ihrem Kühlschrank hat circa 15 Millitesla. Um die Stäbchen anzuordnen, reichen uns 80 Millitesla – ein aufwändiges MRA [Anm. d. Red. Magnetresonanztomogramm] mit 1,5 Tesla oder mehr ist nicht nötig.“

Die Polymerketten in der injizierten Lösung vernetzen im Übrigen durch den Fibrin-stabilisierenden Faktor (Faktor XIII), ein

Enzym, das als Gerinnungsfaktor auch für die Blutgerinnung zuständig ist. Das funktioniert deshalb, weil die Aachener das Anisogel mit Fibrin mischen – beziehungsweise gemischt haben: „Mittlerweile verwenden wir ein synthetisches Polymer, das die gleiche Vernetzungsstrategie verwendet wie Fibrin.“ Denn natürliche Materialien können im Körper problematisch werden. Entweder baut sie der Organismus zu schnell oder unkontrolliert ab, oder das Material kann im schlimmsten Fall pathogene Komponenten beinhalten. Mit synthetischen Polymeren können De Laporte und Co. diese Probleme leicht umgehen und gleichzeitig die mechanischen Eigenschaften und Abbaukinetiken besser steuern.

Ein weiterer Vorteil des Anisogels: Der Körper kann es abbauen. Als erstes zersetzen die Zellen die umgebende Polymer-Matrix, es entstehen Hohlräume – und die Zellen können in das Material einwachsen, während sie durch die orientierten Stäbchen oder Fasern in eine vorgegebene Richtung geführt werden. Die langlebigeren Stäbchen oder Fasern werden zwar später, aber genauso wie die Polymer-Matrix durch Hydrolyse abgebaut. Insgesamt sollte das Anisogel in Ratten circa fünf Wochen standhalten, bevor sich das Material komplett aufgelöst hat. Beim Menschen schätzt De Laporte die Abbaudauer auf mehrere Monate. „Das Gel darf natürlich nicht zu schnell verschwinden“, sagt die Ingenieurin. „Die Zellen müssen genug Zeit haben, in das Hydrogel einzudringen und sich zu regenerieren. Interessant ist, dass sich durch die ausgerichteten Zellen auch eine ausgerichtete extrazelluläre Matrix entwickelt, die dann die Aufgaben des sich abbauenden Hydrogels wieder übernehmen kann.“

Zu Beginn fokussierten sich die Aache-

ner auf den zukünftigen Einsatz bei Rückenmarksverletzungen. Doch das Anisogel könnte sich auch bei Herzinfarkten als nützlich erweisen. Denn in der Theorie lässt sich das Anisogel leicht invasiv injizieren und sogar mit Zelltransplantaten oder Stammzellen mischen.

Kein Patent, kein Interesse

Doch bis es so weit ist, müssen die Wissenschaftler rund um De Laporte noch ein wenig arbeiten. „Wir fangen dieses Jahr hoffentlich mit den Tierversuchen an Ratten an“, so De Laporte. „Die Anträge dafür sind schon eingereicht.“ Doch obwohl die Versuche mit primären Zellen vielversprechend waren, kann es *in vivo* bekanntlich ganz anders aussehen. Funktionieren die Tierversuche, geht es zur nächsten Etappe: „Dann müssen wir jemanden finden, der das auch klinisch probieren möchte“, meint De Laporte. Glücklicherweise haben die Forscher schon ein Patent eingereicht. „Denn die Industrie ist nur an einem Produkt interessiert, das auch patentiert ist.“

Die Arbeitsgruppe „Dynamische Biogrenzflächen“ am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz denkt derweil noch gar nicht an Patente. Sie möchte die Zellkultur für Stammzellen weiterentwickeln, sodass sich aus ihnen Neurone differenzieren. „Wir versuchen die Steifheit von Gehirngewebe mithilfe unserer Hydrogele nachzuahmen“, erklärt Marcelo Salierno, Postdoktorand in Mainz. Aber

wie steif sind eigentlich unterschiedliche Gewebe im Körper? „Das Gehirn ist das weichste aller Gewebe im menschlichen Körper“, so Salierno. „Um dieses zu verformen, reicht der Druck von 0,1 bis 1 Kilopascal aus – Muskeln sind da schon viel härter: Sie verformen sich erst bei 10 bis 20 Kilopascal.“ Wie viel Druck ein Gewebe aushält und wie steif es dementsprechend ist, untersuchen die Biomaterialwissenschaftler mit einem Rasterkraftmikroskop (AFM von *Atomic Force Microscope*).

Für die Herstellung des Hydrogels verwenden die Mainzer aktuell Polyacrylamid. „Auch Polyethylenglycol würde als Polymer funktionieren, aber wir haben uns für Polyacrylamid entschieden, weil es für die meisten Biologen ein vertrautes Material ist, mit welchem sie schon einmal gearbeitet haben“, erklärt Salierno.

Das Hydrogel alleine verhält sich zwar wie Gewebe, doch die Zellen können so noch recht wenig mit der synthetischen Matrix anfangen. Stichwort Anheftungsfaktoren. Salierno und Co. entschieden sich für eine Peptidsequenz aus Laminin – eines der häufigsten Proteine der Basallamina der extrazellulären Matrix vor allem bei Epithelzellen – genauso wie Polylysin. Letzteres kennen die meisten Biologen als Pufferzusatz für die Zellkultur. Laminin hingegen ist ein recht großes Glykoprotein, welches unterschiedliche Anheftungsseiten aufweist. Eine davon ist IKVAV. IKVAV ist ein Peptid aus fünf Aminosäuren, die ihm auch seinen Na-

men geben: Isoleucin(I)-Lysin(K)-Valin(V)-Alanin(A)-Valin(V) – IKVAV. Publikationen aus den Neunzigern zeigen, dass IKVAV die Ausbreitung von Neuronen stimuliert.

Interessanterweise schafften es weder das synthetische IKVAV noch Polylysin alleine, dass Zellen *in vitro* langfristig an das Hydrogel banden. Erst die Kombination der beiden Anheftungsfaktoren und die gehirnartige Weichheit des Polymers unterstützten die Neurogenese von Stammzellen.

Schicksal von außen

In Zukunft möchten Salierno und Co. mit den Hydrogelen noch genauer herausfinden, wie die Umgebung das Schicksal von Stammzellen mitbestimmt. „Wir wissen, dass nicht nur die Genetik eine große Rolle spielt“, so Salierno. Laut dem Mainzer konzentrieren sich die Forscher bisher zu sehr auf die Genetik der Zellen und weniger auf die Umgebung, die allerdings einen wichtigen Part bei der Zellentwicklung einzunehmen scheint. „Zu Beginn können Stammzellen sich zu allen möglichen Zellen differenzieren – sie können quasi werden, was immer sie wollen. Was ihr Schicksal letztlich bestimmt, ist die Umgebung“, meint Salierno und zieht den Vergleich: „Es ist wie in unserer Gesellschaft. Es kommt natürlich auch darauf an, was jeder einzelne von uns mitbringt, aber unser Umfeld bestimmt doch stark, wo wir mal hinkommen.“ *Juliet Merz*



Christine Selhuber-Unkel (rechts) besiedelt mit zwei Mitarbeitern das neue Hydrogel mit Zellen.

Fotos: CAU

Eingeschleust und ausgeholfen

In Basel basteln Zellbiologen an synthetischen Organellen und verzeichnen erste Erfolge: Die Vesikel aus Polymeren und Biomolekülen funktionieren auch im Tiermodell. Der nächste Meilenstein scheint nicht mehr fern – eine künstliche Zelle.

Obwohl sie im Vergleich zu Zellen winzig erscheinen und in ihrem Inneren verborgen liegen, sind Zellorganellen in ihrer Komplexität nicht zu unterschätzen. Das wissen auch Cornelia Palivan und ihr Team vom Departement Chemie der Universität Basel. Denn die Schweizer versuchen seit Jahren, ganz in *Bottom-up*-Manier, Organellen künstlich herzustellen. Jetzt können sie mit Stolz sagen: Sie haben es geschafft.

Erste Erfolge feierte Palivan schon vor fünf Jahren, als es ihr gelang, ein künstliches Peroxisom zu konstruieren und in HeLa-Zellen einzuschleusen (*Nano Lett.* 13(6): 2875-83). Im Inneren der synthetischen Organellen fanden dann zwei Reaktionen statt: Das Enzym Cu/Zn-Superoxiddismutase wandelte aggressive Superoxide zu Wasserstoffperoxid um, welches wiederum durch die Lactoperoxidase in Wasser und Sauerstoff gespalten wurde. Das künstliche Peroxisom unterstützte die Zelle also darin, besser mit oxidativem Stress umzugehen.

Ein ähnliches, aber etwas komplexeres System hat nun auch *in vivo* funktioniert. Anfang dieses Jahres publizierten Palivan und Co. die entsprechenden Ergebnisse in *Nature Communications* (9: 1127). Gemeinsam mit Jörg Huwyler vom Departement Pharmazeutische Wissenschaften der Uni Basel gelang es ihnen, ihre künstlichen Organellen auch in Zebrafisch-Embryonen einzuschleusen. Mit Mitteln des *Swiss Nanoscience Institute* (SNI), Schweizerischen Nationalfonds (SNF) und *National Centre of Competence in Research (NCCR) – Molecular Systems Engineering* konnte das Projekt schließlich verwirklicht werden. „Die Zebrafisch-Embryonen eignen sich besonders für solche Experimente, da sie transparent sind und wir so mittels Licht- und Fluoreszenzmikroskopie alle Veränderungen im Inneren mitverfolgen können“, meint Erstautor Tomaz Einfalt, ehemaliger Doktorand in Palivans Arbeitsgruppe und jetzt Postdoktorand bei Huwyler.

Um die Organellen in die Zebrafisch-Zellen zu bekommen, injizierten die Zellbiologen den Embryonen zunächst intravenös eine Lösung mit den winzigen Polymer-Vesikeln. Das Problem bei der Sache: „Die Polymer-Bläschen allein sind inert – dass heißt, sie interagieren weder mit der Zelle noch irgendwelchen Zellbestandteilen“, erklärt Einfalt. Dennoch schafften es die Vesikel, in die Makrophagen zu gelangen. „Makrophagen sind dafür bekannt, weiche Nanoobjekte aufzunehmen, die kleiner sind als 150 Nanometer – sogar wenn keine *Targeting*-Moleküle vorhanden sind“, weiß Palivan. Einfalt könnte sich allerdings noch einen weiteren Grund vorstellen: „Die Aufnahme der Vesikel durch die Immunzelle wird vermutlich dadurch unterstützt, dass wir die synthetischen Organellen nicht unter komplett sterilen Bedingungen vorbereiten. Das hat überwiegend praktische Gründe, weil die Herstellung der Vesikel ohnehin sehr zeit- und arbeitsintensiv ist.“

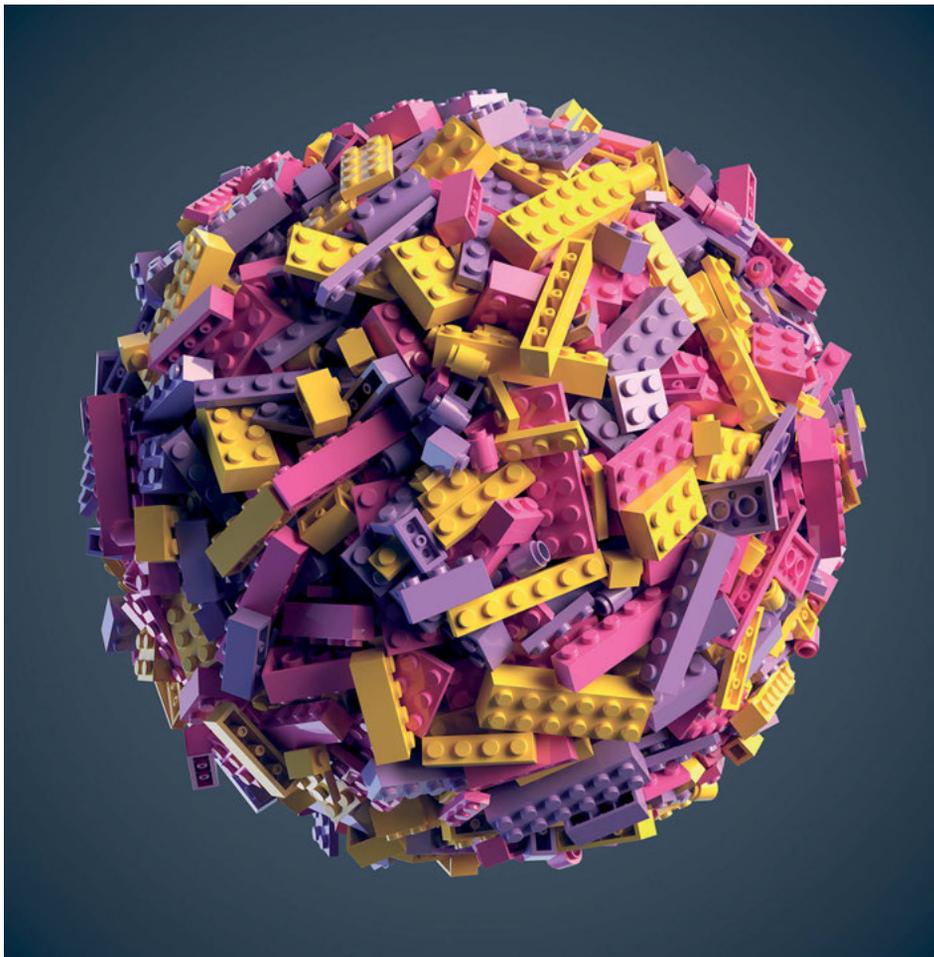


Foto: iStock/3d_kot

Dennoch mussten die Schweizer ein anderes Hindernis überwinden: „Die Membran der Organellen ist für Moleküle nahezu undurchlässig“, erläutert Einfalt. Damit Substrate und Produkte aus dem Polymer-Bläschen für eine Reaktion ein- beziehungsweise wieder austreten können, mussten Palivan, Einfalt und Co. ein bioaktives Molekül in die Vesikelmembran einbauen. Die Entscheidung fiel auf ein chemisch und genetisch modifiziertes bakterielles Porin namens OmpF (von *Outer Membrane Protein F*) – das quasi als Schleuse dient.

Das Grundgerüst der künstlichen Vesikel besteht aus einem Copolymer, das sich aus den beiden amphiphilen Polymeren Poly(2-Methyloxazoline) (PMOXA) und Polydimethylsiloxane (PDMS) zusammensetzt. Das als Schleuse dienende, bakterielle Porin öffnet und schließt sich in Abhängigkeit der Glutathion-Konzentration in der Zelle. So können Substanzen die Polymermembran passieren und nach Beendigung der Reaktion das Vesikel wieder verlassen. „Der externe Stimulus, der die Schleuse öffnet, muss aber nicht unbedingt Glutathion sein“, ergänzt Einfalt. „Wir können auch andere Membranproteine einbauen, sodass das Eintreten der Stoffe von anderen Faktoren abhängig sein kann, wie beispielsweise dem pH-Wert.“

Das macht die künstlichen Organellen vor allem für die therapeutische Anwendung interessant. Als Zell-Implantate könnten die Polymer-Vesikel beispielsweise pharmazeutische Wirkstoffe direkt in der Zelle produzieren oder dort freisetzen. „Wir können die Vesikel auch so programmieren, dass sie nur funktionieren, wenn bestimmte Faktoren oder Symptome in der Zelle auftreten, zum Beispiel wenn ein Tumor beginnt zu wachsen“, verrät Einfalt. Sollten pathologische Symptome nicht auftreten, verbleiben die Vesikel im Schlummermodus.

Spontane Blasenbildung

Doch die Herstellung der Organellen ist je nach Polymer und einzubauendem Biomolekül äußerst divers und mitunter komplex. Die von Palivan, Einfalt *et al.* verwendeten Organellen sind glücklicherweise relativ simpel zusammenzubauen. Die Schweizer streichen dafür das Copolymer dünn auf eine Glasoberfläche eines Rundkolbens aus, lassen es trocknen und geben dann die Enzymlösung direkt dazu. Durch den amphiphilen Charakter der Polymere bilden sich spontan unterschiedlich große Polymer-Bläschen. „Die Vesikelbildung ist für das Polymer thermodynamisch am günstigsten“, meint Einfalt. Die unterschiedlich großen Polymer-Bläschen müssen dann nur noch durch einen Filter gedrückt werden, sodass nahezu gleich große Vesikel dabei herauskommen. „Aktuell produzieren wir mit dieser Technik Organellen mit einem Durchmesser um

die hundert Nanometer“, so Einfalt. „Unsere kleinsten Polymer-Bläschen können aber auch dreißig bis vierzig Nanometer klein sein.“ Um größere Polymer-Vesikel zu generieren, ist eine Elektrospannung notwendig. „Dann können wir Vesikel im Mikrometer-Bereich herstellen“, erklärt Einfalt und ergänzt: „Das spielt gerade im Bezug auf künstliche Zellen eine große Rolle.“ Aber dazu später mehr. Doch welchen Nutzen können die Organellen für den Organismus haben?

Der Polymer-Porsche

Wie in dem Versuch vor fünf Jahren kompensieren auch dieses Mal die Organellen den oxidativen Stress der Zelle. Der ausschlaggebende Part passiert indes im Inneren der Organellen. Denn Makrophagen produzieren eine große Menge an Wasserstoffperoxid, das abgebaut werden muss – sonst kommt es zu oxidativen Schäden. Im Versuch der Schweizer konnte das Wasserstoffperoxid durch die bakteriellen Porin-Schleusen in die Organellen gelangen und dort durch eine pflanzliche Peroxidase aus dem Meerrettich in Wasser und Sauerstoff gespalten werden. Da das Porin bidirektional Moleküle passieren lässt, können die Endprodukte das Organell einfach durch das Membranprotein wieder verlassen.

„Sie müssen sich das System wie ein Auto vorstellen“, versinnbildlicht Einfalt. „Dabei ist das Polymer-Vesikel die Karrosserie, das Peroxidase-Enzym der Motor und das bakterielle Porin sowohl das Tankloch als auch der Auspuff. Wasserstoffperoxid wäre in dieser Analogie der Spirit, Wasser und Sauerstoff entsprächen den Abgasen.“

Die künstlichen Organellen bieten zwar viele Möglichkeiten, doch bevor sie es in die Klinik schaffen, stehen noch ein paar Punkte auf der Agenda der Schweizer. So können Palivan und ihr Team beispielsweise noch nicht abschätzen, wie sich die Polymer-Bläschen auf lange Zeit im Organismus verhalten. „Wir wissen zwar, dass die Zelle die Organellen abbaut, aber wie lange das dauert, können wir noch nicht sagen“, gibt Einfalt zu. „Dafür haben wir jetzt eine Langzeitstudie gestartet.“

Außerdem tüfteln die Basler noch daran, wie sie die Vesikel auch in andere Zellen hinein manövrieren können. „Makrophagen eignen sich für die Aufnahme der Organellen selbstverständlich hervorragend, da sie von Natur aus Fremdkörper fressen“, räumt Einfalt ein. Um andere Zellen wie Neurone oder Muskelzellen davon zu überzeugen, die Polymer-Bläschen aufzunehmen, müssten die Zellbiologen tiefer in die Trickkiste greifen: „Wir könnten die Vesikel mit zellulären Signalpeptiden tarnen, sodass diese an die Zellen andocken und von ihr bereitwillig internalisiert werden“, so Einfalt. Das Projekt da-

zu läuft schon, steht allerdings noch unter Verschluss.

Aber da war doch noch was mit künstlichen Zellen... „Unser nächstes Ziel ist es, eine voll funktionsfähige künstliche Zelle zu entwickeln, die in einem Tiermodell als ein Zellimitat existieren und funktionieren kann“, offenbart Einfalt. Dieses Mikrokompartment hätte dann sogar einen eigenen Metabolismus. Das Problem bei den gängigen Versuchen, eine künstliche Zelle zu erschaffen, sei laut Einfalt, dass nach wie vor die Vielfalt der natürlichen Zellbaustoffe fehle. Die eingesetzten Biomoleküle und Materialien reichen demnach nicht aus, um die Komplexität einer Zelle richtig darzustellen. Palivan versucht mit ihren Kollegen, dieses Problem derweil zu lösen. Wie? Auch da hüllen sich die Basler in Schweigen.

Was die Schweizer jedoch verraten können: Eine Technologie, die sie zur Herstellung der künstlichen Zellen verwenden, haben sie bereits patentiert. Von der Universität Basel aus versuchen die Zellbiologen deshalb gerade, ein Start-up zu gründen. „Aber mehr kann ich dazu wirklich nicht sagen“, meint Einfalt und schmunzelt. Die Zukunft wird zeigen, ob es klappt.

Juliet Merz

Service Lab
CRO
since 1996





Immun- / Cell Analytics
Flow Cytometry, ELISpot, ELISA
Western Blot, TEER-value
PK- / ADA- / ADCC- / CDC-Assays
Caco-2 (Gut-penetration)
3D-cell-models

Medical Devices- / Cosmetics Analytics
Cytotoxicity / Irritation
Sensitization / Genotoxicity
(AMES, Micronucleus)

Microbiology / Bacteriophages Analytics
Detection of microorganisms,
(S2, S3**) and phages
Pyrogen analytics

MicroMol GmbH, Karlsruhe
www.micromol.com

Lebende Tinte für 3D-Druck

Bakterien in dreidimensionalen Strukturen festzuhalten, ohne ihre Funktion zu beeinträchtigen, ist nicht einfach. Mit einem neuen 3D-Druckverfahren, das bakterienbeladene Hydrogele als Tinte einsetzt, ist es jedoch ein Kinderspiel.

Bakterien produzieren die unterschiedlichsten Substanzen. Je nachdem, was sie zu füttern bekommen oder wie ihr taxonomischer Hintergrund aussieht, verkapseln oder sekretieren sie Biopolymere, verfestigen losen Sand zu Mauern oder synthetisieren ökologisch unbedenkliches Plastik.

Besonders attraktiv sind sie als Materiallieferanten für die Biomedizin. Hierzu müssen jedoch zwei Bedingungen erfüllt sein: Die Bakterien müssen am Leben erhalten und gleichzeitig immobilisiert werden. Nur so landen die hergestellten Substanzen kontinuierlich am gewünschten Ort.

Gemütlichere Zellkultur

Flüssigzellkulturen sind hierfür ungeeignet. Sie sind formlos und durchlaufen einen unerwünschten „demografischen Wandel“. Auch die bisher eingesetzten Immobilisations-Technologien, etwa die Adsorption von Bakterien auf Oberflächen, versagen, sobald toxische Nebenprodukte die Toleranz der Mikroorganismen überstrapazieren. Entsprechend begrenzt ist die Materialausbeute. In harte 3D-Gerüste lassen sich Bakterien zwar „reinquetschen“. In diesen ist der Zugang zur Außenwelt und zu Nährstoffen durch das starre Gerüst aber stark eingeschränkt.

Eine Gruppe um Andre Studart von der ETH Zürich kam deshalb auf die Idee, diffusionsoffene Hydrogele mit Bakterien zu beladen und sie anschließend als lebende Tinte in der gewünschten dreidimensionalen Struktur zu drucken (*Sci. Adv.* 3: eaao6804).

Als Testobjekte wählten die Wissenschaftler *Pseudomonas putida* sowie *Acetobacter xylinum*. *Pseudomonas putida* verstoffwechselt Phenol und ist deshalb zum Beispiel für die Sanierung belasteter Böden und Gewässer (Bioremediation) interessant. *Acetobac-*

ter xylinum sekretiert eine biokompatible Nanocellulose, die beispielsweise Chirurgen neue Therapiemöglichkeiten eröffnet.

An dem passenden Hydrogel musste die Gruppe aber eine Weile basteln. Als beste Rezeptur stellte sich schließlich ein etwa fünfprozentiges Gemisch heraus, das zu gleichen Teilen aus Hyaluronsäure (HA), k-Carrageen (CA) sowie pyrogener Kieselsäure (FS) bestand. Hyaluronsäure und Carrageen bilden die Struktur; Carrageen und FS sorgen für die nötige Elastizität. Gleichzeitig dienen diese quellfähigen Substanzen als Feuchtigkeitsspeicher, welche die enthaltenen Bakterien vor dem Austrocknen schützen. Zudem lösen sie sich in beliebigen wässrigen Medien, wie zum Beispiel LB-Medium – das Hydrogel wird hierdurch zum Kalorienlieferant.

Nun noch die Bakterien unterrühren und ab damit in den 3D-Drucker. Speist man die „Druck-Patronen“ mit unterschiedlichen Bakterien-Füllungen, lässt sich nicht nur die Zusammensetzung der Bakterien variieren, sondern auch ihre Position. So hat das Team etwa *Bacillus subtilis* als Quer- und *P. putida* als Längsstreifen aufeinander gedruckt, ähnlich einem Karo-Textilgewebe. Von der kurzen UV-Bestrahlung (1 Minute, 90 mW), die zur Kreuzvernetzung des Hydrogels nötig ist, ließen sich die Bakterien nicht stören, wie Vitalitätstests zeigten.

Um das Bioremediations-Potenzial der lebenden *Pseudomonas*-Hydrogele zu testen, inkubierten die Forscher sie in Phenol-haltiger Nährlösung (Phenol als einzige Kohlenstoffquelle). Artig baute *Pseudomonas putida* das Phenol sukzessive ab, wobei die Bakteriendichte im Medium allmählich anstieg. Die Bakterien vermehrten sich, wodurch die jüngeren Generationen die älteren von ihren Plätzen im Hydrogel „schubsten“ und sie ins Umgebungsmedium verdrängten. Die Gesamt-Ak-

tivität im Hydrogel blieb konstant und war durch die große Kontaktfläche (die Bakterien kamen ständig mit Substrat in Berührung) beachtlich hoch.

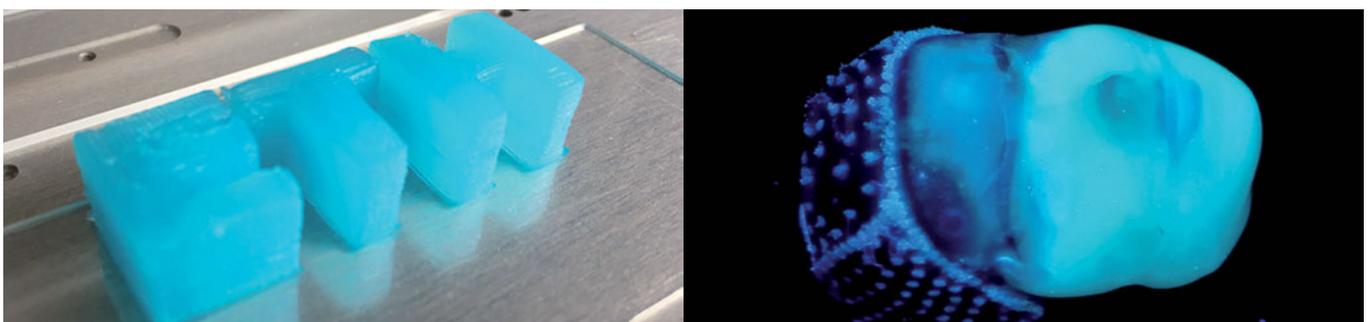
Der 3D-Druck gibt nur die Form, etwa die Seitenverhältnisse, des „lebenden“ Hydrogels vor, die endgültigen Ausmaße hängen von der Umgebung ab. So führen zum Beispiel Unterschiede in den Ionenkonzentrationen zwischen Hydrogel und Medium dazu, dass das Gel aufquillt oder schrumpft.

Mittel zum Zweck

Im Beispiel der biomedizinischen Anwendung durch *Acetobacter xylinum* dienen die Bakterien nur als Mittel zum Zweck. Sie sollten Nanocellulose herstellen, die ins Hydrogel sekretiert wird, und sich hinterher wieder verziehen. Da dies nur mit nicht-kreuzvernetzten Gelen funktionierte, verzichteten die Forscher in diesem Fall auf die UV-Bestrahlung. Nach wenigen Tagen füllte die gebildete Nanocellulose die ursprüngliche Form des Hydrogels aus. Und nun kommt der Clou: Durch Auswaschen lassen sich die drei Hydrogel-Substanzen entfernen; die Bakterien selbst wird man durch Einlegen des Hydrogels in Lauge (1M NaOH, 80°C) wieder los. Übrig bleibt ein Nanocellulose-Gebilde, das absolut biokompatibel und obendrein dehnbar ist.

Anwendungen sehen die Forscher unter anderem als Hautersatz, etwa an Körperteilen wie Ellenbogen oder Knie, an denen die Haut gedehnt wird. Wirklich hübsch ist die Form, die das Team für seinen Demonstrationsversuch wählte: Ein mittels Scanner abgetasteter Puppenkopf lieferte die Vorlage für den 3D-Drucker. Die von den Bakterien synthetisierte Nanocellulose passte perfekt wie eine Maske zum Puppenkopf.

Andrea Pitzschke



Mit der bakterienbeladene Tinte lässt sich nicht nur das ETH-Logo in 3D drucken (li.), auch eine komplexe Oberfläche wie ein Puppenkopf ist bedruckbar (re.).

Fotos: Labor für komplexe Materialien / ETH Zürich

Saures Enzymplaster



Foto: iStock/DmitriMaruta

Wunden sind Eintrittspforten für Keime. Ohne konsequente und regelmäßige Sterilisationsmaßnahmen drohen Infektionen, die Patienten im schlimmsten Fall das Leben und Krankenkassen viel Geld kosten. Biotechnologen aus Österreich entwickelten eine clevere Strategie, die Wunden ohne viel Aufwand keimfrei hält.

Die Versorgung chronischer Wunden stellt das Personal in Krankenhäusern vor wachsende Herausforderungen. Wir werden immer älter, wundassoziierte Krankheiten wie Diabetes immer häufiger. Die Standardwaffe „Antibiotikum“ versagt allzu oft und ist eine systemische und unnötige Belastung für innere Organe. Zudem beschleunigt ihr intensiver Einsatz das Entstehen pathogener Keime mit multiplen Resistenzen.

Statt mit Kanonen auf Spatzen zu schießen, wäre eine fein-dosierte, nebenwirkungsfreie Wirkstoffabgabe an der betroffenen Stelle wünschenswert. Ein wichtiger Schritt in diese Richtung gelang der Gruppe des Umwelt-Biotechnologen Georg Gübitz von der Universität für Bodenkultur Wien (BOKU). Die Waffe der Wiener gegen eindringende Keime ist Wasserstoffperoxid, das direkt in der Wunde aus einem biokompatiblen Hydrogel-Substrat mithilfe von zwei gekoppelten Enzymen entsteht (*ACS Appl Mater Interfaces* 9: 15307-16)

Gefährliche Waffe

Mit konzentrierten H_2O_2 -Lösungen ist nicht zu spaßen, schon wenige Spritzer durchlöchern den Labormantel wie einen Schweizer Käse. Verdünnt auf Konzentrationen von zehn bis dreißig Mikromol pro Liter gilt H_2O_2 jedoch als ungefährliche Universalwaffe gegen Mikroorganismen.

Als Matrixmaterial und Substrat zugleich dient ein Hydrogel aus dem biokompatiblen Naturmaterial Succinyl-Chitosan (SC)-Carboxymethylcellulose (CMC). Dieses wird mit zwei

Enzymen zu H_2O_2 umgesetzt. Aus der limitierten Hydrolyse mittels Cellulase entstehen zunächst handliche CMC-Oligos, die die Cellobiose-Dehydrogenase (CDH) weiter zerlegt. Dabei entsteht *in situ* O_2 und eben H_2O_2 direkt an der Kontaktstelle zwischen Wunde und Hydrogel.

Bei der Suche nach dem optimalen Substrat für die verwendete Cellulase aus *Trichoderma longibrachatum* testeten die Forscher kommerzielle CMC mit unterschiedlichem Molekulargewicht und Substitutionsgrad. Die entstandenen Glukosemoleküle und damit die Effizienz der CMC-Hydrolyse quantifizierten sie photometrisch (mit 3,5-Dinitrosalicylsäure).

