

# LABOR JOURNAL



Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

6/2019

Quinärstruktur  
der Proteine

Gedränge im Cytoplasma

**RAUSWURF**

Journal mit viel zu viel  
Selbstzitierungen

**NEU ENTDECKT**

Aerober Eukaryot ohne  
Mitochondrien-Genom

**ZYTOMETER**

Rasant, präzise,  
intelligent

THE DIFFERENCE OF  
DEEP EXPLORATION TOOLS +  
FROM BD BIOSCIENCES



## THE DIFFERENCE OF **BREAKTHROUGH DISCOVERIES**



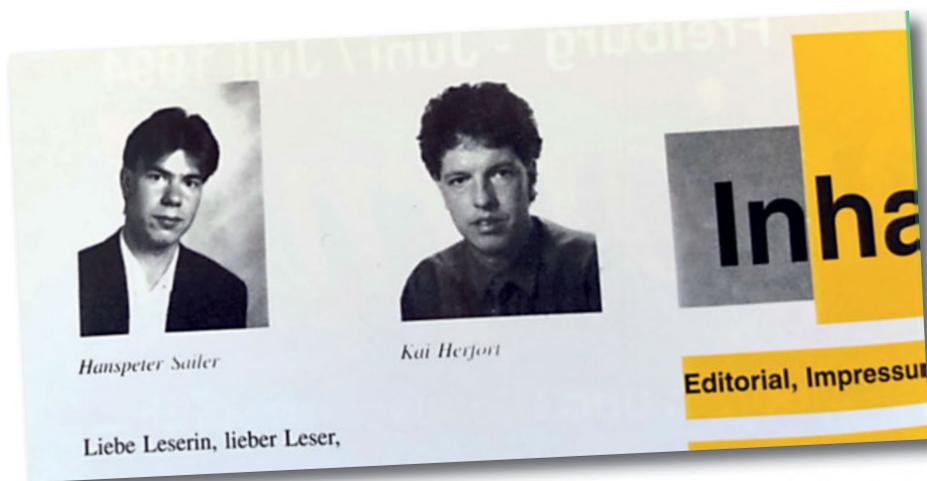
**ENABLING DEEPER SCIENTIFIC INSIGHTS WITH THE HIGH-PARAMETER BD FACSymphony™ SOLUTION.** With its enhanced sensitivity and customizable lasers and optics, the BD FACSymphony™ cell analyzer empowers scientists to analyze both rare cell types and broad subpopulations. Combined with new developments in dye technology and enhanced bioinformatics, this high-parameter solution allows researchers to reach greater biological insights into cellular structure and function. Discover the flow cytometry system that enables scientists to stay at the forefront of discovery. **Discover the new BD.**

Advance your research at [bd.com/ResearchSolutions](https://bd.com/ResearchSolutions)



Class I Laser Products. For Research Use Only. Not for use in diagnostic or therapeutic procedures.  
BD, San Jose, CA, 95131, U.S.  
BD and the BD Logo are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. © 2019 BD. All rights reserved.  
photo: AdobeStock\_230061391

”



So startete 1994  
unser erstes Editorial

”

... 1994, vor ziemlich genau 25 Jahren, kam das erste *Laborjournal* heraus. Auflage 3.000. Umfang zwanzig Seiten. Alles in schwarz-weiß. Nur der Umschlag war zweifarbig. Ein zartes Pflänzchen also – ein Versuchsballon. Die Idee dahinter: Wir bringen einen monatlichen Vortragskalender für die Biowissenschaften in Freiburg und Basel heraus. Wir vernetzen damit den geistigen Austausch der Wissenschaftler in den beiden Universitätsstädten, und nebenbei schreiben wir vielleicht noch den einen oder anderen kleinen Artikel. Mal sehen, ob das den Lesern gefällt.

Wir waren zwei Biologen mit abgebrochener Promotion, dafür mit großer Leidenschaft für Literatur und Deutsche Sprache: Hanspeter Sailer und ich. *Laborjournal* zu starten verabredeten wir im Herbst 1993. Die Arbeit daran begann im folgenden Januar. Unser erstes Büro war das Arbeitszimmer in Hanspeters Wohnung. Einen gebrauchten zweiten Schreibtisch haben wir einem Studenten für fünfzig Deutsche Mark abgekauft.

Ich erinnere mich noch an die grüne Lino-leumoberfläche dieses Tisches. Und dass er eigentlich zu niedrig für mich war. Ich stieß mir immer wieder die Knie daran. Immer die gleiche Stelle. Später hat unser Star-Autor Siegfried Bär diesen Tisch benutzt. Tatsächlich ein sehr bescheidener Mensch.

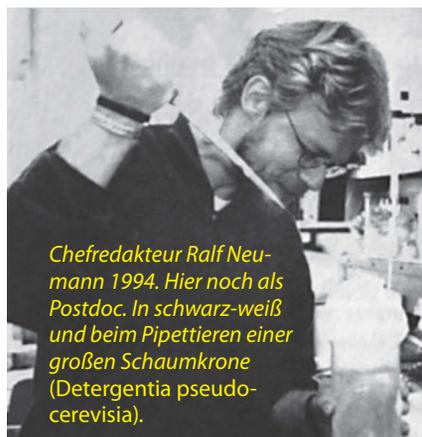
Ich erinnere mich an Hanspeters Frage: „Würdest Du auch einen Kredit aufnehmen, um unser Projekt zu finanzieren?“ „Nein,“ war meine Antwort. „Die Banken geben einem eh nur Geld, das man sowieso schon hat. Und ich habe nichts.“

Diese Antwort hatte – wie ich später bemerkte – ein Saatkorn des Zweifels bei ihm hinterlassen. Zweifel an der Menge meines Herzblutes für *Laborjournal*. Später, als es darüber mal zum Konflikt kam, habe ich die gleiche Frage dann lieber doch mit Ja beantwortet. Da war ich mir allerdings schon ziemlich sicher, dass ein Kredit wohl nicht mehr nötig sein würde.

Ich erinnere mich an tausend Deutsche Mark, die ich jeden Monat vom Arbeitsamt bekommen habe. Ein halbes Jahr lang. Damit ich ein Unternehmen gründen kann. Lief also.

Ich erinnere mich daran, meine Freundin gefragt zu haben, ob es okay wäre, wenn ich anschließend von ihrem Gehalt mitleben würde. Auch das klappte.

Ich erinnere mich an die Druckerei von Hanspeters Bruder Walter. Wir sind die 230 Kilometer dorthin gefahren, um beim Zusam-



*Chefredakteur Ralf Neumann 1994. Hier noch als Postdoc. In schwarz-weiß und beim Pipettieren einer großen Schaumkrone (Detergentia pseudocerevisia).*

menlegen und Heften der Zeitungen zu helfen – und dadurch Kosten zu sparen.

Ich erinnere mich an den Geruch von Druckerschwärze, die Böden voller Papierabfall vom Zuschneiden, riesige Kästen mit Bleisatz-Lettern – und direkt am Eingang ein gigantisches Aquarium mit mindestens einer Million kleiner Schnecken darin. Gezüchtet als Fischfutter, verkauft an Aquarianer. Von irgendwas muss man als Drucker ja leben.

Ich erinnere mich an das Hochdruck-Schnalzen bei der Durchstichheftung. Und daran, dass Walter Sailer der Druckmaschine immer dicke Stapel mit Papierbögen hinwuchtete, die diese dann mit ihren Saugnapfen in sich reinzog. Zackedack, zackedack, zackedack. Als die Auflage dann mal über 20.000 stieg, wuchtete Walter elf Tonnen Papier min-

destens dreimal pro Ausgabe per Hand herum. Unglaublich.

Ich erinnere mich an die Straßenlage meines Autos, als ich mit 2.500 frisch gedruckten Zeitschriften im Kofferraum von Stuttgart nach Freiburg fuhr. Zum Glück ging es meistens bergab.

Ich erinnere mich daran, wie wir ausschwärmten, um *Laborjournal* in die Labors zu tragen. Tausendmal mussten wir erklären, was das jetzt für eine Zeitschrift sei. Und dass die jetzt immer käme. Und sie sollten doch mal reingucken. Und wo in diesem Kellergeschoss war nochmal das nächste Labor? Weitergehen, weiterverteilen.

Ich erinnere mich an die erste Steuererklärung. 7.000 Miese waren es. 3.500 für jeden. So viel hatten wir im Laufe des Jahres mehr ausgegeben, als wir eingenommen hatten. Druck, Filmbelichtungen und Autoren. Computer und Bürokram. Damals kostete ein 21-Zoll-Bildschirm 2.000 DM. Unglaublich.

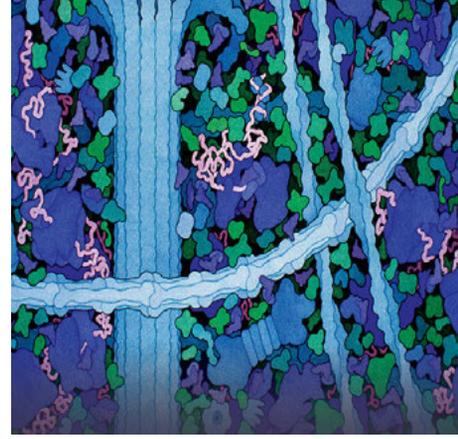
Ich erinnere mich an den Moment 1995, in dem wir beschlossen, uns monatlich 1.000 DM auszuzahlen, weil wir merkten, dass mehr Geld reinkam, als rausging. Aber gleichzeitig war es auch ein mulmiges Gefühl. Denn am Ende gewöhnte man sich vielleicht an das Geld – und wenn es dann doch wieder bergab ging, gäbe es Frust.

Ich erinnere mich an ein weiteres mulmiges Gefühl. Das hatte ich, als wir – etwas später – meinen Freund Ralf Neumann als Mitarbeiter immer mehr einbanden. Ein Naturtalent! Wir konnten einfach nicht anders. Er gab dann sogar seine Postdoc-Karriere auf, um sich mit uns ins Journalisten-Abenteuer zu stürzen. Für 1.000 DM im Monat.

Zum Glück haben wir damals nicht so viel an die Zukunft gedacht.

In der nächsten Ausgabe aber feiern wir uns so richtig. Mit vielen interessanten Autoren in unserem Geburtstags-Essayheft. Wäre schön, Sie dort wiederzutreffen.

*Ihr Kai Herfort*



**NACHRICHTEN**



- 6 Das besondere Foto: „Lady in Red“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: Inkubiert / Die Angst der Forscher vor dem Kommentieren / Dark Taxa bei den Zweiflüglern
- 10 Frisch gepreist: Ralf-Dahrendorf-Preis / Ernst-Jung-Preis für Medizin / NRW Innovationspreis 2019
- 11 Frisch gefördert: DFG-Sonderforschungsbereiche und -Graduiertenkollegs / Berlin Institute of Health Visiting Professors

**HINTERGRUND**



- 12 **Weniger ist mehr:** Journal muss sich wegen massiver Selbstzitation vom Impact-Faktor verabschieden
- 16 Sequenz-Wirrwarr bei Viren – ein Standard muss her!
- 20 Proteine im Gedränge: Quinäre Interaktionen im Zellinneren

**SERIEN**

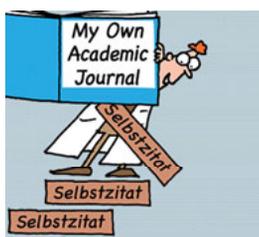


- 24 Wissenschaftsnarr (21): Schweine, wollt ihr ewig leben?
- 26 Erlebnisse einer TA (127): Lächle mit Hashtag!
- 62 Lab Cooking (12): Pizzabrot mit Karottensalat
- 64 Wo gibt's Geld? (9): Stiftung Deutsche Krebshilfe

**JOURNAL CLUB**



- 27 Schöne Biologie: Vielfältige Intuition
- 28 Journal Club kompakt
- 29 Stichwort des Monats: Mikroglia – Aufräumer im Kopf
- 30 **Dinoflagellat in Bremerhaven/Köln: Genomfreie Zellkraftwerke**
- 32 Organellen in Göttingen: Mikroreaktoren ohne Membranen
- 34 Entwicklung in Martinsried: Wie Muskel-Sehnen-Kontakte Kräfte vorhersagen



Das Journal Cellular Physiology & Biochemistry muss auf einen offiziellen Impact-Faktor verzichten – das hat die US-Firma Clarivate Analytics entschieden und strich die Zeitschrift aus dem Journal Citation Index. Der Hauptgrund: zu viele Eigenzitationen. Seite 12



Ein kleiner Dinoflagellat sorgt für Schlagzeilen. Denn der Parasit bekämpft nicht nur schädliche Algenblüten, sondern hat eine ganz besondere Eigenheit, mit der Biologen aus Bremerhaven und Köln nicht gerechnet haben: Die Mitochondrien des Dinoflagellaten sind komplett genomfrei. Seite 30

## „ Unser Titelthema: Quinärstruktur der Proteine

Im Zellinneren herrscht ein wildes Durcheinander und chronischer Platzmangel. Proteine sind allerlei Wechselwirkungen ausgesetzt und können sich keinesfalls frei bewegen oder (ent)falten, wie es in In-vitro-Versuchen der Fall ist. Höchste Zeit, den quinären Interaktionen mehr Aufmerksamkeit zu schenken, um das Wechselspiel in Zellen besser zu verstehen. Seite 20.

### STATISTIK



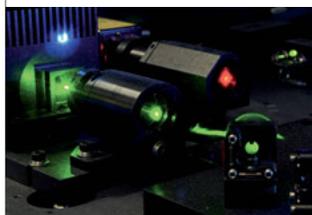
- 36 Publikationsanalyse:  
Herz-, Gefäß- und  
Kreislaufforschung

### WIRTSCHAFT



- 40 Sicher im Labor:  
Interview mit  
Schutzkleidung-Berater  
Guido Maik
- 43 Labvolution – Ein Fazit  
aus drei Tagen Messe
- 44 Firmenporträt: Branden-  
burg Antiinfektiva  
(Borstel)
- 50 Produktübersicht:  
Pipettier-Automaten
- 58 Neue Produkte

### METHODEN



- 46 **Methoden-Special:**  
Klassische und bild-  
gebende Zytometrie
- 59 Tipps und Tricks:  
Schneid-Schablone für  
Blotpapiere
- 60 Neulich an der Bench:  
Zebrafisch-Screening

### SONSTIGES



- 61 Impressum
- 67 Preisrätsel:  
Der Bewegungsfilm
- 82 Comic: Die „Lab-Files“  
von Chris Schlag

### SERVICE

- 68 Kongresse
- 72 Fortbildungen
- 74 Vorträge
- 79 Stellenmarkt



Klassische Durchflusszytometer sortieren einzelne Zellen mit aberwitziger Geschwindigkeit und hoher Präzision. Die Zukunft dürfte aber bildgebenden Zytometern gehören, welche die Zellen nicht nur sortieren, sondern anhand hochaufgelöster Bilder auch charakterisieren. Seite 46



@Lab\_Journal



www.facebook.de/  
laborjournal



@laborjournal

www.laborjournal.de

## Lady in Red...



..., eingefangen bei einer eleganten Tanzfigur? Das jedenfalls könnte die Assoziation sein. Was genau der Immunologe Başak Kayhan von der osttürkischen İnönü-Universität hierfür unter dem Mikroskop liegen hatte, war leider nicht herauszukriegen. Nur dass er mit der Aufnahme 2017 den zweiten Platz im „PathArt“-Wettbewerb des Turkish Journal of Pathology belegte. Aber vielleicht haben ja unsere Leserinnen und Leser einen Verdacht...?

## Forscher Ernst

von Rafael Florés



**Happy  
Birthday  
to me!**



**LAB R**  
URNA

## **25 Jahre Laborjournal Feiern Sie mit uns im Jubiläumsheft**

**Im nächsten Heft begehen wir unseren Geburtstag.  
Gemeinsam mit vielen Gastautoren,  
vielen Erinnerungen,  
ein bisschen Wehmut  
und null Bedauern**

**Erscheinungstag 16.7.2019  
Anzeigenschluss 24.6.2019**

## Inkubiert

Welche Ihrer Paper würden Sie als „groß“ bezeichnen? Oder anders gefragt: Auf welches Paper sind Sie am meisten stolz?

Sind es nur die „offensichtlichen“? Also diejenigen, die Sie in vermeintlich großen Journals mit hohem Impact-Faktor platzieren konnten – Nature, Science, Cell und Konsorten?

Oder wecken nicht vielleicht doch andere „Werke“ besonders tiefe Genugtuung in Ihnen – selbst wenn diese damals nur in Blättern aus der zweiten oder dritten Reihe erschienen? Etwa dieses eine Paper, weil Sie gerade dafür besonders große Klippen umschiffen mussten – und hierbei eigentlich erst lernten, wie Forschung und Wissenschaft tatsächlich funktionieren? Oder womöglich auch dieses andere, das zwar zugegebenermaßen ziemlich unausgegoren daherkam, aber nichtsdestotrotz die allerersten Hinweise enthielt, in welche Richtung Sie Ihr Forschertreiben nachfolgend lenken sollten? Und was ist mit diesem unscheinbaren, kleinen Artikel, in dem Sie eine verblüffend elegante Lösung für ein bestimmtes Problem beschrieben, auch wenn das Resultat selbst nicht gerade „earthshaking“ war? Und dann – klar! – ist da ja noch diese frühe Communication, die aber dennoch den Start von mehreren fruchtbaren und nachhaltigen Kooperationen markierte...

Es gibt folglich vielerlei Gründe, weshalb Sie auf Ihrer persönlichen Werteskala bestimmte Paper aus eigener Feder als „groß“ und wichtig empfinden – und andere eher weniger. Interessanterweise haben die Impact-Faktoren der Zeitschriften, in denen sie erschienen sind, oft nicht wirklich damit zu tun.

Dumm daher, dass Gutachter und Kommissionen dies weiterhin anders praktizieren – und Publikationsleistungen unbeirrbar auf die nach Impact-Faktor kalkulierten Zahlen reduzieren. Oder ist es etwa anders zu werten, wenn jemand gerade auf Twitter berichtet, dass er schon bei mehreren Gelegenheiten den gleichen Förderantrag eingereicht hat, jeweils **bevor** und **nachdem** er einen „Impact-starken“ Artikel zum Thema draußen hatte – und dass dadurch das Urteil jedes Mal von einem „Nein“ zu einem „Ja“ mutierte?

Dabei, so verriet er weiter, rechnete er diese im persönlichen Vergleich gar nicht mal zu seinen „großen“ Papern.

Ralf Neumann

## Fokussiert

### Offener Post-Publication-Peer-Review

## Die Angst der Forscher vor dem Kommentieren



Zeichnung: Rafael Florés

... Dieses Schicksal unseres Forschers Ernst teilt bislang offenbar die große Mehrheit der Kollegen, die in einer *Open-Access*-Zeitschrift mit *Post-Publication-Peer-Review* (PPPR) veröffentlichten. Zumindest ist dies das Ergebnis einer Studie, die englische Informationswissenschaftler Anfang des Jahres unter dem Titel „No comment? A study of commenting on PLOS articles“ im *Journal of Information Science* (doi: 10.1177/0165551518819965) publizierten.

Für die Studie durchforsteten die Autoren sämtliche Artikel, die zwischen 2003 und 2016 in allen *PLOS*-Journals erschienen waren, und analysierten die Kommentare, die in gewünschter *PPPR*-Manier dazu abgegeben wurden. Die Ergebnisse waren – kurz gesagt – enttäuschend:

» Alle untersuchten 15.362 Artikel zusammen zogen insgesamt 30.034 Kommentare nach sich, die sich allerdings auf nur 7,4 Prozent der Artikel verteilten. Das heißt im Umkehrschluss, dass 92,6 Prozent der Artikel überhaupt nicht kommentiert wurden und somit – abgesehen von einer groben Soliditätsprüfung vor der Veröffentlichung – prinzipiell unbegutachtet blieben.

» Von diesen „kommentierten“ Artikeln erhielten zwei Drittel lediglich einen Kommentar.

» Ein Drittel der Kommentare hatte ausschließlich prozeduralen Inhalt – so wurden etwa Druckfehler, kleinere Irrtümer oder die Autorenreihenfolge korrigiert sowie auf weiterführende Links oder nachfolgende Medienberichterstattung hingewiesen.

» Zwei Drittel beschäftigten sich tatsächlich „akademisch“ mit dem jeweiligen Artikel, wobei ein guter Teil davon lediglich aus Fragen an die Autoren oder Hinweisen auf zusätzliches „Material“ bestand. Nur gut die Hälfte dieser

Kommentare diskutierten tatsächlich den Inhalt des jeweiligen Papers in Form von Lob oder Kritik.

» Von diesen „akademischen“ Kommentaren wiederum beschränkten sich zwei Drittel auf die rein technische Solidität des Papers. Nur ein Drittel widmete sich mindestens einem der Aspekte „Neuheit“, „Relevanz für das betreffende Journal“

und „Bedeutung der Ergebnisse“ – also genau denjenigen Aspekten, die ein gesunder *Peer Review* eigentlich abschließend beurteilen soll.

Nach alledem scheint es also gewaltig mit der Praxis des *PPPR* zu hapern – und das ironischerweise gerade dort, wo er schon lange möglich ist.

Die Autoren schreiben denn auch selbst im Blog *Scholarly Kitchen* über ihre Studie: „Teilweise bestätigt unsere Forschung, was viele Verlage bereits wissen: Wissenschaftler kommentieren Paper nur selten.“

Und als Hauptursache dafür machen sie schließlich das allzu feste Kleben an langjährigen akademischen Traditionen aus. So schreiben sie am Ende weiter:

„Unsere Forschung zeigt, dass [...] akademische Kommentare meist Fragen der technischen Solidität ansprechen – ironischerweise gerade der Aspekt, der [bei *PLOS*] bereits in der Vorab-Beurteilung geprüft wird. Damit *PPPR*-Modelle aber funktionieren wie ursprünglich konzipiert, müssen die Verlage nicht einfach nur mehr Wissenschaftler davon überzeugen, dass sie häufiger kommentieren – was sowieso schon eine große Herausforderung darstellt –, sondern zugleich auch, dass diese auf eine andere Art kommentieren. Leider stößt sich vieles davon an den langjährigen akademischen Kulturen, die notorisch schwer zu verändern sind. Dennoch müssen gerade die Bereitschaft zum Kommentieren sowie die grundsätzliche Teilnahme am *Peer Review* viel stärker als Beiträge zum Dialog innerhalb der Forschergemeinde anerkannt und belohnt werden.“

Hört sich an, als hätte praktischer *PPPR* immer noch einen weiten Weg vor sich.

RN

## Biodiversität der Zweiflügler

### Viele „dunkle Arten“

In zehnjähriger Fleißarbeit haben Forscher der Zoologischen Staatssammlung München (SNSB-ZSM) und des Museums Alexander Koenig in Bonn (ZFMK) zusammen mit kanadischen Kollegen insgesamt 45.000 in Deutschland eingesamelte Zweiflügler (Diptera) analysiert. Am Ende dieser großen „Fliegen-und-Mücken-Schau“ steht nun durchaus eine Überraschung: Mittels DNA-*Barcoding* ermittelten die Experten aus ihren Proben etwa 5.200 verschiedene genetische Linien, doch nur rund 2.500 davon konnten sie als bereits bekannte Arten identifizieren.

Im Umkehrschluss heißt das, dass die Fliegenforscher gut der Hälfte der erhaltenen Kennsequenzen keinen wissenschaftlichen Art-namen zuordnen konnten. Die Spezialisten sprechen in solchen Fällen von „*Dark Taxa*“ – Arten, die entweder noch keinen Namen haben oder deren Identifikation extrem schwierig ist.

Grundsätzlich stellen die Diptera die artenreichste Ordnung der Insekten in Deutschland. Die meisten Vertreter sind allerdings sehr klein und selbst für Experten nur sehr schwer zu bestimmen. „Uns fehlen weltweit die Fachleute für diese Insektengruppe,“ macht Erstautor Jérôme Morinière von der SNSB-ZSM auf ein weiteres Dilemma aufmerksam. „Wir hoffen nun, genug Diptera-Experten zu finden, die diese vielen unbekannt Arten bestimmen oder neu beschreiben können.“

Bis die noch unerforschten *Dark Taxa* einen wissenschaftlichen Namen erhalten, vergeben die Forscher vorläufige Zwischenbezeichnungen, die auf der genetischen Abgrenzung der Arten basieren. Und für die weitere Untersuchung dieser artenreichen Gruppe ist mit der Sammlung dieser „genetischen Arten ohne Namen“ in einer Referenz-Bibliothek schon mal ein effektiver Anfang gemacht.



Die Schmuckfliege *Cephalia rufipes* gehört zu den bereits bekannten Arten, die im Rahmen des „German-Barcode-of-Life“-Projekts genetisch erfasst wurde.

Foto:  
ZFMK, Bonn – GBOL – German Barcode of Life

invitrogen

2019

Let's get to the science

Attune NxT Flow Cytometer

Flow cytometry instrument

#### Evolutionary technology. Revolutionary potential.

Designed to help you realize the full potential of flow cytometry, the Invitrogen™ Attune™ NxT Flow Cytometer is modern technology for today's science—and tomorrow's discoveries. Welcome to a new era in flow cytometry.

Find out more at [thermofisher.com/attune](http://thermofisher.com/attune)

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures. © 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. COL23095 0119

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

## Preise kompakt

» Manchmal ist das für einen Patienten dringend notwendige Medikament längst erfunden, es braucht nur jemanden, der dies erkennt. Ein solcher Jemand ist **Robert Zeiser** vom Uniklinikum Freiburg. Zeiser hatte beispielsweise erkannt, dass ein Krebsmedikament die Graft-versus-Host-Reaktion lindert. Dies ist eine Abwehrreaktion, die bei jedem zweiten Leukämiepatienten bei einer Stammzelltransplantation auftritt und Haut, Darm und Leber lebensbedrohlich angreift. Für diese und weitere Erkenntnisse erhält Zeiser den Paul-Martini-Preis, der mit 25.000 Euro dotiert ist.

» Dieses Jahr wurde das erste Mal der Labvolution Award verliehen. Platz eins ging an die Arbeitsgruppe Bioprozesse und Bioanalytik des Forschungszentrums Jülich, die mit einer automatisierten und miniaturisierten Kultivierungsplattform überzeugte. Mit dem Jülicher System sind pro Woche 48 Kultivierungen möglich, anstelle der bei klassischen Laborbioreaktoranlagen zwei bis vier. Den zweiten Platz belegte das Schweizer Interlabor Belp mit der Software PicWatch, die automatisch Pixelcodes in Bildern erkennt und diese eindeutig Experimenten zuordnen kann. Auf Platz drei landete der APRONA-Verbund mit seinem zweiarmligen Robotersystem für die automatisierte Nanopartikel-Produktion. Neben einer Urkunde erhalten alle Preisträger auf die Laborwelt abgestimmte Beratungen und Weiterbildungen der Firma Geniu im Wert von 10.000, 2.500 oder 1.000 Euro.

» Welche Rolle Immunzellen bei einer Atherosklerose spielen, das versucht **Holger Winkels** seit seiner Diplomarbeit herauszufinden. Damals an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule in Aachen forsch Winkels heute am La Jolla Institut für Allergie und Immunologie in San Diego (USA). So konnte er einen detaillierten Immunzellatlas bei atherosklerotischen Mäusen erstellen und ableiten, dass sich Verteilung und Charakteristika der Leukozyten in kranken und gesunden Maus-Aorten unterscheiden. Sein Interesse an Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat Winkels den Oskar-Lapp-Forschungspreis der gleichnamigen Stiftung inklusive 12.000 Euro eingebracht. *Juliet Merz*

# Frisch gepreist

## Ralf-Dahrendorf-Preis

### Spielerisch erklärt

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung vergibt dieses Jahr das erste Mal den Ralf-Dahrendorf-Preis für den Europäischen Forschungsraum. Ziel ist es, Forschungsprojekte einem breiten Publikum vorzustellen. Sechs ausgewählte Projekte erhalten für die Umsetzung bis zu 50.000 Euro.

Dem Forschungsverbund HemoSpec etwa ist es gelungen, mittels einer Kombination aus biophotonischen Technologien die Blutanalyse bei Verdacht auf Sepsis zu verbessern. Das Team besteht neben Koordinator **Jürgen Popp** vom Leibniz-Institut für Photonische Technologie Jena aus Forschern der Universitätskliniken Jena und Athen sowie anderen europäischen Partnern. Mit dem Dahrendorf-Preis wird der Verbund einen temporären Science-Pop-up-Shop in einem Jenaer Einkaufszentrum einrichten, um ein Bewusstsein für Infektionskrankheiten zu schaffen.

Für ein weiteres Projekt wachsen am Leibniz-Institut für Gewässerökologie und Binnenfischerei in Berlin unter Leitung von **Werner Kloas**, **Fabian Schäfer** und **Hendrik Monsees** Fische und Tomaten unter einem Dach – und zwar in einem perfekt abgestimmten Kreislauf: Die von den gefütterten Fischen stammenden Stoffwechselprodukte gelangen in einen Biofilter und werden dort von Mikroorganismen in Dünger umgewandelt, der bei den Tomatenpflanzen landet. Inklusiv aus der Fischzucht stammendes CO<sub>2</sub>. Das Verdunstungswasser der Pflanzen wird in Kondensationsfallen gefangen und den Fischen zugeführt. Das Team des INAPRO (*Innovative Aquaponics for Professional Application*)-Projektes plant ein *Virtual-Reality*-Spiel, das unter anderem auf der Internationalen Grünen Woche aufgebaut ist und bei dem Interessierte virtuell etwa Fische füttern können. Auch Unterrichtsmaterial zu den „Tomatenfischen“ ist in der Mache.

## Ernst-Jung-Preis für Medizin

### Schmerzen und Ubiquitin-Transfer

Den Ernst-Jung-Preis für Medizin müssen sich dieses Jahr zwei Forscher teilen: **Gary Lewin** vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin und **Brenda Schulman** vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried erhalten neben der Auszeichnung je 150.000 Euro.

Lewin erhält den Preis für seine molekulare und physiologische Grundlagenforschung zu Tastsinn und Schmerzempfindung, für die er unter anderem den Nacktmull als Modellorganismus auserkoren hat.

Die Auszeichnung für Schulman würdigt ihre Arbeit, in der sie versucht, die durch Ubiquitin sowie Ubiquitin-ähnliche Proteine vermittelte Signalübertragung in der Zelle zu entschlüsseln.



Ubiquitin-Forscherin  
Brenda Schulman

Foto: DFG

## NRW Innovationspreis 2019

### Meilensteine bei Muskelschwund-Therapie

**Brunhilde Wirth** vom Institut für Humangenetik der Universität zu Köln erhält den mit 100.000 Euro dotierten Innovationspreis 2019 des Landes Nordrhein-Westfalen in der Kategorie Innovation.

Grund für die Auszeichnung sind Wirths Arbeiten zur Behandlung von spinaler Muskelatrophie (SMA). Bei dieser neuromuskulären Störung gehen Motoneuronen und Muskeln verloren, je nach Form unterschiedlich stark und schnell. SMA ist die häufigste genetische Ursache für den frühen Kindstod. Maßgeblich an der Ausbildung der Krankheit beteiligt ist

der homozygote Verlust des *Survival Motor Neuron 1* (SMN1)-Gens. Widersprüchlich erschien Wirth deshalb die Entdeckung, dass Personen trotz fehlendem SMN1-Gens asymptomatisch sein können (*Am. J. Hum. Genet.* 100: 297-315). Die Biochemikerin konnte das Rätsel lösen: Diese Menschen werden durch genetische Modifikatoren geschützt. Einer ist der neuronale Kalziumsensor Neurocalcin delta (NCALD). Der NCALD-Knock-down verbessert die Endozytose, die in SMA-Patienten gestört ist. NCALD wurde zur Entwicklung von SMA-Therapien bereits patentiert.

Juliet Merz

# Frisch gefördert

DFG I

## Tumorthherapie und Antibiotikaresistenz

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtet 14 neue Sonderforschungsbereiche ein, die zunächst für vier Jahre mit insgesamt 164 Millionen Euro gefördert werden. Darin enthalten ist eine 22-prozentige Programmpauschale für indirekte Kosten aus den Projekten. Die Hälfte der Projekte beschäftigt sich mit biologisch-medizinischen Fragestellungen:

» „Die Darm-Leber-Achse – Funktionelle Zusammenhänge und therapeutische Strategien“ – Sprecher: **Oliver Pabst**,

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule  
» „Aortenerkrankungen“ – Sprecher: **Georg Nickenig**, Universität Bonn; ebenfalls antragstellend: Universität Düsseldorf und Universität Köln

» „Dynamische Organisation zellulärer Proteinmaschinerien: Von der Biogenese



Stefan Engelhardt ist nichtkodierenden RNAs bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf der Spur. Foto: TU München

und modularen Assemblierung zur Funktion“ – Sprecher: **Chris Meisinger**, Universität Freiburg

» „Überwindung der Therapieresistenz von Glioblastomen“ – Sprecher: **Wolfgang Wick**, Universität Heidelberg

» „Mechanismen der Medikamenten-Empfindlichkeit und Resistenz beim kleinzelligen Bronchialkarzinom“ – Sprecher: **Roman Thomas**, Universität Köln

» „Nichtkodierende RNA im kardiovaskulären System“ – Sprecher: **Stefan Engelhardt**,

Technische Universität München; ebenfalls antragstellend: Universität Frankfurt/Main

» „Zelluläre Mechanismen der Antibiotikawirkung und -produktion“ – Sprecherin: **Heike Brötz-Oesterhelt**, Universität Tübingen; ebenfalls antragstellend: Universität Bonn

Stiftung Charité

## Sechs auf einen Streich

Berlin bekommt Besuch: Insgesamt sechs internationale Wissenschaftler kommen als *Berlin Institute of Health Visiting Professors* an die Charité – Universitätsmedizin Berlin oder das Max-Delbrück-Centrum (MDC). Dort werden sie gemeinsam mit Berliner Wissenschaftlern unterschiedliche Forschungsprojekte bearbeiten. Finanziert wird das Ganze von der Privaten Exzellenzinitiative Johanna Quandt der Stiftung Charité mit 40 Millionen Euro. Zwei Beispiele gefällig?

**Giulio Cossu**, Professor für Regenerative Therapien an der *University of Manchester* (Großbritannien), möchte mit **Simone Spuler** an der Charité und am MDC neuartige Therapeutika aus Muskelstammzellen entwickeln.

**Richard Koche** vom *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* in New York (USA) will gemeinsam mit **Angelika Eggert** und **Anton Henssen** aus der Charité-Abteilung für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Rolle von frei zirkulierender DNA bei Krebserkrankungen im Kindesalter auf den Grund gehen.

DFG II

## Evolution und Chemo

Noch dieses Jahr richtet die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) 13 neue Graduiertenkollegs ein, die zunächst in den kommenden viereinhalb Jahren insgesamt rund 65 Millionen Euro Förderung erhalten. Mit dabei ist auch hier eine 22-prozentige Programmpauschale für indirekte Kosten. Vier Einrichtungen sind in der Medizin und den Lebenswissenschaften angesiedelt und beschäftigen sich mit den folgenden Themen:

» „Neue antivirale Strategien: von der Chemotherapie bis zur Immunintervention“ – Sprecher: **Klaus Überla**, Universität Erlangen-Nürnberg

» „Translationale Evolutionsforschung“ – Sprecher: **Hinrich Schulenburg**, Universität zu Kiel

» „GenEvo – Die Rolle von Genregulation für die Evolution: von molekularen zu erweiterten Phänotypen“ – Sprecherin: **Susanne Foitzik**, Universität Mainz

» „Chemische Biologie von Ionenkanälen (Chembion)“ – Sprecher: **Bernhard Wünsch**, Universität Münster

Juliet Merz

## Förderung kompakt

» „DINA – Diversität von Insekten in Naturschutzgebieten“ heißt ein neues Projekt, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit 4,2 Millionen Euro gefördert wird. Die wissenschaftliche Leitung übernimmt der Naturschutzbund Deutschland (NABU). Er wird mit Wissenschaftlern aus sieben verschiedenen Forschungseinrichtungen, Bürgerwissenschaftlern des Entomologischen Vereins Krefeld sowie Akteuren aus Landwirtschaft und Behörden untersuchen, welche Faktoren zum Insektensterben beitragen. Ob der Trend umkehrbar ist, analysieren die Beteiligten über vier Jahre in 21 Schutzgebieten – besonders im Fokus stehen Landschaftsstrukturen und Pestizideinsatz.

» Um das Zusammenspiel von Neuronen und Gliazellen besser zu verstehen, hat sich ein neuer bayerischer Forschungsverbund mit dem Namen ForInter gegründet. Die Abkürzung steht für „Forschungsverbund Interaktion von humanen Gehirnzellen“. Im Mittelpunkt des Projektes, für das sich Wissenschaftler der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universität Regensburg, Ludwig-Maximilians-Universität sowie Technischen Universität München und Universität Passau zusammengekommen haben, steht ein dreidimensionales Gewebemodell in der Petrischale. Sprecherin ist **Beate Winner** vom Universitätsklinikum Erlangen; gefördert wird das Ganze vom Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst für vier Jahre mit vier Millionen Euro.

» Wenn ein Insekt in eine Venusfliegenfalle (*Dionaea muscipula*) gelangt und dabei in einem gewissen zeitlichen Abstand mindestens zweimal spezielle Sinneshaare berührt, schnappt die Falle zu und verdaut die Beute. Aber wie genau zählt und rechnet die Pflanze eigentlich auf molekularer Ebene? Das möchten **Rainer Hedrich** und Kollegen von der Julius-Maximilians-Universität Würzburg herausfinden. Was das Team bereits weiß: Die Venusfliegenfalle zählt und speichert stets die durch die Berührung entstandenen Aktionspotentiale, wodurch sie die Größe der Beute abschätzen kann. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt Hedrich mit 1,5 Millionen Euro.

Juliet Merz

# Gefährliches Selbstzitieren!

Die Zeitschrift *Cellular Physiology & Biochemistry* wird ein Jahr lang nicht mehr vom Journal Citations Report berücksichtigt – und bleibt daher vorerst ohne offiziellen Impact-Faktor. Hauptgrund ist die hohe Rate an Eigenzitationen.

Lange gab Thomson Reuters die Datenbank *Web of Science* heraus – und war damit die Herrin über die Zitierzahlen akademischer Veröffentlichungen. 2016 zog sich Thomson Reuters zurück, und die US-Firma Clarivate Analytics übernahm das Erbsenzählen der Zitationen in wissenschaftlichen Zeitschriften. Seitdem versorgt sie die Wissenschaftler neben dem *Web of Science* mit einer weiteren wichtigen Information: den offiziellen *Journal-Impact-Faktoren*. Knapp 12.000 Zeitschriften samt deren Faktoren listete Clarivate 2018 in ihrem *Journal Citation Index*. Doch immer wieder wird ein Journal daraus auch mal „delisted“ – meist wegen vermeintlich unlauterer Machenschaften.

Dieses Schicksal erlitt kürzlich die Zeitschrift *Cellular Physiology & Biochemistry* (CPB). Im Januar verkündete Clarivate, der Zeitschrift keinen *Impact-Faktor* mehr zu verleihen. Der

Grund für diese „*Suppression*“: eine zu hohe Rate von Selbstzitationen.

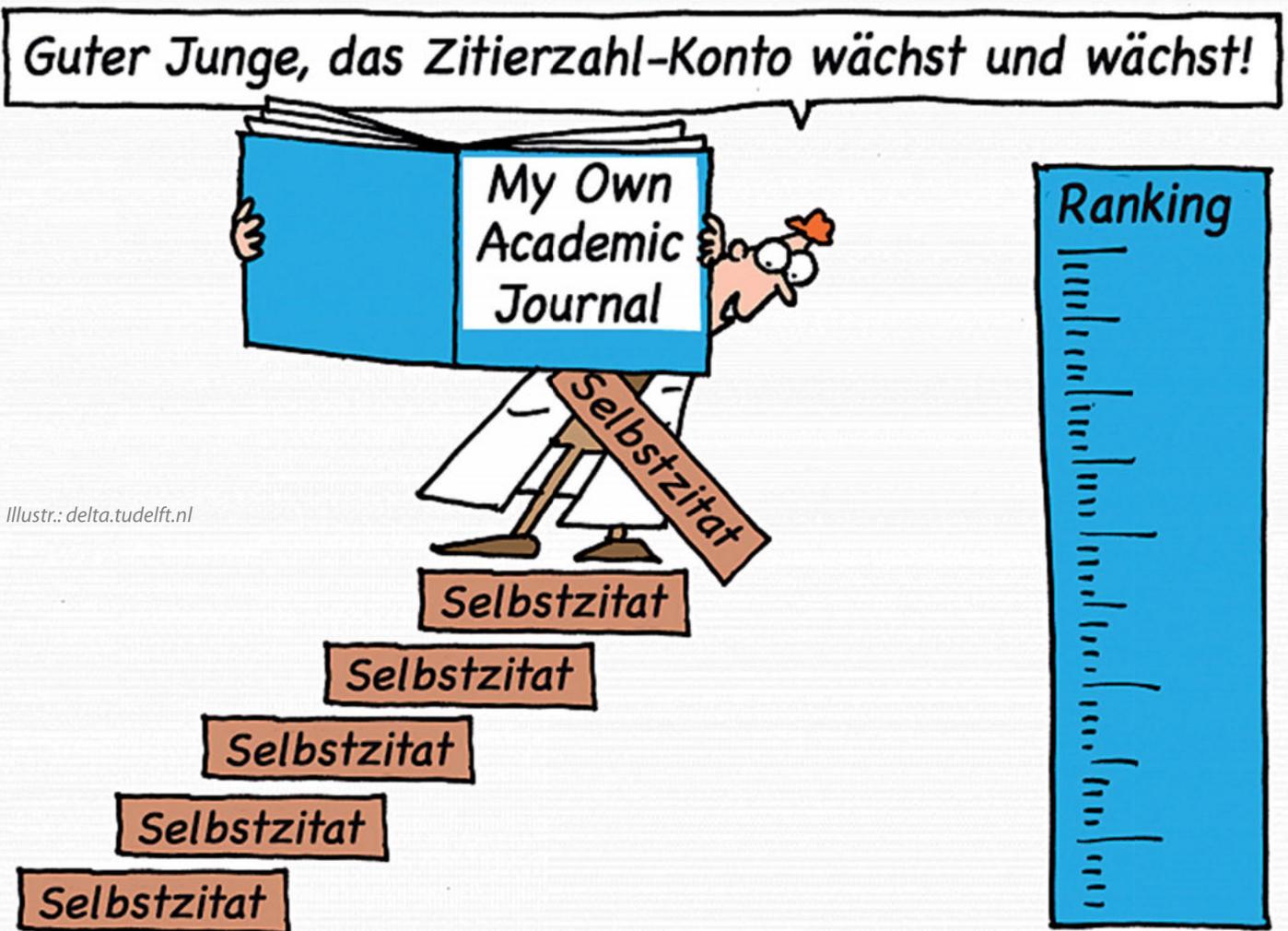
Zu diesem Zeitpunkt wurde CPB von dem in Basel ansässigen Verlag Karger herausgegeben. Und dieser nahm Clarivates Entscheidung umgehend zum Anlass, die Zeitschrift einzustellen und aus dem Verlagsprogramm zu streichen. Offenbar waren die Basler schon länger nicht mehr zufrieden mit der CPB-Redaktion und ihrer Art, das Journal zu leiten. „Es bestanden zuletzt unterschiedliche Auffassungen von redaktionellen Entscheidungen. Deswegen haben wir uns gemeinsam entschieden, getrennte Wege zu gehen“, so Cora Wirtz-Spycher, Sprecherin von Karger. Weitere Details will sie nicht nennen.

Bevor das Heft jedoch vom Markt verschwand, konnte der Gründer und langjährige Chefredakteur der Zeitschrift, Florian Lang,

CPB übernehmen. Der emeritierte, 73-jährige Professor für Physiologie der Universität Tübingen fungierte kurz als Interims-Manager, jetzt erscheint die Zeitschrift im Selbstverlag bei Cell Physiol Biochem Press GmbH & Co KG. Neuer *Chief Editor* ist Langs ehemaliger Schüler Erich Gulbins von der Universität Duisburg-Essen.

## Plötzlich hob die Rate ab

Doch was hat es mit den von Clarivate angeprangerten Selbstzitationen auf sich? Gemeint ist hier die Zahl, wie oft CPB-Artikel andere Arbeiten zitieren, die ebenfalls in CPB erschienen sind (im Gegensatz zu Zitationen eigener Arbeiten eines Autors). Clarivate schreibt dazu unter der Überschrift „*Title Suppressions*“, übermäßige Selbstzitationen seien eine „Möglichkeit, die Zitationsmetrik zu manipulieren“



– und damit den *Impact*-Faktor auf unläutere Weise anzuheben.

Dazu ein paar Zahlen: Im Jahr 2014 wies CPB eine Selbstzitierungs-Rate von zehn Prozent auf. Das ist durchaus üblich, Zeitschriften ähnlicher Ausrichtung kommen auf vergleichbare Raten: Das *Journal of Physiology* lag 2017 bei acht Prozent, das *Journal of Cellular Physiology* bei drei Prozent, das *Journal of General Physiology* bei fünf Prozent. In der Folgezeit hob die Rate bei CPB aber regelrecht ab: 2015 und 2016 lag sie jeweils bei 40 Prozent, 2017 bei 34 Prozent. Florian Lang erklärt dazu, dass zum einen manche Gutachter mehr aktuelle Zitate aus CPB gewünscht hätten – und zweitens, dass ein deutlicher Anteil der Eigenzitationen aus seiner eigenen Arbeitsgruppe kommen. Dazu später mehr.

Clarivate hat den CPB-Rauswurf aus dem *Journal Citation Index* zunächst auf ein Jahr begrenzt. Diese Art Strafmaßnahme führte bereits in anderen Fällen oftmals zur Senkung der Eigenzitationen. Von 16 im Jahr 2016 ausgemusterten Zeitschriften, deren Literaturlisten zu sechzig bis neunzig Prozent aus Arbeiten bestanden, die im gleichen Heft erschienen

waren, hatten zwei Jahre später fast alle die Eigenzitation deutlich reduziert – die Hälfte der Zeitschriften auf unter zwanzig Prozent. Es sollte also auch im Fall von CPB damit zu rechnen sein, dass dessen neue Herausgeber, Redakteure und Gutachter sich die Literaturlisten sehr genau anschauen – in dem Bemühen, möglichst wenig Referenzen aus der Hauszeitschrift zulassen zu müssen.

### Editorial Board gut dabei

Eigenzitationen waren allerdings nicht der einzige Grund, weswegen Clarivate CPB aus dem *Journal Citation Index* strich. Wie Florian Lang in einer E-Mail an *Laborjournal* erklärte, sei darüber hinaus die starke Zunahme an Publikationen auf über achthundert pro Jahr bemängelt worden; außerdem die hohe Zahl an Publikationen aus China sowie die übermäßige Häufung an Arbeiten aus Gruppe und Umfeld des Herausgebers. Schauen wir uns die Vorwürfe der Reihe nach an.

Dass ein Journal viele Arbeiten veröffentlicht, kann man ihm schlecht vorwerfen – vorausgesetzt, die Gutachter achten vorschrifts-

mäßig auf wissenschaftliche Qualität. Dass CPB immer voluminöser wurde, könnte daran liegen, dass es ein reines *Open-Access*-Journal ist. Als solches muss es die Seitenzahlen nicht begrenzen, denn die Herstellungskosten werden über die Autoren gedeckt und nicht von Abonnenten oder Werbekunden bezahlt.

Und weiterhin: Warum sollen die Redakteure die Nationalität der Autoren berücksichtigen, wenn die wissenschaftliche Expertise stimmt? Jürgen Hescheler, Stammzellexperte an der Universität Köln und Mitglied des CPB-*Editorial-Boards*, bestätigt, dass chinesische Forscher viel in CPB veröffentlichen. „Die stehen unter sehr hohem Druck, in Journals mit hohem *Impact*-Faktor zu publizieren“, sagt er. Derjenige von CPB liegt aktuell bei 5,5.

Ob allerdings aus China oder von einem Mitglied des *Editorial Boards*, ob von einem berühmten oder einem weniger bekannten Forscher: Die Entscheidung darüber, ob eine wissenschaftliche Arbeit veröffentlicht wird, fällen letztlich die Gutachter. Sie müssen herausfinden, ob die Ergebnisse neu, valide, plausibel, interessant und relevant für die entsprechende Publikation sind.

## BRAND® HandyStep® touch

- ✓ **Einfach**  
Touch-Bedienung  
wie beim Smartphone
- ✓ **Unkompliziert**  
automatischer Spitzenabwurf
- ✓ **Effizient**  
offen für Tips anderer  
Hersteller
- ✓ **Flexibel**  
Multi-Dispensieren, Auto-  
Dispensieren, Pipettieren,  
beim HandyStep® touch S  
zusätzlich Sequentielles  
Dispensieren, Multi-Aspi-  
rieren und Titrieren



Fordern Sie weitere Infos an:  
[shop.brand.de/touch](http://shop.brand.de/touch)

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

# Bitte berühren!



BRAND. For lab. For life.

Damit kommen wir zum letzten Kritikpunkt, den Clarivate vorbringt: die hohe Zahl an Arbeiten von Mitgliedern des *Editorial Boards*. Die Kritik von Karger über „unterschiedliche Auffassungen von redaktionellen Entscheidungen“ dürfte in die gleiche Richtung gehen, auch wenn Karger das nicht näher erläutern mochte. Tatsächlich publizierten sowohl *Chief Editor* Florian Lang wie auch Mitglieder des *Editorial Boards* kräftig in CPB.

Lang selbst hat eine imposante Publikationsliste, die Clarivate mit über 1.400 Arbeiten zählt. Davon erschienen mehr als 300 in CPB – und in deren Literaturlisten findet man jeweils wiederum viele eigene, in CPB publizierte Arbeiten zitiert. Nehmen wir beispielsweise „*Triggering of Eryptosis, the Suicidal Erythrocyte Death by Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitor Temsirolimus*“ (CPB 42: 1575): In dessen Referenzliste mit 161 Literaturstellen findet man über sechzig Artikel aus CPB. In den Referenzen von „*Anidulafungin-Induced Suicidal Erythrocyte Death*“ (CPB 38: 2272) stammen 30 von 92 Referenzen aus CPB. „*Triggering of Suicidal Erythrocyte Death by Exemestane*“

(CPB 42: 1) enthält 56 CPB-Referenzen von insgesamt 109.

Ist Ihnen aufgefallen, dass diese drei Arbeiten jeweils die Wirkung eines einzelnen Wirkstoffs auf den gleichen Effekt beschreiben? Und davon gibt es noch einige mehr. Wenn man auf solche Weise immer wieder einen neuen Artikel generiert, lässt sich die eigene Publikationsliste natürlich ziemlich geschmeidig verlängern.

### Auch als Autor viele Selbstzitate

Dazu kommt, dass Lang auch jenseits seiner CPB-Artikel viele eigene Arbeiten zitiert hat. Entsprechend hoch ist seine Selbstzitations-Rate generell. Clarivates *Web of Science* findet beispielsweise mit den Stichworten „Lang F“ und „Tübingen“ insgesamt 1.458 Artikel, die alle zusammen 46.730-mal zitiert wurden. 17.927 davon sind Selbstzitationen; fast vierzig Prozent kommen also von eigenen nachfolgenden Arbeiten der Gruppe von Florian Lang. Zum Vergleich: Der Zürcher Herzphysiologe Thomas Lüscher kommt auf 4,7 Prozent Selbstzitate, der Kliniker Michael Manns von der Medizinischen Hochschule Hannover auf 5,7 Prozent und CPB-Coeditor Jürgen Hescheler auf 8,3 Selbstzitate. Erich Gulbins, CPBs neuer *Editor-in-Chief*, liegt übrigens bei einer Selbstzitations-Rate von 12,1 Prozent.

Lang selbst erklärt seine weit über dem Durchschnitt liegende Rate damit, dass er und seine Mitarbeiter über viele Jahre nahezu allein an dem Thema Eryptose (Apoptose roter Blutkörperchen) forschten. „Gerade das ist ja auch ein Grund der hohen Eigenzitationen“, argumentiert er. „Ich bin nicht stolz auf die Zahl der Arbeiten, sehr wohl bin ich stolz darauf, mit meinen Mitarbeitern einen klinisch so bedeutsamen pathophysiologischen Mechanismus aufgedeckt und so viele junge Mitarbeiter für die Forschung begeistert zu haben. Ich bemesse Arbeiten in erster Linie an deren potenzieller Bedeutung und nicht nach indirek-

ten Parametern, wie dem *Impact*-Faktor des publizierenden Journals.“

Nun sind zwar nicht alle von Langs Eryptose-Arbeiten in CPB erschienen, aber doch wirklich viele. Da kann einem das Wort „Interessenskonflikt“ doch schon mal durch den Kopf gehen. Danach gefragt antwortet Lang: „Prinzipiell wurden alle Manuskripte, die bei CPB eingereicht wurden (und werden), anonym von zwei Gutachtern/innen geprüft. Wenn ich selbst Co-Autor einer eingereichten Arbeit war, wurde ein Mitglied des *Editorial Boards* gebeten, die Begutachtung zu leiten – das heißt, die Gutachter zu bestimmen und herausgeberische Entscheidungen zu fällen. In keinem Fall wurden mir oder meinen Mitarbeitern die Namen der Gutachter offenbart. Fallweise waren die Gutachten so streng, dass wir entschieden, das Manuskript zurückzuziehen und woanders einzureichen.“

Im übrigen sei dieses Verhalten – das Publizieren in Zeitschriften, zu deren *Editorial Board* man gehört – gängige Praxis. Sonst würde sich wohl auch kaum jemand zur Mitarbeit in den *Editorial Boards* insbesondere von renommierten Zeitschriften bereit erklären, meint Lang.