Zunächst modifizierte die Gruppe Chitosan durch Anbringen von N-Succinyl-Gruppen zu Succinyl-Chitosan (SC). Durch Vermischen von SC- und CMC-Suspensionen erhielten sie ein Hydrogel, bei dem die Aminogruppen von SC und Carboxylgruppen von CMC über Carbodiimid-Bindungen miteinander vernetzt sind. Dieses *Cross-Linking* erwies sich als essentiell für die optimale Gelbildung. Nach Beladen mit den beiden Enzymen war das Hydrogel bereit für den Praxistest.

Im optimalen Verhältnis aller Komponenten produziert das Hydrogel über 24 Stunden kontinuierlich $30 \mu M H_2O_2$. Die Konzentration ist hoch genug, um Keime abzutöten, schädigt Tiergewebezellen jedoch nicht. Die Beweise hierfür lieferten die Wiener Biotechnologen anhand von Zonen-Inhibitions-Assays (*E. coli* und *S. aureus* auf Agarplatten meiden die Region rund um das „Enzymplaster“) und Flüssigkulturen beziehungsweise in Fitness-Assays mit Maus-Fibroblasten. Cytoto-

xische Wirkungen blieben aus. Dafür gibt es Anzeichen für eine mögliche entzündungshemmende Wirkung.

Die Möglichkeit, dass sich H_2O_2 und *Trichoderma*-Cellulase anreichern und das Hydrogel zersetzen, konnte das Team ausschließen. Mir ihren ansonsten vermutlich eher für Gelees und Sirups verwendeten Analysen untersuchten sie die rheologischen Eigenschaften sowie die Stabilität der SC-CMC-Komposition. Diese verwandelte sich in drei Minuten in ein elastisches Feststoff-ähnliches (*solid-like*) Gel. Ein *Cross-linker* (Genipin) ist hierbei für die Stabilität unerlässlich.

Lange fit

Natürlich können Wunden nicht so lange warten, bis mit langwierigen Laborsynthesen ein Hydrogel frisch hergestellt ist. Das SC-CMC-Hydrogel lässt sich jedoch problemlos lagern. Auch nach dreißig Tagen im Kühlschrank sind die darin enthaltenen Enzyme noch ziemlich fit und erzeugen bei Körpertemperatur 24 Stunden lang eine H_2O_2 -Konzentration von $25 \mu M$.

Die grundlegenden technischen Fragen zur Herstellung, Vernetzung (für eine optimale Konsistenz), rheologische Eigenschaften sowie das Quellverhalten des antimikrobiellen Wundheilungs-Hydrogels hat die Wiener Gruppe also geklärt. Jetzt sind die Mediziner dran, die das Gel für weitere medizinische Anwendungen testen müssen.

Andrea Pitzschke

FIRMENPORTRÄT: MICROMOL (KARLSRUHE)

Alles bleibt anders

Der baden-württembergische Dienstleister MicroMol verkleinert nach dem Verkauf an Tentamus sein Methoden-Portfolio und konzentriert sich auf Phagen- und funktionelle Zellanalytik.

Ende 2017 verkündete das Karlsruher Auftragsforschungslabor MicroMol die Übernahme durch die Tentamus-Gruppe (*LJ* berichtete: 11/2017, S. 48). Das ist nach dem überraschenden Tod von Gründer und Geschäftsführer Andreas Dreusch im vergangenen Sommer das vorläufige Ende der Unternehmensumstrukturierung und ein neues Kapitel in der immerhin schon mehr als zwanzigjährigen Firmengeschichte. Aber der Reihe nach.

Gegründet wurde MicroMol vom Ehepaar Andrea und Andreas Dreusch im Jahr 1996. Die gebürtigen Karlsruher studierten an der dortigen Universität Mikrobiologie und stießen alsbald auf das damals in der Pharmabranche noch neue Phänomen des „Outsourcing“: größere und kleinere Unternehmen lagerten

Validierungsprozesse an externe Dienstleister aus und ließen beispielsweise (prä-)klinische Studien durchführen. Als logische Konsequenz gründeten die Dreuschs nach ihrer Promotion ein mikro- und molekularbiologisches Beratungs- sowie Dienstleistungslabor für die Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie.

Breit gefächert

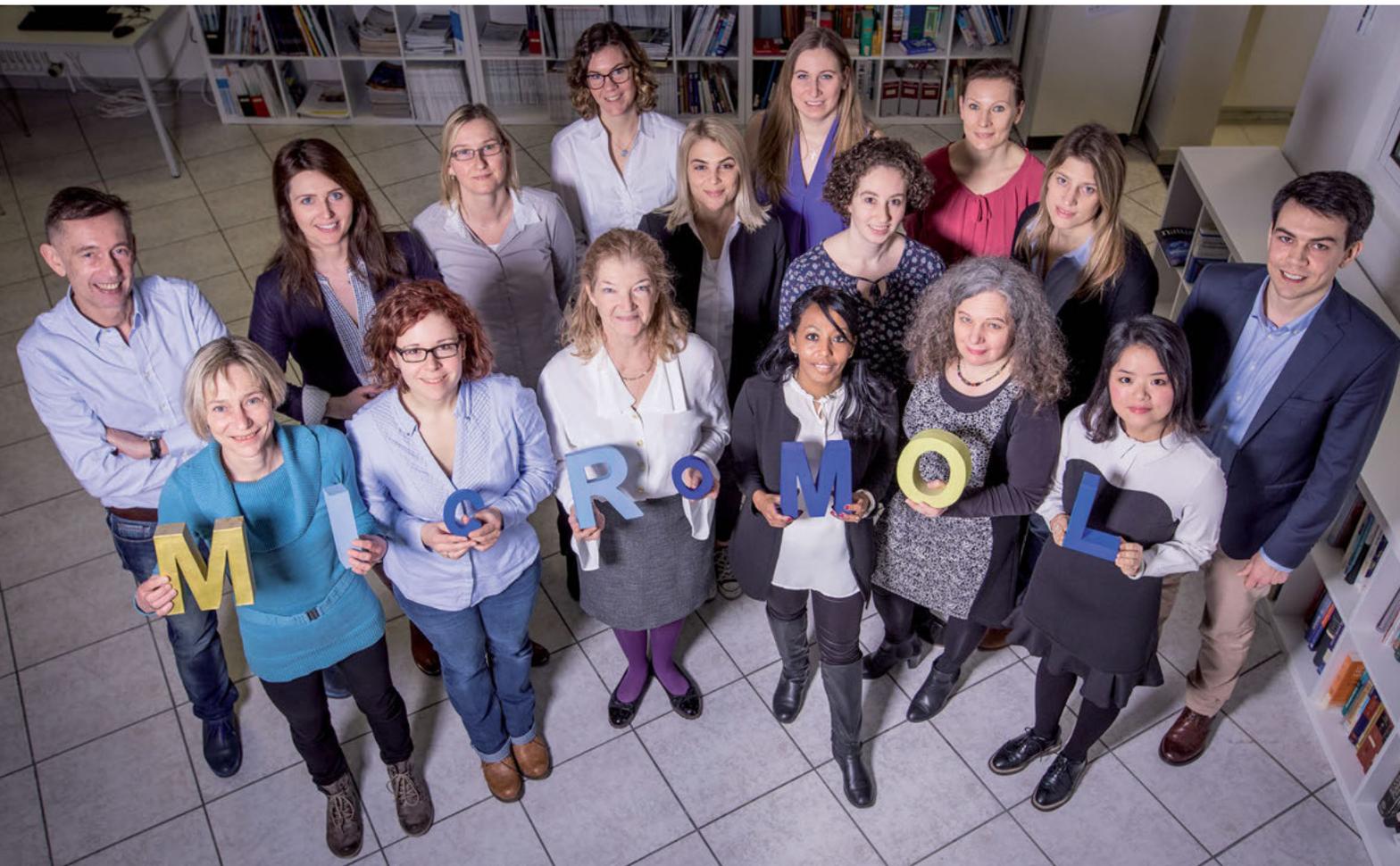
Seitdem ist viel passiert. Die umtriebigen Mikrobiologen erweiterten nicht nur nach und nach das methodische Portfolio ihrer Firma und mauserten sich zu einem weltweit aktiven Unternehmen. Unter der Marke BioReference verkauften sie auch bakterielle Kontrollstäm-

me wie etwa Enterokokken und Legionellen. 2004 erblickte die Beratungsfirma FPQS (*Food Production Quality Service*) als MicroMol-Spinoff das Licht der Biotechwelt und kümmerte sich fortan um Qualitätsmanagementsysteme in der Lebensmittelindustrie. Zusätzlich ist MicroMol-Geschäftsführerin Andrea Dreusch als Auditorin und Beraterin für Lebensmittelsicherheit (bei *Consumer Protection Management*) aktiv.

Gleichzeitig verloren die Karlsruher die Forschung nicht aus den Augen. Gemeinsam mit der Darmstädter R-Biopharm AG versuchte sich MicroMol beispielsweise in einem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der Förderinitiative „KMU-innovativ“ unterstützten Koopera-

Die MicroMol-Belegschaft mit Geschäftsführerin und Gründerin Andrea Dreusch (vorne, dritte von links) sowie dem wissenschaftlichen Leiter Wolfgang Rudy (hinten, links).

Foto: MicroMol



tionsprojekt an der Entwicklung eines Schnelltests für die Detektion von allergenen Selleriebestandteilen in Lebensmitteln.

Inzwischen arbeiten nach diversen Umzügen und methodischen Erweiterungen rund zwanzig Mitarbeiter für MicroMol. Einer von ihnen ist der wissenschaftliche Leiter Wolfgang Rudy. Nach seinem Biologiestudium, ebenfalls in Karlsruhe, und einiger Zeit am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg leitete er bei mtm laboratories (Heidelberg; 2011 von Roche übernommen) die Immunologieabteilung, bis er im Jahr 2004 zu MicroMol stieß. Im Gespräch mit *Laborjournal* berichtet er, was sich nach dem Verkauf von MicroMol an Tentamus geändert hat.

Sicherheit geht vor

Das in Berlin ansässige Tentamus-Unternehmen wurde 2011 vom Chemiker Jochen Zoller und Finanzmanager Abgar Barseyten gegründet. Es bezeichnet sich selbst als globales Labor- und Servicenetzwerk. Die mehr als dreißig Labore verteilt in Europa, den USA und China verdingen sich unter anderem in Kosmetik- und pharmazeutischer Industrie wie auch in Landwirtschaft, Umwelt- sowie Lebensmittelanalytik.

Dabei streckt Tentamus seine – man sehe der *Laborjournal*-Reporterin den Wortwitz bitte nach – Tentakel seit Jahren weltweit aus: Verliebte sich die Laborgruppe Anfang 2017 den österreichischen Forschungsdienstleister Vela Labs (Wien) ein, folgten im November des gleichen Jahres zwei weitere Coups: der Lebensmittelberater Quant Qualitätssicherung (Fulda) sowie die in Asien ansässigen Lebensmittelanalytik und -prüfungslabore des TÜV Rheinland. Mit dem Lebensmittel- und Agrarlabor Almolab (Syrakus, Italien) erweiterte Tentamus im Januar 2018 sein italienisches Dependance-Grüppchen. „*Become part of the Tentamus Family*“, schallt es unisono von Partnerwebseiten.

Und nun ist eben auch MicroMol Teil der Laborfamilie und verlautebarte in der Pressemeldung Anfang 2018: „Ohne den genialen Geist von Dr. Andreas Dreusch fokussiert sich das Labor erst einmal wieder auf seine Kernkompetenzen.“ Diese fasst MicroMol-CSO Rudy grob als „biologische Sicherheit“ zusammen.

Auf der einen Seite ist das die Karlsruher Spezialität der Bakteriophagen-Analytik für Zellbanken und Pharmazeutika-Produzenten. „Für die ist eine Phagenkontamination ein riesiges Problem“, weiß Rudy und konkretisiert: „Im Auftrag von Zellbanken untersuchen wir in der Regel bakterielle Expressionssysteme, in denen biologisch relevante Stoffe produziert werden. Wir prüfen auf Reinheit und schauen, ob Bakteriophagen zu finden sind oder nicht.“ Das geschieht klassisch mikrobiologisch in Plattierungsexperimenten auf definierten bakteriellen Teststämmen. Auf Kundenwunsch können aufgespürte Phagen weiter spezifiziert werden.

Für das zweite Standbein, die biologische Sicherheit von Kosmetika, Medizinprodukten und Pharmazeutika, greift MicroMol auf funktionelle Zell- und Immunanalytik zurück. Ein wichtiges Anliegen ist den Badenern hierbei die Reduzierung von Tierexperimenten. Nach dem 3R-Prinzip (*Replacement, Reduction, Refinement*) suchen sie insbesondere für Kosmetika nach passenden *In-vitro*-Alternativen, um Tests am lebenden Tier zu vermeiden oder zumindest zu minimieren.

Zellen statt Tiere

Als Beispiel nennt Rudy den Draize-Augenreizungstest, bei dem Kaninchen zur Toxizitätsbestimmung diverse Substanzen ins Auge appliziert werden. „Wir nutzen ein System mit MDCK-Zellen“, erläutert Rudy eine alternative Zellkulturmethode. MDCK-Zellen (*Madin-Darby Canine Kidney Cells*) finden in der biomedizinischen Forschung als *Mammalia*-Modellzelllinie Anwendung, denn sie zeigen diverse morphologische Charakteristika wie Zellpolarität und -bewegung. „Sie bilden stabile Zell-Zell-Verbindungen aus, sodass der Zellrasen eine Ähnlichkeit mit okularem Epithel aufweist“, so Rudy. „Durch die Konfrontation der MDCK-Zellen mit einer Testsubstanz können wir Schädigungen an den *Tight Junctions* feststellen und mithilfe solcher Experimente zumindest die wirksame Konzentration einer Substanz einengen.“

Wenngleich in der pharmazeutischen Forschung in präklinischen Studien trotzdem noch Tierexperimente anstehen, bevor neue Substanzen am Menschen getestet werden, können solche *In-vitro*-Experimente immer-

hin die Zahl der Tierversuche senken. Als weitere Ersatztechniken nennt der Biologe *In-vitro*-Methoden, um mögliche Hautreizungen vorherzusagen oder Mutagenität und allergenes Potential von Substanzen zu testen. „Es gibt inzwischen gute Testsysteme der funktionellen Zell- und Immunanalytik, die wir hier bei MicroMol implementiert haben.“

Glückliche Familie

Die Kunden scheint's zu überzeugen. Laut Rudy finanziert sich die Firma allein über die Auftragsarbeit. Mannigfaltig wie einst das methodische Portfolio von MicroMol präsentiert sich dann auch der Kundenstamm: „Zu unseren Kunden zählen Medizinproduktentwickler und pharmazeutische Firmen, die Biostoffe produzieren. Außerdem haben wir nach wie vor Kunden aus der Lebensmittelindustrie, die sich spezialisierte Lebensmittelmikrobiologie von uns wünschen. Also eine Mischung aus Pharmaindustrie, *Medical Devices* und *Life-Science*-Firmen“, fasst Rudy zusammen. „Unser Alleinstellungsmerkmal ist die intelligente Verbindung der verschiedenen Methoden und Technologien, die wir momentan anwenden, die hohe Qualität der Mitarbeiter und der direkte Kontakt zum Kunden.“

Daran soll sich auch in Zukunft nichts ändern. Bei MicroMol ist man zufrieden mit der neuen Obrigkeit und sieht die Vorteile, Teil des Tentamus-Netzwerks zu sein. Erreicht MicroMol eine Anfrage, die von ihnen selbst nicht bearbeitet werden könne, so Rudy, reiche man diese einfach in die Gruppe weiter. Aufgrund des großen Methodenspektrums finde sich fast immer ein Labor, welches diese spezielle Fragestellung beantworten könne. Ebenso wenden sich natürlich auch die anderen Gruppenmitglieder an MicroMol. „Wenn zum Beispiel ein Medizinprodukt nach der ISO 10993 untersucht werden soll, dann wissen die, dass wir darauf spezialisiert sind“, sagt Rudy. „Sicherlich sind wir auch international sichtbarer geworden, weil die Tentamus-Gruppe eine ganz andere Power in der Öffentlichkeitsarbeit besitzt“, ergänzt Rudy einen weiteren Pluspunkt.

Klingt nach großer, glücklicher Familie.

Sigrid März

FIRMENPORTRÄT: AMPTEC (HAMBURG)

Hamburger Perle



Seit über zehn Jahren tüfteln die Mitarbeiter von AmpTec an synthetischen mRNAs für die Therapie von beispielsweise monogenen Erkrankungen. Laborjournal hat sich deshalb bei der Firma im Herzen St. Paulis einmal erkundigt, wie das RNA-Geschäft läuft und dabei herausgefunden, worauf AmpTec besonders stolz ist.

Wie viel Wasser die Elbe hinabfließen würde, bis Hamburgs neues Wahrzeichen, die Elbphilharmonie, fertiggestellt sein wird, wusste beim Spatenstich im Jahr 2007 niemand. Ebenfalls in eine ungewisse wirtschaftliche Zukunft blickten damals die AmpTec-Gründer Peter Scheinert und Guido Krupp, als *Laborjournal* das erste Mal über das Hamburger Unternehmen berichtete. Seitdem besitzt die Hansestadt mit der endlich eröffneten „Elphi“ ein neues prunkendes Wahrzeichen, und über die geplante Elbvertiefung wird immer noch heftig gestritten. Doch viel mehr interessiert uns, wie es den RNA-Spezialisten aus Hamburg in den zehn Jahren seit der Veröffentlichung des letzten Artikels ergangen ist. Daher hat *Laborjournal* den Firmensitz von AmpTec im Herzen St. Paulis erneut besucht und nachgefragt.

Florierendes Geschäft

Zuerst die Geschichte von AmpTec im Kurzüberblick: Die Ursprünge des Biotech-Unternehmens liegen in der von Qiagen 2005 übernommenen Artus GmbH. Die auf PCR-Diagnostik-Kits spezialisierte Firma wurde 1998 von Krupp und Scheinert zusammen mit vier Kollegen in Hamburg gegründet. Das Geschäft florierte und Artus machte sich in den folgenden Jahren mit molekularen Nachweis-Methoden für SARS (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom) und BSE (Bovine Spongiforme Enzephalopathie) einen Namen. Schließlich wurde das PCR-Geschäft der Firma im Juni 2005 von Qiagen übernommen. Das bereits erfolgreiche Gründer-Duo entschloss sich, ihre Technologie zur RNA-Amplifikation in einem eigenen Unternehmen weiterzuentwickeln. AmpTec war geboren.

Im Gegensatz zu den an der Elphi-Konstruktion beteiligten Bauunternehmen hat AmpTec sein verfügbares Kapital wirtschaftlich vernünftig eingesetzt und über die Jahre ein stabiles und nachhaltiges Wachstum erzielt. Laut Co-Gründer Scheinert kann gar von einer „fulminanten Entwicklung“ die Rede sein. Dies zeige sich beispielsweise an der Verdopplung von Mitarbeiterzahl und Laborfläche gegenüber 2016. Damit hat AmpTec jetzt 18 Mitarbeiter und verfügt über die notwendige Nutzfläche, um die Herstellung ihres Hauptproduktes nach oben zu skalieren.

Apropos Hauptprodukt. AmpTec arbeitet vornehmlich an synthetischer mRNA zur Bekämpfung von sogenannten „Single-Gene Disorders“ (SGDs) oder monogenen Erkrankungen – also Krankheiten, bei denen zum Beispiel die Produktion eines bestimmten Proteins durch eine Mutation gestört ist. Oft werden solche Krankheiten in betroffenen Familien weitervererbt. Der Ausbruch erfolgt meistens früh in der Kindheit und erfordert eine

lebenslange Behandlung. Beispiele für SGDs sind etwa Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (prädisponiert für schwerwiegende Lungenerkrankungen wie COPD – *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* – oder Beschwerden mit der Leber), Hämophilie B, Mukoviszidose, Chorea Huntington oder die Stoffwechselstörung Phenylketonurie.

Unterschätzter Markt

Individuell betrachtet treten diese Erkrankungen relativ selten auf, allerdings sind weltweit Millionen Menschen betroffen. Die WHO schätzt, dass mehr als 10.000 verschiedene Krankheiten einen monogenen Ursprung haben und die Prävalenz bei etwa 10 von 1.000 Geburten liegt. In Kanada macht die Behandlung von monogenen Erkrankungen etwa vierzig Prozent des gesamten Arbeitsvolumens in der pädiatrischen Praxis aus. Es könnte also ein globaler Markt bedient werden, dessen Volumen viele Akteure leicht unterschätzen.



Die beiden AmpTec-Gründer Peter Scheinert (li.) und Guido Krupp.

Foto: AmpTec GmbH



Foto: Pixabay

Die heute verfügbaren Behandlungsoptionen für SGDs sind kostenintensiv, nicht sehr vielfältig oder schlicht ineffektiv. Daher bergen synthetische mRNAs ein enormes Potential, um diese oft lebensbedrohlichen Erkrankungen zu bekämpfen. Die Grundidee hinter der Synthetischen mRNA-Therapie ist, durch Einschleusen von exogener mRNA die *De-novo*-Synthese von fehlenden Proteinen anzuschalten.

Synthetische mRNAs bieten eine Alternative zur herkömmlichen Gentherapie, die darauf abzielt, defekte Gene auszutauschen oder bestimmte DNA-Abschnitte und einzelne Basenpaare zu „korrigieren“. Vorgeschlagen wurde das Konzept der therapeutischen mRNAs erstmals vor mehr als 25 Jahren. Doch damals war die synthetische mRNA zu instabil und löste eine heftige Immunreaktion aus.

Günstig und sicher

Da bei SGDs quasi ausschließlich eine fehlerhafte Proteinsynthese vorliegt, kann von außen in die Zelle gegebene mRNA zum erhofften Behandlungserfolg führen. Grundsätzlich bietet die synthetische mRNA-Therapie vier Vorteile gegenüber dem viel besungenen *Genome Editing*:

» Die eingeschleuste mRNA wird direkt vom zelleigenen Translationsapparat verarbeitet.

» Bei der Verabreichung von synthetischer mRNA ist der Effekt vorübergehend.

» Die Proteinsynthese kann direkt kontrolliert werden, ohne das Genom zu verändern.

» Die mRNA kann im Zytoplasma translatiert werden und muss nicht in den Zellkern eindringen.

Daher verspricht die mRNA-Therapie, sicherer, kostengünstiger und einfacher durchführbar zu sein als ihr DNA-basiertes Äquivalent. Weiterhin sind Anwendungen in der regenerativen Medizin und Impfungen möglich. Neben der therapeutischen mRNA bietet AmpTec außerdem noch Produkte zur RNA-Isolation und Amplifizierung an sowie maßgeschneiderte langkettige ssRNA/DNA (*single-stranded*) und dsRNA (*double-stranded*).

Besonders stolz ist AmpTec auf sein bewährtes Qualitätsmanagement-System, das die *Traceability*, also Rückverfolgbarkeit, entlang der gesamten RNA-Produktionskette verspricht. Überlegene Qualität und Reproduzierbarkeit von Experimenten mit der von ihnen hergestellten mRNA sei für AmpTec oberstes Gebot. Es versteht sich von selbst, dass mRNAs strengen Auflagen unterliegen, wenn sie für therapeutische Zwecke bestimmt sind. AmpTec erfüllt diese Bedingungen und kann sich seit 2016 die etwas sperrig klingenden Richtlinien „cGMP FDA 21 CFR 210“ und „ICH Q2“ der FDA (*Food and Drug Administration*) auf die Fahnen schreiben. Somit erreicht das Unternehmen den für klinische Studien notwendigen Qualitätsstandard. Ein komparatives Vorteil, von dem so mancher Konkurrent nur träumen kann.

In den mehr als zwölf Jahren, die seit der Gründung vergangen sind, hat AmpTec einen eigenen Workflow für die Synthese und Handhabung der delikaten mRNA-Moleküle entwickelt. Alle etablierten Prozesse können nun hochskaliert werden, und AmpTec synthetisiert spezifische mRNA jetzt im zehn bis dreißig Gramm Bereich – was eine stolze Ausbeute darstellt.

Viele Projekte, die in Zusammenarbeit mit führenden Konzernen im Biotech-Sektor laufen, befinden sich zurzeit in der Pipeline. Kon-

krete Namen kann AmpTec allerdings noch nicht verraten. Doch die Verdopplung der Personal- und Raumkapazitäten spricht für sich. Als nächstes peilt Scheinert die Übernahme der gesamten Etage im heimischen Gebäudekomplex an. Und auch zwei bis drei weitere Großkunden aus der Pharmaindustrie möchte das Unternehmen dazugewinnen.

Bei AmpTec ist man überzeugt davon, dass die Firma eine wichtige Rolle auf dem sich schnell entwickelnden mRNA-Markt spielen wird. Alle Probleme, die bei der Herstellung von mRNA auftreten können, habe AmpTec selbst erlebt und die entsprechenden Lösungen gefunden. Seit knapp zwanzig Jahren sind die Gründer nun gemeinsam im Geschäft und sehen der Zukunft optimistisch entgegen. Selbst ein Exit ist vorstellbar, also ein geplanter Ausstieg eines Investors oder Gründers aus dem Unternehmen.

RNA made in Hamburg

Hamburg ist im Vergleich zu anderen Regionen in Deutschland nicht unbedingt als Biotech-Hotspot bekannt. Doch AmpTec ist mit der Situation zufrieden: Es gäbe keine Probleme mit der Infrastruktur oder Rekrutierung von qualifiziertem Personal. Und eine solide Forschungslandschaft ist mit mehreren Universitäten und etablierten Namen wie Eppendorf und Evotec durchaus vorhanden.

Viel Wasser wird noch in der wahrscheinlich bis dahin vertieften Elbe dahinfließen, die Elphi wird sich als moderne hanseatische Landmarke etablieren und AmpTec könnte sich als Produzent von „RNA made in Hamburg“ eine marktführende Position sichern – bis wir in zehn Jahren möglicherweise noch einmal in St. Pauli vorbeischaun. *Claudio Flores Martinez*

PRODUKTÜBERSICHT: ENZYME, KITS UND REAGENZIEN FÜRS GENOM-EDITING

Natur war schneller

CRISPR/Cas9 ist inzwischen synonym mit Genom-Editing. Entsprechend dominieren CRISPR-basierte Kits den Markt. Noch suchen Forscher aber das optimale Vehikel für den Transport der CRISPR-Komponenten in die Zelle.



Obwohl Maria Jasin's Name selten in Verbindung mit dem gegenwärtigen Genom-Editing-Boom genannt wird, war sie es, die das Ganze mit ins Rollen brachte. 1994 entdeckte Jasin's Gruppe am Sloan Kettering Institut in New York, dass künstliche, von Nukleasen ausgelöste Doppelstrangbrüche, von zwei zelleigenen Reparaturmechanismen geflickt werden: der Nicht-homologen Endenverknüpfung (NHEJ) oder der Homologie-gerichteten Reparatur (HDR). Die NHEJ ist wesentlich häufiger als die HDR und führt meist zu Mutationen, die letztlich das betroffene Gen lahm legen. Seltener, aber umso interessanter ist die HDR, bei der die Zelle fremde DNA-Fragmente mit homologen Enden in das Genom einbaut.

Spätestens zu diesem Zeitpunkt wussten Molekularbiologen, wie sie Gene beziehungsweise Genome editieren konnten: Sie mussten Nukleasen so programmieren, dass sie an gezielten Positionen des Genoms Doppelstrang-

brüche auslösten. Was sich in der Theorie sehr einfach anhört, erwies sich in der Laborpraxis aber als äußerst schwierig.

Clevere Idee

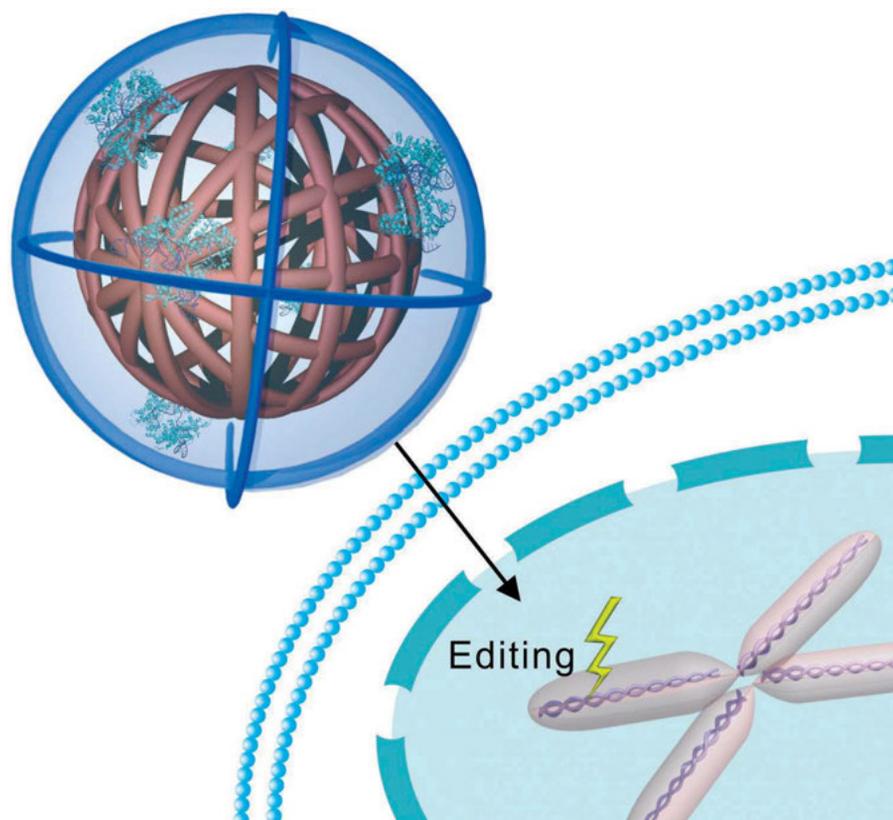
Eine interessante Idee, wie man die Programmierung bewerkstelligen könnte, entwickelte Albert Jeltsch's Gruppe vom Institut für Biochemie und Technische Chemie der Universität Stuttgart bereits um die Jahrtausendwende. Die Stuttgarter verknüpften Restriktionsenzyme (oder Methyl-Transferasen für die Methylierung der DNA) mit Oligodesoxynukleotiden (ODN), die über sequenzspezifische Triple-Helices mit der Zielsequenz hybridieren sollten (*Front Genet* 9, 5). Eigentlich keine schlechte Idee. Die Triple-Helices formierten sich jedoch nur äußerst langsam – und das war nur eines von vielen Problemen, mit denen Jeltsch's Gruppe bei den

ODNs kämpfte.

Mitte 2000 gab Jeltsch den Kampf mit den ODN-Nukleasen schließlich auf und stieg auf die damals gerade durchstartenden Zinkfinger-Nukleasen (ZFN) sowie *Transcription activator-like effector*-Nukleasen (TALEN) um. Aufbau und Funktionsprinzip von ZFNs sind ziemlich simpel: Die zwei Einheiten des dimeren Proteins bestehen aus einer Zinkfinger-Domäne mit mehreren Zinkfingern, die jeweils drei Basen der Zielsequenz erkennen. Über einen kurzen Linker ist die Nuklease FokI mit der Zinkfinger-Domäne verbunden. Sobald die Zinkfinger an den passenden DNA-Sequenzen binden, zerschneidet FokI die anvisierte DNA. Die Basenpräferenz der Zinkfinger hängt im Wesentlichen von der Peptidsequenz auf der Alpha-Helix des jeweiligen Zinkfingers ab. Ändert man die Sequenz, wird die ZFN auf eine andere DNA-Sequenz programmiert.

Auch bei TALENs ist die DNA-Bindedomäne zumeist mit der Nuklease FokI verknüpft. Sie ist aber etwas komplizierter aufgebaut als bei ZFN und besteht aus mehr als dreißig, nahezu identischen Peptiden mit jeweils etwa 34 Aminosäuren. Über zwei variable Aminosäuren erkennen die Peptid-Wiederholungen ihre korrespondierende Base auf der Zielsequenz und lenken die Nuklease hierdurch zur vorgesehenen Schnittstelle. Um TALENs auf andere DNA-Ziele einzustellen, muss man theoretisch nur die passenden Peptid-Wiederholungen einbauen. In der Realität ist dies jedoch mit ziemlich viel Aufwand verbunden.

Viel einfacher geht das Umprogrammieren mit dem CRISPR/Cas-System, das sich nicht zuletzt deshalb in Windeseile als Standardwerkzeug für das Genom-Editing etablierte und in



Auch die ausgetüfteltsten Cas9-Nukleasen und sgRNAs sind nur so gut wie das Transportsystem, das sie in die Zellen schleust. Für das In-vivo-Genom-Editing mit CRISPR/Cas9 sind Vehikel aus Lipid-Nanopartikeln eine vielversprechende Alternative zu herkömmlichen, Viren-basierten Systemen.

Foto: North Carolina State University

den meisten Genom-Editing-Kits verwendet wird. Wie Albert Jeltsch in seiner lesenswerten persönlichen Retrospektive zu zwanzig Jahren Genom-Editing schreibt, war die Natur schon längst auf seine Idee mit den ODNs gekommen und hat sie im Verlauf der Evolution perfektioniert (*Front Genet* 9, 5).

Natur macht's vor

Die von der Natur erfundenen ODNs nennen sich CRISPR-RNAs (crRNAs) und wurden 2011 von Emmanuelle Charpentier entdeckt, damals noch an der Universität Umea in Schweden. Sie stammen vom *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*-(CRISPR)-Lokus von Bakterien und Archeen. Auf diesem Abschnitt des Genoms sammeln die Mikroben eingedrungene Fremd-DNA, um sie als zukünftige Wachhunde ihres Immunsystems einzusetzen. Dazu wird die fremde DNA zunächst als crRNA exprimiert. Anschließend bildet die crRNA einen Komplex mit der *transactivating* CRISPR-RNA (tracrRNA) sowie der Endonuklease Cas9. crRNA führt den Komplex schließlich zur Zielsequenz, die unmittelbar vor einem kurzen sogenannten *Protospacer adjacent motif* (PAM) liegen muss. Ist diese Bedingung erfüllt, zerschneppelt Cas9 die DNA an dieser Stelle.

Schwierig, so ein ausgereiftes System auf dem Reißbrett zu entwerfen. Den Molekularbiologen blieb also lediglich die Aufgabe, CRISPR/Cas9 für das Genom-Editing etwas zu modifizieren. Dazu ersetzen sie crRNA und tracrRNA durch eine einzelne *single guide* RNA (sgRNA), die Cas9 zuverlässig und leicht programmierbar zur anvisierten Zielsequenz leitet. CRISPR-Kits enthalten deshalb meist nur entsprechende Vektoren für die Expression von Cas9 und sgRNA. Am simpelsten sind sogenannte *All-in-one*-Vektoren, die sowohl Cas9 als auch tracrRNA beherbergen. Hier muss man lediglich ein Oligo mit der gewünschten Zielsequenz vor die tracrRNA klonieren, um die sgRNA zu erhalten.

Nuklease-Varianten

In den wenigen Jahren seit der Einführung von CRISPR/Cas9 für das Genom-Editing wurde das System immer weiter verfeinert und mit neuen Nukleasen ergänzt. Hinzugekommen ist zum Beispiel die „tote“ Nuklease dCas9 ohne Nukleaseaktivität, mit der sich die Genexpression hemmen oder aktivieren lässt. Der letzte Schrei sind derzeit CRISPR-Cas-Ribonukleasen, wie zum Beispiel Cas13d aus Darmbakterien, die RNA statt DNA schneiden und sich damit für den *Knock-Out* von Transkripten eignen (*Cell* 173: 1-12).

Aber auch diese neuen Nukleasen muss man erst einmal in die Zielzellen bekommen. Bei *In-vitro*-Experimenten mit Zellkulturen ist der Transport noch relativ simpel zu bewerkstelligen: Das Plasmid mit Cas9 und sgRNA wird ganz konventionell mithilfe von Transfektionsreagenzien, durch Elektroporation oder mit mechanischen Zelldeformations-Verfahren in das Zellinnere geschleust. Für *In-vivo*-Versuche sind Plasmide jedoch keine so gute Idee, weil durch die anhaltende Cas9-Expression *Off-target* Effekte vorprogrammiert sind. In diesen Fällen werden meist Adeno-assoziierte Viren (AAV) eingesetzt, um die CRISPR-Komponenten in die Zellen zu verfrachten. Aber auch AAVs sind nicht unproblematisch. Die Expression der Nuklease läuft bei diesen ebenfalls weiter, zudem können sie unerwünschte Immunreaktionen auslösen.

CRISPR-Taxis aus Fettpartikeln

Optimal wäre ein Gefährt, das genügend Platz hat für Cas9 sowie mehrere sgRNAs und das nach deren Auslieferung rasch wieder abgebaut wird. Zudem sollte es mit ihm möglich sein, die CRISPR-Komponenten wiederholt in mehreren Dosen zu verabreichen. Wenn man das Transportsystem auch noch in größeren Mengen herstellen könnte, wäre die Sache perfekt. Einer aktuellen Publikation der US-amerikanischen Genom-Editing-Firma Intellia Therapeutics zufolge spricht vieles dafür, dass Lipid-Nanopartikel (LNPs) diese Kriterien am ehesten erfüllen (*Cell Reports* 22: 2227-35).

Für die Herstellung der LNPs mischte das Intellia-Team zunächst ein Lipid namens LP01 in einem bestimmten Verhältnis mit den Helfer-Lipiden Cholesterol, Distearoylphosphatidylcholin (DSPC) sowie PEG2k-DMG. Anschließend löste die Gruppe Cas9-mRNA zusammen mit einer entsprechenden sgRNA in einem Acetat-Puffer. Die beiden Lösungen verquirlten die Forscher in einem kommerziellen Mikrofluidik-Mischer, die hieraus resultierenden Lipid-Nanopartikel sammelten sie schließlich in einer PBS-Lösung.

LNPs werden besonders gut von Leberzellen aufgenommen. Das Team packte deshalb eine sgRNA gegen das Transthyretin-Gen (*Ttr*) von Mäusen in die LNPs. Das *Ttr*-Gen wählten die Forscher von Intellia nicht ohne Grund: Bei Menschen führen Mutationen im überwiegend in der Leber exprimierten *TTR*-Gen zu Ablagerung von Amyloidfibrillen im Gewebe und letztlich zu Organversagen. Mit einem editierten *TTR*-Gen könnte man dies verhindern.

Die Gruppe injizierte die *Ttr*-LNPs in die Schwanzvene von Mäusen und erreichte dadurch einen nahezu vollständigen *Knock-Down*

des Transthyretin-Proteins. Bemerkenswert ist, dass dieser mindestens zwölf Monate stabil blieb – das ist insbesondere im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Anwendung der Technik eine sehr gute Nachricht. Die von den LNPs transportierte Cas9-mRNA sowie die sgRNA verschwanden dagegen innerhalb von drei Tagen wieder. Und auch das Lipid LP01 wurde in den Lebern der Versuchsmäuse zügig abgebaut.

sgRNA auf fliegendem Teppich

Ein ziemlich exotisches Vehikel für den Cas9/sgRNA-Transport stellte Ende letzten Jahres eine chinesische Gruppe um den Laserspezialisten Da Xing vom Laser Life Science Institute der South China Normal University vor (*Nanoscale* 10: 1063-71): Die Chinesen benutzten folienförmiges Graphenoxid als fliegenden Teppich für den Cas9/sgRNA-Transport. Graphen besteht aus einer einzelnen Lage von Kohlenstoffatomen, die eine hexagonale, an eine Bienenwabe erinnernde Kristallstruktur bilden. Reagieren sauerstoffhaltige Gruppen mit einzelnen Kohlenstoffatomen des Graphens, entsteht das wasserlösliche und biologisch abbaubare Graphenoxid.

Um die Stabilität in Flüssigkeiten zu erhöhen, funktionalisierten Xings Mitarbeiter Graphenoxid zunächst mit Polyethylenglycol (PEG) sowie Polyethylenimin (PEI). Das erhaltene GO-PEG-PEI mischten sie danach mit einer Pufferlösung, die Cas9 sowie sgRNA enthielt. Offensichtlich werden Cas9 und die sgRNA über Adsorptionskräfte auf das GO-PEG-PEI geladen, ohne ihre Funktionalität zu verlieren. Als Ziel für die Gen-Editionsversuche wählten die Chinesen Zellen, die das grünfluoreszierende Protein EGFP stabil exprimierten. Entsprechend zielte ihre sgRNA gegen eine Sequenz des EGFP-Gens.

Die Chinesen inkubierten die mit Cas9/sgRNA beladenen Nanofahren mit den EGFP-Zellen, und beobachteten bei 39 Prozent der Zellen eine deutliche Reduktion der Fluoreszenz. Das Gen-Editing hatte demnach funktioniert. Die Gruppe vermutet, dass GO-PEG-PEI inklusive der Cas9/sgRNA-Fracht über Endosomen in die Zellen aufgenommen wird. Offensichtlich entkommt es anschließend den Endosomen und liefert Cas9/sgRNA wohlbehalten am Zellkern ab.

Mal sehen, wie lange es dauert, bis diese oder ähnliche Nanofahren in Genom-Editing-Kits oder -Reagenzien auftauchen. Wenn ihre Entwicklung genau so schnell voranschreitet wie die von CRISPR/Cas9, dürfte dies schon recht bald der Fall sein.

Harald Zähringer

Enzyme, Kits & Reagenzien fürs Genom-Editing

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ANWENDUNGEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Amsbio www.amsbio.com Kontakt: Tel. +49 69 779099 info@amsbio.com	CRISPR Complete Knockout Kit	CRISPR-Kits für Knock-outs, TUNR-Knock-downs	Enthält: crRNA (speziell angefertigt), tracrRNA, Cas9-Nuklease-Protein sowie Donor-Konstrukt-Plasmid (speziell angefertigt)	1.050,-
	CRISPR Complete Oligo Knock In Kit	CRISPR-Kits für Knock-ins, Punktmutationen	Enthält: crRNA (speziell angefertigt), tracrRNA, Cas9-Nuklease-Protein sowie Donor-Konstrukt-Oligo (speziell angefertigt)	1.560,-
	CRISPR Complete Plasmid Knock In Kit	CRISPR Kits für Knock-ins, Punktmutationen, Genaustausch, Humanisierung, Tagging	Enthält: crRNA (speziell angefertigt), tracrRNA, Cas9-Nuklease-Protein, sowie Donor-Konstrukt-Plasmid (speziell angefertigt)	2.100,-
	miRNA CRISPR Knockout Kit	Dual-gRNA-Konstruktsystem für gezieltes Ausschneiden von miRNA-Genen	All-in-one dual-gRNA CRISPR-Cas9-Plasmid Bioinformatik-Algorithmus für gRNA-Design Genom-Editing-Überprüfung mit PCR von genomischer DNA	1.050,-
BioCat Heidelberg www.biocat.com Kontakt: Elke Gamer Tel. +49 6221 7141516 gamer@biocat.com	SBI CRISPR/Cas9 SmartNuclease System	Modifikation beliebiger Gensequenzen	All-in One-Plasmid Cas9 mRNA- und gRNA-Synthesis-Kit für Transfektion oder Injektion Enthält Cas9-Lentivirus-Vektoren und vorgefertigten Virus Klonierung multipler gRNAs in Cas9/gRNA-Vektor	Abhängig von Kit
	Collecta Single Vector CRISPR-Cas9 System	Knock-out, CRISPRa, CRISPRi	Stabile Expression von Cas9 und gRNA mithilfe eines Lentivirus-All-in-One-Vektors Lentivirus-Vektor wird in das Genom der Tochterzellen integriert	Abhängig von Kit
	Collecta Human & Mouse Genome-wide Pooled Lentiviral gRNA Libraries	Knock-out, CRISPRa, CRISPRi	Mehr als 19.000 Zielgene Bis zu fünf gRNAs pro Zielgen Simultane Analyse tausender Effektor-Konstrukte in einem Experiment (zum Beispiel Loss-of-Function-Screening)	Abhängig von der gRNA-Bibliothek
	transEDIT Ready-to-go CRISPR/Cas9 Kits	Genom-Editing in primären und sich nicht-teilenden Zellen	Optimierte gRNAs gegen mehr als 67.000 Gene von Mensch, Maus und Ratte Drei gRNA-Konstrukte pro Ziel sowie zusätzliche Kontrolle Einzel- oder gepaarte gRNA-CRISPR-Strategie	Abhängig von Kit
	OriGene Gene-specific CRISPR/Cas9 Knockout Kits	Gen-Knock-out oder Knock-in eines GFP-Reporters, downstream des Promoters	Mehr als 39.000 Zielgene in Mensch und Maus Schnittstelle innerhalb der 5'-Region des ORFs Zwei gRNA-Vektoren in pCas-Guide sichern effizienten Schnitt Enthält Vektor mit scrambled pCas-Guide-Sequenz als Negativkontrolle	Abhängig von Kit
	Transfection-ready Cas9 Proteine mit NLS	Herstellung von Krankheitsmodellen, <i>In-vitro</i> -Transfektion von Zellen, <i>In-vitro</i> -Cleavage Assays	Sehr effizientes Cas9-Protein Kernlokalisierungs-Signal (NLS) erleichtert das Einschleusen in den Zellkern Einfaches einbringen in Zellen und Embryos Reduzierte <i>Off-Target</i> -Effekte Vermindertes Risiko von Immunreaktionen	Abhängig von Kit
Biozol Diagnostica Vertrieb Eching (bei München) www.biozol.de Kontakt: Tel. +49 89 3799 6666 info@biozol.de	AAVS1 Transgene Knock-in Vector Kit	CRISPR/Cas9-Transfektionsreagenz	Für gezielte Transgen-Integration im AAVS1-Locus	1.195,-
	Polymag CRISPR 200/1000 Transfection Reagent	CRISPR/Cas9-Transfektionsreagenz	Optimiert für Plasmid-DNA und/oder RNA, die Cas9 und gRNA exprimieren Basierend auf der Magnetofektions-Technologie	215,- (200 µl) 953,- (1000 µl)
	Polymag CRISPR Kit Transfection Reagent	CRISPR/Cas9-Transfektionsreagenz	Optimiert für Plasmid-DNA und/oder RNA, die Cas9 und gRNA exprimieren Basierend auf der Magnetofektions-Technologie + magnetische Platte	538,- (100 µl)
	RMEFECT CRISPR Transfection Reagent	CRISPR/Cas9-Transfektionsreagenz	Optimiert für mRNA/gRNA-Transfektion	171,- (500 µl)
	Viomag CRISPR Transduction Reagent 200/1000	CRISPR/Cas9-Transfektionsreagenz	Erhöht die Transduktionseffizienz viraler CRISPR/Cas9-Systeme (Adenovirus, Lentivirus, Retrovirus)	175,- (200 µl) 736,- (1 ml)
	Viomag CRISPR Transduction Kit	CRISPR/Cas9-Transfektionsreagenz	Erhöht die Transduktionseffizienz viraler CRISPR/Cas9-Systeme (Adenovirus, Lentivirus, Retrovirus) Basierend auf der Magnetofektions-Technologie ViroMag CRISPR + magnetische Platte	530,- (100 µl)
	Pro Deliverin CRISPR	CRISPR/Cas9-Transfektionsreagenz	Optimiert für die Übertragung rekombinanter Cas9-Proteine oder Cas9/gRNA-RNP-Komplexe Mit R-Phycerythrin-Positivkontrolle + 100 µl R-PHYCO	175,- (100 µl) 621,- (500 µl)
	CAS9 Nuclease Special CRISPR/CAS9 Delivery Kit	CRISPR/Cas9-Transfektionsreagenz	Optimiert für die Übertragung rekombinanter Cas9-Proteine oder Cas9/gRNA-RNP-Komplexe Mit R-Phycerythrin-Positivkontrolle	234,-
	CAS9 Nuclease	Optimierte Cas9-Nuklease für Genom-Editing	Genom-Editing in lebenden Zellen und für den <i>In-vitro</i> -Verdau Cas9-Nuklease kann direkt in die Zelle eingebracht werden Direkt verwendbar, keine Transkription/Translation notwendig	105,- (50 µg) 190,- (100 µg) 807,- (500 µg)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ANWENDUNGEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Biozol Diagnostica Vertrieb Kontakt siehe Seite 52	(Z)-4-Hydroxytamoxifen (Z-4-OHT)	Kleinmolekül fürs Genom-Editing	Erhöht die Effizienz bei CRISPR-Editing Erhöht die Spezifität bei aktivierten Cas9-Varianten Selektive Aktivierung des CreER-Systems	64,- (5 mg) 105,- (10 mg) 240,- (25 mg) 393,- (50 mg)
	RS-1	Kleinmolekül fürs Genom-Editing	Stimuliert das homologe Rekombinations-Protein hRAD51 Erhöht die Effizienz der HDR Erhöht Cas9- und TALEN-vermittelte Knock-in-Effizienz	66,- (10 mg) 228,- (50 mg)
	Azidothymidine	Kleinmolekül fürs Genom-Editing	Verringert Effizienz der CRISPR-vermittelten HDR Erhöht Effizienz für Gen-Knock-out	39,- (50 mg) 153,- (250 mg)
	Nocodazole	Kleinmolekül fürs Genom-Editing	Erhöht HDR-Effizienz Erhöht Cas9-vermittelte Genom-Editing-Häufigkeit	284,- (50 mg)
	GenCrispr Mutation Detection Kit	Detektion von <i>Mismatches</i> durch Genom-Editing	Detektion von <i>Mismatches</i> verursacht durch TALEN, CRISPR/Cas9 oder ZFN	193,- (25 Rkt.) 428,- (100 Rkt.)
	GenCrispr sgRNA Screening Kit	Bestimmung der sgRNA-Effizienz vor Zell- Transduktion	Einfache und zuverlässige Methode zur Bestimmung der Genom-Editing-Effizienz	178,- (30 Rkt.) 428,- (100 Rkt.)
	High-Efficiency gRNA-Cas9-GFP Plasmid (linear) Assembly Kit	Schnelle Konstruktion von gRNA-Cas9-Plasmiden	Fast 100% positive Klone ohne Screening Mit GFP-Fluoreszenz-Reporter Separate GFP-Expression ermöglicht maximale Cas9-Aktivität Lineare Form, ohne Verdau und Aufreinigen	214,- (10 Rkt.) 428,- (25 Rkt.)
	High-Efficiency gRNA-Cas9-Puro Plasmid (linear) Assembly Kit	Schnelle Konstruktion von gRNA-Cas9-Plasmiden	Fast 100% positive Klone ohne Screening Mit Puromycin-Resistenz-Reporter Separate Puromycin-Expression ermöglicht maximale Cas9-Aktivität Lineare Form, ohne Verdau und Aufreinigen	214,- (10 Rkt.) 428,- (25 Rkt.)
	High-Efficiency gRNA-Cas9-GFP Plasmid Assembly Kit	Schnelle Konstruktion von gRNA-Cas9-Plasmiden	Fast 100% positive Klone ohne Screening Mit GFP-Fluoreszenz-Reporter Separate GFP-Expression ermöglicht maximale Cas9-Aktivität	172,- (10 Rkt.) 375,- (25 Rkt.)
	High-Efficiency gRNA-Cas9-Puro Plasmid Assembly Kit	Schnelle Konstruktion von gRNA-Cas9-Plasmiden	Fast 100% positive Klone ohne Screening Mit Puromycin-Resistenz-Reporter Separate Puromycin-Expression ermöglicht maximale Cas9-Aktivität	172,- (10 Rkt.) 375,- (25 Rkt.)
	GenCrispr sgRNA Synthesis Kit	<i>In-vitro</i> -Synthese der eigenen gRNA	Synthese der eigenen Wunsch-gRNA mit 5' Promotor gRNA direkt verfügbar für <i>In-vivo</i> -Genom-Editing	406,- (20 Rkt.) 963,- (50 Rkt.)
	Cas9 Nuclease Protein	Genom-Editing	spCas9-Nuclease	38,- (50 µl)
	Cas9 Nuclease NLS Protein	Genom-Editing	spCas9-Nuclease Hohe Effizienz <i>in vivo</i> Nuclease trägt C-terminales NLS	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 Nickase D10A Protein	Genom-Editing	Hohe Effizienz <i>in vivo</i> spCas9(D10A)-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 Nickase D10A NLS Protein	Genom-Editing	Hohe Effizienz <i>in vivo</i> D10A-Mutation erzeugt Einzelstrangbrüche spCas9(D10A) Nuclease trägt C-terminales NLS	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 Nickase H840A Protein	Genom-Editing	Hohe Effizienz <i>in vivo</i> D10A-Mutation erzeugt Einzelstrangbrüche spCas9(H840A)-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 Nickase H840A NLS Protein	Genom-Editing	Hohe Effizienz <i>in vivo</i> H840A Mutation erzeugt Einzelstrangbrüche spCas9(H840A)-Nuclease Nuclease trägt C-terminales NLS	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 Null Mutant Protein	Genom-Editing	Hohe Effizienz <i>in vivo</i> H840A-Mutation erzeugt Einzelstrangbrüche spCas9d-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 Null Mutant NLS Protein	Genom-Editing	spCas9-Null-Mutante erzeugt keine Genommodifikationen spCas9d-Nuclease Nuclease trägt C-terminales NLS	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 Nuclease GFP NLS Protein	Genom-Editing	pCas9-Null-Mutante erzeugt keine Genommodifikationen Nuclease trägt C-terminales NLS spCas9-GFP-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 D10A Nickase GFP NLS Protein	Genom-Editing	Nuclease trägt C-terminales NLS spCas9 mit eGFP spCas9D10A-GFP	75,- (50 pmol/50 µl)
	Cas9 Null Mutant GFP NLS Protein	Genom-Editing	D10A-Mutation erzeugt Einzelstrangbrüche Nuclease trägt C-terminales NLS spCas9 mit GFP spCas9d-GFP-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)
	saCas9 Nuclease Protein	Genom-Editing	spCas9-Null-Mutante erzeugt keine Genommodifikationen spCas9 mit GFP saCas9-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)

Enzyme, Kits & Reagenzien fürs Genom-Editing

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ANWENDUNGEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Biozol Diagnostica Vertrieb Kontakt siehe Seite 52	saCas9 Nuclease NLS Protein	Genom-Editing	saCas9 als Alternative zu spCas9 Nuclease trägt C-terminales NLS saCas9-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)
	saCas9 Null Mutant Protein	Genom-Editing	Alternative zu spCas9 saCas9-Null-Mutante erzeugt keine Genommodifikationen saCas9d-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)
	saCas9 Null Mutant NLS Protein	Genom-Editing	Alternative zu spCas9 saCas9-Null-Mutante erzeugt keine Genommodifikationen Nuclease trägt C-terminales NLS saCas9d-Nuclease	75,- (50 pmol/50 µl)
Genaxxon Bioscience Ulm www.genaxxon.com Kontakt: Sabine Paul Tel. +49 731 3608 123 spaul@genaxxon.de	Cas9-NLS-tagRFP	CRISPR/Cas9	C-terminaler Tag: Rot fluoreszierendes Protein Selektion durch FACS möglich Exzitations-/Emissionsmaxima: 555 nm/584 nm	258,- (10 µg) 420,- (20 µg) 588,- (40 µg)
	Cas9-NLS-EGFP	CRISPR/Cas9	C-terminaler Tag: Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) Selektion durch FACS möglich Exzitations-/Emissionsmaxima: 489 nm/509 nm	258,- (10 µg) 420,- (20 µg) 588,- (40 µg)
	Cas9-Dead-NLS-EGFP	CRISPR/Cas9	C-terminaler Tag: Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) Selektion durch FACS möglich Exzitations-/Emissionsmaxima: 489 nm/509 nm Katalytisch inaktives (totes) Enzym	258,- (10 µg) 420,- (20 µg) 588,- (40 µg)
	Cas9-Dead-NLS Protein	CRISPR/Cas9	Katalytisch inaktives (totes) Enzym Bindet an DNA ohne zu schneiden	234,- (10 µg) 354,- (20 µg) 516,- (40 µg)
	Cas9-Nickase-NLS	CRISPR/Cas9	Spaltet nur den zur gRNA komplementären Strang Erzeugt einen Bruch in der doppelsträngigen (ds)DNA <i>Off-Target</i> -Effekte im Vergleich zur Nucleaseaktivität des Wildtyp-Cas9-Proteins um das 50- bis 1000-fache verringert	234,- (10 µg) 354,- (20 µg) 516,- (40 µg)
	Single Guide RNA	CRISPR/Cas9	Nach Kundenwunsch synthetisierte gRNA	145,80 (20 µg)
	No Target Guide RNA	CRISPR/Cas9	Gereinigte gRNA ohne genomische Targets in Mensch, Ratte oder Maus Zur Etablierung nicht-toxischer Transfektionsbedingungen Kann auch als Negativkontrolle benutzt werden	69,- (10 µg)
	GFP-Targeting Guide RNA for CRISPR	CRISPR/Cas9	Gereinigte gRNA Modifiziert Sequenzen, die den GFP-Teil kodieren Einfacher Nachweis positiver Ereignisse durch verlorene Fluoreszenz der entsprechenden Zellen	69,- (10 µg)
	CRISPRfect Transfection Reagent	CRISPR/Cas9	Optimiertes Transfektionsreagenz für die Transfektion mit gRNA- und Cas9-Protein Keine Plasmidtransfektion	144,- (35 µl)
	HiDi DNA-Polymerase	CRISPR/Cas9 SNP-Analytik	Kontrolle von CRISPR/Cas9-Experimenten 100% Identifikation von Punktmutationen	73,50 (250 Einheiten)
	HiDi Taq DNA-Polymerase	CRISPR/Cas9 SNP-Analytik	Kontrolle von CRISPR/Cas9-Experimenten 100% Identifikation von Punktmutationen 5'-3' Exonukleaseaktivität für die Verwendung mit Hydrolysesonden	73,50 (250 Einheiten)
HiSS Diagnostics 79108 Freiburg hiss-dx.de Kontakt: Tel. +49 761 389 49 0 hiss@hiss-dx.de <i>Hersteller:</i> Arbor Bioscience	myCRISPR – sgRNA	CRISPR-basiert	Transkribierte, fehlerfreie Guide-RNAs Nach Kundenwunsch	255,- (1 nmol) 479,- (5 nmol)
	myCRISPR – pT7sgRNA	CRISPR-basiert	T7-Promotor-Plasmid mit sgRNA-Sequenz	135,- (1 µg)
	myCRISPR – pU6sgRNA-GFP	CRISPR-basiert	U6-Promotor-Plasmid mit sgRNA-Sequenz sowie GFP	135,- (1 µg)
	myCRISPR – pU6sgRNA-GFP-Puro	CRISPR-basiert	U6-Promotor-Plasmid mit sgRNA-Sequenz, GFP und Puromycin	135,- (1 µg)
	myCRISPR – Homology-Directed Repair (HDR) templates	CRISPR-basiert, durch HDR	Lange Einzelstrang-DNA (200–2.000 nt) oder Plasmid Nach Kundenwunsch, fehlerfrei	135,- / Nukleotid (auf Anfrage)
Integrated DNA Technologies Leuven (Belgien) www.idtdna.com Kontakt: Mirko Vanetti Tel. +49 151 46330734 mvanetti@idtdna.com	Alt-R CRISPR/Cas9 Genom Editing sowie Cp1 Genom Editing	Plasmid-freies CRISPR-Verfahren	Das Cas9-Ribonukleoprotein (Cas9-RNP) wird <i>in vitro</i> zusammengesetzt, dann in die Zellen transfiziert Deutlich geringere Mengen an Cas9 notwendig, kurze Inkubationszeit; dadurch werden <i>Off-Target</i> -Effekte messbar reduziert	72,- (crRNA, 2 nmol) 72,- (tracrRNA, 5 nmol) 150,- (Cas9, 100 µg) 195,- (HiFi Cas9, 100 µg)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ANWENDUNGEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
MoBiTec Göttingen www.mobitec.com Kontakt: Arne Schulz Tel. +49 551 707220 info@mobitec.com	TransIT-X2 Dynamic Delivery System (Mirus Bio)	CRISPR/Cas9-Transfektion	Transfektion von Plasmiden, die Cas9 oder Guide-RNA kodieren Transfektion von gRNA-Oligonukleotiden Transfektion des Cas9/gRNA-Ribonukleoprotein-Komplexes Neuartige Transfektionsmethode: nicht-liposomale polymerbasierte Technik Überragende Transfektionseffizienzen	132,- (0,3 ml) 329,- (0,75 ml) 547,- (1,5 ml) 2.374,- (5 x 1,5 ml) 4.365,- (10 x 1,5 ml)
	TransIT-mRNA Transfection Kit (Mirus Bio)	CRISPR/Cas9-Transfektion	Transfektion von mRNA, die Cas9 exprimiert Transfektion von gRNA-Oligonukleotiden Niedrige Zytotoxizität Kein Wechsel von Medium nötig, Serumkompatibilität	362,- (0,4 ml) 647,- (1 ml) 2.834,- (5 x 1 ml) 5.243,- (10 x 1 ml)
	Ingenio Electroporation Products (Mirus Bio)	CRISPR/Cas9-Transfektion	Transfektion von Plasmiden, die Cas9 oder Guide-RNA kodieren Transfektion des Cas9/gRNA-Ribonukleoprotein-Komplexes Transfektion von gRNA-Oligonukleotiden und von mRNA, die Cas9 exprimiert	150,- (25 Rkt.) 239,- (50 Rkt.) 416,- (100 Rkt.)
	Anti-SaCas9 mAb Anti-SaCas9 mAb-HRP-Direct	Antikörper-basierte Nachweise bei CRISPR/Cas9-Genom-Editing: ELISA, IF, IP, WB	Spezifischer Anti-Cas9-Antikörper zur Optimierung des Editing-Prozesses Verifizierung der Transfektion und der Cas9-Expression Subzelluläre Lokalisation von Cas9 (Ziel: Nukleus) Nachweis der Ziel-DNA-Bindung	306,- (100 µl) 234,- (50 µl)
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de/cas Kontakt: Tel. 0800/ BIOLABS (246-5227) info.de@neb.com	EnGen Cas9 NLS, <i>S. pyogenes</i>	Mit Ribonukleoprotein-Komplex (RNP) aus EnGen-Cas9-NLS und synthetischer Guide-RNA	Rekombinante Cas9-Nuklease mit synthetischer Guide-RNA programmierbar Optimierte mit doppeltem NLS (Nuclear Localisation Signal) Höchste Editing-Effizienzen und geringe <i>Off-Target</i> -Effekte Für Transfektion/Electroporation/Mikroinjektion geeignet	158,- (400 pmol) 632,- (2.000 pmol)
	EnGen Spy Cas9 Nickase	Mit Homologie-Reparatur für gerichtete Mutagenesen	Variante der EnGen-Cas9-NLS führt nur Einzelstrangbrüche ein Ermöglicht versetzten DNA-Doppelstrangbruch und vielfache Spezifität bei Einsatz von zwei Guides pro Experiment	63,- (70 pmol) 158,- (400 pmol)
	EnGen Spy dCas9 (SNAP-tag)	Programmierbare DNA-Bindung ohne Strangbrüche für SNAP-tag-basierte Funktionalisierung	Variante der EnGen-Cas9-NLS ohne Nuklease-Aktivität Proteinfusion mit SNAP-Tag erlaubt kovalente Bindung von Fluorophoren, Biotin, Beads etc. Lokus-spezifische Visualisierung, Anreicherung oder Aktivierung	63,- (70 pmol) 158,- (400 pmol)
	EnGen Lba Cas12a (Cpf1)	Cas9-komplementäre CRISPR-Nuklease für AT-reiche Sequenzen, gerichtete Mutagenesen, niedrigere Temperatur	CRISPR-Nuklease aus <i>Lachnospiraceae bacterium</i> ND2006 Programmierbar über kurze gRNA von 44 nt T-reiche PAM-Sequenz optimal für Gene mit geringem GC-Gehalt Versetzte Doppelstrang-Restriktion ermöglicht bessere Effizienz bei gerichteten Mutationen Breites Temperaturoptimum (16 bis 48°C) optimal für wechselwarme Modellorganismen wie <i>Xenopus</i> , Zebrafisch, etc.	74,- (70 pmol) 264,- (2.000 pmol)
	Cas9 Nuclease, <i>S. pyogenes</i>	Wildtyp-Cas9 zur intranukleären Injektion oder <i>In-vitro</i> -Restriktion von DNA-Proben	Wildtyp-Cas9-Nuklease ohne zusätzliches NLS für Injektion oder molekularbiologische Anwendungen: Flexible Klonierung großer genomischer Fragmente; Genotypisierung nach Genom-Editing; Gerichtete NGS-Libraryherstellung	53,- (70 pmol) 140,- (400 pmol) 550,- (2.000 pmol)
	EnGen sgRNA Synthesis Kit	Ein-Schritt-Synthese von sgRNA für Cas9-Nuklease (<i>S. pyogenes</i>)	Kombinierte Template- und RNA-Synthese Transfektionsfertige sgRNA in unter einer Stunde Keine Klonierung, keine PCR, ein ssDNA-Oligo genügt Bequemes Template-Oligo-Design mit praktischem Online-Tool	420,- (20 Rkt.)
	EnGen Mutation Detection Kit	Vollständiges Kit zur Analyse der Genom-Editing-Effizienz	Bestimmt Anteil mutierter Allele nach Genom-Editing mittels T7-Endonuklease-I-Assay IOptimiertes schnelles Protokoll ohne Reinigung zwischen PCR und T7-Endonuklease-Verdau	210,- (25 Rkt.)
Polyplus-Transfection Illkirch (Frankreich) www.polyplus-transfection.com Kontakt: Tel. +33 390 406 187 support@polyplus-transfection.com	jetPrime	DNA- und siRNA-Transfektions-Reagenz, CRISPR/Cas9	Hohe DNA-Transfektionseffizienz Perfekt geeignet für CRISPR / Cas9-Genom-Editing (Plasmid-Transfektion) Niedriger Bedarf an Nukleinsäure Überlegene Zellebensfähigkeit Kosteneffizient	Auf Anfrage kostenlose Muster verfügbar
	jetMessenger	mRNA-Transfektions-Reagenz, CRISPR/Cas9-Genom-Editing (mRNA/RNA-Transfektion)	Überragende Transfektionseffizienz bei vielen schwer zu transfizierenden Zellen Bessere Ergebnisse als bei DNA-Transfektion durch Umstellung auf mRNA Sehr verträglich für die Zellen	Auf Anfrage kostenlose Muster verfügbar
	jetCRISPR	RNP (Cas9-Protein und gRNA) Transfektions-Reagenz	Kein Risiko der Genomintegration Speziell für Cas9 und gRNA entwickelt Ausgezeichnete Zellebensfähigkeit und Morphologie Schnelles, zuverlässiges und effizientes Genom-Editing Einfach zu nutzen: Reverse- und Forward-Protokolle	Auf Anfrage kostenlose Muster verfügbar