### Clarivate im Zwielficht

Tatsächlich? Eine kurze Recherche bei *PNAS* lieferte für die *Associate Editors* der Disziplin „*Medical Physiology and Metabolism*“ unter anderem folgende Zahlen: Christopher K. Glass (*University of California* in San Diego) publizierte in *PNAS* 79 seiner 315 in *PubMed* gelisteten Artikel, Barbara B. Kahn (*Harvard University*) 5 von 214, Robert J. Lefkowitz (*Duke University*) 118 von 786, David J. Mangelsdorf (*University of Texas*) 65 von 202, Andrew R. Marks (*Columbia University*) 99 von 255. Auf der Basis dieser kleinen Auswahl, bei der die „Hausjournal-Raten“ zwischen 2 und 39 Prozent liegen, lässt sich natürlich kein nachhaltiges Bild zeichnen, aber sie bestätigen doch wenigstens tendenziell Langs Aussage, dass Forscher ganz gerne in denjenigen Zeitschriften publizieren, für die sie als Editoren tätig sind. Ob sie aber darüber hinaus auch Einfluss auf die Begutachtung der eigenen Arbeiten nehmen? Wer weiß?

Blicken wir zuletzt noch auf das „Umfeld“ des CPB-*Chief-Editors*. Im *Editorial Board* sitzen insgesamt drei Personen mit dem Namen Lang. Neben Florian Lang auch dessen Söhne Karl und Philipp. Beide erhielten unabhängig voneinander den Sofja-Kovalevskaja-Preis der Humboldt-Stiftung. Karl Lang sitzt auf dem Lehrstuhl für Immunologie an der Universität Essen, dessen Bruder Philipp auf demjenigen für Molekulare Medizin II an der Universität Düsseldorf. Weiterhin war Erich Gulbins von der Universität Duisburg-Essen bereits Mitglied des *Boards*, bevor er *Chief-Editor* von CPB wur-



Foto: Uni Tübingen

**Florian Lang:**  
Wen soll man sonst zitieren, wenn man über viele Jahre nahezu alleine an einem Thema forscht?

de. Gulbins war als Postdoc am *La Jolla Institute for Allergy and Immunology*, dann sechs Jahre lang am Institut für Physiologie in Tübingen, und danach in Memphis am *St. Jude Children's Research Hospital*, bevor er nach Deutschland zurückkam. Und damit nicht genug: Noch vier weitere Namen ehemaliger Lang-Mitarbeiter finden sich in diesem *Board*. Resultiert eine solche Ansammlung ehemaliger Kollegen – trotz aller wissenschaftlicher Reputation – womöglich in einem Bias bei der Beurteilung von wissenschaftlichen Arbeiten? Zumindest bei Clarivate scheint man das anzunehmen.

Doch auch Clarivate selbst bietet ein zweifelhaftes Bild. Sehr zu Recht stellte etwa Jürgen Heschler die Frage: „Werden die Verlage oder Chefredakteure eigentlich von Clarivate vorab gewarnt, wenn sie feststellen, dass womöglich etwas schief läuft?“ Dazu erklärte Amy Bourke-Waite von Clarivate via E-Mail: „Wir informieren die Herausgeber über die *Suppression*. Wir diskutieren Details über spezifische Entscheidungen der Redaktion mit niemand anderem als dem Herausgeber.“

Cora Wirtz-Spycher von Karger berichtet dazu, Clarivate hätte den Verlag am 11. Januar 2019 erstmals über die drohende Entscheidung der CPB-*Suppression* informiert – zehn Tage später setzten die US-Amerikaner diese bereits in die Tat um. Lang erfuhr von der Entscheidung Clarivates erst drei Tage vor dem *Delisting* aus dem *Journal Citation Index*. Für eine Reaktion oder gar eine Erklärung bleibt da keine Zeit.

### Lieber woanders hin?

Das Einzige, was Lang tun konnte, war, sämtliche Autoren, die bereits Manuskripte zur Veröffentlichung in CPB eingereicht hatten, darüber zu informieren, dass die Zeitschrift bald keinen *Impact-Faktor* mehr haben würde – und ihnen gleichsam frezustellen, ob sie unter diesen veränderten Umständen ihre Arbeiten lieber an andere Zeitschriften schicken wollten. Auch den Grund, weshalb Clarivate 2019 keinen *Impact-Faktor* mehr für CPB publizieren wolle, offenbarte er den Autoren in der Mitteilung: der hohe Prozentsatz an Selbstzitationen.

Clarivate hingegen hat mittlerweile auf seiner Webseite immerhin eine Warnung veröffentlicht, dass

aus ähnlichen Gründen noch weitere Kandidaten unter deren strenger Beobachtung stehen. Dazu gehören unter anderem die *Nanoscience and Nanotechnology Letters*, das *Journal of Biobased Materials and Bioenergy*, das *Journal of Biomedical Nanotechnology* sowie das *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. Diese vier Zeitschriften werden vom Verlag *American Scientific Publishers* herausgegeben und enthalten, so Clarivate, „eine ungewöhnliche Konzentration von Zitierungen aus der Zeitschrift *Bone Research*“.

Ende Juni 2019 soll die neue Liste von *Title Suppressions* erscheinen. Man darf gespannt sein.

Karin Hollricher

Für *Laborjournal online* führte Mario Rembold 2015 ein Interview mit Florian Lang, in dem dieser auch das hier erwähnte Phänomen der *Eryptose* näher erklärte – siehe [www.laborjournal.de/editorials/955.php](http://www.laborjournal.de/editorials/955.php).

**F · S · T**<sup>®</sup>  
FINE SCIENCE TOOLS

## FLAWLESS PRECISION

For over forty years, we have built our reputation on intertwining stringent quality standards with exemplary customer service. By working closely with the world's leading scientific and biomedical research communities, we are able to provide you with a complete range of innovative, precision surgical and microsurgical instruments. At Fine Science Tools, you can always expect flawless product quality that is backed by our 100% satisfaction guarantee. **Take your research further, faster – with Fine Science Tools.**

**FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™**

VISIT US AT [FINESCIENCE.DE](http://FINESCIENCE.DE)  
OR CALL +49 (0) 6221 905050

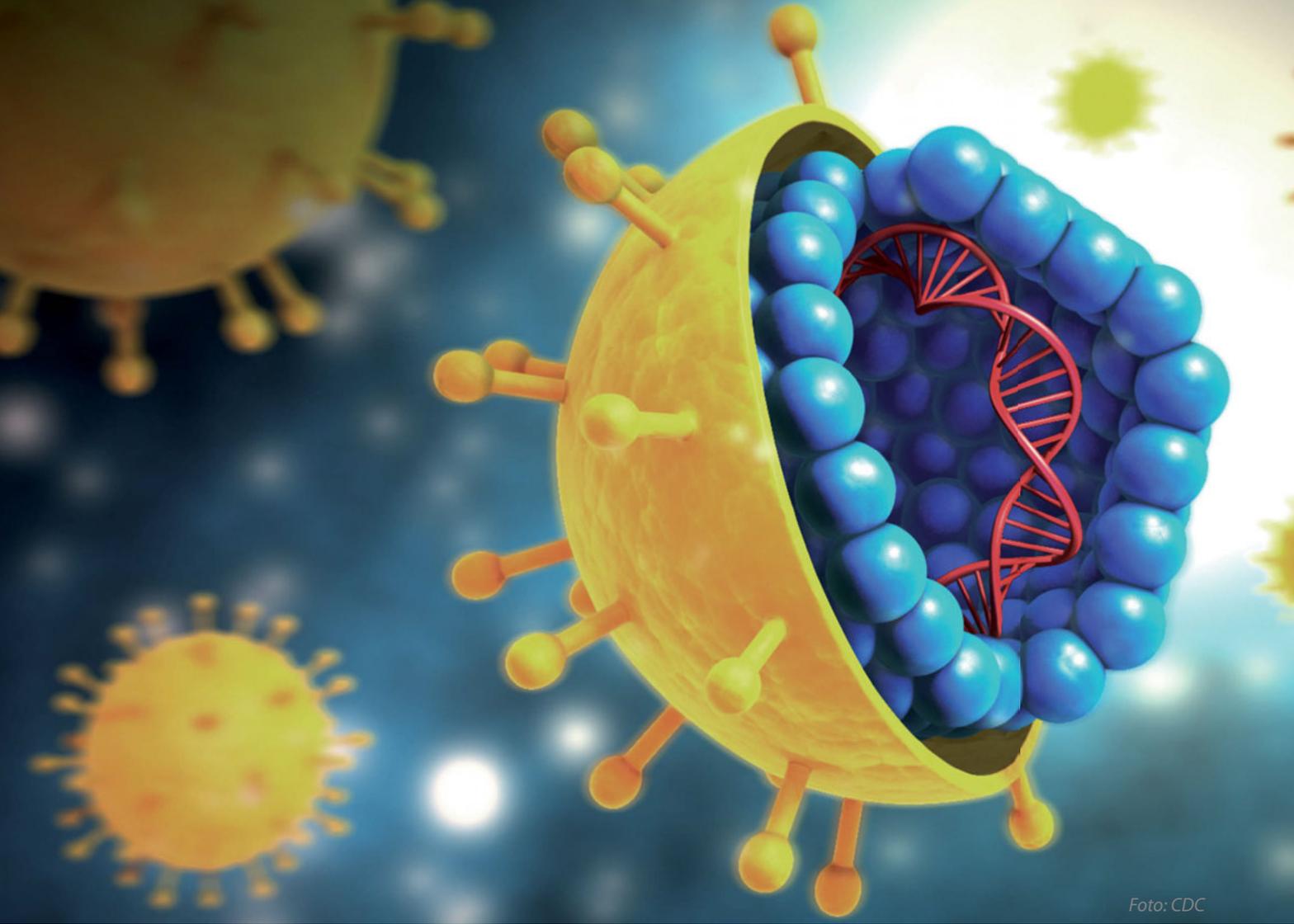


Foto: CDC

## „Bis heute gab es keine Richtschnur“ – Standards für die Virusgenomik

*Viren lassen sich häufig nur über ihre Sequenzinformation packen. Umso wichtiger sind Standards, die Viren- und Genomforscher einhalten, wenn sie virale Sequenzen bekanntgeben oder hinterlegen. Der Wiener Bioinformatiker Thomas Rattei hat mit einer Reihe von Kollegen kürzlich derartige Standards formuliert. Wir sprachen mit ihm.*

In der Metagenomik wurden sie lange vernachlässigt: Viren. Gerade in der Ökologie ist derzeit beispielsweise noch wenig bekannt über das Wechselspiel zwischen Bakterien und Bakteriophagen und deren Bedeutung für Ökosysteme. Oder über die Rolle von Viren im menschlichen Mikrobiom. Doch sowohl Ökologen als auch Mediziner interessieren sich zunehmend für die Virome in ihren Proben – also die Gesamtheit aller viralen Nukleotidsequenzen. Wie aber sollten virale Genome dokumentiert und publiziert werden? Welche Standards sind sinnvoll, damit es keinen unkontrollierten Wildwuchs an Sequenzdaten gibt, wenn sich immer mehr Forscher auf die Suche nach viraler DNA und RNA machen?

Hierzu haben Dutzende Forscher aus aller Welt kürzlich Vorschläge für entsprechende *Guidelines* veröffentlicht (*Nature Biotech-*

*nology* 37(1): 29-37). Darin formulieren sie Minimalanforderungen, die in Datensätzen viraler Sequenzen dokumentiert sein sollten, damit die Ergebnisse publizierbar sind. Auch fordern sie, Bezeichnungen zur Qualität dieser Daten einheitlich zu verwenden.

Ein Mitverfasser der Arbeit ist Thomas Rattei, Leiter der Abteilung *Computational Systems Biology (CUBE)* an der Universität Wien. Der Bioinformatiker sieht die Aufgabe seines Arbeitsfeldes vor allem in der Entwicklung neuer Analysemethoden und eben der Etablierung von Datenstandards. Denn der Bioinformatiker von heute sei kein Dienstleister, der bloß Daten durch den Rechner jagt. „Die reine Anwendung von Computerprogrammen und auch einfache Programmieraufgaben gehören heute eher zu den üblichen *Lab Skills*“, meint Rattei.

Sind gemeinsame Standards nun ein notwendiges Übel, oder setzen sie sich ohnehin schon in der Szene durch? Im Gespräch erklärt uns Rattei, welche Punkte er für besonders wichtig hält und wo er künftige Herausforderungen sieht.

---

*Laborjournal: Herr Rattei, gibt es einen grundsätzlichen Unterschied zwischen klassischer Metagenomik und der Suche speziell nach viralen Sequenzen im Probenmaterial?*

**Thomas Rattei** » Die eine Sache ist sozusagen die technische Herangehensweise. Bei einer Viromanalyse wird man in der Probe zunächst bestimmte Partikelgrößen anreichern, einfach um die Sequenzierkapazität optimal auszunutzen. Und dann macht



**Rattei** » Ja. Denn die Überlappungen müssen völlig eindeutig sein, um sie zu assemblieren. Gerade bei Viren kann das aber sehr kompliziert werden, weil es verschiedene Virenspezies mit ähnlichen Sequenzabschnitten gibt. Die können wir dann nicht assemblieren, sodass sie uns später fehlen. Ein Weg wäre, lange *Reads* in die Auswertung miteinzubeziehen. Das ist in der Metagenomik aber noch Zukunftsmusik.

*Man liest doch schon seit einigen Jahren von Sequenziermethoden für große Leselängen.*

**Rattei** » Ja, von PacBio und Nanopore gibt es Sequenziermethoden mit *Long Reads*. Allerdings ist das für die Metagenomik noch zu teuer. Zudem sind diese Methoden auch weniger genau. Zum Vergleich: Bei standardmäßig eingesetzten Illumina-Sequenzierungen sind Fehlerraten von einem Prozent üblich. Für längere *Reads* müssen Sie bei PacBio aber mit fünfzehn Prozent Fehlern rechnen, und bei der Nanopore-Sequenzierung geht das rauf auf bis zu fünfzig Prozent. Da brauchen wir dann zusätzliche bioinformatische Verfahren, um diese sehr verrauschte Information auswerten zu können.

das nicht, weil es einfach keine Richtschnur dafür gab.

*Aus welchen Einrichtungen kommen denn die Autoren?*

**Rattei** » Unter den Autoren sind wichtige Vertreter der größten Datenbanken. Seit es die Genomik gibt, haben wir ja ein weltweit gut funktionierendes Netzwerk, das sich zu einem Nukleotidsequenz-Datenbankkonsortium zusammengeschlossen hat, nämlich zur *International Nucleotide Sequence Database Collaboration* (INSDC; [www.insdc.org](http://www.insdc.org)). Die INSDC ist quasi der Dachverband dreier großer Nukleotid-Datenbanken – nämlich der DDBJ aus Japan, dem NCBI aus den USA und dem EMBL-EBI in Europa. Aus all diesen Einrichtungen waren Forscher als Autoren an unseren *Guidelines* beteiligt. Wir haben hier also die wichtigen Player mit im Boot. Die Nukleotid-Datenbanken legen ja auch technische Vorgaben fest, in welcher Form Sequenzen zu übermitteln sind. Mo-

---

*»Alle haben Interesse daran, dass wir den Begriffs-Wirrwarr auflösen.«*

---

es natürlich einen Unterschied, ob Sie DNA- oder RNA-Viren untersuchen wollen. Der andere Punkt ist die Datenaufbereitung. Zwar gibt es schon seit rund fünfzehn Jahren Metagenomik im heutigen Sinne, aber da bekam man lange Zeit einen Datensalat verschiedener kurzer Sequenzen. Erst seit etwa fünf Jahren sind wir in der Lage, diese Bruchstücke wieder zu einzelnen Salatblättern zusammenzupuzzeln – um im Bild zu bleiben. Das liegt weniger an einem Durchbruch in der Bioinformatik, sondern vielmehr an der sehr guten und schnellen Entwicklung bei den Sequenzieretechniken. Dieses Zusammenpuzzeln vieler kurzer Sequenzen, das Assemblieren, ist aber bei Viren viel komplizierter als in zellulären Organismen.

*Was macht die neuen Sequenzieretechniken besser? Sind es die Leselängen?*

**Rattei** » Noch nicht. Es wird noch immer vor allem mit kurzen Leselängen unterhalb von fünfhundert Basen gearbeitet. Die *Assembly*-Software sucht dann nach Überlappungen, um gesamte Genome zu rekonstruieren. Das gelingt aber nur dann zuverlässig, wenn Sie beim Sequenzieren auch eine gewisse Tiefe erreichen, eine hohe *Coverage*.

*So dass dieselben Sequenzen mehrfach erfasst sind?*

*In dem einleitend genannten Guideline-Paper fordern Sie und die anderen Autoren Standards für die Virusgenomik. So schlagen Sie drei verschiedene Einstufungen vor, um die Qualität einer ermittelten Virussequenz anzugeben: Als vollständige „Finished Genomes“ sollen ausschließlich lückenlos vorhandene Sequenzen bekanntgegeben werden. Von „High Quality Draft Genomes“ sprechen Sie, wenn das Genom mindestens zu neunzig Prozent vorliegt oder komplett ist, aber noch Unsicherheiten aufweist – etwa in repetitiven Regionen. Alles unterhalb von neunzig Prozent sollte hingegen nur in der Kategorie „Genome Fragments“ veröffentlicht werden. Ist es schwierig, das Einhalten solcher Kategorien in der Community durchzusetzen?*

**Rattei** » Die Autoren repräsentieren ja die Mehrzahl der zumindest in diesem Bereich aktiven Gruppen. Daher bin ich mir sicher, dass diese Einstufung in die Qualitätsklassen auch übernommen wird. Alle haben ja ein Interesse daran, dass wir den Begriffs-Wirrwarr auflösen, der in der Vergangenheit existierte. Das wird auch die Arbeit der *Reviewer* erleichtern. Wenn in Zukunft jemand ein Genom als *High Quality Draft* publizieren will, das zu weniger als fünfzig Prozent vorliegt, wird sich der *Reviewer* auf unser Paper berufen können. Bisher ging

mentan sind wir in einer Phase, in der diese Virenstandards vom INSDC umgesetzt und entsprechende Erweiterungen in den Datenbanken eingeführt werden. Folglich wird man einen Virom-Datensatz künftig gar nicht an eine dieser Datenbanken übermitteln können, wenn die hier vorgeschlagenen Angaben nicht gemacht sind. Und falls genomische Information nicht in einem dieser drei großen Datenbankzentren öffentlich zur Verfügung steht, wird man das entsprechende Paper ohnehin nur schwer publizieren können.

Bei der Kategorisierung der Qualität einer Sequenz erwarte ich aber gar keine Schwierigkeiten. Eine ganz andere Problematik ist die Frage der Metadaten, die zum Übermitteln von Sequenzen erhoben werden sollten. Das ist ein Zusatzaufwand für die Forscher, den man natürlich rechtfertigen muss. Deswegen thematisieren wir auch diesen Punkt in unserem Paper.

*Zu den Metadaten gibt es in Ihrer Arbeit eine Übersicht über Angaben, die unbedingt enthalten sein müssen. Zum Beispiel die Herkunft der Sequenz oder auch die Software, mit der die Sequenzen assembliert und Voraussagen zum Genom getroffen wurden. Was funktioniert derzeit bereits gut beim Handling dieser Metadaten, und*

*wo muss die Community noch nachbessern, um Ihre Standards zu erfüllen?*

**Rattei** » Recht gut funktioniert die Angabe leicht beschreibbarer Metadaten. Zum Beispiel die Herkunft des Wirtsorganismus und dessen Kultivierungsbedingungen – sofern die denn bekannt sind. Auch ökologische Bedingungen und geografische Koordinaten kann man leicht hinterlegen. Sehr viel schwieriger ist aber die genaue Beschreibung des Wirtsorganismus. Ich denke zum Beispiel an große Forschungsprojekte wie das humane Mikrobiom. Wenn ich lediglich weiß, dass ein hinterlegtes Virom aus dem Menschen stammt, ist das nicht sehr spannend. Eigentlich möchte ich ja wissen: Wie alt war dieser Mensch? Litt er unter einer Krankheit? Wie hat er sich ernährt? Nur dann kann ich wirklich auch ökologischen oder medizinischen Fragestellungen auf den Grund gehen.

Genau diese Daten sind aber nicht immer leicht teilbar, gerade wenn sie in besonderen Kombinationen vorliegen. In der medizinischen Forschung kommen wir dann natürlich schnell in die Problematik des Datenschutzes. Schließlich kann der Genotyp des Wirts in Kombination mit einem bestimmten Krankheitsbild unter Umständen schon ausreichen, um einzelne Individuen identifizierbar zu machen. Doch auch, wenn es nicht um den Menschen geht, ist die Beschreibung der Lebensbedingungen und Habitateigenschaften nicht immer trivial. Das lässt sich zum Teil nur schwer in wenigen Kategorien auf ein Formular pressen.

*Dann bräuchte man eigentlich nicht nur Standards, was mitgeteilt wird, sondern auch, wie diese Metadaten-Strukturen aussehen müssen. Denn andernfalls sind verschiedene Datenbanken ja gar nicht miteinander kompatibel.*

*»Bis heute ist es ein offener Punkt, was eine Bakterienspezies ist. Bei Viren ist es genauso.«*

**Rattei** » Für zelluläre Mikroorganismen haben wir solche Metadaten schon. Das müsste man eben, soweit möglich, auch für Virome mit angeben. Klar, das ist eine Herausforderung – zumal die Datenübergabe ja zeitsparend möglich sein soll. Denn falls es zu kompliziert wird, wird das niemand machen. Die Handhabung dieser komplexeren Metadaten sehe ich als Baustelle, die man jetzt angehen muss. Viele der speziell für Viren im Paper aufgelisteten Punk-



*Thomas Rattei will die Virusgenomik reproduzierbarer machen. Foto: samsung.at*

te betreffen aber hauptsächlich die weitere Computerverarbeitung. Die verwendete Software in den Metadaten anzugeben, das machen die Bioinformatiker schon jetzt sehr gut. Und diese Informationen lassen sich auch relativ leicht in älteren Datensätzen nachtragen, weil die Angaben im Methodenteil der Publikationen hinterlegt sind.

*Demnach sind also viele Vorschläge Ihrer Richtlinien aus der ohnehin schon gängigen Praxis abgeleitet?*

**Rattei** » Definitiv. Diese Vorgaben beruhen alle auf praktischen Erfahrungen. Da sehe ich auch kein Überschießen und keine Überregulation. Wie schon erwähnt: Hier waren ja Autoren beteiligt, die in der Praxis selber mit dem Sammeln und Auswerten genau solcher Daten befasst sind – Wissenschaftler aus großen Forschergruppen und Datenbanken. Die Belange der Praktikabilität sind hier absolut berücksichtigt, sonst hätte dieses Paper auch keine Chance, als Richtlinie anerkannt zu werden.

*Wie sieht es denn aus mit Standards zur taxonomischen Klassifikation von Viren?*

**Rattei** » Da sind wir jetzt bei einem ganz anderen Aspekt. Wenn es nur um die Frage geht, wie gut wir eine DNA-Sequenz rekonstruieren können, können wir das mit wenigen Zahlen beschreiben. Doch bei einer neuen Gattung oder einer neuen Spezies gibt es so viele Argumente und zum Teil konkurrierende Konzepte – mit dem Resultat, dass es ja eigentlich bis heute noch ein offener Punkt ist, was genau nun eine Bakterienspezies ist. Bei den Viren ist das genauso. Wir haben in unserer Arbeit zwar einen Abschnitt zur Taxonomie, der hat aber mehr einen Vorschlagscharakter.

*Was ist denn eigentlich eine Virusspezies?*

**Rattei** » Ein Virus können wir sehr stark darüber festmachen, wo es beobachtet wird.

Da geht es vor allem um den Wirt. Aber auch um sein Aussehen. Weitere Attribute wie der Lebenszyklus oder sonstige vergleichbare Eigenschaften sind wichtig, um Viren zu Gruppen zusammenzufassen. Am Ende würde jedes Virus, das eine bestimmte Art etwa eines Säugetiers befällt, eine eigene Speziesbezeichnung bekommen.

*Bei den Phagen, die Bakterien befallen, weiß man aber oft gar nichts über den Wirt. Mal ganz zu schweigen von dem Problem, dass man viele dieser möglichen Wirtsorganismen bislang noch gar nicht im Labor kultivieren kann. Wenn man solche Viren über metagenomische Ansätze rausfischt, dann hat man bestenfalls eine vollständige Nukleotidsequenz – aber ohne etwas über Ökologie und Wirt zu wissen.*

**Rattei** » Genauso ist es. Allerdings gibt ja auch das Genom selbst Auskunft über Gemeinsamkeiten und Unterschiede. Zumindest kann ich Genome gut vergleichen. Natürlich ist es unmöglich, eine genaue Grenze festzulegen, ab wie vielen Basen Unterschied wir von einer neuen Virusart sprechen wollen. Durch eine Kombination mit

*»Labors, die ähnliche Proben sequenzieren, müssen zu ähnlichen Beschreibungen kommen.«*

den Metagenomen zellulärer Mikroorganismen wird es aber wieder spannend. Viren werden ja durchaus häufig als Proviren in Wirtsgenomen integriert. Also kann man einen gezielten Vergleich durchführen zwischen den viralen Sequenzen im Virom und der DNA im mikrobiellen Teil. Recht häufig gelingt es, darüber eine Beziehung zwischen einem Virus und einem Wirt herzustellen. So entdecken Forscher sogar potenzielle Viren, die zuvor noch gar nicht frei beobachtet worden sind. Für das Suchen in solchen Gen-Fragmenten gibt es Software wie zum Beispiel den VirSorter (*PeerJ*. 3: e985).

*Damit würde man aber zunächst einmal nur Hypothesen generieren. Ob solch ein Virus dann wirklich im untersuchten Biotop frei vorkommt und ein bestimmtes Bakterium befällt, müsste man dann in vivo nachweisen.*

**Rattei** » Leider gibt es keine einfachen Experimente, mit denen wir solche Voraussetzungen grundsätzlich prüfen können. Dazu brauchen wir auch in der Mikrobiologie Fortschritte in der Kultivierung von Bakterien. Etwa durch automatisiertes massen-

haftes Durchprobieren von Kultivierungsbedingungen – das, was man heute *Culturomics* nennt.

*Nun schätzen Mikrobiologen, dass der Anteil der bislang im Labor kultivierten Bakterienarten weniger als ein Prozent aller Bakterienspezies ausmacht. Von den Viren soll es wiederum ein Vielfaches geben. Da ist es doch fast aussichtslos, über all die Viren einen Überblick zu bekommen, die den Bakterien gegenüberstehen.*

**Rattei** » Das ist eine gute Beschreibung der aktuellen Situation. Und genau deshalb ist es ja so wichtig, die Bioinformatik zu strukturieren. Denn wenn die Genomsequenz der Viren in den meisten Fällen die einzige Information ist, auf die wir je Zugriff haben, dann sollte diese Information zumindest gut reproduzierbar sein. Zwei Labors, die ähnliche Proben sequenzieren, müssten zumindest ungefähr zu einer ähnlichen Beschreibung kommen. Das wird niemals perfekt gelingen. Aber zumindest sollten wir dann Richtlinien haben, an denen wir uns festhalten können. Und wenn wir auf diese Daten einfachen Zugriff haben, weil sie

nach gemeinsamen Standards strukturiert sind, dann können wir als Bioinformatiker auch viel leichter neue Methoden zur Datenanalyse entwickeln.

»Die Sequenz ist oftmals die einzige Information, auf die wir jemals Zugriff haben.«

*Was wird sich in den nächsten fünf bis zehn Jahren in der Virusgenomik verändern?*

**Rattei** » Ganz sicher müssen wir diese *Assemblies* nicht mehr machen, da bin ich sehr zuversichtlich. Fragmente zusammensetzen, wie wir es jetzt machen, das wird abgelöst werden durch Sequenziermethoden, die lange *Reads* in guter Genauigkeit liefern und im Preis sinken werden. Dann gibt es nicht mehr diesen Flaschenhals, dass wir nur analysieren können, was wir auch assemblieren können. Als Bioinformatiker werden wir natürlich Software entwickeln müssen, die die höhere Fehlerrate dieser langen *Reads* wieder ausgleicht.

*Werden Sequenzanalysen dadurch bloß einfacher, oder wird diese neue Herangehensweise über größere Leselängen auch grundsätzlich neue Erkenntnisse liefern?*

**Rattei** » Was möglich sein wird, ist eine Analyse von Viruspopulationen. Das ist momentan über *Assemblies* sehr schwer und klappt fast gar nicht. Denken Sie an ein Virus, das dem Grippevirus ähnelt; es gibt verschiedene Varianten davon, die aber genetische Segmente untereinander austauschen können. Nun kommen klassische Grippeviren in verschiedenen Varianten selten im selben Habitat vor. Doch wenn wir solch ähnliche Virenstämme in derselben Probe haben, lassen die sich *Assembly*-basiert fast nicht unterscheiden. Durch lange *Reads* aber können wir diese unterschiedlichen Typen sehen. Wir werden dann rückschließen können, welche Genotypen in welchem Virom wie häufig vorkommen – und das wiederum mit dem Auftreten zellulärer Organismen oder den Umgebungsbedingungen korrelieren. Also das funktionelle Verständnis, warum welche Viren wann erfolgreich sind, das wird sich fundamental erweitern.

*Interview: Mario Rembold*



## SIE SIND DOCH KEIN ROBOTER...

### BEFREIEN SIE SICH VOM ROUTINE-PIPETTIEREN

# INTEGRA



**ASSIST PLUS** automatisiert Mehrkanalpipetten

Automatische Verdünnungsreihen, Reagenzzugaben und Probenumformattierungen sind damit für jedes Labor **erschwinglich**. Kompatibel mit INTEGRAs elektronischen 4- bis 16-Kanalpipetten, liefert konsistente Pipettierergebnisse und entlastet Ihre Hände.



VIAFLO - elektronische Pipetten



VOYAGER - Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

[www.integra-biosciences.com](http://www.integra-biosciences.com)

# Proteomik enthüllt: Proteine organisieren sich zu Quinärstrukturen

*Im Tohuwabohu des Zellinneren interagiert alles mit allem. Flüchtige Wechselwirkungen bereiten mehr als nur den Hintergrund biochemischer Reaktionen, werden für In-Vitro-Analysen aber meist „herausgereinigt“. Vernachlässigen wir jedoch diese transienten Interaktionen, werden wir das Wechselspiel zeitlicher und räumlicher Komplexität in Zellen nicht verstehen.*

Ein Protein wird geboren und schiebt sich aus seinem ribosomalen Uterus Aminosäurerest für Aminosäurerest hervor. Nach Anfinsen's Dogma besitzt es nur eine native Konformation minimaler freier Energie, die durch seine Aminosäuresequenz vorgegeben ist. Es plumpst also sorglos den Faltungstrichter hinunter, formt seine Extremitäten und gewinnt Gestalt. Mit etwas Glück leisten ihm eineiige Geschwisterchen gleich Beistand. Kurz nach seiner Geburt hat es seine unabänderliche Form erlangt, Sekundär- bis Quartärstruktur sind ausgeprägt. Es ist bereit für seine Aufgabe...

Weit gefehlt! Aus dem Nichts prasseln die enthalpischen und entropischen Komponenten seiner überbevölkerten Umgebung auf den Neuling ein. Und verleihen ihm durch Wasserstoffbrücken, Van-der-Waals-Kräfte, hydrophobe und elektrostatische Wechselwirkungen wieder neuen Ausdruck. Denn die zelluläre Umgebung ist vollgestopft, hochviskos und inhomogen. Räumlich und zeitlich komplex. Der Großteil der Kontakte sind nur flüchtige Begegnun-

gen marginaler Affinität, die in ihrer Häufigkeit spezifische Bindungsereignisse aber weit übertreffen. Den kombinierten Einfluss dieser Effekte fasste Edwin McConkey bereits 1982 unter dem Begriff Quinärstruktur zusammen (*PNAS* 79: 3236-40).

Schnell lernt jedes frischgeborene Protein daher drei harte Lektionen:

1. Es darf nicht überall hin,
2. nirgendwo kommt es schnell hin, und
3. sein Weg ist steinig.

Zelluläre Diskriminierung mag ungerecht sein. Mit 200 bis 400 mg/ml an Makromolekülen in einer Zelle beschränkt deren *Crowding* aber, wo ein Protein bestimmter molekularer Masse hin kann. Ist es zu groß, zu unflexibel oder nicht formschön genug, sich unter seinesgleichen zwischen den Cytoskelett-Filamenten durchzuquetschen, hilft alles Wettern nichts. Es mag nur einen Teil des noch vorhandenen Platzes jemals besuchen können. Wer sich

*So eng machen es sich Proteine schon in Mycoplasma-Zellen. Und dann sind da ja noch Wasser, Ionen, Metaboliten und Co...*



Wasser

Ionen

Metaboliten

Illustr.: Isseki Yu et al., eLife

für die Theorie dahinter interessiert, dem sei das Asakura-Oosawa-Modell (*J. Cell Biol.* 175: 681-6), die Flory-Huggins-Theorie (*PNAS* 111: 4874-9) und die Theorie der skalierten Teilchen (*Biopolymers* 10: 2093-120) ans Herz gelegt.

Auf zellulärer Ebene resultiert *Crowding* in einem Volumenausschlusseffekt. Dessen Entropiekomponente treibt hochmolekulare Komplexe wie etwa Substrat-kanalisierende Metabolons zusammen und führt zu membranloser Kompartimentierung – bestimmt also letztlich die biochemische Organisation ganzer Zellen.

Volumenausschluss nimmt Proteinen aber nicht nur Möglichkeiten. Ein strukturschwaches Protein leidet unter erhöhtem Trägheitsradius. Und damit auch unter erhöhtem beanspruchten Volumen. Bei Enge hat das Protein aber keinen Platz zur Entfaltung und bleibt stabil.

### Crowding kann den Unterschied machen

Der Biochemiker Volker Dötsch von der Goethe-Universität Frankfurt am Main erklärt: „Für ungefaltete Sequenzen ist eine helikale Konformation kompakter als die entfaltete Struktur. Allerdings muss die Sequenz dazu eine intrinsische Neigung zur Helix-Bildung haben. Sequenzen, die gelöst in einem Gleichgewicht aus teilweise helikaler Struktur und ungefaltetem Zustand vorliegen, werden durch Volumenausschluss in eine kompaktere Struktur überführt.“ *Crowding* verringert also die Stabilität ungeordneter Strukturen. Besagt zumindest die Theorie.

Praktisch kam dem Simon Ebbinghaus im Jahr 2011 auf die Schliche, damals noch Postdoktorand bei Martin Gruebele an der *University of Illinois* in Urbana-Champaign/USA, als er mit seinen Kollegen die Stabilität von Phosphoglyceratkinase (PGK) mittels *Fast Relaxation Imaging* (FRel) untersuchte. FRel beruht auf dem optischen Nanometermaß des Förster-Resonanzenergietransfers (FRET), kombiniert Fluoreszenzmikroskopie einzelner Zellen aber mit einem plötzlichen Temperatursprung. Dafür verschiebt ein Infrarotlaser das Faltungsgleichgewicht FRET-markierter Proteine und eine CCD-Kamera nimmt die FRET-Effizienz während Denaturierung und Rückfaltung auf. Ebbinghaus fand, dass entartete Knochengewebszellen, Adenokarzinomzellen von Henrietta Lacks (HeLa-Zellen) wie auch *E. coli*-Zellen die PGK um bis zu 2 kcal/mol stabilisieren (*J. Phys. Chem. Lett.* 2: 314-19).

Das ist eine Menge. Der Unterschied in der freien Energie eines Proteins zwischen nativem und denaturiertem Zustand liegt nur bei 5 bis 15 kcal/mol. *Crowding* kann also den Unterschied machen. Später stellte sich allerdings heraus, dass neben PGK etwa auch die B1-Domäne von Protein G (GB1) durch zelluläre Umgebungen stabilisiert wird, nicht aber das Oberflächenprotein VlsE, Chymotrypsin-Inhibitor 2 oder die Superoxid-Dismutase 1 (SOD1). Ebbinghaus, mittlerweile Professor für Physikalische und Theoretische Chemie an der TU Braunschweig, fand, dass SOD1 durch quinäre Wechselwirkungen sogar destabilisiert wird (*J. Am. Chem. Soc.* 141: 4660-69).

Es ist also nicht ganz so einfach, wie durch Volumenausschluss vorhergesagt. Selbst energetisch ähnliche Proteine können *in vivo* verschieden sein. Ebbinghaus' Doktorandin Sara da Silva Ribeiro erklärt dazu: „Dafür haben wir noch keine endgültige Antwort. Die hohen intrazellulären Konzentrationen an Makromolekülen resultieren in zwei gegenläufigen Prozessen: einem entropischen Volumenausschlusseffekt sowie enthalpischen quinären Interaktionen. Volumenausschluss stabilisiert Proteine. Quinäre Wechselwirkungen tragen zur Stabilisierung bei, falls sie eine abstoßende Wirkung entfalten. Haben sie eine anziehende Wirkung, können sie den Volumenausschluss ausgleichen und destabilisie-

rend wirken. Das bedeutet, dass jedes Protein einzeln zu betrachten ist. Alles hängt von der chemischen Natur interagierender Reste auf der Proteinoberfläche ab.“

Das überrascht ein juveniles Protein nicht. Denn egal, ob die zelluläre Suppe es stabilisiert oder nicht, seine zweite Lektion ist, dass es nirgendwo *schnell* hingelangt. Es klebt an anderen Molekülen, und zwar aufgrund von Elektrostatik seiner Oberflächenladungen und Hydrophobizität, also seinem Einfluss auf die Unordnung von Solvathüllen. All das steigert die Viskosität einer Lösung exponentiell.

### Selbst flinke Wassermoleküle werden langsamer

Wie Strukturen höherer Ordnung zu einem hochviskosen Zellinneren führen, überprüften der Biophysiker Gary Pielak und seine Mitarbeiter am *Department of Chemistry* der *University of North Carolina* in einer Reihe von NMR-Studien. Zum 7,4 kDa Chymotrypsin-Inhibitor 2 (CI2) gaben sie jeweils 300 mg/ml des synthetischen Polymers PVP, des Sucrose-Polymers Ficoll, von Lysozym (15 kDa), Ovalbumin (43 kDa) oder BSA (67 kDa). Sowohl die Polymere als auch die Proteine reduzierten CI2s translationale Diffusion um mehr als einen Faktor Zehn, seine Rotationsdiffusion um das Fünf- bis Zehnfache (*J. Am. Chem. Soc.* 132: 9392-7).

Interessanterweise beeinflussten die künstlichen Polymere die translationale Diffusion mehr als die rotationale, während die proteinogenen *Crowder* den entgegengesetzten Effekt hatten – und zwar unabhängig von ihrer Größe und Ladung. Das erlaubt zwei

**qTOWER<sup>3</sup>-Produktfamilie**  
Your way of qPCR



**Your Way of qPCR**  
Thermocycler der qTOWER<sup>3</sup>-Serie

Performance-Champion unter den Real-time PCR-Thermocyclern.

[www.analytik-jena.de](http://www.analytik-jena.de)

**analytikjena**  
An Endress+Hauser Company

gewichtige Schlussfolgerungen. Erstens taugen synthetische Polymere wenig, um die Ungleichmäßigkeit des intrazellulären Milieus zu simulieren. Zweitens sind es schwache, unspezifische, nicht-kovalente, kurzum quinäre Wechselwirkungen zwischen Cl2 und den *Crowding*-Proteinen, die seine zelluläre Diffusion hemmen. Selbst flinke Wassermoleküle werden durch Protein-*Crowding* um 25 Prozent verlangsamt (*PLoS Comput. Biol.* 12: e1005040).

Erneut steckt hier der Teufel im biomolekularen Detail. Im Vergleich zum globulären Cl2 verhält sich das intrinsisch ungeordnete, 14 kDa große  $\alpha$ -Synuclein gegensätzlich. In verdünnter Lösung diffundiert  $\alpha$ -Synuclein halb so schnell wie Cl2. In Gegenwart der obigen *Crowder* schaltet es aber trotz erheblich größeren hydrodynamischen Volumens in den nächsten Gang. Es translatiert bis zu doppelt so schnell wie Cl2. Pielak und Co. schlussfolgerten daher, dass auch die Proteinform auf das Diffusionsverhalten einwirkt und demnach bei der Analyse quinärer Interaktion berücksichtigt werden muss (*J. Phys. Chem. Lett.* 3: 2703-6).

Und die Rotationsdiffusion? Bevor Lila Mary Gierasch 2016 Chefredakteurin des *Journal of Biological Chemistry* wurde, untersuchte sie globuläre Proteine mittels *In-Cell*-NMR-Spektroskopie. Ihre Testobjekte GB1, NmerA und Ubiquitin ähneln sich in Molekulargewicht (6-9 kDa) und 3D-Struktur (ein bis zwei  $\alpha$ -Helices gegenüber einem  $\beta$ -Faltblatt), unterscheiden sich in *E. coli* aber maßgeblich in ihrem Rotationsverhalten. Gierasch und ihr Team an der *University of Massachusetts* folgerten, dass dafür ein kniffliges Zusammenspiel variabel verteilter Oberflächenreste von unterschiedlicher Elektrostatik und Hydrophobizität verantwortlich zeichnet. Oder kurz gesagt, dass die individuelle Proteinsequenz entscheidet, wie klebrig sie eine Umgebung befindet. Ganz zu schweigen davon, dass Proteine auf unterschiedliche Quinärstrukturen in unterschiedlichen Kompartimenten unterschiedlich reagieren können. Ein wunderschönes Beispiel hierfür präsentierte Martin Gruebele, Ebbinghaus' Postdoc-Betreuer, vor drei Jahren in den *FEBS Letters* (590: 1409-16).

## Ständiges Bombardement und Kollisionen

Derartige Einzigartigkeit hilft einem juvenilen Protein aber nicht weit, lernt es in seiner dritten Lektion neben dem Zuckerbrot doch auch die Peitsche kennen. Denn trotz Klebrigkeit der cytoplasmatischen Suppe ist es einem ständigen Bombardement von Wassermolekülen ausgesetzt. Bei physiologischer Temperatur übertragen Wasserkollisionen Energiefluktuationen von 0,01 kcal/mol auf ein Protein. Das klingt wenig. In einer überfüllten Umgebung sind Molekülbewegungen aber oft korreliert. Zum Beispiel kollidieren verdrängte Wassermoleküle gleichzeitig mit Interaktionspartnern und verlangsamen dadurch Bindungskinetiken. Simulationen der Moleküldynamik haben gezeigt, dass hydrodynamische Effekte die Assoziationsrate von Proteinen um 35 bis 80 Prozent herabsetzen (*Biophys. J.* 99: L75-7). Zugleich stabilisieren sie übrigens aber auch die Schnittstelle zweier Proteine um bis zu 1 kcal/mol.

Diese Energiebeträge liegen erneut in der gleichen Größenordnung wie die thermodynamische Proteinestabilität selbst. Könnten quinäre Wechselwirkungen folglich die Tertiärstruktur eines Proteins

ändern? Volker Dötsch meint: „Bisher gibt es keine handfesten Hinweise darauf. Die 3D-Struktur einer gefalteten Domäne werden sie nicht ändern.“

Im Jahr 1973 publizierte der Nobelpreisträger Christian B. Anfinsen seine thermodynamische Hypothese der Proteinfaltung (*Science* 181: 223-30). Seitdem ist sie unwiderlegt. Auch wenn Prionen, metamorphe Proteine und Chaperone das Dogma herausforderten. Dötsch schließt: „Proteine tragen in ihrer Sequenz alle notwendige Information, so dass sie ihre 3D-Struktur annehmen können – zumindest im Prinzip. Denn viele globuläre Proteine brauchen dafür Chaperone. Wir müssen Anfinsens Dogma daher nur leicht modifizieren, quasi Fußnoten anfügen, um zu sagen, dass es Co-Faktoren braucht, die bei der Faltung helfen.“

Ein anderes Kaliber als Faltungshelfer stellen intrinsisch ungeordnete Proteine (IDP) dar. Denn unstrukturierte Bereiche sind anfälliger für quinäre Einflüsse als biologisch inerte Proteindomänen. Dötsch erörtert: „Die Faltung von IDPs hängt stark von ihrer Umgebung ab. Ein klassisches Beispiel dafür ist die ungefaltete Transaktivierungsdomäne des Tumorsuppressors p53. Erst Bindung an ihren Inhibitor Mdm2 oder an Co-Faktoren wie

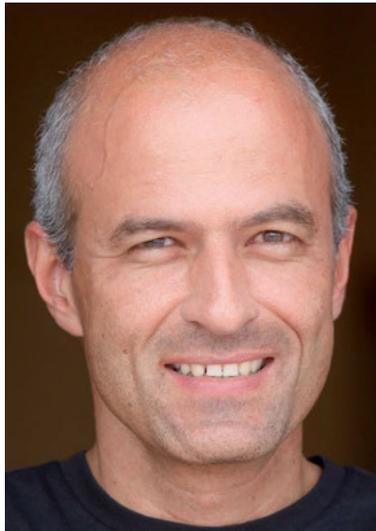
die Acetyltransferase p300 induziert eine  $\alpha$ -helikale Struktur. Auch  $\beta$ -Faltblätter sind möglich. Beispielsweise erweitern die LIR-Sequenzen in Autophagie-Rezeptoren die bestehenden  $\beta$ -Faltblätter von Autophagie-Modulatoren wie LC3 und GABARAP um einen Strang. Interaktionspartner induzieren also funktionale Sekundärstrukturelemente, die dann zu einer affineren Bindung führen.“

## Proteinstrukturen in der Zelle analysieren

Demzufolge können nur spezifische Interaktionen die IDP-Struktur ändern? Dötsch dazu: „Nein, es gibt eine Publikation aus der Anfangszeit der *In-Cell*-NMR aus Pielaks Labor. Die Kollegen zeigten, dass auch molekulares *Crowding* eine höhere Kompaktheit in einem Protein induzieren kann.“

Das bezeichnete Protein ist der negative Regulator der Flagellin-Synthese (FlgM) aus *Salmonella typhimurium*. Tatsächlich ist es das einzige bisher beobachtete IDP, das durch zelluläres *Crowding* Struktur gewinnt. Das NMR-Spektrum einer verdünnten FlgM-Lösung zeigt die enge Dispersion chemischer Verschiebungen und scharfen Resonanzlinien eines unstrukturierten Proteins. In *E. coli* passiert aber Erstaunliches. Während sich in der N-terminalen Hälfte gar nichts tut, bildet die C-terminale Hälfte zwei  $\alpha$ -Helices aus. Und zwar nicht nur, wenn es seinen natürlichen Interaktionspartner, den Transkriptionsfaktor  $\sigma 28$ , bindet, sondern auch ohne  $\sigma 28$  in Gegenwart von 400 mg/ml der *Crowding*-Reagentien Glucose, BSA oder Ovalbumin. Offensichtlich diktiert neben spezifischen Bindungen auch quinäre Interaktionen die Struktur von IDPs.

Wenn also die zelluläre Umgebung strukturell relevant ist, steckt dann doch nicht alle notwendige Information in der Primärsequenz eines IDPs? Dötsch resümiert: „Nach Anfinsen müsste man den Sequenzraum einfach nur erweitern. Die 3D-Struktur ist nicht mehr nur im Peptid kodiert, sondern in Peptid plus Interaktionspartner. Dann passt das Dogma wieder.“ Aber das *Crowding*-Reagenz Glucose ist doch kein Protein? „Glucose induziert nur eine Helix,



Volker Dötsch: „Wir brauchen kein neues Dogma.“ Foto: privat

bildet aber keine globuläre 3D-Struktur aus. Außerdem wurde die Entstehung einer helikalen FlgM-Struktur nicht auf der Basis von NMR-Daten, sondern von CD-Spektroskopie gefolgert. Ob sich die  $\alpha$ -Helix von der durch  $\sigma 28$  induzierten unterscheidet, lässt sich nicht sagen.“ Anfansens Dogma scheint weiterhin sicher.

Derartige Untersuchungen sind keine leichte Aufgabe. Thermodynamische und kinetische Parameter in lebenden Zellen sind schwierig experimentell zu fassen. Wie es klappen kann, erörtern Dötsch und Mitarbeiter in einem Review (*Angew. Chem. Int. Ed.* 53:10300-14). „Vor zwanzig Jahren haben wir in San Francisco die ersten NMR-Experimente in lebenden Zellen gemacht, damals noch in *E. coli*. Die Wechselwirkungen in der Zelle waren viel umfangreicher als *in vitro*. Wegen der Dichte an Makromolekülen natürlich keine Überraschung. Doch um Wechselwirkungen zu identifizieren, die *in vitro* nicht da sind, ist *In-Cell-NMR* bestens geeignet.“

Nicht, dass es damit keine technische Herausforderung mehr wäre. Dötsch erklärt: „Zugrunde liegt ein intrinsisches Problem der Flüssig-NMR, das uns schon *in vitro* Grenzen setzt. Alles hängt davon ab, ob ein Protein Signale zeigt. Je höher seine Rotationskorrelationszeit, also je langsamer es sich aufgrund seiner Größe bewegt, desto breiter werden seine Signale. Bis sie irgendwann verschwinden. Wenn *In-Vivo*-Interaktionen, egal ob spezifisch oder nicht, das apparente Molekulargewicht erhöhen, geht auch die Rotationskorrelationszeit weiter hoch. Leider sind deshalb die meisten Proteine *in vivo* nicht detektierbar.“

## Die Technik setzt weiterhin Grenzen

Weshalb es noch weitere zehn Jahre dauerte, bis die erste und bis vor kurzem einzige Struktur eines Proteins *in vivo* aufgeklärt werden konnte (*Nature* 458: 102-5). Schlüssel dazu war eine außergewöhnlich hohe Expressionsrate des Metall-bindenden Proteins TTHA1718 von 4 mM. Erst seit zwei, drei Jahren reichen Proteinkonzentrationen im zweistelligen  $\mu\text{M}$ -Bereich zur Strukturaufklärung in *Xenopus-laevis*-Oocyten aus, wodurch eine weitere Hürde intrazellulärer NMR-Forschung in Angriff genommen wird.

„*In-Cell-NMR* mit physiologischen Proteinkonzentrationen werden wir in absehbarer Zukunft nicht machen können“, gibt Dötsch zu, der vor allem als Experte zellfreier Expressionssysteme bekannt ist. Er ergänzt: „*In-Cell-NMR* ist noch keine Standardtechnik. Relativ leicht können wir aber den physikalischen Zustand eines Proteins *in vivo* qualitativ analysieren, ebenso wie *Crowding*-Effekte, Bindungskinetiken und vor allem enzymatische Kopplungen. Beispielsweise lassen sich die Kinetiken posttranslatiöner Modifikationen wunderbar messen. Mittlerweile sehen wir, wo und wann innerhalb des Zellzyklus Phosphoryl- oder Acetylgruppen angebracht werden. Und über solche NMR-basierten Kinetikstudien können wir sehr viel über sehr interessante Biologie lernen.“

Neben *Xenopus-laevis*-Oocyten, deren Größe die Mikroinjektion von Proben erlaubt, werden inzwischen auch Säugerzellen verwendet, in die Biomakromoleküle durch Poren-bildende Agenzien wie Streptolysin O, Zell-penetrierende Peptide oder Transfektion von DNA-Plasmiden eingebracht werden.

Trotz NMR-Begeisterung vergisst Dötsch nicht, die Schwachstellen der Technik zu erwähnen: „*In-Cell-NMR* ist bestens für die Untersuchung von Konformationen geeignet, kann aber über deren Lokalisation keine Aussage treffen. Komplementär dazu ist etwa Fluoreszenzspektroskopie, mit der wir die Bewegung eines Proteins beobachten können.“

Zusätzlich zu Flüssig-NMR und Fluoreszenzspektroskopie gibt es weitere Techniken, die bei der Aufklärung intrazellulärer Details mitmischen. Festkörper-NMR schockgefrorener Zellen etwa leidet

nicht unter den Größenbegrenzungen der Flüssig-NMR, aber dafür unter noch ärgeren Sensitivitätsproblemen. Mit der hochsensitiven Elektronenspinresonanz (EPR)-Spektroskopie können intramolekulare Distanzen, beispielsweise bei Konformationsänderungen, begutachtet werden – allerdings nur bei kryogenen Temperaturen von 50 Kelvin beziehungsweise -223 Grad Celsius. Der letzte Schrei sind Bioreaktoren, die Zellen während der NMR-Messung mit frischem Medium versorgen und konstante Level an  $\text{O}_2$  und  $\text{CO}_2$  aufrechterhalten, wenn bisher auch nur für fünf bis sechs Stunden.

Der Trend ist trotzdem klar. Die Forschungsgemeinde ist sich einig, dass quinäre Interaktionen die thermodynamische Stabilität des Proteoms bestimmen sowie Komplexität und Dynamik des Zellinneren organisieren. In ihrem letzten Review gehen Ebbinghaus *et al.* sogar einen Schritt weiter (*FEBS Lett.* 592: 3040-53). Mit den Worten der Erstautorin Sara da Silva Ribeiro: „Quinäre Interaktionen sind keine unspezifischen Wechselwirkungen. Da sie Zellen eine Funktion bereitstellen, sind sie molekularer Evolution unterworfen. In diesem Sinne sind sie spezifisch.“

## Ruf nach Standardisierung

Wie biologisch relevant das ist, zeigen etwa membranlose Organellen. In deren Inneren halten quinäre Interaktionen Proteine konformationell stabil, aber gleichzeitig auch flexibel genug, um eine Art Flüssigphasen-Mikroreaktor zu erschaffen. Wenn bei deren Reifung etwas schiefgeht, drohen neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer. (Ein Beispiel dazu findet sich in dieser *LJ*-Ausgabe auf Seite 32).

Den Bedürfnissen intrazellulär interessierter Biowissenschaftler hinkt einzig die Technik hinterher. In der Zwischenzeit ist deshalb die *Quinary Structure Assessment (QSA) Initiative* von Philipp Selenko, Leibniz Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin, eine bestechende Idee. Ähnlich der Kooperation innerhalb intrazellulärer Proteinkomplexe ruft Selenko in einem zwei Monate alten Review (*Int. J. Mol. Sci.* 20: E1278) alle NMR-Gruppen auf, Spektren ihrer Lieblingsproteine unter standardisierten Bedingungen in Puffer versus *E. coli*- und HeLa-Lysaten aufzunehmen und zu vergleichen. Ein solcher Vergleich wäre ein Meilenstein in der Erforschung quinärer Interaktionen. Denn in einem herrscht inzwischen besondere Klarheit: Im Teströhrchen verdünnte Proben, wie bei der Untersuchung von meist weniger als 1 mg/ml gereinigten Proteins, entsprechen der ursprünglichen zellulären Umgebung rein gar nicht.