Enzyme, Kits & Reagenzien fürs Genom-Editing

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ANWENDUNGEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Polyplus-Transfection Kontakt siehe Seite 55	SpCas9 Nuclease	Cas9-Protein Genom-Editing	Hohe Effizienz bei Genom-Editing mit jetCRISPR Speziell für Transfektion entwickelt Minimiert <i>Off-Target</i> -Effekte mithilfe des RNP-Ansatzes Bessere Cas9-Aktivitätskontrolle durch Verwendung von RNP	Auf Anfrage kostenlose Muster verfügbar
Takara Bio Europe Saint-Germain-en-Laye (Frankreich) www.takarabio.com Kontakt: Cornelia Hampe Tel. +33 1 39 04 68 80 cornelia_hampe@takarabio.com	Guide-it Complete sgRNA Screening System	<i>In-vitro</i> -Transkription und Effizienz-Screening von sgRNAs	Komplettes System zur sgRNA-Produktion, Aufreinigung und <i>In-vitro</i> -Effizienzbestimmung Sehr schnelles Protokoll sgRNA-Screening	975,- (50 Rkt.)
	Guide-it sgRNA <i>In Vitro</i> Transcription Kit	<i>In-vitro</i> -Transkription von sgRNAs	<i>In-vitro</i> -Transkription von sgRNAs mittels T7-RNA-Polymerase sgRNAs können für <i>In-vitro</i> -Effizienzbestimmung & Elektroporation/Transfektion in Zielzellen verwendet werden Sehr schnelles Protokoll	799,- (50 Rkt.)
	Guide-it sgRNA Screening Kit	Effizienz-Screening von sgRNAs	Enthält PCR-Reagenzien (für die Amplifikation der Zielregion) und rekombinante Cas9 <i>In-vitro</i> -sgRNA-Screening	426,- (50 Rkt.)
	Guide-it IVT RNA Clean-Up Kit	Aufreinigung von sgRNAs	Aufreinigung von sgRNAs nach <i>In-vitro</i> -Transkription Basiert auf Aufreinigungssäulen	395,- (50 Rkt.)
	Guide-it Recombinant Cas9 (Electroporation-Ready)	Transfer von Cas9/sgRNA-RNP-Komplexen in Zielzellen	Hochkonzentriertes rekombinantes Protein Niedriger Glyceringehalt (10%) im Puffer sorgt für bessere Effizienz der Elektroporation	240,- (100 µg) 565,- (300 µg)
	Cellartis iPSC rCas9 Electroporation and Single-Cell Cloning System	Transfer von Cas9/sgRNA-RNP-Komplexen in iPSC-Zellen	Komplettes System für die Elektroporation und Einzelzellklonierung von iPSC-Zellen Enthält Cellartis iPSC Single-Cell Cloning DEF-CS Culture Media Kit	1.480,-
	Guide-it CRISPR/Cas9 Systems (Green or Red)	Plasmid-Transfer von Cas9/sgRNA in Zielzellen	Transfer von Cas9/sgRNA via Plasmid-Transfektion Co-Expression von Cas9, sgRNA und Fluoreszenzprotein (grün oder rot)	382,-
	AAVpro CRISPR/Cas9 Helper Free System (AAV2)	AAV-Transfer von SpCas9/sgRNA in Zielzellen <i>in vivo</i>	Verpackungssystem ist Hilfsvirus-frei Serotyp: AAV2 Das SpCas9-Gen ist auf zwei Vektoren aufgeteilt Rekombination in den Zielzellen liefert das vollständige SpCas9-Protein Enthält AAV-Extraction-Solution	1.026,-
	AAVpro CRISPR/Cas9 Vector System	AAV-Transfer von SpCas9/sgRNA in Zielzellen <i>in vivo</i>	Wie oben, jedoch ohne Verpackungsvektoren/Extraction-Solution	578,-
	AAVpro CRISPR/SaCas9 Helper Free System (AAV2)	AAV-Transfer von SaCas9/sgRNA in Zielzellen <i>in vivo</i>	Verpackungssystem ist Hilfsvirus-frei Serotyp: AAV2 Cas9 von <i>Staphylococcus aureus</i> (SaCas9) und sgRNA werden von einem Vektor exprimiert	1.026,-
	AAVpro CRISPR/SaCas9 Vector System	AAV-Transfer von SaCas9/sgRNA in Zielzellen <i>in vivo</i>	Wie oben, jedoch ohne Verpackungsvektoren/Extraction-Solution	578,-
	Lenti-X CRISPR/Cas9 System	Lentiviraler Transfer von Cas9/sgRNA in Zielzellen	Konstitutive Expression von Cas9 Komplettes System: sgRNA und Cas9-Vektoren, Lenti-X Packaging Single Shots	1.329,-
	Lenti-X Tet-On 3G CRISPR/Cas9 System	Lentiviraler Transfer von Cas9/sgRNA in Zielzellen	Tet-induzierbare Expression von Cas9 Komplettes System: sgRNA und Cas9-Vektoren, Lenti-X Packaging Single Shots	2.123,-
	pLVX-puro-Cas9 Vector	Lentiviraler Transfer von Cas9 in Zielzellen	Konstitutive Expression von Cas9	765,-
	Guide-it CRISPR/Cas9 Gesicle Production System	Transfer von Cas9/sgRNA-RNP-Komplexen in Zielzellen	Gesicles enthalten aktives Cas9-Protein und sgRNA Tropismus ähnlich wie Lentivirus mit VSV-G-Hülle Niedrige <i>Off-Target</i> -Effekte durch RNP-Transfer	840,-
	Gesicle Producer 293T Cell Line	Transfer von Cas9/sgRNA-RNP-Komplexen in Zielzellen	HEK-293T-Zelllinie für effiziente Gesicle-Produktion	363,-
	Cellartis iPSC CRISPR/Cas9 Gesicle and Single-Cell Cloning System	Transfer von Cas9/sgRNA-RNP-Komplexen in iPSC-Zellen	Komplettes System für Gesicle-Produktion und Einzelzellklonierung von iPSC-Zellen Enthält Cellartis iPSC Single-Cell Cloning DEF-CS Culture Media Kit	1.335,-
	Guide-it CRISPR Genome-Wide sgRNA Library System	CRISPR-Knock-out-Screen (humanes Genom)	sgRNAs von Brunello library, 4 sgRNAs pro Gen, gezielt auf 19.114 Gene Lenti-X-Packaging-Single-Shots-Format zur einfachen lentiviralen Produktion Verpackungszelllinie (HEK 293T) im Kit enthalten Keine Amplifikation der Library notwendig	4.465,- (5 Screens)
Guide-it CRISPR Genome-Wide sgRNA Library NGS Analysis Kit	CRISPR-Knock-out-Screen (humanes Genom)	Analyse der Screening-Daten mittels NGS Kompatibel mit Illumina-Sequenziergeräten	615,- (10 Rkt.)	
Guide-it Long ssDNA Production System	Knock-in	Produktion von langen, einzelsträngigen DNA-Donor-Templates für Knock-in (bis zu 5 kb) Spezifischer als dsDNA Komplettes System	515,- (25 Rkt.)	

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ANWENDUNGEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Takara Bio Europe Kontakt siehe Seite 56	Guide-it Long ssDNA Strandase Kit	Knock-in	Produktion von langen, einzelsträngigen DNA-Donor-Templates für Knock-in (bis zu 5 kb) Spezifischer als dsDNA Wie oben, aber ohne DNA-Aufreinigungssäulen	415,- (25 Rkt.)
	Guide-it Cas9 Polyclonal Antibody	Detektion von Cas9 in Zielzellen	Validiert für Western Blotting and Immunocytochemie Erkennt Wildtyp-Cas9 and Nickase-Varianten	249,- (100 µl) 599,- (3 x 100 µl)
	Guide-it Cas9 Monoclonal Antibody (Clone TG8C1)	Detektion von Cas9 in Zielzellen	Validiert für Western Blotting und Immunocytochemie	249,- (100 µg) 599,- (3 x 100 µg)
	Guide-it Mutation Detection Kit	Bestimmung der Indel- Frequenz in der Zellpopulation	Robuste „Mismatch-Detektions“-Methode Spezifischer und sensitiver als Cel 1 Enthält Terra-PCR-Direkt-Polymerase – PCR direkt vom Rohzelllysate, Aufreinigung der genomischen DNA nicht notwendig	227,- (25 Rkt.) 513,- (100 Rkt.)
	Guide-it SNP Screening Kit	Detektion von SNPs	Schnelles Screenen von Einzelklonen möglich Basiert auf PCR-Amplifikation und einem enzymatischen Assay, der ein fluoreszierendes Signal bei der Präsenz eines SNPs generiert Kann alle Nukleotidsubstitutionen an jedem genomischen Locus detektieren Kann SNPs in heterozygoten und homozygoten Klone detektieren	415,- (100 Rkt.) 1.065,- (400 Rkt.)
	Guide-it Genotype Confirmation Kit	Bestimmung des Genotyps in Klone	Identifizierung von monoallelischen and biallelischen Indels <i>In-vitro</i> -Test mit rekombinanter Cas9 PCR direkt vom Rohzelllysate, Aufreinigung der genomischen DNA nicht notwendig	501,- (100 Rkt.)
	Guide-it Indel Identification Kit	Charakterisierung von Indels mittels Sequenzierung	Amplifikation, Klonierung, und Sequenzierung von genomischer DNA mit Indels PCR direkt vom Rohzelllysate, Aufreinigung der genomischen DNA nicht notwendig <i>In-Fusion</i> -Technologie für hocheffizientes Klonieren	445,- (10 Rkt.)
	CleanCap Cas9 mRNA	Kann mit crRNA und tracrRNA (HPLC & PAGE gereinigt) verwendet werden, viele Versionen	<i>Capping</i> führt zu einer natürlich vorkommenden Cap1-Struktur mit > 90% <i>Capping</i> -Effizienz Die polyadenylierte mRNA mit modifiziertem Uridin ist für Säugersysteme optimiert Nachbildung einer komplett prozessierten Säuger-mRNA	186,- (20 µg) 439,- (100 µg) 2.316,- (1 mg)
Tebu-Bio Offenbach www.tebu-bio.com Kontakt: Tel. +49 69 8010 130 germany@tebu-bio.com	Diverse Lentivirale Partikel	--	Große Auswahl (eGFP, eYFP, Cas9, Firefly u.a.) 1sgRNA oder 3 sgRNA	1.513,- (1 sg- RNA, 50 µl) 3.033,- (1 sg- RNA, 4 x 50 µl) 3.178,- (3 sg- RNA, 50 µl) 4.772,- (3 sg- RNA, 4 x 50 µl)
	TUNR Endogenous Gene Kits	Herstellung von 4 Zellli- nien/Tiermodellen mit unterschiedlich starkem Knock-down-Effekt	--	3.403,-
	TUNR Targeted Transgene Kits	Einführung des Zielgens unter Kontrolle von TUNR in AAVS1-Locus	AAVS1 ist ein „Safe Harbor“, ein sicherer Ort, um Transgene mit kalkulierbarer Expressionsstärke zu integrieren, ohne die Expression anderer Gene zu beeinflussen	8.533,-
	TUNR Plasmid Delivered Transgene Kits	Expressionskontrolle eines Transgens	Zellen werden mit einem der vier Plasmide transduziert, die das Gen unter TUNR-Kontrolle verschieden stark exprimieren	5.113,-
	miRNA CRISPR Knockout Kits	All-in-one Dual-gRNA CRISPR-Cas9-Plasmide	Topaktueller Algorithmus für gRNA-Design Genom-Editing kann bequem per PCR durchgeführt werden	1.693,-
	CRISPR Complete Knockout Kit	Komplettes Set für CRISPR-Experiment	Enthält kundenspezifische crRNA, tracrRNA, Cas9-Nuklease-Proteine sowie kundenspezifisches Donor-Konstrukt (Oligonukleotid oder Plasmid)	1.693,-
	CRISPR Complete Oligo Knock In Kit	Komplettes Set für CRISPR-Experiment	Enthält kundenspezifische crRNA, tracrRNA, Cas9-Nuklease-Proteine sowie kundenspezifisches Donor-Konstrukt (Oligonukleotid oder Plasmid)	2.548,-
	CRISPR Complete Plasmid Knock In Kit	Komplettes Set für CRISPR-Experiment	Enthält kundenspezifische crRNA, tracrRNA, Cas9-Nuklease-Proteine sowie kundenspezifisches Donor-Konstrukt (Oligonukleotid oder Plasmid)	3.403,-

Neue Produkte

ZELLASSAYS

Biomarker-Panel

Name und Hersteller:

LUNARIS Human 12-Plex Th17 Kit von Ayoxxa

Technik: Das Kit enthält wie das vergleichbare Mouse 12-Plex Th17 Kit ein Panel hochspezifischer Antikörper-Paare gegen CCL20, IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17E, IL-17F, IL-21, IL-23 und TGF- β 1. Diese Zytokine regulieren die Differenzierung von Th17-Zellen und ihrer Effektorfunktionen und spielen bei unterschiedlichen Erkrankungen eine wichtige Rolle – zum Beispiel bei Autoimmunreaktionen und immunvermittelten Krankheiten sowie bei Allergien, Krebs, der mikrobiellen Abwehr und bei Transplantationen.

Vorteile: Der Test bietet die Möglichkeit, die aktive Form des Wachstumsfaktors TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor beta*1) zu messen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 221 222 5290
www.ayoxxa.com



PIPETTIEREN

Manuelle Pipetten

Name und Hersteller:

Sapphire von Greiner Bio-One

Technik: Der farbkodierte Bedienknopf kann mit minimaler Anstrengung betätigt werden. Der Kopf der Mehrkanal-Pipette ist um 360 Grad drehbar und gestattet dadurch einfaches Pipettieren in jeder Position. Die Pipette mit robustem Edelstahl-Abwurfmechanismus ist vollständig autoklavierbar. In Kombination mit Greiner Bio-One-Pipettenspitzen erfüllen die Pipetten die DIN EN ISO 8655-Norm und verschiedene Anforderungen nach GLP (*Good Laboratory Practice*). Sie sind als Einkanal- sowie Acht- und Zwölf-Kanal-Pipetten erhältlich.

Vorteile: Das spezielle Griffdesign reduziert den negativen Einfluss der Handwärme und erhöht dadurch die Genauigkeit. Der frei drehbare Bedienknopf ermöglicht die rasche Einstellung des benötigten Volumens, verhindert jedoch die versehentliche Volumenänderung. Dank der großen Anzeige kann das Volumen leicht abgelesen werden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 7022 9480
www.gbo.com



ANALYSE

Spektrophotometer

Name und Hersteller:

UV-1900 von Shimadzu

Technik: Das Instrument ist mit einer ultraschnellen Scan-Funktion ausgestattet, die eine Datenerfassung von 29.000 nm/min ermöglicht (die Messung im sichtbaren Wellenlängen-Bereich dauert etwa drei Sekunden). Es hat ein großes *Touch Panel* und ist leicht bedienbar. Alle Funktionen sind benutzerfreundlich über einfach verständliche Symbole direkt erreichbar. Darüber hinaus ermöglicht die patentierte LOW-RAY-LIGH-Beugungsgitter-Technologie geringes Streulicht bei hoher Auflösung und einen der größten Linearitätsbereiche.

Vorteile: Das Gerät erreicht eine Auflösung von 1 nm und kann Analysen in Konformität mit den Arzneibüchern verschiedener Länder durchführen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 203 7687 0
www.shimadzu.de



LIQUID HANDLING

Cloud-Pipette

Name und Hersteller:

Trackman Connected von Gilson

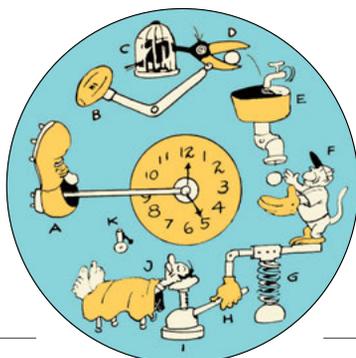
Technik: Das komplette Kit enthält ein Tablet mit PipettePilot Tracking-Anwendung sowie die Bluetooth-fähige elektronische Smart-Pipette PIPETMAN M Connected. Die Connected-Geräte können die Pipettierschritte in Echtzeit aufzeichnen und verfolgen sowie die Daten an das kostenlose, elektronische Open-Source-Labor-Notebook sciNote übertragen.

Vorteile: Forscher können ihre Pipettierdaten prüfen, Fehler ausfindig machen und so die Verfolgbarkeit sowie Reproduzierbarkeit von Experimenten verbessern. Ein Umweltsensor verbindet Tablet und App drahtlos miteinander und zeichnet Umweltbedingungen auf, die die Pipettiergenauigkeit beeinflussen können.

Mehr Informationen:

Tel. +49 6431 212150
www.gilson.com





HOMOGENISATION

Duale Zentrifuge

Name und Hersteller:

ZentriMix 380 R von Hettich

Technik: Die duale Zentrifugation ist ein hocheffizientes Verfahren zur Vermischung oder Homogenisierung von Proben in geschlossenen Gefäßen. Das Verfahren basiert auf der klassischen Zentrifugation, die um eine Rotation der Probengefäße um ihre eigene Achse erweitert wird. Dadurch kann sie für vielfältige Laboraufgaben wie Homogenisieren, Mischen, Extrahieren und Mahlen etc. benutzt werden.

Vorteile: Mit der Zentrifuge können Proben bis in den Nanobereich zum Beispiel bei der Liposomenherstellung homogenisiert oder für die Extraktion nach QuEChERS (*Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Save*) zeitsparender und effektiver verarbeitet werden. Die leistungsstarke Kühlung schützt thermolabile Proben.

Mehr Informationen:

Tel. +49 7461 705 1163
www.hettichlab.com



MIKROSKOPIE

Raman-Mikroskop

Name und Hersteller:

alpha300 Ri von Witec

Technik: Mit der Raman-Mikroskopie kann man die chemische Zusammensetzung von Proben bildlich darstellen. Sie ist zerstörungsfrei, erfordert keine Farbstoffe – und wenn überhaupt, nur eine minimale Probenvorbereitung.

Vorteile: Die Geometrie des invertierten Raman-Mikroskops erleichtert die Arbeit des Nutzers. Besonders die Untersuchung von Proben in flüssiger Umgebung, zum Beispiel Zellkulturen, kann viel effektiver vonstatten gehen. Standardisierte Probenbehältnisse können schnell und einfach eingesetzt beziehungsweise gewechselt werden. Auf dem motorisierten Probenstisch lassen sich Zubehörkomponenten oder spezielle Kammern und Inkubatoren einfach montieren.

Mehr Informationen:

Tel. +49 731 140 700
www.witec.de



ALLERGENTESTS

Allergene

Name und Hersteller:

Rekombinante Allergene von Meridian Life Science

Vertrieb: Dunn Labortechnik

Technik: Die rekombinanten Allergene sind hervorragend für die Herstellung quantitativer Allergentests geeignet, um ein patientenspezifisches IgE-Profil zu bestimmen. Sie sind hochempfindlich und äußerst spezifisch im Gegensatz zu nativen Allergenextrakten, die beim Einsatz in diagnostischen Assays nicht zwischen verschiedenen Antikörperspezifitäten innerhalb des Extraktes unterscheiden können.

Vorteile: Die rekombinanten Allergene bieten deutliche Vorteile wie Chargenkonsistenz, definierte Reinheit und verbesserte Reproduzierbarkeit. Sie werden in *E. coli* oder *P. pastoris* hergestellt.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2683 4 30 94
www.dunnlab.de



LIQUID HANDLING

Pipettier-Roboter

Name und Hersteller:

Liquid Handling Station flow von Brand

Technik: Die FlowBox des Pipettier-Roboters sorgt für saubere Bedingungen im Arbeitsbereich. Die angesaugte Luft wird im HEPA-Filter (HEPA 14 nach DIN EN 1822) gereinigt und dann horizontal und laminar über die Einmalartikel geleitet. Die Luft im Innenraum wird bei geschlossener Tür etwa 260 mal pro Stunde gewechselt (Volumenstrom: 22 m³/h) und über spezielle Öffnungen in der Fronttür herausgeleitet. Dadurch werden im Arbeitsbereich die Reinraum-Anforderungen der ISO 14 644-1 (Klasse 5) und der GMP Annex 1 (Klasse A) erfüllt.

Vorteile: Die FlowBox benötigt nur wenig Platz und ist schnell und einfach zu bedienen. Nach wenigen Mausklicks kann der Pipettiervorgang gestartet werden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 9342 8080
www.brand.de



Ich kenne da einen Trick...

Smartphone-Mikroskop

Benedict Diederich, Doktorand am Leibniz-Institut für Photonische Technologien in Jena, entwickelte ein tragbares Smartphone-Mikroskop, das scharfe Bilder mit hohem Kontrast liefert (PLoS ONE 13(3): e0192937). Laborjournal wollte von Diederich wissen, wie es funktioniert.



Laborjournal: Herr Diederich, bitte beschreiben Sie das Prinzip und die Vorteile des Smartphone-Mikroskops. Welche zusätzliche Hard- und Software wird benötigt?

Benedict Diederich » Der offensichtlichste Vorteil ist, dass fast jeder ein Smartphone besitzt – auch in Entwicklungsländern. Die meisten Geräte sind mit Hochleistungs-Prozessoren (CPUs) und hochauflösenden Kameras ausgestattet. Ihre weite Verbreitung und der vergleichsweise günstige Preis ließ uns darüber nachdenken, Smartphones für aktuelle Forschungsfragen einzusetzen. Hinzu kommt, dass neue Bildverarbeitungs-Algorithmen, die auf maschinellem Lernen basieren, dazu geeignet sind, teure Hardware- durch günstige Softwarelösungen zu ersetzen.

In unserer Arbeit haben wir das Smartphone lediglich um eine weitere Linse aus einer Handykamera als Mikroobjektiv und einen handelsüblichen kleinen Videoprojektor erweitert. Ein „angelerntes“ neuronales Netzwerk ist dann in der Lage, mikroskopische Proben, die normalerweise durch den geringen

Kontrast für das Auge beziehungsweise die Kamera unsichtbar sind, so zu beleuchten, dass sie gut sichtbar werden. Das ist besonders für biologische Zellen oder Krankheitserreger relevant, etwa Parasiten. Mithilfe großer Datensätze haben wir die Algorithmen darauf trainiert, Muster in den Proben zu erkennen und ein zugrundeliegendes Beleuchtungs-Problem zu lösen. Als Software dient eine App, mit der auch das Mikroskop bedient werden kann.

Mit zusätzlichen Adapters versuchen wir, die Auflösung auf deutlich unter hundert Nanometer zu verbessern, um zum Beispiel Messwerte zu bestimmen, die für die Telemedizin oder Diagnostik relevant sind. Unser Ziel ist es, einen Teil der Informationen, die durch die Abbildung mit dem Mikroskop verloren gehen, mithilfe maßgeschneiderter Algorithmen zu rekonstruieren. Mit den hieraus resultierenden, kostengünstigen Werkzeugen können auch Wissenschaftler an der Forschung teilhaben, die sich keine teuren Geräte leisten können.

Wird ein Smartphone auf diese Weise signifikant schwerer und sperriger? Hält der Akku lange genug durch?

Diederich » Mit Vorsatzlinsen oder der von uns verwendeten Linse aus einem alten Smartphone lässt sich bereits ein einfaches Mikroskop mit einer Auflösung von ein bis zwei Mikrometern realisieren. Dazu benötigt man lediglich die Kamera des Smartphones. Größe und Gewicht entsprechen dem eines gängigen Smartphones. Größere Adapter, wie die in unserem Paper beschriebene intelligente Lichtquelle, benötigen eine externe Stromversorgung. Im Feldeinsatz kann die Stromversorgung auch über eine Batterie oder einen Akku erfolgen.

Wie kann man sich die intelligente, programmierbare Lichtquelle vorstellen, und wer programmiert sie?

Diederich » Stellen Sie sich ein weißes Ei auf einem weißen Blatt Papier vor. Schaut man sich das Ei am Tag an, wird man kaum einen Kontrast wahrnehmen, weil das Ei fast überall genau so viel Licht zurückstretet wie das Papier,

auf dem es liegt. Nimmt man aber bei Nacht eine Taschenlampe, um das Ei zu beleuchten, ist ein Schatten zu sehen und das Ei damit gut zu erkennen. Beleuchtet man das Ei von links, ist ein eiförmiger Schatten auf der rechten Seite zu sehen. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen dem Kontrast und der Einstellung der Lichtquelle. Die optimale Einstellung lässt sich mit einer relativ komplexen mathematischen Formel beschreiben.

Die Rechenleistung eines Handys reicht zur Ermittlung dieser Lichtquellenform, also der Position der Taschenlampe über dem Ei, nicht aus. Der Algorithmus eines neuronalen Netzwerks kann diese ideale Lichtquelle jedoch anhand eines großen Datensatzes erlernen, der auf einem Hochleistungscomputer erzeugt wird. Das auf diese Weise trainierte neuronale Netzwerk läuft wesentlich schneller, das Ergebnis der Quellenform wird auf dem Videoprojektor dargestellt. Den Kontrastgewinn kann man direkt auf dem Bildschirm des Handys sehen. Das Programm für das neuronale Netz habe ich selbst geschrieben, es musste dann nur noch mit den entsprechenden Daten trainiert werden.

Beschränkt sich die Anwendung auf transparente Proben? Sind Mikroorganismen auch in anderen, nicht-wässrigen Flüssigkeiten identifizierbar, oder zum Beispiel in farbigen und/oder dickflüssigen Lösungen?

Diederich » Unser gegenwärtiger Aufbau beschränkt sich auf transparente, dünne Proben, was auch Proben aus Blut oder Lebensmittel einschließt. Durch weitere optische Komponenten lässt er sich auch auf reflektierende Proben erweitern.

Wo liegen die Größenlimits der Proben? Was ist mit Proben, die sich bewegen, wie zum Beispiel Bakterien? Muss man diese vorher fixieren – und wenn ja, wie?

Diederich » Das optische Auflösungslimit des Smartphone-Mikroskops liegt bei circa zwei Mikrometern, was in etwa der doppelten Pixelgröße des Kamerasensors entspricht. Die verwendete Vorsatzlinse aus einem alten

Benedict Diederich

Foto: IPHT



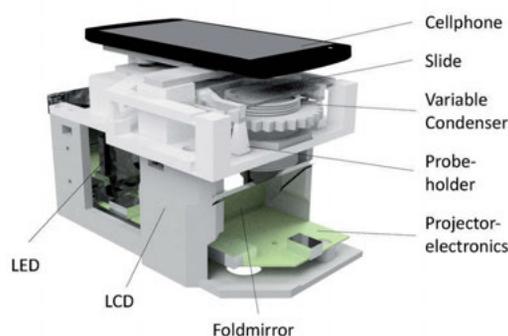
iPhone ermöglicht lediglich eine Eins-zu-Eins-Abbildung, was man noch verbessern könnte. Durch die sehr kleinen Pixel der Handykamera ist aber auch eine Eins-zu-Eins-Abbildung schon sehr gut. Das sogenannte Gesichtsfeld [Field of View, FOV] ist mit circa 3 x 2 Millimetern sehr groß. Das ist sehr praktisch, um zum Beispiel histologische Proben als Ganzes zu beobachten. Bakterien, wie zum Beispiel *E. coli*, die meist ein bis zehn Mikrometer groß sind, lassen sich damit noch teilweise auflösen. Die zeitliche Auflösung hängt von der Belichtungszeit der Handykamera ab, die

flüssig wird. Die Strukturen, die das neuronale Netz mit dem Training lernt, finden sich nicht nur in Zellen, sondern zum Beispiel auch in technischen Proben. Da die optimale Lichtquellenform primär von bestimmten Objektstrukturen abhängt, ist das trainierte Netzwerk auch auf andere Proben anwendbar.

Bei tausend Proben waren vermutlich auch falsch-annotierte Exemplare dabei, oder irreführende Doppel-Bezeichnungen. War dies ein Problem – und wenn ja, wie sind Sie damit umgegangen?

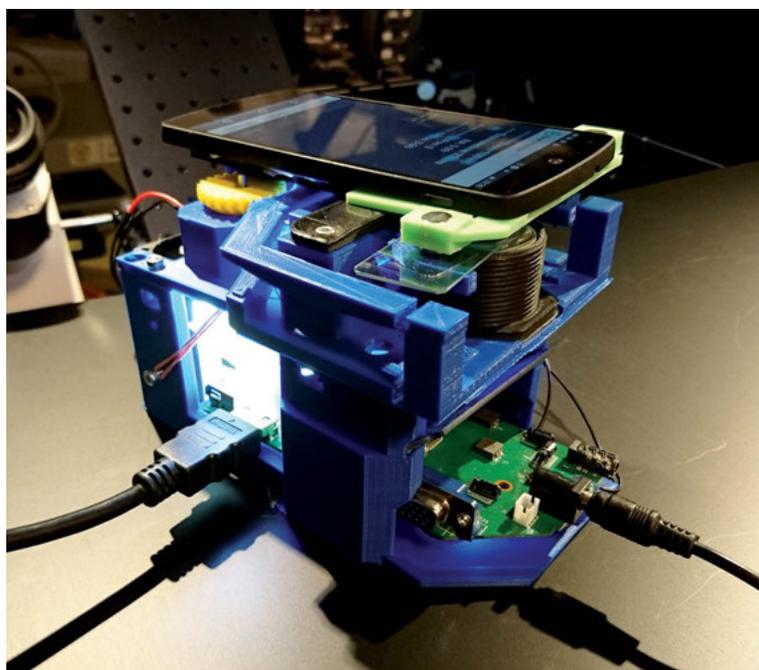
Könnte man das Mikroskop mit maschinellen Lerntechniken und nach entsprechendem Training auch auf das Erkennen von Mikroplastik programmieren? So könnte man zum Beispiel die Übeltäter leichter aufspüren.