Henrik Müller

## Avrion Mitchison Prize 2019

In honor of its Founding Director, Avrion Mitchison, the Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), a Leibniz Institute, awards 3,000 Euro to the best original research relevant for understanding and treating rheumatic diseases.

Application details:  
www.drzf.de



Please send your application to:  
Andreas Radbruch, Scientific Director of the DRFZ: radbruch@drzf.de





## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (21)

# Schweine, wollt ihr ewig leben?

*Seid keine Narren: Das Nature-Paper um vermeintlich wiederbelebte Schweinehirne offenbart gar nichts. Höchstens einige gravierende Mängel des Wissenschaftssystems – aber die gleich massiv.*

Aus aktuellem Anlass widmet sich der Narr diesmal den letzten Dingen. Am 17. April titelte *Nature* anlässlich eines Artikels, bei dem es um wiederbelebte Schweinehirne ging: „*Turning back time!*“ Nicht nur die Grundfeste der Biologie, gar der Physik schienen damit aus den Fugen geraten.

Wenn schon *Nature* den Verstand verliert, gibt's im Boulevard natürlich kein Halten mehr. Die *BILD* wusste, obzwar in dem Artikel gar kein Alzheimer vorkommt: „Durchbruch in der Alzheimer-Forschung: US-Forscher reaktivieren totes Schweine-Hirn.“ Der Schweizer Rundfunk, sonst eher konservativ in der Berichterstattung, dichtete: „Frankenschwein lebt!“ Wegen der Nähe zum Osterfest sprach die *Süddeutsche* davon, dass *Nature* ein eigenes „Aufstehungsfest“ feiere.

Weltweit schallte also aus Zeitungen, Fernsehen und Internet die frohe Botschaft, dass es Wissenschaftlern gelungen war, Schweinehirne wieder lebendig werden zu lassen. Der Clou dabei: Man hatte die Hirne vom Schlachthof geholt. Stimmungsmäßig oszillierte die Berichterstattung zwischen Grusel und Extase, denn damit stand die Frage im Raum: Ist der Tod umkehrbar?

Die Studie von Forschern der US-amerikanischen Yale-Universität hätte natürlich nicht nur für Metzger und Intensivmediziner große Bedeutung: Man denke nur an die ethischen Implikationen, und das mitten in der Organspende-Diskussion. Wenn man Schweinehirne Stunden nach dem Tod wiederbeleben kann, können wir dann überhaupt noch von Hirntod sprechen? Und wenn man sich in dieser Frage nicht sicher sein kann, nach welchen Kriterien dürfen dann überhaupt noch Orga-

ne zur Transplantation entnommen werden? Deshalb hatte *Nature* dem Artikel gleich zwei mehrseitige Kommentare von prominenten Ethikern zur Seite gestellt und damit Öl ins selbstgelegte Feuer gegossen.

Bei so viel Aufregung empfiehlt sich das Motto: Außergewöhnliche Behauptungen erfordern außergewöhnliche Evidenz! Fragen wir also, was die Wissenschaftler da in *Nature* berichtet hatten, und was eigentlich davon zu halten ist.

Folgendes war geschehen: Zvonimir Vrselja und seine Kollegen hatten Schweinehirne vom Schlachthof vier Stunden nach Tötung der Tiere an eine selbstgebastelte Maschine an-

»Was die Arbeit behauptet, ist nicht nur übertrieben, sondern schlichtweg falsch.«

geschlossen. Diese Maschine, effektheischend *BrainEx* genannt, durchströmte das Hirngewebe für maximal sechs Stunden mit einer Lösung, die einen künstlichen Sauerstoffträger und eine Reihe von zytoprotektiven Substanzen enthielt. In den so behandelten Hirnen konnten die Forscher die Erhaltung einiger zellulärer Strukturen samt rudimentären Zellfunktionen beobachten. Dies bis maximal zehn Stunden *post mortem* und im Unterschied zu nicht an *BrainEx* angeschlossene Gehirne. Zum Beispiel reagierten die Hirngefäße auf applizierte vasoaktive Substanzen; Gliazellen ließen sich mit bakteriellen Zellwandbestandteilen stimulieren; die strukturelle Morphologie von Neuronen, beispielsweise im Hippocampus, war gut erhalten; Ableitungen von einzelnen Neuronen zeigten relativ normale elektrophysiologische Eigenschaften. Synchronisierte Netzwerkaktivität jedoch war nicht vorhanden, denn ein kortikales Elektroenzephalogramm (EEG) ließ sich nicht ableiten.

Das alles ist durchaus bemerkenswert, zudem war es methodisch recht sauber gemacht

und präsentiert. Trotzdem hat die Arbeit zwei entscheidende Mängel: Zum einen beschreibt sie nichts grundsätzlich Neues. Und die Behauptung, dass hier ein relevanter Schritt in Richtung Wiederherstellung von Hirnfunktion nach längerer Unterbrechung der Hirndurchblutung getan wurde, ist nicht nur übertrieben, sondern schlichtweg falsch.

Warum ist es nichts Neues, wenn Gehirne nach Unterbrechung der Blutzufuhr und erloschenem EEG wieder Funktionszeichen entwickeln? Schon 1970 hatte der Kölner Neurologe Konstantin Alexander Hossmann gezeigt, dass Katzenhirne nach einer Stunde komplettem Durchblutungsstopp wieder ein EEG entwickeln und evozierte Potenziale abgeleitet werden können. Die Arbeit, damals in *Science* publiziert, stimulierte eine ganze Generation von Neurowissenschaftlern, sich auf die Suche nach neuroprotektiven Substanzen zu machen. Bis dato war man davon ausgegangen, dass Hirngewebe unmittelbar mit Durchblutungsstopp praktisch dem Untergang geweiht und jede nachfolgende therapeutische Maßnahme somit zwecklos sei. Frecherweise erwähnen Vrselja *et al.* Hossmanns Arbeit sogar – allerdings *en passant* ohne Kontext und begraben in einer Liste von anderen Zitaten.

Neu ist der Befund vom „wiederbelebten Hirn“ auch deshalb nicht, weil wir schon lange und mit Sicherheit wissen, dass sich ein EEG wieder einstellen kann, auch wenn es einmal weg war – was bei den Schweinehirnen ja noch nicht einmal passierte. Und *das* wissen wir sogar vom Menschen! Patienten, die in tiefer Hypothermie und induziertem Kreislaufstillstand operiert werden, haben während der chirurgischen Ausschaltung großer Gefäßmissbildungen im Gehirn keine messbare hirnelektrische Aktivität beziehungsweise keine evozierten Potenziale mehr – und dies durchaus auch für eine volle Stunde. Dennoch gehen glücklicherweise viele dieser Patienten nach dem Eingriff wieder ihrem Beruf nach.

Analoges kann für Patienten nach geglückter Reanimation bei Herzstillstand gelten. Es

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

sind Stillstandzeiten von bis zu zwanzig Minuten dokumentiert, nach denen die Patienten reanimiert wurden und danach weitgehend „normal“ weiterlebten, allenfalls mit leichten neuropsychologischen Defiziten. Diese betreffen vor allem Störungen des Gedächtnisses und haben mit Zelluntergängen im Hippocampus zu tun – doch davon gleich weiter unten...

Des Weiteren gibt es eine Vielzahl von Studien, insbesondere aus den 1980er- und 1990er-Jahren, zur „isolierten Hirnperfusion“ als Modell zur Untersuchung von Gehirnfunktionen. Dieses sogenannte „isolated brain“ wur-

de in verschiedene Spezies eingesetzt, darunter auch Schweine, vor allem aber Ratten. Wie im *Nature*-Artikel wurden die Hirne mit künstlichen Lösungen perfundiert, stoßweise oder kontinuierlich, immer mit synthetischen Sauerstoffträgern, und häufig unter Zusatz hirnpotektiver Substanzen. So recht durchgesetzt haben sich diese Modelle aber ganz offensichtlich nicht, obwohl auch rezente Publikationen davon berichten.

Nun aber zu des Pudels Kern: Vrselja und seine Kollegen zeigen ja letztlich keine dauerhafte Restauration von Hirnfunktion! Und die Erhaltung und Stimulierbarkeit von Gefäßen und Gliazellen verwundert auch niemanden – zumindest nicht diejenigen, die um die Robustheit dieser Zellen wissen. Vor allem aus der Zellkultur ist bekannt, dass diese Zellen sehr resistent gegen Sauerstoffmangel sind. Endothelzellen und Gliazellen können in Zellkultur mehr als 24 Stunden ohne jeden Sauerstoff und Glukose unbeschädigt überstehen.

Dass einzelne Neuronen nach länger andauernder Hypoxie noch elektrische Aktivität zeigten, verwundert auch nicht und ist ebenfalls schon lange bekannt. Was den Autoren und den Reviewern hingegen offensichtlich nicht bekannt war, ist, dass die meisten dieser Neuronen nach etwa einem Tag beginnen abzusterben – und nach drei Tagen tot sind. Nach sechs Stunden, wie bei Vrselja *et al.* der Fall, sehen sie selbst ultrastrukturell normal aus.

Dieses Phänomen nennt man heute *Delayed Neuronal Vulnerability*, die Erstbeschreiber nannten es *Maturation Phenomenon*. Das war in den 60er- und 70er-Jahren des vorigen Jahrhunderts. Dieser verzögerte neuronale Zelltod befällt prominenterweise die CA1-Region des Hippocampus, aber auch andere Neuronentypen – beispielsweise auch in den Schichten des Neokortex. Über dreißig Jahre haben sich ganze Hundertschaften von Neurowissenschaftlern die Zähne daran ausgegeben, dieses Phänomen zu erklären, bis man im neuen Jahrtausend ermattet aufgab und sich anderen Dingen zuwendete. Oder, wie hier

geschehen, in Unkenntnis der Literatur von vorne anfang. *Groundhog Day!*

Das *Maturation Phenomenon* ist eine der Gründe, warum ein „reperfundiertes Hirn“ nach vier Stunden ohne Hirndurchblutung nicht sinnvoll, das heißt *nachhaltig* wiederbelebt werden kann. Platt ausgedrückt: Weil die Zellen *verzögert* sterben. Wenn man nur ein paar Stunden wartet, kriegt man das eben nicht mit.

Nun kann man aber aus der Affäre einiges lernen. Zum einen, dass ganz grundlegendes und relevantes Wissen sehr kurzlebig sein kann. Aus den Augen, aus dem Sinn eben! Was nur noch grauhaarige Neuropathologen kennen, was in *PubMed* älter als zehn Jahre ist und

»Was in PubMed älter als zehn Jahre ist, fällt der Fetischisierung des frisch Publizierten zum Opfer.«

was nicht im Lehrbuch steht, fällt häufig der Hyperspezialisierung und Fetischisierung des frisch Publizierten zum Opfer. Sprechen Sie ruhig mal mit den Emeriti in deren Abstellkammer gegenüber!

Zum anderen lernen wir – ein ums andere Mal –, dass der vielgerühmte *Peer-Review*-Prozess in kritischen Momenten oft nicht funktioniert. Auch und gerade in Top-Journalen, die wie *Nature* in ihrer Jagd nach spektakulären, öffentlichkeitswirksamen Stories bereit sind, akademische Grundregeln zu ignorieren. Dass die Tagespresse sich bei so etwas nicht zweimal bitten lässt und den Verstand komplett verliert, ist da geradezu entschuldbar.

Doch halt, einen Hoffnungsschimmer habe ich zum Schluss: Die *Süddeutsche* und die *FAZ* (von der ich übrigens den Titel dieses Beitrags geklaut habe) haben sich nicht anstecken lassen und sehr vernünftig über den Artikel und seine Schwächen berichtet.

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



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

## Ulrich Dirnagl

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

# Warum unser Newsletter super ist:

Er ist:

fresh  
fancy  
kalorienarm  
bekömmlicher  
als Bier



...ach ja,  
informativ  
und lustig

Etwa alle 14 Tage informieren wir mit unserem Newsletter über frische Online-Inhalte und über das Erscheinen des Laborjournal-E-Papers.



<https://www.laborjournal.de/rubric/aktuell/index.lasso>



Erlebnisse einer TA

## Lächle mit Hashtag!

Ist man häufig im Internet unterwegs, kommt man an den sogenannten Hash-tags nicht mehr vorbei. Man hat fast das Gefühl, dass man keinen korrekten Satz mehr lesen kann, ohne dass das berühmte #-Zeichen irgendwo mittendrin erscheint. Kürzlich wurde ich sogar auf dem Weg ins Labor im Radio darüber aufgeklärt, dass der heutige Tag unter dem Motto #lächledichfrei stünde. Fröhlich forderte die Moderatorin dazu auf, den Tag mal ganz bewusst mit einem Lächeln im Gesicht anzugehen – und, wenn möglich, dabei zu bleiben.

„Das krieg' ich hin“, dachte ich mir und startete meinen Arbeitstag mit einem Lächeln. Nachdem mein grober Arbeitsplan stand, machte ich mich mit einem Eisbad bewaffnet auf den Weg zum Minus-20-Grad-Fach, um die Reagenzien für die cDNA-Synthese zu holen. Allerdings verschwand mein Hashtag-induziertes Lächeln kurzfristig, als ich feststellte, dass der Kit zwar da war, aber kein Enzym mehr darin steckte.

Bevor ich mich jedoch genervt an meine Kollegin wandte, besann ich mich auf das heutige Hashtag-Motto, lächelte, drehte mich zu ihr um und flötete: „Sag mal, haben wir noch irgendwo Reverse Transkriptase auf Vorrat, wenn hier keine mehr drin ist?“

### #Ichmussjanichtallesmachen

Ungläubiger Blick meiner Kollegin, dann die Gegenfrage: „Meinst Du das ernst, oder machst Du gerade einen Witz?“

Klappt ja prima! Ich löschte kurz den Hashtag aus meiner Frage und versuchte es noch einmal: „Jemand hat das Enzym leer gemacht. Ich brauche es heute aber für meine Synthese!“ Ohne Hashtag!

„Ah!“ Jetzt verstand sie den Ernst der Lage. „Schau mal in der Stock-Schublade, ob da noch ein Kit drin ist“.

Glücklicherweise war der Kit bestellt worden, sodass ich mit meiner Arbeit fortfahren konnte. Mit Hashtag.

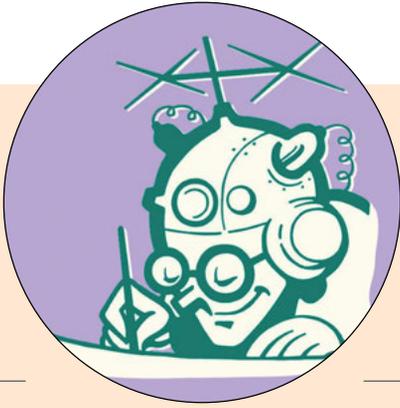
Zurück im Labor ging plötzlich die Türe auf und mein Kollege kam herein. „Mann, der Parkplatz war voll. Musste jetzt am anderen Ende der Uni parken! So ein Mist!“ Offensichtlich hörte er morgens einen anderen Radiosender als ich, von Hashtag war jedenfalls nix zu sehen.

Als ich wenig später die PCR-Maschine reservieren wollte, sprang mir glatt ein gelber Post-It entgegen: „Maschine ist kaputt, muss in die Werkstatt! Macht das jemand?“ Das ist ja mal wieder genial! Ich fragte mich, warum der Autor dieses Post-Its nicht in der Lage war, selbst die Reparatur in Auftrag zu geben. Für mich lief diese Aktion klar unter dem Hashtag #fühlemichdafürnichtzuständig. Vorsichtshalber lächelte ich mal. Nicht, dass die vom Radio Stichproben machen. Man weiß ja nie! Jedenfalls entschied ich, den Post-It erstmal zu ignorieren. Vielleicht fühlte sich ja heute im Laufe des Tages jemand angesprochen und erledigte den Auftrag. #ichmussjanichtallesmachen!

Kurz darauf wollte ich meine Proben aufs Gel auftragen – und musste feststellen, dass der Marker für die Allgemeinheit leer war. Also klebte ich in Gedanken ein #ichhabsnichtgemerkt auf das Tube, lächelte und holte meinen eigenen Marker aus der Schublade. Na, das lief doch spitze heute!

Wieder etwas später kam meine Kollegin ins Labor und bemerkte, dass die Wirkung ihrer Klebezettel-Botschaft offenbar zu wünschen übrig ließ: „Ach, hattest Du noch keine Zeit, in die Werkstatt zu gehen?“ Ich lächelte. Ihr verwirrter Blick sprach Bände. Ich war mir sicher, sie fragte sich gerade, was ich mir heute Morgen eingeworfen habe und ob davon noch was übrig sei. #schaltdoch-maldasradioan!

Annette Tietz



## Schöne Biologie Vielfältige Intuition

Im letzten Jahr schrieb der Grazer Wissenschaftshistoriker Elmar Schübl unter der Überschrift „Die Rolle der Intuition im wissenschaftlichen Erkenntnisprozess“:

„Die Wissenschaftsgeschichte und die wissenschaftliche Praxis zeigen [...], dass jene Erkenntnisse, die das menschliche Selbst- und Weltverständnis stark verändern, eher nicht durch bewährte empirische Methoden und etablierte Denkweisen hervorgebracht werden. Es sind in der Regel spontan entworfene Hypothesen, die den Weg zu neuen Erkenntnissen eröffnen. Hier kommt die Intuition ins Spiel, deren Stärke das Entwerfen von Arbeitsthesen ist.“

Das mag wohl stimmen. Aber nur teilweise. Denn mindestens genau so oft dürfte die reine Intuition viele Forscher letztlich zu *falschen* Arbeitshypothesen – und damit auf den sprichwörtlichen Holzweg geführt haben. Vielleicht sogar öfter.

Wobei das natürlich wirklich keine neue Einsicht ist. Der US-Mathematiker Raymond Wilder fasste diese zwei Seiten der Intuition beispielsweise schon vor über fünfzig Jahren folgendermaßen zusammen (*Science* 156: 605-10):

„Die Hauptrolle der Intuition ist es, für eine konzeptionelle Basis zu sorgen, welche die Richtung für die weitere Forschung vorgibt. Sie liefert somit einen *Educated Guess*, der sich im Nachhinein als richtig, aber auch als falsch entpuppen kann.“

Beispiele für solche *educated*, aber falsche *Guesses* gibt es zuhauf.

Wie war das etwa mit der Zahl menschlicher Gene? Also derjenigen, die für Proteine kodieren? Sagten nicht so gut wie alle Experten voraus, dass diese die Hunderttausend weit übersteigen würden, nachdem man im Wurm-Genom von *Caenorhabditis* knapp zwanzigtausend aufgespürt hatte? Schließlich seien wir Menschen doch so viel komplexer als Würmer.

Heute wissen wir: Falsch geraten! In unseren Zellkernen tummeln sich nur unwesentlich mehr Protein-kodierende Gene als

in denjenigen des Wurms. Wie wir damit höhere Komplexität zustande bringen, ist stattdessen... nun ja, *komplexer*.

Machen wir hier doch mal selbst einen Intuitionstest – und betrachten dazu ein ganz frisches Paper über eine Wasserlinse, auch bekannt als Entengrütze (*Nat. Commun.* 10: 1243). Konkret nahmen die Autoren aus Münster, Zürich, Jena und Indien die Vielwurzelige Teichlinse (*Spirodela polyrhiza*) ins Visier – und zwar aus dem einfachen Grund, dass es sie weltweit in Massen gibt. Allein in einem Teich können sich Millionen von Individuen der kleinen, schnell wachsenden Pflanze drängen.

Die Teichlinse hat demnach folglich eine enorme Populationsgröße. Und wenn es so unglaublich viele Individuen dieser Art auf Erden gibt, was würde man dann *intuitiv* bezüglich deren genetischer Vielfalt erwarten? Immerhin kann doch jedes einzelne Individuum Ziel von Mutationsereignissen sein? Die genetische Vielfalt der Teichlinse sollte daher doch ebenfalls hoch sein, oder?

Wenn man so fragt, ist die Antwort natürlich klar: Sie ist es nicht, ganz im Gegenteil! Nach Analyse von Teichlinsen-Genomen aus 68 Gewässern von überall auf der Welt verkünden die Autoren: Die genetische Vielfalt der Teichlinse ist eine der geringsten unter allen bisher untersuchten Mehrzellern.

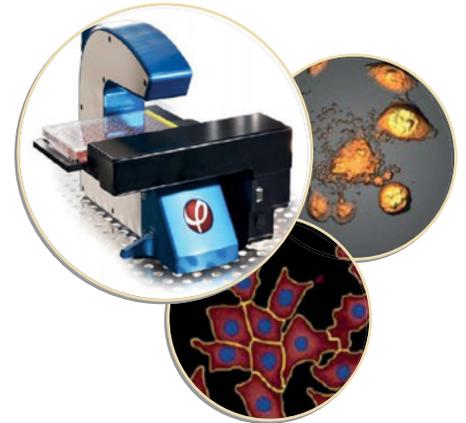
Und sie schreiben auch, warum das wohl so ist. Da die meisten spontanen Mutationen Schaden anrichten, sollte die Selektion grundsätzlich niedrige Mutationsraten bevorzugen, erklären sie. Während jedoch bei kleinen Populationen noch andere Zwänge mit hineinspielen, können gerade große Populationen es sich leisten, diesem Selektionsdruck komplett nachzugeben und die Mutationsrate weitestmöglich herunterzufahren – mit dem Resultat, dass die genetische Vielfalt niedrig bleibt.

Eigentlich plausibel, oder? Auch wenn die Intuition uns erst etwas anderes vorgegaukelt hat.

Ralf Neumann

# LOOKING AT CELLS

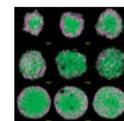
[www.looking-at-cells.com](http://www.looking-at-cells.com)



## HoloMonitor M4

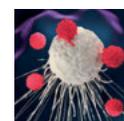
- Label free holographic imaging
- Analyse cell motility, morphology, viability, rare or transient cellular events
- For powerful discoveries in your incubator with a simple workflow

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



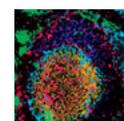
**CQ1 Confocal Imaging Cytometer** – 3D imaging benchmark for your benchtop

by Yokogawa Electric Corporation



**Cellometer®**  
The art of cell counting

by Nexcelom Biosciences LLC



**Chip Cytometry**  
Unlimited biomarker multiplexing

by Zellkraftwerk GmbH



**InCellis Cell Imager**  
The Smart Cell Microscope

by Bertin Instruments

**CENIBRA**  
life science solutions

Cenibra GmbH  
Große Straße 17  
D-49565 Bramsche

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

## Frisch erforscht

» Tierische **Stammzellen** benötigen eine sauerstoffarme Umgebung in ihren Stammzellnischen, um ihre Pluripotenz aufrechtzuerhalten. Steigt hingegen die Sauerstoffspannung, fördert das die Differenzierung der Zellen. Ein Team von Pflanzenforschern um **Joost van Dongen** von der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen hat jetzt im Sprossapikalmeristem von *Arabidopsis* nachgemessen – und dort ganz ähnliche Verhältnisse vorgefunden: Die Stammzellen, mit denen die Differenzierung neuer Blätter und Blüten startet, sind von einer Nische mit niedriger Sauerstoffkonzentration umhüllt (Nature, doi: 10.1038/s41586-019-1203-6). Demnach fungiert Sauerstoff offenbar sowohl bei Tieren wie auch bei Pflanzen als diffusibles Signal in der Stammzellkontrolle.

» Ein Team um den Basler Zoologen **Walter Salzburger** analysierte die Genome von über hundert Fischarten, bis sie schließlich wussten: Bestimmte Tiefseefische haben ihr Repertoire an **Rhodopsin-Genen** durch Vervielfältigung und Veränderung derart aufgestockt, dass sie in der Dunkelheit ihres Lebensraums möglichst gut „durchblicken“. Viele „Neu-Rhodopsine“ hatten dabei ihr Absorptionsmaximum gerade bei denjenigen Wellenlängen, die der Biolumineszenz der eigenen Leuchtorgane entsprach. Die vorläufige „Bestleistung“ erzielte der Silberkopf (*Dirtemus argenteus*) mit 38 Kopien des Rhodopsin-Gens (Science, doi: 10.1126/science.aav4632).

» Proteine in der Nahrung dürfen im **Darm keine Immunreaktionen** auslösen – darüber war man sich bislang einig. Stimmt allerdings nicht ganz, wie ein Team um den Marburger Immunologen **Ulrich Steinhoff** im Journal of Clinical Investigation (doi: 10.1172/JCI98929) beschreibt. T-Zellen aus den lymphknotenartigen Peyer-Plaques im Dünndarm starten tatsächlich Immunreaktionen – bis das „Aufpasser-Protein“ PD1 sie nach einiger Zeit in den apoptotischen Selbstmord treibt. Die Folge ist ein gesundes Fließgleichgewicht zwischen Nahrungs-aktivierten und absterbenden Immunzellen. Wird es gestört, entzündet sich der Dünndarm – oder kann gar verkümmern. -RN-

## Braunschweig

### Virenalarm in Petersilie

Sicherlich gehört die Petersilie (*Petroselinum crispum*) nicht zu den Nutzpflanzen, die eine maßgebliche Rolle bei der Welternährung spielen – immerhin aber gehört sie zumindest in unseren Breiten zu den meistverwendeten Küchenkräutern. Ein Ernteverlust durch Zwergwuchs würde sich daher wirtschaftlich wohl doch ein wenig bemerkbar machen.

Mit einem bisher unbekanntem Virus hat ein Team von Pflanzenvirologen um **Björn Krenz** und **Stephan Winter** vom Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH in Braunschweig nun einen mutmaßlichen Verantwortlichen für solche Petersilien-Verzweigung aufgespürt (Arch. Virol., doi: 10.1007/s00705-019-04280-3). Nach Next Generation Sequencing entpuppte sich der Übeltäter als neues Mitglied der Nanoviridae. Diese besitzen als sogenannte multipartite Einzelstrang-DNA-Viren ein segmentiertes Genom, dessen Stücke in separaten Kapsiden eingeschlossen sind und unabhängig voneinander in verschiedene Zellen des Wirts übertragen werden – was wiederum heißt, dass sich alle Segmente im Wirt treffen müssen, um den viralen Zyklus vervollständigen zu können.

Von anderen Mitgliedern der Nanoviridae wusste man bisher, dass sie vornehmlich Hülsenfrüchte befallen – also etwa Erbsen, Bohnen und Linsen. Das Wirtsspektrum der Nanoviridae hat sich mit der Identifikation des Parsley Severe Stunt-Associated Virus, wie die Autoren es taufen, folglich um die Pflanzenfamilie der Doldenblütler erweitert. Was den Fund unter anderem auch wirtschaftlich noch mal in anderem Licht erscheinen lässt.

## Bremerhaven & Aachen

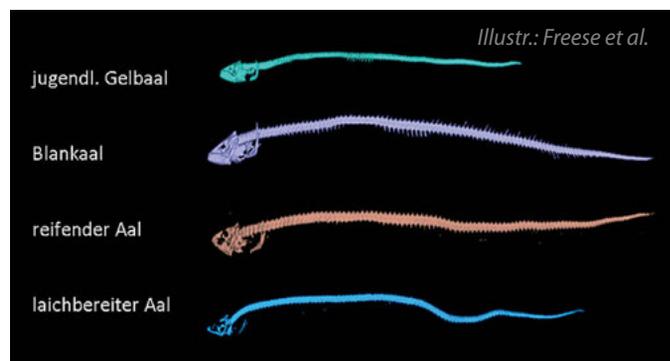
### Fatales Mineralienumschichten

Der Europäische Aal (*Anguilla anguilla*) wächst über Jahre in europäischen Gewässern heran, um bei Erreichen der Geschlechtsreife zur Fortpflanzung quer durch den Atlantik in die Sargassosee zu schwimmen, dort abzulaichen – und zu sterben. Dabei durchlaufen die Tiere direkt vor und während dieser Mammotreise dramatische körperliche Veränderungen. Und die können heutzutage fatale Folgen haben,

forscher enthüllten mit Computer- und Magnetresonanztomographie, dass die Aale in dieser Zeit zudem ihrem Skelett massiv Calcium und Phosphor entziehen, um beides für die Entwicklung ihrer Geschlechtsorgane einzusetzen. Auf diese Weise nehmen der Mineraliengehalt und die Masse der Knochen im Laufe der Reifung so stark ab, dass die mechanische Stabilität der Wirbel nahezu grenzwertig nach-

lässt – bei Weibchen deutlich stärker als bei Männchen.

Was die Tiere bei der Umschichtung von Mineralien und Energie zugunsten der Gonadenentwicklung allerdings teuer zu stehen kommt, ist die zunehmende Schwermetallbelastung ihrer Umwelt. Denn wie die



Am Ende eines Aal-Lebens sind die Wirbel dünn.

wie ein Team von Forschern des Thünen-Instituts für Fischereiökologie in Bremerhaven und der Rheinisch-Westfälischen Hochschule Aachen samt Kollegen aus Belgien und Kanada frisch in PNAS beschreibt (doi: 10.1073/pnas.1817738116).

Mit Beginn des Reifungsprozesses, dem sogenannten Blankwerden, ändern die Aale ihre Farbe von hellgelb zu schimmerndem Silber, stellen die Nahrungsaufnahme ein und bilden ihren Verdauungstrakt zurück. Die Fisch-

Forscher ebenfalls feststellten, wandern mit den „guten Mineralien“ auch vermehrt toxische Schwermetalle in die Eierstöcke der weiblichen Aale, die sie zuvor in ihren Lebensräumen aufgenommen und in die Knochen weggespeichert hatten – und somit auch in die Eier.

Dies könne logischerweise eine wichtige Ursache für den starken Rückgang der Aal-Bestände in den letzten Jahrzehnten darstellen, folgern die Autoren.

Ralf Neumann



## Stichwort des Monats

# Mikroglia – Aufräumer im Kopf

Bei der Beseitigung von beschädigtem Gewebe im zentralen Nervensystem (ZNS), wie etwa nach einem Schlaganfall, spielen Mikroglia eine wichtige Rolle. Sie gehören zu den Gliazellen, die Stütz- und Stoffwechselfunktionen im ZNS wahrnehmen. Neben der Tilgung und dem Verstärken von Synapsen bei Lernprozessen, sind Mikrogliazellen aber auch essenziell, um Erreger wie Meningokokken im Gehirn aufzuspüren und durch Phagozytose unschädlich zu machen. Dazu tasten sie mit tentakelartigen Fortsätzen ihre Umgebung ab. Werden sie fündig, wandeln sie sich in ihre aktive, amöboide Form um und wandern zum Infektionsort.

Vergleichbar mit den Makrophagen im peripheren Nervensystem (PNS) sind sie die Wächter des ZNS. Gerät die Regulierung der Mikroglia außer Kontrolle, entfernen sie bei Überaktivierung auch gesunde Zellen. Jüngere Forschungsergebnisse zeigen, dass Fehlfunktionen der Mikroglia bei Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Schizophrenie, multipler Sklerose oder Autismus eine Rolle spielen. Seit einigen Jahren wächst das Interesse an den Zellen stetig und Wissenschaftler finden immer neue, bislang unbekannte Eigenschaften und Funktionen. Hier stellen wir drei aktuelle Studien vor.

### Lebenswichtig für Neuronen

Die amerikanisch-niederländische Gruppe um James Bennett von der *University of Washington School of Medicine* (USA), Tjakk van Ham vom *University Medical Center Rotterdam* (Niederlande) und Robert Hevner von der *University of California* (USA) beschrieb im *American Journal of Human Genetics* (104: 936-47) den außergewöhnlichen Fall eines Säuglings. Dieser war mit zahlreichen Hirnfehlbildungen wie der Abwesenheit des Corpus Callosum (dem Balken, der die linke und rechte Hemisphäre des Großhirns verbindet) zur Welt gekommen. Mittels Exom-Sequenzierung stellte sich heraus, dass der Junge eine homozygote Mutation im *CSF1R*-Gen (*Colony Stimulating Factor 1 Receptor*) besaß, dessen Gen-

produkt ein Schlüsselregulator bei der Entwicklung von Myeloidzellen ist. Nach Autopsie stellten die Humangenetiker fest, dass die Mikrogliazellen im Gehirn des Jungen gänzlich fehlten.

Für die Missbildungen machten sie das Fehlen der Zellen verantwortlich, ohne jedoch die genauen molekularen Mechanismen zu kennen. Auch eine heterozygote Mutation im *CSF1R*-Gen scheint für eine Dysfunktion der Mikroglia auszureichen: Betroffene Patienten entwickeln ab dem Alter von vierzig Jahren Gangfehlbildungen und Anzeichen einer frühen Demenz.

### Vielfresser ohne Grenzen

Bislang dachte man, dass Mikroglia zwar beweglich sind, aber ähnlich wie Astrozyten und Oligodendrozyten das ZNS nicht verlassen. Entgegen der geltenden Lehrmeinung zeigten Lauren Green und Kollegen von der *University of Notre Dame* in Indiana (USA) in Zebrafischlarven (*Danio rerio*), dass die Zellen bei peripheren Verletzungen doch aus dem ZNS migrieren (*PLoS Biology* (17(2):e3000159).

Dazu fügten sie der vom Rückenmark abgehenden Nervenwurzel zunächst minimale Frakturen mithilfe eines Lasers zu, lokalisierten einzelne Mikrogliazellen im Rückenmark und verfolgten deren Bewegungen. Erstaunlicherweise verließ eine beträchtliche Anzahl an Zellen das Rückenmark Richtung PNS und nahm dort eine große Menge Zelltrümmer auf. Auch Makrophagen des PNS wanderten zum Verletzungsort. Dort waren sie zwar in dreifach größerer Zahl vorhanden, phagozytierten jedoch nur acht Prozent der Zelltrümmer im Vergleich zu den Mikroglia, die 92 Prozent verspeisten.

### Zelle mit Magen

Interessant für das Verständnis von neurodegenerativen Erkrankungen ist, dass ungefähr die Hälfte der migrierten Mikrogliazellen innerhalb von 24 Stunden zurück ins ZNS wanderte. Im Vergleich zu den im ZNS verblie-

benen Mikroglia stellten die Wissenschaftler eine veränderte Morphologie sowie erhöhte Phagozytose fest. Ähnliche Eigenschaften besitzen auch Mikroglia in Gehirnen von zum Beispiel Alzheimer-Patienten.

Wie aber können Mikroglia so beweglich bleiben, wenn sie gleichzeitig große Mengen an Zelltrümmern aufnehmen? Die Heidelberger *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL)-Forscher Ambra Villani, Jørgen Benjaminsen *et al.* gingen der Verdauung der Zellen genauer auf den Grund (*Dev. Cell* 49: 77-88.e7).

Sie untersuchten eine Klasse mutierter Zebrafisch-Embryonen, die vergrößerte und aufgeblähte Mikroglia aufwiesen, in denen ein einzelnes großes mit Zelldebris gefülltes Vesikel saß. Als die Gruppe einzelne Phagosomen *in vivo* verfolgte, machte sie eine merkwürdige Entdeckung: Phagosomen in nach ihrem Phänotyp benannten *Bubblebrain* (*blb*)-Embryonen fusionierten zu einem einzigen Organell, welches dramatisch anschwell und die Zelle schließlich daran hinderte zu wandern. Der Grund dafür: In *blb*-Embryonen fehlt der D-Gluconat-6-Phosphat-Transporter, wodurch ein osmotisches Ungleichgewicht entsteht. Im Wildtypen sorgt die osmotische Regulierung eigentlich dafür, dass die Phagosomen schrumpfen, sodass nach Fusionierung ebendieser ein Vesikel mit normaler Größe entsteht. Dieses neu entdeckte Vesikel taufte die Gruppe „Gastrosom“.

### Nicht nur Aufräumer

Aufgrund der zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen, in denen Mikroglia involviert sind, war bereits zu ahnen, dass ihre Rolle im ZNS wichtiger ist, als bislang angenommen. So sind sie nicht nur Aufräumer, sondern auch essenziell für die neuronale Entwicklung, können in das PNS ein- und auswandern und besitzen das für die Morphologie wichtige, bisher unbekannte GastroSom.

Ann-Kristin Diederich

# Keine Gene – kein Problem

BREMERHAVEN/KÖLN: Obwohl die meisten Gene im Zellkern-Genom lokalisiert sind, halten Mitochondrien häufig stur an mindestens einer Handvoll DNA-Sequenzen fest. Unter aeroben Eukaryoten war kein Organismus bekannt, der sich von seinem mitochondrialen Erbgut ganz trennen konnte – bis jetzt.



Eigentlich wollten Bremerhavener und Kölner Biologen einen Dinoflagellaten besser kennenlernen, der schädliche Algenblüten beseitigt. Dabei stießen sie auf eine einzigartige Eigenart der parasitischen Algen-Fresser.

Foto: iStock/ UpdogDesigns

In den Buchten der Bretagne ereignet sich regelmäßig ein grauenhaftes Schauspiel. Parasitische Algen heften sich in Scharen an Algen der Gattung *Alexandrium*, dringen in ihren Wirt ein und fressen ihn von innen auf. Der Parasit wächst, vermehrt sich, schlüpft schließlich aus der Hülle seines toten Wirts und zerfällt in hunderte infektiöse Dinosporen – zum Glück. Denn das vermeintliche Opfer *Alexandrium* produziert in Wahrheit schädliche Algenblüten und das Nervengift Saxitoxin, das sowohl für Wasserorganismen als auch den Menschen gefährlich ist und das Ökosystem belastet.

Biologen vom Alfred-Wegener-Institut, Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung (AWI) in Bremerhaven und der Universität zu Köln wollten daher den parasitischen biologischen Schädlingsbekämpfer näher kennenlernen und stießen dabei auf die eigentliche Sensation der Geschichte: Die Mitochondrien des Dinoflagellaten *Amoebophrya ceratii* sind komplett genomfrei (*Sci. Adv.* 5: eaav1110). „Das war vorher bei keinem an-

deren aeroben Eukaryoten bekannt“, stellt der Leiter des Projektes Uwe John klar.

## DNA-Daten-Durcheinander

Dinoflagellaten sind ein polyphyletisches Taxon, das viele unterschiedliche Gattungen beinhaltet und einen großen Bestandteil des Phytoplanktons bildet. Im Zuge der Evolution haben die meisten Dinoflagellaten ihr mitochondriales Genom bereits ziemlich abgespeckt. Gerade mal drei Protein-codierende Gene und Gen-Fragmente ribosomaler RNA sind in den meisten dieser Einzeller übrig geblieben. *A. ceratii* scheint den letzten Schritt der Endosymbiose gewagt zu haben, und hat die Gene der insgesamt zwei Mitochondrien pro Zelle komplett entfernt beziehungsweise in den Kern verlagert. Ob sich allerdings noch DNA-Reste ohne codierende Funktion in den Zellorganellen befinden, können die Bremerhavener und Kölner Biologen nicht ausschließen: „Wir halten es allerdings für höchst unwahrscheinlich“, räumt John ein.

Für John und seine Kollegen des internationalen Forscherteams war das Ergebnis eine enorme Überraschung – und reiner Zufall. Ursprünglich wollten die Forscher das riesige Genom, das bei Dinoflagellaten normalerweise bis zu 100-mal größer ist als beim Menschen, lediglich sequenzieren, um dieses vom Erbgut des Wirtes *Alexandrium* unterscheiden zu können. Denn *A. ceratii* bevorzugt als Parasit eine Mischkultur mit seinem Wirt, was ein ziemliches Daten-Durcheinander bei DNA-Analysen verursacht.

„Als wir uns dann die Sequenzdaten von *Amoebophrya* angeschaut haben, konnten wir keine mitochondrialen Gene finden“, erinnert sich John. „Und das, obwohl Gene aus dem Mitochondrium durch die höhere Kopienzahl erfahrungsgemäß regelrecht herausstechen.“ Auch Seniorautor Gernot Glöckner vom Biochemischen Institut der Uni Köln hatte bei der Suche nach dem Extra-Genom in den Mitochondrien sein Bestes gegeben. „Allerdings konnte ich nur Fragmente dieser Gene im Kern finden“, berichtet er. „Interessanter-

weise sind diese, wie bei Eukaryoten üblich, gespleißt, haben sich also an das Kern-Genom angepasst.“ Doch vom mitochondrialen Genom fehlte weiterhin jede Spur.

## Düsende Schwärmer

Dieses Ergebnis verblüffte die Biologen um John zudem, weil sie in vorangegangenen Tests zeigen konnten, dass die Mitochondrien von *A. ceratii* besonders aktiv sind. „Der parasitische Dinoflagellat braucht ein gewisses Tempo, um sich an seinen viel größeren Algen-Wirt anheften zu können“, erklärt John und ergänzt: „Die dafür notwendige Energie kann der Schwärmer *Amoebophrya* unmöglich in Form von ATP in der Zelle speichern. Eine Art Verbrennungsmotor ist also unumgänglich.“

Von anderen Dinoflagellaten wusste man, dass teilweise nur noch drei mitochondriale Gene vorhanden sind, die allesamt für Proteine aus der Atmungskette codieren. *CoxI* und *coxIII*, die für zwei Untereinheiten der Cytochrom-c-Oxidase (Komplex IV) codieren, sowie *cob*, das für Cytochrom b, eine Untereinheit der Cytochrom-c-Reduktase (Komplex III) codiert. Das Gen für eine weitere Untereinheit der Cytochrom-c-Oxidase (*coxII*) haben die meisten Dinoflagellaten bereits in den Zellkern ausgelagert.

Bisher hatte man angenommen, zwei Faktoren seien dafür verantwortlich, dass in allen bisher untersuchten Organismen die drei Gene immer noch im Mitochondrien-Genom codiert sind: der hydrophobe Charakter und die Größe der Enzymuntereinheiten erschweren den Import in das Mitochondrium; die Synthese vor Ort erschien als einzige Möglichkeit. Doch die Zellen behelfen sich mit einem Trick, den John erklärt: „Sowohl das zugehörige Gen als auch das nach der Expression entstandene Protein sind fragmentiert, wodurch das Enzym leicht

ter in das Mitochondrium gelangt und dort zusammgebaut werden kann.“ John ergänzt: „Wir vermuten, dass *A. ceratii* den gleichen Weg mit *coxI* gegangen ist.“ Denn dieses Gen konnten die Bremerhavener Biologen schließlich im Nukleus-Genom des Parasiten wiederfinden. *CoxIII* und *cob* waren hingegen weiterhin wie vom Erdboden verschluckt.

Nachdem die Gruppe über Monate mit verschiedensten Primer-Paaren sowie Such-Algorithmen immer noch kein mitochondriales Genom aufspüren konnte und auch die Reverse keinen weiteren Einfall hatten, mussten sich John *et al.* geschlagen geben – oder vielmehr ihren Erfolg feiern.

## „Irgendwas stimmt hier nicht.“

„Das Schwierigste bei diesem Projekt war, zu beweisen, dass es das mitochondriale Genom in *A. ceratii* wirklich nicht gibt und wir es nicht nur übersehen hatten“, gibt John zu. „Es gab genug Nächte, in denen ich mir den Kopf zerbrochen und gedacht habe: ‚Mist, irgendwas stimmt hier nicht, wir müssen noch mal etwas anderes probieren.‘“

Doch wie geht der Einzeller mit den fehlenden Untereinheiten um?

*A. ceratii* scheint eine abgewandelte Form der Atmungskette zu besitzen. Wie genau diese funktioniert, versuchen John und Co. in ihrer Publikation anhand eines anderen Organismus zu erklären. Der Dinoflagellat *Chromera velia* hatte nämlich bislang das kleinste bekannte mitochondriale Genom, das nur aus den beiden Genen *coxI* und *coxIII* besteht. Wir erinnern uns: In *A. ceratii* ist *coxIII* verschwunden und *coxI* wurde in das Zellkern-Genom verfrachtet. Das Fehlen von *cob* hat *C. velia* dadurch gelöst, dass er kurzerhand Komplex III durch die Alternative Oxidase (AOX) ersetzt hat. John *et al.* vermuten, dass es bei *A. ceratii* genauso gelaufen ist.

Weil Komplex IV in *A. ceratii* allerdings noch existiert, die dafür notwendige Untereinheit (*coxIII*) aber nicht, müssen die Dinoflagellaten auch hier eine andere Lösung gefunden haben. „In *Chromera* gelangen die Elektronen über alternative Donoren erst an Cytochrom c und dann weiter an den Komplex IV – und zwar über die Lactat-Dehydrogenase oder Galacto-1,4-Lacton-Dehydrogenase“, weiß John. „Ob *A. ceratii* das gleiche System verwendet, wissen wir noch nicht. Aber wir nehmen stark an, dass es ein ähnliches Modell wie in *C. velia* ist.“

Anfangs hatten John *et al.* vermutet, dass es sich beim im Kern-Genom lokalisierten *coxI* um ein sogenanntes *Nuclear Mitochondrial Pseudogene* (NUMT) handeln könnte. Diese mitochondrialen Restsequenzen haben keinen Nutzen und werden allmählich von der Zelle wegevolviert. „Das scheint bei *coxI* nicht der Fall zu sein“, ist sich John sicher und erklärt warum: „Zum einen haben wir in den beiden *coxI*-Gen-Fragmenten hohe Guanin- und Cytosin-Werte gefunden, die eigentlich nur zustande kommen können, wenn sich das Gen lange genug im Zellkern-Genom aufgehalten hat.“ Zum anderen fanden die Forscher Introns, die während der Expression herausgeschnitten werden.

## Sparmaßnahme

Den Rausschmiss der Gene *coxIII* und *cob* aus dem Mitochondrium kann sich der Bremerhavener Projektleiter wie folgt erklären: „Ein Parasit wie *A. ceratii* muss natürlich in kürzester Zeit so viele Dinosporen wie möglich bilden können. Da könnte es für den Einzeller einfacher sein, alles von einer Zentrale, also dem Nukleus zu steuern – und sich quasi nicht noch Gedanken um die Replikation mitochondrialer Gene machen zu müssen. Darüber hinaus fällt natürlich die Notwendigkeit für den Translationsapparat, die ribosomalen RNAs, weg. Klar müssen die Mitochondrien noch dupliziert werden, aber eben nicht mehr das darin vorkommende Genom.“

Zukünftig möchten John und seine Kollegen ihre Ergebnisse und das damit ausgetüftelte Modell weiter verifizieren. Außerdem gibt es noch andere *Amoebophrya*-Arten, bei denen nicht klar ist, ob sie parasitisch leben und möglicherweise auch ihr Mitochondrien-Genom abgeschafft haben. „Es ist ein wahnsinnig spannendes Thema, das gerade erst begonnen hat“, schwärmt John. Für die Verifizierung des Modells sucht die Gruppe im Übrigen noch einen Proteinbiochemiker. Denn: „Wir sind an dieser Stelle mit unseren Methoden am Ende. Nun brauchen wir jemanden, der Lust und die nötige Expertise hat, um unserem Modell noch mehr auf den Zahn zu fühlen.“

Juliet Merz

Gernot Glöckner (links) und Uwe John haben alles versucht – ein mitochondriales Genom konnten sie bei der Alge *Amoebophrya ceratii* aber nicht finden. Fotos: Privat (li.); AWI/ Uwe John (re.)



# Membranlos in der Zelle

*GÖTTINGEN: Eukaryotische Zellen machen sich membranlose Organellen zunutze. Wenn bei deren Reifung etwas schiefgeht, drohen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer. Göttinger Biophysiker sind den biochemischen Grundlagen auf der Spur.*

Alle zellulären Organellen sind von Membranen umschlossen, besagt ein Dogma in Lehrbüchern eukaryotischen Lebens. Dass diese Definition die Natur intrazellulärer Kompartimente nur oberflächlich beschreibt, weiß etwa der Biophysiker Markus Zweckstetter am Göttinger Standort des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE): „Öl in Wasser formt Öltröpfchen, weil sich hydrophobe Bereiche zusammenlagern. Solch eine Flüssig-Flüssig-Phasentrennung vollziehen auch Proteine in der Zelle. Sie bilden Kondensate und heißen dann RNA-Granula, Stressgranula, Nukleoli oder *P-bodies*. Wir kennen sie im Mikroskop seit langem, im Zytoplasma und Nukleoplasma, in Mitochondrien und Chloroplasten.“ Aber nicht aufgrund ihrer Allgegenwart wäre es sträflich, sie als einfache Einlagerungen an Speicher- oder Sekretstoffen abzutun. „In den letzten zehn Jahren ist uns klar geworden, dass sie biologisch wichtige Reak-

tionszentren sind, die im Gegensatz zu anderen zellulären Kompartimenten eben nicht von Membranen umschlossen sind.“

## Vollgestopft mit Protein

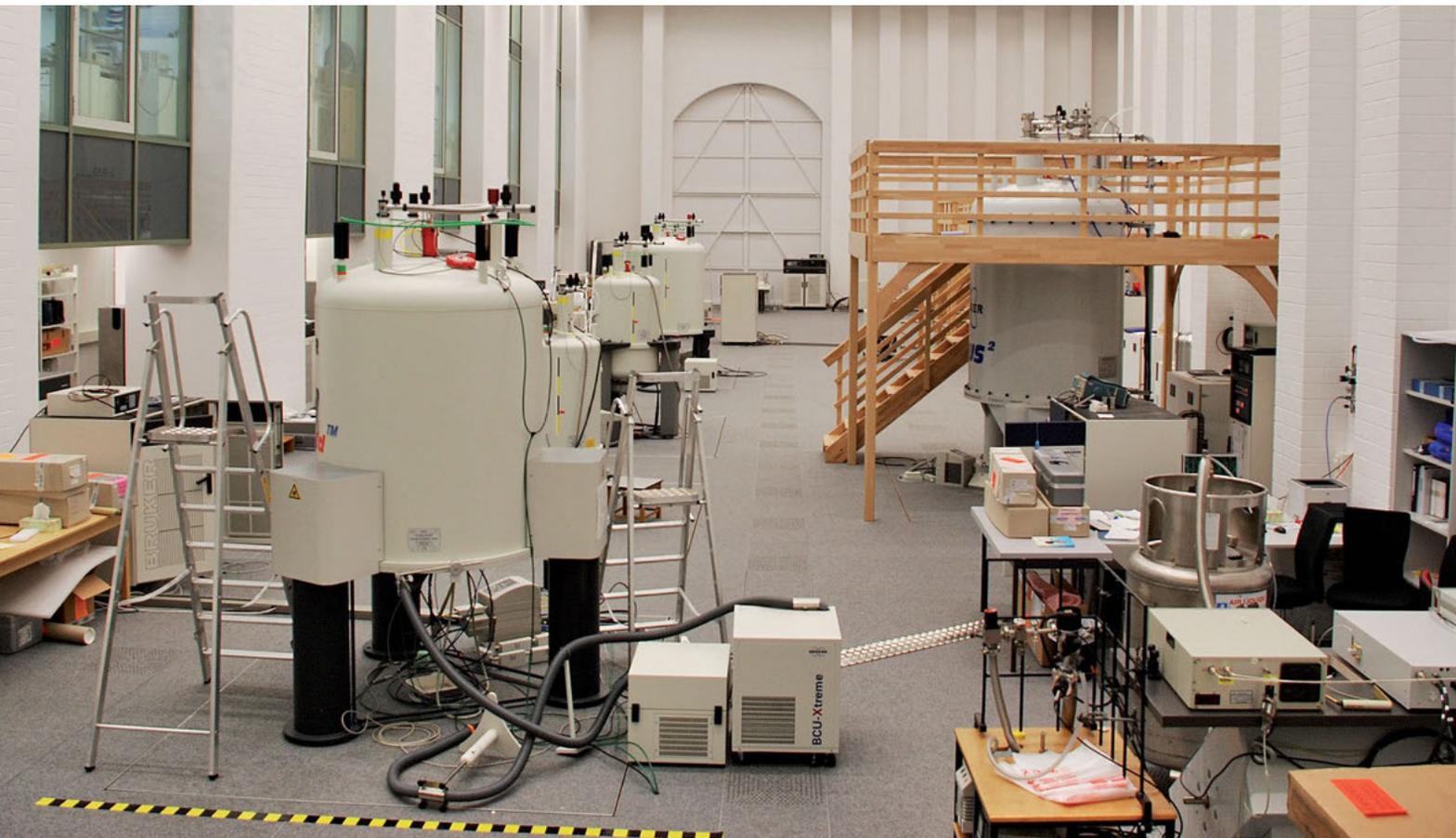
Was ist, abgesehen von der fehlenden Membran, das Besondere an ihnen? Außergewöhnlich ist ihre Konzentration an Protein, die bis zu 300-fach höher ist als im umgebenden Plasma. Tatsächlich ist das eine von mehreren Voraussetzungen für ihre Entstehung. Die Forschungsgruppe Zweckstetter untersuchte die Tröpfchenbildung mit differentiellem Interferenzkontrast und Fluoreszenzmikroskopie und quantifizierte sie anhand von Trübungs-messungen. Sie fand, dass Temperatur, pH, Salinität und Osmolarität bestimmten Anforderungen genügen müssen, um ein besseres Lösungsmittel für Proteine zu sein als der umgebende Puffer. Sind die Kondensate vielleicht

nur Zeugnis einer überforderten Degradationsmaschinerie? „Keineswegs. Trotz des makromolekularen *Overcrowdings* sind die Proteine im Inneren der Granula nicht im herkömmlichen Sinn aggregiert. *Photobleaching*-Experimente weisen auf flüssigähnliche Eigenschaften hin“, erklärt Zweckstetter. Was der studierte Physiker mit Innerem meint, steht in unbeschränktem Austausch mit seiner Umgebung. Eukaryotische Zellen verfügen also über kohärente Kompartimente ohne klassische Kompartimentierung. Die Zeiten ordentlich Membran-umschlossener Reaktionsräume sind vorbei.

Ironischerweise ist es dabei Unordnung, die die Fluidität der Proteintröpfchen organisiert. Denn in ihrem Inneren finden sich vor allem intrinsisch ungeordnete Proteine, die flüchtig und unspezifisch miteinander interagieren. Zweckstetter spricht von struktureller Flexibilität und Promiskuität, die das Wechsel-

*Die NMR-Halle am MPI für Biophysikalische Chemie in Göttingen.*

*Fotos (2): Henrik Müller*



wirkungsdurcheinander in die Proteintröpfchen bannen. „Noch ist wenig bekannt über ihre Entstehung. Im Teströhrchen können wir die Phasenseparation beobachten und etwa durch Zugabe von RNA antreiben. Was wir aber nicht gut können, ist in die Tröpfchen hineinschauen, um die Struktur- und Dynamik beteiligter Proteine zu verstehen.“

Zweckstetters Interesse geht über reine Grundlagenforschung hinaus. Kürzlich brachte der Biophysiker membranlose Kompartimente mit der Alzheimer-Krankheit in Verbindung (*Nat. Commun.* 8: 275).

Eines ihrer Hauptmerkmale ist die Anhäufung fibrillärer Aggregate im Perikaryon. Die Fibrillen bestehen hauptsächlich aus hyperphosphoryliertem Tau, einem hochlöslichen Protein, das in seinem normalen Leben Mikrotubuli des Cytoskeletts reguliert. Dafür fluktuiert es zwischen verschiedenen Konformationen, ist also ein Paradebeispiel intrinsisch ungeordneter Verhaltens.

Wie es die neurofibrillären Aggregate der Alzheimer-Krankheit bildet, ist ungeklärt. „Wenn wir Tau in millimolarer Konzentration einen Monat stehen lassen, aggregiert überhaupt nichts. Es muss also andere Mechanismen geben, die Tau-Fibrillen im Gehirn von Alzheimer-Patienten ablagern. Unsere Beobachtung ist, dass die Mikrotubuli-bindende Domäne von Tau phasenseparieren kann und Proteintröpfchen bildet. Und nur wenn sie das tut, sind später auch Fibrillen zu finden. Deshalb glauben wir, dass die Flüssig-Flüssig-Phasentrennung ein entscheidender Zwischenschritt auf dem Weg zur pathologischen Tau-Aggregation ist.“

## Kritisch herabgesetzt

Doch sind bisherige Hinweise auf einen direkten Zusammenhang mehr als Indizienbeweise? Laut Circular-Dichroismus (CD)-Spektren nimmt die intrinsisch ungeordnete Natur von Tau während der Phasenseparation zugunsten von  $\beta$ -Faltblatt-Anteilen ab, ihrerseits Grundvoraussetzung zur Entstehung fibrillärer Aggregate. Auch hängt die Fibrillogene ähnlich von Temperatur, Salzgehalt und pH ab wie die Phasenseparation. Außerdem fanden die Göttinger Forscher, dass Phosphorylierung die zur Tröpfchenbildung kritische Tau-Konzentration massiv herabsetzt. Auch der Bildung unlöslicher Tau-Fibrillen geht eine Hyperphosphorylierung voraus.

Im größeren Zusammenhang scheint alles Sinn zu ergeben: „Unsere Ergebnisse passen überraschend gut zu denen anderer intrinsisch ungeordneter Proteine wie FUS und TDP43, die eine Rolle in amyotropher Lateralsklerose und frontotemporaler Demenz spielen. Beide Proteine phasenseparieren. Wenn sie dann Muta-



Markus Zweckstetter (zweite Reihe, ganz links) und seine Senior-Forschungsgruppe „Translationale strukturelle Biologie der Demenz“.

tionen enthalten, die aus Patienten bekannt sind, altern die Tröpfchen beschleunigt. Und dann bilden sich aus ihnen heraus Fibrillen. Für Tau haben wir das aber eben noch nicht gesehen. Das ist der Beweis, nach dem wir suchen.“ Wofür Zweckstetter natürlich einen Plan hat: „Wir werden Mutationen in Tau einführen, die in Patienten entdeckt wurden. Da gibt es verschiedene. P301L ist etwa sehr charakteristisch, da es in transgenen Mäusen die Entstehung fibrillärer Ablagerungen stimuliert und zu Bewegungs- und Verhaltensdefiziten führt. Wir sind gespannt, ob es, ähnlich wie TDP43, Tröpfchen viskoser macht und die Konversion in den fibrillären Zustand beschleunigt.“

## Nicht sensitiv genug

Aktuell begrenzt noch mangelnde Technik seine Forschung. Denn CD-Spektroskopie ist nicht sensitiv genug, um lokale Strukturänderungen zu detektieren. „Die zugrunde liegenden Kräfte und biochemischen Prozesse finden auf der Sub-Nanometer-Ebene statt. Für deren Verständnis kann nur NMR [Anm. d. Red.: *Nuclear Magnetic Resonance*] Informationen liefern, ob intermediäre Strukturen induziert und welche Wasserstoffbrücken gebildet werden.“

Deshalb kooperiert Zweckstetter mit dem Strukturbiologen Christian Griesinger vom Göttinger Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie. Ein Besuch des dort als Laborraum dienenden Hangars voller tonnenschwerer Spektrometer zeigt sofort, welche strukturbiologische Methode dominiert. „Im Fall von Flüssig-NMR-Messungen von monomeren, also nicht aggregiertem Tau erhalten wir hochaufgelöste Spektren. Induzieren wir aber die Phasenseparation, zum Beispiel durch Zugabe von RNA, sehen wir starke Signalver-

breiterungen im Spektrum. Das deutet darauf hin, dass die einzelnen Tau-Moleküle eng miteinander interagieren, ein Netzwerk Fibrillogene-anfälliger Aminosäurereste bilden. NMR-Diffusionskoeffizienten von Tau bleiben gleichzeitig aber hoch. Von daher wissen wir noch nicht, warum es zu dieser starken Signalverbreiterung kommt. Und welche biologische Konsequenz sie birgt.“

## Vielschichtige Mikroreaktoren

Und das schlägt die Brücke zurück zur Grundlagenforschung. Die Proteinkondensate sind heterogene, vielschichtige Strukturen, deren einzelne Bereiche sich in ihrer Viskosität unterscheiden. Leicht sind sie als dynamische Mikroreaktoren vorstellbar, die biologisch aktive Verbindungen konzentrieren und so Reaktionsraten erhöhen. Für Nukleoli, Cajal-Körper und *Splicing Speckles* wird genau das aktuell diskutiert. Die Fähigkeit von RNA-Granula, Nukleinsäuren zu konzentrieren, lässt sie als protozelluläre Schmelztiegel während der Entstehung des Lebens erscheinen. Stress-Granula, die feststeckende Translationskomplexe für später aufheben, sind in die räumlich-zeitliche Selbstorganisation der Zelle eingebunden. Zweckstetter und Co. würde es daher wahrscheinlich nicht verwundern, wenn proteinogene Aggregatzustände als Paradigma intrazellulärer Organisation erkannt würden.

Von der hohen biologischen Relevanz der Phasenseparation ließ sich auch der Europäische Forschungsrat (ERC) überzeugen. Letztes Jahr erhielt Zweckstetter rund 2,5 Millionen Euro für die Dauer von fünf Jahren. Therapeutische, technische und wirtschaftliche Auswirkungen seiner Forschung sind kaum zu unterschätzen. Es werden spannende Jahre werden.

Henrik Müller

# Die Kraft, die bindet

**MARTINSRIED:** Muskeln und Sehnen müssen sich schon während der Embryonalentwicklung oder Metamorphose so gut verknüpfen, dass sie später genügend Belastung aushalten. Wie aber stellen sich Gewebe auf Kräfte ein, die sie nicht kennen, weil diese noch gar nicht wirken?

„Die Zukunft zeigt sich in uns, lange bevor sie eintritt.“  
(Rainer Maria Rilke)

Wenn Muskeln und Sehnen sich verbinden, haben sie die Kräfte noch nicht erfahren, die später einmal auf sie zukommen. Wie der Organismus dennoch ein ausreichend stabiles Gerüst auf molekularer Ebene erbaut und welche Proteine daran beteiligt sind, haben Sandra Lemke und Kollegen vom Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried herausgefunden und veröffentlicht (*PLOS Biology*, doi: 10.1371/journal.pbio.3000057). Unter Leitung der ehemaligen Martinsrieder Frank Schnorrer sowie Carsten Grashoff untersuchte die Forschergruppe in *Drosophila*, wie sich im Puppenstadium die Muskeln und Sehnen der Flugmuskulatur verbinden – und konnte dadurch auf Grundlage einer vorangegangenen *In-Vitro*-Studie überraschende Ergebnisse erzielen.

Eine besondere Rolle beim Verknüpfungsprozess von Muskeln und Sehnen spielt das Adapterprotein Talin. Dieses ist Bindeglied zwischen Rezeptoren in der Zellmembran (Integrinen) sowie dem Aktin-Cytoskelett. „Talin hatte man bereits in Zellkultur-Studien untersucht und herausgefunden, dass das Protein Kraft überträgt“, berichtet Erstautorin Lemke. „Damals hatten Carsten Grashoff et al. an den fokalen Adhäsionspunkten der Zelle mit der Glas- oder Plastik-Oberfläche von Zellkulturschalen gemessen, dass siebzig Prozent der Talin-Moleküle gleichzeitig unter Kraft stehen [Anm. d. Red.: *Nat. Methods* 14: 1090-96].“ *In vivo* sieht das anders aus, wie die Forschergruppe zeigen konnte.

## Überraschend wenig...

Denn Talin kommt auch bei *Drosophila* vor und lagert sich während der Metamorphose der Puppe zur adulten Fliege auch an den Kontaktstellen von Muskeln und Sehnen der Flug-

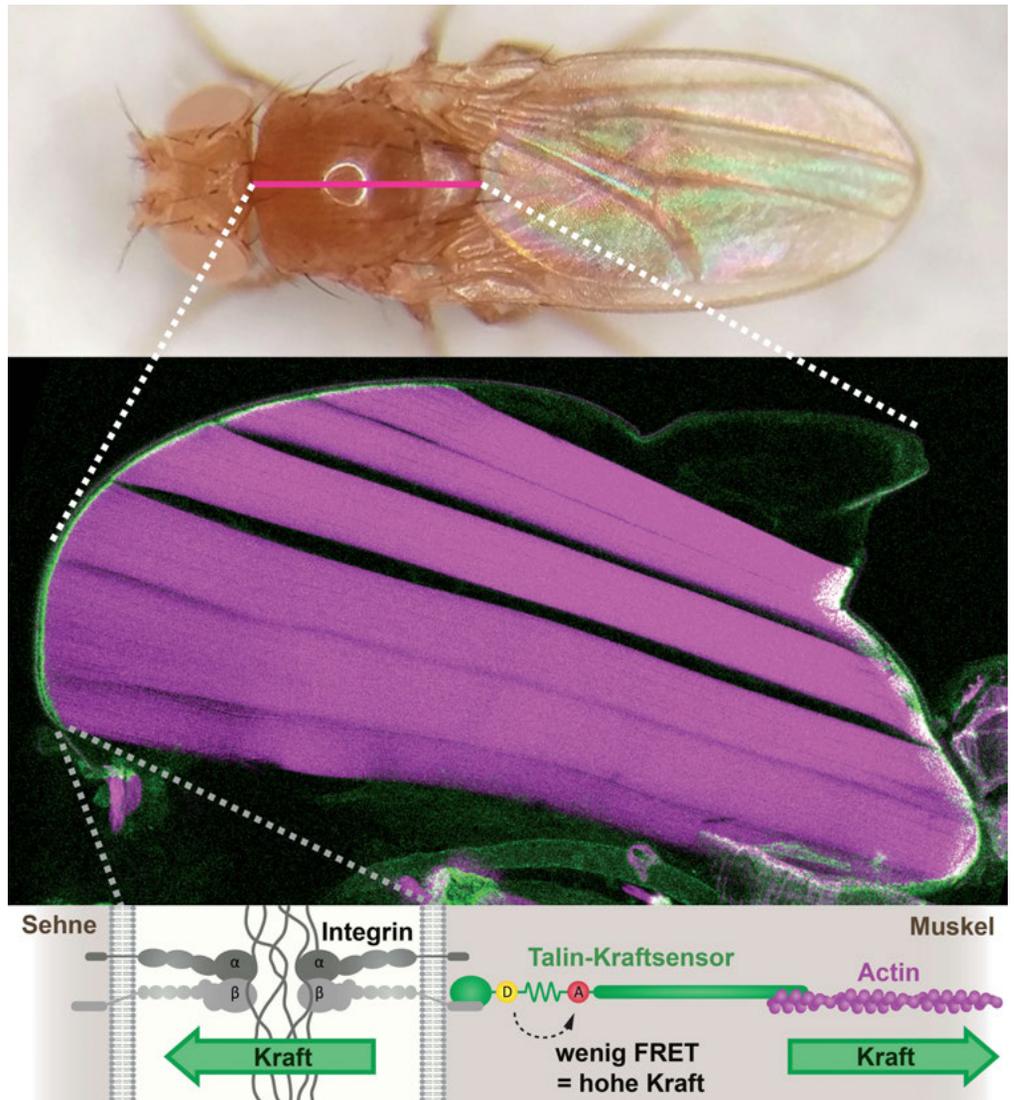
muskulatur an. Was die Biochemiker besonders überraschte: In diesem Entwicklungsstadium stehen nur maximal 15 Prozent der Talin-Moleküle unter Spannung. Und der Rest? „Wir stellen es uns so vor, dass die Proteine sich die Krafteinwirkung dynamisch teilen – also jedes Molekül muss mal ran – und dann eine relativ große Kraft aushalten.“ Den Vorteil dieser Arbeitsaufteilung schätzen die Biochemiker wie folgt ein: „Wenn nur wenige Talin-Moleküle die ganze Belastung aushalten können, sind noch genug andere dieser Proteine vorhanden, um zusätzlich Kraft abzufangen, oh-

ne, dass das Gewebe reißt.“ Die Last kann so auf viele Moleküle verteilt werden, anstatt die einzelnen Taline mehr zu belasten.

## ... und doch so viel

Und tatsächlich stellten die Biochemiker fest, dass im Laufe der Metamorphose immer mehr Talin-Moleküle an den Muskel-Sehnen-Kontaktstellen hinzukommen und es am Ende sogar erstaunlich viele sind.

Um die Rolle der großen Ansammlung an Adapterproteinen weiter aufzudecken, redu-



Der Querschnitt durch den *Drosophila*-Thorax zeigt, wie die Muskel-Sehnen-Kontaktstellen aufgebaut sind. Die Talin-Moleküle (grün) sind dabei mit den Actin-Filamenten (lila) verbunden und übertragen Kraft. In der unteren Abbildung ist zudem das Prinzip des Talin-Kraftsensors mit dem FRET-Effekt vereinfacht dargestellt.

Bilder (4): Sandra Lemke

zierten Lemke *et al.* die Anzahl der Talin-Moleküle an den Kontaktstellen mittels RNA-Interferenz. Das Ergebnis: Wenn fünfzig Prozent der Talin-Moleküle fehlten, schlüpfen zwar überlebensfähige Taufliegen, versuchen diese aber das erste Mal zu fliegen, reißen die Muskel-Sehnen-Verknüpfungen ab. „In den erwachsenen Fliegen müssen also weit mehr als nur 15 Prozent der Talin-Moleküle arbeiten“, schlussfolgert Lemke und ergänzt: „Während der Entwicklung scheint es wichtig, trotz der im Vergleich zum Fliegen recht geringen Kräfte, welche in der Puppe wirken, ausreichend Talin-Moleküle an den Muskel-Sehnen-Kontakten anzusammeln.“ Denn nur so habe das adulte Tier später einen stabilen Kontakt, der bei größerer Belastung wie beim Fliegen nicht nachgibt.

Wie viele Talin-Moleküle Spannung aushalten müssen, während das erwachsene Insekt fliegt, konnten die Biochemiker nicht zeigen. „Man müsste dafür die Fliege während des Flugprozesses mit einem Fluoreszenz-Mikroskop untersuchen – das ist technisch kaum machbar.“

Aber wie misst man eigentlich Krafteinwirkung auf Molekül-Ebene? Indem man sich einen molekularen Spannungssensor bastelt, der mittels Fluoreszenz-Mikroskopie detektiert werden kann. Dafür bediente sich das Martinsrieder Team unter anderem des Förster-Resonanzenergietransfer (FRET)-Effekts. Bei dieser Methode kommen zwei Farbstoffe zum Einsatz; ein Donor und ein Akzeptor. Befinden sich die Farbstoffe in unmittelbarer Umgebung, springt Energie vom Donor auf den Akzeptor über und regt diesen an.

## Molekulare Spannungsfeder

Lemke und Co. wandelten das Talin-Protein, das aus einem Kopf- und einem Schwanzende besteht, mittels CRISPR/Cas9 zu einem molekularen Spannungssensor um, indem sie in dessen Mitte ein mechanosensitives Linker-Peptid mit dem Namen *Villin Headpiece Peptide* (HP) platzierten. Das wirkt wie eine Feder und entfaltet sich ab sechs bis acht Piconewton. Der Clou an der Geschichte: HP befindet sich zwischen den für den FRET-Effekt notwendigen Donor- sowie Akzeptor-Fluoreszenzproteinen. Gerät das Talin-Molekül unter Spannung, streckt sich auch HP und die beiden Fluoreszenzproteine driften auseinander. Durch den größeren Abstand verringern sich der FRET-Effekt beziehungsweise die FRET-Effizienz und damit auch die Anregung des Akzeptor-Fluoreszenzproteins.

Insgesamt benötigen *Drosophila*-Puppen neunzig Stunden für ihre Entwicklung, also

knapp vier Tage. Die Arbeitsgruppe untersuchte aber primär nur zwei Zeitpunkte. Warum, erklärt Lemke: „Bei zwanzig Stunden alten Puppen haben die Muskelzellen gerade den Kontakt mit den Sehnenzellen hergestellt, nachdem sie aufeinander zugewandert sind.“ Danach verkürzen die Muskeln und ziehen lange zelluläre *Extensions* aus den Sehnenzellen heraus. „Das erweckt den Eindruck, als wären sie gespannt. Bei dreißig Stunden ist der Muskel am kürzesten und die *Extensions* am längsten – deswegen haben wir auch diesen Zeitpunkt untersucht.“ Danach wächst der Muskel, die zellulären Fortsätze werden immer kürzer.

Um zu überprüfen, ob das Gewebe wirklich unter Spannung steht, zerschnitt die Gruppe mit einem Laser nur die Muskeln beziehungsweise nur die Sehnen. Nach dem Schnitt klaffte dort jedes Mal eine Lücke und offenbarte, dass tatsächlich Spannung herrscht und von Entwicklungsstunde zwanzig bis dreißig sogar wächst.

## Stoff für Spekulationen

Doch die Forscher machten eine weitere scheinbar widersprüchliche Beobachtung: „Bei zwanzig Stunden alten Puppen ist die FRET-Effizienz am geringsten, also die auf die Taline wirkenden Kräfte sind hier am größten“, sagt die Biochemie-Doktorandin. Bei dreißig Stunden alten Puppen konnte das Team dann gar keine Krafteinwirkung auf die Taline mehr detektieren. Und das, obwohl die Spannung im Gewebe zunimmt? Wie passt das zusammen? „Das liegt daran, dass zu diesem Zeitpunkt schon weitaus mehr Taline an den Kontaktstellen bereitstehen. Fünf Mal so viel von zwanzig auf dreißig Stunden“, erklärt Lemke. „Die Kraft wird vermutlich auf die viel größere Menge an Talin-Molekülen so sehr verteilt, dass wir sie nicht mehr detektieren können, obwohl die Spannung im Gewebe sogar zunimmt.“

Woher der Organismus schon in der Entwicklung einschätzen kann, wie viele Talin-Moleküle an den Kontaktstellen später einmal benötigt werden, bleibt unklar. Denn: „Es gibt einen Mechanismus, der dafür sorgt, dass die Muskel-Sehnen-Kontakte verstärkt werden. Dieser rekrutiert Proteine wie etwa Integrin oder Aktin zu den Kontaktstellen – und zwar, wenn viel Talin unter Kraft steht. Wir fragen uns jetzt natürlich: Wie finden die Proteine dennoch zu den Muskel-Sehnen-Kontakten, wenn eben in der Entwicklung der Puppe ver-

gleichsweise wenig Kräfte wirken“, gibt Lemke zu bedenken. Sie könne sich vorstellen, die Antwort liege in der Regulierung mittels Genexpression. „Das Talin-Gen könnte unabhängig von der Krafteinwirkung in der Entwicklung hochreguliert werden.“ Je mehr Talin vorhanden ist, desto mehr davon könnte zu den Muskel-Sehnen-Kontakten geschafft werden.

## Auf zu neuen Ufern

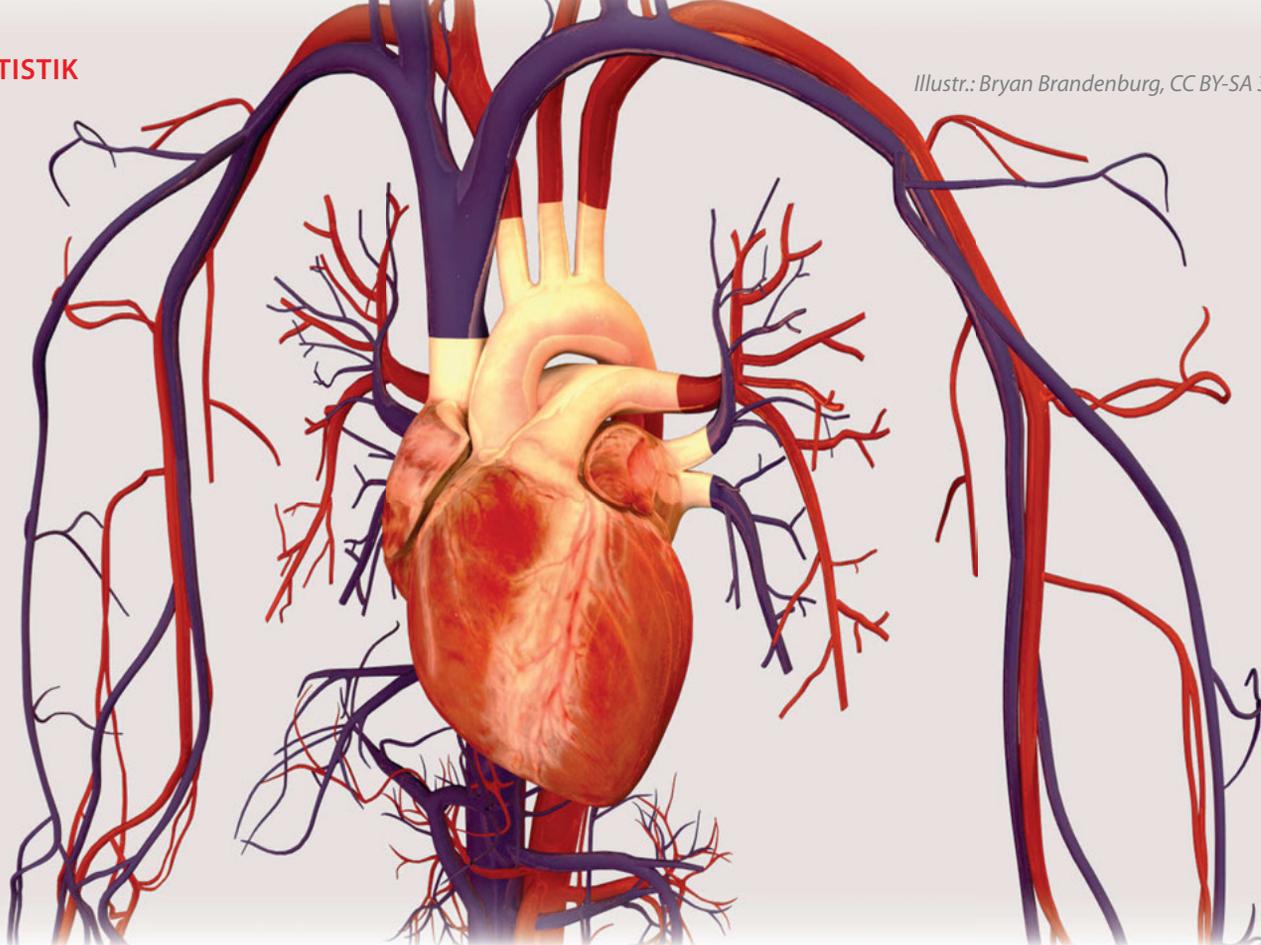
Spielt die Kraft während der Metamorphose möglicherweise kaum eine Rolle? „Ich vermute, dass Talin zu dieser Zeit durchaus dafür zuständig ist, Kräfte zu spüren und den Muskel-Sehnen-Kontakt zu stärken“, meint Lemke. „Aber es muss zusätzlich eine zweite Form der Regulierung geben, die unabhängig vom aktuellen Talin-Bedarf ausreichend Moleküle für die Zukunft auftreibt. Wie diese Mechanismen auf molekularer Ebene aussehen, ist Bestandteil zukünftiger Forschung.“

Doch an dieser wird Lemke vorerst nicht teilnehmen. Denn nach ihrer Promotion bricht die Biochemikerin auf zu neuen Ufern. An der *Princeton University* in der gleichnamigen US-amerikanischen Stadt wird sie als Postdoc weiterhin in der Mechanobiologie forschen. Zwar nicht mit *Drosophila*, dafür aber entweder mit Zellkultur- oder Mausmodellen im Labor von Celeste Nelson. Welches Thema sie dort genau in Angriff nehmen wird, ist noch offen. „Es wird auf jeden Fall spannend“, freut sich Lemke und klingt fast ein bisschen ehrfurchtsvoll angesichts der anstehenden Veränderung. „Auch der Umzug in die USA wird spannend – aber wenn, dann jetzt.“

Juliet Merz



Biochemikerin Sandra Lemke hat Gefallen an der Mechanobiologie gefunden und wird diese zukünftig von der Princeton University aus erforschen.



## Publikationsanalyse 2008 – 2017: Herz-, Gefäß- und Kreislaufforschung

# Mit Leitlinien klar im Vorteil

Die Forschung rund ums Herz ist vor allem durch Kliniker geprägt. Die Zitierzahlen der „Köpfe“-Liste repräsentieren weniger die Forschungsaktivität als vielmehr die in der Kardiologie erworbene Expertise.

Bei Maischberger & Co. lässt sich dieser Tage wieder vortrefflich streiten über die heutige Bedeutung des Wortes „Volksparter“. Weniger Diskussionsbedarf gibt es zum Begriff der „Volkskrankheiten“. Laut Herzbericht 2018 gingen zuletzt 37 Prozent aller Todesfälle in Deutschland auf das Konto kardiovaskulärer Erkrankungen; an zweiter Stelle folgen mit rund 25 Prozent Krebserkrankungen. Nach wie vor also die üblichen Verdächtigen – und damit ein großes Thema für die biomedizinische Forschung.

Bei diesen Zahlen dürfte es kaum überraschen, dass unser Ranking zur Herz-, Gefäß- und Kreislaufforschung vor allem durch klinische Studien geprägt ist und unsere meistzitierten Köpfe größtenteils aus den Reihen der Mediziner kommen. Darüber hinaus gibt es auch jene Wissenschaftler, die nach Zusammenhängen zwischen Ernährung, Lebenswandel und dem Sterberisiko suchen – wobei sie zwangsläufig bei den „Volkskrankheiten“ und somit auch bei „Herz und Kreislauf“ landen. Solch explorative Kohortenstudien sind sicher interessant, um Hypothesen zu generieren, die die kardiovaskuläre Forschung letztlich auch

voranbringen. Trotzdem haben wir die reinen Epidemiologen hier ausgeklammert, weil sie eben doch weit weg vom Organsystem rund um Herz und Kreislauf sind. Nähmen wir auch all diese Statistik-Jäger mit in unsere Analyse, würden zudem die Grenzen zu anderen Disziplinen wie etwa den Ernährungswissenschaften verwässern.

Ebenso bleiben die Neurologen draußen, obwohl viele von ihnen mit Schlaganfall oder Arteriosklerose zu tun haben. Doch richtet sich deren Blick ja vor allem auf die neurologischen und kognitiven Auswirkungen und ist damit Thema unserer Publikationsanalyse zur klinischen Neuroforschung.

### Vielzitierte Expertise

Weiterhin hätte beim Bluthochdruck der ein oder andere Nierenforscher den Sprung unter die dreißig meistzitierten Köpfe geschafft – doch auch deren Arbeit würdigen wir in einem eigenen Ranking.

Ausschlaggebend für unsere aktuelle „Köpfe“-Tabelle war letztlich die Zuordnung der Journals im *Web of Science* in die Kategorien

„*Cardiovascular System & Cardiology*“ sowie „*Cardiac & Cardiovascular Systems*“.

Mit diesen Kriterien war es relativ leicht, etliche Namen aus dem *LJ*-Verbreitungsgebiet klar der Herz-Kreislauf-Forschung zuzuordnen.

Eine ganz andere Frage allerdings ist, inwiefern sich deren Zitierzahlen sinnvoll vergleichen lassen. Wir weisen regelmäßig auf diesen Punkt hin, doch diesmal verdient er besondere Aufmerksamkeit. So sammeln die meisten der gelisteten Forscher einen Großteil ihrer Zitierungen durch Veröffentlichungen von *Guidelines* und Definitionen kardiologischer Krankheiten. Dagegen ist nichts einzuwenden – im Gegenteil, werden wohl vergleichsweise wenige Kardiologen die Expertise mitbringen, hier wegweisend mitreden zu können. Definitionen und Richtlinien sind zudem unerlässlich, um gemeinsame Grundlagen in der *Community* zu etablieren: Zum einen, damit Forscher in ihren Publikationen wirklich dasselbe meinen, wenn sie dasselbe schreiben; zum anderen, um für Diagnostik und Therapie gemeinsame Standards zu etablieren.

Allerdings berücksichtigen wir beim Zitationsvergleich zwischen den Forschern ei-

## Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

gentlich nur deren Originalartikel – oder genauer: die Publikationen, die im *Web of Science* als Dokumenttyp *Article* klassifiziert sind. In einem wissenschaftlichen Artikel stellen die Autoren neue Daten und Ergebnisse vor; die *Articles* repräsentieren also im Idealfall die Forschungsaktivität der beteiligten Wissenschaftler. Publikationen, die bereits zuvor veröffentlichte Ergebnisse zusammenfassen oder interpretieren, fallen eigentlich unter die *Reviews* und fließen daher nicht in die Zitierzahlen der „Köpfe“ ein. Eigentlich!

### Konsequent uneinheitlich

Im Fall der Herz-, Gefäß- und Kreislauforschung ordnen die einschlägigen *Web of Science*-Datenbanken jedoch einige *Guidelines*-Paper den *Reviews* zu, andere wiederum den *Articles*. Für unsere Auflistung der meistzitierten Publikationen haben wir Leitlinien-Paper grundsätzlich den *Reviews* zugeordnet, weil sie eben keine neuen Forschungsergebnisse bekanntgeben. Das war ohne größeren Aufwand „von Hand“ möglich. Für die einzelnen „Köpfe“ hingegen konnten wir die als *Articles* bezeichneten Paper nicht weiter separieren. Schließlich war manch ein Autor an hunderten Publikationen beteiligt; und falsch kategorisierte Arbeiten über selbst erstellte Suchfilter herauszusortieren, hätte wiederum zu Fehlern und Ungenauigkeiten geführt.

Für die Ermittlung der Zitierzahlen einzelner Forscher mussten wir uns also auf die Kategorisierung in den Datenbanken des *Web of Science* verlassen – und die ist eben konsequent uneinheitlich. Doch nur so konnten wir letztlich alle Forscher nach denselben Kriterien unter die Lupe nehmen.

Das bedeutet aber: Wer als Herzforscher an einem hochzitierten *Guidelines*-Paper mitgeschrieben hat, das als *Review* gekennzeichnet ist, dem nützen diese Erwähnungen fürs aktuelle Ranking nichts. Steht der eigene Name hingegen in der Autorenliste von Leitlinien, die das Attribut *Article* tragen, so bekommt man mitunter enormen Auftrieb für die Position in der „Köpfe“-Liste. Bei jenen Wissenschaftlern, die häufig an solchen Arbeiten mitwirken, dürfte sich die uneinheitliche Kategorisierung aber herausmitteln.

Problematisch wird es hingegen, wenn wir die hier bekanntgegebenen Zitierzahlen als Indikator für die Forschungsaktivität betrachten wollen. Wer in Gremien sitzt, die Leitlinien diskutieren, wird sicher auch medizinische Forschung betreiben. Doch was ist mit jenen Wissenschaftlern, die sich allein auf die Forschung konzentrieren und keine massenhaft zitierten Leitlinien-Paper vorzuweisen haben?

Somit sind die Zitierzahlen der meisten hier ermittelten Herz-Kreislauf-Experten völlig ungeeignet für einen Vergleich mit Forscherinnen und Forschern wie etwa Stefanie Dimmeler. Dimmeler's Gruppe erforscht am Institut für Kardiovaskuläre Regeneration der Uni Frankfurt molekulare Mechanismen der Angiogenese sowie die Regeneration in Gefäßen und Herzgewebe. Einen besonderen Blick legt das Team dabei auf mikroRNAs und arbeitet mit menschlichem Probenmaterial, aber auch an Mausmodellen. Mit „nur“ 11.583 Zitierungen hat Stefanie Dimmeler es jedoch nicht unter die dreißig meistzitierten Köpfe geschafft.

Stefanie Dimmeler sei hier beispielhaft erwähnt für eine Reihe von Grundlagenforschern, die sicher im Ranking aufgetaucht wären, wenn die *Guidelines*-Paper im *Web of Science* alle als *Reviews* kategorisiert gewesen wären.

Dimmeler's Frankfurter Kollege Andreas Zeiher von der Uniklinik Frankfurt hat es hingegen noch auf Position 27 geschafft. Auch er interessiert sich für nicht-kodierende RNA und ist eher der Grundlagenforschung zuzuordnen. 98 Artikel hat er zusammen mit Dimmeler veröffentlicht. Doch hat Zeiher überdies an mehreren als „*Articles*“ klassifizierten *Guidelines* mitgeschrieben, darunter auch die Arbeit auf Platz 2 unserer meistzitierten *Reviews*. Mehr als 5.000 Zitierungen gewann Zeiher allein durch zwei *Guidelines*-Beteiligungen hinzu, die ihm sonst für den Sprung in die oberen Dreißig gefehlt hätten.

### Humangenetik mit dabei

Zum Vergleich: Paulus Kirchhof, der die Riege der meistzitierten Herz-Kreislauf-Forscher anführt, hat unter seinen zehn am häufigsten zitierten „*Artikeln*“ neun *Guidelines*-Paper. Diese allein bringen ihm schon mehr als 24.000 Zitierungen und hätten für eine Platzierung in den Top Ten genügt. Kirchhof ist zwar an der Uni Birmingham tätig, forschte aber noch bis 2011 und damit im Analysezeitraum an der Uniklinik Münster. Daher ist er hier berücksichtigt.

Wer ohne kardiologische Leitlinien-Papiere oben in der Liste landet, schafft das vor allem durch humangenetische Forschung. So etwa Heribert Schunkert (7.) vom Deutschen Herzzentrum der TU München, der nach

Genloci fahndet, die mit Blutfetten und Gefäßerkrankungen in Zusammenhang stehen könnten. Auf vielen dieser Publikationen steht auch Jeanette Erdmann (9.) in der Autorenliste, die an der Uni Lübeck forscht. Mit Thomas Lüscher (26.) von der Uni Zürich gibt es außerdem einen Physiologen unter den meistzitierten Köpfen.

Hauptsächlich aber finden wir Mediziner in der „Köpfe“-Liste. Unter den Top Ten sind es sieben praktizierende Kardiologen an der Zahl. So auch Hugo Katus (4.), seit 2017 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

### Wirkstoffe mit Wirkung

Wie eingangs erwähnt sind auch die meistzitierten Artikel der Disziplin medizinisch geprägt. Meist handelt es sich um klinische Studien, in denen die Autoren unterschiedliche Wirkstoffe vergleichen, die entweder vorbeugend gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zum Einsatz kommen – oder aber die man Patienten verabreicht, die bereits einen kardiovaskulären Befund haben. So geschehen im meistzitierten Artikel: Die Autoren verglichen zwei Substanzen, die bei Patienten mit Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko verringern sollten. Hieran mitgeschrieben hat der Elektrophysiologe Stefan Hohnloser (17.) aus Frankfurt.

Auf Position sieben folgt eine humangenetische Publikation, die Genvarianten an 95 Loci beschreibt. Laut den Autoren sollen bestimmte Nukleotid-Polymorphismen signifikant mit den Plasmakonzentrationen diverser Lipide und damit womöglich auch mit koronaren Herzkrankheiten in Zusammenhang stehen. Christian Hengstenberg (18.) von der Medizinischen Universität Wien ist einer der mehr als zweihundert Autoren – ebenso wie Jeanette Erdmann (9.) und Heribert Schunkert (7.), von denen bereits die Rede war.

Im Regionalvergleich schlägt sich die Schweiz gut, denn vier Autoren forschen in Bern oder Zürich. Dreimal tauchen mit Wien und Graz die Österreicher auf. Nach Städten liegen Leipzig und München vorn – sie tauchen je viermal in den Adressen unserer meistzitierten Köpfe auf.

Mario Rembold

Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via [www.laborjournal.de/rubric/ranking](http://www.laborjournal.de/rubric/ranking)

# Herz-, Gefäß- und Kreislaufforschung

## Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Granger, CB;...; Hohnloser, SH;...; Wallentin, L  
Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N ENGL J MED* 365(11): 981-92 (15 SEP 2011) **3.884**
2. Ridker, PM;...; König, W;...; Glynn, RJ  
Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N ENGL J MED* 359(21): 2195-207 (20 NOV 2008) **3.832**
3. Wallentin, L;...; Katus, H;...; Harrington, RA  
Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N ENGL J MED* 361(11): 1045-57 (10 SEP 2009) **3.456**
4. Zinman, B; Wanner, C;...; Bluhmki, E; Hantel, S; Mattheus, M;...; Woerle, HJ; Broedl, UC; Inzucchi, SE  
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N ENGL J MED* 373(22): 2117-28 (26 NOV 2015) **2.433**
5. Serruys, PW;...; Mohr, FW  
Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N ENGL J MED* 360(10): 961-72 (5 MAR 2009) **2.195**
6. Yusuf, S;...; Anderson, C (mit Böhm, M als Gruppenautor "ONTARGET Investigators")  
Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N ENGL J MED* 358(15): 1547-59 (10 APR 2008) **2.163**
7. Teslovich, TM;...; [+ 208 Koautoren, darunter 14 aus D, z.B. Erdmann, J, Henstenberg, C, Schunkert, H]  
Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *NATURE* 466(7307): 707-13 (5 AUG 2010) **2.063**
8. Tonino, PAL;...; Klauss, V;...; Fearon, WF (Fearon, William F.)  
Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N ENGL J MED* 360(3): 213-24 (15 JAN 2009) **1.929**
9. Scirica, BM;...; [+ 889 Koautoren, darunter 11 aus D]  
Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N ENGL J MED* 369(14): 1317-26 (3 OCT 2013) **1.667**
10. Marso, SP;...; Mann, JFE; Nauck, MA;...; Buse, JB  
Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N ENGL J MED* 375(4): 311-22 (28 JUL 2016) **1.648**



Paulus Kirchhof, Birmingham und Münster (li., 1.),  
Stephan Windecker, Bern (re., 2.)



Stefan Anker, Berlin (li., 5.),  
Heribert Schunkert, München (re., 7.)



Adnan Kastrati, München (li., 12.),  
Kurt Huber, Wien (re., 13.)

## Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Mancia, G;...; Böhm, M;...; Kirchhof, P;...; Schmieder RE;...; Wood, DA  
2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *J HYPERTENS* 31(7): 1281-357 (JUL 2013) **3.954**
2. McMurray, JJV;...; [+ 68 Koautoren, darunter z.B. Böhm, M; Pieske, BM]  
ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *EUR HEART J* 33(14): 1787-847 (JUL 2012) **3.320**



Gerhard Hindricks, Leipzig (li., 21.),  
Volkmar Falk, Berlin/Zürich (re., 22.)

# Publikationsanalyse 2008 – 2017

Von Mario Rembold



**Michael Böhm**, Homburg (li., 3.),



**Hugo Katus**, Heidelberg (re., 4.)



**Jeanette Erdmann**, Lübeck (li., 9.),



**Stephan Achenbach**, Erlangen (re., 10.)



**Christian Hengstenberg**, Wien (li., 18.),



**Burkert Pieske**, Berlin (re., 20.)



**Johann Bauersachs**, Hannover (li., 24.),



**Andreas Zeiher**, Frankfurt (re., 27.)

## Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. <b>Paulus Kirchhof</b> , Cardiovasc. Sci. Univ. Birmingham (bis 2011 Univ.-klin. Münster)	<b>55.539</b>	<b>200</b>
2. <b>Stephan Windecker</b> , Kardiol. Univ.-spital Bern	<b>46.987</b>	<b>454</b>
3. <b>Michael Böhm</b> , Kardiol., Angiol., Intern. Intensivmed. Univ.-klin. Homburg	<b>41.831</b>	<b>480</b>
4. <b>Hugo A. Katus</b> , Kardiol., Angiol. & Pneumol. Univ.-klin. Heidelberg & DZHK	33.397	670
5. <b>Stefan D. Anker</b> , BCRT Charité Berlin (zwischenzeitlich auch Univ.klin. Göttingen)	28.445	322
6. <b>Peter Jüni</b> , St. Michael's Hosp. & Univ. Toronto (bis 2016 Kardiol. Univ. Bern)	27.956	223
7. <b>Heribert Schunkert</b> , Deutsches Herzzentr. TU München	27.253	297
8. <b>Helmut Baumgartner</b> , Kardiol. Univ.-klin. Münster	26.852	102
9. <b>Jeanette Erdmann</b> , Inst. f. Kardiogenet. Univ. Lübeck	26.843	187
10. <b>Stephan Achenbach</b> , Kardiol. Univ.-klin. Erlangen-Nürnberg	23.474	322
11. <b>Christian W. Hamm</b> , Kardiol. Kerckhoff Klinik Bad Nauheim & Univ. Gießen	23.043	370
12. <b>Adnan Kastrati</b> , Deutsches Herzzentr. TU München	21.464	337
13. <b>Kurt Huber</b> , Kardiol. Wilhelminenhospital Wien	21.345	319
14. <b>Winfried März</b> , Med. & Chem. Lab.-diagn. Med. Univ. Graz & Synlab Mannheim	21.343	350
15. <b>Udo Sechtem</b> , Kardiol. Robert Bosch-Krankenh. Stuttgart (seit 2018 Ruhestand)	20.911	131
16. <b>Wolfgang Koenig</b> , Kardiol. Univ.-klin. Ulm & Herzzentr. München	20.554	348
17. <b>Stefan H. Hohnloser</b> , Kardiol. Univ.-klin. Frankfurt	20.410	134
18. <b>Christian Hengstenberg</b> , Kardiol. Med. Univ. Wien (zuvor Univ. Regensburg & TU München)	20.080	132
19. <b>Raimund Erbel</b> , Kardiol. Univ.-klin. Essen (2015 emeritiert)	19.633	391
20. <b>Burkert M. Pieske</b> , Deutsches Herzzentr. & Charité Berlin (bis 2014 Med. Univ. Graz)	19.500	218
21. <b>Gerhard Hindricks</b> , Herzzentr. Univ.-klin. Leipzig	19.068	241
22. <b>Volkmar Falk</b> , Deutsches Herzzentr. Berlin & Univ.-spital Zürich	17.755	250
23. <b>Holger Thiele</b> , Herzzentr. Leipzig (bis 2017 Herzzentr. Lübeck)	14.880	330
24. <b>Johann Bauersachs</b> , Klin. Kardiol. & Angiol. Med. Hochschule Hannover	14.771	169
25. <b>Stefan Blankenberg</b> , Kardiol. & Angiol. Herzzentr. UKE Hamburg	14.689	308
26. <b>Thomas F. Lüscher</b> , Kardiol. & Physiol. Univ. Zürich (seit 2017 auch Imperial Coll. London)	14.652	378
27. <b>Andreas M. Zeiher</b> , Kardiol. Univ.-klin. Frankfurt	14.634	154
28. <b>Friedrich W. Mohr</b> , Herzzentr. & iccas Univ. Leipzig (seit 2017 Ruhestand)	14.376	369
29. <b>Thomas Münzel</b> , Kardiol. Univ.-med. Mainz	14.147	327
30. <b>Gerhard C. Schuler</b> , Herzzentr. Univ. Leipzig	13.663	270

## So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2008 bis 2017 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 28. Mai 2019.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2008 und 2017 bevorzugt in Fachblättern zu Herz-, Kreislauf- und Gefäßforschung 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

IM INTERVIEW: GUIDO MAIK, KOLLMAR

## „Ich muss mich darauf verlassen können“

*Schutzkleidung im Labor – einerseits als „uncool“ verachtet, andererseits aber vorgeschrieben und extrem nützlich. Guido Maik spricht als selbstständiger Berater für Persönliche Schutzkleidung (PSA) über betreffende EU-Normen, juristische Fallstricke und Permeationslisten.*

Das Labor ist ein lebensfeindlicher Ort. Den Eindruck erhielte zumindest ein unbedarfter Besucher, der einen Blick in den Aktenschrank mit den relevanten Gesetzestexten werfen würde: Arbeitsschutzgesetz, Gefahrstoffverordnung, Gentechnik-Sicherheitsverordnung, Biostoffverordnung, Technische Regeln für Gefahrstoffe, vielleicht sogar Strahlenschutzgesetz. Denn im Labor drohen Gefahren in Form von festen, flüssigen und gasförmigen Stoffen – wahlweise ätzend, krebserregend oder explosiv. Ganz zu schweigen von Lärmbelästigung durch den gewöhnungsbedürftigen Musikgeschmack des Labornachbarn.

Zu all diesen Verordnungen und Gesetzen gehören entsprechende Dokumentationen: Anwesenheitslisten der jährlichen Gentechnik-Unterweisung, Formblätter (A bis Z), Schriftverkehr mit Behörden, Gefährdungsbeurteilungen, Unfallmitteilungen, ... Und wehe, eine Frau wird schwanger. Holland in Not! Da wächst der Papierstapel direkt um viele, viele Seiten an. Die zahlreichen Labor-Beauftragten verbringen reichlich Zeit mit der Verschriftlichung von allerlei Um- und Zuständen.

Zum Glück kann sich der Experimentator gegen all diese Widrigkeiten des Forscherdaseins schützen. Vor allem mit Schutzkleidung – oder persönlicher Schutzausrüstung, PSA, wie der Experte sagt. Und natürlich weiß der Wissenschaftler ganz genau, welcher Schutzhandschuh Methanol, Salpetersäure und die jüngst kreierte lentivirale Partikel zuverlässig abhält...

Wirklich? Hand aufs Herz: Wann haben Sie das letzte Mal in die Betriebsanweisungen Ihres Labors geschaut? Kennen Sie die Fiesheiten der Chemikalien, mit denen Sie tagtäglich arbeiten? Wo sind bei Ihnen im Labor die Sicherheitsdatenblätter hinterlegt? Wissen Sie, was die Kennzeichnung auf dem Schutzhandschuhkarton bedeutet? EN, DIN, ISO? Oder gehören Sie auch zu denen, die meinen, dass es sich ohne Handschuhe, Schutzbrille und Kittel viel fluffiger arbeitet?

Tatsache ist, dass in vielen deutschen Uni-Labors der Arbeitsschutz sträflichst vernachlässigt wird. Menschen im Labor hantieren mit medizinischen Untersuchungshandschuhen („Die sind halt billiger.“ – Ja klar, warum nur?), die Schutzbrille staubt im Regal zu, im Sommer blitzen die nackten Füße in modischen Flipflops. Dabei ist klar geregelt, wie sich im Labor arbeitende Leute zu schützen haben – wie auch, wer diesen Leuten die richtige Schutzkleidung zur Verfügung stellen muss.

Damit auch Sie morgen wieder sicher im Labor arbeiten können, hat *Laborjournal* Guido Maik aus Kollmar um Rat gefragt. Seit 2018 ist der „Medizinprodukteberater und Fachwirt für Hygienemanagement“ selbstständiger PSA-Berater.

*Laborjournal:* Herr Maik, bevor wir in die PSA-Materie eintauchen, interessiert mich: Wie wird man PSA-Berater?

**Guido Maik** » Ich habe BWL und VWL studiert, komme ursprünglich aus dem Marketing. Ich bin also kein Pharmazeut oder Ähnliches, muss ich auch nicht sein. Man kann an die Sache von zwei Seiten herangehen, als Pharmazeut oder Chemiker, der die Substanzen kennt, oder von meiner Seite. Schließlich bin ich nicht für die Substanzen da, sondern für den Schutz davor. Zum Fachberater PSA gibt es dann zwar eine kurze Ausbildung, ich habe es aber quasi per *Training on the Job* gelernt – während meiner zehn Jahre in der Entwicklung, Zertifizierung und Vermarktung von persönlicher Schutzausrüstung der



*Handschuhe gehören zur Grundausrüstung jedes Labors. Aber welche Schutzkleidung ist wofür geeignet?*

*Foto: iStock/ Garrett Aitken*

höchsten Kategorie 3. Letzteres ist Chemikalienschutzkleidung oder Schutzkleidung für Reinnräume. Die Zertifizierung solcher PSA ist deutlich aufwändiger, als wenn es zum Beispiel um einen einfachen medizinischen Handschuh geht.

*Vor allem gibt es da eine Menge Verordnungen und Richtlinien. Welche regeln in Deutschland denn genau, welche Schutzausrüstung im Labor arbeitende Menschen nutzen sollten oder gar müssen?*

**Maik** » Das kommt auf das Labor an. Grundsätzlich greift aber zunächst nicht deutsches Recht, wenn ich mit Gefahrstoffen arbeite, sondern EU-Recht. Aktuell ist das die EU-PSA-Verordnung 2016/425, die auf der PSA-Richtlinie 89/686/EWG aus dem Jahr 1989 basiert. EU-Richtlinien müssen in nationales Recht umgesetzt werden, für jedes einzelne Land. In Deutschland beispielsweise in die „PSA-Benutzungsverordnung“ oder die „Verordnung über die Bereitstellung von

persönlichen Schutzausrüstungen auf dem Markt“. Das war mitunter sehr langwierig. Und da es um den Schutz vor Gefahrstoffen geht, hat man bei der letzten Überarbeitung 2016 eine Verordnung daraus gemacht, die automatisch europaweit verpflichtend ist.

*Was ist mit dem Arbeitsschutzgesetz? Davon haben sicherlich die meisten Leute immerhin schonmal was gehört. Spielt das auch eine Rolle?*

**Maik** » Ja, das Arbeitsschutzgesetz ist sowieso die Basis und regelt alles, was den Mitarbeiter schützt. Dort steht in Paragraph 5 und 9, dass der Arbeitgeber eine schriftliche Gefährdungsbeurteilung mit festgelegten Maßnahmen anzulegen hat, und zwar bevor der Mitarbeiter der Gefahr ausgesetzt wird. Dabei ist es völlig egal, ob der Mitarbeiter auf eine Leiter steigt oder mit Chemikalien im Labor arbeitet.

*Wie muss ein Arbeitgeber eine solche Gefährdungsbeurteilung erstellen?*

**Maik** » Das geschieht in mehreren Stufen, meistens im Team. Als Erstes legt der Arbeitgeber den Arbeitsbereich oder die Tätigkeit fest. Dann wird die Gefährdung ermittelt und beurteilt. Anschließend legt er die Maßnahmen fest, um die Gefährdung zu meiden, führt diese Maßnahmen durch und prüft letztendlich deren Wirksamkeit. Das Ganze muss er regelmäßig fortschreiben, denn die Technik entwickelt sich schließlich weiter, und mit dem Stand der Technik muss ich auch die Gefährdungsbeurteilung anpassen. Das ist ein Kreislauf.

*»Bei grob fahrlässiger Gefährdung droht sogar Gefängnis – und dabei muss noch nicht einmal etwas passieren.«*

*Wer ist denn in einem ganz normalen – sagen wir – S1-Labor einer ganz normalen Universität dafür zuständig, dass die Gesetze und Verordnungen eingehalten werden?*

**Maik** » Grundsätzlich der Laborleiter oder die Institutsleitung. In einem Privatunternehmen ist es die Geschäftsführung. Die dürfen diese Aufgabe auch delegieren, allerdings nur an fachkundige Personen. Das muss jemand sein, der die Gefährdung beurteilen kann.

*Wenn die Gefährdungsbeurteilung steht, was passiert dann? Wie setzen Experimentatoren und Laborleiter die Arbeitsschutzmaßnahmen um?*

**Maik** » Dazu gibt es das sogenannte TOP-Prinzip des Arbeitsschutzes. Am Anfang der Maßnahmenhierarchie stehen immer technische Maßnahmen, also zum Beispiel eine Zugangskontrolle zu einem Labor oder die Installation von Abzug und Sicherheitswerkbank. Für ein Labor des Biosafety-Levels (BSL) 1 hätten Sie dann beispielsweise eine mikrobiologische Sicherheitswerkbank Klasse 2. Organisatorische Maßnahmen sind überdies Schulungen und Verhaltensregeln. Der letzte Schritt des TOP-Prinzips ist dann das Tragen von persönlicher Schutzausrüstung – und wird unter anderem auch eingesetzt, wenn bauliche Maßnahmen nicht umsetzbar sind. Das versucht man natürlich zu reduzieren, denn PSA schränkt die Mitarbeiter immer ein.

*Gibt es unterschiedliche – ich nenne es mal – Schutzstufen bei der persönlichen Schutzausrüstung? Ich weiß, dass es in einem Labor mitunter verschiedene Handschuhe für unterschiedliche Arbeiten gibt.*

**Maik** » Das ist die Kategorisierung gemäß der EU-PSA-Verordnung 2016/425, und die gilt ganz allgemein von einem einfachen Schutzhandschuh bis zur Rettungsinsel auf einem Kreuzfahrtschiff. Es gibt die Kategorie 1 für geringfügige Risiken. Das wären zum Beispiel Garten-



*Guido Maik rät, Gefahren im Labor nicht zu unterschätzen und geeignete Schutzkleidung bereitzuhalten – ansonsten kann das juristische Konsequenzen nach sich ziehen. Foto: Guido Maik*

handschuhe mit einem CE-Zeichen, die zwar die Finger beim Rosen schneiden schützen, aber ansonsten nicht weiter geprüft werden. Kategorie 3 hat die höchsten Anforderungen und schützt vor tödlichen Gefahren und irreversiblen Gesundheitsschäden. Solche Schutzkleidung wird durch eine Zertifizierungsstelle überprüft, sogenannte *Notified Bodies*. Für Europa gibt es Listen, welcher *Notified Body* was prüfen darf. Auf dem zertifizierten Produkt steht außer dem CE-Zeichen dann auch immer der vierstellige Code der prüfenden Zertifizierungsstelle.