Diederich » Ansätze, um bestimmte Bestandteile in mikroskopischen Proben zu finden und zu klassifizieren, gibt es bereits seit langer Zeit. Sie entwickelten sich mit dem Einzug neuronaler Netze sprunghaft weiter. Die Integration solcher Algorithmen ist in jedem Fall überlegenswert.



Die Bauteile des Smartphone-Mikroskops (l.) sind in einen mit dem 3D-Drucker hergestellten Plastikrahmen integriert. Die schematische Abbildung verdeutlicht die einzelnen Komponenten. Das Licht der LED-Lampe eines Videoprojektors wird auf einem Flüssigkristalldisplay (LCD) abgebildet und entsprechend strukturiert. Ein Spiegel lenkt es danach über einen verstellbaren Kondensator auf das Objektiv des Smartphones. Über einen HDMI-Ausgang ist das Smartphone mit der Elektronik des Projektors verbunden und steuert die Beleuchtungsmuster.

Foto: Benedict Diederich



mit der Hochleistungs-LED des Videoprojektors auf unter eine Tausendstelsekunde pro Bild gesenkt werden kann.

Sie trainierten das Mikroskop, indem Sie Bilddaten (über tausend Proben aus veröffentlichten Studien) mit maschinellen Lerntechniken analysierten. Je mehr Daten, umso leistungsfähiger wird das Mikroskop. Kann ein individueller Nutzer zu dieser Leistungssteigerung beitragen, indem er seine Bilddaten zur „Weiterbildung“ des Geräts einspeist?

Diederich » Prinzipiell ist diese Überlegung richtig. Das Smartphone-Mikroskop ist ein erster Versuch, mithilfe neuronaler Netze bessere Roh-Bilder zu produzieren. Die „Weiterbildung“ des neuronalen Netzes erfordert eine entsprechende Expertise bei der Anwendung künstlicher Intelligenz (KI) sowie entsprechende Hardware für die Trainingsphase.

Das Schöne an der Natur ist allerdings die sogenannte Selbstähnlichkeit der Dinge, wodurch das „Weitertrainieren“ teilweise über-

Diederich » Es findet hier ja keine Klassifizierung statt. Das neuronale Netz versucht, einen Zusammenhang zwischen bestimmten Objektstrukturen zu finden, zum Beispiel zwischen Zellwänden oder Zellkernen und den dazu gehörenden optimalen Lichtquellen. Die Art der Probe ist hierbei egal.

Den vermutlich größten Nutzen bringt Ihr Smartphone-Mikroskop vor allem für Entwicklungsländer. In Simbabwe oder Uganda liest aber kaum jemand Fachjournale. Wie bringen Sie ihr eventuell lebensrettendes Instrument unter die Leute?

Diederich » PLOS One ist ein Quell-offenes [Open-source] Publikationsmedium. Zudem findet auch über die Open-Hardware-Bewegung, unter anderem initiiert von Thomas Baden von der School of Life Sciences der University of Sussex, ein Austausch mit afrikanischen Einrichtungen statt. Alternativ könnte man auch über eine Kooperation mit afrikanischen Universitäten nachdenken, um das Thema dort weiter publik zu machen.

Muss der Betrachter der Bildaufnahmen Fachwissen haben, um zum Beispiel Keime richtig einzuordnen, oder schlägt die App automatisch die passenden Kandidaten vor?

Diederich » Das Smartphone-Mikroskop dient zum jetzigen Zeitpunkt tatsächlich als reines Forschungsinstrument, um möglichst gute mikroskopische Aufnahmen zu erhalten. Die Auswertung der Ergebnisse muss nach wie vor ausgebildetes Fachpersonal durchführen. Die Integration entsprechender Algorithmen, die zum Beispiel Keime erkennen und einordnen, wäre aber sehr interessant.

Interview: Andrea Pitzschke

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

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

Neulich an der Bench (180): In-meso-Kristallisation

Proteinkristalle in Fettwürfeln

Der Versuch, Membranproteine zu kristallisieren, hat schon manchen Forscher zur Verzweiflung gebracht. Mit einer neuen Variante der In-meso-Kristallisation könnte der Schrecken ein Ende haben.



Die dreidimensionale Struktur eines Proteins ist nicht nur für seine Funktion ausschlaggebend. Sie bestimmt auch, wo sich das Protein am liebsten aufhält, mit wem es interagiert und wie es auf ein bestimmtes Medikament reagiert. Zwar lässt sich mit bioinformatischen Algorithmen einiges zur Proteinstruktur vorhersagen, die harten Fakten liefert aber nur die Röntgenstrukturanalyse.

Dafür muss das Kandidatenprotein aber zunächst als Einkristall mit einer anständigen Größe von mehr als einem halben Millimeter vorliegen. Bei der Kristallisation von Proteinen hilft ihr eingebauter Sinn für Ordnung. So komplex eine Proteinverbindung auch sein mag: Die einzelnen Proteinmoleküle, die kris-

man die Schuhe in einem regelmäßigen Muster ordnen, muss man sie zu einem geordneten Haufen aufeinanderstapeln. Stapelt man zu hektisch, fällt der Haufen um und die mühsam hergestellte Ordnung ist passé.

Langsamer Prozess

Auch bei der Kristallisation von Proteinen ist Geduld gefragt. Sie werden keiner Schockbehandlung wie zum Beispiel beim Ausfällen mit Salzen unterworfen, sondern ganz allmählich aus der Lösung verdrängt. Nur so findet jedes Molekül seinen Platz in dem entstehenden periodischen Kristallverband. Die ersten Proteine finden sich zusammen und ordnen

teinen, die besondere Tricks verlangt. Bislang enthält die Proteindatenbank ([www.wwv pdb.org](http://www wwv pdb.org)) Strukturinformationen zu etwa 360 Membranproteinen.

Die für die Strukturanalyse nötigen Einkristalle wurden meist mit der *In-meso*-Kristallisation hergestellt, die auf einem Lipid-Wasser-Gemisch beruht. Bei dieser Technik wird ein Lipid, meist Monoacylglycerol, mit Wasser vermischt, so dass sich beide spontan zu einer künstlichen Membran (Lipiddoppelschicht) formieren der sogenannten *Lipidic Cubic Phase* (LCP). Die LCP verhält sich wie eine flüssig-kristalline Phase, die auch als Mesophase bezeichnet wird. Sie bietet Membranproteinen eine nahezu native Umgebung, in der diese eingebaut beziehungsweise rekonstituiert werden. Gibt man zusätzliche Fällungsmittel (*Precipitants*) hinzu, bilden die Membranproteine in der Mesophase Kristallisationskeime und wachsen schließlich zu Einkristallen heran.



Die Lipidic Cubic Phase, die für die *In-meso*-Kristallisation von Proteinen genutzt wird, hat eine ähnliche Konsistenz wie Zahnpasta. Im Insert sind kleine Proteinkristalle zu erkennen, die in der Lipidic Cubic Phase wachsen.

Foto: Martin Caffrey

tallisieren sollen, sind strukturell identisch, haben die gleiche Ladungsverteilung und verfügen über gleiche hydrophobe oder hydrophile Abschnitte. Man kann sich das vorstellen wie einen Haufen extravaganter Designerschuhe mit Laschen, Schleifchen und anderem Schnickschnack. Immer dasselbe Modell, dieselbe Größe, alle rechts oder links. Will

sich, dirigiert durch ihre Ladung sowie hydrophile oder hydrophobe Domänen, in einem Kristallisationskeim an. An diesen lagern sich sukzessive weitere Moleküle an, bis der Keim zu einem Protein-Einkristall heranwächst. Je nach Methode und Protein dauert dies mitunter Wochen oder sogar Monate. Besonders heikel ist die Kristallisation von Membranpro-

Die LCP ist von winzigen Wasserkanälen durchzogen. Wie behandschuhte Finger beim Händedruck greifen diese Wasserkanäle, die einen Durchmesser von drei bis fünf Nanometer aufweisen, ineinander. Aufgrund der Lipidhüllen, die sie umgeben, sind sie jedoch nicht in direktem Kontakt. Diesen Zustand nennt man *Bicontinuous Cubic Phase*. *Bicontinuous*, weil

sich wässrige Phase und Lipiddoppelschicht kontinuierlich dreidimensional ausdehnen. Die viskose und zähe Konsistenz der kubischen Phase ähnelt Zahnpasta. Und wie in manchen Zahnpastas kleine weiße Kristalle eingelagert sind, wachsen in der LCP-Mesophase Proteinkristalle.

Die LCP-Mesophase lässt sich mit sehr einfachen Mitteln herstellen und mit dem gewünschten Protein für die Kristallisation befüllen. Hierzu verbindet man zwei Hamilton-Spritzen über eine Kupplung miteinander. Eine Spritze enthält das Lipid, die andere die Proteinlösung. Pipettiert man die beiden Lösungen in den Spritzen hin und her, entsteht eine mit Protein gefüllte Mesophase. Das Protein wird in die „Zahnpasta“ beziehungsweise Mesophase eingelagert und kristallisiert schließlich „*in-meso*“. Diese simple Technik funktioniert jedoch nicht immer. Meist sieht man aber bereits aus den *in silico* erhaltenen Daten, welche Proteine bei der Kristallisation Ärger bereiten könnten.

Bei der traditionellen *In-meso*-Kristallisation können die Anteile von Wasser und Lipid in der LCP nicht beliebig gewählt werden. Bildhaft ausgedrückt fehlen hierdurch für dicke Finger, beziehungsweise Wasserkanäle mit größeren Durchmessern, die passenden Handschuhe (Lipidhüllen). Membranproteine mit ausgedehnten extrazellulären, hydrophilen Domänen benötigen jedoch breitere Kanäle, um zu kristallisieren.

Aber wie kann man die LCP-Mesophase aufweiten, ohne sie zum Platzen zu bringen?

In Einzelfällen gelang dies durch Zusatzstoffe wie Zuckerester und diverse Phospholipide. Besonders vielversprechend ist das elektrostatische Dehnen mittels anionischer Phospholipide. Mit dieser Technik lässt sich der Wassergehalt in Mesophasen von 40 auf 70 Prozent erhöhen. Diese Soufflee-artigen Systeme müssen jedoch stabilisiert werden, wozu häufig Cholesterin eingesetzt wird. Cholesterin kann das Soufflee zwar stabilisieren, wirkt aber erst so richtig bei Temperaturen von 35 bis 45°C. Das ist vielen Proteinen schon deutlich zu warm, und überhaupt ist die Proteinkristallisation ein Prozess, der vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen funktioniert.

Angeschwollene Mesophase

Aus diesem Grund gelang es bisher nicht, Membranproteine mit der *In-meso*-Technik zu kristallisieren, die große extrazelluläre Domänen (ECDs) enthalten. Abhilfe schaffen hier die sogenannten stark angeschwollenen Lipid-Mesophasen (*ultra-swollen lipidic mesophases*), die ein Team um Raffaele Mezzenga vom *Laboratory of Food and Soft Materials* der ETH Zürich entwickelte (*Nat commun*: 544).

Ausgangspunkt der Schweizer *In-meso*-Kristallisation ist eine neue Mischung für die LCP. Statt des bisher üblichen Mono-Oleins als Lipidkomponente verwendete das Team Monopalmitolein (MP). Dieses hat einen kürzeren hydrophoben Schwanz (C₁₆- statt C₁₈-kettige Monoacylglycerole) und kann mehr Wasser aufnehmen – beides Wohlfühlbedingungen für hydrophile Membranproteine. In Kombination mit dem Lipid DSPG (1,2-Distearoyl-sn-glycerol-3-phospho-rac-glycerol; Natriumsalz), das für das elektrostatische Anschwellen sorgt, erhielten Mezzengas Mitarbeiter aufgeblähte Mesophasen mit bis zu 80 Prozent Wasseranteil. Diese waren bei 20°C stabil.

Mit der SAXS (*Synchrotron Small-angle X-ray Scattering*)-Analyse nahm das Team die künstlichen Membranen unter die Lupe und fand Wasserkanäle, die bis zu fünfmal dicker waren als in traditionellen Mesophasen. Je nach DSPG-Konzentration (3%, 5%, 8%) sowie dem Lipid-zu-Wasser-Verhältnis, variierte die Symmetrie der entstandenen LCP zwischen den Raumgruppen Im3m, Pn3m sowie Ia3d des kubischen Kristall-Systems.

Wechselnde Symmetrie

Wie die Umwandlung der Mesophase in unterschiedliche Symmetrieformen vor sich geht, ist Raffaele Mezzenga noch nicht ganz klar: „Es handelt sich hierbei um ‚statische‘ Änderungen zwischen unterschiedlichen Mesophasen. Statisch, da das Phasendiagramm per Definition Messdaten im Zustand des thermodynamischen Gleichgewichts sammelt. Die wohl faszinierendste Eigenschaft ist das systematische Wiedereintreten unterschiedlicher Symmetrien der *Bicontinuous Cubic Phase* nach der Wasserzugabe. Dieses Phänomen verstehen wir noch nicht ganz.“

Auf die Frage, wie dick die „Finger“ respektive die Membranproteine sein dürfen, meint Mezzenga, dass die *Ultra-swollen*-Mesophase die Kristallisation sämtlicher Membranprotein-Typen ermöglichen sollte. Sie müsste selbst bei Membranproteinen mit zwanzig Nanometer großen intra- oder extrazellulären Domänen funktionieren.

Zur Präparation der angeschwollenen Mesophase löst man zunächst eingewogene Mengen der Lipide MP und DSPG in Chloroform auf und mischt sie im gewünschten Verhältnis. Im Rotationsverdampfer verflüchtigt sich das Chloroform anschließend wieder. Das getrocknete MP/DSPG-Gemisch wird anschließend in Wasser gegeben. Je nach gewünschter Hydratisierung macht das Wasser 40 bis 80 Prozent des Gewichtsanteils aus. Mit einem Vortexer wird das Ganze zu einer homogenen Flüssigkeit verwirbelt, die anschließend drei Tage ruhen muss. Danach ist die *Ultra-swollen lipidic*

Mesophase äquilibriert und einsatzbereit. Das rekombinante, über Affinitäts-Tag und Ionenaustausch-Chromatographie gereinigte Protein wird mit der vorbereiteten Mesophase im Verhältnis von 80 zu 20 vermischt und in 200-Nanoliter-Portionen auf eine Glasoberfläche getropft.

Ähnlich wie bei der „quetschfreien Mikroskopie“ fragiler Gewebe liegt um den Tropfen herum ein *Spacer*-Rahmen aus doppelseitigem Klebeband. Anstelle eines Deckgläschens kommt ein hauchdünner Plastikfilm obenauf. Für das exakte Pipettieren und den wackelfreien Zusammenbau sorgt ein Roboter. Anschließend heißt es warten und Daumen drücken, dass die Kristallisation klappt.

Praxistest bestanden

Wie gut die geschwollene Mesophase bei der Kristallisation von Proteinen mit großen extrazellulären Domänen funktioniert, demonstrierte die Gruppe anhand des *E. coli*-Virulenzfaktors Intimin, sowie des *Gloeobacter Ligand-Gated Ion Channel* (GLIC)-Proteins. Intimin ist ein Membranprotein mit moderat langer ECD, das bereits mit traditionellen Mesophase-Systemen kristallisiert wurde. GLIC ist ein 174 kDa großes Membranprotein mit einer ziemlich imposanten extrazellulären Domäne.

Die Kristallisation von Intimin gelang der Gruppe wie erwartet problemlos. Bei GLIC dauerte sie, je nach DSPG-Anteil im Mesophasensystem, sieben bis zehn Tage. Die anschließende Strukturanalyse der Proteinkristalle mittels Kleinwinkel-Röntgenstreuung (*Small-angle X-ray-Scattering*) ergab eine Auflösung von sechs Angström.

Zu klein sollte der gewachsene Einkristall für die Strukturanalyse nicht sein, erklärt Mezzenga: „Je größer der Kristall, desto leichter lässt er sich angeln und im Teilchenbeschleuniger zur Strukturbestimmung mit Röntgenstrahlen beschießen. Größere Kristalle zeigen in der Regel eine bessere Röntgenbeugung, die zu einer höheren Auflösung führt. Die Größe der wachsenden Kristalle lässt sich während des *In-meso*-Kristallisationsprozesses über Polarisationsmikroskopie messen.“

Hat man die Membranprotein-Kristalle erst einmal in den Händen, ist das Größte überstanden. „Wenn man die Kristalle kühl lagert, wie das bei der Proteinkristallisation normalerweise der Fall ist, können sie problemlos transportiert werden“, beruhigt Mezzenga.

Wäre auch zu schade, wenn die mühevoll mit der geschwollenen *In-meso*-Kristallisation gewonnenen Proteinkristalle auf dem Weg zur Strukturanalyse noch auseinanderfallen würden. Zu sicher sollte man sich beim Umgang mit Membranprotein-Kristallen aber nie sein.

Andrea Pitzschke



Lab Cooking (2)

Spargel braten

Der Frühling hat sich breit gemacht. Sein erster kulinarischer Bote ist der Spargel. Wir legen also Weiß-, Grün-, Rot- und Rosenkohl zur Seite und stürzen uns auf das begehrte Stängengewächs. Der erste grüne Spargel kommt meist aus Griechenland oder Marokko. Aber kaum ein anderes Gemüse verliert beim Lagern so schnell so viel Geschmack. Da lohnt es sich zu warten, bis die einheimische Ware auf den Markt kommt. Die Schnittfläche ist noch nicht vertrocknet, die Stangen sind noch fest und grün. So ist er frisch, so soll er sein.

Weißer Spargel ist im Geschmack etwas intensiver und süßer als der grüne. Dafür schreit er stets nach Sauce Hollandaise und Kartoffeln. Andere Kombinationen findet er eher selten



Spargel mal anders: mit Parmesan und Walnusshälften – schnell zubereitet und lecker!

Fotos: Helga Lorenz und Kai Herfort

Einkaufsliste für 2 Personen

- » Grüner Spargel: 1 Pfund
- » Walnusshälften: 8-10 Stück
- » Parmesankäse: ca. 50 g
- » Tomaten: 1-2
- » Knoblauch: 2 Zehen
- » Penne Rigate: ca. 250 g

Außerdem: Salz, frischer Pfeffer, Olivenöl

Material

- » 1 Teelöffel
- » 1 Esslöffel
- » 1 Nudeltopf
- » 1 Nudelsieb
- » 1 große Pfanne mit Deckel
- » 1 Käsereibe
- » 1 Herdplatte
- » 1 scharfes Küchenmesser

wirklich akzeptabel. Später im Jahr verliebt er sich noch in die Erdbeere. Aber sonst?

Vor allem macht er Arbeit. Man muss ihn schälen, und er braucht Zeit zum Kochen.

Den können Sie knicken

Deshalb nehmen wir hier lieber den grünen Spargel. Den muss man nicht schälen, dafür aber knicken. Denn das hintere Ende des Grünlings ist oft faserig. Wir nehmen also sein hinteres Ende in die eine, den Rest etwa in der Mitte in die andere Hand – und brechen die Stange. Den hinteren Teil können Sie wegwerfen, er lohnt keine weitere Mühe. Erstaunlicherweise bricht immer genau nur das weg, was man sowieso nicht brauchen kann. Ein prima Trick.

Noch ein Trick: Nicht kochen, sondern kurz anbraten und dann dünsten! Das geht schnell, das Aroma bleibt intensiver und man kann – wenn man will – Röstaromen erzeugen.

Schon die alten Römer liebten den Spargel und so verwundert es nicht, dass dieser heute außer auf der Pizza Asparagi auch auf so mancher Pasta durch die Italienische Küche reitet. Und genau da holen wir ihn ab und

geben ihm noch ein paar Weggefährten mit: zur Süße der Nudel die Säure der Tomate, dazu den Knusper der Walnuss, die Wärme des Parmesankäses und die milde Schärfe des

Stinkt?

Bei manchen Menschen stinkt der Urin nach dem Genuss von Spargel recht heftig. Asparaginsäure heißt der Bösewicht. Der spaltet sich gerne mal in S-Methyl-thioacrylat oder S-Methyl-3-(methylthio)thiopropionat. Das sind stinkende Schwefelheimer! Das passiert aber genetisch bedingt nur bei etwa 40 Prozent der Menschen. Und nicht alle Zeitgenossen können deren Spargelurin auch tatsächlich riechen. Menschen mit spezifischer Anosomie aufgrund einer Mutation im Gen eines Geruchsrezeptors bleiben in der Spargelsaison von derartigen Geruchsbelästigungen verschont.

frischen Pfeffers. Das alles kommt in den Landesfarben Italiens spargelgrün, nudelweiß und tomatenrot auf den Tisch.

Begehen Sie doch dieses Jahr den Italienischen Nationalfeiertag einmal mit diesem Gericht, statt immer nur mit Basilikum, Mozzarella, Tomate (BaMoTo). Wie Sie natürlich wissen, feiern die Italiener am 2. Juni den Tag der Gründung der Republik im Jahr 1946.

Los geht's

» In 3 Liter Wasser 3 Esslöffel Salz geben, dann die Penne darin kochen, abgießen und beiseitestellen. Wenn Sie's gerne *al dente* haben, nehmen Sie die Nudeln schon dann aus dem Wasser, wenn Sie sie normalerweise noch ein bis zwei Minuten drin lassen würden. Sie quellen noch nach und werden erst in 15 Minuten weiterverarbeitet.

Dies allerdings nur, wenn Sie bloß eine Herdplatte haben. Haben Sie mehr Platten zur Verfügung, können Sie schon während des Nudelkochens weitermachen:

» Den Spargel waschen, brechen und in 3 bis 4 Zentimeter lange Stücke schneiden, die Spitzenstücke beiseitelegen.



» Knoblauch in dünne Scheiben schneiden.

» 3 Esslöffel Öl in einer Pfanne erhitzen und einen Teelöffel Salz darüber streuen, dann die hinteren Spargelstücke dazugeben, verteilen und nach Belieben anrösten. Nach drei Minuten auch die Spitzen und den Knoblauch dazugeben. Dann Deckel drauf und bei kleinerer Flamme weitergaren. Sie können den Deckel auch weglassen, dann dauert es zwar länger, aber es entstehen mehr Röstaromen.

» Immer wieder die Konsistenz des Spargels testen. Er darf noch einen kleinen Biss haben. Tomaten klein schneiden, dazugeben und gleich anschließend die Nudeln.

» Mindestens 3 Esslöffel gutes Olivenöl dazugeben und das Ganze mehrfach umrühren. Danach mit dem Deckel alles noch einmal kurz erhitzen, damit die Nudeln wieder warm werden. Nicht zu lange, sonst werden die Tomaten matschig.

» Mit Salz abschmecken.

» Das Ganze auf die Teller geben, Walnussstückchen darüber verteilen, frischen schwarzen Pfeffer aus der Mühle dazu und den Käse darüber hobeln.

Kai Herfort

Wie weich werden?

Um die Frage zu beantworten, wie Gemüse beim Erhitzen weich wird, sollten wir erst einmal wissen, warum Gemüse überhaupt knackig ist.

Pflanzenzellen haben im Gegensatz zu Tierzellen eine Zellwand. Sie umgibt die Plasmamembran. Drei Gruppen von Molekülen bestimmen die Festigkeit und die Klebrigkeit der Zellwände: Cellulose, Hemicellulosen und Pektine.

Vereinfacht gesagt, bildet die Cellulose das langfaserige Gewebe der Zellwand, die Hemicellulosen verbinden diese Fasern untereinander und erhöhen so die Festigkeit. Pektine schließlich – Gele aus verzweigten Ketten der Galacturonsäure – verkleben das Ganze miteinander. Das ist zwar recht stabil, aber immer noch leicht verformbar. Knackig wird die ganze Sache erst durch den Turgor der Vakuole. Der drückt die Zelle gegen den Zellwand-Sack und presst damit die Zelle gegen ihre Nachbarn. Dadurch entsteht Knackigkeit.

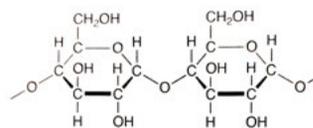
Beim Erhitzen passiert nun folgendes: Schon bei 60°C verlieren die Zellen Wasser, weil die Zellmembran langsam aufgibt. Der Druck gegen die Zellwand lässt dadurch nach. Das Gemüse wird weicher – ist aber immer noch quietschig und nicht gut zu kauen, weil die Zellwände noch nicht angegriffen sind. Geht es mit der Tem-

peratur weiter hoch, zerfallen Hemicellulose und Pektin in kleinere Ketten.

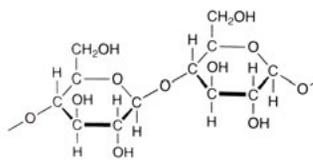
Wenn Sie gerne Gemüsepüree haben wollen, kochen Sie an dieser Stelle weiter. Dann lösen sich nämlich die Pektin-Hemicellulose-Verbindungen vollständig auf. Also rechtzeitig raus mit dem Gemüse.

Kochen Sie in reinem Wasser, wird das Milieu in dessen Verlauf durch den Vakuoleninhalt leicht sauer. Das verlangsamt die Auflösung der Hemicellulosen. Das Kochen dauert also länger. Es erklärt auch, warum in Tomatensauce gekochtes Gemüse länger knackig bleibt. Die Natrium-Ionen des Kochsalzes wiederum ersetzen offenbar Querverbindungen-bildende Calcium-Ionen innerhalb der Zellwände. Das destabilisiert – und beschleunigt das Garen etwas. Hartes, also calciumhaltiges Wasser bewirkt das Gegenteil.

Und was wird aus der Cellulose? Die bleibt, wie sie ist, und heißt ab jetzt Ballaststoff. Es sei denn, Sie sind eine Weinbergschnecke oder eine Termite.



Kleiner Unterschied, riesige Wirkung. Oben Stärke, bereitwilliger Lieferant von Energie. Unten Cellulose. Rafft 15.000-20.000 Zuckermoleküle in einer Kette zusammen und rückt sie nicht mehr raus.



Das sind so ziemlich die einzigen Tiere, die Cellulose selbstständig verdauen können. Die großen Cellulosefresser, wie etwa Kühe, benötigen zur Celluloseaufspaltung einen Pansen und die Gesellschaft von circa 200 anaeroben Bakterienarten. Wobei viele davon vor allem damit beschäftigt sind, das anaerobe Milieu im

Pansen zu erhalten.

Und wenn ich das Gemüse brate? Dann geht das Ganze schneller. Die Temperatur liegt je nach Öl zwischen 160 und 190°C. Außen entsteht im Zusammenspiel mit dem Öl ein komplexerer Geschmack – und die Aromen wandern nicht ins Kochwasser. Die Oberfläche wird durch das Öl getrocknet, es bilden sich Röstaromen. Deren Menge kann man ganz gut mit dem Deckel auf der Pfanne regulieren. Mit Deckel bildet sich eine Wasserdampfatmosfera, die Temperatur bleibt nahe 100°C. Ohne Deckel verdampft das Wasser – und die Oberfläche des Spargels wird heißer als 100°C.



Wo gibt's Geld? (2): Human Frontier Science Program (HFSP)

Klasse statt Masse

Es ist wahrlich kein Aprilscherz, wenn das Human Frontier Science Program (HFSP) jedes Jahr rund um den 1. April seine Förderbescheide verschickt. Top oder Flop, heißt es dann. Die Chancen auf einen Antragserfolg sind bei anderen Förderern zwar oftmals höher – doch hier geht es nicht nur ums schöne Geld, sondern ums Renommee.

Auf der Suche nach ´ner Finanzierung für die Zentrifuge oder den nächsten Skitrip nach Keystone? Dann müssen Sie hier nicht weiterlesen! Das *Human Frontier Science Program* (HFSP) fördert keinen Schnickschnack. Internationale Kooperationen und der wissenschaftliche Nachwuchs stehen im Mittelpunkt. Weitere Ingredienzien der Förderphilosophie sind Interdisziplinarität gepaart mit hohem Risiko.

Alles schon mal gehört? Andere Mittelgeber haben sich das auch auf die Fahnen geschrieben? Sicher, aber das HFSP macht das schon sehr lange – und mit einem gewissen Understatement auch sehr gut. Nach fast dreißig Jahren mit rund 7.000 unterstützten Wissenschaftlern aus mehr als sieben Ländern hat es einen klaren Fokus in der Förderung entwickelt: Stipendien für Postdocs und Projektförderung für unabhängige Forscher. Und wie der Namensbestandteil „*Frontier Science*“ unterstreicht, sind die Fördermittel nicht dazu da, Allerweltsforschung zu duplizieren, sondern um Forschung an den „Grenzen des Wissens“ zu ermöglichen.

Ob dieser Anspruch erfüllt ist, müssen die hochkarätig besetzten Begutachtungsgruppen der einzelnen HFSP-Förderlinien herausfinden – und das jedes Jahr mehr als 1.500-mal. Denn soviel Anträge gehen pro Förderzyklus bei der Geschäftsstelle der *Human Science Frontier Program Organisation* (HSFPO) in Straßburg ein.

Komplexe Systeme ergründen

Das HFSP ist weder Spielwiese für forschende Kliniker noch klassisches biomedizinisches Förderprogramm. Vielmehr sollen die Fördermittel im Umfang von mehr als 50 Millionen US-Dollar pro Jahr substantielle Beiträge zum besseren Verständnis der Komplexität biologischer Systeme ermöglichen. Routineprojekte und „Omik-Angelversuche“, die keine intellektuelle Herausforderung für den

Antragsteller darstellen, haben gemäß HFSP-Richtlinien keinerlei Aussicht auf Erfolg; ebenso wenig wie beispielsweise Beobachtungsstudien, Umweltforschung mit agrarwissenschaftlichem Fokus oder ökologische Projekte zur Identifizierung neuer Spezies. Reine Methodenentwicklung ist ebenfalls verpönt. Es sei denn, es stehen dabei ganz tolle Anwendungsmöglichkeiten im Hintergrund, mit der sich fundamentale biologische Fragestellungen beantworten lassen.

Wichtig also ist, durch das Förderprojekt eine biologische Funktion zu adressieren und diese kausal, bestmöglich molekular, zu ergründen. Das wiederum kann dann auf Zellebene oder in Zellverbänden, Organen, Organismen sowie kompletten Ökosystemen erfolgen. Ebenso sollte man zu etwas forschen, was sich nicht zwangsläufig aus der bisherigen Forschung ergibt und den eigenen Horizont erweitert.

Das Gute beim HFSP ist überdies, dass man keine direkten Vorarbeiten braucht – also erste Versuchsergebnisse, die darauf hindeuten, dass das,

was im Antrag steht, nicht alles *Science Fiction* oder gar völliger Quatsch ist.

Doch vor dem Ruhm steht auch beim HFSP ein doch recht aufwendiger Förderantrag. Hierbei unterstützt das HFSP den Antragsteller mit

Plakat zur 25-Jahrfeier 2014 des HFSP in Straßburg.

Foto: HFSP



ausführlichsten Richtlinien, umfangreichen FAQ-Listen und wertvollen Tipps aus jahrzehntelanger Erfahrung.