*Das heißt, diese Zertifizierung ist Aufgabe des Herstellers?*

**Maik** » Genau. Habe ich ein Produkt entwickelt und möchte es auf den Markt bringen, schicke ich ein Muster samt der gesamten Dokumentation, Beispielen der Verpackung und so weiter zu einem *Notified Body* zur sogenannten EU-Baumusterprüfung. Ist das Produkt sicher, bekomme ich ein Zertifikat, das gilt fünf Jahre. Dann darf ich das Produkt innerhalb der EU verkaufen.

*Was ist, wenn ich als Hersteller sage: Nee, das mache ich nicht. Ich verkaufe das ohne Zertifizierung?*

**Maik** » Die Prüfung ist Pflicht, ansonsten droht eine Anzeige bei der Marktaufsicht. Die kommen dann unangekündigt und lassen sich sämtliche Dokumente zeigen. Wenn Sie keine Baumusterprüfung haben, kann es so weit gehen, dass man Ihnen das Unternehmen schließt. Jeder, der PSA-Kategorie-3 herstellt oder handelt, weiß das. Mit der Zertifizierung ist das Verfahren zudem auch noch nicht abgeschlossen. Einmal im Jahr kommt unangekündigt der *Notified Body* und prüft beispielsweise, ob Sie weiterhin die gleichen Produkte verkaufen, die Sie zur Zertifizierung gegeben haben. Ansonsten könnten Sie einen Super-Duper-Handschuh zur Prüfung schicken und danach aus Kostengründen die Qualität reduzieren. Bei PSA-Kategorie-3 muss ich mich aber darauf verlassen können, dass die Produkte schützen. Ich muss sicher sein, dass dieser Handschuh mich schützt, selbst wenn ich mit Salpetersäure oder 96-prozentiger Schwefelsäure arbeite.

*Also muss ich als Laborleiter entscheiden, welches Produkt ich von welchem Hersteller einkaufe.*

**Maik** » Ganz genau.

*Die Laborleiter, die ich kenne, schlagen sich als Wissenschaftler bereits mit Gentechnikverordnungen, Tierversuchs- und Drittmittelanträgen herum. Wie sollen sie dabei noch zusätzlich den Dschungel an gesetzlichen Vorschriften überblicken, um den Mitarbeitern ordentliche Schutzausrüstung zur Verfügung zu stellen?*

**Maik** » Die Laborleiter wissen, dass sie eine Gefährdungsbeurteilung machen müssen. Und sie wissen auch, mit welchen Stoffen im Labor gearbeitet wird. Am Ende holt er sich entweder einen freiberuflichen PSA-Berater, so wie mich, oder er sucht sich einen Lieferan-

ten, der diese Aufgabe übernimmt. Das ist die Entscheidung des Laborleiters. Aus der Verantwortung kommt er jedenfalls nicht heraus. Denn wenn er es nicht oder falsch macht, hat das juristische Konsequenzen. Eine Gefährdung der Mitarbeiter führt zu einer hohen Geldstrafe, sofern sie fahrlässig geschieht. Bei grob fahrlässiger Gefährdung drohen sogar zwei Jahre Gefängnis ohne Bewährung. Und dabei muss noch nicht einmal etwas passieren, die Gefährdung allein reicht aus.

#### *Handhaben universitäre Labors die Umsetzung der EU-Verordnung anders als zum Beispiel Pharmafirmen?*

**Maik** » Ja, da gibt es Unterschiede. In der universitären Forschung kennen sich die Menschen manchmal nicht so gut aus, oder sie nehmen es vielleicht auch nicht ganz so wichtig. Außerdem spielen die Kosten immer eine große Rolle. Dann ist oft die Frage: Muss ich einen Chemikalienschutzkittel tragen oder reicht der Baumwollkittel? In der Industrie wird das Geld dafür einfach bereitgestellt, das ist meine Erfahrung.

#### *Welche Schutzausrüstung benötige ich denn nun in einem Standard-S1-Labor?*

**Maik** » Man muss unterscheiden: Wie erreicht die Gefährdung die Person? Wenn ich in einem BSL-1-Labor arbeite, hantiere ich mit biologischen Arbeitsstoffen. Dann stellt sich die Frage, wie diese Mikroorganismen durch den Handschuh kommen. Dort gibt es die Penetration, also die Durchdringung durch Mikrolöcher. Wenn Sie mit Chemikalien arbeiten, haben Sie nicht nur das Problem der Mikrolöcher, sondern auch der Durchdringung auf molekularer Ebene. Das nennt sich Permeation und definiert, wie schnell welche Chemikalie durch das Schutzkleidungsmaterial hindurch gelangt. Dazu gibt

es Listen vom Hersteller, in welchen zum Beispiel steht, dass Methanol mit der CAS-Nummer 67-56-1 nach Norm eine Durchdringungszeit von zwanzig Minuten hat.

#### *Muss ich dann, wenn ich in einem mikrobiologischen Labor arbeite, unterschiedliche Handschuhe für die Arbeit mit Bakterien und Chemikalien nutzen?*

**Maik** » Nicht unbedingt. Normalerweise sind Chemikalienschutzhandschuhe auch für biologische Arbeitsstoffe geprüft. Für den Chemikalienschutz habe ich die Norm ISO 347-1 mit ihren Typen A bis C. Typ A ist der hochwertigste Schutzhandschuh, der aus einer Gruppe von 18 Testsubstanzen wie Methanol, Aceton, Schwefelsäure, Salpetersäure und Wasserstoffperoxid mindestens sechs für wenigstens dreißig Minuten zurückhält. Dann greifen noch ISO 347-2, die Penetrationsprüfung auf Mikrolöcher, und ISO 374-5 als Schutz vor Mikroorganismen sowie mit einem speziellen Test auch gegen Viren. Entsprechende Symbole finden Sie auf der Verpackung der Schutzhandschuhe. Wenn ich also im Labor Handschuhe für die Arbeit mit Chemikalien und Mikroorganismen benötige, muss ich nach ISO 374-1 und 374-5 schauen.

#### *Kommen wir zum Kittel.*

**Maik** » Wenn ich im BSL-1-Labor mit Hefekulturen arbeite, reicht sicherlich ein typischer Laborkittel aus Baumwolle. Bei der Arbeit mit Chemikalien benötige ich aber einen Chemikalienschutzkittel, der meine Haut oder die Unterbekleidung etwa vor Säurespritzern schützt. Um einzuschätzen, wie gefährlich eine Substanz ist, gib es die TRGS 900, welche die maximale Arbeitsplatzkonzentration angibt. Bei Chemikalienschutzkitteln gibt es eine Abstufung von Typ 1 bis Typ 5/6. Typ 1 ist gasdicht, beispielsweise für die Arbeit in einem BSL-4-Labor. Typ-3-Overalls werden nach der EN 14605 in einem sogenannten Jettest auf Flüssigkeitsdichte getestet. Eine Testperson zieht den Overall samt Boots und Gesichtsschutz an, darunter trägt er Baumwollbekleidung. In einer genormten Kabine wird er dann mit farbigem Wasser besprüht, um zu schauen, ob Flüssigkeit an Nähten oder Reißverschluss durchkommt...

#### *... Mit Verlaub, das hört sich nach einer Menge Spaß an.*

**Maik** » Ja, so eine Prüfkabine habe ich bei Dupont gesehen. Die testen ihre eigenen Systeme dort. Der, der da reingeht, hat richtig Spaß [lacht]...

Typ-4-Schutzkleidung wird dann einem Spraytest unterzogen. Typ 5/6 sind partikeldicht und begrenzt sprühdicht, dort greifen die ISO 13982-1 oder für den Typ 5 die EN 13034. Zusätzlich können Sie bei Schutzkleidung noch den Schutz vor Infektionserregern testen, das wäre dann die ISO 14126. Dann brauchen Sie noch einen Mundschutz, zum Beispiel Partikel-filtrierende Masken. Die gibt es in den Abstufungen FFP 1, 2 und 3 und werden nach EN 149 getestet. Wenn Sie mit Mikroorganismen arbeiten, gibt es nur die FFP-3-Masken, die einen Abscheidegrad von 99 Prozent aufweisen. Und für den Augenschutz, um das Ganze zu vervollständigen, gilt die EN 166, die Schutzbrillen testet.

#### *Das sind eine Menge Verordnungen, ENs und ISOs. Ist das alles wirklich notwendig?*

**Maik** » Die Thematik ist komplex. Daher gibt es eine Vielzahl an Normen, was alles etwas unübersichtlich macht. Letztendlich soll PSA aber schützen – und es nützt nichts, wenn ich falsche Handschuhe oder Schutzkleidung zur Verfügung stelle. Es steht immer die Frage im Raum: Was brauche ich eigentlich? Und gelegentlich braucht man bei der Entscheidung Unterstützung.

Interview: Sigrid März

## Glossar

Die *EU-PSA-Verordnung 2016/425* heißt ausführlicher und offiziell eigentlich: *Verordnung (EU) 2016/425 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2016 über persönliche Schutzausrüstung und zur Aufhebung der Richtlinie 89/686/EWG*. Das entsprechende Amtsblatt der Europäischen Union umfasst 48 Seiten mit klein geschriebenem Text und kann zum Beispiel auf [EUR-lex.europa.eu](http://eur-lex.europa.eu) heruntergeladen werden. Seit dem 21. April 2018 ist diese Verordnung in der EU verbindlich und regelt die Anforderungen an sowie die Vermarktung von PSA.

*DIN, EN und ISO sind Normen: DIN ist die nationale Norm (Deutsches Institut für Normung), EN die europäische und ISO die weltweite (International Organisation for Standardization).*

Das *Arbeitsschutzgesetz*, eigentlich „Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit“, ist das deutsche Pendant zur entsprechenden EU-Richtlinie.

*Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) regeln den Umgang und Vertrieb von Gefahrstoffen.*

Die biologische Schutzstufe *BSL* (Biosafety Level) eines Labors gibt Auskunft über die Gefährlichkeit der dort genutzten biologischen Arbeitsstoffe, meistens Mikroorganismen. Die niedrigste Stufe ist *BSL-1*, oft *S1* abgekürzt, die höchste *BSL-4*.

*Notified Bodies sind staatlich überwachte, dennoch private Zertifizierungsstellen weltweit. Produkte, die innerhalb der EU zum Einsatz kommen sollen, prüfen sie nach entsprechenden EU-Richtlinien, zum Beispiel im Rahmen einer Baumusterprüfung.*

Die *CAS* (Chemical Abstracts Service)-Nummer ist ein eindeutiger, internationaler Standard zur Benennung von Chemikalien.

## LABVOLUTION NACHBERICHT

# Nicht nur Masse hat Klasse

*Die Labvolution in Hannover wird immer kleiner. Das muss aber nicht heißen, dass sie sich gleichzeitig verschlechtert. Ein Fazit aus drei Tagen Messe.*

Kugelschreiber in allen Regenbogenfarben, mit Werbetaschen vollbepackte Besucher und ein von der trockenen Klimaanlage kratziger Hals. Die Labvolution 2019 ist vor allem eins: klein, aber fein. Das spiegelt sich auch in der Besucherzahl wider. Denn diese ist im Vergleich zum Jahr 2017 von knapp 7.000 auf 5.500 Besucher wieder einmal gefallen. Allerdings nicht so stark wie zwischen den Jahren 2015 und 2017. Dennoch ein neuer Tiefpunkt in der Besucherzahlstatistik und die Gänge sind teilweise wie leer gefegt. Manche Stände sind so schlecht besucht, dass die Aussteller lieber ein Nickerchen machen oder mit den Standnachbarn ein nettes Pläuschchen halten.

An anderer Stelle wiederum herrscht trotz der geringen Besucherdichte reges Treiben. Besonders junges Publikum informiert sich bei den vorgestellten Firmen und diese wiederum stellen ihre Produkte und Arbeitsabläufe bereitwillig vor. Entweder direkt am Stand oder in separaten Seminarräumen. Deshalb ist der Konsens eindeutig: Obwohl es wieder weniger Besucher zur Messe geschafft haben als die zwei Jahre zuvor, überzeugt das Publikum, denn es ist neugierig und aufnahmebereit. Außerdem: Je weniger Messegäste den Stand belagern, desto mehr Zeit bleibt für jeden Einzelnen. So hat auch das Team von *Laborjournal* wieder viele nette und interessante Gespräche geführt sowie treue und neue Leser kennengelernt. Netzwerken ist und bleibt das Stichwort der Messe. Umgesetzt wurde es dieses Jahr gut.

## Allerlei Leckerei

Und auch kulinarisch hat die Messe einiges zu bieten. Wer sich in das überbezahlte Bistro verirrt (vier Euro für einen Tee!), hat etwas falsch gemacht. Denn die Firmen locken die Schaulustigen mit allerlei Leckereien. Neben den üblichen Süßigkeiten aus den Grabbel-Schalen gibt es auch gratis Tee, Kaffee, Säfte, Sekt und andere Getränke, aber auch Brezeln, Eis und Bockwürste sollen das Besucherherz erweichen. Eine Kombination aus den letzten beiden Lebensmitteln schießt den gastronomischen Vogel jedoch ab: Bockwurst-Eis mit Senf, wenn's schmeckt.

Wem all die Leckerbissen immer noch nicht zusagen, der kann sich in einem Massage-Stuhl über mehrere Minuten verwöhnen lassen oder eine Runde Mario Kart zocken.

Apropos zocken: Großes Highlight ist das *Laborjournal*-Autoball-Spiel. Die Regeln sind einfach: Zwei ferngesteuerte Miniatur-Autos müssen in einer selbstgebauten Arena (sogar mit Stadion-Scheinwerfern) einen kleinen Styropor-Ball in das gegnerische Tor bugsieren. Wer die meisten Tore schießt, gewinnt. Ansonsten ist alles erlaubt: Den Gegner rammen, blockieren oder ein schnelles Stoßgebet zum Himmel schicken. Was einfach klingt, ist in Realität ganz schön tricky. Den Ball überhaupt zu berühren, ist für manche Spieler gar die größte Herausforderung. Denn die Steuerung ist zwar simpel – zwei Knöpfe für vorwärts und rückwärts, zwei für rechts und links –, aber ungewohnt. Ein Spiel dauert 90 Sekunden – und es soll schon Runden gegeben haben, bei denen der Ball sich nicht einen Millimeter vom Anstoßpunkt bewegt hat.

Alle Autoball-Gewinner durften sich übrigens über einen ganz besonderen Preis freuen: In einer kleinen Tüte raschelt der „Crisp'r Cas“ – aufgepuffter Käse, damit Sie „vor'm sequenzanflanschen öfter mal was crunchen“.

## Tadelnde Blicke

Ein paar tadelnde Blicke schweifen jedoch in Richtung Messeveranstalter. So gibt es in der Halle immer mal wieder regelrecht tote Ecken, grau, ungenutzt und wenig einladend. Dort hätte eine Sitzzecke oder Infotafel zu Veranstaltungen oder Standorten wahre Wunder gewirkt.

Außerdem führt der Veranstalter sowohl Besucher als auch Aussteller teilweise mangelhaft durch das Messeprogramm. Beispiel: Wo geht es zum Symposium und um wie viel Uhr starten die einzelnen Redner? Ob das möglicherweise der Grund war, weshalb die Vorträge trotz guter und spannender Themen kaum besucht waren? Man weiß es nicht.

Einen Plus- und gleichzeitig Minuspunkt gibt's für den fehlenden Teppich in den Gängen zwischen den Ausstellungsständen. Die Jahre zuvor hatte die Messe stets Teppich verlegt. Dieses Jahr nicht. Aus Sicht von Umwelt und Nachhaltigkeit ist das nur zu befürworten. Für das Auge aller anderen ein Graus: Graue Böden mit unzähligen Flecken und einer ungeschön abgedeckten Abflussrinne mit Rillen, in denen sich allerlei Dreck sammelt. Da muss eine andere Lösung her. *Juliet Merz*



FIRMENPORTRÄT: BRANDENBURG ANTIINFEKTIVA, BORSTEL

# Abfangen statt zerstören

Im hohen Norden entwickelt die Firma Brandenburg Antiinfektiva therapeutische Peptide gegen Sepsis und setzt dabei auf Schadensbegrenzung statt unkontrollierter Zerstörung.

Sepsis, im Volksmund auch Blutvergiftung genannt, ist und bleibt eine der schwerwiegendsten Erkrankungen unserer heutigen Zeit. Ausgelöst wird sie meist von Bakterien wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Staphylococcus aureus* und endet nicht selten tödlich. In Zeiten zunehmender Antibiotikaresistenzen gestaltet sich die Behandlung akut septischer Patienten immer schwieriger. Zudem führen Antibiotika oft zur Freisetzung bakterieller Toxine, die den Zustand der Patienten temporär noch verschlechtern. Die Brandenburg Antiinfektiva GmbH in Borstel verfolgt mit ihrem Wirkstoff Aspidasept einen neuen Weg, um die Behandlung septischer Patienten zu verbessern.

## Inspirationsquelle Natur

In den 2000er Jahren beschäftigte sich Klaus Brandenburg am Forschungszentrum Borstel, etwa eine Autostunde nordöstlich von Hamburg, mit Proteinen, die Lipopolysaccharide (LPSs) binden. LPSs sind Bestandteile der äußeren Membran gramnegativer Bakterien wie beispielweise *E. coli* und *K. pneumoniae* und werden freigesetzt, wenn die Bakterien durch das Immunsystem oder Antibiotika zerstört werden. Problematisch daran ist, dass LPSs das menschliche Immunsystem aktivieren, was insbesondere bei Sepsis-Patienten oft zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann, wie etwa einem Organversagen.

Ausgehend vom LPS-bindenden Protein namens Limulus Anti-LPS-Faktor (LALF), das der atlantische Pfeilschwanzkrebs (*Limulus polyphemus*) bildet, entwickelte Brandenburg in den folgenden Jahren ein LPS-bindendes Peptid: „Innerhalb von LALF gibt es ein 22 Aminosäuren langes LPS-bindendes Peptid. Darauf konzentrierten sich unsere ersten Untersuchungen. Das Peptid wurde dann synthetisiert und getestet, allerdings war die Inhibition einer LPS-induzierten Entzündung letztlich nicht gut genug“, erinnert sich Brandenburg. „Dann habe ich angefangen, basierend auf dem biologisch aktiven Lipid-A-Teil des LPS, eine Aminosäuresequenz mit besseren Bindungseigenschaften zu konstruieren, was dann letztlich zu unserem derzeitigen Wirkstoff Aspidasept geführt hat.“ Dabei er-

innere die konstruierte Aminosäuresequenz nur noch entfernt an die ursprüngliche Sequenz aus dem Pfeilschwanzkrebs, sonst hätte man das Peptid auch nicht patentieren können, so Brandenburg.

Das von Brandenburgs Gruppe bearbeitete Projekt schlug Wellen und so erhielt Brandenburg für seine Forschung 2013 den Innovationspreis der BioRegionen Deutschland. Auch bei Pharma- und Medizinunternehmen stieß das Peptid auf großes Interesse; die Ausgründung einer GmbH zur Vermarktung des Wirkstoffs war die logische Konsequenz. Eine nicht unwesentliche Rolle bei der Unternehmensgründung spielte auch die großzügige Spende von Satoshi Fukuoka, damals Mitarbeiter am *Shikoku National Industrial Research Institute* in Japan, der sich mit der Analyse bakterieller LPSs beschäftigte. Fukuoka unterstützte die Weiterentwicklung von Aspidasept mit insgesamt 75.000 Euro und ist heute Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von Brandenburg Antiinfektiva.

Zusätzlich bewarb sich die formal zwar existierende aber noch nicht operative Brandenburg Antiinfektiva GmbH für den Gründerpreis der Leibniz-Gemeinschaft – den sie dann im Jahr 2015 auch gewann.

Neben Brandenburg war auch Lena Heinbockel, die bereits in Brandenburgs Arbeitsgruppe am Forschungszentrum Borstel geforscht hatte, stark in die Ausgründung involviert und ist eine der insgesamt sieben Gesellschafter des Unternehmens. Heinbockel: „Ich habe im Vorfeld vor allem die präklinischen Studien begleitet – also quasi den Fragenkatalog des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte abgearbeitet.“ Im Rahmen der angestrebten Zulassung des Peptids musste dieses auch pharmakologisch charakterisiert werden. So stieß Anfang 2015 noch Günther Weindl, damals Professor für Pharmakologie an der Freien Universität Berlin, zur Firma hinzu.

## Ein neuer Ansatz

Neu an Aspidasept ist dessen Wirkmechanismus. Im Gegensatz zu konventionellen Antibiotika zielt es nicht auf die Bakterien selbst ab, sondern bindet ihre Toxine. Denn wie oben bereits beschrieben aktiviert bakterielles LPS das Immunsystem und kann im Falle einer Sepsis die Organe und den ganzen Organismus stark belasten.

Aspidasept versucht dies zu verhindern, indem es LPSs bindet und somit neutralisiert. „Es ist als Kombinationstherapie gedacht. Man gibt weiterhin Antibiotika, um die Bakterien zu töten, und zusätzlich Peptid, um die freiwerdenden Toxine unschädlich zu machen. So beobachten wir trotz Antibiose sehr geringe Entzündungswerte“, meint Heinbockel.

Zudem lagern sich die Peptide in die bakterielle Membran ein und erhöhen so deren Durchlässigkeit. Dadurch verringert sich die Antibiotika-Dosis, erklärt Heinbockel. „Diese Wirkung ist interessanterweise nicht nur auf gramnegative Bakterien beschränkt, sondern richtet sich auch gegen Lipoproteine grampositiver Erreger wie *S. aureus* und das unabhängig vom Resistenzstatus der

Klaus Brandenburg im Labor mit Kollege Wilmar Correa.  
Fotos (2): Brandenburg Antiinfektiva



Bakterien“, fügt Brandenburg hinzu. Bestätigt werden konnte die Wirkung der Peptide, insbesondere in Kombination mit gängigen Antibiotika, bereits in zahlreichen Tiermodellen.

Doch nicht nur bei Sepsis zeigt das Peptid eine gute Wirksamkeit. Auch bei der Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen beobachten die Forscher positive Effekte. Gegenwärtig verfolgt Brandenburg Antiinfektiva daher zwei Anwendungsstrategien: So soll Aspidasept zunächst für eine topische Anwendung zugelassen werden, um die Heilung bakteriell-infizierter Wunden zu verbessern. „Bei einem Patienten hatten wir damit Erfolg. Dieser hatte eine Wunde, die stark mit Pseudomonaden und *S. aureus* infiziert war. Die Applikation von Aspidasept führte schließlich zur Heilung“, erinnert sich Brandenburg.

Und auch ohne bakterielle Infektionen hatte das Peptid zur schnellen Wundheilung im Mausmodell geführt, wie Weindl berichtet. „Das hat uns sehr überrascht. Das Peptid allein scheint eine wundheilungsfördernde Wirkung zu haben, was besonders Patienten mit chronischen Wunden zugutekommt.“ Möglicherweise tragen die Peptide zur schnelleren Heilung bei, indem sie die Migration neuer Hautzellen in den Wundbereich anregen. „Da haben wir aber noch keine weiterführenden Studien durchgeführt. Das steht als nächstes auf dem Programm, um zu verstehen, was auf molekularer Ebene abläuft“, sagt Weindl.

## Wer sucht, der findet

Zwar konnte die Wirkung des Peptids in zahlreichen Zellkultur- und Mausmodellen gezeigt werden, um eine eindeutige Kausalität zwischen Peptid und Wirkung zu beweisen, muss der Wirkstoff jedoch auch nachgewiesen werden. Dies gestaltet sich kompliziert. „Für eine Phase-I-Studie muss man für pharmakokinetische Analysen eine sehr niedrige Nachweisgrenze für den Wirkstoff haben, da man mit einer sehr niedrigen Dosierung anfangen muss. Dieser Nachweis hat lange gehakt, weil die Peptide sich an alles anlagern, was hydrophob oder negativ geladen ist“, erklärt Heinbockel und Brandenburg ergänzt: „Das hat uns Jahre gekostet. Frau Heinbockel hat daran gearbeitet und zusätzlich haben wir noch eine Firma beauftragt und viel Geld ausgegeben. Letzlich hat das Walther Mier aus Heidelberg mit einem markierten Peptid lösen können. Das wurde auch kürzlich durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte akzeptiert.“

Neben der Analytik stellt auch die Pharmakokinetik bei Peptidtherapeutika, die nicht auf der Haut, sondern im Körper (systemisch) wirken sollen, häufig ein Problem dar, da diese in der Blutbahn in der Regel durch Proteasen abgebaut werden und für eine Gabe in Form von Tabletten ungeeignet sind. Heinbockel: „Das ist bei Aspidasept auch so; war für uns aber nie so sehr im Fokus, weil wir dadurch ein sehr definiertes therapeutisches Fenster haben. Die Patienten erhalten in der Regel ohnehin bereits Infusionen, sodass wir das Peptid über einen bestimmten Zeitraum infundieren können und wenn wir die Gabe beenden, verschwindet es innerhalb von einer halben Stunde aus dem Blut.“

Produziert wird Aspidasept durch die Firma Bachem GMP-konform (von *Good Manufacturing Practice*) in großem Maßstab. Den Syntheseprozess etabliert hat allerdings bereits Brandenburg Antiinfektiva für die Versuche im Tiermodell. Zwar ist die Synthese, eine Festphasen-Peptidsynthese, an sich etwas teurer als beispielsweise eine rekombinante Produktion, allerdings entfallen kostenintensive Reinigungsschritte, die bei der rekombinanten Herstel-

lung erforderlich werden. „Das ist ganz gut finanzierbar, da man durch die an sich saubere Synthese, keine aufwändige Reinigung braucht“, erläutert Heinbockel. „Wenn man an Peptide oder Proteine denkt, die in Bakterien hergestellt werden, muss man diese Endotoxin-frei bekommen, und das ist ein ziemlicher Aufwand.“

Die meisten präklinischen Studien zu Wirkung und Toxikologie des Peptids sind bereits abgeschlossen, lediglich eine „Nicht-Nager“-Studie steht noch aus. Danach könne man mit der klinischen Unbedenklichkeitsstudie für die Indikation Sepsis beispielsweise am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf beginnen, so Brandenburg. Um die Zulassung und vor allem die nötigen klinischen Studien voranzutreiben, befindet sich Brandenburg Antiinfektiva derzeit in fortlaufenden Gesprächen mit Pharmaunternehmen und ist auf der Suche nach weiteren Kooperationspartnern sowie Investoren.

Tobias Ludwig



Lena Heinbockel forschte schon vor Firmengründung gemeinsam mit Brandenburg am Aspidasept-Peptid.

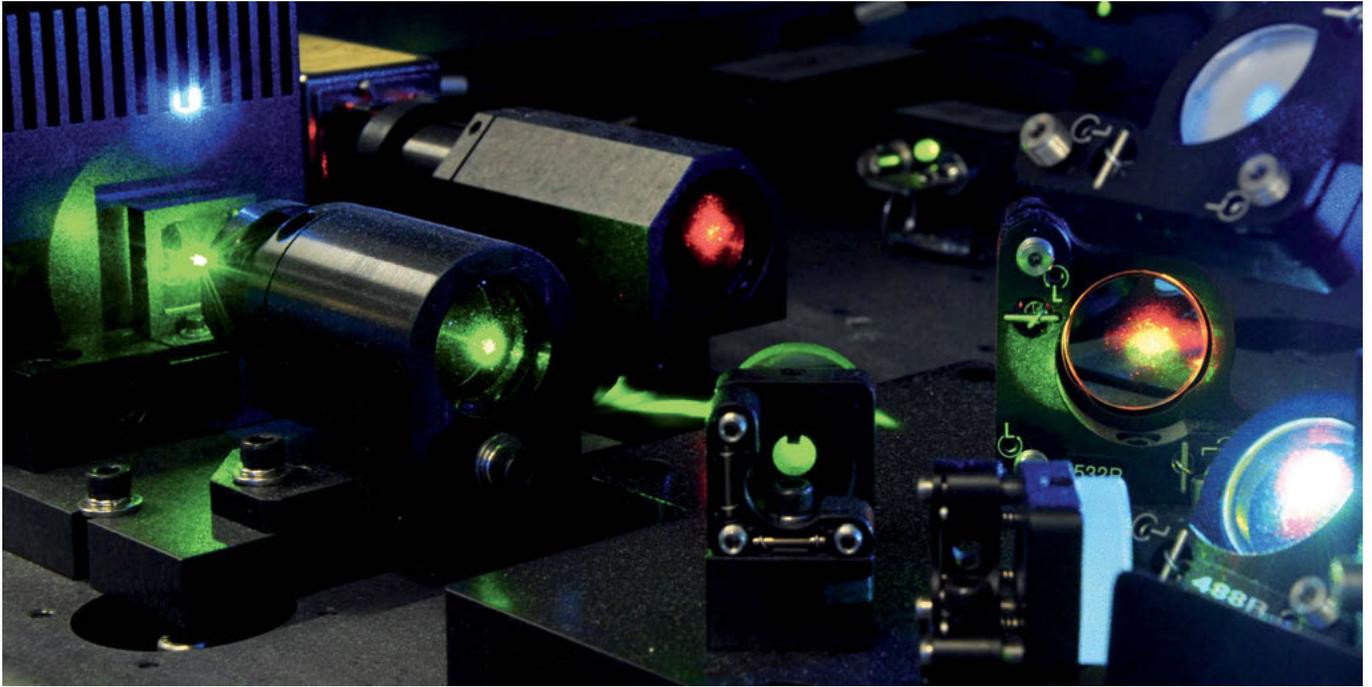
**PromoCell Academy**  
Providing hands-on lab training for 15 years.

Take your skills to the next level with our world-class, ISO certified laboratory training courses:

- Nearly 5.000 professionals were trained until date
- Over 100 life science related courses
- Courses available in Heidelberg or in your facility

Learn more at:  
[www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)  
 +49 (0)6221-64934-46  
[info@promocell-academy.com](mailto:info@promocell-academy.com)

PromoCell academy



In klassischen Durchflusszytometern sind meist mehrere Laserstrahlen auf die in Flüssigkeitstropfen vereinzelt Zellen gerichtet, um sie mit extrem hoher Geschwindigkeit detektieren und sortieren zu können.

Foto: BSSE ETH Zürich

## Methoden-Special: Klassische und bildgebende Zytometrie

# Blitzschnell sortieren und analysieren

Bei vielen Erkrankungen sind nur wenige der Milliarden Zellen eines Organs oder Gewebes betroffen. Mit Durchflusszytometern ist es möglich, diese zu zählen, zu charakterisieren und zu sortieren. Intelligente neuronale Netzwerke sorgen dafür, dass ihnen dabei keine Zellen durch die Lappen gehen.

„Schließlich ist's ja keine Quantenmechanik!“, sagt sich der *Laborjournal*-Reporter zu Beginn seiner Recherche über technische Neuerungen in der Durchflusszytometrie – und bereut seinen Irrtum ziemlich schnell. Dass es die Zytometrie in sich hat und kein einfaches Thema ist, erklärt ihm schließlich Iordania Constantinou, Expertin für Einzelzellanalysen und seit 2018 Juniorprofessorin am Braunschweiger Institut für Mikrotechnik: „Zytometrie-Projekte sind die interdisziplinärsten, an denen ich je gearbeitet habe. Unser Team besteht aus Mitarbeitern mit Fachkenntnissen in Mikrotechnik, Programmierung, Mikroskopie und natürlich Biologie, Biotechnologie sowie Medizin.“

Die Ansammlung derart fächerübergreifenden Knowhows hat seine Gründe – wenn gleich sich auf den ersten Blick an den Prinzipien der Durchflusszytometrie seit ihrer Erfindung 1965 nicht viel getan hat: Ein Flüssigkeitsstrom wird in Tröpfchen unterteilt, die jeweils nur eine Zelle enthalten. Die eingehüllten Zellen wandern durch einen Laserstrahl, der Fluorophore in den Zellen zur Fluoreszenz anregt und gleichzeitig gestreut wird. Ein De-

tektor misst Streulicht und Fluoreszenz der einzelnen Zellen und leitet die Signale an eine Sortiereinheit weiter. Über einen elektrostatischen Mechanismus sortiert das Instrument schließlich die guten Zellen ins Töpfchen und die schlechten ins Kröpfchen – und das mit Sortieraten von bis zu 100.000 Zellen pro Sekunde. Was wiederum die Ursache für den Siegeszug der Durchflusszytometrie ist, die in Zell- und Mikrobiologie genauso eingesetzt wird wie in der klinischen Forschung, der Forensik oder der Ökologie und Nutztierindustrie. Mit über hundert Firmen weltweit ist die Zytometrie-Industrie inzwischen über drei Milliarden Euro schwer.

Durchflusszytometer enthalten fünf funktionelle Einheiten: Pumpen, Fokussierung, Detektion, Sortierung und Datenprozessierung. Für keine davon hat sich trotz fünfzig Jahren eifrigster Forschung ein Standard herauskristallisiert. Einen Überblick über den aktuellen Stand der Technik, den nur noch Experten überblicken können, erhält man in folgendem Review: *Electrophoresis*. doi: 10.1002/elps.201800298).

Klar dagegen ist, dass die Weiterentwicklung der Durchflusszytometrie einen Namen hat: Mikrofluidik – die Manipulation von Flüssigkeitsströmen in Mikrokanälen. Die Massenproduktion von Einweg-Mikrochips ist zur treibenden Kraft der Miniaturisierung geworden.

Constantinou, die ihren letzten Postdoc in Michael Knops Gruppe am Zentrum für Molekulare Biologie in Heidelberg absolvierte, nennt einen weiteren Grund für den Vormarsch mikrofluidischer Systeme: „Obwohl die Durchflusszytometrie mit Mehrkanal-Fluoreszenzdetektion arbeitet, ist ihre räumliche Auflösung begrenzt.“ Und Knop fügt ergänzend hinzu: „Die aktuell größte Herausforderung ist die Kombination hochinformativer Daten und schneller Entscheidungen bei der Zellsortierung. Alle Systeme, die nicht-visualisierte Information verarbeiten, kann ein Mensch zudem nicht mehr einfach interpretieren.“ Doch eins nach dem anderen.

In Sachen Probenpumpen arbeiten die Entwickler an verschiedenen Technologien die jeweils Vor- und Nachteile haben: Kapillareffekt, Schwerkraft-getriebene Strömung, ma-

nuelle Komprimierung, Elektroosmose, Hochfrequenz-Piezo-aktivierte Peristaltik, Magneto-hydrodynamik, biomolekulare Motorik, hydrophile Schwämme und Absorptions-getriebener Mikrofluss.

Die Methode der Wahl für die danach nötige Vereinzeln der Probentröpfchen ist noch immer die hydrodynamische Fokussierung, bei der aufeinanderfolgende Zellen durch eine Verengung des Flüssigkeitsstrom-Querschnitts separiert werden. Moderne Weiterentwicklungen nutzen ausgeklügelte geometrische Designs, können aber nicht über technische Nachteile hinwegtäuschen – etwa externe Pumpen, Schläuche und Ventile und die Verschwendung von Trägerflüssigkeit.

### Vereinzeln ohne Hüllstrom

Verfahren ohne hydrodynamische Fokussierung sind jedoch stark im Kommen. So basiert beispielsweise die dielektrophoretische Fokussierung darauf, dass sich polarisierte Partikel in einem uneinheitlichen elektrischen Feld zu ihrer Gleichgewichtsposition bewegen. Die elektroosmotische Fokussierung hingegen verwendet Metallplättchen, um die Probenströmung in Mikrokanälen durch Wirbelbildung zu beeinflussen. Derartige elektrokinetische Methoden bringen aber neue Nachteile mit sich. Sie beeinflussen die Lebensfähigkeit biologischer Proben und ändern den pH-Wert, was vielen Oberflächenproteinen überhaupt nicht gefällt.

Ziemlich hip ist die zerstörungsfreie akustische Fokussierung. So richtete zum Beispiel Thomas Laurells Gruppe von der schwedischen Universität Lund *E.coli*-Zellen mit dem Schallstrahlungsdruck akustischer Oberflächenwellen in Mikrokanälen aus (*Lab Chip* 14: 4629-37).

Für die mikrofluidische Zellsortierung existieren optische, magnetische, elektrische, akustische, hydrodynamische und piezoelektrische Mechanismen. Alle ermöglichen eine bis zu neunzigprozentige Sortier-Reinheit bei einem Durchsatz von bis zu mehreren zehntausend Zellen pro Sekunde. Die Präzisionsingenieure Jingjing Zhao und Zheng You der *Tsinghua University* in Peking verwenden beispielsweise Hochspannungsstrom, um durch Funkenentladung Wasserdampfbläschen zu erzeugen. Der Dampfdruck der Bläschen liefert ausreichend Kraft, um HeLa-Zellen zu sortieren (*Cytom.* 93: 222-31). Allerdings sind die Tumorzellen davon nicht so begeistert. Aber immerhin überleben neunzig Prozent die Schockbehandlung.

Mehr Biokompatibilität bietet die Isoakustische Fokussierung, die sich Per Augustsson, ebenfalls von der Lund Universität, und Joel Voldman vom *Massachusetts Institute of Technology* ausdachten. Mit ihr können Zel-

len ausgerichtet, mechano-phänotypisch charakterisiert und sortiert werden (*Nat Commun.* 7:11556). Das ist etwas fundamental Neues, da Zellen bisher nur aufgrund von Größe, Dichte, Deformierbarkeit sowie elektrischer und optischer Eigenschaften unterschieden werden konnten.

Bei der Isoakustischen Fokussierung wird der akustische Widerstand einzelner Zellen gemessen. Sie ist quasi das akustische Pendant zur Dichtegradientenzentrifugation oder Isoelektrischen Fokussierung. Die Zellen werden solange durch ein akustisches Feld seitwärts in Bereiche höheren akustischen Widerstands gedrängt, bis sie ihren Isoakustischen Punkt erreichen. Da dieser von zellulärer Struktur und Zusammensetzung abhängt, erwies er sich bisher als spezifisch für Monozyten, Lymphozyten und Neutrophile. Die erfolgreiche Abtrennung von MCF7-Tumorzellen lässt auf eine Anwendung zur Dialyse des Blutes von Krebspatienten hoffen.

Wie stellt man einen akustischen Gradienten her? Genau wie bei der Dichtegradientenzentrifugation mit dem nicht-zytotoxischen und metabolisch inerten Iodixanol. Mehr zum Gegenspiel zwischen akustischer Energiedichte und hydrostatischem Gravitationsdruck erzählt Augustsson's Gruppe in folgender Publikation: *Lab Chip.* 14: 3394-400.

Hinsichtlich Detektion erlauben es gegenwärtige Zytometer nur, Immunzellen einer bestimmten Sorte oder Entwicklungsstufe dank Hunderter bekannter CD-Moleküle (*Cluster of Differentiation*) zuzuordnen. Eine individuelle Sortierung anderer Zelltypen ist meist noch nicht möglich. Nach wie vor sind Fluoreszenz-markierte Proben und Fluoreszenz-aktiviertes *Cell Sorting* (FACS) der Gold-Standard optischer Detektion. Die Entdeckung neuer Fluoreszenz-Farbstoffe verdoppelte in etwa jedes Jahrzehnt die Anzahl gleichzeitig messbarer Merkmale auf derzeit drei Dutzend Parameter.

### Photostabilere Farbstoffe

Aktuell sind elektrisch leitende Plastikpolymere auf dem Sprung, die unter Ausbleichung (*Photobleaching*) leidenden Phycobiliproteine zu entthronen. Ihre Absorption und Emission kann chemisch justiert und auf einzelne Wellenlängen beschränkt werden, was Multiparameter-Experimente erheblich vereinfacht. Zudem können Brilliant-Violet, -Ultraviolet oder -Blue in puncto Quantenausbeute und Extinktionskoeffizienten mit Phycobiliproteinen konkurrieren, ja sie sogar mit ihrer Photostabilität übertrumpfen. Zusätzlich sind Hunderte fluoreszierende Proteine erhältlich, deren Exzitation und Emission vom ultravioletten bis infraroten Wellenlängenspektrum reichen.

multicolor  
**FLOW**  
cytometry

**27/4**  
parameters/lasers

**24/7**  
in your lab

meet NovoCyte  
**Quanteon**  
quanteon.ols-bio.de



**OLS**<sup>®</sup>  
OMNI Life Science

Die spektralen Überschneidungen der verwendeten Fluoreszenz-Farbstoffe bleiben dennoch gravierend. Peter Engel, Produktmanager bei OLS OMNI Life Science, hebt aber hervor: „Eine Vielzahl von Verstärker-Methoden, immer ‚hellere‘ Farben im Einklang mit stärkeren Lasern und sensitiveren Detektoren sowie eine intelligente Fluorochrom-Auswahl, dank Online-Ressourcen wie FluoroFinder, lösen das Problem.“ Überdies werden seit ein paar Jahren Chemilumineszenz, Oberflächen-Plasmonen-Resonanz und oberflächenverstärkte Raman-Streuung als Detektions-Alternativen entwickelt.

Einen Schritt weiter ist eine Methode, die unterschiedlich große Partikel per Ultraschallreflexion unterscheidet. Ihr Durchsatz liegt momentan zwar nur bei 150 Zellen pro Minute. Aber die Methodik der Physiker um Michael Kolios von der kanadischen *Ryerson University* kann bereits zwischen roten und weißen Blutzellen unterscheiden (*Sci. Rep.* 9: 1585). Ihr entscheidender Vorteil ist die Unabhängigkeit von künstlichen Markierungen. Auf Antikörpern basierende Detektionsmetho-

den bis zu zehn Laser. Allein die meistverkaufte Troika aus 405 nm-, 488 nm- und 638 nm-Lasern, plus *Brilliant-Violet*-Farbstoffen, erfasst sechzehn Fluoreszenzmarker gleichzeitig. Entscheidungshilfe in Sachen Laser bietet ein Review von Howard Shapiro und William Telford (*Curr. Protoc. Cytom.* 83: 1.9.1-21). Die Zukunft gehört indessen regelbaren, aus der Fluoreszenzmikroskopie bekannten Lasern. Noch sind sie aber zu teuer und zu unpraktisch für die Durchflusszytometrie.

## Massenzytometer

Ohne verschiedenfarbige Laser und Filter kommt die CyTOF-Massenzytometrie (*Mass Cytometry by Time-of-Flight*) aus, die Garry Nolan von der *Stanford University* 2011 vorstellte. Bei ihr werden Zellbestandteile mit Schwermetallen markiert, durch 7.000 °C heißes Argon-Plasma in ihre atomaren Bestandteile vaporisiert und im Massenspektrometer quantifiziert. Die destruktive Natur der Methode ist natürlich ein Nachteil, denn die Zellsortierung ist ausgeschlossen. Auch liegt der Durchsatz

in spezifisch markierten Zellen, mit dem ‚Wo‘, nämlich ihrer subzellulären Position im Gewebeschnitt. Das erlaubte es ihnen zum Beispiel, drei mRNAs und sechzehn Proteine im Gewebe von 70 Brustkrebs-Patientinnen simultan zu untersuchen (*Cell Syst.* 6: 25-36; *Laborjournal* 9/2018: 50-51).

Die Stärke derartiger Datensätze liegt auf der Hand: Mit ihnen lässt sich das zelluläre Wechselspiel von Zellphänotypen identifizieren, um regulatorische Kreisläufe direkt im Gewebekontext herauszuarbeiten. Die biomedizinischen Möglichkeiten der *Imaging Mass Cytometry* fasst ein Review zusammen, zu dem auch Kristina Schwamborn von der Technischen Universität München beitrug (*Mol. Imaging Biol.* 20: 888Y901).

Die zwei spektakulärsten Neuentwicklungen in der Durchflusszytometrie sind bildgebender Natur. Deena Soni, der bei Sony Biotechnology das globale Marketing der *Cell Sorter* managt, erklärt: „Das Interesse der *Scientific Community* besteht darin, Zellen im ursprünglichen Zustand zu untersuchen und ihren Funktionszustand durch einen multidisziplinären



Bernd Bodenmillers Team verwendet die *Imaging Mass Cytometry* für die Detektion von Proteinen und RNA in Gewebeschnitten. Dazu werden die Gewebeprobe mit Metall-gelabelten Antikörpern markiert und mit dem Strahl eines UV-Lasers (violett) unter dem Mikroskop abgetragen (ablatiert). Über einen Gasstrom wird das ablatierte Gewebe schließlich in das CyTOF-Instrument (orange) überführt und analysiert.

Foto: Gruppe Bodenmiller

den müssen im Vorfeld wissen, wonach sie suchen. Markierungsfreie Methoden dagegen können aufspüren, was außerhalb einer zuvor definierten Norm liegt. Das können zum Beispiel Antigen-spezifische T-Zellen, spezifische Stammzellen oder im Blutstrom zirkulierende Leukämie-Zellen sein.

Die Gruppe des Biophysikers Xunbin Wie von der Jiaotong-Universität Shanghai etwa nutzte den hohen Melanin Gehalt von Melanom-Zellen als endogenen Biomarker und konnte deren Anzahl in Blutgefäßen inokulierter Mäuse akustisch und nicht-invasiv verfolgen (*Proc. SPIE* 10495).

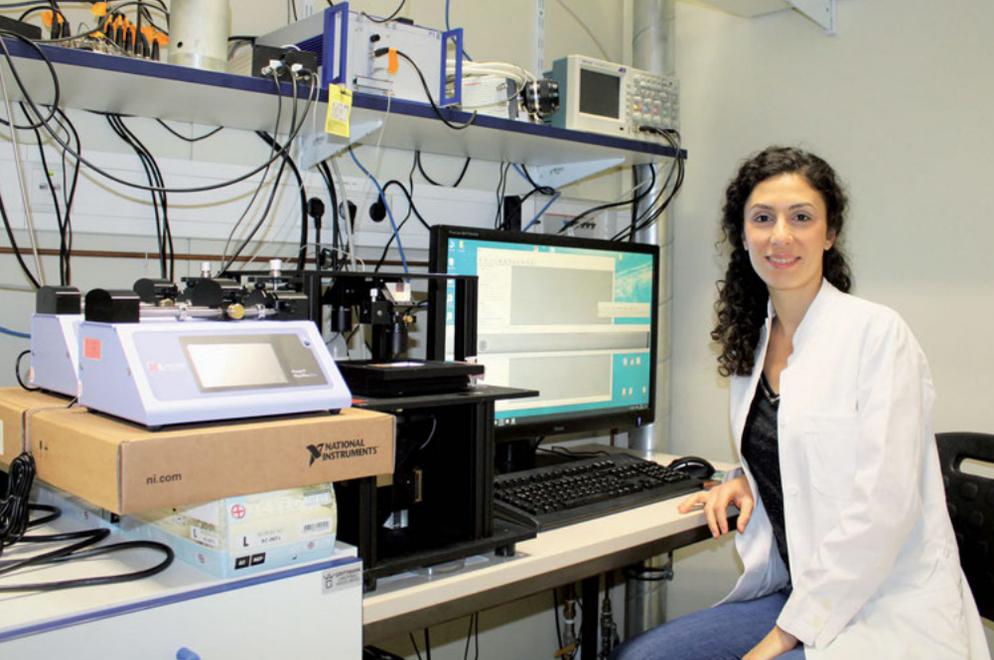
Der strahlendste Farbstoff nutzt aber nichts ohne passendes Anregungslicht. Zytometer mit vier Laserquellen sind inzwischen nichts Besonderes mehr, einige Systeme bie-

nur bei 1.000 Zellen pro Sekunde, was anderen Instrumenten, die bis zu 70.000 Ereignisse pro Sekunde (eps) leisten, nur ein müdes Lächeln abgewinnt. Signalüberlappung wie bei Fluoreszenzfarbstoffen ist dafür aber unbekannt.

Inzwischen wird Nolans CyTOF-Massenzytometer von der US-Biotechfirma Fluidigm vermarktet. Fluidigms weiterentwickeltes CyTOF-Instrument Helios kann einen Dutzende Parameter umfassenden Fingerabdruck jeder Zelle erstellen. Bernd Bodenmiller am Institut für Quantitative Biomedizin der Universität Zürich ist das nicht genug. Seine Gruppe verbindet die quantitativen Aussagen der Massenzytometrie mit Bildgebung und Immunhistochemie. Ihre *Imaging Mass Cytometry* korreliert das ‚Was‘, das heißt, die Komposition und Menge aller Schwermetall-Isotope

linären Ansatz zu verstehen.“ In welche Zukunft das weist, verdeutlichen Iordania Constantinou und Michael Knop: „Zum einen ist der Informationsgehalt von Bildern um ein Vielfaches höher als jede andere Art der Beschreibung biologischer Objekte. Zum anderen kann die klassische Durchflusszytometrie nicht zwischen Zellen unterscheiden, die mit dem gleichen Fluorophor an unterschiedlichen Positionen markiert sind, etwa im Zellkern versus Zellmembran. Die bildgebende Durchflusszytometrie kombiniert dagegen Geschwindigkeit und Probenumfang mit räumlicher Auflösung.“

Solch ein System entwickelte die US-japanische Gruppe um Optik-Guru Keisuke Goda in Form eines intelligenten Bild-aktivierten Zellsortierers (IACS). Dieser erkennt bis zu 16.000 scharfe Fluoreszenz-Bilder vorbeijagender Zel-



Juniorprofessorin Iordania Constantinou entwickelt mit ihrer Gruppe am Institut für Mikrotechnik der TU Braunschweig neue mikrofluidische Systeme für die Sortierung von Einzelzellen.

Foto: TU Braunschweig

beitsabläufe verfügen und vorgefertigte Software-Skripte für häufig ausgeführte Vorgänge bieten, werden vom Anwender klar bevorzugt.“

Diese Einschätzung teilt auch Peter Engel: „Immer mehr Wizard-basierte, Anwender-freundliche Software wird zu einer ‚Demokratisierung‘ der Technologie führen. Allerdings birgt das auch Gefahren, wenn Selbstdiagnose-Systeme und intelligente Software den unerfahrenen Nutzer nicht vor falschen Ergebnissen warnen.“

## Fehlende Übersicht der Nutzer

Beide haben Verständnis für die Schwierigkeiten vieler Anwender. Engel dazu: „Einem Großteil gerade der Einsteiger fehlt die Übersicht in einem immer komplexer werdenden Markt. Hier könnte ein unabhängiges Vergleichsportal helfen. Dessen ungeachtet wundere ich mich oft, wie wenig sich Nutzer der Technologie darum kümmern, das für ihre jeweilige Situation und Anwendung passende Gerät zu suchen.“

Das kann auch heißen, sich nicht nur auf FACS zu beschränken. Eine Alternative ist zum Beispiel der CellCelector der Jenaer ALS Automated Lab Solutions GmbH. „Der CellCelector ist kein klassisches Durchflusszytometer“, erklärt CEO Jens Eberhardt, „sondern eine Kombination aus Mikroskop-basiertem High-Content-Imaging-System in Hellfeld sowie sechs Fluoreszenzkanälen und automatischem, robotischem Mikromanipulator. Wenn ein FACS-Instrument für ein Verfahren gut geeignet ist, hat es gegenüber dem CellCelector wesentliche Durchsatz-Vorteile. Bei Anwendungen, die für FACS-Geräte problematisch sind, funktioniert der CellCelector aber meist besser. Etwa wenn sehr seltene Zellen aus Patientenproben, aus Kolonien, Clustern, Sphäroiden und Organoiden oder aus adhärennten Zellen sortiert werden sollen. Oder wenn die Sortierentscheidung auf Zell-Zell-Interaktionen, Sekretions-Assays oder der Wachstumsrate von Klonen basiert.“

Wer sich am liebsten persönlich zu seiner jeweiligen Zytometrie-Situation und Anwendung beraten lassen und das Neueste zur klassischen und bildgebenden Zytometrie erfahren will, kann auch die jährliche Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Zytometrie besuchen, die am 25. bis 27. September in Berlin stattfindet ([www.dgfg.org](http://www.dgfg.org)).

Henrik Müller

len pro Sekunde und analysiert jedes binnen 32 Millisekunden mit Hilfe eines neuronalen Netzwerks (*Cell* 175: 1-11).

Die Geister-Detektions-Einheit des Teams um Bioingenieur Hiroyuki Noji dagegen kalkuliert aus der Intensitätsverteilung eines unregelmäßig angeordneten Beleuchtungsfelds und den Fluoreszenz-Schatten, die bis zu 10.000 vorbeihuschende Zellen pro Sekunde werfen, eine sogenannte multiplexe temporäre Wellenform. Für das menschliche Auge nicht unterscheidbar, können maschinelle Lernverfahren jeden Zelltyp über seine spezifische Wellenform, also ohne eigentlichen Biomarker, klassifizieren (*Science* 360: 1246-51). Da dieses Verfahren auch ohne Bildrekonstruktion funktioniert, reduziert diese sogenannte *Ghost Cytometry* die Berechnungszeiten auf unter zehn Mikrosekunden pro Zelle.

## Dreidimensionale Zell-Bilder

Warum sind derartige biomedizinische High-Content-Analysen revolutionär? Zum einen, weil sie die eindimensionalen Signale herkömmlicher FACS-Geräte in dreidimensionale Bilder der räumlichen Zellarchitektur transformieren. Vor allem aber, weil ein Maschinengehirn Krankheits-spezifische Zellphänotypen enthüllen kann, die selbst dem Auge eines Spezialisten entgehen. Wie heiß umkämpft diese Techniken für Präzisionsmedizin, Zelltherapie und Wirkstoffforschung sind, zeigt ein kritischer Kommentar zu Nojis Geister-Zytometrie aus Godas Dunstkreis (*Science* 364: 6437).

Auch für Iordania Constantinou sind maschinell lernende Durchflusszytometer ein wichtiger weiterer Schritt: „Neuronale Netzwerke sind der Schlüssel zur Zellklassifikation in Echtzeit. Der Ansatz von Goda und Noji bleibt aber komplex. Zusammen mit Michael Jendrusch (Uni Heidelberg) haben wir versucht, den Prozess zu vereinfachen, indem wir einfache Mikrofluidik und bildgebende Verfahren sowie eine Klassifikation auf der Basis von *Unsupervised Learning* verwenden. Letz-

teres sind Algorithmen maschinellen Lernens, die allein aus Rohdaten ohne Vorgaben von menschlichen Experten grundlegende Eigenschaften der gegebenen Daten erlernen. Das ist gerade bei riesigen Biodatenmengen von enormem Vorteil, deren Annotation langwierig und kostspielig ist.“

Wie wettbewerbsfähig dieser Weg ist, beweist Constantinous und Knops jüngste Publikation (*Micromachines* 10: E311). Durch die Kombination bildgebender Durchflusszytometrie mit einem *Autoencoder*, einer Untergruppe künstlicher neuronaler Netze, klassifizierte ihr Team *S. cerevisiae*- und *S. pombe*-Zellen allein auf Basis von Hellfeld-Aufnahmen.

Hochdimensionale Daten sind mit einer weiteren Herausforderung verbunden – der Visualisierung. Um das Korrelations-Durcheinander Dutzender Parameter zu überblicken, benötigt jeder Experimentator verlustfreie Präsentationsmöglichkeiten. Einen praktischen Leitfaden für die fünf meist genutzten Visualisierungs-Algorithmen stellte das Team des Anästhesiologen Eric T. Clambey von der *University of Colorado* zusammen (*J. Immunol.* 200: 3-22). Während etwa *visNE* feine Unterschiede und seltene Zellpopulationen aufzeigt, stellen SPADE-Bäume den einfachsten Überblick dar. Die Plattformen XShift und PhenoGraph können dagegen die Anzahl an Zell-Clustern in einer Population quantifizieren und Wechselbeziehungen zwischen Zellphänotypen in Dendrogrammen darstellen. Doch fehlen ihnen automatische Statistikroutinen wie Citrus sie hat.

Da sich die Stärken der Algorithmen gut ergänzen, empfehlen Clambey *et al.* mehrere Analyse-Plattformen gleichzeitig zu verwenden: Die graphisch überzeugendste zur Datenvisualisierung, XShift oder PhenoGraph zur Analyse der Zelldiversität und Citrus zur statistischen Absicherung zellulärer Unterschiede. Anwender müssen aber wie bei der Hardware weiter auf eine Standardisierung warten. Deena Soni sieht aber voraus: „Systeme, die über automatisierte und vereinfachte Ar-



## PRODUKTÜBERSICHT: PIPETTIER-AUTOMATEN

## Unermüdliche Pipettierknechte

*Pipettier-Roboter gibt es in unterschiedlichsten Größen und Ausführungen. Für akademische Forschungslabore sind insbesondere günstige und platzsparende Modelle interessant, die für die meisten Pipettier-Jobs völlig ausreichen.*

Welche Gruppe träumt nicht vom eigenen Pipettier-Automaten, der zumindest die stupidesten Pipettieraufgaben übernimmt, wie zum Beispiel die Herstellung von Verdünnungsreihen, das Füllen von Mikrotiterplatten oder den Transfer von Flüssigkeiten in verschiedene Reaktionsgefäße? Dazu ist keine riesige *Workstation* nötig, die die halbe Laborfläche in Anspruch nimmt, einen großen Teil des Budgets auffrisst und dann meist nur untätig rumsteht, weil es sich nicht lohnt, das Riesending wegen ein paar Verdünnungsreihen anzuschmeißen. Hierfür genügen handliche Pipettier-Roboter, die mit ihren kleinen Stellflächen von kaum mehr als einem halben Quadratmeter problemlos auf der Bench Platz finden.

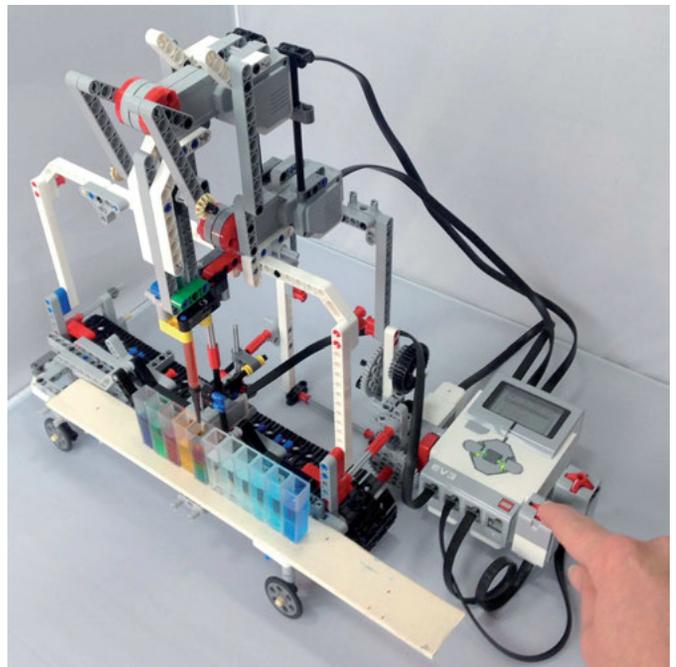
Das haben auch immer mehr Hersteller erkannt, die mit den praktischen Winzlingen versuchen, akademische Forschungslabore von den Vorteilen des automatischen *Liquid Handlings* zu überzeugen. Los geht's bereits ab 4.000 Euro. So viel, beziehungsweise so wenig, kostet das Basismodell des 2013 von drei Biologie-begeisterten Mitgliedern des *Open-Access-Labors* Genspace im New Yorker Stadtteil Brooklyn gegründeten Start-ups Opentrans.

### Auf das Nötigste reduziert

Der Pipettier-Automat aus Brooklyn ist zwar auf das Allernötigste abgespeckt, bietet für den überschaubaren Preis aber erstaunlich viel. In einer Einhausung aus Plexiglas bewegt sich ein flinker Arm aus Aluminium, der mit verschiedenen Kombinationen aus Ein- und Achtkanal-Pipetten bestückt werden kann, die Volumina von einem bis tausend Mikroliter abdecken. Auf der Arbeitsplattform können elf Mikroplatten sowie ein Abfallbehälter eingespannt werden, gesteuert wird der Roboter über eine graphische Benutzeroberfläche mithilfe vorgegebener oder maßgeschneiderter Pipettierprotokolle.

Auch in puncto Genauigkeit muss sich Opentrans Pipettier-Roboter selbst vor der wesentlich teureren Konkurrenz nicht verstecken: Der zufällige Fehler (Präzision) liegt bei einem pipettierten Volumen von einem Mikroliter bei etwa fünf Prozent. Der systematische Fehler (Richtigkeit) ist beim gleichen Volumen mit fünfzehn Prozent aber recht hoch.

Auch die meisten anderen kleinen Pipettier-Automaten, etwa die *Liquid Handling Station* von Brand, LTFs Piro, oder der *Myra Liquid Handler* von Bio Molecular Systems basieren auf dem



*Ingmar Riedel-Kruses Gruppe in Stanford konstruierte mit Lego-Bauklötzen einen einfachen funktionsfähigen Pipettier-Roboter für Ausbildungszwecke. Für den Einsatz im rauen Laboralltag müsste man den Lego-Pipettierer aber noch etwas aufpeppen.*

Foto: Labor Ingmar Riedel-Kruse

klassischen horizontalen *Liquid-Handler*-Design. Der Pipettierkopf ist bei dieser Ausführung in einen *Liquid-Handler-Arm* integriert, der sich in der xy-Ebene bewegt. Hat der Kopf die gewünschte Position über einem Flüssigkeitsgefäß erreicht, wird er mithilfe eines zusätzlichen senkrechten Schlittensystems in der z-Achse verschoben, wodurch die Pipettenspitze in die Flüssigkeitsgefäße taucht oder aus diesen herausgezogen wird. In einigen Modellen, wie zum Beispiel Gilsons Pipette Max oder dem CyBio Felix von Analytik Jena ist die Positionierung in der xy-Ebene auch zwischen dem Roboter-Arm und dem Aufnahmetisch aufgeteilt: Der Roboter-Arm fährt in der x-Richtung hin und her, während sich der Tisch quer dazu in der y-Achse verschiebt.

### Vertikales, statt horizontales Design

Sehr kompakt und platzsparend sind vertikale Pipettier-Roboter, deren Design zum Teil an große Kaffee- oder Espressomaschinen erinnert. So ist zum Beispiel der Pipettierkopf in der *Vertical Pipetting Station* von Agilent nicht in einen waagrecht

Roboterarm integriert, sondern in einen kleinen „Fahrstuhl“ im oberen Drittel der senkrechten Automaten-Rückwand. Die Plattenhalterungen sind im mittleren Teil der Wand auf mehreren Ebenen ähnlich wie Regalböden installiert und lassen sich nach links und rechts verschieben. Auf der untersten Ebene sind zwei Böden für Spitzenboxen untergebracht.

Um Spitzen auf die dafür vorgesehenen Aufnahmen des Kopfes zu stecken, werden die Spitzenboxen zunächst in die Mitte unterhalb des Fahrstuhls verschoben. Anschließend rauscht der Pipettierkopf zwischen den rechts und links geparkten Plattenaufnahmen hindurch nach unten. Hat er die Spitzen aufgenommen, kann er auf der gewünschten Etage Flüssigkeiten transferieren. Auch hier werden die erforderlichen Mikroplatten jeweils unterhalb des Fahrstuhls positioniert und dann entsprechend prozessiert.

Völlig anders als die üblichen horizontalen oder vertikalen *Liquid-Handler* kommt dagegen der Pipettier-Roboter Andrew der Schweizer Firma Andrew Alliance daher, der als sogenannter Knickarm- oder Gelenkarm-Roboter konzipiert ist. Andrew ist ziemlich simpel aber äußerst zweckmäßig aufgebaut: Ein Roboter-Arm mit drei Gelenken, die Schulter, Ellenbogen- sowie Handgelenk eines menschlichen Arms entsprechen, ist über das Schultergelenk mit einem in senkrechter Richtung beweglichen Schlittensystem in einer schlanken Plastiksäule verbunden. Auf einem zusätzlichen starren Arm, der auf der gegenüberliegenden Seite waagrecht aus der Säule herausragt, sind mehrere manuelle oder elektronische Pipetten aufgereiht. Vorrats- und Zielgefäße sowie eine Box mit Pipettenspitzen sind auf einer Arbeitsfläche innerhalb des Bewegungsradius des Gelenkarms installiert. Wird ein Pipettierprogramm über die graphische Benutzeroberfläche gestartet, schnappt sich die Roboter-Hand eine passende Pipette, führt sie zur Spitzenbox und bestückt sie zunächst mit den passenden Spitzen. Anschließend steuert der Arm ein Vorratsgefäß an und pipettiert die aufgenommene Flüssigkeit in das ausgewählte Zielgefäß.

## Auch für sehr kleine Volumina

Andrew ist zwar etwas behäbiger als die meisten horizontalen Pipettier-Roboter, die nur wenige Sekunden benötigen, um eine 96er-Mikrotiterplatten zu befüllen. Dafür ist er im Gegensatz zu diesen auch für Volumina unter einem Mikroliter ausgelegt. Wenn er mit einer geeigneten Pipette ausgestattet ist, pipettiert er selbst winzige 200-Nanoliter-Tröpfchen ohne allzu große Fehler.

Ein Problem besteht aber unabhängig von der horizontalen oder vertikalen Konfiguration bei allen Pipettier-Robotern: Bisher existiert kein generelles Softwareprogramm, mit dem sich *Liquid-Handler* verschiedener Firmen einfach und laborübergreifend steuern lassen. Stattdessen liefert jeder Hersteller sein eigenes Steuer-Programm, das nur mit seinen Modellen funktioniert. Meist basieren die Programme auf grafischen Oberflächen, welche die Eingabe der nötigen Parameter auch ohne spezielle Programmierkenntnisse erlauben. Mit der Vereinfachung geht aber oft auch die Möglichkeit verloren, den *Liquid-Handler* an spezielle Experimente oder Protokollabläufe anzupassen.

Im Rahmen seiner Doktorarbeit bei Jörg Stelling am *Department of Biosystems Science and Engineering (BSSE)* der ETH Zürich hat sich der Systembiologe Ellis Whitehead deshalb vorgenommen, eine allgemein verwendbare Software für die Programmierung von Pipettier-Robotern zu schreiben ([www.research-collection.ethz.ch/handle/20.500.11850/244796](http://www.research-collection.ethz.ch/handle/20.500.11850/244796); *ACS Synth. Biol.* 7 (3): 922-32).

In Whiteheads Programm Roboliq werden drei Dateneingabe-Files zu einem Pipettierprogramm kombiniert, das der Roboter schließlich ausführt. Das erste Eingabe-File enthält portable

Pipettierprotokolle, die so weit wie möglich auch auf andere Pipettier-Roboter übertragbar sind, und nur die notwendigsten Details aufführen. Den zweiten Input liefert das sogenannte *Konfigurations-File*, in dem genauere Daten zu den Eigenschaften des Roboters stehen. Dieses *Konfigurations-File* muss nur einmal für den jeweils verwendeten Automaten eingegeben werden. Fehlt nur noch das *Input-File* des Nutzers. Mit diesem teilt er dem Roboter zum Beispiel mit, welche Art von Platten benutzt wird und auf welcher Ausgangsposition sich diese befinden. Alles weitere übernimmt Roboliq, das zunächst die einzelnen Protokollschritte verifiziert und sowohl auf eventuelle Fehler hinweist, als auch mögliche Alternativprogramme auflistet. Erst wenn alles korrekt ist, erzeugt der *Compiler* des Programms eine Instruktionsliste, die von dem Automaten schließlich abgearbeitet wird.

Ursprünglich plante Whitehead, Roboliqs Pipettierprotokolle vollständig portabel auszuführen, um sie zwischen Gruppen austauschen zu können, die ganz unterschiedliche Protokolle und Roboter einsetzen. Von dieser Idee musste er sich jedoch verabschieden. Die Nutzer hätten in diesem Fall erheblich mehr laborspezifische Daten selbst eingeben müssen, was sehr schnell zu Fehlern führen kann. Er reduzierte die Übertragbarkeit deshalb auf ähnliche Methoden und Pipettier-Automaten. Für seine Tests benutzte Whitehead die *Freedom-EVO*-Modelle des BSSE, weshalb Roboliq noch auf das Evoware-Steuerungsprogramm dieser Pipettier-Roboter beschränkt ist. Wenn Sie das Programm ausprobieren wollen, finden Sie die Anleitung dazu auf Whiteheads Github-Seite (<https://ellis.github.io/roboliq/manual/>).

Harald Zähringer



**Reproduzierbarkeit maXimieren**  
Kosten und Aufwand minimieren

**Pipettierroboter**  
pipetmax®

- Individualisierbar für Ihre Applikation und Labware.
- Intuitive Software-Assistenten (z. B. für qPCR).
- Intelligentes Spitzenaufnahmesystem für die flexible Nutzung von 1, 2, 3... bis 8 Spitzen.
- Günstig und wartungsarm & keine teuren Roboterspitzen
- Konsistente Ergebnisse, unabhängig vom Anwender.
- Zwei parallel montierte Pipettenköpfe.
- Präziser Transfer von 1 - 1200 µL.

[www.gilson.com](http://www.gilson.com) | [info-de@gilson.com](mailto:info-de@gilson.com)

**GILSON®**

# Pipettier-Roboter

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZAHL DER KANÄLE / VOLUMENBEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
<b>Analytik Jena</b> Jena www.analytik-jena.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 3641 77 70 sales@analytik-jena.com	CyBio Felix	1–384 1–1.000 µl	Austauschbare Pipettierköpfe   Automatischer Wechsel von Liquid-Handling-Adaptoren   12 Positionen auf 2 Ebenen   Geschlossenes Stand-Alone-System, optional ohne Einhausung für Laminar-Flow-Werkbank und Integration in Automationsanlagen	Auf Anfrage
	CyBio Selma	96, 384 25–1.000 µl	Einfache und intuitive Bedienung mittels Touchscreen   Leichter und schneller Spitzenwechsel durch fertig konfektionierte CyBio-TipTrays   Fehlerfreie und reproduzierbare Ergebnisse mit 96 oder 384 parallelen Kolben und bewährtem Spitzendichtungsprinzip   Speicherfunktion und automatische Verwendung von Höhen und Parametern für die schnelle Bearbeitung von mehreren Mikroplatten	Auf Anfrage
	CyBio Well Vario	96, 384 oder 1.536 Nass-Pipettieren: 50 nl bis 250 µl Trocken-Pipettieren: 200 nl bis 250 µl	Hohe Applikationsflexibilität durch breites Volumenspektrum   Höchste Präzision im gesamten Volumenbereich   Spezielle Pipettier-technologie verhindert Kreuzkontamination   Senkung der Reagenzienkosten durch kleinere Volumina	Auf Anfrage
	InnuPure C16 Touch	16 Bis 1.000 µl	Konzipiert für automatisierte Nukleinsäureextraktion   Pipettenspitzen mit Aerosolfilter   Optionale UV-Lampe   10"-Tablet-PC   Für Magnetpartikelseparation und SmartExtraction	Auf Anfrage
<b>Beckman Coulter Eurocenter</b> Nyon (Schweiz) www.beckman.com <b>Kontakt:</b> Antonia Konczwald Tel. +49 2151 333729 akonczwald@beckman.com	Biomek i7 Pipettier-roboter / Biomek i7 Automated Workstation	96, 384 (Pin-Werkzeug) 8 (Span-8) 0,5–5.000 µl	Große Deckskapazitäten mit 45 Positionen für Full-Walk-Away-Automatisierung komplexer Protokolle   Unterstützt Probengefäße von Tubes bis 1.536-Well-Mikroplatten   On-Deck-Geräteintegration, integrierte Kameras   Vereinfachte, intuitive Software   Rotierender Greifer mit leichtversetzten Fingern optimieren den Zugang zu dicht besetzten Decks	Auf Anfrage
	Biomek i5 Pipettier-roboter / Biomek i5 Automated Workstation	96, 384 (Mehrkanalkopf) 0,5–1.000 µl 8 (Span-8) 0,5–5.000 µl	25 Deckpositionen, hervorragendes Verhältnis von kompakter Instrumentenbaugröße und verfügbaren Deckpositionen   Unterstützt Probengefäße von Tubes bis 1.536-Well-Mikroplatten   On-Deck-Geräteintegration, integrierte Kameras   Vereinfachte, intuitive Software   Automatisierte Decküberprüfung durch DeckOptix-Kameras   Rotierender Greifer mit leichtversetzten Fingern optimieren den Zugang zu dicht besetzten Decks	Auf Anfrage
	Biomek NXP	96, 384 (Mehrkanalkopf) 8 (Span-8) 0,5–5.000 µl	Kompakte und kostengünstige Workstation mit einfach zu bedienender, Icon-basierter Software und einer Vielzahl von Ready-to-Run-Methoden   12 Deckpositionen   Offenes Design, flexible Anpassungsmöglichkeiten an spezifische Workflow-Anforderungen	Auf Anfrage
	Biomek 4000	1, 8 1–1.000 µl	12 Deckpositionen, Pipettier-Roboter für niedrige Probendurchsätze, ideal für den Einstieg in die Laborautomation   Ready-to-Run-Methoden für Agencourt SPRI-Reagenzien, NGS-Proben-vorbereitung, PCR, Zellfärbung, CE-SDS-Proteomanwendungen   Intuitive Icon-basierte Software	Auf Anfrage
<b>Berthold Technologies</b> Bad Wildbad www.berthold.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7081 1770 bio@berthold.com	Crocodile miniWorkstation	4 (Dispensierkanäle) 10–2.000 µl 3 (Waschkanäle) 25–1.000 µl	Dispensieren, schütteln, inkubieren, waschen und Messung der Absorption automatisiert in einem kompakten Gerät   ELISA-Assay	Auf Anfrage
	Zoom HT Microplate Washer	2 (Dispensierkanäle) 5–300 µl Bis zu 4 (Waschkanäle) 5–300 µl	Schnell, flexibel, effizient, präzise und verlässlich im Hochdurchsatz   Mikroplatten-Coating, ELISA, ELISPOT	Auf Anfrage
<b>Biozym Scientific</b> Hess. Oldendorf www.biozym.com <b>Kontakt:</b> Helmut Prechel Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	Myra Liquid Handling System	1 1–50 µl	96-/384-Well-Platten und MIC-Tubes   Smarte Kalibrierung mit eingebauter Miniaturkamera   Kompakt und nur 10 kg schwer   qPCR Clean mit HEPA-Filter und UV-LEDs   Austauschbarer Pipettierkopf mit höchster Genauigkeit und Präzision (<10% CV für 1 µl und <1% CV für 2–50 µl)	Ab 17.995,-

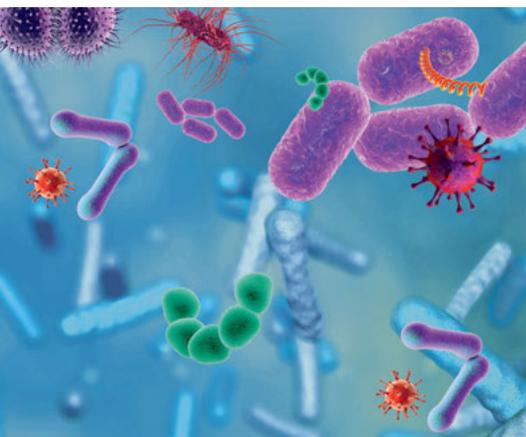
Anzeige

# Standardisierte Mikrobiom Forschung führt zu wertvollen Ergebnissen für unsere Gesundheit

*Mikrobiom Forschung ist äußerst komplex und stellt hohe Anforderungen an den Forscher und das Labor. Dabei spielen die Standardisierung von Prozessen und Methoden, sowie die passende Laborausstattung entscheidende Rollen, um die Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit in der Probenbearbeitung zu erzielen.*



Wir teilen unsere Welt mit Milliarden mikroskopisch kleinen Einzellern, Bakterien. Sie leben auf uns, in uns und um uns herum von den tiefen des Ozeans bis hinauf in das Weltall. Für jedes Habit ist die Zusammensetzung der Bakterien, das Mikrobiom, einzigartig, besonders in Hinblick auf unsere Gesundheit. Sind die Arten und Mengen der Bakterien aus dem Gleichgewicht geraten, lassen sich durch Förderung „guter“ Bakterien zahlreiche Probleme lösen, ohne auf starke Medikamente zurückgreifen zu müssen.



Um Abweichungen der Mikrobiome verschiedener Menschen untereinander zu finden sind große Datenmengen von Nöten. Um die statistische Verwertbarkeit der Daten zu garantieren sind standardisierte Abläufe und die stets gleiche Behandlung sowie Qualität der Probe unabdingbar. Dies beginnt bereits beim Nehmen der Probe, geht über und Extraktion, bis hin zur Methode für die Erstellung der Next-Generation Sequenzier (NGS) Bibliothek und der folgenden Datenanalyse. Hierzu haben sich viele Labore in Großprojekten zusammengeschlossen. Die „gut microbiome“ und „earth microbiome“ Studien sind zwei bekannte Beispiele. Entscheidend ist hier, dass alle Kollaborationspartner mit den gleichen Methoden und auch Geräten arbeiten, um die Daten zu vergleichen und die richtigen Schlüsse zu ziehen. Um Fehler in der Bearbeitung der Probe auszuschließen und die Reproduzierbarkeit massiv zu erhöhen werden Pipettieraufgaben von automatisierten Pipettiersystemen, wie der epMotion® übernommen.

Mit standardisierten, voll automatisierten Methoden zur Extraktion und Erstellung der NGS-Bibliothek sind die Ergebnisse vergleichbarer als bei manueller Bearbeitung. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Wahl des passenden Verbrauchsmaterials vor Probenverlust und Kontamination schützen kann. Hier empfiehlt es sich Materialien die eine Anbindung von DNA, oder RNA an die Oberfläche verringern zu verwenden, wie Eppendorf LoBind® Consumables. Ein weiterer Punkt ist die verlässliche PCR. Hierbei zählt vor allem die Temperaturstabilität, sowie schnelles Heizen und Kühlen wie es durch den Mastercycler® X50 möglich ist.

Es wird deutlich, dass gerade bei groß angelegten Studien und globalen Kooperationen eine Investition in Standardisierung hilfreich ist. Diese schützt vor unzureichenden Ergebnissen und ermöglicht vergleichbare, reproduzierbare Daten die global genutzt werden können.

Weitere Informationen zu den neuen Eppendorf epMotion 5073 finden Sie auf: [www.eppendorf.com/NGS-compact](http://www.eppendorf.com/NGS-compact)



## Pipettier-Roboter

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZAHL DER KANÄLE / VOLUMENBEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
<b>Brand</b> Wertheim www.brand.de Kontakt: Antonio Romaguera Tel. +49 9432 8080 antonio.romaguera@brand.de	Liquid Handling Station	1 1–50 µl 10–200 µl 40–1.000 µl 8 1–50 µl 20–300 µl	Sehr kompakte Bauweise (60 x 49 x 50 cm), sieben freie SLAS-Arbeitsplätze und eine zusätzliche Position für die Waste Box   Pipettierprotokolle für viele Applikationen ohne Programmierkenntnisse erstellbar, z.B. PCR, qPCR, ELISA, Reihenverdünnungen etc.   Leistungsfähige Software ermöglicht individuell einstellbare Liquid Types, Excel-Import/Export, Zeitleiste, um Methodendauer und Eingreifzeitpunkte (User Intervention) zu erfassen, E-Mail-Erinnerungsservice, Simulation sowie Ist-Report mit Zeitstempel   Umfangreiches Zubehör erhältlich	643,- (1-Kanal Liquid Ends) 918,- (8-Kanal Liquid Ends) Station auf Anfrage
	Liquid Handling Station flow	1 1–50 µl 10–200 µl 40–1.000 µl 8 1–50 µl 20–300 µl	Liquid-Handling-Station ergänzt durch FlowBox für Probenschutz   Angesaugte Raumluft wird über HEPA-Filter H14 filtriert   Anforderungen der ISO 14644.1 (Klasse 5) werden eingehalten   Umfangreiches Zubehör erhältlich	643,- (1-Kanal Liquid Ends) 918,- (8-Kanal Liquid Ends) Station auf Anfrage
<b>Dunn Labortechnik</b> Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 26 83 430 94 info@dunnlab.de  Hersteller: Art Robbins Instruments	Scorpion	1 0,001–1 ml	Für Proteinkristallographie, medizinische Forschung und Genomforschung   Präzise Bewegungen mit einer Geschwindigkeit von bis zu zwei Metern pro Sekunde   Sechs Positionen für Platten im SBS-Format   Ansetzen mehrerer Platten mit unterschiedlichem pH-Wert, Additiven und Konzentrationen etwa bei der Normalisierung von Salz-Screens   Ansetzen von 24-Well-Proteinkristallographie-Platten mit optimiertem Screen und optimierter Proteindispension	Auf Anfrage
	Scorpion für die Chemie	1 0,001–1 ml	Hohe Geschwindigkeit, gute chemische Beständigkeit aller Komponenten und große Applikationsvielfalt   Einhausung kann mit Gas befüllt werden   Pipettierkopf passt für nahezu jedes Röhrchen- oder Plattenformat   1-Kanal-Kopf sowie optimierte Dispensiermodi   Nutzerfreundliche Software	Auf Anfrage
	Gryphon Crystal Gryphon Gryphon LCP Crystal Gryphon LCP	96 (Spritzendispenser) 0,1–100 µl 1-3 (Nanodispenser) 0,05–50 µl 1 (LCP Modul) 0,025–2 µl	Modularer Aufbau für individuelle Konfigurationen   Screen- und Protein-Tropfensetzung in einem Protokoll   Hinzufügen eines Nano-Dispensers oder LCP-Moduls jederzeit möglich   Berührungsloses Nano-Modul zur Dispension von Proteinen   Lipidic-Sponge-Phase-Screen für Membranproteine	Auf Anfrage
	Crystal Phoenix	96 (Spritzendispenser) 0,1–100 µl 1-4 (Nanodispenser) 0,05–50 µl	Ideal für Proteinkristallographie, Hochdurchsatzversuche und Protokolle in genomischen Laboratorien   Neun Assay-Positionen: sechs Positionen für Ausgangs- oder Ziel-Platten, zwei für Reagenzien sowie eine Waschstation   Ansetzen von Sitting Drop-, Hanging Drop- und Mikrobath-Reaktionen   Keine Verbrauchsmaterialien	Auf Anfrage
	Cobra	1, 4 300 nl – 5 ml	Ideal für PCR-Master-Mix-Herstellung, biochemische Assays und Arzneimittelforschung   Dispension von Zellen in Terasaki-Platten (nur 1-Kanal Cobra)   Dispensieren von Gradienten für Verdünnungsreihen   Verschiedene Modi in einem Durchgang möglich   Integration in automatische Systeme mit Plattenhotel möglich	Auf Anfrage
<b>Eppendorf Vertrieb Deutschland</b> Wesseling www.eppendorf.de Kontakt: Tel. +49 2232 4180 vertrieb@eppendorf.de	epMotion 5073m NGS solution	1, 8 0,5–300 µl	Automatisierte Herstellung von NGS-Bibliotheken aus 1 bis 24 Proben, inkl. Zubehör und Verbrauchsmaterialien   Nukleinsäure-Reinigung mit magnetischen Beads in Einzel-Tubes auf der gleichen Plattform möglich   Vorprogrammierte Methoden bekannter Illumina-Kits   Stellfläche von nur sechs DIN-A4-Blättern	50.000,- bis 60.000,-
	epMotion	1, 8 0,2–1.000 µl	Ideal für zeitraubende Pipettieraufgaben, wie PCR-Setup, Normalisierung, Pooling und Reformatierung   Flexibler Deckaufbau   Einfache, selbsterklärende Software   Stellfläche von nur vier DIN-A4-Blättern	30.000,- bis 40.000,-
	epMotion 5075	1, 8 0,2–1.000 µl	Individuelle Konfiguration   Bis zu 12 SLAS/ANSI-Deckpositionen   Optionale Thermo-Mischer, Spezialpositionen, UV-Licht und HEPA-Filter   Einfache, selbsterklärende Software	60.000,- bis 100.000,-
<b>Fornax Technologies</b> Neustadt / Wied www.fornax-tec.net Kontakt: Norbert Tiesler Tel. +49 2683 98820 info@fornax-tec.net	Tecan Freedom EVO REFU	4–8 250–5.000 µl	Refurbished Pipettier-Roboter unterschiedlichster Konfigurationen   Garantie 12 bis 24 oder 36 Monate   Service und Wartungen nach Herstellervorgaben ISO9001-2015	Auf Anfrage

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZAHL DER KANÄLE / VOLUMENBEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
<b>GeSiM</b> Radeberg www.gesim.de <b>Kontakt:</b> Hendrik Fiehn, Frank-Ulrich Gast Tel. +49 351 2695 322 info@gesim.de	BioSynthesizer (BSyS 3.2 und BSyS4.2)	Bis zu 7 Z-Antriebe für verschiedene Dispenser Piezopipetten: 60/250/400 µl Tropfen; Solenoidventil: ab ca. 50 nl, Plastikspitzen: 10/100/1.000 µl Pulver-Pipette: bis herunter zu 1 Bead	Konstruiert speziell für chemische Synthesen mit Lösungsmitteln   Mit diversen Haltern unter anderem für Tips, Kapillaren, Eppendorf-Tubes und Glas-Vials   Spezielle Dosierer, zum Beispiel 3-lumiger Dispenser zum Vial-Transport und zur azeotropen Trocknung, Twin-Dispenser zum Tropfenmischen auf einer Oberfläche, pH-Titration, Pulver-Pipette   Reaktorkammer für Temperaturen über 120 °C oder Kühlung   Auch als 2-Level-Gerät mit Fluoreszenz-Mikroskop	Auf Anfrage
<b>Gilson International</b> Limburg-Offheim www.gilson.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 6431 21215 0 info-de@gilson.com	Pipetmax	1–8 1–1.200 µl	Flexible Anzahl aufgenommener Spitzen (1, 2, 3, ... -8 Kanal)   Geringe laufende Kosten durch Standard-Spitzen   Präzise und wartungsarm   Zwei parallel montierte Pipettenköpfe   Offenes, individuell anpassbares System	Konfigura- tions- abhängig
<b>Hamilton Germany</b> Grüfelfing www.hamilton.ch <b>Kontakt:</b> Tel. +49 89 248 804 804 Info.de@hamilton.ch	Microlab Nimbus	4, 8 0,5–1.000 µl	Effizienterer Arbeitsbereich mit „HD“-Deck   Unabhängige Kanäle für optimiertes Arbeiten   Vollständig geschlossen für höchste Prozess-Sicherheit   Kompaktes Design	Auf Anfrage
	Microlab Star	1–16 96, 384 (Multiprobe-Head) Kombinierbar 0,5–5.000µl	Großer Volumenbereich   Flexible Anwendungen durch Zusatzwerk- zeuge   Automatisches 1D/2D-Barcode-Tracking   Prozess-Sicherheit durch Pipettieren mit Drucküberwachung	Auf Anfrage
	Microlab Vantage Liquid Handling System	1–16 96, 384 (Multiprobe-Head) Kombinierbar 0,5–5.000 µl	Anwenderfreundliche Assay-Editor-Software zur einfachen Erstellung neuer Methoden   Geschlossenes System für höchste Prozess-Sicherheit   1D/2D-Barcode-Tracking   Optionales Logistik-Kabinett zur Erweiterung des Arbeitsbereiches	Auf Anfrage

# mosquito®

## Pipettierroboter ideal für die Genomik

- zuverlässig im Mikroliter- und Nanoliterbereich
- reduziert den Reagenzienverbrauch erheblich
- z.B. cDNA-Synthese und NGS-Bibliotheken



mehr unter:  
[www.ttplabtech.com/ngs-scg](http://www.ttplabtech.com/ngs-scg)

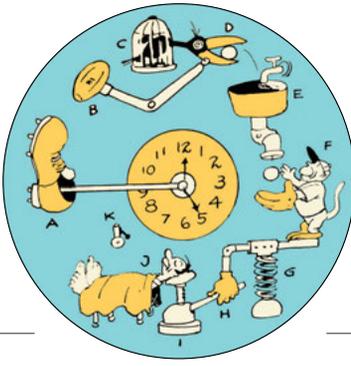


## Pipettier-Roboter

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZAHL DER KANÄLE / VOLUMENBEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
<b>HighRes Biosolutions</b> Beverly (USA) www.highresbio.com <b>Kontakt:</b> Tel. +44 161 877 4218 sales@highresbio.com	Prime	8, 96, 384 0,5–1.000 µl	Mobile, vertikal aufgebaute Liquid-Handling-Plattform   Automatischer Wechsel des Pipettierkopfes   Flow-Control-Technologie überwacht Flüssigkeits-Level und pipettiertes Volumen   Austausch der Labware während des Pipettierens   Anschluss an größere Systeme über Docking-Stationen	Auf Anfrage
<b>Intavis</b> Köln www.intavis.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2261 50294680 info@intavis.com	ResPep SLi	1 (Pipettieradel) 0,1 µl – 10 ml  4 (Waschkämme)	Pipettier-Roboter für die Peptidsynthese   Bis zu 96 Peptide im Plattenmodul (1–10 µmol Synthese-Maßstab)   Bis zu 48 Peptide im Mini-Column-Modul (1–15 µmol Synthese-Maßstab)   Bis zu 8 Peptide im Column-Modul (10–300 µmol Synthese-Maßstab)   Peptidarray-Synthese-Modul	Auf Anfrage
	MultiPep RSi	1 (Pipettieradel) 0,1 µl – 10 ml  4–16 (Waschkämme)	Pipettier-Roboter für die Peptidsynthese   Bis zu 384 Peptide im Plattenmodul (1–10 µmol Synthese-Maßstab)   Bis zu 192 Peptide im Mini-Column-Modul (1–15 µmol Synthese-Maßstab)   Bis zu 72 Peptide im Column-Modul (10–500 µmol Synthese-Maßstab)   Peptidarray-Synthese-Modul	Auf Anfrage
	MultiPep CF	1 (Pipettieradel) 0,1 µl – 10 ml  4–8 (Waschkämme)	Pipettier-Roboter für die Peptidsynthese   Bis zu 384 Peptide im Plattenmodul (1–10 µmol Synthese-Maßstab)   Bis zu 192 Peptide im Mini-Column Modul (1–15 µmol Synthese-Maßstab)   Bis zu 72 Peptide im Column-Modul (10–500 µmol Synthese-Maßstab)   Peptidsynthese mit UV-Monitoring (50–2.000 µmol Synthese-Maßstab)	Auf Anfrage
	ResPep CF	1 (Pipettieradel) 0,1 µl – 12,5 ml	Pipettier-Roboter für die Peptidsynthese   Bis zu 8 Peptide im Column-Modul (10–300 µmol Synthese-Maßstab)   Peptidsynthese mit UV-Monitoring (50–2.000 µmol Synthese-Maßstab)	Auf Anfrage
	InsituProVSi	2 (Pipettieradel, Doppelkanal) 10 µl – 10 ml	Vollautomatischer Pipettier-Roboter für <i>In-situ</i> -Hybridisierung & Immunfärbungen   Whole Mounts & Slides (je 60 Proben)   Heiz- und kühlbar	Auf Anfrage
	BioLane HTI 16Vx	2 (Peristaltische Pumpen) 3–150 ml	Halbautomatisch für <i>In-situ</i> -Hybridisierung / Immunfärbungen / Western Blot / 2D-Gele   Whole Mounts und Slides (bis zu 160 Proben)   Heiz- und kühlbar	Auf Anfrage
	DigestPro MSi	2 (Pipettieradel, Doppelkanal) 0,5 µl – 1 ml	Vollautomatischer Pipettier-Roboter für Proteinverdau, Proteomik, In-Gel-Verdau etc.   Autosampler-Transfer oder MALDI-Spotting	Auf Anfrage
<b>LGC, Biosearch Technologies</b> Hoddesdon (Großbritannien) www.biosearchtech.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 30 5304 2200 Tel. +44 1992 470757 genomics@lgcgroup.com	RepliKator	384 1,5–30 µl	Schnelle und genaue Replikation von 96-, 384- oder 1.536-Well-Platten   Automatische Platten-Prozessierung   24-fache Replikation einer 1.536-Platte in zwölf Minuten   Integrierte Waschstation für gleichzeitige Reinigung von bis zu 384 Pipetten-Spitzen   Kompatibel mit LGCs-Kraken-LIMS-Software	Auf Anfrage
<b>LTF Labortechnik</b> Wasserburg/Bodensee www.labortechnik.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 8382 98520 info@labortechnik.com	Rob Pipettierautomat	1 0,5–200 µl	Pipettiert präzise qPCR-Templatevolumen bis zu einem Volumen von 1 µl   Single- und Multi-Dispense-Modus   11 SBS-Mikroplatten-Positionen   Mit Liquid Level Detection (LLD)   LIMS-Einbindung möglich	Ab 26.500,-
<b>Opentrons Labworks</b> Brooklyn (USA) www.opentrons.com <b>Kontakt:</b> Jon Martinez Tel. +1 917 720-6491 info@opentrons.com	OT-2	1 und/oder 8 1–1.000 µl	Open-Source-Software mit GUI und Python-API   Kompatibel mit generischen Pipettenspitzen und Platten   11 Deckpositionen   Unterstützt 50-ml-Röhrchen für 384-Well-Platten	3.600,- (1-Kanal) 4.050,- (8-Kanal) 4.500,- (1- und 8-Kanal)
<b>Promega</b> Mannheim www.promega.com <b>Kontakt:</b> Tanja Lopez Tel. +49 621 8501 288 tanja.lopez@promega.com	Maxprep Liquid Handler	4 1–1.000 µl	Vorinstallierte Protokolle und sehr einfache Anwendung ohne Programmierkenntnisse (Plug-and-play-Software)   Integriertes Barcode-Tracking-System, LIMS-kompatibel, zur Probennachverfolgung und Vermeidung von Verwechslungen und UV-Dekontamination   Kompatibel mit Maxwell RSC und RSC 48 zur Nukleinsäure-Reinigung   Probenvorbereitung für die Isolierung mit Maxwell-Gerät	61.950,-

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZAHL DER KANÄLE / VOLUMENBEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
<b>Qiagen</b> Hilden www.qiagen.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2103 29 12400 (DE) Tel. +43 0800 28 1011 (AT) Tel. +41 55 254 2212 (CH) orders-de@qiagen.com orders-at@qiagen.com info-qlc@qiagen.com	QIAgility	1 1–200 µl	Flexibles Layout unterstützt voroptimiertes PCR-Setup in allen Formaten   Einfach zu bedienende Software für verschiedenste Applikationen (flexibles PCR-Setup, Proben-Pooling und Normalisierung)   Plug-Ins unterstützen viele Qiagen-Kits und Kits anderer Hersteller oder selbst entwickelte PCR-Ansätze   Flexibler Import von Proben-Konzentration für den automatisierten Datenaustausch zwischen verschiedenen Instrumenten   UV-Licht und HEPA-Filter	Auf Anfrage
	QIASymphony SP/AS	4 20–1.500 µl	Magnetic-Bead-basierte Nukleinsäure-Aufreinigung (SP) und Probenvorbereitung (AS)   Für Liquid Biopsies, FFPE- und andere Proben   Auch für anspruchsvolle Anwendungen (z.B. Forensik)   Barcode-Lesegerät und LIMS-Kompatibilität   Sauberes Arbeiten durch UV-Lampe	Auf Anfrage
	Star Q Punch AS Instrument	--	Automatischer Hochdurchsatz für STR-Assay-Setup von forensischen Probenkarten (z.B. FTA-Cards) zur Direktamplifikation   Optimale Nachverfolgbarkeit der richtigen Probenzone jeder Probenkarte durch präzises Imaging   Vollautomatisiertes Liquid Handling   Nachverfolgbarkeit durch Barcode-Lesegerät	Auf Anfrage
	Star Q Swab AS	--	Automatischer Hochdurchsatz für STR-Assay-Setup von forensischen Abstrichproben   96 Proben in weniger als 90 Minuten   Vollautomatisiertes Liquid Handling   Nachverfolgbarkeit durch Barcode-Lesegerät	Auf Anfrage
<b>Sarstedt</b> Nümbrecht www.sarstedt.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2293 305 0 Kundenhotline: 0800 0833050 info@sarstedt.com	Ivaro AP	1 1–1.000 µl	Flexible Deckgestaltung für unterschiedlichste Verbrauchsmaterialien   Modularer Geräteaufbau ermöglicht kundenspezifische Ausstattungen   Etikettier- und Wiege-Module ermöglichen breites Anwendungsspektrum   Kompakte Gerätegröße	Auf Anfrage
<b>Tecan</b> Männedorf (Schweiz) www.tecan.com <b>Kontakt:</b> Tel. +41 44 922 81 11 info@tecan.com	Fluent 480, 780 und 1080	Bis zu 16 96-, 384-Kanalköpfe 0,2–1.000 µl	Integrierter Touchscreen, selbsterklärendes System   Dynamischer Deck und Motion Control „Path Finder“   Air oder Liquid Displacement, Wechselspitzen oder Stahlnadeln   Bis zu 72 ANSI-SLAS-Format-Platten-Positionen beim Fluent 1080, automatisches Lesen der Barcodes von Probenröhrchen während des Beladens   Roboter-Arm oder andere logistische Optionen   Mehr als 100.000 Proben pro Tag möglich	Auf Anfrage
	Freedom EVO 75, 100, 150 und 200	Bis zu 8 96-, 384-Kanalköpfe 0,5–5.000 µl	Air oder Liquid Displacement, Wechselspitzen oder Stahlnadeln   Bis zu 44 ANSI-SLAS-Format-Platten-Positionen bei Freedom EVO 200   Mehr als 100.000 Proben pro Tag möglich	Auf Anfrage
	Freedom EVOLyzer	2, 4 oder 8 10–1.000 µl	ELISA-Vollautomat, IVD-D 98/79/EC   Wechselspitzen oder Stahlnadeln   Bidirektionale LIMS-Anbindung, benutzerfreundliche Steuerungssoftware   Umfassende Auswertungssoftware   Freie Wahl der Verbrauchsmaterialien und Reagenzien	Auf Anfrage
<b>Thermo Fisher Scientific</b> Langensfeld www.thermofisher.com/ versette	Thermo Scientific Versette Liquid-Handling-Automat	96 0,5–30 µl oder 5–300 µl 384 1–100 µl	Replikation von 96- oder 384-Well-Platten, Stempeln und Umformatieren von Mikrotiterplatten, serielle Verdünnung, Probenvorbereitung mit hohem Durchsatz für Immunoaffinität mit Hilfe von Massenspektrometrie-Immunoassay (MSIA) - Pipettenspitzen   Verschiedene 96- und 384-Kanal-Pipettierköpfe   Anwenderfreundliche Benutzeroberfläche	Ab 23.322,-
<b>TTP Labtech</b> Melbourn (Großbritannien) www.ttplabtech.com <b>Kontakt:</b> Klaus Henrich Tel. +44 1223 627555 discover@ttplabtech.com	Mosquito HV	8, 16 0,5–5 µl	Positive Displacement-Technologie ermöglicht exaktes Pipettieren viskoser Reagenzien oder gDNA   Einweg-Spitzen verhindern Kreuzkontamination   Einfach zu programmieren   Ideal für Miniaturisierung von NGS-Bibliotheken und PCR/qPCR	Auf Anfrage
	Mosquito HTS	8, 16 25 nl – 1,2 µl	Positive Displacement-Technologie ermöglicht exaktes Pipettieren viskoser Reagenzien oder gDNA   Einweg-Spitzen verhindern Kreuzkontamination   Einfach zu programmieren   Ideal für die Einzelzellanalyse und das pharmazeutische Wirkstoff-Screening	Auf Anfrage
	Mosquito X1	1 0,5–5 µl oder 25 nl – 1,2 µl	Positive Displacement-Technologie ermöglicht exaktes Pipettieren viskoser Reagenzien oder gDNA   Einweg-Spitzen verhindern Kreuzkontamination   Einfach zu programmieren   Ideal für Wirkstoff-Screening und Normalisierung von DNA-Proben oder Bibliotheken	Auf Anfrage
	Mosquito Xtal3	8 25 nl – 1,2 µl	Positive Displacement-Technologie ermöglicht exaktes Pipettieren viskoser Reagenzien   Einweg-Spitzen verhindern Kreuzkontamination   Einfach zu programmieren   Ideal für die Proteinkristallographie	Auf Anfrage



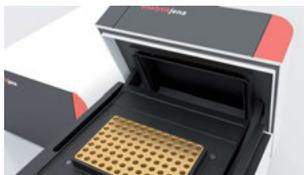
# Neue Produkte

## PCR

### Thermocycler

**Name und Hersteller:**  
TRobot II von Biometra

**Technik:** Das Gerät ist optimiert für die einfache Integration in automatisierte *Liquid-Handling-Systeme*. Es kann direkt über die Software der jeweiligen Automationsplattform angesteuert werden. Neben geringem Platzbedarf bietet der Thermocycler die Möglichkeit, über einen Roboterarm mit der Probenplatte bestückt zu werden. Je nach erforderlichem Probendurchsatz kann der Anwender zwischen einem 96-Well- und einem 384-Well-Blockformat wählen.



**Vorteile:** Exzellente Temperatur-Homogenität im Probenblock und schnellste Heiz- und Kühlraten.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 3641 77 70  
[www.analytik-jena.de](http://www.analytik-jena.de)

## HPLC/FILTRATION

### Schlauchpumpe

**Name und Hersteller:**  
Quantum von Watson-Marlow

**Technik:** Die Schlauchpumpe liefert einen linearen Förderstrom, minimale Scherkräfte und eine einfache Validierung in Übereinstimmung mit den BPOG-Richtlinien über den gesamten *Single-Use*-Druckbereich von 3 Bar. Sie bietet eine Fördermenge von bis zu 20 Litern pro Minute sowie eine Pulsation von nachweisbar nur +/- 0,12 Bar. Dadurch ermöglicht sie einen konstanten Transmembran-Druck bei Filtrationsanwendungen.

**Vorteile:** Die *Single-Use*-Kassette lässt sich einfach austauschen. Dadurch stehen neue aseptische Förderwege schnell, sicher und zuverlässig zur Verfügung.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 2183 4204 0  
[www.wmftg.de](http://www.wmftg.de)



## ZELLKULTUR

### Assay

**Name und Hersteller:**  
Zelltod-Assay von SAFAS

**Technik:** Ein einfaches Reagenz verbunden mit dem SAFAS Xenius Mikroplatten-Reader ermöglicht genaue und reproduzierbare Messungen zellfreier DNA (cfDNA) von 0,1 ng in Küvetten und 4 ng/ml in Mikrotestplatten.



**Vorteile:** Das Reagenz funktioniert ohne zusätzliche Extraktion, Aufreinigung oder Amplifikation. Es erreicht eine Auflösung von 30 Zellnekrosen pro ml mit 0,2 µl Medium/Überstand.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +377 99 99 52 52  
[www.safas.com](http://www.safas.com)

## PIPETTIEREN

### Mehrfachdispenser

**Name und Hersteller:**  
HandyStep touch/S von Brand

**Technik:** Der Mehrfachdispenser erkennt das Volumen von BRAND PD-Tips II automatisch. Daneben können auch BRAND PD-Tips und Spitzen vieler anderer Hersteller verwendet werden. Durch das Direktverdrängerprinzip ist der Dispenser auch für flüchtige, schäumende oder hochviskose Medien geeignet.

**Vorteile:** Das moderne Bedienkonzept macht die Arbeit von Anfang an einfach und effizient. Integrierte Hilfen und Hinweise unterstützen den Anwender direkt an Ort und Stelle.

**Mehr Informationen:**  
Tel. +49 9342 8080  
[www.brand.de/touch](http://www.brand.de/touch)



*Ich kenne da einen Trick...*

## Schneid-Schablone für *Semi-Dry* Blottpapiere



### NGS

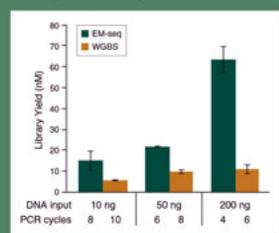
#### Methyl-Seq-Kit

##### Name und Hersteller:

NEBNext Enzymatic Methyl-seq Kit von New England Biolabs

**Technik:** Die Bisulfit-Konversion genomischer DNA mit anschließender Sequenzierung ist bislang der Goldstandard für die 5-mC- & 5-hmC Methylom-Analyse – trotz massiver Nachteile wie zum Beispiel DNA-Schäden und Fragmentierung. Im Gegensatz dazu minimiert die bisulfitfreie, enzymatische Umwandlung der Basen DNA-Schäden.

EM-seq: Höhere Ausbeuten bei weniger PCR-Zyklen im Vergleich zu WGBS.



WGBS = Whole Genome Bisulfite sequencing  
Für weitere Details besuchen Sie [www.neb.com/E7120](http://www.neb.com/E7120)

**Vorteile:** Die enzymatische Konversion ermöglicht eine erhöhte *Mapping*-Effizienz ohne GC-Bias. Zudem detektiert sie deutlich kosteneffizienter mehr CpGs mit weniger *Reads* bei gleichmäßiger Dinukleotid-Verteilung. Das Kit ist inklusive *Library-Prep*-Reagenzien für Illumina-Sequenzierer erhältlich. Für alle anderen Sequenzierer oder Anwendungen gibt es ein separates *NEBNext Enzymatic Methyl-seq Conversion Module*.

##### Mehr Informationen:

Tel. +49 69 305 23140

[www.neb-online.de/em-seq](http://www.neb-online.de/em-seq)

*Auch ganz einfache Dinge können den Laboralltag erleichtern. Dazu zählt eine Vorlage für das Anzeichnen von Western-Blot-Papieren.*

Für das *Semidry Western Blotting* benötigt man für jeden Blot mehrere Filterpapiere, die man mühsam einzeln abmessen muss. Daher habe ich kurzerhand eine herrenlose Plexiglas-Ablage in eine Schablone umgewandelt. Die Außenmaße für normale Minigele von 6,3 und 8,3 Zentimeter habe ich wie auf den Abbildungen verdeutlicht auf der Vorlage mit einer gestrichelten Linie markiert.

Die Markierung legt man an die Kante des Filterpapiers. Anschließend kann man an der Schablone entlang bequem eine Linie auf dem Filterpapier anzeichnen, die als Markierung für das nächste Filterpapierstück dient. Sind auf dem Filterpapier alle Striche in dieser Richtung gezogen, wiederholt man die Prozedur mit dem zweiten Maß in der Querrichtung.

Im Nu hat man auf diese Weise die Rechtecke auf dem Blot-Papier angezeichnet und muss sie nur noch ausschneiden.

Marianne Zaruba

(Marianne Zaruba ist wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Virologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien)

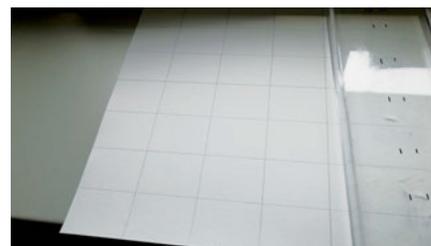
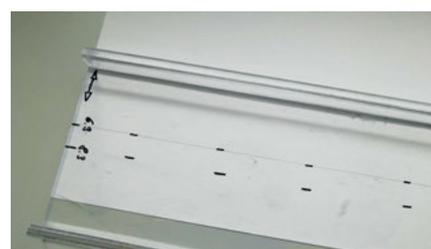
Fotos (5): Marianne Zaruba

##### Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

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

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)



Eine Plexiglas-Schablone beschleunigt das Anzeichnen von Filterpapieren für Western Blots.



NEULICH AN DER BENCH (189): ZEBRAFISCH-SCREENING

## Zebrafische mit „Kropf“

*Goitrogene Substanzen führen zur Vergrößerung der Schilddrüse und stören den Thyroid-Hormon-Signalweg, der eine wichtige Rolle bei Entwicklungsprozessen, Zellproliferation und -differenzierung sowie dem Glukose-Metabolismus spielt. Welche chemischen Verbindungen besonders goitrogen wirken, kann man mit einem automatisierten Screen transgener Zebrafische herausfinden.*

Am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) ist das Europäische Zebrafisch Ressourcen-Zentrum (EZRC) beheimatet, die größte Datenbank und Lagerstätte Europas für Zebrafisch-Linien mit fast 30.000 verschiedenen Stämmen und einer Kapazität von bis zu 300.000 lebenden Zebrafischen. Fische mit unterschiedlichen genetischen Eigenschaften werden vom EZRC charakterisiert, gesammelt, gezüchtet und in alle Welt verschickt.