Mindestvoraussetzung für die Bewerbung auf ein HFSP *Postdoc-Fellowship* sind Promotion und ein zumindest zur Publikation angenommenes Erstautor-Paper in einer begutachteten, internationalen und englischsprachigen Zeitschrift. Diese Hürden lassen sich vergleichsweise leicht nehmen, und so verwundert es auch nicht, dass pro Jahr rund 700 *Fellowship*-Anträge eingereicht werden. Ebenso notwendig ist die Zusage eines Gastlabors. Dieses sollte dem Antragsteller ein kreatives Umfeld zur Weiterentwicklung bieten. Anträge an bekannte „Postdoc-Fabriken“, in denen der Kandidat als Pipettierknecht versauert, sind daher von wenig Erfolg gekrönt.

Begünstigte Antragsflut

Die offizielle Vergabe des Dokortitels darf bei Abgabefrist des Antrags nicht länger als drei Jahre zurückliegen. Darauf werden bestimmte Ausfallzeiten wie Militärdienst, Elternzeit oder Pflegezeit für Angehörige nicht eingerechnet. Ist die Doktorarbeit noch im Entstehen oder liegt sie bereits beim Promotionsbetreuer zur Begutachtung, so kann man sich ebenfalls bewerben. Wichtig ist, dass man bis zum Ende des Folgejahres promoviert ist und das *Fellowship* nicht ohne Titel angetreten werden kann. Auch mit einem Dokortitel aus der Medizin kann man sich bewerben, sofern nachgewiesen wird, dass hierfür „richtig“ geforscht wurde.

Geforscht werden kann dann im Erfolgsfall weltweit in jeder beliebigen Einrichtung, falls der Antragsteller die Nationalität eines HFSP-Mitgliedslandes besitzt (siehe Box „Geschichte des HFSP“). Andernfalls muss er in einem HFSP-Mitgliedsland arbeiten. Bei internationalen Forschungseinrichtungen wie dem *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg als aufnehmende Forschungseinrichtung zählt das aktuelle Sitzland als Gastland.

Mehr als die Hälfte der geförderten HFSP-*Fellows* zieht es nach wie vor in das „gelobte Land“, die Vereinigten Staaten. Wichtig noch zu wissen ist, dass man zum frühesten Start des *Fellowships*, der durch das HFSP vorgegeben wird, keinesfalls länger als ein Jahr im Gastgeberland verbracht wie auch mit dem betreuenden Forscher der Gastinstitution zusammengearbeitet haben darf. Bei Unklarheiten mit den Regularien rufen Sie doch bitte direkt beim HFSP an. Da wird Ihnen sicherlich geholfen.

Die Guten ins Fördertöpfchen

In den letzten Förderrunden gingen durchschnittlich mehr als 700 *Fellowship*-Anträge ein, von denen nur etwa jeder zehnte positiv entschieden wurde. Die wissenschaftliche Begutachtung erfolgt nach formaler Prüfung durch zwei Mitglieder des 25-köpfigen *Fellowship*-Komitees. Aussichtsreiche Anträge – in der Regel die oberen 20 Prozent –, werden in einer Sitzung des Komitees diskutiert und priorisiert. Die finale Förderentscheidung tref-

fen dann der wissenschaftliche Beirat und das Kuratorium der HFSP.

Beantragt werden können zwei Arten von *Postdoc-Fellowships*, die beim HFSP unter der Bezeichnung *Long-Term Fellowships* (LTF) und *Cross-Disciplinary Fellowships* (CDF) laufen. Das fächerübergreifende *CDF-Fellowship* unterscheidet sich vom *Langzeit-Fellowship* nur dadurch, dass die Antragsteller keine Biowissenschaftler, sondern beispielsweise Informatiker, Physiker oder Chemiker sind, die bisher nicht auf einem biologischen Fachgebiet gearbeitet haben. *CDF*-Anträge machen weniger als ein Zehntel aller Anträge aus, werden aber mit einer etwas höheren Erfolgsquote gefördert.

Die Laufzeit der *Fellowships* beträgt drei Jahre. Dabei werden zunächst zwei Jahre in der Gasteinrichtung gefördert. Im dritten Jahr darf dort weitergeforscht werden, oder der *Fellow* sucht sich ein neues Labor in der Heimat oder einem anderen HFSP-Mitgliedsland. Im August/September 2018 können die nächsten *Fellowships* beantragt werden.

50.000 US-Dollar steuerfrei?

Das HFSP zahlt seinen *Fellows* ganz ordentlich. Für das pure Überleben – heißt Isomatte mit Schlafsack sowie Burger und Coke – gibt es die „*Living Allowance*“. Ein alleinstehender HFSP-Fellow am *Massachusetts Institute of Technology* in Boston bekommt zum Beispiel rund 48.700 US-Dollar pro Jahr. Reicht das nicht, darf der Gastgeber gemäß HFSP-Richtlinien auch noch was aus der Laborkasse oben

Zur Geschichte des HFSP

Die Ursprünge des HFSP liegen in den Achtziger Jahren. Nach kräftigem Wirtschaftswachstum wollte Japan zeigen, dass es in der Scientific Community auch international eine wichtige Rolle einnehmen kann. Eine entsprechende Initiative des japanischen Ministerpräsidenten Nagasone aus dem Jahr 1987 beim 13. Wirtschaftsgipfel der G7-Nationen in Venedig stieß auf breite Zustimmung. Nur zwei Jahre später wurde das von ihm vorgeschlagene Human Frontier Science Program ins Leben gerufen und zu dessen Umsetzung die Human Frontier Science Program Organisation (HFSP) gegründet. In Anerkennung seines Gründers verleiht die HFSP seit 2010 den mit 10.000 US-Dollar dotierten Nagasone-Preis an Forscher, die Pionierleistungen erbracht haben.

Die Schwerpunkte des HFSP lagen von Anfang an auf der Förderung internationaler Grundlagenforschung zu biologischen Funktionen sowie auf dem wissenschaftlichen Nachwuchs. Die ersten zehn Millionen US-Dollar Fördermittel kamen dann auch

fast ausschließlich aus Japan. Japan schultert auch heute noch den Löwenanteil der HFSP-Finanzierung: Waren es Ende der Neunziger noch 75 Prozent der Mitgliedsbeiträge, so liegt dieser Anteil aktuell mit knapp 21 Millionen US-Dollar bei rund 40 Prozent.

HFSP-Mitgliedsländer waren zunächst nur die G7-Staaten und die EU als Repräsentant der EU-Nationen ohne G7-Status. 1991 kamen die Schweiz, nach 2003 Australien, Südkorea, Neuseeland, Indien und Norwegen sowie 2014 als jüngstes Mitglied Singapur dazu.

Wie zuletzt im Jahr 2010 wird das HFSP in unregelmäßigen Abständen extern evaluiert. HFSP-Workshops, HFSP-Kurzzeitstipendien und ein eigenes Journal, das HFSP Journal, haben die Evaluierungen nicht überlebt und sind mittlerweile Geschichte. Über Fortbestand, Mittelverwendung und die grobe programmatische Ausrichtung des HFSP entscheiden Treffen der Geberländer im Dreijahresrhythmus.

Ralf Schreck

drauflegen. Ob der *Fellow* im Gastgeberland steuerpflichtig wird, muss er selbst abklären – da hält sich das HFSP raus.

Vergleicht man HFSP mit anderen Mittelgebern, so gibt es finanziell nichts, worüber es sich lohnt, großartig nachzudenken. Hier bewegt sich die Basisförderung durch HFSP mit dem EMBO *Long-Term Fellowship* (47.390 US-Dollar) oder einem DFG-Forschungsstipendium (49.316 US-Dollar) auf Augenhöhe. Unterschiede zeigen sich erst bei den Zusatzleistungen wie Pauschalen für Umzug, Familienbegleitung oder Kinderbetreuung. Beim HFSP ist hier die „*Bench Fee*“ hervorzuheben. Bei einem USA-Aufenthalt sind das jährlich knapp 5.000 US-Dollar, die für Reisen aber auch für Forschungsbedarf des *Fellows* genutzt werden können. Das freut sicherlich auch den zukünftigen Gastgeber.

Darüber hinaus gibt es weitere Wohltaten für die *Fellows*. Wachsender Beliebtheit erfreuen sich zum Beispiel die jährlichen *Awardees-Meetings* an wechselnden Standorten. So trafen sich im letzten Jahr mehr als 200 Forscher mit laufender HFSP-Förderung am *Champalimaud Centre for the Unknown* in Lissabon. Das 18. Treffen mit Vorträgen und Posterpräsentationen steigt im Juli am *Hospital for Sick Children* in Toronto.

Zubrot zur Unabhängigkeit

Für den nächsten Karriereschritt gibt es den *Career Development Award* (CDA) beim HFSP. Hierauf können sich ausschließlich aktuelle beziehungsweise ehemalige HFSP-Postdoc-*Fellows* bewerben. Die nächste Einreichungsfrist ist für Oktober 2018 geplant. Im Jahr 2018 wurden im Programm elf von 57 eingereichten Anträgen gefördert. Das Gute am CDA, der insgesamt 300.000 US-Dollar auf drei Jahre einbringt, ist, dass die Mittel relativ flexibel handhabbar sind. Durchaus sinnvolle Beschränkungen sind, dass maximal zwanzig Prozent des *Awards* als Gehaltsbestandteil des Antragstellers beziehungsweise nur bis zu zehn Prozent der Forschungsausgaben für institutionelle Gemeinkosten verwendet werden können.

Dass man mit 100.000 US-Dollar pro Jahr in der experimentellen Forschung keine großen Sprünge machen kann, ist dem HFSP bewusst. Das Geld ist daher eher als eine Art *On-Top*-Finanzierung gedacht, um den Weg des Antragstellers in die wissenschaftliche Unabhängigkeit zu erleichtern. Dieser erfolgt in einer Forschungseinrichtung in einem HFSP-Mitgliedsland oder aber in der Heimat des Antragstellers oder der seines Ehepartners. Ebenso sollte man nicht an die Einrichtung der Promotion oder in das Gastland des HFSP-*Fellowships* zurückkehren.

Bewerbungen sind im dritten Jahr des HFSP-*Fellowship* bis drei Jahre nach dessen Beendigung möglich. Antragsteller müssen bei Antragstellung, spätestens aber mit Start des CDA-Projektes, nachweisen, dass sie eine bezahlte Anstellung haben. Hierbei müssen die Dauer und Art der Stelle, das Gehalt und die darüber hinausgehende finanzielle Unterstützung der Einrichtung angegeben werden. Die aufnehmende Institution muss zudem bestätigen, dass die vorhandene Infrastruktur für das beantragte Projekt ausreichend ist und genutzt werden kann, sowie dass der Antragsteller unabhängig ist, über die HFSP-Mittel frei verfügen kann und ihm ausreichend Zeit für die Bearbeitung des HFSP-Projektes bleibt. Üblicherweise kann sich der erfolgreiche CDA-Antragsteller mit seinem HFSP-Projekt auch bei anderen Geldgebern bewerben und deren Mittel zusätzlich nutzen, sofern die Förderer nichts dagegen einzuwenden haben.

Im Team auf höchstem Niveau

Knapp zwei Drittel der Fördermittel des HFSP sind der Projektförderung vorbehalten. Einreichungsfrist ist in der Regel der März eines jeden Jahres. Der Ausschreibungstext für die nächste Runde steht ab Dezember 2018 im Internet.

Auf einen HFSP *Research Grant* kann man sich nur als Team von zwei bis vier Forschern bewerben. Das Team sollte international oder noch besser interkontinental sowie interdisziplinär zusammengesetzt sein. Ebenso sollten die Teammitglieder bisher nicht zusammengearbeitet haben und die eingebrachte Expertise der Mitglieder komplementär sein und nicht zunahe beieinander liegen. Das HFSP legt ferner großen Wert darauf, dass im Projekt nicht nur parallel verlaufende Arbeitspakete zu einem gemeinsamen Thema abgewickelt werden, sondern dass man tatsächlich gemeinsam forscht.

Ein Teammitglied hat als *Principal Applicant* bei der zweistufigen Antragstellung den Hut auf, die anderen sind Mit-Antragsteller. In Stufe 1 wird eine Interessensbekundung beim HFSP eingereicht. Nach formaler Prüfung erfolgt eine erste wissenschaftliche Vorbegutachtung. Rund 85 Prozent der Bekundungen gehen dann an zwei Gutachter der Begutachtungsgruppe „Projektförderung“. Nach gut drei Monaten erhalten die aussichtsreichsten Teams, in etwa die top zehn Prozent, die Aufforderung, innerhalb der nächsten fünf bis sechs Monate einen Vollertrag einzureichen. Dieser wird dann wiederum durch zwei Komitee-Mitglieder und zusätzlich noch durch mindestens drei externe Gutachter bewertet.

Im langjährigen Mittel sind am Ende etwa ein Drittel der Vollerträge erfolgreich. Das

waren in diesem Jahr 31 Teams aus ursprünglich 771 Interessensbekundungen. So können sich rund hundert Forscher über eine Förderung freuen, während der Einsatz von rund 2.200 nicht geförderten Forschern nicht belohnt wurde.

Jungforscher oder alter Hase?

Beim HFSP gibt es zwei Arten der Projektförderung: *Young Investigator Grants* (YIG) und *Program Grants* (PG). Beim YIG können sich nur Teams aus „Jungforschern“ bewerben. Darunter werden Arbeitsgruppenleiter oder wissenschaftliche Mitarbeiter eingestuft, die zur Zeit der Abgabe der Interessensbekundung nicht länger als fünf Jahre als unabhängige Forscher gearbeitet haben und deren Promotion nicht länger als zehn Jahre zurückliegt. Als unabhängige Position werden beispielsweise Assistenzprofessuren, nicht aber eine Anstellung als Postdoc anerkannt. Gegebenenfalls muss der Abteilungsleiter oder Fakultätsvorsitzende eine Erklärung abgeben, dass der Antragsteller unabhängig ein eigenes Forschungsthema beackert. Ist der Jungforscher zu gut – heißt, er wurde frühzeitig auf eine Leitungsfunktion berufen –, muss er sich in der Gruppe der „alten Hasen“ um eine Programmförderung bewerben.

Im Erfolgsfall gibt es für drei Jahre Geld. Dabei hängt die Fördersumme nicht von den tatsächlich entstehenden Kosten, sondern von der Teamstärke ab. Das Team muss sich dann auch intern auf die Verteilung der Fördermittel einigen. Ebenso gibt es unter Umständen weniger Geld, wenn zwei Antragsteller zum Beispiel aus ein und demselben Land oder gar derselben Institution sind. In der Regel gibt es pro Jahr für ein Zweier-Team 250.000 US-Dollar, für ein Dreier-Team 350.000 US-Dollar sowie für ein Vierer-Team 450.000 US-Dollar. Das ist eher bescheiden und bei geringer Erfolgswahrscheinlichkeit sollte man sich gut überlegen, ob sich der Aufwand lohnt.

Aber wie schon gesagt, es geht hier nicht nur ums Geld sondern ums Renommee. Und dass eine Förderung durch das HFSP karrierefördernd sein kann, belegen unter anderem 27 Nobelpreisträger sowie Geförderte, die einflussreiche Positionen besetzen – wie zum Beispiel Edith Heard als zukünftige Generaldirektorin am EMBL Heidelberg oder Erin O’Shea als aktuelle Präsidentin des *Howard Hughes Medical Institute*.

Ralf Schreck

(Mehr Wissenswertes zum HFSP erfahren Sie auf den folgenden zwei Seiten im Interview mit Guntram Bauer, dem wissenschaftlichen Direktor und Leiter der Kommunikation beim HFSP.)

IM GESPRÄCH:

GUNTRAM BAUER, HUMAN FRONTIER SCIENCE PROGRAM ORGANISATION (HFSP)

„Bei Forschungsanträgen gibt es kein Recycling“

Der promovierte Pflanzenbiologe Guntram Bauer arbeitet seit 2004 bei der internationalen Human Frontier Science Program Organisation (HFSP) in Straßburg. Laborjournal sprach mit ihm über aktuelle Entwicklungen in deren Förderprogrammen.



Laborjournal: Wie kamen Sie zur HFSP und welches sind aktuell Ihre Aufgaben?

Bauer » Ich wechselte Anfang 2004 vom Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungsforschung in Köln zur HFSP nach Straßburg. Die Möglichkeit, ein globales Förderprogramm für Postdoktoranden zu leiten war nach meiner Tätigkeit in Köln sehr verlockend. Der Wechsel eröffnete mir die Möglichkeit, innovative und zukunftsorientierte Forschung der besten Wissenschaftler der Welt voranzutreiben. Seit 2012 habe ich die eher strategisch ausgerichtete Leitungsfunktion als Direktor für Wissenschaft und Kommunikation inne. Ich verantworte ein breites und sehr abwechslungsreiches Tätigkeitsfeld, angefangen von der kompletten Verantwortung für die Wissenschaftskommunikation, über die Organisation unserer jährlich stattfindenden Wissenschaftskonferenz bis hin zur strategischen Beratung des Generalsekretärs und des Vorstands.

Was sind für Sie Alleinstellungsmerkmale des HFSP?

Bauer » In einem Zeitraum von nur wenigen Jahren hat die globale Förderlandschaft für die Wissenschaften sehr große Umbrüche erlebt. Monodisziplinäre Ausschreibungen sind stark in den Hintergrund gerückt; internationale Forschungskooperation ist in der globalen Forschung ein absolutes Muss. Vor diesem Hintergrund hat es das HFSP erreicht, sehr klar umrissene Alleinstellungsmerkmale zu etablieren. Unsere Mitgliedsländer haben uns zur Aufgabe gemacht, einen Förderbereich zu entwickeln, der für große nationale Organisationen nur sehr schwer abzudecken ist: Risiko-betonte Grundlagenforschung in den gesamten Lebenswissenschaften; Förderprogramme, die nicht an die Existenz vorläufiger Ergebnisse gekoppelt sind; unbeding-

*Guntram Bauer,
Direktor für Wissenschaft und
Kommunikation in der Human Frontier
Science Program Organisation (HFSP).*

Foto: HFSP

te fächerübergreifende, interkontinentale Zusammenarbeit, die das Potential hat, einen wirklichen Quantensprung zu bewirken. Seit 1990, dem Beginn der Förderaktivität, wurden 27 vom HFSP geförderte Wissenschaftler mit einem Nobelpreis ausgezeichnet. Das bestätigt unseren Ansatz.

Welche Ansprüche stellt der HFSP an seine Antragsteller?

Bauer » Die Antragsteller im Stipendienprogramm müssen glaubhaft darstellen, wie der thematische Wechsel ihnen selbst, aber auch dem gastgebenden Labor weiterhelfen wird. Der Wechsel der Forschungsrichtung soll nicht als ein erzwungenes Ende einer erfolgreichen Dissertation verstanden werden, sondern als Aufforderung sich weiterzuentwickeln. Gleich zu Beginn meiner Tätigkeit als Direktor habe ich daher eine neue Programmvariante bei den Stipendien eingeführt. Seit 2005

»Innerhalb weniger Jahre hat die wissenschaftliche Förderlandschaft große Umbrüche erlebt.«

können auch Postdocs aus der Physik, Chemie, Mathematik und angrenzenden Disziplinen der sogenannten *Physical Sciences*, die Interesse haben, sich den Lebenswissenschaften anzunähern oder einen kompletten Richtungswechsel vollziehen möchten, Anträge stellen.

Ähnlich hoch ist der Anspruch in der Projektförderung, den *HFSP Research Grants*. Das HFSP möchte neuformierte Teams fördern und besteht auf Einbindung von Forschungsansätzen, die für jedes Teammitglied neu sind. Aussichten auf Erfolg haben daher mutige, risikobereite Teams, die neue Wege beschreiben möchten. Etablierte Zusammenarbeit über viele Jahre garantiert mit großer Wahrscheinlichkeit ausgezeichnete Ergebnisse und einen andauernden Strom an Publikationen, entspricht aber nicht dem Förderauftrag unserer Mitgliedsländer. Kurzum, bei den *Research*

Grants hat das HFSP den Anspruch, neue Forschungsimpulse zu setzen. Dabei ist uns die fächerübergreifende Konstellation der Teams wichtig: ein Team aus einem Physiker, einem Mathematiker und einem Biologen zu fördern, hat für uns Vorrang vor einem Team von drei Entwicklungsbiologen. Dies bedeutet nicht, dass drei Entwicklungsbiologen nicht höchste Qualität abliefern können – es ist nur nicht Teil unseres sehr spezifischen, interdisziplinären Auftrags.

Welche sind gerade die aktuellen Entwicklungen beim HFSP?

Bauer » Wir sind ständig im Begriff, das HFSP weiterzuentwickeln und weiter als weltweit renommierte Organisation für Forschungsförderung zu gelten. Gerade in diesen Tagen bin ich sehr damit beschäftigt, die nächste unabhängige Evaluierung mit einer Agentur zu koordinieren. Ebenso finden erste Diskussionen über das neue Strategie-Dokument „HFSP 2020-2022“ mit den Vertretern unserer Mitgliedsländer statt. Damit wollen wir uns noch besser auf die Bedingungen der Forschungslandschaft im 21. Jahrhundert einstellen. Große Änderungen an den bestehenden Förderprogrammen sind derzeit allerdings nicht vorgesehen, und wir werden weiterhin herausragende Wissenschaft fördern. Überdies haben wir einen großen Meilenstein vor uns: das dreißigjährige Jubiläum des HFSP.

»Wir wollen uns noch besser auf die Forschungslandschaft des 21. Jahrhunderts einstellen.«

Das werden wir im Juli 2019 zusammen mit der nächsten Regierungskonferenz auf unserer Jahreskonferenz in Tokio feiern.

Beim HFSP gehen jährlich mehr als 1.500 Anträge ein. Allein diese Zahl ist sicherlich schon eine große Herausforderung für die Begutachtung. Gibt es Überlegungen, die „Antragsflut“ einzudämmen?

Bauer » Die große Zahl an Anträgen ist nicht nur ein Zeichen für den Bekanntheitsgrad des HFSP, es ist ein deutliches Signal, dass das Interesse der Wissenschaftler und der Bedarf an globaler Wissenschaftskooperation ungebrochen groß ist. Jedes Jahr stellen wir daher unsere Antragsdokumente und die Begleitinformationen auf den Prüfstand, um die Formulierungen klarer und eindeutig zu machen. Sie müssen sich dazu vor Augen halten, dass der sprachliche Aspekt bei HFSP sehr wichtig ist, weil jedes Jahr Anträge aus über fünfzig Ländern bei uns eingehen.

Wo sehen Sie persönlich weitere Entwicklungsmöglichkeiten der HFSP-Förderprogramme?

Bauer » Ideen haben wir sehr viele. Nach dem Erfolg der *Cross-Disciplinary Fellowships*, die ich 2005 in das Stipendienprogramm integriert habe, würden wir gerne noch mehr junge Wissenschaftler mit Abschlüssen in der Phy-

»Wir versuchen, den Wissenschaftlern die Scheu vor riskanter Forschung zu nehmen.«

sik oder Chemie für die biologische Grundlagenforschung gewinnen. Es steht außer Frage, dass Fortschritt in den Lebenswissenschaften an moderne qualitative Ansätze und Verfahren gekoppelt ist. Das HFSP sieht sich als Förderorganisation für *Frontier Science*. Aus diesem Grund versuchen wir, die Wissenschaftler mit unseren Fördermaßnahmen zu neuen Wegen bei ihren Forschungsansätzen zu ermutigen, ihnen die Scheu vor dem Risiko zu nehmen und sie in neue Bereiche vordringen zu lassen.

Frauen sind unter den durch HFSP-geförderten Wissenschaftlern eher unterrepräsentiert. Welcher Stellenwert wird einer Erhöhung des Frauenanteils eingeräumt?

Bauer » Grundsätzlich versuchen wir, nur die wissenschaftlich besten Anträge zu fördern. Was uns aber ständig beschäftigt, ist die Überwindung des unbewussten Vorbehalts (*unconscious bias*) von Gutachtern gegenüber Forschungsanträgen von Frauen. Hier sind wir besonders aufmerksam. Des Weiteren versuchen wir auch gezielt, die Förderbedingungen an die Bedürfnisse von Frauen anzupassen. Als ich 2004 zu HFSP gestoßen bin, war ich sehr überrascht, dass für Frauen im Rahmen der Postdoktoranden-Stipendien keine Möglichkeit vorgesehen war, die Forschungsarbeit kurz vor Geburt eines Kindes zu unterbrechen. Die Einführung einer dreimonatigen bezahlten Elternzeit war eine erste große Änderung, die ich im Stipendienprogramm eingeführt habe und die von Wissenschaftlerinnen als sehr hilfreich empfunden wird.

Wie hat sich Ihrer Meinung nach die Qualität der HFSP-Anträge im letzten Jahrzehnt verändert?

Bauer » Die wissenschaftlichen Ansätze in der biologischen Grundlagenforschung haben sich allgemein stark verändert. Lassen Sie mich eine Anekdote voranstellen. Als ich 2004 bei HFSP angefangen habe, hörte man im Verlauf von Gutachtersitzungen noch sehr oft das

„geflügelte“ Wort: irgendetwas Gutes wird dabei schon rauskommen („*something useful will come out it*“). Oft war dies der herausragenden Qualität der Forschungseinrichtung oder des gastgebenden Labors geschuldet. Dies ist in 2018 nicht mehr denkbar.

Forschungsansätze sind heute technisch ausgefeilt, überzeugen durch lückenlose Verbindung zwischen Theorie und Experiment, setzen Prioritäten bei qualitativen Verfahren und vermeiden es, den Text mit Allgemeinplätzen (*Buzzwords*) und Phrasen zu belegen. Gerade bei den Stipendienanträgen sind Neuerungen besonders präsent: *Crowd Computing*, *Live Imaging in Freely Moving Animals*, *In-situ-Verfahren* bei Geweben oder Zellen. Das HFSP versucht durch flexible Vorgaben und wenige Einschränkungen zu ermöglichen, dass *Frontier Science* stattfinden kann. Wir stellen aber fest, dass auch erfahrene Wissenschaftler sehr *tech savvy* sind. Vielleicht steht dies in direktem Zusammenhang mit dem sehr jungen Altersdurchschnitt von etwa 49 Jahren bei den *Program Grants* und 38 Jahren bei den *Young Investigator Grants*.

Was ist Ihr Rat für den wissenschaftlichen Nachwuchs?

Bauer » Mein Rat wäre, sich im Vorfeld eine umfassende Strategie zu überlegen, um sich auf wichtige Aspekte wie zum Beispiel Forschungsförderung oder andere Aspekte der

»Gute Förderanträge vermeiden es, den Text mit Allgemeinplätzen und Phrasen zu belegen.«

Berufswahl vorzubereiten. Bei Forschungsanträgen ist man in der heutigen Zeit gezwungen, mehrgleisig zu fahren. Die Fördermittel sind begrenzt, und die Nachfrage ist groß. Das hat zur Folge, dass man den Antrag bei mehr als einem Förderprogramm einreichen muss. Das alles ist jedoch leichter gesagt als getan. Denn je nach Organisation muss die Forschungsidee unterschiedlich präsentiert werden, um den Anforderungskriterien und der Philosophie des Programms gerecht zu werden. Der organisatorische Aufwand ist groß und wird gerade von jungen Wissenschaftlern oft unterschätzt. Wir sehen leider sehr viele HFSP-Forschungsanträge, die sich als Kopien erweisen und ohne zusätzliche Reflektion sowie Überarbeitung einfach wiederverwendet werden. Grundsätzlich gilt: Bei Forschungsanträgen gibt es kein Recycling.

Interview: Ralf Schreck

Kongresse, Tagungen, Symposia

16.5.–18.5. Heidelberg
International Hepatitis Symposium (TRR179) | Info: www.trr179.de/en/news/symposium

16.5.–19.5. Göttingen
11th Molecular Biology of Hearing and Deafness Conference | Info: www.mbhd2018.de/index.html

21.5.–23.5. Wien (AT)
16th International Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology Conference | Info: <https://pharmaceuticalmicrobiology.conferenceseries.com/>

22.5.–25.5. Wien (AT)
Global Genome Biodiversity Network (GGBN) Conference 2018 | Info: <https://meetings.ggbn.org/conference/ggbn/2018>

23.5.–30.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar XIV – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.de/training/events/2018/BMP18-01

24.5.–26.5. Berlin
102. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie | Info: www.pathologie-kongress.com

24.5.–26.5. Halle (Saale)
Tumor Immunology Meets Oncology XIV (TIMO) 2018 | Info: www.medizin.uni-halle.de/index.php?id=8224

25.5. Bern (CH)
13th Annual Meeting Big Data and Big Models in Clinical Neuroscience | Info: www.neuroscience.unibe.ch/activities/13th_cnb_annual_meeting

25.5.–26.5. Berlin
I, Scientist – The Conference on Gender, Career Paths and Networking | Info: www.iscientist.de/

26.5.–1.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on NOX Family NADPH Oxidases | Info: www.grc.org/programs.aspx?id=14988

27.5.–30.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Microtubules – From Atoms to Complex Systems | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-04

30.5.–1.6. Wittenberg
Sommertagung der Gesellschaft für Genetik: RNA-Mediated Control of Retrotransposons | Info: c.hammann@jacobs-university.de



The poster features two logos at the top: the German Society for Food Microbiology and Food Preservation (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie) and the International Conference on Food Microbiology and Food Preservation (ICFMH). The main title 'FoodMicro' is in large, bold, orange and yellow letters. Below it, the text reads '26th International ICFMH Conference' and '3-6 SEPTEMBER 2018 FREIE UNIVERSITÄT BERLIN'. A central banner states the 'Conference Theme: "Biodiversity of Foodborne Microbes"'. At the bottom, it says 'Frühbucherfrist endet am 31. Mai' and provides the website 'www.foodmicro2018.com'. The background is a colorful, abstract geometric pattern.

31.5. Wittenberg
Symposium zum 50. Jahrestag der Gesellschaft für Genetik | Info: ann.ehrenhofer-murray@hu-berlin.de

2.6.–8.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Environmental Endocrine Disruptors | Info: www.grc.org/programs.aspx?id=12744

3.6.–5.6. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Design, Mechanism, Function | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018

3.6.–6.6. Gatersleben
6th International Meeting on Plant Genome Stability and Change – 14th Gatersleben Research Conference | Info: www.ipk-gatersleben.de/meetings/plant-genome-stability-and-change

4.6.–5.6. Berlin
8th World Convention on Stevia | Info: <https://wso-site.com>

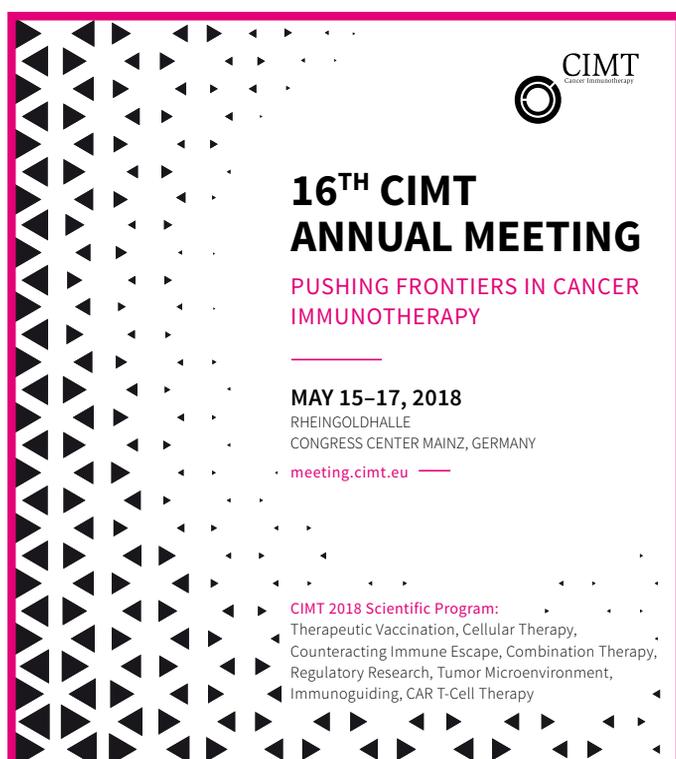
4.6.–8.6. Hannover
Keystone Symposia Conference: One Million Genomes – From Discovery to Health | Info: www.kestonesymposia.org/18G1

5.6.–6.6. Bonn
7th International caesar Conference: Missing Links in Neuroscience – Bridging Scales in Theory and Experiment | Info: www.caesarconference.com

5.6.–7.6. Freiburg
Dechema Conference on 3D Cell Culture 2018 | Info: http://dechema.de/en/3DCC_2018-p-20061890.html

5.6.–7.6. Rüdeshheim
Beilstein Symposium – Information & Noise: Chemistry, Biology & Evolution Creating Complex Systems | Info: www.bozen.beilstein-symposia.org

6.6.–8.6. Berlin
6th Annual Discovery Chemistry and Drug Design Congress | Info: www.discoverychemistry-congress1.com



The poster has a decorative border of black triangles on a white background. The CIMT logo is in the top right. The main text reads '16th CIMT ANNUAL MEETING' and 'PUSHING FRONTIERS IN CANCER IMMUNOTHERAPY'. The dates are 'MAY 15–17, 2018' at the 'RHEINGOLDHALLE CONGRESS CENTER MAINZ, GERMANY'. The website 'meeting.cimt.eu' is provided. A list of topics for the 'CIMT 2018 Scientific Program' includes: Therapeutic Vaccination, Cellular Therapy, Counteracting Immune Escape, Combination Therapy, Regulatory Research, Tumor Microenvironment, Immunoguiding, CAR T-Cell Therapy.