Das 2012 eröffnete EZRC ist aber weit mehr als nur ein Depot für transgene Zebrafisch-Linien. Unter der Leitung des Zebrafisch-Forschers Uwe Strähle mauserte es sich auch zu einem wichtigen Zentrum für Zebrafisch-Screenings. Wissenschaftler können diese selbst am EZRC durchführen oder beim Chef der *Screening Facility* Ravindra Peravali als Serviceleistung in Auftrag geben.

Doch warum gerade Zebrafisch? Der kleine, circa zwei Zentimeter große Fisch, der ursprünglich in Brackwasser in Südasien zu Hause ist, bietet optimale Voraussetzungen für Screenings. Besonders interessant sind die durchsichtigen Embryos, die einen Blick in das Innere eines lebenden Organismus gestatten. Zebrafische legen pro Woche 200 bis 300 transparente Eier, aus denen bereits nach zwei Tagen Larven schlüpfen. Diese gelten bis zu ihrem fünften Lebenstag nicht als Versuchstiere – Zebrafisch-Versuche senken also auch die Anzahl von Tier-Experimenten.

Zebrafische lassen sich leicht genetisch verändern, und bei einer Generationszeit von zwei bis drei Monaten können viele Tiere in kurzer Zeit untersucht werden. Verglichen mit dem Menschen läuft die Embryonalentwicklung wie im Zeitraffer ab. Zudem existieren viele genetische Parallelen zwischen Fisch und Mensch, trotz fehlender Lunge. Da siebzug bis achtzig Prozent des Erbguts übereinstimmen, ist der Zebrafisch ein wichtiger Modellorga-



*Das Europäische Zebrafisch Ressourcen-Zentrum am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) stellt Biowissenschaftlern nicht nur einen riesigen Bestand transgener Zebrafische zur Verfügung. Es bietet interessierten Forschern auch Zugang zu automatisierten Zebrafisch-Screenings.*

*Foto: KIT*

nismus für Krankheiten des Menschen – auch für solche, bei denen man zunächst nicht an Zebrafische als Modellsystem denken würde.

### Vergrößerte Schilddrüse

Zu diesen zählen zum Beispiel Funktionsstörungen der Schilddrüse, die durch Schilddrüsen-vergrößernde, sogenannte goitrogene Substanzen ausgelöst werden. Eine Gruppe um Uwe Strähle vom KIT sowie Stefan Scholz vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung in Leipzig, zu der auch holländische und tschechische Wissenschaftler gehörten, entwickelten in der *Screening Facility* des EZRC ein Testverfahren, mit dem man die Hemmung des Thyroxin-Signalwegs durch Umweltsubstan-

zen und die hierdurch hervorgerufenen Auswirkungen auf den Schilddrüsenstoffwechsel untersuchen kann (*PLoS ONE* 13(8): e0203087).

In der Vergangenheit wurden hierzu bereits etliche *In-vitro*-Assays entwickelt. Im Gegensatz zu diesen kann man mit dem Karlsruher Test jedoch auch *in vivo* beobachten, wie sich die Verbindungen auf einen Organismus auswirken, bei dem die Rückkopplungs-Schleife zwischen Hypothalamus und Schilddrüse bereits ausgebildet ist.

Wie funktioniert der Test? Zebrafische entwickeln natürlich keinen Kropf, der bei Menschen auf eine Schilddrüsenunterfunktion und die damit assoziierten Krankheiten hindeutet. In Zebrafischen kann man die Expression des Thyroxin-Vorläufers Thyroglobulin (Tg) im Pri-

mordium (früher embryonaler Zellhaufen) aber bereits 32 Stunden nach der Befruchtung des Zebrafisch-Eies nachweisen, in den Anlagen der Schilddrüse nach 55 Stunden.

## Thyroxin-Reporter

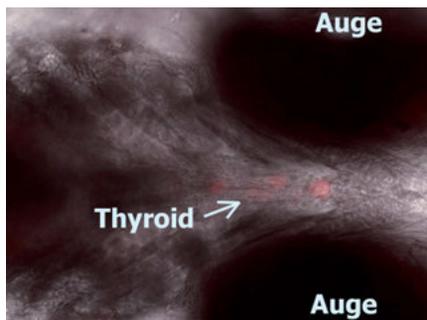
Die Gruppe kreierte hierfür einen Zebrafisch-Stamm, der eine Fusion aus dem Tg-Promotor und dem Gen für das rot fluoreszierende Reporterprotein mCherry beherbergt. Da der Zebrafisch-Embryo durchsichtig ist, können Zellen, die den mCherry-Reporter exprimieren, mit dem Fluoreszenzmikroskop lokalisiert werden. Um auszuschließen, dass das Schilddrüsengewebe zum Zeitpunkt des Tests eine frühe Entwicklungsphase durchläuft, verwendeten die Gruppe zwei Tage alte Fischembryos, die drei Tage mit den potenziellen Inhibitoren inkubiert wurden.

Die mittlere letale Dosis (LC50) der Chemikalien bestimmten die Forscher mit zusätzlichen Toxizitäts-Tests: Herzstillstand, Verklumpung des Embryos, fehlende Somiten sowie ein angehefteter Schwanz sind Zeichen dafür, dass die Fisch-Larven nicht überlebt haben. Die Gruppe um Strähle und Scholz untersuchte mit dem Screening verschiedene bekannte Inhibitoren des Schilddrüsenhormons – etwa Ethylenthioharnstoff, Thiamazol, Phloroglucin, Propylthiouracil, Kaliumperchlorat, Pyrazol und Resorcinol. Als Negativ-Kontrolle diente 3,4-Dichloranilin.

Je schwächer die Fluoreszenz des mCherry-Proteins, desto geringer ist die Expression von Thyroglobulin. Um die Fluoreszenz des Reporters mit automatisierten Bildgebungs- und Auswertungs-Verfahren quantifizieren zu können, werden die Embryos auf 96-Well-Platten verteilt, wobei jedes Well nur einen Embryo enthält. Ein sogenannter *Large Particle* (LP) *Sampler* saugt die Fischlarven an und übergibt sie an den *Vertebrate Automated Screening Technology* (VAST)-Bioimager, der ihre weitere automatische Analyse übernimmt. Dazu platziert die VAST-Plattform die Embryos in Dorsal-Ventraler Ausrichtung unter einem Fluoreszenzmikroskop. Die Embryos befinden sich weiterhin in Wasser, sind aber in einer Agarosekammer fixiert und liegen auf dem Bauch.

## Automatisches Imaging

Die Mikroskop-Kamera nimmt neun Bilder pro Embryo in verschiedenen Ebenen auf, um Fehlfokussierungen des Autofokus auszuschießen. Für die automatische Platzierung, Fokussierung und Bildaufnahme benötigt der VAST-Imager etwa zwei Minuten. Anschließend werden die Bilder mit dem Bildanaly-



*Unter dem Fluoreszenzmikroskop sind in transgenen Fischembryos die Regionen des Schilddrüsengewebes, die den mCherry-Reporter exprimieren, deutlich zu erkennen.*

Foto: KIT

seprogramm KNIME ausgewertet. Die Software erkennt die rot fluoreszierenden Stellen in der Zelle, reduziert die Hintergrundfluoreszenz auf Null und übersetzt alle fluoreszierenden Pixel in ein Bild, das mit dem Original abgeglichen wird. Die Software kann auf diese Weise die fluoreszierenden Pixel ohne störende Hintergrundfluoreszenz zählen und setzt die Fluoreszenz-Stärken schließlich in die Hill-Gleichung ein, um die jeweiligen Transkriptionsraten von Thyroglobulin zu berechnen.

## Aus Pixeln werden Transkriptionsraten

Aus der Lösung der Hill-Gleichung resultiert eine Kurve, die die Dosis-Wirkungsbeziehung für die Thyroglobulin-Transkriptionsrate in Abhängigkeit von der Konzentration der getesteten Chemikalie darstellt. Liegt die Steigung des Graphen unter eins, wirkt sich die Substanz in dieser Konzentration negativ auf die Transkription aus, liegt sie über eins, ist der Effekt positiv.

Dies ist nur ein Beispiel für ein erfolgreiches Zebrafisch-Screening-Verfahren am *Screening Center* des KIT. Mithilfe der automatisierten Orientierung, Aufnahme und Auswertung der Embryos durch den VAST-Imager können auch andere Areale der Fischlarven oder einzelne Organe gescreent werden – etwa das Gehirn, Nervenbahnen oder das Herz. Darüber hinaus sind auch Screenings auf *Microarrays* möglich, für die nur geringe Mengen an Flüssigkeiten und Chemikalien nötig sind.

Larissa Kaufmann

(Larissa Kaufmann ist promovierte Biologin und managt die *BioInterface International Graduate School* am KIT)

## IMPRESSUM

### Laborjournal 26. Jahrgang | Heft 6/2019

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:

David S. Goodsell;  
Montage: Kai Herfort

#### Ständige MitarbeiterInnen:

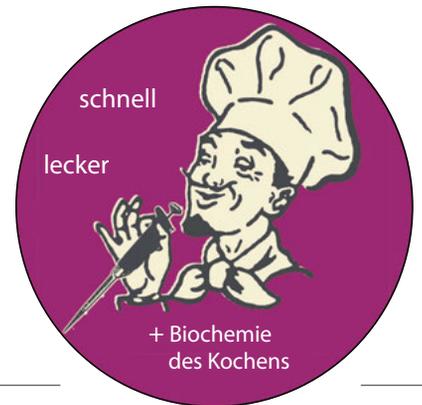
Ulrich Dirnagl, Rafael Florés,  
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,  
Sigrid März, Andrea Pitzschke,  
Mario Rembold, Chris Schlag,  
Larissa Tetsch, Annette Tietz, Hans Zauner

#### Bankverbindung:

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

## Lab Cooking (12)

# Pizzabrot mit Karottensalat



Der Grillabend war ein voller Erfolg: Fleisch bis zum Abwinken, und alle sind pappsatt wieder Zuhause. Die Kleider stinken nach Lagerfeuer – bestimmt auch die des Nachbarn, die er zum Trocknen auf den Balkon gehängt hatte. Ein schweres Gefühl macht sich vom Magen ausgehend breit. Dann, im Schweiß unseres Angesichts, versuchen wir zum Zwecke der Reinigung eingebranntes Fleisch vom Grillrost abzukratzen. So wie immer nach einem Grillabend. Stellt sich nur eine Frage: Wohin mit dem vielen übriggebliebenen Brot?



Resteverwertung de luxe: Herzhaft heiß und knackig frisch. Fotos: Helga Lorenz und Kai Herfort

Packen Sie es in eine Plastiktüte und warten auf den Tag, an dem Ihr Magen wieder aufnahmebereit ist – und dann gibt's selbstgemachtes Pizzabrot. Da haben Sie auch die Kin-

## Einkaufsliste (2 Personen)

- » Brot/Baguette: Reste
  - » Basilikum/Majoran: je 1 Stängel
  - » Mozzarella: 2 Kugeln
  - » Orangensaft: mind. 150 ml
  - » Tomaten: 3-4
  - » Karotten: 5-6
  - » Petersilie: 1 Bund
  - » Apfel: 1 großer
  - » Ingwer: 1 Spielwürfel großes Stück
- » Außerdem: italienischer Weißweinessig, Olivenöl, Knoblauch und Salz

der immer auf Ihrer Seite – sofern Sie welche haben. Dazu einen Karottensalat mit Apfel und Ingwer, das bringt Frische ins Spiel und ist gesund.

Die Kombination Tomate, Basilikum, Mozzarella ist natürlich der klassischen Pizza Margherita entlehnt. Und farblich heftig italienisch-patriotisch. Dass König Umberto I. diese Pizza 1889 für seine Frau Margherita beim lokalen Pizzaservice bestellt habe und der Name daher komme, ist inzwischen geschichtlich widerlegt. Richtig ist, dass Königin Margherita sich mindestens ab 1880 immer wieder mal eine Pizza kommen ließ. Man hat damals alles Mögliche nach Königin Margherita benannt: ein Brot, einen Berggipfel, eine Wanderhütte und eben eine Pizza.

Eine richtige Pizza zuzubereiten, ist Zuhause eigentlich unmöglich. Es sei denn, man hat

einen Pizzaofen, der 400 bis 500 Grad Celsius erreicht, und in dessen Inneren man den Teigling auf Stein betten kann. Die meisten haushaltsüblichen Öfen machen ab 250 Grad schlapp und beginnen, nach Dichtungsgummi zu riechen.

Wir wenden uns also in Demut getränkt vom Original ab und solchermaßen geläutert der Fälschung zu. Um das Beste aus dem zu machen, was wir haben: Das Brot soll knusprig werden, der Mozzarella nicht zu weit zerlaufen, und die Tomate sollte noch als solche erkennbar bleiben.

## Material

- » 1 Backofen
- » 1 Rost
- » 1 Küchenmesser
- » 1 Kochmesser
- » 1 Reibe
- » 1 tiefer Teller



Karotten reiben



Apfel und Ingwer schneiden



Orangensaft angießen



Tomaten und Mozzarella schneiden



Mit Knoblauch abreiben



Brotstücken belegen

## Los geht's!

» **Den Backofen** auf 250 Grad Ober-/Unterhitze vorheizen.

» **Karottensalat.** Fünf größere Karotten reiben sowie ein Spielwürfel großes Stück Ingwer schälen und möglichst klein schneiden. Einen Apfel schälen und in Stückchen schneiden. Einen halben Bund Petersilie hacken und zugeben. Vier Esslöffel Olivenöl, zwei Esslöffel italienischen Weißweinessig und etwa 150 Milliliter Orangensaft dazugeben. Salz nach Geschmack. Gut durchmischen und ein bisschen ziehen lassen.

» **Belag.** Frischen Basilikum und Majoran zupfen, Tomaten in circa fünf Millimeter dicke Scheiben schneiden, ebenso den Mozzarella. Eine Knoblauchzehe schälen.

» **Brot.** Das Rezept funktioniert mit allen möglichen Brotsorten. Pumpernickel oder Roggenbrote würden dem Ganzen allerdings die Leichtigkeit nehmen. Das Brot in Scheiben schneiden und auf einem Rost verteilen, ein Backblech unterlegen. Die Brotscheiben mit ein wenig Olivenöl beträufeln und auf der mittleren Schiene circa vier Minuten vorrösten. Die Kanten dürfen gerade so ein wenig braun werden. Dann raus damit und kurz ab-

kühlen lassen. Anschließend die Brotscheiben mit Knoblauch abreiben.

» **Pizzabrot.** Die Brotscheiben mit den geschnittenen Tomaten und Mozzarella belegen. Auf einige Scheiben können Sie auch geriebenen Käse streuen, zum Beispiel Emmentaler, Parmesan oder Gouda. Für vier bis fünf Minuten im Ofen auf mittlerer Schiene backen. Das Brot sollte am Rand braun werden, der Käse nicht unbedingt. Dem Mozzarella und der Tomate tut es gut, wenn sie nicht zu heiß werden.

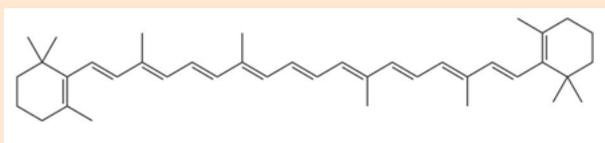
Am Schluss geben Sie die Kräuter auf die Pizzabrote und servieren sie zusammen mit dem Salat.

Kai Herfort

## Karotten

Das Wurzelgemüse ist meistens unser erstes Pflanzenerlebnis. Gleich nach der Muttermilch. Unser erstes Gläschen, direkt von Onkel Hipp zubereitet.

Warum Karotten? Karotten sind süß, leicht verdaulich und enthalten wichtige Nährstoffe. Carotin, Vitamin C, Kalium und Eisen. Sie haben durch ihren hohen Pektingehalt eine leicht stopfende Wirkung auf die Verdauung. Bei Kleinkindern manchmal sehr willkommen. Das  $\beta$ -Carotin färbt allerdings den Windelinhalt orange. Gibt es jeden Tag Karottenbrei, färbt sich das ganze Kind. Da wird Carotin in der Haut zwischengelagert, um später vielleicht Vitamin A daraus herzustellen.



$\beta$ -Carotin

## Farbe

Die Urmöhre war mit Sicherheit nicht orange. Weiße Karotten stammten aus dem Mittelmeerraum, gelbe und rotviolette aus Afghanistan. Um 60 n. Chr. werden sie erstmals schriftlich erwähnt. Als Gartenpflanze, aber auch in der Wildform als Arzneimittel.

Und unsere Feld-, Wald- und Wiesenhöhre? Die orange? Die finden wir zum ersten Mal im 16. Jahrhundert auf einem Ölbild. Und, wer hat's erfunden? Natürlich die Niederländer.

immer etwas Öl an die Speisen geben, um das Carotin zu lösen. Besonders viel  $\beta$ -Carotin ist übrigens auch im Grünkohl vorhanden. Der passt aber nicht zum Pizzabrot.

## Vitamin A

Das  $\beta$ -Carotin ist eine Vorstufe des Vitamins A. Die  $\beta$ -Carotin-15,15'-Monooxygenase spaltet es in zwei Retinal-Moleküle. Und Retinal ebenso wie Retinol, Retinsäure und Retinylpalmitat zählen zur Vitamin-A-Gruppe. Obwohl der Mensch nur einen geringen Anteil des aufgenommenen  $\beta$ -Carotins in Vitamin A umwandeln kann, reicht es offenbar sogar für Veganer.

Wenn man kein Gemüse hat, bleibt nur, das Vitamin A direkt zu sich zu nehmen. Am meisten davon befindet sich normalerweise in der Leber. Das kommt daher, dass überschüssiges Vitamin A kaum abgebaut werden kann und sich in besagtem Organ anreichert. Eisbärenleber enthält sogar so viel Vitamin A, dass der Verzehr für den Menschen toxisch ist. Aber Eisbären gibt es bald eh' nicht mehr.

## Carotin

Benannt ist es natürlich nach der Karotte. Und dort kommt es als  $\beta$ -Carotin auch reichlich vor. Vor allem in der orangefarbenen. Aber tatsächlich sind die Carotinoide eine ganze Stoffklasse. Es sind grob gesagt Tetraterpene mit einem Ring an jedem Ende, die durch eine Kohlenstoffkette mit neun Doppelbindungen verbunden sind (siehe Abbildung oben). Das Molekül ist hydrophob, deshalb sollte man



Pieter Aertsen:  
Marktfrau mit Gemüsestand, 1567

Mehr Rezepte auf [www.laborjournal.de/rubric/cooking/](http://www.laborjournal.de/rubric/cooking/)

## Wo gibt's Geld? (9): Stiftung Deutsche Krebshilfe

# Nachwuchs gegen Krebs



Seit 1974 ist es ein zentrales Anliegen der Deutschen Stiftung Krebshilfe, die onkologische Forschung in Deutschland voranzutreiben. Im Fokus der Förderung steht dabei auch der wissenschaftliche Nachwuchs, der zum Beispiel durch das Mildred-Scheel-Postdoc- oder das Max-Eder-Nachwuchsgruppenprogramm unterstützt wird. Laborjournal erklärt, welche persönlichen Voraussetzungen dieses Programm erfordert und welche Unterstützung im Erfolgsfall winkt.

Promovierter Naturwissenschaftler oder Mediziner? Lust auf Forschung an einer renommierten Einrichtung im Ausland? Dann ist das Mildred-Scheel-Postdoktorandenprogramm, in dem Stipendien in onkologischer Grundlagenforschung beziehungsweise klinischer Krebsforschung vergeben werden, sicher eine Option.

Die Liste der Antragsvoraussetzungen ist relativ lang, birgt aber keinerlei Überraschungen. Potenzielle Antragsteller mit ständigem Wohnsitz in Deutschland sollten nicht älter als 35 Jahre sein. Naturwissenschaftler müssen onkologische Vorkenntnisse über mindestens eine begutachtete Publikation nachweisen, während bei Medizinerinnen eine erfolgreich abgeschlossene experimentelle Promotionsarbeit ausreichend ist. Dies stellt keine hohe Hürde dar, ist aber vergleichbar mit manch anderen Postdoc-Programmen.

Der Antrag muss bei der Stiftung vor Aufnahme der Forschungsaktivitäten im Ausland eingehen. Eine Fortführung von Projekten mit Finanzierung durch andere Geldquellen wird nicht unterstützt. Ebenso ein No-Go sind Vorhaben, an denen gemäß Leitfaden der Stiftung ein „unmittelbares wirtschaftliches Interesse von Unternehmen“ besteht. Klar, dass man hier nicht die Vorlauforschung der Pharmaindus-

trie finanzieren möchte. Wenn auch wohl nahezu jeder neue Ansatz, der Fortschritte bei Diagnose, Prävention oder Therapie von Tumorerkrankungen verspricht, wirtschaftlich interessant sein dürfte.

### Ins Ausland und zurück

Des Weiteren geht die Stiftung davon aus, dass der Antragsteller nach Ende seines maximal zweijährigen Stipendiums nach Deutschland zurückkehrt. Daher verlangt sie von der entsendenden deutschen Einrichtung bei Medizinerinnen eine verbindliche, bei Naturwissenschaftlerinnen eine weniger verbindliche Zusage, dass man nach dem Stipendium dort

wieder unterkommen und die im Ausland erworbenen Fähigkeiten und Kenntnisse einbringen kann.

Zwei Gutachten zur Qualität des Antragstellers und des geplanten Vorhabens sowie ein Schreiben zur Aufnahme und den Arbeitsmöglichkeiten an der Gastinstitution sind dem Antrag beizufügen. Dabei sollte der Gutachter nicht direkt vom aktuellen Heimat- oder künftigen Gastinstitut sein. Dieser darf aber durchaus im benachbarten Institut oder der Fakultät des Antragstellers arbeiten. Wird ein inhaltlich ähnlicher Antrag irgendwo anders eingereicht, so bedeutet dies das Aus für den Antrag bei der Stiftung. Die Stiftung behält sich vor, Listen mit geförderten Anträgen mit anderen Förderorganisationen auszutauschen, um eine Doppelförderung zu vermeiden.

Ein Gesundheitszeugnis des Antragstellers, wie in den Anfangsjahren des Stipendiums zwingend benötigt, wird zwischenzeitlich nicht mehr gefordert.

Jährlich gibt es vier Einreichungsfristen beziehungsweise Begutachtungsrunden. Der 16-köpfige Fachausschuss „Medizinische/Wissenschaftliche Nachwuchsförderung“ der Krebshilfe unter Leitung von Claudia Rössig von der Universität Münster prüft die eingereichten Unterlagen und gibt in der Regel zwei bis drei Monate nach Abgabe eine Förderempfehlung ab. Im Ausnahmefall werden Antragsteller zum „Vorsingen“ nach Bonn einbestellt und dürfen ihren Antrag persönlich präsentieren. Nach positiver Entscheidung muss das Stipendium, das administrativ über den Deutschen Akademischen Austauschdienst DAAD abgewickelt wird, spätestens nach einem Jahr angetreten werden.

Wie viele Stipendien werden pro Jahr vergeben? Das steht bei den meisten Förderern im Jahresbericht, nicht aber bei der Krebshilfe. Auch auf direkte Nachfrage gab es hier keine Auskunft. Warum solche Geheimniskrämerei?

Noch etwas ist ungewöhnlich. Kaum sind die Koffer ausgepackt, so fordert die Stiftung nach nur zehneinhalb Monaten im Ausland einen bis zu zwanzigseitigen Zwischenbericht



Keine Angst, Stipendiaten der Deutschen Krebshilfe müssen nicht im Trikot herumlaufen. Vielmehr war die Stiftung in der Saison 1978/79 Trikotsponsor der Bundesliga-Fußballer von Schalke 04.

mit diversen Anlagen in vierfacher Ausfertigung, der über die Weiterförderung im zweiten Stipendienjahr entscheidet. Zusätzlich muss die Gastinstitution hier nochmals schriftlich bestätigen, dass sie auch weiterhin dem Stipendiaten ein Dach über dem Kopf inklusive Arbeitsplatz zur Verfügung stellt. Ebenso möchte die Stiftung wissen, was der Stipendiat vom Gastlabor und seiner Betreuung hält und ob die Gastinstitution mit den bisher erzielten Ergebnissen zufrieden ist.

Die Stipendienleistungen orientieren sich an den aktuellen DAAD-Sätzen und umfassen einen Grundbetrag für Unterkunft und Lebensunterhalt samt länderspezifischem Aufschlag. Gegebenenfalls kommen ein Verheiratenzuschlag, ein Reisekostenzuschlag für Stipendiaten und Angehörige, eine einmalige Starthilfe sowie eine monatliche Sach- und Kongressbeihilfe hinzu. Die Kinderzulage beträgt monatlich vierhundert Euro für das erste und hundert Euro für jedes weitere Kind unter 18 Jahren. Bei Kindern unter 12 Jahren kann für maximal 12 Monate entweder eine Stipendienverlängerung um bis zu einem Jahr oder ein monatlicher Betreuungszuschuss bis zur Höhe des Stipendiengrundbetrages beantragt werden.

## Endbericht gegen Schindluder

Im obligatorischen Endbericht, der den Gutachtern zur Bewertung zugeht, möchte es die Stiftung dann nochmals ganz genau wissen: Gab es beispielsweise Patente und wie wurden diese verwertet? Wie wirken sich die Projektergebnisse zukünftig auf Klinik und Praxis aus? Was sind die nächsten Karriereschritte des Stipendiaten? Wie schätzt der Stipendiat das besuchte Gastlabor ein, und wie stellt sich umgekehrt die ehemalige Gastinstitution zum Stipendiaten? Wenn man sich nahezu ausschließlich aus Spenden und Nachlässen finanziert, muss man offenbar stärker als andere, „nur“ durch Steuergelder finanzierte Förderorganisationen darauf achten, dass mit den zur Verfügung gestellten Mitteln kein Schindluder getrieben wird.

Nach erfolgreich absolviertem Postdoc wären der Aufbau und die Leitung einer eigenen Nachwuchsgruppe dann der nächste Karriereschritt. Hierfür betreibt die Krebshilfe seit 2001 das Max-Eder-Nachwuchsgruppenprogramm, das nach dem ehemaligen Pathologie-Direktor der LMU München und langjährigen Vorsitzenden des Medizinischen Beirates der Krebshilfe benannt wurde.

In den Anfangszeiten waren hier pro Förderung 300.000 DM jährlich über drei bis fünf Jahre vorgesehen. Hochqualifizierten Wissenschaftlern im Alter von unter 36 Jahren, Medizinern wie Naturwissenschaftlern, sollte da-

mit ermöglicht werden, grundlegende Forschungsergebnisse in diagnostische oder therapeutische Anwendungen der klinischen Onkologie zu überführen. Dies kann, muss aber nicht zwangsläufig auch patientennahe Forschung bedeuten. Je nach Projekthinhalten sind dem Antrag daher bereits entsprechende Ethikvoten sowie Angaben zu vorgesehenen gentechnischen oder tierexperimentellen Arbeiten beizufügen.

## Vorort-Begehung inklusive

Der Regelfall ist, dass die Arbeitsgruppe an einer Klinik etabliert wird. Ein Ortswechsel ist ein Muss und bedeutet, dass ein Postdoc aus dem Inland die Institution wechseln muss, während ein Postdoc aus dem Ausland auch an vorherige Ausbildungs- und Arbeitsstätten zurückkehren kann. Anträge von W1-Juniorprofessoren, bereits habilitierten Antragstellern oder applizierenden Professoren werden angenommen, Anträge von W2-, W3- oder Stiftungsprofessoren sind hingegen nicht möglich. Ebenfalls nicht berechtigt sind Antragsteller mit bereits erfolgreich eingeworbener Nachwuchsgruppe in den entsprechenden Programmen der DFG, des Europäischen Forschungsrates ERC, der Max-Planck-Gesellschaft oder der Helmholtz-Gemeinschaft.

Angefordert werden vier Gutachten, die in die Bewertung durch den Fachausschuss „Nachwuchsförderung“ eingehen. Evaluiert werden bei den Max-Eder-Anträgen wiederum die Qualifikation und Expertise des Antragstellers sowie dessen demonstrierte Eigenständigkeit. Im Rahmen der Begutachtung erfolgt auch eine Vorort-Begehung, bei der Leiter und Fakultätsvertreter der aufnehmenden Einrichtung anwesend sein müssen.

## Freistellung vom Klinikalltag

Eine Förderung erfolgt für zunächst vier Jahre mit einem obligatorischen Zwischenbericht nach zweieinhalb Jahren und einem möglichen Fortsetzungsantrag auf eine weitere dreijährige Förderperiode nach dreieinhalb Jahren. Sehr gut, aber nicht exzellent bewertete Projekte erhalten im Anschluss an die erste Förderperiode eine Auslauffinanzierung von bis zu einem Jahr.

Gefördert wird zwischenzeitlich mit maximal 200.000 Euro pro Jahr. Zusätzlich wird erwartet, dass die aufnehmende Institution einen gewissen Eigenanteil leistet – zum Beispiel einen technischen Assistenten abstellt oder Mittel für Verbrauchsmaterialien und Versuchstierhaltung von bis zu 20.000 Euro jährlich beisteuert – sowie eine geeignete Forschungs-

## Die Deutsche Krebshilfe

*Die Deutsche Krebshilfe e.V. wurde 1974 durch die Ärztin Mildred Scheel kurz nach der Wahl ihres Ehemanns Walter zum Bundespräsidenten gegründet. Gemäß dem Motto „Helfen, Forschen, Informieren“ unterstützt sie unter anderem Projekte zur Prävention, Früherkennung, Diagnose, Therapie, medizinischen Nachsorge und psychosozialen Versorgung inklusive der Krebs-Selbsthilfe. Die Deutsche Krebshilfe ist seit 2014 eine selbstständige Stiftung bürgerlichen Rechts und hat sich zwischenzeitlich zum größten nationalen privaten Geldgeber in der Krebsforschung entwickelt. Von Anfang an zeichnete sie sich dadurch aus, dass sie weder Steuergelder erwartete, noch Spenden aus der Pharmaindustrie oder von Medizingeräteherstellern annahm. Während Ende 1975 umgerechnet gut 4,6 Millionen Euro an Einnahmen eingingen, waren es im Jahr 2017 bereits über 122 Millionen Euro. Rund sechzig Prozent davon stammen aus Erbschaften und Vermächtnissen. Ein weiteres Viertel wurde durch rund 370.000 Einzelspenden von Privatpersonen und Unternehmen sowie weiteren Quellen wie Bußgeldern aufgebracht. Daraus wurden Fördermittel für die Forschung in Höhe von rund 44 Millionen Euro bereitgestellt. Rund acht Prozent des Budgets gehen in die Verwaltung, davon ein Großteil in die Spendenakquise. Repräsentant und Präsident der Stiftung ist seit 2010 der Ex-WDR-Intendant Fritz Pleitgen, nachdem sein Vorgänger, der Nobelpreisträger Harald zur Hausen, nach nur fünf Monaten im Amt wegen Unstimmigkeiten mit der Stiftung zurückgetreten war. Daneben gibt es einen exekutiven zweiköpfigen Vorstand und einen Stiftungsrat als Aufsichtsrat sowie beratende Gremien wie Kuratorium, Beirat und sechs Fachausschüsse. Aktuell gibt es fünf Tochterorganisationen der Krebshilfe wie die Scheel-Stiftung für Krebsforschung oder die Stiftung Deutsche KinderKrebshilfe.*

Ralf Schreck

## „Win-Win-Situation für alle“

Anfang Juli 2018 hatte das bange Warten ein Ende. Neben Dresden, Frankfurt, Hamburg und Köln/Bonn erhielt Würzburg die Förderzusage der Deutschen Krebshilfe auf ein neues Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum. Das bedeutet nicht nur zehn Millionen Euro für die nächsten fünf Jahre, sondern auch beste Voraussetzungen für den wissenschaftlichen Nachwuchs. Laborjournal sprach mit dem Koordinator des Würzburger Mildred-Scheel-Nachwuchszentrums, dem Biochemiker und Krebsforscher Martin Eilers vom dortigen Biozentrum.



Martin Eilers Foto: Robert Emmerich

**Laborjournal:** Was bedeutet die Förderung eines Mildred-Scheel-Nachwuchszentrums für den Standort Würzburg?

**Martin Eilers »** Wir haben jetzt die einmalige Möglichkeit, mehreren Nachwuchswissenschaftlern eine neue Heimat zu geben – vor allem natürlich den fünf Gruppenleitern, die die Hauptsumme der Förderung erhalten und bei uns jetzt ihre eigenen Ideen für die Krebsforschung weiterentwickeln können. Gleichzeitig holen wir damit fünf völlig neue Forschungskonzepte nach Würzburg. Für alle Beteiligten ist dadurch eine Win-Win-Situation entstanden.

**Was ist das Besondere am Konzept aus Würzburg?**

**Eilers »** Unser Konzept basiert auf zwei zentralen Säulen, mit denen wir die Gutachter der Krebshilfe überzeugen konnten: Auswahl der Projekte durch kompromisslose Fokussierung auf Forschungsqualität mit Unterstützung eines externen *Advisory Boards* sowie komplette Unabhängigkeit der Nachwuchsgruppen in ihrer Arbeit.

**Wie ist das Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum in die Forschungslandschaft Würzburgs integriert?**

**Eilers »** Da gibt es bereits zahlreiche herausragende Institutionen und Verbände wie das *Comprehensive Cancer Center* Mainfranken, mehrere SFB- und Forschergruppeninitiativen sowie viele unmittelbare, gerade beginnende Kooperationen mit weiteren Gruppen an unterschiedlichen Einrichtun-

gen – wie beispielsweise dem Biozentrum, der Virologie oder den Max-Planck-Gruppen für Systemimmunologie, um nur ein paar zu nennen. Administrativ ist das Nachwuchszentrum Teil des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung und von hier aus erfolgt auch die administrative Unterstützung.

**Wie profitiert der wissenschaftliche Nachwuchs genau vom Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum?**

**Eilers »** Neben der Interaktion mit der interessanten Forschungslandschaft und der großzügigen Forschungsförderung werden auch eine Reihe zusätzlicher Unterstützungsinstrumente angeboten. Zum Beispiel sind die Leistungen für die Kinderbetreuung extrem großzügig. Alle Gruppenleiter sind *Tenure Track*, streben wahrscheinlich aber eher die Habilitation als eine W1-Professur an.

**Wo steht das Zentrum knapp ein Jahr nach Förderzusage?**

**Eilers »** Alle Teilprojekte sind intern jetzt entschieden, darunter fünf Forschungsgruppen, zwei Projekte von Nachwuchswissenschaftlerinnen sowie drei gemeinsame Projekte von Klinikern mit Lebenswissenschaftlern. Bis auf eine Gruppenleiterposition sind alle Zusagen da, und die Projekte werden zwischen September und Dezember starten. Ich bin ziemlich gespannt, wie sich das Zentrum in den nächsten Jahren entwickeln wird, und freue mich darauf, es begleiten zu dürfen.

Die Fragen stellte Ralf Schreck

infrastruktur zur Verfügung stellt. Ebenso soll der Gruppenleiter im Falle der Finanzierung seiner Stelle durch die Krebshilfe vollständig oder aber im Falle der Finanzierung seiner Stelle durch die Klinik für mindestens sechs Monate innerhalb der Förderdauer von klinischen Verpflichtungen freigestellt werden.

Auf den Internetseiten der Krebshilfe gibt eine Liste der aktuell laufenden Nachwuchsgruppen einen Einblick in die erfolgreichen Gruppen und deren thematische Schwerpunkte. So war Mitte Mai die Mehrheit der aktuell 22 Gruppen in Göttingen, Heidelberg und München und nur zwei Gruppen im Osten angesiedelt. Mit etwas Googlen und Recherche in *PubMed* findet man dann auch heraus, wie hoch die Latte beim Max-Eder-Programm hängt.

### New kid on the block: Mildred-Scheel-Nachwuchszentren

Neben diesen beiden etablierten Förderlinien gibt es bei der Deutschen Krebshilfe immer wieder auch neue Initiativen. So brachte sie etwa 2017 auf der Basis eines Positionspapiers zur Stärkung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Krebsforschung mit dem 50 Millionen Euro schweren Mildred-Scheel-Nachwuchsprogramm ein neues Förderinstrument auf den Weg. Gegenstand ist die Förderung von fünf Leuchtturmprojekten an Medizinischen Fakultäten mit dem Ziel, dort onkologische Profildomänen strukturell zu fördern beziehungsweise anzuschließen. Modellhaft für ganz Deutschland sollen hier neue und langfristige berufliche Perspektiven sowohl für *Clinician Scientists* (klinisch-wissenschaftlich arbeitenden Ärzte) als auch für *Medical Scientists* (in der Medizin tätige Naturwissenschaftler) unter Berücksichtigung der Vereinbarkeit von Familie und Beruf eröffnet werden.

Erfreulicherweise wurde hier auf die Notwendigkeit zur Verstetigung der Nachwuchszentren nach Auslaufen der Förderung verzichtet. Der Zwang zur Verstetigung zeitlich befristeter Förderungen in zahlreichen Programmen von Bund und Ländern beflügelt regelmäßig die Phantasie der Antragsteller und lädt zum Fabulieren ein. Zu oft fehlen dann aber nach tatsächlichem Auslaufen der Förderung die erforderlichen Eigenmittel, um geschaffene Strukturen in ähnlichem Umfang weiterzuführen. Dies wie auch die weitere Übertragung erfolgreicher Modelle in die Forschungslandschaft, so die Stiftung, sei primär Aufgabe der Wissenschafts- und Gesundheitspolitik und nicht der geförderten Einrichtung oder der Krebshilfe.

Gut gesprochen!

Ralf Schreck



Kennen Sie den?

## Der Bewegungsfilmer

*Manchmal lohnt es sich, vermeintlich Langweiliges etwas genauer unter die Lupe zu nehmen. Unser Gesuchter begründete auf diese Art ein ganz neues Feld der Zellbiologie.*

Welche Namen fallen einem beim Begriff „Zellbiologie“ ein? Sicher Robert Hooke, Marcello Malpighi und Antoni van Leeuwenhoek, die die ersten Zellen unter dem Mikroskop beschrieben. Ebenso Matthias Jacob Schleiden und Theodor Schwann, die erstmals erklärten, dass Pflanzen und Tiere aus Zellen bestehen. Aus neuerer Zeit dann etwa George Palade und Christian de Duve wegen ihrer Pionierarbeiten über Zellorganellen. Oder Günter Blobel und die Steuerung von Proteintransport und -lokalisation sowie Randy Shekman und James Rothman mit ihrem vesikulären Membranumsatz. Aber hier wird's schon langsam schwieriger, weil die Themen naturgemäß mit fortlaufender Zeit immer spezieller wurden.

Auf unseren Gesuchten trifft das allerdings nicht wirklich zu. Denn wenn man so will, kann man ihn durchaus als Pionier einer Art Unterdisziplin betrachten: Der Zellverhaltensbiologie.

Nichtsdestotrotz könnte man weiter nach hundert besonders einflussreichen Zellbiologen fragen – und sein Name wäre in den meisten Listen wohl nicht dabei. Ob seine wissenschaftliche Unscheinbarkeit auch daher kommen könnte, dass er sich selbst einmal als „neurotisch schüchtern“ bezeichnete – und seine Schüler entsprechend berichteten, dass er nur wenig sprach und lieber aufmerksam zuhörte?

Geboren nahe der walisischen Grenze, ging der spätere Zellbeobachter zum Studium in eine der beiden altherwürdigen englischen Universitätsstädte, die sich bis heute keineswegs nur in Ruderbooten miteinander messen. Während sein Vater in dessen Kinder- und Jugendjahren eine beeindruckende Karriere als Dichter und Dramatiker hingelegt hat-

te, wandte er selbst sich doch lieber dem echten Leben zu: Er studierte Zoologie und entwickelte schon bald ein besonderes Interesse für die experimentelle Embryologie. Dieses Interesse trieb ihn schließlich in die andere der beiden altherwürdigen englischen Universitätsstädte, die in seiner Studienstadt viele bis heute nur „The Other Place“ nennen.

Am Vorabend des zweiten Weltkriegs lernte unser Dichtersohn seine spätere Ehefrau an der Universität Birmingham kennen, wo er die folgenden Jahre mit ihr zusammen im

Anatomie-Department arbeitete. Jedoch musste deren Chef bald ein Projekt über Degeneration und Regeneration peripherer Nerven übernehmen – nicht zuletzt, weil man sich davon nützliche Erkenntnisse für die chirurgische Behandlung von Kriegsverletzungen erhoffte. Allerdings war das Labor damals derart unzureichend ausgestattet, dass unser Gesuchter auf sei-

ne Pensionsansprüche verzichtete und seine Frau ihr Auto verkaufte, um genügend Geld für die Forschung aufzubringen.

Seine „goldenen Forscherjahre“ erlebte er schließlich in der Hauptstadt, wohin er seinem Chef nach dem Krieg gefolgt war und wo er 1959 schließlich einen Lehrstuhl bekam. Dort tat er erstmals etwas, was im Nachhinein als ziemlich simpel erscheint: Er filmte Zellen in der Kulturschale – vor allem Fibroblasten –, und entschlüsselte durch das Abspielen der Filme im Zeitraffer Grundlegendes über Bewegungsmechanismen und -verhalten einzelner Zellen.

Mit das wichtigste Ergebnis seiner quantitativen Bewegungsanalysen stellte jedoch die Beobachtung dar, was passiert, wenn Zellen sich auf ihren Wanderschaften durch die Kulturschale begegnen und berühren. Gerade hier sah er beträchtliche Verhaltensunterschiede zwischen „normalen“ und „entarteten“ Zellen – eine Erkenntnis, für die ihm die gesamte Krebsforschung zu großem Dank verpflichtet ist. Kein Wunder, rangiert die entsprechende

Veröffentlichung unter den zehn meistzitierten Artikeln der Periode 1960 bis 1975.

Eine Schlüsselfrage ist in diesem Zusammenhang jedoch bis heute nicht befriedigend geklärt: Bewegen und verhalten sich Zellen tatsächlich auch im dreidimensionalen Gewebeverband so, wie von unserem Gesuchten beschrieben – oder geschieht es in dieser Weise vornehmlich nur, wenn sie „zweidimensional“ am Boden der Kulturschale haften? Heute scheint es, dass die Situation sich *in vivo* meist doch etwas komplexer darstellt – sodass die Konzepte, die unser Gesuchter *in vitro* erarbeitet hat, das Verhalten der Zellen im Gewebe alleine nicht erklären können.

Womöglich hätte unser Mann, der von vielen als „genialer Ideengeber“ beschrieben wurde, auch hierzu noch einen Einfall gehabt. Zurück an „The Other Place“ erkrankte er jedoch an Krebs und starb noch vor seiner Emeritierung. Dass er am Ende ausgerechnet von malignen Zellen dahingerafft wurde, denen er selbst in Kultur so manches Geheimnis entlockt hatte, wertete einer seiner Schüler in einem Nachruf als „bittere Ironie“.

RN

### Na, wer ist's?

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

In LJ 4/2019 suchten wir **Jens Christian Skou**. Gewonnen haben **Barbara Mosetter** (München) und **Nadin Dewert** (Kassel).

### Auflösung aus LJ 5/2019:

Die „Richtungsvorgeberin“ ist die Japanerin **Tsuneko Okazaki**. Mit ihrem Ehemann **Reiji** entdeckte sie die nach ihnen benannten **Okazaki-Fragmente** und entschlüsselte damit den Mechanismus der diskontinuierlichen DNA-Synthese am sogenannten **Folgestrang** während der Replikation.

# Kongresse, Tagungen, Symposia

## 2019

26.6.–27.6. Berlin

**34. Arbeitstagung Experimentelle Schilddrüsenforschung (AESF)** | Info: [https://expendo.charite.de/ueber\\_das\\_institut/veranstaltungen](https://expendo.charite.de/ueber_das_institut/veranstaltungen)

26.6.–29.6. Wittenberg

**2nd European Amphibian Conference** | Info: <https://amphiclub2019.sciencesconf.org/>

27.6.–28.06. Wiesbaden

**10th International Fresenius Conference on "Pesticide Residues in Food"** | Info: [www.akademie-fresenius.com/events](http://www.akademie-fresenius.com/events)

27.6.–28.6. Hamburg

**Tropical Medicine Symposium 2019** | Info: <https://hamburg.bwkrankenhaus.de/>

29.6.–5.7. Ascona (CH)

**Gordon Research Seminar and Conference on Translational Malaria Research in Patients and Populations** | Info: [www.grc.org/malaria-conference](http://www.grc.org/malaria-conference)

30.6.–4.7. Ascona (CH)

**Monte Verita Conference 2019: Global Change and Biodiversity – Integrating the Impact of Earth and World Drivers Across Scales** | Info: [www.gcb.uzh.ch/en/Events](http://www.gcb.uzh.ch/en/Events)

30.6.–5.7. Lindau

**69th Lindau Nobel Laureate Meeting** | Info: [www.lindau-nobel.org/](http://www.lindau-nobel.org/)

1.7.–4.7. Wien (AT)

**12th International Conference on Frontiers in Immunology Research** | Info: [www.conferences-firn.com/2016-conference/](http://www.conferences-firn.com/2016-conference/)

1.07.–4.7. Zürich (CH)

**43rd New Phytologist Symposium** | Info: [www.newphytologist.org/symposia/43](http://www.newphytologist.org/symposia/43)

3.07.–4.7. Fürstfeldbruck

**Forum Science and Health 2019** | Info: [www.bio-m.org/forum](http://www.bio-m.org/forum)

3.7.–4.7. Herrsching

**6th Munich Cancer Retreat** | Info: <https://dktk.dkfz.de/en/about-us/events>

3.7.–6.7. Heidelberg

**EMBO | EMBL Symposium: Mechanical Forces in Development** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-05](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-05)

4.7.–6.7. Potsdam

**The Mystery of Risks: How Can Science Help Reconcile Perception and Assessment? – Conference Event Series "Crossing Boundaries in Science"** | Info: [www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2672/](http://www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2672/)

8.7.–10.7. Seeon

**International Congress on Human Change Processes: Psychotherapy Research – Neuroscience – Non-linear Complex Systems** | Info: [www.humanchangeprocesses.com/](http://www.humanchangeprocesses.com/)

10.7.–13.07. Heidelberg

**EMBO | EMBL Symposium: New Approaches and Concepts in Microbiology** | Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-06](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-06)

14.7.–15.07. Schöntal

**Genetics of Neurological Diseases: From Mutations to Personalized Medicine – Annual Retreat of the International Center für Neurosciences (IZN)** | Info: [www.izn.uni-heidelberg.de](http://www.izn.uni-heidelberg.de)

14.7.–19.7. Bremen

**Vegetation Science and Biodiversity Research – 62nd Annual Symposium of the International Association for Vegetation Science (IAVS)** | Info: <http://iavs.org/2019-Annual-Symposium/Home.aspx>

17.7.–18.07. Ebsdorfergrund

**GBM Bioanalytik Symposium** | Info: [www.nmi.de/de/aktuell/veranstaltungen-und-messen/](http://www.nmi.de/de/aktuell/veranstaltungen-und-messen/)

18.7.–19.7. Freiburg

**Meeting on Sensory and Regulatory RNAs in Prokaryotes (sRNA2019)** | Info: <https://srna2019.biologie.uni-freiburg.de/>

20.7.–26.7. Les Diablerets (CH)

**Gordon Research Seminar & Conference on Archaea: Ecology, Metabolism & Molecular Biology** | Info: [www.grc.org/archaea-ecology-metabolism-and-molecular-biology-conference](http://www.grc.org/archaea-ecology-metabolism-and-molecular-biology-conference)

21.7.–25.7. Basel (CH)

**27th Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology / 18th European Conference on Computational Biology (ISMB/ECCB 2019)** | Info: [www.iscb.org/ismbeccb2019](http://www.iscb.org/ismbeccb2019)

23.7.–27.7. Berlin

**41st International Engineering in Medicine and Biology Conference** | Info: <https://embc.embs.org/2019/>

25.8.–28.8. Linz (AT)

**22nd European Congress on Alternatives to Animal Testing / 19th Annual Congress of the European Society for Alternatives to Animal Testing (EU SAAT)** | Info: [www.eusaat-congress.eu/](http://www.eusaat-congress.eu/)

26.8.–28.8. Konstanz

**Summer Conference on New Frontiers in the Study of Animal Behaviour** | Info: [www.uni-konstanz.de/asab-summer-2019/](http://www.uni-konstanz.de/asab-summer-2019/)

28.8.–29.8. Heidelberg

**EMBL Conference: A Life for Science – Symposium in Memory of Fotis Kafatos** | Info: [www.embl.de/training](http://www.embl.de/training)

31.8.–1.9. Bonn

**Konferenz der Arten – Gemeinsam gegen das Artensterben** | Info: [www.zfmk.de/de/artenkonferenz2019](http://www.zfmk.de/de/artenkonferenz2019)

1.9.–5.9. Berlin

**Microscopy Conference 2019**, Info: [www.microscopy-conference.de](http://www.microscopy-conference.de)

1.9.–6.9. Potsdam

**Symposium of Aquatic Microbial Ecology: From Boat to Bench – Integrating Field Observation with Lab Experiments** | Info: <https://same16.org/>

4.9.–6.9. Berlin

**Jahrestagung der Gesellschaft für Genetik: Genome Editing with CRISPR/Cas** | Info: <http://hu.berlin/crispr2019>

4.9.–06.9. Cottbus

**27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI)** | Info: [www.dgi2019.de](http://www.dgi2019.de)

4.9.–6.9. Frankfurt/M.