6.6.–8.6. Berlin
19th Annual Drug Discovery Summit | Info: www.drugdiscovery-summit1.com

7.6.–8.6. Berlin
2nd International Microbiome Discovery and Development Congress | Info: www.microbiomediscovery-congress.com

7.6.–9.6. Heidelberg
EMBL Conference on Hematopoietic Stem Cells: From the Embryo to the Aging Organism | Info: www.embl.de/

7.6.–9.6. Radebeul/Dresden
31. Tumorgenetische Arbeitstagung | Info: www.tumorgenetische-arbeitstagung.de/

8.6.–9.6. Düsseldorf
2nd International Symposium for Molecular Medicine (ISMM 2018) | Info: <http://momi.de/en/symposium-2018>

10.6.–14.6. Aachen
15th International Symposium on Dendritic Cells | Info: www.dc-2018.com

10.6.–15.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference on Connecting Volatiles and the Climate System – From Leaf to Planet | Info: www.grc.org

11.6.–14.6. Berlin
19th International Conference on Bacilli & Gram-Positive Bacteria | Info: www.bacillus-2017.de

11.6.–15.6. Frankfurt/M.
Achema 2018 | Info: www.chema.de

16.6.–22.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Transglutaminases in Human Disease Processes | Info: www.grc.org

17.6.–21.6. Dresden
Conference on B Cells: Mechanisms in Immunity and Autoimmunity | Info: www.keystonesymposia.org/18E4

18.6. Hohenheim
1. NFP-Arbeitstreffen (Nationales Forum Phagen) | Info: <http://nationales-forum-phagen.uni-hohenheim.de>

20.6.–23.6. Köln
14. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin / 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) | Info: www.kit2018.de

21.6.–22.6. Heidelberg
Innate Sensing and Restriction of Retroviruses – International Symposium 2018 (SPP1923) | Info: <http://spp1923.de/events>

21.6.–23.6. Hannover
Individualized Infection Medicine: The Future is Now – Herrenhausen Symposia | Info: www.volkswagenstiftung.de/veranstaltungskalender.html

23.6.–29.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Bioinspired Materials | Info: www.grc.org/programs.aspx?id=15060

24.6.–27.6. Heidelberg
EMBO/EMBL Symposium: Innate Immunity in Host-Pathogen Interactions | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-06

24.6.–28.6. München
Metabolic Engineering Conference 12 – Systems Metabolic Engineering for Superior Bio-Production | Info: www.iche.org/sbe/conferences/metabolic-engineering-conference/2018

24.6.–29.6. Lindau
68th Lindau Nobel Laureate Meeting – Nobel Laureates Meet Young Scientists | Info: www.lindau-nobel.org

25.6.–27.6. München
The 18th Adrenal Cortex Conference | Info: <https://sites.google.com/site/adrenalcortexconference>

25.6.–30.6. Berlin
25th International Diatom Symposium | Info: www.ids2018-berlin.org

27.6.–29.6. Freiburg
International Conference on Immunology, Immunodeficiency and Immunotherapy | Info: www.uniklinik-freiburg.de/international-immunology

28.6.–29.6. Berlin
Synchronous Evolution of Marine Sciences – 12th International Conference on Oceanography and Marine Biology | Info: <https://marinebiology-oceanography.euroscicon.com>

30.6.–6.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Intrinsically Disordered Proteins | Info: www.grc.org

1.7.–4.7. Genf (CH)
18th European Congress on Biotechnology | Info: www.ecb2018.com

1.7.–4.7. Lugano (CH)
11th Frontiers in Immunology Research – International Conference | Info: www.firnweb.com/2016-conference

2.7.–3.7. Wien (AT)
3rd International Conference on Plant Biotic Stresses and Resistance Mechanisms | Info: <http://viscea.org>

4.7.–6.7. Bremen
7th International Conference on Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC 2018): The Power of Systems Medicine | Info: www.sbcm2018.de

5.7.–6.7. Wien (AT)
5th International Conference on Plant Abiotic Stress Tolerance | Info: <http://viscea.org>

5.7.–7.7. Wien (AT)
15th International Conference on Immunology – Spreading the New Trends in Immunology | Info: <http://immunology.euroscicon.com>

7.7.–11.7. Berlin
11th FENS Forum of Neuroscience (Federation of European Neurosciences Societies) | Info: <http://forum2018.fens.org>

9.7.–10.7. Wien (AT)
International Conference on Plant Physiology and Biochemistry | Info: <http://viscea.org>

12.7.–13.7. Wien (AT)
4th International Conference on Plant Genetics and Breeding Technologies | Info: <http://viscea.org>

13.7.–14.7. Jena
European Yersinia Conference | Info: <https://event.fli.de/de/year/2018/european-yersinia-conference>

LABORMEDIZIN

Das Fundament für Diagnose und Therapie

DEUTSCHER KONGRESS FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN



15. Jahrestagung der DGKL
 3. Fachtagung für Biomedizinische Analytik
 26.-29. September 2018, Mannheim



Congress Center Rosengarten
laboratoriumsmedizin2018.de

Kongresspräsidium

Prof. Dr. med. Hannsjörg Baum
 Regionale Kliniken Holding RKH GmbH
 Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth
 Marienhospital Stuttgart
 Prof. Dr. med. Eberhard Wieland
 Klinikum Stuttgart

ABSTRACT
 DEADLINE

15. JUNI 2018



15.7.–17.7. Heidelberg
EMBL Conference: Microfluidics 2018 – New Technologies and Applications in Biology, Biochemistry and Single-cell Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2018/MCF18-01

23.7.–25.7. München
3rd Conference on Synthetic Biology | Info: www.lmu.de/synbio2018

25.7.–28.7. Potsdam
Life at the Edge: The Nuclear Envelope in Nucleocytoplasmic Transport and Genome Organization – International Meeting of the German Society for Cell Biology (DGZ) | Info: www.nuclearenvelope2018.com

12.8.–17.8. Leipzig
17th International Symposium on Microbial Ecology (ISME 2018) | Info: <https://isme17.isme-microbes.org>

20.8.–22.8. Greifswald
Symposium on Microbial Interactions in Marine Systems (MIMAS2) | Info: <http://mimas2018.marine-biotechnologie.de/>

23.8.–25.8. Freiburg
2nd International RNA Virus Persistence Meeting: Mechanisms and Consequences | Info: www.uniklinik-freiburg.de/rna-virus-persistence.html

25.8.–28.8. Heidelberg
EMBL Conference: Transcription and Chromatin | Info: www.embl.de/training/events/2018/TRM18-01

26.8.–31.8. Ascona (CH)
Hand, Brain and Technology 2018 | Info: www.relab.ethz.ch/HBT2018.html

29.8.–1.9. Heidelberg
EMBL Conference: Chemical Biology 2018 | Info: www.embl.de/training/events/2018/CHB18-01

30.8.–31.8. Dresden
12th International Foamy Virus Meeting | Info: <https://tu-dresden.de/med/mf/virologie/foamyvirusmeeting2018>

2.9.–4.9. Münster
6th International Influenza Meeting | Info: www.g-f-v.org/node/534

Hot Topics in Signal Transduction & cGMP Research

Tübingen, 8-10 October 2018

Organised by the PhD Students of the DFG Research Unit "cGMP Signalling in Cell Growth and Survival"



Speakers

M. Cortese-Krott	T. Keßler	R. Pilz
F. Cuello	D. Koesling	L. Potter
P. Eaton	R. Malli	J. Prickaerts
T. Euler	R. Middendorff	F. Rathjen
A. Gottschalk	F. Paquet-Durand	C. Tonkin
A. Hobbs	A. Pfeifer	W. Wengler

Further talks will be selected from abstracts. Young scientists are particularly welcome to participate.

More information and free registration until 01 August 2018 under news at

www.cyclic-gmp.de



Workshops

3.6.–6.6. Gatersleben
EMBL Workshop: 6th International Meeting on Plant Genome Stability and Change | Info: www.ipk-gatersleben.de/meetings

10.6.–14.6. Ascona (CH)
Workshop on Bacterial Persistence and Antimicrobial Therapy | Info: www.biozentrum.unibas.ch/bpat2018

11.6.–13.6. München
40th Mycotoxin Workshop | Info: www.-workshop.de

12.6.–13.6. Mainz
IMB Workshop Scientific Writing | Info: www.imb.de/students-postdocs/advanced-training-programme

15.7.–19.7. Berlin
2018 Summer School on Endocrinology of the European Society of Endocrinology | Info: www.ese-hormones.org/ese-courses/ese-summer-school-2018

24.7.–27.7. Heidelberg
EMBO Workshop: Imaging Mouse Development | Info: www.embl.de/training/events/2018/IMD18-01

26.7.–28.7. Berlin
EMBO Workshop: In-situ Methods in Cell Biology and Cellular Biophysics | Info: <http://meetings.embo.org/event/18-insitu-methods>

20.8.–24.8. Arolla (CH)
EMBO Workshop: Cell and Developmental Systems | Info: <http://meetings.embo.org/event/18-dev-sys>

29.8.–1.9. Heidelberg
EMBO Workshop: Chemical Biology 2018 | Info: www.embl.de/training/events/2018/CHB18-01

3.9.–5.9. Wien (AT)
EMBO Workshop: Molecular Biology of Archaea – From Mechanisms to Ecology | Info: <http://meetings.embo.org/event/18-archaea>

16.9.–21.9. Seefeld (AT)
EMBO Workshop: Modularity of Signaling Proteins and Networks | Info: <http://meetings.embo.org/event/18-modularity>

17.9.–19.9. Tutzing
Mechanisms of Gene Regulation (VAAM Summer School) | Info: VAAM_GeneReg@bio.lmu.de

20.9.–21.9. Köln
Functional Neuroanatomy of the Mouse II: Dorsal Thalamus and Telencephalon | Info: <https://nwg-info.de/de/news/14090>

21.9.–25.9. Arosa (CH)
EMBO Workshop: Membrane Contact Sites in Health and Disease | Info: <http://meetings.embo.org>

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen“. Kurze Terminhinweise 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, Merzhauser Straße 177, 79100 Freiburg
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

17.5.–18.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Auswertung und Analyse von Proteinen mit Western Blot | www.glaesernes-labor-akademie.de/de/analyse-von-proteinen

28.5.–29.5. Berlin
Klinkner-Seminar: ELISA-Technologie: Etablierung, Optimierung und Validierung | www.klinkner.de

4.6.–5.6. München
Lab-Academy-Grundkurs: ELISA | www.lab-academy.de

11.6.–12.6. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Basiskurs | www.promocell-academy.com

13.6.–15.6. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Aufbaukurs | www.promocell-academy.com

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

12.6.–13.6. Darmstadt
VWR-Schulung: HPLC-Grundkurs | <https://de.vwr-cmd2.com/pub/ep/cal?s=10002>

12.6.–13.6. Essen
HDT-Seminar: Masterkurs für den fortgeschrittenen GC-MS-Anwender | www.hdt.de/seminare

14.6. Darmstadt
VWR-Schulung: HPLC-Trouble-shooting | <https://de.vwr-cmd2.com/pub/ep/cal?s=10002>

IN SILICO

5.6.–8.6. Heidelberg
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | www.embl.de/training/events/2018/DAT18-01

MOLEKULARBIOLOGIE

16.5.–18.5. Heidelberg
Promocell Academy: Real Time PCR-Basiskurs | www.promocell-academy.com

MOLEKULARBIOLOGIE

25.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor – Epigenetik und die große Frage: Beeinflusst die Umwelt unser Erbgut | www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_crisprcas

7.6. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Auswertung medizinischer Sequenzdaten | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/180.html>

7.6.–8.6. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Next-Generation-Sequencing | www.lab-academy.de

11.6.–12.6. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Validierung bioanalytischer Methoden | www.lab-academy.de

11.6.–12.6. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Real-Time-PCR | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/215.html>

11.6.–13.6. München
Lab-Academy-Grundkurs: Basiswissen Molekularbiologie | www.lab-academy.de

13.6.–15.6. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Epigenetik und Fragmentlängenanalyse | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/145.html>

14.6.–15.6. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Genome Editing | www.lab-academy.de

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

16.5.–18.5. Heidelberg
Promocell Academy: Aufbaukurs Zellkultur | www.promocell-academy.com

29.5.–30.5. Göttingen
Sartorius-Training: Sterilization and Integrity Testing of Membrane Filters (Englisch) | www.sartorius.de/sartoriusDE/de/EUR/services

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

4.6.–8.6. Heidelberg
EMBL Course: Hands-on Flow Cytometry – Learning by Doing! | www.embl.de/training/events/2018/CYT18-01

5.6. Hamburg
Eppendorf Training: Dosiersysteme im Labor – Grundlagen, Wartung und Qualitätssicherung | www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

6.6.–7.6. Heidelberg
Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests | www.promocell-academy.com

6.6.–8.6. München
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur | www.lab-academy.de

7.6. Göttingen
Sartorius-Training: Filter Optimization and Scale-up (Deutsch) | www.sartorius.de/sartoriusDE/de/EUR/services/sartorius-training

7.6. Hamburg
Eppendorf/Promega-Training: Zellkultur – Theorie und Praxis | www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

8.6. Heidelberg
DVTA-Seminar: Durchflusszytometrie für Anfänger | www.dvta.de/startseite/seminare

8.6. Heidelberg
Promocell Academy: Labor-Kompaktkurs Apoptose-Assay | www.promocell-academy.com

11.6.–15.6. Heidelberg
EMBL Course: Using Nanopore Technology for Real Time, Direct, Scalable DNA/RNA Sequencing | www.embl.de/training/events/2018/NAN18-01

11.6.–15.6. Heidelberg
EMBL Course: Fundamentals of Widefield and Confocal Microscopy and Imaging | www.embl.de/training/events/2018/MIC18-01

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

12.6.–15.6. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur | www.promocell-academy.com

12.6.–22.6. Würzburg
EMBO Practical Course on Advanced Electron Microscopy for Cell Biology | <http://meetings.embo.org/event/18-em>

14.6. Hamburg
Eppendorf-Seminar: Zellkultur kompakt | www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

RANDGEBIETE

17.5. Basel (CH)
Diagnostikkurse in medizinischer Parasitologie: Blutparasiten | www.swisstph.ch/de/courses

8.6. Fulda
DVTA-Seminar: Parasiten im Stuhl | www.dvta.de/startseite/seminare

9.6. Fulda
DVTA-Seminar: Parasiten im Stuhl | www.dvta.de/startseite/seminare

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

28.5.–30.5. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

29.5.–30.5. Mainz
IMB Course: Global Leadership for Postdocs | www.imb.de/students-postdocs/advanced-training-programme/upcoming-events

11.6.–12.6. Bonn
DHV-Seminar: Fundraising für Hochschulen | www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

14.6. Bonn
DHV-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

Vorträge, Seminare, Kolloquien

AACHEN

Dienstag, 5. Juni 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Physiologie, Bibliothek, 6. OG, neben D4, Raum 28 | **M. Moroni**, Wuppertal | **Role of Piezo channels in mechanotransduction**

BASEL

Mittwoch, 16. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **F. Petersen**, Basel | **Natural products based molecules for target and drug discovery in modern pharmaceutical research**

Freitag, 18. Mai 2018

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 50/70, Raum 103 | **M. Obradovic** | **Breast cancer heterogeneity tailors therapy design in the era of personalized medicine**

Freitag, 25. Mai 2018

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 50/70, R 103 | **L. Collin**, Basel | **The MLKL paradox: From cell survival to cell death**

Mittwoch, 30. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **B. Müller**, Allschwil | **High-resolution X-ray imaging in medicine**

Freitag, 1. Juni 2018

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 50/70, R 103 | **Z. Chaker**, Basel | **Hypothalamic regulation of adult neural stem cells and neurogenesis**

BERLIN

Donnerstag, 24. Mai 2018

13:00 Uhr | Seminar | MDC.C Axon 2, Robert-Rössle-Str. 10 | **D. G. Lupiáñez**, Berlin | **Structural variation of mammalian genomes: Implications for disease and evolution**



Cyanobakterielle Mikrofossilien sind die ältesten nachweisbaren Lebensformen der Erde. Heute lebende Cyanobakterien sind die einzigen Bakterien, deren Lebensweise auf oxygener Photosynthese beruht. Sie besiedeln aquatische Ökosysteme in teilweise riesigen Populationen und sind hier als Primärproduzenten von großer Bedeutung. Cyanobakterien sind aber auch im Boden anzutreffen, wo sie zum Beispiel Biofilme bilden und wesentlich zur Stabilisierung der oberen Bodenschichten beitragen. Genauer zu den unterschiedlichen Lebensstilen sowie Arten und Formen der Cyanobakterien erläutert **Wolfgang Hess** am 5. Juni in Freiburg.

Mittwoch, 23. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **M. A. Deli**, Szeged | **Drug delivery across the blood-brain barrier by targeted nanoparticles**

Donnerstag, 24. Mai 2018

11:15 Uhr | Seminar | ZLF, Hebelstr. 30, GHS | **P. Itin**, Basel | **Die Haut – Drehscheibe des Lebens... oder was ich noch sagen wollte**

Mittwoch, 6. Juni 2018

17:00 Uhr | Vortrag | Klinik für Psychiatrie & Psychotherapie, CBF, Hindenburgdamm 30, Eingang West, Treppe A, 1. OG | **I. Kolassa**, Ulm | **Biomolekulare Spuren von traumatischem Stress – Kann Psychotherapie sie modifizieren?**

BERN

Mittwoch, 16. Mai 2018

12:15 Uhr | Seminar | Inselspital, SR INO F-703 | **C. Szabo**, Fribourg | **The vascular roles of H₂S in health and disease**

16:30 Uhr | Seminar | DCB, Freiestr. 3,

EG, Raum 16 | **F. Neese**, Mülheim | **Insight into the water oxidizing cluster in Photosystem II**

Freitag, 18. Mai 2018

13:15 Uhr | Seminar | IFIK, Friedbühlstr. 51, SR | **T. Gilbert**, Kopenhagen | **Ancient DNA**

Freitag, 25. Mai 2018

13:15 Uhr | Seminar | IFIK, Friedbühlstr. 51, SR | **S. Gagneux** | **Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis***

Montag, 28. Mai 2018

16:15 Uhr | Seminar | IPS, Altenbergrain 21, HS | **I. Rubio-Somoza**, Barcelona | **Plant micro RNAs at the development-defence interface**

Mittwoch, 30. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pathologie, Murtenstr. 31, Eingang 43A, Mikroskopie-HS | **S. Reddy**, Zürich | **Analyzing, predicting, and engineering adaptive immune responses**

BRAUNSCHWEIG

4. Juni 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Chemiezentrum, Hagenring 30, HS HR 30.1 | **J. Wachtveitl**, Frankfurt | **Triggering molecular processes with light**

ERLANGEN

Dienstag, 29. Mai 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **A. Müller**, Magdeburg | **In vivo biosensors for functional analysis of host-pathogen interaction dynamics**

Dienstag, 5. Juni 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **A. MacDonald**, Manchester | **Dendritic cells and macrophages in promotion and regulation of Type 2 inflammation**

Dienstag, 12. Juni 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **S. Vermeire**, Leuven | **Novel therapeutic opportunities in IBD and where to place them**

FRANKFURT

Mittwoch, 16. Mai 2018

11:00 Uhr | Seminar | MPIBP, Max-von-Laue-Str. 3 | **J. P. Spatz**, Heidelberg | **How cell collectives make decisions – A biophysical, synthetic approach**

Dienstag, 5. Juni 2018

11:00 Uhr | Seminar | MPI f. Hirnforschung, Max-von-Laue-Str. 4, HS | **K. Keleman**, Ashburn | **The basis of memory persistence**

Donnerstag, 7. Juni 2018

15:30 Uhr | Seminar | Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, HS | **A. Catic**, Houston | **Protein and transcript turnover as regulators of cell fate**

FREIBURG

Donnerstag, 17. Mai 2018

13:00 Uhr | Seminar | MPI IE, Stübweg 51, BT VII, EG, HS | **J. Enriquez**, Madrid | **Mitochondria: we are always close to the finish, we never reach it**

Dienstag, 5. Juni 2018

11:30 Uhr | Kolloquium | FRIAS, Albertstr. 19, HS | **W. R. Hess**, Freiburg | **Cyanobacteria, their impact on the biosphere and why there is bio-tech interest**

Montag, 11. Juni 2018

20:15 Uhr | Vortrag | Universität, KG I, HS 1010 | **M. Bartos**, Freiburg | **Depression und die zu Grunde liegenden zellulären Mechanismen**

GÖTTINGEN

Mittwoch, 16. Mai 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Hygiene-Inst., Kreuzberggring 57, Forum | **N. Siegel**, München | **Deciphering the 3D architecture of the *Trypanosoma brucei* genome**

Donnerstag, 24. Mai 2018

13:00 Uhr | Seminar | MPI BPC, Faßberg, Tower IV, 2. OG, SR | **L. Passmore**, Göttingen | **Mechanistic insights into polyadenylation of eukaryotic mRNAs**

Dienstag, 29. Mai 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **M. Erhardt**, Berlin | **Self-assembly mechanisms of a bacterial nanomachine – the flagellum**

Mittwoch, 30. Mai 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Hygiene-Inst., Kreuzberggring 57, Forum | **U. Völker**, Greifswald | **An omics approach to the characterization of the interplay between Gram-positive bacterial pathogens and their hosts**

Dienstag, 5. Juni 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **J. Béthune**, Heidelberg | **Split-BioID: A conditional proteomics approach to monitor the composition of spatiotemporally defined protein complexes**

Dienstag, 12. Juni 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **M. Sammeth**, Rio de Janeiro | **Functional genomics in organisms across the tree of life**

HALLE

Donnerstag, 31. Mai 2018

18:00 Uhr | Kolloquium | MLU, Inst. f. Physiologische Chemie, Hollystr. 1, SR III, 1. OG | **M. Naumann**, Magdeburg | **Immune Signaling**

HAMBURG

Donnerstag, 17. Mai 2018

14:00 Uhr | Seminar | ZMNH, Falkenried 94, EG, Raum E.82 | **B. McCabe**, Lausanne | **Mechanisms and maladies of motor circuits and synapses**

Donnerstag, 31. Mai 2018

14:00 Uhr | Seminar | ZMNH, Falkenried 94, EG, Raum E.82 | **E. Mandelkow** & **E.-M. Mandelkow**, Bonn | **Tau: Structure, aggregation, and interaction partners as well as animal models, modes of toxicity, and therapeutic approaches**

Donnerstag, 7. Juni 2018

14:00 Uhr | Seminar | ZMNH, Falkenried 94, EG, R E.82 | **A. Chédotal**, Paris | **Development and evolution of commissural circuits**

HANNOVER

Dienstag, 12. Juni 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | MHH, Inst. f. Versuchstierkunde, Carl-Neuberg-Str. 1, HS Q | **N. Heussen**, Aachen | **Aspekte zur Abschätzung der notwendigen Anzahl von Tieren für ein Experiment**

HEIDELBERG

Mittwoch, 16. Mai 2018

16:00 Uhr | Vortrag | Inn. Medizin, Im Neuenheimer Feld 410, HS | **A. Schneeweiss**, Heidelberg | **Mammakarzinom**

Dienstag, 22. Mai 2018

12:00 Uhr | Seminar | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **C. Münch**, Frankfurt | **The mammalian mitochondrial unfolded protein response in cellular homeostasis**

Mittwoch, 23. Mai 2018

16:00 Uhr | Vortrag | NCT, Im Neuenheimer Feld 460, 2. OG, Konferenzraum 2/3 | **S. Zschäbitz**, Heidelberg | **Keimzelltumoren**

Montag, 4. Juni 2018

15:00 Uhr | Seminar | EMBL, Meyerhofstr. 1, Large Operon | **R. Djikgraaf**, Princeton | **Usefulness of useless knowledge**

Montag, 4. Juni 2018

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pathologie, Im Neuenheimer Feld 224, SR 1.004 | **V. Lukacs-Kornek**, Saarbrücken | **Cellular changes during liver injury**

Mittwoch, 6. Juni 2018

16:30 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Human-genetik, Im Neuenheimer Feld 366, 4. OG, R 413 | **N. Di Donato**, Dresden | **Human actinopathies: ACTB and ACTG1-related disease spectrum**

**Dienstag, 22. Mai 2018**

17:00 Uhr | Vortrag | CCB, Innrain 80, M.01.470 | **A. Ablasser**, Lausanne | **Intracellular DNA sensing pathways during infection and beyond**

Freitag, 25. Mai 2018

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, M.01.392 | **M. Tsouroufli**, Wolverhampton | **Researching and eradicating intersecting inequalities of gender, ethnicity/migration, motherhood and sexual orientation...**

Ambrosiakäfer zählen zu den Borkenkäfern. Sie leben jedoch nicht unter der Rinde von Bäumen, sondern bohren ihre Nester ins innenliegende Holz der Stämme. An den Wänden der Gänge und Kammern richten sie Pilzgärten ein. Spezielle „Ambrosiapilze“ dominieren diese Gärten und dienen den Käfern als einzige Nahrung. Die Pilze gedeihen jedoch nur, wenn sie von der Käfergemeinschaft liebevoll gepflegt werden. Welche Rolle Alkohol, Inzucht und Kinderarbeit bei der Pflege der Pilzgärten spielen, erklärt Peter Biedermann am 7. Juni in Jena.

HOMBURG

Montag, 11. Juni 2018

13:00 Uhr | Seminar | Uniklinikum, Kirrberger Str. 100, Geb. 77, 1. OG, SR | **H.-G. Holzhütter**, Berlin | **Modellierung der bilären Lipidsekretion der Leber**

Dienstag, 12. Juni 2018

17:00 Uhr | Seminar | Kompetenzzentrum Molekulare Medizin, Geb. 13, R 360 | **S. Lang** | **Elevator pitch – Present yourself and idea professionally within 60 seconds**

INNSBRUCK

Mittwoch, 16. Mai 2018

17:00 Uhr | Vortrag | CCB, Innrain 80, M.01.490 | **F. Mechta-Grigoriu**, Paris | **Deciphering stromal heterogeneity in breast cancer: From tissue to single cell**

Donnerstag, 17. Mai 2018

18:30 Uhr | Vortrag | Frauenkopfklinik, Anichstr. 35, GHS 1 | **G. Weiss** | **Diversity in der Medizin – The sicker sex – Wie Männer und Frauen mit Infektionen fertig werden**

Freitag, 25. Mai 2018

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80, M.01.490 | **F. Gsaller** | **Flucytosin resistance in *Aspergillus fumigatus***

Montag, 4. Juni 2018

17:00 Uhr | Vortrag | CCB, Innrain 80, M.01.470 | **M. Speicher** | **Epigenetic traces in plasma DNA**

Mittwoch, 6. Juni 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Botanik, Sternwartest. 15, HS A | **S. Brügger**, Bern | **Frozen Nature – Reconstruction of paleo fire, land use and vegetation dynamics from high-alpine ice cores**

Donnerstag, 7. Juni 2018

18:30 Uhr | Vortrag | Frauenkopfklinik, Anichstr. 35, GHS 1 | **L. Wildt** | **Diversity in der Medizin – Die Geschichte der Reproduktionsmedizin**

Freitag, 8. Juni 2018

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80, M.01.490 | **V. Sladky** | **The PiDDosome in liver development and regeneration**

Montag, 11. Juni 2018

17:00 Uhr | Vortrag | CCB, Innrain 80,
M.01.470 | **S. Oliferenko**, London |

A comparative approach to understanding mitotic division

JENA

Mittwoch, 16. Mai 2018

18:15 Uhr | Kolloquium | Leibniz-Inst.,
HKI, Erbertstr., GHS | **K. Drescher**,
Marburg | **Dynamics of bacterial
biofilm formation and dispersal**

Donnerstag, 17. Mai 2018

18:00 Uhr | Vortrag | Leibniz-Inst.,
HKI, Ausstellung „Duftspuren“,
Erbertstr., GHS | **F. Beran**, Jena |

**Die Macht der Masse: Wie Duftstoffe
aus einem kleinen Problem ein
großes machen**

Donnerstag, 24. Mai 2018

18:00 Uhr | Vortrag | Leibniz-Inst., HKI,
Ausstellung „Duftspuren“, Erbertstr.,
GHS | **S. Hänniger**, Jena | **Der
Evolution auf der (Duft-)Spur**

Freitag, 1. Juni 2018

11:30 Uhr | Seminar | MPICE, Hans-
Knöll-Str. 8, Raum Schleiden/Stahl |
R. Menzel, Berlin | **What does the
waggle dance of the honeybee
communicate?**

7. Juni 2018

18:00 Uhr | Vortrag | Leibniz-Inst., HKI,
Ausstellung „Duftspuren“, Erbertstr.,
GHS | **P. Biedermann**, Würzburg |
**Alkohol, Inzucht und Kinderarbeit:
Einblicke in das Sozialleben
heimischer Borkenkäfer**



Die Röntgen-Mikrocomputertomografie (Mikro-CT) hat sich in den letzten zehn Jahren als Imaging-Technik in der Biomedizin etabliert. Sie liefert dreidimensionale Bilder von nicht-transparenten Proben mit einer Größe von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern. Typische Anwendungen sind phänotypische Untersuchungen von Knochen in Kleintieren oder das Imaging von weichem Gewebe oder Embryos. Was man sonst noch mit der Mikro-CT anfangen kann und welche neuen Entwicklungen es gibt, erklärt Stefan Handschuh am 4. Juni in Kiel.

KAISERSLAUTERN

Dienstag, 29. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Kompetenzzentrum Molekulare Medizin, Geb. 13,
R 360 | **J. Herrmann**, Kaiserslautern |

Protein targeting to different cellular locations

Montag, 4. Juni 2018

17:15 Uhr | Kolloquium | Biologie, Geb. 42,
HS 110 | **M. Kaltenpoth**, Mainz | **Bacterial symbionts for defense,
digestion, and desiccation tolerance
in beetles**

KARLSRUHE

Montag, 4. Juni 2018

17:30 Uhr | Kolloquium | KIT,
Mikrobiologie, Fritz-Haber-Weg 2-6,
Criegee-HS | **A. Möglich**, Bayreuth | **Controlling nucleic-acid-based
processes by light**

KASSEL

Donnerstag, 17. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Biologie,
SR 3139 | **M. T. Bohnsack**, Göttingen | **Tuning RNA-protein complexes:
the roles of RNA helicases and RNA
modifications in the regulation of
gene expression**

KIEL

Mittwoch, 16. Mai 2018

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie
& Pharmakologie, Arnold-Heller-
Str. 3, Rechtsmedizin HS | **S. Zielske**,
Hannover | **Krebsclusterunter-
suchungen in Niedersachsen**



RNA-Protein-Komplexe spielen eine entscheidende Rolle bei der Genexpression, der Translation oder dem Umbau von Chromatin. Mit verschiedenen RNA-Mapping-Techniken identifizierten Wissenschaftler Abschnitte in zellulären RNAs, auf denen RNA-modifizierende Enzyme binden. Wie die Enzyme die RNA modifizieren und was RNA-Helikasen mit der Umgestaltung der RNA-Protein-Komplexe zu tun haben, erklärt Markus Bohnsack am 17. Mai in Kassel.

Montag, 28. Mai 2018

16:15 Uhr | Kolloquium |
Biologiezentrum, Am Botanischen
Garten 9, HS E60 | **T. van de Kamp**,
Karlsruhe | **Fast synchrotron X-ray
microtomography of insects:
applications, challenges and
perspectives**

Mittwoch, 30. Mai 2018

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f.
Toxikologie & Pharmakologie,
Arnold-Heller-Str. 3, Rechtsmedizin
HS | **L. Hildebrandt**, Geesthacht | **Mikroplastik in der Nordsee – eine
unsichtbare Gefahr**

Montag, 4. Juni 2018

16:15 Uhr | Kolloquium |
Biologiezentrum, Am Botanischen
Garten 9, HS E60 | **S. Handschuh**,
Wien | **Microscopic X-ray imaging
of biological specimens: Recent
developments, potentials and
current limitations**

Mittwoch, 6. Juni 2018

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxiko-
logie & Pharmakologie, Arnold-
Heller-Str. 3, Rechtsmedizin HS |
M. Krawinkel, Giessen | **Vitamin-
aufnahme aus Lebensmitteln und
Supplementen**

KONSTANZ

Donnerstag, 17. Mai 2018

8:15 Uhr | Vortrag | Universität,
Universitätsstr. 10, Raum M 630 |
U. Maurer, Freiburg | **Posttrans-
lational modifications regulating
TNF-mediated cell death and
inflammation**

Mittwoch, 23. Mai 2018

8:15 Uhr | Vortrag | Universität, Univer-
sitätsstr. 10, Raum M 630 | **K. J. Gollob**,
Sao Paulo | **Integrated approach
towards research in immuno-
oncology: Immunoregulatory
networks in cancer**

Dienstag, 29. Mai 2018

15:15 Uhr | Vortrag | Universität,
Universitätsstr. 10, Raum A 704 | **S.
Rüdiger**, Utrecht | **Chaperone control
of neurotoxic protein aggregation**

Dienstag, 5. Juni 2018

15:15 Uhr | Vortrag | Universität,
Universitätsstr. 10, Raum A 704 |
P. Wittung-Stafshede, Göteborg | **In vitro cross-reactivity of Parkin-
son's Disease protein, alpha-
synuclein: Consequences for
amyloid formation**

LANGEN

Mittwoch, 16. Mai 2018

13:30 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-
Inst., Paul-Ehrlich-Str. 51-59, HS |
M. Wiesenfarth, Heidelberg | **A gentle
introduction to Bayesian clinical
trials: Adaptive designs, basket
trials, CRMs and evidence synthesis
with their advantages and pitfalls**

LEIPZIG

Dienstag, 29. Mai 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f.
Biochemie, Brüderstr. 34, KHS |
P. Hildebrand, Leipzig | **Role of
structural dynamics for GPCR
signaling**

MAGDEBURG

Donnerstag, 24. Mai 2018

17:00 Uhr | SFB 854 | Campus FME, Haus 10, Kinderklinik, HS | A. Simm, Halle-Wittenberg | **Advanced glycation endproducts: From aging to physiology?**

MARBURG

Dienstag, 22. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Klinikum, Baldingerstr., HS 1 | F. Wappler, Köln | **Kaffee, Kippe, Kaugummi – Mythen und Fakten zur präoperativen Nüchternheit und anderen Dauerbrennern**

Montag, 28. Mai 2018

18:15 Uhr | Vortrag | Forschungszentrum Deutscher Sprachatlas, Pilgrimstein 16, HS 001 | L. Jäncke, Zürich | **The brain of synesthetes**

MÜNCHEN

Donnerstag, 17. Mai 2018

17:15 Uhr | SFB 924 | WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | K. Bürstenbinder, Halle | **Plant-specific IQD families: A toolbox for microtubule regulation during cell division and cell differentiation?**

Freitag, 18. Mai 2018

11:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, D-111 | R. V. Pappu, St. Louis | **Biophysical principles of phase transitions driven by multivalent proteins**

12:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, B00.019 | C. Pieterse, Utrecht | **The root microbiome and plant health**

13:00 Uhr | Seminar | BioSysM, Römer-Forum, Butenandtstr. 1 | G. Narlikar, San Francisco | **ATP-dependent and independent mechanisms of regulating chromatin**

Dienstag, 22. Mai 2018

15:00 Uhr | Seminar | MPI f. Psychiatrie, Kraepelinstr. 2-10, HS | K. Friston, London | **The computational anatomy of psychosis**

Mittwoch, 23. Mai 2018

13:15 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, SR N 01.017 | A. Kallies, Melbourne | **Differentiation and diversification of regulatory T cells in non-lymphoid tissues**

Freitag, 25. Mai 2018

9:00 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, SR N 02.017 | D. Kotlarz, München | **Next-generation diagnosis of monogenic variants in children with inflammatory bowel diseases**

Montag, 4. Juni 2018

18:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, B00.019 | C. Brody, Princeton | **Neural circuit mechanisms underlying cognition in rats**

Dienstag, 5. Juni 2018

19:00 Uhr | Vortrag | MPI, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | T. Straub, München | **Kein Licht ohne Schatten: Einblicke in die quantitative Biomedizin**

Donnerstag, 7. Juni 2018

17:15 Uhr | SFB 924 | WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | K. van der Linde, Regensburg | **Homer's myth of the Trojan horse meets maize anther development**

MÜNSTER

Donnerstag, 17. Mai 2018

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Domagkstr. 3, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | C. Bruchhagen | **Killing two birds with one stone – A MEK-inhibitor blocks influenza and bacteria**

Donnerstag, 7. Juni 2018

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Domagkstr. 3, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | B. Risse | **Computer vision in the wild: Animal tracking and mapping of natural environments**

POTSDAM

Mittwoch, 23. Mai 2018

13:00 Uhr | Kolloquium | DfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzzentrum | S. Luquet, Paris | **Triglyceride sensing in the reward system and the control of feeding**

Mittwoch, 23. Mai 2018

14:00 Uhr | Seminar | MPI, Golm, Am Mühlberg 1 | A. Hay, Köln | **Explosive seed dispersal**

Mittwoch, 30. Mai 2018

13:00 Uhr | Kolloquium | DfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzzentrum | E. Sonestedt, Lund | **Carbohydrate quality and cardio-metabolic risk: clarifying the long-term effect by taking genetic factors and objective markers into account**

REGENSBURG

Dienstag, 5. Juni 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | Biochemie-Zentrum, H 53 | B. Höcker, Bayreuth | **Design of protein folds and functions**

TÜBINGEN

Donnerstag, 17. Mai 2018

17:15 Uhr | SFB 766 | Biologie, Auf der Morgenstelle 28, HS N12 | F. Jacob-Dubuisson, Lille | **Conformational changes of the FhaC transporter: Opening of the beta barrel**

Montag, 28. Mai 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | A. Amunts, Stockholm | **Structural studies of macromolecular complexes from mitochondria and chloroplasts**

Montag, 4. Juni 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | R. Kramann, Aachen | **Role of perivascular progenitor cells in cardiovascular disease**

Donnerstag, 7. Juni 2018

17:15 Uhr | SFB 766 | Med. Mikrobiologie, Elfriede-Aulhorn-Str. 6, SR | F. Imperi, Rom | **Outer membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*: Deviations from the current *E. coli* paradigm**

Montag, 11. Juni 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | J. Bethune, Heidelberg | **Split-BioID: A proximity-proteomics approach to monitor context-specific protein complexes involved in the miRNA pathway**

WIEN

Mittwoch, 16. Mai 2018

11:00 Uhr | Seminar | GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, Orange SR | T. Barrett, London | **Activation of the canonical NF- κ B pathway by the viral oncoprotein ks-vFLIP**

Freitag, 18. Mai 2018

11:30 Uhr | Seminar | GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, Orange SR | H. Innan, Hayama | **Evolutionary fates of extra gene copies and their evolution**

Dienstag, 22. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | D. Bachtrog, Berkeley | **Cryptic sex chromosome drive is common in *Drosophila***

Mittwoch, 23. Mai 2018

11:00 Uhr | Seminar | IMP, Biocenter 1, HS | A. Smith, Cambridge | **The design of pluripotency: Plasticity and order**

Dienstag, 29. Mai 2018

10:30 Uhr | Seminar | IMP, Biocenter 1, HS | M. Schuldiner, Rechovot | **Not all organelles were created equal... Uncovering the mechanism for creating a lipid droplet subpopulation**

17:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | J. Kurtz, Münster | **Experimental evolution of resistance and immune priming in the red flour beetle**

Mittwoch, 30. Mai 2018

10:00 Uhr | Seminar | IMP, Biocenter 1, HS | D. Raizen, Philadelphia | **How and why animals sleep when sick**

Mittwoch, 6. Juni 2018

13:00 Uhr | Seminar | IMP, Biocenter 1, HS | P. Leopold, Nizza | **Coordination of organ growth during *Drosophila* development**

Dienstag, 12. Juni 2018

17:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | D. Tracey, Indiana | **Zooming in from the behaviors to the genes: Cellular and molecular mechanisms of nociception and mechanosensation in *Drosophila***

WÜRZBURG

Dienstag, 22. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | IMIB, Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004 | **L. Chen, Shanghai** | **The diversity of long noncoding RNAs, their generation and function**

Montag, 28. Mai 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Virologie und Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Geb. E5 | **K. Osterrieder, Berlin** | **(Bi) codon deoptimization in herpes- and influenza viruses: A way to new modified live virus vaccines?**

Dienstag, 29. Mai 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IMIB, Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004 | **M. Amieva, Stanford** | **Should we be looking for the bacterial stem cell compartment? Lessons on mucosal colonization of the stomach by *Helicobacter pylori***

Montag, 4. Juni 2018

16:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Virologie und Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Geb. E5 | **A. MacDonald, Manchester** | **Dendritic cells and macrophages in promotion and regulation of Type 2 inflammation**

Dienstag, 5. Juni 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IMIB, Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004 | **G. Bachrach, Jerusalem** | **From tooth to tumor, cancer acceleration by *Fusobacterium nucleatum*. Did you floss today?**

Dienstag, 12. Juni 2018

17:00 Uhr | Kolloquium | IMIB, Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004 | **C. Genco, Medford** | **Distinct gonococcal gene signatures expressed during human mucosal infection in men and women**

ZÜRICH

Mittwoch, 16. Mai 2018

11:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- & Mikrobielle Biologie, Zollikerstr. 107, GHS | **J. S. Martin** | **Modeling mechanics of plant morphogenesis**

Mittwoch, 16. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar, Inst. f. Anatomie, Winterthurerstr. 190, Raum Y23G04 | **J. Debbache / L. Layer, Zürich** | **Glia, an alternate origin of malignant melanoma / Chromatin map of gravity-sensitivity – Geometric and spatial factors of mechanotransduction**

17:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05 | **D. Burdakov, Zürich** | **Control of brain and behaviour by the hypothalamus**

18:15 Uhr | Vortrag | Paläontologisches Inst., Hauptgeb., Karl Schmid-Str. 4, HS, K02 E-72a/b | **L. H. Vallon** | **Solnhofen, die Lagune des Todes? Spurenfossilien als missachtete Zeugen der Ablagerungsbedingungen**

Freitag, 18. Mai 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel Campus, Raum Y 35 F 51 | **J. Paton, Lissabon** | **Basal ganglia contributions to a dynamic decision**

16:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- & Mikrobielle Biologie, Zollikerstr. 107, GHS | **X. Feng, Norwich** | **Epigenetic reprogramming in plant male sexual lineage**

Dienstag, 22. Mai 2018

8:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05 | **T. L. M. Cramer** | **Characterization and function of the ECM protein ADAMTSL3**

12:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Physiologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y23 K52 | **C. Feuerstacke, Zürich** | **Neutral amino acid transporter LAT1 (SLC7A5) in kidney: Role in compensatory growth**

12:15 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Raum Y03-G-85 | **D. Wechsler** | **Modular social networks and the maintenance of cooperation**

14:00 Uhr | Kolloquium | Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y25 H79 | **M. Migliavacca, Jena** | **Combining flux measurements and earth observations to diagnose ecosystem functions and essential biodiversity variables**

Dienstag, 22. Mai 2018

17:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05 | **S. Michel, Leiden** | **Circadian clocks through seasons and lifetime: A special role of GABA**

Mittwoch, 23. Mai 2018

12:05 Uhr | Seminar | Balgrist Uni Hospital, Forchstr. 340, SR OK B61 | **F. Haufe** | **Understanding wearable robots: Merging measurements with models**

13:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel Campus, Raum Y35 F51 | **R. Bruno, New York** | **The role of cortical circuitry in tactile behaviors**

16:15 Uhr | Seminar | Irchel, Winterthurerstr. 190, SR Y42 G53 | **A. Stone, Tempe** | **The leper's tale: Relationships among strains in humans and other animals**

Montag, 28. Mai 2018

12:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Hirnforschung, Winterthurerstr. 190, HS Y35-F-32 | **R. Cossart, Marseille** | **Shaping the functional structure of the hippocampus**

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | **R. Steinfeld, Zürich** | **Disorders of folate absorption and transport**

Dienstag, 29. Mai 2018

8:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05 | **M. Vaas** | **The role of GABAergic transmission in stroke pathology**

12:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Physiologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS Y23 K52 | **J. Jordi, Zürich** | **High throughput screening for selective appetite modulators: A multi-behavioral and translational drug discovery strategy**

12:15 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Raum Y03-G-85 | **D. Soltis** | **Tree of life – the importance of biodiversity in conservation, medicine, agriculture, and ecology**

Mittwoch, 30. Mai 2018

12:05 Uhr | Seminar | Balgrist Uni Hospital, Forchstr. 340, SR OK B61 | **S. van der Lely, Zürich** | **Bladder and urethral sensory evoked potentials in males and females**

17:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05 | **S. Moss, Boston** | **Defining the structure of native GABAAR subtypes and the mechanisms that determine their synaptic accumulation**

17:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Anatomie, Winterthurerstr. 190, Raum Y23G04 | **A. Audigé / I. Amrein** | **The hypoxic response in Natural Killer cells during wound healing / Taxonomy of the hippocampal network**

Freitag, 1. Juni 2018

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel Campus, Raum Y35 F51 | **K. Yonehara, Aarhus** | **Visual motion processing in mice: genes, cell types, circuits and behaviors**

16:15 Uhr | Seminar | Pflanzen- & Mikrobielle Biologie, Zollikerstr. 107, GHS | **P. Viollier, Genf** | **Cell cycle control of bacterial cell surface structures**

Mittwoch, 6. Juni 2018

12:05 Uhr | Seminar | Balgrist Uni Hospital, Forchstr. 340, SR OK B61 | **R. Lütolf** | **Improved pain phenotyping in SCI patients with neuropathic pain**



Kommt zum Science Slam!

16.05.2018: Köln
23.05.2018: Hamburg
05.06.2018: Osnabrück
06.07.2018: Halle
20.07.2018: Ludwigsburg
19.09.2018: Köln

Mehr Infos unter
www.scienceslam.de

Stellenanzeigen



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

MAX VON PETTENKOFER-
INSTITUT
LEHRSTUHL MEDIZINISCHE
MIKROBIOLOGIE UND
KRANKENHAUSHYGIENE



Der Lehrstuhl Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene des Max von Pettenkofer-Instituts für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie sucht zum 1.7.2018 oder später eine/n

Leiter/in einer Max von Pettenkofer-Nachwuchsgruppe für fünf Jahre

Das Max von Pettenkofer-Institut (MvPI) ist eine Einrichtung der Ludwig-Maximilians-Universität München und gehört zur Medizinischen Fakultät der LMU. Im Stammgebäude des Instituts in der Pettenkoferstraße 9a in der Münchener Innenstadt (Nähe Sendlinger Tor) bearbeiten wir ein breites Spektrum von infektiologischen und translationalen Forschungsthemen. Der Lehrstuhl ist außerdem für die Ausbildung von Studierenden der Medizin, Pharmazie und anderer Studiengänge verantwortlich. Zum Lehrstuhl gehört weiterhin ein akkreditiertes Labor für mikrobiologische Diagnostik und Hygiene, das überwiegend am Insti-tutsstandort in Großhadern angesiedelt ist.

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir eine/n hochmotivierte/n Nachwuchswissenschaftlerin oder Nachwuchswissenschaftler als Leiter/-in einer Nachwuchsgruppe. Wir erwarten, dass Sie nach einem Studium der Naturwissenschaften oder der Medizin und einer sehr erfolgreichen Promotion bereits mehrere Jahre Erfahrung als Postdoc gesammelt haben, ein eigenständiges wissenschaftliches Arbeitsgebiet auf dem Gebiet der Infektionsbiologie pathogener Bakterien oder der Infektionsimmunologie haben, und eigenständige Publikationstätigkeit und Drittmittelwerbung vorweisen können.

Wir bieten Ihnen die Möglichkeit, Ihre eigene Arbeitsgruppe in einem hervorragenden ausgestattetem und wissenschaftlich stimulierenden und fördernden Umfeld im Institut und in München aufzubauen, sich zu habilitieren und für eine spätere Professur zu qualifizieren. Wir erwarten außerdem Motivation zur Beteiligung an der Lehre in Medizinischer Mikrobiologie und Infektionsbiologie.

Die Vergütung erfolgt nach TV-L. Es handelt sich um eine nicht teilzeitgeeignete Vollzeitstelle. Frauen werden besonders aufgefordert, sich zu bewerben. Schwer-behinderte Bewerber/-innen werden bei gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Für fachliche Fragen wenden Sie sich bitte an Prof. Dr. Sebastian Suerbaum, Tel. (089) 2180-72801; email: suerbaum@mvp.uni-muenchen.de. Bitte richten Sie Ihre Bewerbung mit den üblichen Unterlagen, einem maximal 5-seitigen Forschungs-konzept und Angabe der Kontaktdaten von zwei Referenzpersonen bis spätestens 4 Wochen nach Erscheinen der Anzeige an:

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
Vorstand Max von Pettenkofer-Institut
für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität München
Pettenkoferstr. 9a
80336 München
Email: mvpi_medmicro.applications@mvp.uni-muenchen.de

ANZEIGEN IM SERVICETEIL

Wenn Sie eine Stellen- oder Kongressanzeige schalten wollen, erreichen Sie uns per E-Mail (stellen@laborjournal.de), telefonisch (0761-2925885) oder per Fax (0761-35738).

Preise für Stellen- und Kongressanzeigen

Anzeigen mit Logo und Rahmen (Grundpreis s/w)

Format	Breite x Höhe in mm	s/w	farbig
1/1 Seite	185 x 260	€ 1.950,-	€ 2.950,-
1/2 Seite	90 x 260 oder 185 x 130	€ 1.040,-	€ 1.750,-
1/3 Seite	90 x 195	€ 830,-	€ 1.390,-
1/4 Seite	90 x 130	€ 590,-	€ 990,-
1/6 Seite	90 x 100	€ 480,-	€ 780,-
1/8 Seite	90 x 65	€ 380,-	€ 630,-
Millimeterpreise	90 mm breit	€ 4,80	€ 7,80
	185 mm breit	€ 9,60	€ 15,60

Fließtextanzeigen (ohne Rahmen und Logo): € 12,-/Zeile (ca. 65 Zeichen)

MORE THAN A JOB – COME TO THE LABS OF EXCELLENCE!

Für die **Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH** am Standort **Planegg bei München** suchen wir zum nächst möglichen Zeitpunkt in Vollzeit eine/n

Team Assistent Bioassay (m/w) – Prozess- und Probenmanagement

Ihre Aufgaben

- Verwaltung eingehender Proben unserer nationalen und internationalen Kunden
- Registrierung und Prozessierung der Proben im firmeneigenen LIMS
- Pflege und Ausbau des firmeneigenen LIMS
- Organisation der termingerechten Bearbeitung der Proben
- Organisation und Koordinierung von Probenankündigungen
- Erstellung von Rechnungen
- Internationale Korrespondenz mit Kunden, Kurierdiensten, Behörden und Laboren innerhalb des Eurofins Laborverbunds
- Organisation und Umsetzung des internen Monitoring- und Trendingprogramms
- Mitarbeit an Prozessoptimierungsprojekten

Ihr Profil

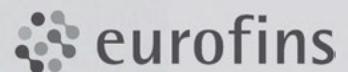
- Naturwissenschaftlicher Abschluss, vorzugsweise Biologie
- Sicherer und routinierter Umgang mit MS Office (Word, Excel)
- Gute Englischkenntnisse
- Kommunikations- und Organisationsstärke
- Kunden- und serviceorientierte Einstellung
- Schnelle Auffassungsgabe sowie strukturierte und sorgfältige Arbeitsweise
- Teamfähigkeit
- LIMS Erfahrung und/oder GLP/GMP Erfahrung sind von Vorteil

Das bieten wir Ihnen

- Vielseitige Aufgaben in einer internationalen Organisation
- Leistungsfördernde und partnerschaftliche Unternehmenskultur
- Ein kollegiales Miteinander und Entwicklungsperspektiven

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung unter Angabe der Kennziffer **PL-BAAdPL0318**, Ihrer Gehaltsvorstellung und Ihres möglichen Eintrittstermins in unserem Bewerberportal. Für Rückfragen steht Ihnen Frau Heike Volger unter 089/899650652 gerne zur Verfügung.

Eurofins BioPharma Product
Testing Munich GmbH
Behringstr. 6 / 8
82152 Planegg/Munich



Eurofins ist ein internationales Life-Science-Unternehmen, das für Kunden aus weiten Teilen der Industrie, insbesondere in den Bereichen Food, Pharma und Umwelt, umfangreiche Analyseleistungen erbringt. Bereits heute bieten wir ein Dienstleistungsangebot, das über 150.000 verlässliche Analysemethoden zur Bestimmung der Sicherheit, Identität, Zusammensetzung, Authentizität, Herkunft und Reinheit von biologischen Substanzen und Produkten umfasst. Die Kreativität unserer Mitarbeiter bringt das Unternehmen voran. Wir suchen Persönlichkeiten, die die Zukunft mitgestalten und etwas bewegen wollen. Kundenorientierung aus Überzeugung und ein verantwortungsbewusster Umgang mit begrenzten Ressourcen bringen uns dabei unserem Ziel täglich näher, unsere führende Marktposition auszubauen. Mehr als 30.000 Mitarbeiter in über 400 Laboratorien setzen diese Werte mit Engagement und Kompetenz um.

Alle Printanzeigen mit Rahmen und Logo erscheinen zusätzlich kostenlos auf unserem Online-Stellenmarkt! Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns einen Text und die erforderlichen Bilddateien zuschicken.

Die nächste Laborjournal-Ausgabe (6-2018) erscheint am 5.6.2018. Anzeigenschluss-termin für den Serviceteil (Stellen-, Kongressanzeigen) ist am **22.5.2018**.

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. In der Praxis wird es am einfachsten sein, Sie rufen uns an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



Die Charité – Universitätsmedizin Berlin ist eine gemeinsame Einrichtung der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin. Sie hat als eines der größten Universitätsklinika Europas mit bedeutender Geschichte eine führende Rolle in Forschung, Lehre und Krankenversorgung inne. Aber auch als modernes Unternehmen mit Zertifizierungen im medizinischen, klinischen und im Management-Bereich tritt die Charité hervor.

An der Charité ist im Bereich **CharitéCentrum 05 für diagnostische und präventive Labormedizin - Institut für Virologie (Univ.-Prof. Dr. Christian Drosten)** ab sofort folgende Position zu besetzen:

Sekretärin/Sekretär des Institutsdirektors

Kennziffer CC05-04.18

Das Institut für Virologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist eines der größten und traditionsreichsten virologischen Institute Deutschlands. Das Institut am Standort Mitte beschäftigt sich mit Forschung und Lehre der Virologie.

Ihr Aufgabengebiet:

- Führung des Sekretariats des Institutsdirektors und Zuarbeit an die wissenschaftliche Koordinatorin
- Kommunikation mit internationalen Wissenschaftlerinnen/Wissenschaftlern, Studierenden (w/m) und Mitarbeiterinnen/Mitarbeitern
- Kommunikation mit Institutionen der Forschungsförderung
- Kommunikation mit internationalen wissenschaftlichen Magazinen
- Kommunikation nach Innen und nach Außen
- Betreuung von externen internationalen Gästen (w/m) und Gastwissenschaftlerinnen/-wissenschaftlern; Planung von Institutseminaren
- Unterstützung der organisatorischen Abläufe des Instituts einschließlich Terminplanung, Dokumentenablage, Bestellwesen, Organisation von Lehrveranstaltungen
- Vorbereitung von Personalmaßnahmen
- Selbstständige Vor- und Nachbereitung von Arbeitstreffen und Konferenzen
- E-Mail- und Telefonkorrespondenz in Deutsch und Englisch
- Bearbeitung von Posteingang und -ausgang
- Pflege der Institutswebsite
- Organisation von Dienstreisen sowie selbständige Abrechnung der Reisekosten

Ihr Profil:

- Abgeschlossene Berufsausbildung mit o.g. Qualifikationsprofil
- Sichere Kommunikation auf deutsch und englisch in Schrift und Wort
- Sicherer Umgang mit Office-Programmen (Outlook, Word, Excel, PowerPoint, Corel Draw, Adobe Acrobat Professional, etc.)
- Bereitschaft zum Erlernen neuer EDV-Anwendungen
- Sehr gutes organisatorisches Talent und Fähigkeit zu selbstständigem Arbeiten, Flexibilität, Engagement und ein sehr hohes Maß an Teamfähigkeit werden vorausgesetzt

Wir bieten:

- Eine anspruchsvolle abwechslungsreiche Tätigkeit in einer der größten Universitätskliniken Europas
- Ein sehr freundliches und kollegiales Arbeitsklima
- Ein international ausgerichtetes Arbeitsumfeld mit ca. 60 Mitarbeiterinnen/Mitarbeitern
- Eine hohe Wertschätzung für professionelle und strukturierte Arbeitsabläufe in der Administration

Die Eingruppierung erfolgt unter Berücksichtigung der Qualifikation und der persönlichen Voraussetzungen nach Entgeltgruppe 7 TVöD-VKA-K, mit voller Wochenarbeitszeit, befristet bis 31.01.2020. Die Tarifverträge finden Sie auf der Karriereseite unserer Homepage: <http://www.charite.de/karriere/>

Zusatzinformation:

Die Charité – Universitätsmedizin Berlin trifft ihre Personalentscheidungen nach Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung. Die Charité strebt eine Erhöhung des Anteils von Frauen in Führungspositionen an und fordert Frauen daher nachdrücklich auf, sich zu bewerben. Bei gleichwertiger Qualifikation werden Frauen im Rahmen der rechtlichen Möglichkeiten vorrangig berücksichtigt. Bewerbungen von Menschen mit Migrationshintergrund, die die Einstellungsbedingungen erfüllen, sind ausdrücklich erwünscht. Schwerbehinderte Bewerberinnen und Bewerber werden bei gleicher Qualifikation bevorzugt. Bei der Einstellung wird ein polizeiliches Führungszeugnis, teilw. ein erweitertes Führungszeugnis verlangt.

Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen senden Sie bitte **bis zum 30.05.2018** unter Angabe der o. g. Kennziffer an:

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Institut für Virologie
Univ.-Prof. Dr. Christian Drosten
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

bzw. per E-Mail an: christian.drosten@charite.de

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen selbstverständlich auch telefonisch unter 030-450 625091 zur Verfügung.

Die Bewerbungsunterlagen können leider nur dann zurückgeschickt werden, wenn ein ausreichend frankierter Rückumschlag beigelegt ist. Evtl. anfallende Reisekosten können nicht erstattet werden.



**Universitätsklinikum
Erlangen**

Wissenschaftlicher Mitarbeiter (m/w) (Schwerpunkt Molekulare Immunologie)

**für die Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung
in der Chirurgischen Klinik ab sofort in Voll- oder Teilzeit gesucht**

Ihr Profil:

- Bewerber (m/w) sollten über ein abgeschlossenes wissenschaftliches Hochschulstudium sowie über eine qualifizierte Promotion im Fach Biologie oder ähnlich verfügen (oder kurz vor dem Abschluss der Promotion stehen).
- Bewerber (m/w) sollten über einen sehr guten Forschungshintergrund in Molekularer Immunologie oder Molekularbiologie verfügen.
- Erfahrung in der experimentellen Zelltherapie oder der Forschung mit dendritischen Zellen ist von Vorteil.
- Für diese Position sind Teamgeist, eine sehr gute Kommunikationsfähigkeit und Freude am Arbeiten in multidisziplinären Umgebungen wichtig.
- Eine breite und fundierte methodische Ausbildung im Bereich Molekulare Immunologie, Molekularbiologie, Durchflusszytometrie sowie Erfahrung mit bioinformatischen Methoden und Offenheit für tierexperimentelle Arbeiten werden vorausgesetzt.
- Bewerber (m/w) mit Kenntnissen in den Gebieten Crisp Cas-, Cre /lox-mutierte transgene Mäusesysteme, Genexpressionsarray, RNA-seq, integrative quantitative und post-quantitative Analysen aus mehreren Omics-Datensätzen werden bevorzugt.
- Die Fähigkeit zur Etablierung eigener Projekte, zum selbstständigen Arbeiten und Freude an der Präsentation eigener Ergebnisse sind erwünscht.

Weitere Informationen: www.uker.de/tr-180421

Bewerbungen senden Sie bitte bis zum 31.05.2018 an:

Universitätsklinikum Erlangen, Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung in der Chirurgischen Klinik, Prof. Dr. H. Hackstein, Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen, E-Mail: Holger.Hackstein@uk-erlangen.de



Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.lasso?typus=3) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) oder reine Textanzeigen aufgeben. Gestaltete Anzeigen kosten 370,- Euro bzw. 490,- Euro im Premium-Format. Die Preise für Textanzeigen liegen zwischen 80,- und 250,- Euro, abhängig von der Zeichenzahl. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.

Achtung: Wenn Sie eine gestaltete Printanzeige aufgeben, ist eine vierwöchige Aufschaltung auf unserem Online-Stellenmarkt inklusive!



Zu gefühlvoll, um sie auszuziehen

Nitrilhandschuhe
von Carl Roth



Unser Trend-Tipp fürs Labor!

Jetzt online bestellen.

Besuchen Sie uns!

ACHEMA2018

→ Halle 4.1 / F13

Hautfreundliche Nitrilhandschuhe

Das Beste für Ihre Hände:

- extra weich mit höchstem Tragekomfort
- besonders gutes Tastempfinden
- frei von latextypischen Allergenen



Spread your wings.

Monarch[®] Nukleinsäure-Aufreinigungskits – Jetzt für DNA & RNA!

Monarch Nukleinsäure-Aufreinigungskits ergänzen Ihre molekularbiologischen Experimente perfekt. Sie sind verfügbar für DNA- und RNA-Isolierungen und wurden für eine optimale Performance bei minimalem Umwelteinfluss entwickelt: Kunststoffsparendes und ressourcenschonendes Design sowie separat verfügbare Puffer und Säulchen zeichnen die Kits ebenso aus, wie minutenschnelle, zuverlässige Protokolle für hochreine und intakte DNA bzw. RNA.

Wählen Sie Ihren Favoriten aus der Monarch Linie:

- Monarch Plasmid Miniprep Kit
- Monarch DNA Gel Extraction Kit
- Monarch PCR & DNA Cleanup Kit (5 µg)
- **NEU:** MONARCH TOTAL RNA MINIPREP KIT
Optimiert für verschiedenste Probenarten wie Zellen, Gewebe, Blut und mehr...

*Entscheiden Sie sich für Umwelt & Effizienz
und wechseln Sie jetzt zu Monarch!*

Möchten Sie das Monarch
Total RNA Miniprep Kit
selbst ausprobieren?



Besuchen Sie
NEBMonarch.de