**12th International Symposium on the Biology of Acinetobacter** | Info: [www.acinetobacter2019.com](http://www.acinetobacter2019.com)

4.9.–6.9. Mainz

**9th European Conference on Tetraspanins – Tetraspanins in Infection and Disease** | Info: [www.unimedizin-mainz.de/virologie/research/9th-european-conference-on-tetraspanins.html](http://www.unimedizin-mainz.de/virologie/research/9th-european-conference-on-tetraspanins.html)

5.9.–6.9. Bonn

**1st Bonn Nanobody Symposium – Versatile Tools in Research, Diagnostics and Therapy** | Info: [www.iii.uni-bonn.de/schmidt\\_lab/symposium.html](http://www.iii.uni-bonn.de/schmidt_lab/symposium.html)

5.9.–6.9. Gießen

**Jahrestagung der deutschen Laborienleistungsbranche** | Info: <https://vup.de/artikel.html?typ=t&id=2530>

5.9.–6.9. Lübeck

**10. Symposium für industrielle Zelltechnik** | Info: [www.industrielle-zelltechnik.de/](http://www.industrielle-zelltechnik.de/)

5.9.–6.9. Potsdam

**Insecta 2019 – International Conference** | Info: <http://insecta-conference.com/>

5.9.–7.9. Mannheim

**53. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft** | Info: [www.dmykg-kongress.de/](http://www.dmykg-kongress.de/)

7.9. Bremen

**Neuro 2019 – Morbus Parkinson, Multiple Sklerose und Kopfschmerz** | Info: [www.neuro2018.de](http://www.neuro2018.de)

8.9.–11.9. Dortmund

**Wandel gestalten: Kreative Lösungen für innovative Medizin: 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)** | Info: <https://gmds.de/aktuelles-terminer/tagungen-2019-willkommen/>

8.09.–11.9. Wien (AT)

**International Symposium on Tick-Borne Pathogens and Disease ITPD 2019** | Info: <https://registration.azmed-info.co.at/itpd2019>

9.9.–11.9. Magdeburg

**2nd International Conference on Brain Plasticity Linking Molecules, Cells and Behaviour (MCB Brain Plast II)** | Info: <http://mcb.cbbs.eu>



# FORUM

## Science & Health

### 3.- 4. Juli 2019

Veranstaltungsforum Fürstenfeld  
Fürstenfeldbruck bei München

- > Fachdisziplinen überbrücken
- > Neue Technologien, therapeutische Ansätze, DataScience
- > Reflektieren, Diskutieren, Interagieren und Vernetzen

>> [www.bio-m.org/forum](http://www.bio-m.org/forum) <<

← 1  
WORKSHOP

2,3 →



#### Auswahl Sprecher:

- > Prof. Harald Schmidt, Universität Maastricht
- > Prof. Joachim Schultze, Universität Bonn
- > Prof. Hannelore Daniel, TU München
- > Prof. Hartmut Wekerle, MPI Martinsried
- > Dr. Vera Grossmann, Foundation Medicine
- > Dr. Günther Jagschies, GE Healthcare Life Sciences

u.v.m.

managed by



9.9.–10.9. Heidelberg  
**6th International Symposium on Phospholipids in Pharmaceutical Research** |  
*Info: [www.phospholipid-institute.com/symposium/](http://www.phospholipid-institute.com/symposium/)*

9.9.–12.9. Basel (CH)  
**Basel Life 2019: Showcasing Europe's Excellence in Life Sciences** |  
*Info: [www.baselife.org](http://www.baselife.org)*

9.9.–12.9. Göttingen  
**16th International Symposium „Horizons in Molecular Biology“** |  
*Info: [www.horizons-molbio.de/](http://www.horizons-molbio.de/)*

9.9.–13.9. München  
**15th International Symposium on Biomineralization (Biomin XV)** |  
*Info: [www.biomin2019.de/](http://www.biomin2019.de/)*

10.9.–12.9. Essen  
**Supramolecular Principles in Biological Systems – 3rd International Symposium of the CRC1093** |  
*Info: [www.uni-due.de/crc1093/en/events/crc1093\\_international\\_symposium.php](http://www.uni-due.de/crc1093/en/events/crc1093_international_symposium.php)*

10.9.–12.9. Rüdesheim  
**Molecular Function, Catalysis and Regulation – Beilstein Enzymology Symposium** |  
*Info: [www.beilstein-institut.de/](http://www.beilstein-institut.de/)*

10.9.–13.9. Jena  
**112. Jahrestagung der Deutschen Zoologischen Gesellschaft** |  
*Info: <https://dzg-meeting.de>*

10.9.–13.9. München  
**2nd Joint Meeting of the German Society for Immunology (DGfI) and the Italian Society of Immunology, Clinical Immunology and Allergy (SIICA)** |  
*Info: [www.immunology-conference.de/](http://www.immunology-conference.de/)*

11.9. Halle (Saale)  
**Ethik, Recht und Kommunikation des Genome Editings – Interdisziplinäre Konferenz zu den ethischen, rechtlichen und kommunikationswissenschaftlichen Aspekten der Genomeditierung in der grünen und roten Gentechnik** |  
*Info: [https://kluth.jura.uni-halle.de/bmbf\\_genomelection/konferenz19](https://kluth.jura.uni-halle.de/bmbf_genomelection/konferenz19)*

11.9.–12.9. Kiel  
**12. Bundesalgenstammtisch** | *Info: <https://dechema.de/Algen2019.html>*

11.9.–13.09. Dresden  
**Engineering Life 2019: From Origins to Organs** | *Info: [www.bcube-dresden.de/de/life2019/invitation.html](http://www.bcube-dresden.de/de/life2019/invitation.html)*

11.9.–13.09. Heidelberg  
**EMBO | EMBL Symposium: From Multiomics to Biological Insights – Opportunities and Challenges in Data Integration** | *Info: [www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/](http://www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/)*

11.9.–13.09. Tübingen  
**Cyano 2019 – 4th Cyanobacteria Young Investigator Symposium** | *Info: <https://vaam.de/aktivitaeten/termine/>*

11.9.–13.09. Würzburg  
**22nd International Symposium on Signal Transduction at the Blood-Brain Barriers** | *Info: [www.bbb-conference.fraunhofer.de/](http://www.bbb-conference.fraunhofer.de/)*

12.9.–13.9. Aachen  
**German Conference on Synthetic Biology (GCSB 2019)** | *Info: [www.gcsb.info/](http://www.gcsb.info/)*

13.9.–14.9. Berlin  
**19. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien** | *Info: [www.aal-tagung.de/](http://www.aal-tagung.de/)*

15.9.–17.9. Köln  
**35th Ernst Klenk Symposium in Molecular Medicine: Rare Diseases – From Mechanisms to Therapy and Beyond** | *Info: [www.cmmc-uni-koeln.de/events/ernst-klenk-symposium/ernst-klenk-symposium-2019/](http://www.cmmc-uni-koeln.de/events/ernst-klenk-symposium/ernst-klenk-symposium-2019/)*

15.9.–18.9. München  
**Jahrestagung 2019 der Paläontologischen Gesellschaft** | *Info: [www.palaeontologie.geowissenschaften.uni-muenchen.de/palges\\_tagung2019/index.html](http://www.palaeontologie.geowissenschaften.uni-muenchen.de/palges_tagung2019/index.html)*

15.9.–19.09. Rostock  
**Botanikertagung 2019 – International Plant Science Conference** | *Info: [www.botanikertagung2019.de/](http://www.botanikertagung2019.de/)*

16.9.–19.9. Heidelberg  
**German Conference on Bioinformatics (GCB 2019) – Precision Medicine: Where Bioinformatics and Medical Informatics Meet** | *Info: <https://gcb2019.de/>*

19.9.–21.9. Göttingen  
**13th Symposium of the VAAM Special Group „Biology and Biotechnology of Fungi“** |  
*Info: [www.vaam-mbf.de/](http://www.vaam-mbf.de/)*

19.9.–21.9. Magdeburg  
**Annual Meeting of the German Society for Neuropathology and Neuroanatomy (DGNN)** |  
*Info: [www.dgnn-conference.de/](http://www.dgnn-conference.de/)*

20.9.–21.9. Essen  
**Control-T Conference 2019: International Symposium on T Cells & T-Cell Lymphomas** | *Info: [www.control-t.de/](http://www.control-t.de/)*

23.9.–25.9. Bonn  
**e:Med Meeting 2019 on Systems Medicine** | *Info: [www.sys-med.de/de/meeting/emed-meeting-2019](http://www.sys-med.de/de/meeting/emed-meeting-2019)*

23.9.–25.9. Mannheim  
**Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Strahlenforschung (DeGfS)** | *Info: <http://degfs.de>*

23.9.–25.9. Ulm  
**16th Confocal Raman Imaging Symposium** | *Info: [www.raman-symposium.com/](http://www.raman-symposium.com/)*

24.9. Düsseldorf  
**Gene Therapy – International BMFZ Meeting 2019** | *Info: [www.BMFZ.de](http://www.BMFZ.de)*

24.9.–27.9. Basel (CH)  
**ILMAC Basel, Fachmesse für Prozess- und Labortechnologie** |  
*Info: [www.ilmac.ch/](http://www.ilmac.ch/)*

25.9.–27.9. Berlin  
**Visions in Cytometry: Microscopy, Multiplexing Analysis, Flow-/Mass-Cytometry – 29th Annual Conference of the German Society for Cytometry (DGfZ)** | *Info: [www.dgfz.org/](http://www.dgfz.org/)*

25.9.–27.09. Innsbruck (AT)  
**16th Meeting of the Austrian Neuroscience Association (ANA) / 25th Meeting of the Austrian Pharmacological Society (APHAR)** | *Info: [www.austrian-neuroscience.at/event-3104280](http://www.austrian-neuroscience.at/event-3104280)*

25.9.–27.9. Tübingen  
**Age-Related Human Diseases – Special Focus Autophagy: Gemeinsame Herbsttagung der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) und der Deutschen Gesellschaft für Zellbiologie (DGZ)** | *Info: <https://herbsttagung.gbm-online.de/>*

**16. JAHRESTAGUNG**  
 der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

**FRÜHBUCHERFRIST**  
 25.07.2019

**25. - 28.09.2019**  
**Labormedizin**  
**#moderndenken**

**Messe**  
**magdeburg**

Moderne Diagnostik als Grundlage der individualisierten Medizin  
 Zellbasierte Diagnostik  
 Microfluidics in der Labormedizin  
 Hämophilie und Hämostaseologie  
 Digitalisierung im Gesundheitssystem  
 Infektionsserologie im Kontext der personalisierten Medizin

**TAGUNGSPRÄSIDENT**  
 Prof. Dr. med. Berend Isermann

**DGKL**  
 Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

[www.dgkl2019.de](http://www.dgkl2019.de)

# Workshops

2019

1.7.–3.7. Innsbruck (AT)  
**Neurobiology for Non-Specialists:  
 Studying the Brain – 3rd HBP  
 Curriculum Workshop Series** | Info:  
<http://bit.ly/HBP-Neurobio2019>

4.7. Frankfurt/M.  
**2nd Internationalization-Workshop:  
 “Modular Plants”** | Info: [https://  
 dechema.de/Moda\\_Plants2019.html](https://dechema.de/Moda_Plants2019.html)

15.7.–19.07. Heidelberg  
**COMBINE 2019 – Meeting of the  
 Computational Modeling in Biology  
 Network (COMBINE)** | Info: [www.  
 co.mbine.org/events/COMBINE\\_2019](http://www.co.mbine.org/events/COMBINE_2019)

4.8.–09.8. Bad Honnef  
**Physics of Bacteria – Workshop  
 der Bad Honnef Physics School** |  
 Info: [www.dpg-physik.de/  
 veranstaltung/2019/](http://www.dpg-physik.de/veranstaltung/2019/)

9.8.–11.08. Berlin  
**International Workshop of the  
 German Biophysical Society: The  
 Workings of Ion Transporters and  
 Channels** | Info: [www.sfb1078.de/  
 dates/190809\\_workshop.html](http://www.sfb1078.de/dates/190809_workshop.html)

28.8.–30.08. Würzburg  
**30th Annual Neurobiology  
 Doctoral Students Workshop  
 (Neuro DoWo 2019)** |  
 Info: <https://neurodowo.nwg-info.de/>

28.8.–31.8. Berlin  
**From Target To Market – The GLA  
 Biotech & Pharma Summer School** |  
 Info: [www.glaesernes-labor-akademie.  
 de/de/biotech-pharma](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma)

4.9.–7.09. Heidelberg  
**EMBO Workshop: Protein Synthesis  
 and Translational Control** | Info:  
[www.embl.de/training/events/2019/](http://www.embl.de/training/events/2019/)

10.9.–13.09. Wien (AT)  
**EMBO Workshop: Organization of  
 Bacterial and Eukaryotic Genomes  
 by SMC Complexes** | Info:  
<http://meetings.embo.org/event>

11.9.–14.9. Berlin  
**The GLA Lab 4.0 Summer School –  
 Get Your Laboratory Ready for the  
 Future** | Info: [www.glaesernes-labor-  
 akademie.de/de/Seminar-Lab4](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/Seminar-Lab4)

15.9.–17.09. Jena  
**International VAAM Workshop  
 2019: Biology of Microorganisms  
 Producing Natural Products** | Info:  
[www.vaam-natural-products.de](http://www.vaam-natural-products.de)

16.9.–19.9. Kiel  
**Degradomics – Protease Web in  
 Health & Disease (Summer School  
 of the IRTG in the CRC 877)** |  
 Info: [www.uni-kiel.de/Biochemie/](http://www.uni-kiel.de/Biochemie/)

16.09.–20.9. Les Diablerets (CH)  
**EMBO Workshop: DNA Topology  
 and Topoisomerases in Genome  
 Dynamics** | Info: [http://meetings.embo.  
 org/event/19-dna-topology](http://meetings.embo.org/event/19-dna-topology)

17.9.–20.09. Berlin  
**EMBO Workshop: Beyond the  
 Standard – Non-Model Vertebrates  
 in Biomedicine** |  
 Info: [http://meetings.embo.org/  
 event/19-nonmodel-vertebrates](http://meetings.embo.org/event/19-nonmodel-vertebrates)

22.9.–25.9. Heidelberg  
**EMBO Workshop: Creating is  
 Understanding – Synthetic Biology** |  
 Info: [www.embl.de/training/  
 events/2019/SYN19-01](http://www.embl.de/training/events/2019/SYN19-01)

23.9.–27.09. Berlin  
**Glycobiotechnology Summer  
 School** | Info: [www.glyconetbb.de/  
 news-events/](http://www.glyconetbb.de/news-events/)

23.9.–27.9. Bonn  
**Bioökonomie und moderne  
 Biotechnologien: Ethische,  
 rechtliche und soziale Aspekte –  
 Klausurwoche Bioökonomie der  
 Universität Bonn** | Info:  
[www.kw-biooekonomie.uni-bonn.de](http://www.kw-biooekonomie.uni-bonn.de)

27.9.–29.9. Regensburg  
**8th Central European Workshop of  
 Myrmecology (CEWM 2019)** | Info:  
[www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/  
 nat\\_Fak\\_III/Cewm2019/](http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/nat_Fak_III/Cewm2019/)

27.9.–30.9. Dresden  
**EMBO Workshop: Lipid Function  
 in Health and Disease** |  
 Info: [http://meetings.embo.org/  
 event/19-lipid-function](http://meetings.embo.org/event/19-lipid-function)

3.10.–6.10. Mainz/Budenheim  
**16th International Workshop  
 on Langerhans Cells** |  
 Info: [www.lc2019.de](http://www.lc2019.de)


**BMFZ**

## BMFZ MEETING IN DÜSSELDORF September 24, 2019 “Gene Therapy”

9.15 h	Welcome Minute of silence for Prof. Ulrich Hadding	Arndt Borkhardt Düsseldorf
<b>Session I</b>		Chair: Arndt Borkhardt
9.30 h	<b>The genomic consequences of human gene therapy</b>	Frederic D. Bushman Philadelphia PA, USA
10.00 h	<b>Supplementary gene therapy for inherited retinal dystrophies</b>	Bernd Wissinger Tübingen
10.30 h	<b>Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome</b>	Guillaume Canaud Paris, France
11.00 h	Coffee Break	Chair: Guido Reifenberger
<b>Session II</b>		
11.30 h	<b>CAR expressing T and NK cells for cancer retargeting: From manual to automated manufacturing</b>	Ulrike Köhl Hannover / Leipzig
12.00 h	<b>Protein replacement during fetal development to correct anhidrotic ectodermal dysplasia</b>	Holm Schneider Erlangen
12.30 h	<b>High resolution imaging of Glioma Stem Cell invasion behaviours into human brain organoids</b>	Jay Gopalakrishnan Düsseldorf
12.45 h	<b>Hadding Award 2019</b>	Klaus Pfeffer Vice President for Strategic Management and Equal Opportunities, Düsseldorf
13.00 h	Lunch	
<b>Session III</b>		Chair: Dagmar Wiczorek
14.00 h	<b>MTZ Award 2019</b>	Nikolaj Klöcker Dean of the Medical Faculty
14.30 h	<b>Hematopoietic stem cell gene transplantation</b>	Christoph Klein Munich
15.00 h	<b>CRISPR-Cas9 based gene- editing – potential and risks for gene therapy</b>	Franziska Auer Dresden
15.30 h	Coffee Break	
<b>Session IV</b>		Chair: James Adjaye
16.00 h	<b>Gene therapy for Thalassemia – data from pivotal clinical studies</b>	Michaela Häger Munich/Cambridge MA, USA
16.30 h	<b>Neurodevelopmental disorders with Epilepsy – how contemporary is modern diagnostics?</b>	Johannes Lemke Leipzig
17.00 h	<b>Hadding Public Lecture Die ethische Debatte zur Gentherapie: Eine moralische und historische Vermessung</b>	Heiner Fangerau Düsseldorf
17.45 h	Closing Remarks	Dagmar Wiczorek Düsseldorf

<b>Location</b>	Haus der Universität, Schadowplatz 14, 40212 Düsseldorf
<b>Time</b>	September 24, 2019; 9.15 h – 18.00 h
<b>Chairs</b>	Arndt Borkhardt, Dagmar Wiczorek
<b>Organisation</b>	Cornelia Höner
<b>Address</b>	Biologisch-Medizinisches Forschungszentrum (BMFZ) Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsstr. 1, Building 22.07.U1, D-40225 Düsseldorf Registration under (no registration fee): <a href="http://www.BMFZ.de">www.BMFZ.de</a> (see BMFZ Meeting 2019)

# Fortbildungen, Kurse

## BIOCHEMIE

1.7.–4.7. München  
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung Proteine** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

10.9.–12.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Enzymatische Analysen und Enzymkinetik** | Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)

## NEUROBIOLOGIE

26.6.–27.6. Freiburg  
**Anatomie und Funktionsweise des menschlichen Gehirns – Sommerkurs der Freiburger Akademie für Universitäre Weiterbildung (FRAUW)** | Info: [www.wb.uni-freiburg.de/wb/angebote/gehirn](http://www.wb.uni-freiburg.de/wb/angebote/gehirn)

27.6.–29.6. Köln  
**NWG-Methodenkurs: Functional Anatomy of the Mouse III: Amygdala, Olfactory System and Caudate Putamen** | Info: [https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse\\_workshops/2019](https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2019)

10.7.–11.7. Freiburg  
**Anatomie und Funktionsweise des menschlichen Gehirns – Sommerkurs der Freiburger Akademie für Universitäre Weiterbildung (FRAUW)** | Info: [www.wb.uni-freiburg.de/wb/angebote/gehirn](http://www.wb.uni-freiburg.de/wb/angebote/gehirn)

23.9.–27.9. Magdeburg  
**NWG-Methodenkurs: Imaging of the Synaptic Organization** | Info: [https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse\\_workshops/2019](https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2019)



Kommt zum Science Slam!

27.06.2019: Hamburg  
 12.07.2019: Ludwigsburg

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

## MIKROSKOPIE

28.6.–30.6. Regensburg  
**DIW-MTA-Weiterbildung: Reaktive Veränderungen sowie lymphatische Neoplasien in Blut und Knochenmark** | Info: <https://diw-mta.de/haematologie-fortbildung-terme>

8.7.–13.7. Heidelberg  
**EMBL Course: Super-Resolution Microscopy** | Info: [www.embl.de/training](http://www.embl.de/training)

8.9.–11.9. Oldenburg  
**DIW-MTA-Weiterbildung: Reaktive Veränderungen, Neoplasien aus dem myeloischen Formenkreis** | Info: <https://diw-mta.de/morphologische-haematologie-terme>

## CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

26.7.–2.8. Garching  
**EMBO Practical Course: Structure, Dynamics and Function of Biological Macromolecules by NMR** | Info: <http://events.embo.org/>

16.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs für die Qualitätskontrolle** | Info: [www.dr-bichlmeier.de/hplc-basisseminar/](http://www.dr-bichlmeier.de/hplc-basisseminar/)

17.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie** | Info: [www.dr-bichlmeier.de/ms-grundlagenseminar/](http://www.dr-bichlmeier.de/ms-grundlagenseminar/)

18.9. München  
**Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massenspektrometrie für Anwender** | Info: [www.dr-bichlmeier.de/ms-anwenderseminar/](http://www.dr-bichlmeier.de/ms-anwenderseminar/)

23.9.–27.9. Köln  
**GDCh-Kurs: Grundlagen der Massenspektrometrie: Messtechnik und Interpretation von Massenspektren** | Info: [www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung](http://www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung)

24.9.–26.9. Mainz  
**GDCh-Kurs: Grundlagen der praktischen NMR-Spektroskopie für technische Mitarbeiter** | Info: [www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung](http://www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung)

## KARRIERE

27.6. Berlin  
**DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_terme](http://www.dhvseminare.de/naechste_terme)

2.7. Berlin  
**DHV-Seminar: Erfolgreiche Besoldungsverhandlungen und Besoldungsoptimierungen in „W“** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_terme](http://www.dhvseminare.de/naechste_terme)

8.7. Bonn  
**DHV-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_terme](http://www.dhvseminare.de/naechste_terme)

10.7. Frankfurt/M.  
**Dechema-Seminar: Verständlich kommunizieren – Themen aus Forschung und Entwicklung zielgruppengerecht aufbereiten** | Info: <https://dechema-dfi.de/Kommunikation.html>

11.7. Bonn  
**DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_terme](http://www.dhvseminare.de/naechste_terme)

11.7.–12.7. Berlin  
**DIW-MTA-Weiterbildung: Praxis wissenschaftlichen Arbeitens, Recherche und Schreibprozess** | Info: <https://diw-mta.de/transfusionsmedizin-fortbildung-terme>

20.8. Mannheim  
**DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_terme](http://www.dhvseminare.de/naechste_terme)

12.9. Bonn  
**DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_terme](http://www.dhvseminare.de/naechste_terme)

12.9.–13.9. Berlin  
**Mediomix Transferable Skills Course: Proposal Writing (Max Planck Institute for Molecular Genetics)** | Info: [www.molgen.mpg.de/events/15532/3811159](http://www.molgen.mpg.de/events/15532/3811159)

16.9. Bonn  
**DHV-Seminar: Stressmanagement** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_terme](http://www.dhvseminare.de/naechste_terme)

## BIOTECHNOLOGIE

15.8.–23.8. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Basic Course Biotechnology (Good Manufacturing Practice)** | Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/gmp\\_english](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/gmp_english)

11.9.2019–11.5.2020 Berlin  
**CQ-Weiterbildung: Anwendungsbezogene Bioinformatik und Biostatistik** | Info: [www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences](http://www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences)

## LABOR-MANAGEMENT

2.7.–4.7. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

2.7.–4.7. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Advanced Leadership for Postdocs** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

8.7.–10.7. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/TR-PM-2019>

15.7.–18.7. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

9.9.–11.9. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Creative Problem Solving for Scientists** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/tr-create-2019>

17.9.–19.9. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

23.9.–26.9. Leimen  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

## MOLEKULARBIOLOGIE

1.7.–4.7. Heidelberg  
**EMBL Course: Shift your DNA and RNA Sequencing Library Preparation into Hyper-Drive** | *Info: [www.embl.de/training/events/2019/ROC19-01](http://www.embl.de/training/events/2019/ROC19-01)*

9.7.–10.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: Molekularbiologie – Troubleshooting** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

15.7.–27.7. München  
**Lab-Academy-Fortbildung: Fachkraft Molekularbiologie** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

29.7.–2.8. Heidelberg  
**EMBL Course: Hands-on Flow Cytometry – Learning by Doing!** | *Info: [www.embl.de/training/events/2019/CYT19-01](http://www.embl.de/training/events/2019/CYT19-01)*

12.8.2019–7.2.2020 Berlin  
**CQ-Weiterbildung: Labormethoden der Molekularbiologie und Zellkultur** | *Info: [www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences](http://www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences)*

25.8.–6.9. Dresden  
**EMBO Practical Course: Mouse Genome Engineering** | *Info: <http://events.embo.org/>*

3.9.–6.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Basiskurs Molekularbiologie** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

11.9.–12.9. München  
**Lab-Academy-Intensivkurs: Molekularbiologie Update** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

13.9.–14.9. Hannover  
**DVTA-Seminar: Grundlagen der Molekularbiologie** | *Info: <https://dvta.de/fortbildungen>*

13.9.–14.9. Wuppertal  
**DVTA-Seminar: In-situ-Hybridisierung** | *Info: <https://dvta.de/fortbildungen>*

20.9. Hamburg  
**DVTA-Seminar: Humangenetik / Zytogenetik – Ein kompakter Einblick** | *Info: <https://dvta.de/fortbildungen>*

23.9.–28.9. Heidelberg  
**EMBL Course: Liquid Biopsies** | *Info: [www.embl.de/training/events/2019](http://www.embl.de/training/events/2019)*

## MOLEKULARBIOLOGIE

24.9. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Epigenetik und die große Frage – Beeinflusst die Umwelt unser Erbgut?** | *Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar\\_epigenetik](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_epigenetik)*

## ZELLEN UND GEWEBE

1.7.–3.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: Qualitätsmanagement in der Zellkultur** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

2.7.–4.7. Heidelberg  
**Eppendorf-Training (in cooperation with EMBL): Microinjection in Zebrafish and Medaka – From Transgenesis to CRISPR** | *Info: [www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center/trainings/](http://www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center/trainings/)*

8.7.–9.7. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: In-situ Hybridisierung** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

9.7.–10.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: Kompaktkurs Validierung in der Molekular- und Zell-Biologie** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

10.7.–11.7. München  
**Lab-Acad.-Grundkurs: Immunfluoreszenz** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

26.8.–30.8. Heidelberg  
**EMBL Course: Attacking Open Chromatin with ATAC Sequencing** | *Info: [www.embl.de/training/events/2019](http://www.embl.de/training/events/2019)*

2.9.–6.9. Heidelberg  
**EMBL Course: Chromatin Signatures During Differentiation – Integrated Omics** | *Info: [www.embl.de/training/](http://www.embl.de/training/)*

4.9.–6.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

8.9.–17.9. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Current Methods in Cell Biology** | *Info: [www.embl.de/training/events/2019](http://www.embl.de/training/events/2019)*

10.9.–13.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

## ZELLEN UND GEWEBE

11.9.–13.9. München  
**Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur** | *Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)*

16.9.–18.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Qualitätsmanagement in der Zellkultur** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

19.9.–20.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Induzierte pluripotente Stammzellen – Maßgeschneiderte Zellmodelle** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

23.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Mykoplasmen-Nachweis, Prävention und Eliminierung** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

## IMMUNOLOGIE

1.7.–2.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: ELISA Basiskurs** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

## MIKROBIOLOGIE

8.7.–9.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: Grundlagen der mikrobiellen Fermentation** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

10.7.–11.7. Heidelberg  
**Promocell Academy: Mikrobiologie, Reinraumkontamination, Monitoring, geeignete Dekontaminationsmaßnahmen** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

16.9.–18.9. Heidelberg  
**Promocell Academy: Basiskurs Mikrobiologie und Einführung in die Qualitätskontrolle** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

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](mailto:verlag@laborjournal.de)

## PCR

27.6.–28.6. Heidelberg  
**Promocell Academy: PCR-Optimierung** | *Info: [www.promocell-academy.com](http://www.promocell-academy.com)*

19.8.–20.8. Berlin  
**Akademie Gläsernes Labor: Realtime & Digital PCR** | *Info: [www.glaesernes-labor-akademie.de](http://www.glaesernes-labor-akademie.de)*

## RANDGEBIETE

9.9.–13.9. Düsseldorf  
**GDCh-Kurs: Einführung in die Medizinische Chemie** | *Info: [www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung](http://www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung)*

## SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

28.6. Erlangen  
**Fortbildung für Lehrkräfte: Grünlandvegetation – Morphologie, Systematik und Ökologie von Wiesenpflanzen** | *Info: [https://fibs.alp.dillingen.de/suche/details.php?v\\_id=182651](https://fibs.alp.dillingen.de/suche/details.php?v_id=182651)*

4.7. Hannover  
**Forschungs- und Laborprozesse nachhaltig ausrichten – Ihr Weg zum Green Lab** | *Info: <https://tinyurl.com/y8ngnr5r>*

11.9. Gießen  
**Mettler-Todedo-Seminar: Life-Science-Anwendungen – Pipettieren und Grundlagen der UV-VIS-Spektroskopie** | *Info: [www.mt.com/de/de/home/events/seminars](http://www.mt.com/de/de/home/events/seminars)*

15.9.–22.9. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Synthetic Biology in Action – Bridging Natural/Non-Natural** | *Info: [www.embl.de/training/events/2019/SYN19-02](http://www.embl.de/training/events/2019/SYN19-02)*

# Vorträge, Seminare, Kolloquien

## AACHEN

### Mittwoch, 26. Juni

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Physiologie, Pauwelsstr. 30, Bibliothek, 6. OG, neben D4, Raum 28 | T. Price, Dallas | **Using RNA sequencing to gain insight into neuropathic pain mechanisms from mice to humans**

## BASEL

### Mittwoch, 26. Juni

12:30 Uhr | Seminar | Unispital, Petersgraben 4, Klinikum 2, 2. OG, DIM-Konferenzraum | L. Leiter, Basel | **SGLT2 inhibition and benefits beyond glycemia: Latest evidence**

### Montag, 1. Juli

10:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, BZ 104 | G. Rancati, Singapur | **Experimental evolution of eukaryotic cells**

### Montag, 22. Juli

16:30 Uhr | Seminar | ZLF, Hebelstr. 20, 2. OG, SR | N. Segata, Trient | **Strain-level population genomics of unexplored members of the human microbiome**

## BERLIN

### Donnerstag, 27. Juni

18:00 Uhr | Vortrag | Campus Charité Mitte, Nervenklinik, Bonhoefferweg 3, Carl-Westphal-HS | U. Linz, Berlin | **Robert Rössle – Täter oder Opfer**

### Dienstag, 9. Juli

19:00 Uhr | Vortrag | Medizinhistorisches Museum, Virchowweg 17, Hörsaalruine | J. Hahn, Berlin | **Assistent bei Sauerbruch – Karriere in der SS. Der Sportmediziner Karl Gebhardt und seine Menschenversuche im KZ Ravensbrück**

## BERN

### Mittwoch, 26. Juni

17:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Virologie und Immunologie (IVI), Mittelhäusern, Semestratstr. 293 | S. Reddy, Zürich | **Encoding and decoding specificity in antibody repertoires by deep learning**

## BONN

### Montag, 1. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeut. Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 2 | G. Bendas, Bonn | **Insight into chemoresistance of tumor cells to decipher novel molecular targets for sensitization**

### Mittwoch, 3. Juli

17:15 Uhr | Vortrag | Pharmazeut. Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 1 | S. Künne | **Einführung zu oralen Zytostatika: Handhabung, Besonderheiten zur Einnahme, Compliancesicherung, Wirkweise von Proteinkinaseinhibitoren**

## BRAUNSCHWEIG

### Donnerstag, 4. Juli

15:00 Uhr | Kolloquium | TU, Langer Kamp 19c, HS LK 19c.2 | A. Soerensen, Stockholm | **Mercury cycling in coastal ecosystems: impact of eutrophication, anoxia and climate change**

### Donnerstag, 11. Juli

15:00 Uhr | Kolloquium | TU, Langer Kamp 19c, HS LK 19c.2 | T. Bauersachs, Kiel | **Heterocyst glycolipids: A novel tool to reconstruct continental paleoclimate change using lacustrine archives**

## DRESDEN

### Dienstag, 2. Juli

17:00 Uhr | Kolloquium | Biologie, Zellescher Weg 19, Andreas-Schubert-Bau, HS 28 | A. Dalpke, Dresden | **Infection and innate immunity – a journey from basic RNA recognition to airway microbiome studies**

### Dienstag, 9. Juli

17:00 Uhr | Kolloquium | Biologie, Zellescher Weg 19, A.-Schubert-Bau, HS 28 | T. Gulder, Dresden | **Biosynthesis of complex natural products *in- and ex vivo***

## ERLANGEN

### Dienstag, 2. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | T. Strowig, Braunschweig | **Investigating the interplay of microbiota and host: From bugs to phenotypes**

### Dienstag, 9. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | S. Zeißig, Dresden | **Calcineurin and NFAT in the regulation of intestinal tumor development**

### Dienstag, 23. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | U. Ködel, München | **Mechanisms of pathogen recognition and immune activation in pneumococcal meningitis**

## FRANKFURT

### Dienstag, 2. Juli

12:15 Uhr | Kolloquium | Campus Riedberg, Biologicum, Max-von-Laue-Str. 13, HS 2 -1.203 | P. Coulon, Freiburg | **State regulation in the thalamocortical system: From molecules to networks**

### 17:15 Uhr | Kolloquium | Institut für

Molekulare Biowissenschaften, Biozentrum, Campus Riedberg, Raum NU 260/3.13 | J. Hennig, Heidelberg | **Integrative structural biology of protein-RNA complexes**

### Donnerstag, 11. Juli

18:15 Uhr | Kolloquium | Campus Niederad, Neuroscience Center, Heinrich-Hoffmann-Str. 7, SR | F. Betz / C. Fischer | **Circumventricular organs – Windows of the brain / Temporal stability of visual object representations**

## FREIBURG

### Freitag, 28. Juni

16:00 Uhr | Vortrag | Uni, KG I, HS 1010 | J. Timmer | **When Physics meets Biology**

### Mittwoch, 3. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Neurozentrum, Breisacher Str. 64, EG, Konferenzraum 2 | M. Platten, Heidelberg | **Möglichkeiten und Herausforderungen der Immuntherapie von Gliomen**

### Freitag, 5. Juli

14:15 Uhr | SFB 850 | ZBMZ, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, Raum 01006 | E. Donnadieu, Paris | **Imaging of success and failure of T cells in tumors**

### Donnerstag, 11. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Fakultät f. Chemie & Pharmazie, Hebelstr. 27, HS Chemie | J. Sauer, Karlsruhe | **Synthetische Kraftstoffe von Morgen – Rohstoffe, Verfahren, Eigenschaften**

### 12:00 Uhr | Seminar | Uni, KG I, HS 1009

| M. Ragni, Freiburg | **Intelligences. A multidisciplinary exploration of human and artificial intelligence**

### Freitag, 12. Juli

14:15 Uhr | Kolloquium | Physikalische Chemie, Albertstr. 23a, HS | S. Kast, Dortmund | **From macroscopic to local molecular thermodynamics**

### 13:15 Uhr | Seminar | IRTG,

Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, Raum 01006 | L. Hölzen | **Degradome-wide genetic interference screening in murine breast cancer cells**

### Mittwoch, 17. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Neurozentrum, Breisacher Str. 64, EG, Konferenzraum 2 | G. Tabatabai, Tübingen | **Personalisierte postoperative Therapiestrategien in der Neuroonkologie**

## GÖTTINGEN

### Mittwoch, 26. Juni

17:15 Uhr | Seminar | Schwann-Schleiden-Forschungszentrum, Julia-Lermontowa-Weg 3, Raum 1.101 | M. Wirtz, Heidelberg | **Target of Rapamycin – a sensor kinase controlling cell proliferation, translation and nutrient recycling**

### Dienstag, 2. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | T. H. Brinkhoff, Oldenburg | **Secondary metabolites from *Roseobacters* – from ecology to chemistry (and back again)**

### Mittwoch, 3. Juli

17:15 Uhr | Kolloquium | Hygiene-Institut, Kreuzberggring 57, Forum | S. Hartmann, Berlin | **Antiinflammatorischer potential of nematode infections and their molecules**

**Donnerstag, 4. Juli**

13:15 Uhr | Seminar | Schwann-Schleiden-Forschungszentrum, Julia-Lermontowa-Weg 3, 1.101 | **K. R. Andersen, Aarhus** | **A structural view on LysM receptor kinases**

**Dienstag, 16. Juli**

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **D. Nordzike, Göttingen** | **Self- and non-self communication in fungi – signals, second messengers, and host interactions**

**GREIFSWALD****Donnerstag, 27. Juni**

17:00 Uhr | Kolloquium | Uni, Felix-Hausdorff-Str. 6 | **T. Korn, Rostock** | **Optical spectroscopy of two-dimensional crystals and van der Waals heterostructures**

**HALLE****Donnerstag, 27. Juni**

19:00 Uhr | Vortrag | Literaturhaus, Bernburger Str. 8 | **I. Hijjya-Kirschneireit, Berlin** | **Wissenschaft am Kamin**

**Dienstag, 2. Juli**

17:00 Uhr | Vortrag | Leopoldina-Zentrum f. Wissenschaftsforschung, Emil-Abderhalden-Str. 36, Lesesaal | **G. Schaaf, Bonn** | **Inositol pyrophosphates: signaling at the interface between plant nutrition and defense**

18:00 Uhr | Kolloquium | Halle Plant Science Hörsaal E.02, Theodor-Lieser-Str. 9 (Campus Heide-Süd) | **S. Höhler, Bonn** | **Ökosphären. Leben und Umwelt ex natura**

**HAMBURG****Mittwoch, 26. Juni**

17:00 Uhr | Seminar | Chemie, Martin-Luther-King-Platz 6, HS D | **R. Maul, Berlin** | **Mykotoxine – Von “emerging toxins” und der Herausforderung, sie zu erfassen**

**Donnerstag, 4. Juli**

17:00 Uhr | Kolloquium | Charles-Tanford-Proteinzentrum SR E.04.0, Kurt-Mothes-Str. 3a (Weinberg Campus) | **M. Köhn** | **Deciphering RBP-ncRNA networks in human diseases**

**Montag, 1. Juli**

16:15 Uhr | Kolloquium | MIN Fakultät, Chemie, Martin-Luther-King-Platz 6, HS D | **P. Wills, Auckland** | **The deep phylogeny of the coding enzymes; Class I and II aminoacyl-tRNA synthetase (aaRS) proteins**



Mitochondrien erfüllen zentrale Aufgaben in der Bioenergetik, im zellulären Stoffwechsel sowie in der Signalverarbeitung. Kein Wunder also, dass sie für Zellen lebensnotwendig sind. Um tadellos funktionieren zu können, müssen Mitochondrien etwa 1.000 verschiedene Proteine über spezifische Transport-Maschinerien vom Cytosol importieren. Wie die Proteine zu ihrem Bestimmungsort innerhalb der Zellkraftwerke gelangen, und wie Proteintransport und Membran-Architektur miteinander verknüpft sind, erklärt der führende Experte für den Protein-Import in Mitochondrien, Nikolaus Pfanner, am 2. Juli in Heidelberg.

**Montag, 8. Juli**

15:15 Uhr | Kolloquium | MIN Fakultät, Chemie, Martin-Luther-King-Platz 6, HS D | **A. Kasantsev** | **Molecular modeling-based mechanistic insights into ambiguous decoding at translation and RNA unwinding by Argonaute**

**HANNOVER****Dienstag, 2. Juli**

16:15 Uhr | Kolloquium | MHH, Inst. f. Versuchstierkunde, Carl-Neuberg-Str. 1, HS Q (J6) | **A. Schambach, Hannover** | **Novel approaches for gene therapy and gene editing**

**Mittwoch, 3. Juli**

17:00 Uhr | Kolloquium | MHH, HS N, Carl-Neuberg-Str.1, | **S. Huber, Hamburg** | **Control of Th17 cells in the intestine**

17:00 Uhr | Vortrag | TiHo, RIZ, Bünteweg 17, 2. OG, SR | **M. Marschall, Erlangen** | **Regulatory phosphorylation of herpesviral proteins and its potential use in antiviral strategies**

**Dienstag, 9. Juli**

16:00 Uhr | Kolloquium | IGPS, Herrenhäuser Str. 2, IPP, SR | **T. Pielhop, Hannover** | **Studies on biotic factors in root systems of apple plants associated with replant disease**

**Mittwoch, 10. Juli**

17:00 Uhr | Kolloquium | MHH, HS N, Carl-Neuberg-Str.1, | **D. Price, Cardiff** | **Innate-like recognition in the adaptive immune system and vice versa**

**Mittwoch, 17. Juli**

16:15 Uhr | Seminar | TiHo, Inst. f. Pharmakologie, Toxikologie & Pharmazie, Bünteweg 17, EG, SR | **W. Baumgärtner, Hannover** | **Zelltransplantation: ein zielführender Ansatz zur Therapie von Rückenmarksschäden?**

17:00 Uhr | Kolloquium | Med. Hochschule, HS N, Carl-Neuberg-Str.1, | **M. Döbelstein, Göttingen** | **Cancer cells in stressful conditions: DNA replication, p53, and cellular machineries**

17:00 Uhr | Vortrag | TiHo, RIZ, Bünteweg 17, 2. OG, SR | **M. Krahn, Münster** | **New roles of the polarity protein Pals1 in colorectal cancer**

**HEIDELBERG****Dienstag, 2. Juli**

12:15 Uhr | Seminar | BZH, Im Neuenheimer Feld 328, EG | **N. Pfanner, Freiburg** | **Mitochondrial machineries for import and assembly of proteins**

**Mittwoch, 3. Juli**

16:15 Uhr | Seminar | Innere Med. V, Im Neuenheimer Feld 410, HS | **H. Goldschmidt, Heidelberg** | **Multiples Myelom**

**Donnerstag, 4. Juli**

10:00 Uhr | Seminar | EMBL, Meyerhofstr. 1, Small Operon | **H. Schmidt, Straßburg** | **Dynein & Rea1 – The structure and mechanism of two unusual AAA+ machines**

16:00 Uhr | Kolloquium | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **L. Kapitein, Utrecht** | **Using light to dissect and direct intracellular transport in neurons**

**Montag, 8. Juli**

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pathologie, Im Neuenheimer Feld 224, SR 1.004 | **H. Lotter, Hamburg** | **Immunomechanisms underlying formation and regeneration of hepatic amoebiasis**

**Mittwoch, 10. Juli**

13:00 Uhr | Seminar | IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS2 | **T. Bender / Sabrina Boll** | **Identification of immunogenic targets in glioblastoma / Oxytocin effects on acute and chronic pain processing**

**Donnerstag, 11. Juli**

16:00 Uhr | Kolloquium | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **P. Verstreken, Leuven** | **The cellular basis of Parkinson's disease**

**Montag, 15. Juli**

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pathologie, Im Neuenheimer Feld 224, SR 1.004 | **B. von Eyss, Jena** | **Control mechanisms of the Hippo pathway in cancer and aging**

**Mittwoch, 17. Juli**

16:30 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Humangenetik, Im Neuenheimer Feld 366, 4. OG, Konferenzraum Raum 413 | **M. Spielmann, Berlin** | **New high-throughput approaches for the functional analysis of non-coding variants from whole genome sequencing studies**

**Donnerstag, 18. Juli**

14:00 Uhr | Seminar | EMBL, Meyerhofstr. 1, Large Operon | **J. Ioannidis, Stanford** | **Unpacking irreproducibility in science**

## INNSBRUCK

**Donnerstag, 27. Juni**

11:00 Uhr | Vortrag | Mikrobiologie, Technikerstr. 25d, SR | **R. Markt**, Innsbruck | **Biological pre-treatment of *Trichoderma viride***

18:30 Uhr | Seminar | MZA, Anichstr. 35, EG, HS 1-G0-144 | **D. Wolf** | **Geschlechterspezifische Aspekte moderner Krebsmedizin**

**Freitag, 28. Juni**

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, HS M.01.490 | **A. Curhina** | **Characterisation of human RBM26 and RBM27**

**Montag, 1. Juli**

17:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, HS M.01.470 | **S. Leon** | **Molecular mechanisms coordinating nutrient transporter endocytosis with cellular physiology**

## JENA

**Donnerstag, 27. Juni**

16:00 Uhr | Kolloquium | Fritz-Lipmann-Institut, Beutenbergstr. 11, Nucleus | **Paresh Vyas**, Oxford | **Acute Myeloid Leukaemia and Haematopoiesis: Insights into differentiation arrest and differentiation therapy**

**Donnerstag, 4. Juli**

18:00 Uhr | Kolloquium | Leibniz-HKI, Erbertstr., GHS | **T. Bollenbach**, Köln | **Ecological interactions in polymicrobial infections**

## KASSEL

**Donnerstag, 27. Juni**

17:15 Uhr | Vortrag | Inst. f. Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, HS 1409 | **M. Schütz** | **The bacterial outer membrane: crucial determinant for virulence, host-pathogen interaction and antibiotic resistance**

**Donnerstag, 11. Juli**

17:15 Uhr | Vortrag | Inst. f. Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, HS 1409 | **L. Eichinger**, Köln | **Autophagy and the crosstalk between autophagy and the ubiquitin-proteasome system**

## KIEL

**Mittwoch, 26. Juni**

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie & Pharmakologie f. Naturwissenschaftler, HS Rechtsmedizin | **J. P. Schuchardt**, Hannover | **Fat-free oder free fat? Neubewertung der Rolle von Nahrungsfetten für das kardiovaskuläre Risiko**

**Dienstag, 16. Juli**

17:15 Uhr | Kolloquium | Biochemisches Institut, Neubau, Otto-Hahn-Platz 9, SR | **J. Scheller**, Düsseldorf | **Synthetic Cytokine Signaling**

## KÖLN

**Mittwoch, 26. Juni**

15:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biochemie, Zülpicher Str. 47, Raum 170 | **U. Gruneberg**, Oxford | **Regulation of chromosome segregation in human cells by the spindle assembly checkpoint**

**Montag, 1. Juli**

16:00 Uhr | Seminar | CMMC, Robert-Koch-Str. 21, Geb. 66, SR | **J. Nafisi**, Köln | **Polarity signaling in the regulation of spindle orientation**

**Mittwoch, 3. Juli**

11:30 Uhr | Seminar | MPIPZ, Carl-von-Linné-Weg 10, HS | **M. Williams** | **Communicating science**

**Mittwoch, 10. Juli**

15:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biochemie, Zülpicher Str. 47, Raum 170 | **A. Geyer**, Marburg | **Cys-rich peptide motifs – from synthetic mimetics to genetically encodable topologies**

**14:00 Uhr | Seminar | CMMC,**

Robert-Koch-Str. 21, Geb. 66, Mediathek | **H. Castrop**, Regensburg | **New aspects of renal regeneration unraveled by intravital multiphoton microscopy**

## LANGEN

**Mittwoch, 26. Juni**

16:30 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-Inst., Paul-Ehrlich-Str. 51-59, HS | **O. P. Gracia**, Madrid | **Mode of action of novel vaccines targeting dendritic cells for allergic diseases**



Einschränkungen des Sehens durch Erkrankungen wie der diabetischen Retinopathie oder der altersbedingten Makuladegeneration führen beim „Augentier“ Mensch zu einem hohen Verlust an Lebensqualität. Wichtig für das Sehen sind Müllerzellen – besondere Gliazellen der Netzhaut. Sie fungieren als lebende Lichtleiter, Nährstofflieferanten für Nervenzellen, Müllabfuhr und Ansprechpartner bei der Verarbeitung visueller Reize. In der kranken Netzhaut stellen sie einen Teil ihrer „Serviceleistungen“ ein, wodurch sich der Krankheitsverlauf beschleunigt. Wie man die Funktion der Müllerzellen in der gesunden und kranken Netzhaut untersucht, um neue Therapieansätze zu entwickeln, erklärt Antje Grosche am 2. Juli in München.

**Dienstag, 2. Juli**

14:15 Uhr | Vortrag | Paul-Ehrlich-Inst., Paul-Ehrlich-Str. 51-59, HS | **B. Berkhout**, Amsterdam | **Towards a cure for HIV: CRISPR-Cas antivirals and cellular markers of the viral reservoir**

## LÜBECK

**Mittwoch, 3. Juli**

16:30 Uhr | Vortrag | Klinik f. Dermatologie, Allergologie & Venerologie, Bibl Haus 10 | **Witte**, Lübeck | **Die Rolle von Mitochondrien beim Pemphigus vulgaris**

**Mittwoch, 10. Juli**

16:00 Uhr | Vortrag | Klinik f. Dermatologie, Allergologie & Venerologie, Bibl Haus 10 | **Thieme**, Lübeck | **Die Rolle von Sphingolipiden in der Pathogenese der experimentellen EBA**

## MAGDEBURG

**Donnerstag, 27. Juni**

17:00 Uhr | SFB 854 | Campus Med. Fakultät, Haus 10, Kinderklinik, HS | **S. Kahlfuß**, New York | **Calcium signaling in physiological and pathological Th17 immune responses**

**Donnerstag, 11. Juli**

17:00 Uhr | SFB 854 | Campus Med. Fakultät, Haus 10, Kinderklinik, HS | **P. Bacher** | **Antigen-specific regulation of pulmonary tolerance and allergic inflammation in humans**

## MARBURG

**Montag, 1. Juli**

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Pharmazeutische Chemie, Marbacher Weg 6, KHS | **U. Lang**, Marburg | **Aus der Anatomie in die Therapie: Calcaria chlorata und Liquor Aluminiumi acetic**

**Montag, 15. Juli**

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Pharmazeutische Chemie, Marbacher Weg 6, KHS | **H. Rein**, Bonn | **Aus der Schmelze in die Form**

## MÜNCHEN

**Mittwoch, 26. Juni**

14:00 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N01.017 | **S. Musser**, College Station, USA | **Investigating nuclear pores and liquid droplets via super-resolution microscopy**

17:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum G00.031 | **T. Nägele**, München | **Subcellular reprogramming of plant metabolism**

**Freitag, 28. Juni**

12:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, HS B00.019 | **J. Brüning**, Köln | **CNS-dependent control of metabolism**

**Montag, 1. Juli**

18:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum B00.019 | **K. Cullen**, Baltimore | **Neural representations of natural self-motion: Implications for perception and action**

**Dienstag, 2. Juli**

19:00 Uhr | Vortrag | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | **A. Grosche**, München | **Das Sehen ist der Müller Lust – oder warum wir Gliazellen brauchen um sehen zu können**

**Mittwoch, 3. Juli**

17:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum G00.031 | **A. Baiker** | **From reverse genetics of viruses to genetic engineering surveillance – a career at the Bavarian Health and Food Safety Authority (LGL)**

**Donnerstag, 4. Juli**

11:00 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N02.017 | **S. Hamperl**, München | **Defining the chromatin structure of DNA replication origins**

17:15 Uhr | SFB 924 | TU, WZW, Freising, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | **A. Schaller**, Hohenheim | **Peptide signalling during plant reproductive development**

**Montag, 8. Juli**

16:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2, HS B01.027 | **N. Beebe**, Brisbane | **Evolution, distribution and movement of malaria mosquitoes of the Southwest Pacific**

**Dienstag, 9. Juli**

17:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, KHS B01.019 | **K. Beis**, London | **Structural basis for antibacterial peptide transport across bacterial membranes**

**Mittwoch, 10. Juli**

17:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum G00.031 | **S. Michalakis**, München | **Developing gene therapies for blinding eye disorders**

**Donnerstag, 11. Juli**

11:00 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N02.017 | **A. Brehm**, Marburg | **Chromatin regulators in lineage specification and differentiation**

17:15 Uhr | SFB 924 | TU, WZW, Freising, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | **B. Engel**, Martinsried | **Exploring molecular landscapes inside cells with *in situ* cryo-electron tomography**

**Freitag, 12. Juli**

15:00 Uhr | Seminar | Helmholtz Zentrum, Großhaderner, Marchioninstr. 25, Geb. 90, Raum 101 | **C. Khandanpour**, Münster | **New therapeutic approaches for AML**

**Mittwoch, 17. Juli**

17:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum G00.031 | **R. Merrill**, München | **The genetics of behavioural isolation in tropical butterflies**

**Donnerstag, 18. Juli**

12:15 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N01.017 | **R. Geiger**, Bellinzona | **Metabolic interventions to enhance the anti-tumor T cell response**



Die Details neuronaler Vernetzungen bewegen sich in Größenordnungen von etwa hundert Nanometern. Mit der *Super-Resolution*-Mikroskopie können diese kleinen Strukturen abgebildet werden. Diese Technik ist aber nicht für die Darstellung neuronaler Netzwerke geeignet, weil sie auf Präparate mit maximal zwanzig Mikrometer Dicke beschränkt ist. Vernetzte Neuronen sind jedoch einige Millimeter oder sogar Zentimeter voneinander getrennt. Die optische Auflösung lässt sich aber sehr einfach um das Vierfache verbessern, wenn man das Gewebe aufbläht. Verknüpft man die Gewebe-Expansion mit der Lichtscheibenmikroskopie, so erhält man detaillierte Aufnahmen des neuronalen Netzwerks. Wie das im Detail funktioniert, erklärt Ulrich Kubitschek am 27. Juni in Münster.

**Donnerstag, 18. Juli**

16:00 Uhr | Vortrag | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N02.017 | **M. von Bergwelt**, München | **B Zellen im Kontext von Tumorerkrankungen**

**Freitag, 19. Juli**

9:15 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N02.017 | **E. Hobeika**, Ulm | **Role of the B cell antigen receptor (BCR) in healthy and leukemic B lymphocytes**

16:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2, HS B01.027 | **Ž. Avsec** & **J. Zeitlinger**, München / Kansas City | **From biology to computation and back: deep learning of cis-regulatory code**

**Dienstag, 23. Juli**

11:00 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N02.017 | **Ma. Luijsterburg**, Leiden | **Travelling rocky roads: When transcription meets DNA damage**

**MÜNSTER****Mittwoch, 26. Juni**

16:15 Uhr | Kolloquium | Klinik f. Psychiatrie & Psychotherapie, Albert-Schweitzer-Campus 1, 2. OG, HS | **B. Baune** | **Neuroinflammation and cognition across psychiatric disorders**

18:15 Uhr | Seminar | Zentralklinikum, Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A 1, Ebene 05 West, Konferenzraum Raum 05.603 | **F. Mormann**, Bonn | **Cognitive adventures of single neurons in the human temporal lobe**

**Freitag, 28. Juni**

13:15 Uhr | SFB 858 | Chemisches Inst., Wilhelm-Klemm-Str. 10, HS 3 - IG1 | **R. Faller**, Davis | **Multiscale modeling of soft matter and its integration to experiment**

**Montag, 1. Juli**

17:15 Uhr | Vortrag | Chemisches Inst., Wilhelm-Klemm-Str. 6, HS C2 | **A. Hirsch**, Braunschweig | **Structure-based anti-infective discovery**

**Donnerstag, 4. Juli**

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | **J. Iking** | ***In vivo* imaging of human monocytes in murine myocardial infarction**

**Donnerstag, 11. Juli**

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | **A. Matos** | **Human lung explants: a model for influenza infection and antivirals investigation**

**POTSDAM****Mittwoch, 26. Juni**

13:00 Uhr | Kolloquium | DIfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzraum | **R. Knorr**, Potsdam | **Intracellular wetting regulates autophagy of phase separated condensates and the cytosol**

**Donnerstag, 27. Juni**

13:00 Uhr | Kolloquium | DIfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzraum | **B. Becker** | **Progress in neuroenhancement of emotion regulation – targeting the intersection of emotion and cognition**

**Mittwoch, 10. Juli**

13:00 Uhr | Kolloquium | DIfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzraum | **M. Düfer**, Münster | **Modulation of beta-cell activity by targeting cytosolic functions of nuclear receptors**

**REGENSBURG****Donnerstag, 11. Juli**

14:00 Uhr | SFB 960 | Biologie, H 53 | **J. Hennig**, Heidelberg | **Structure-specific RNA binding of Unr during *Drosophila* dosage compensation**

## SAARBRÜCKEN

## Donnerstag, 11. Juli

18:00 Uhr | Vortrag | DPhG, Campus der Universität des Saarlandes, HIPS | R. Bauer, Graz | **Die Rolle des Darmmikrobioms bei der Wirkung pflanzlicher Arzneimittel**

## TÜBINGEN

## Donnerstag, 27. Juni

12:30 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologie, Auf der Morgenstelle 28, E-Bau, HS 3N12 | J.-W. Veening, Lausanne | **Identification of CcrZ as a cell cycle regulator in *Streptococcus pneumoniae* and related bacteria**

## Mittwoch, 3. Juli

17:00 Uhr | Kolloquium | CRONA-Neurologische Klinik, Raum 420-4-221 | G. Reifenberger, Düsseldorf | **Neues zur molekularen Pathogenese von Gliomen**

## Montag, 8. Juli

18:00 Uhr | Kolloquium | Hertie Inst. f. Klinische Hirnforschung, Otfried-Müller-Str. 27, Raum 2.310 | Y. Hayashi, Kyoto | **Molecular mechanism of hippocampal synaptic plasticity**

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | F. A. Dehmelt | **You're a killer! – Speaking about laboratory animals in public and in private**

## Montag, 15. Juli

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | G. Mayer, Bonn | **The virtue of aptamers in research and development**

## Mittwoch, 17. Juli

17:15 Uhr | Vortrag | Geowissenschaften, Hölderlinstr. 12, HS S320 | B. Schmid, Zürich | **Plant biodiversity research: from ecology to evolution**

## Donnerstag, 18. Juli

12:30 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologie, Auf der Morgenstelle 28, E-Bau, HS 3N12 | G. Zeller, Heidelberg | **From fecal metagenomics to diagnostic microbial signatures for colorectal cancer**

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni-Kinderklinik, Hoppe-Seyler-Str. 1, Ebene C3, GHS | V. Mante, Zürich | **Practice, sleep, forget? A bird's-eye view of sensory-motor learning**

## Montag, 22. Juli

18:00 Uhr | Kolloquium | Hertie Inst. f. Klinische Hirnforschung, Otfried-Müller-Str. 27, Raum 2.310 | E. Rückert, Lübeck | **Neural motion planning, adaptation and prediction models for robots and humans**

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | T. Jensen, Aarhus | **Balancing nuclear RNA levels**

## WIEN

## Donnerstag, 27. Juni

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | G. Brar, Berkeley | **Regulated transcript toggling and protein degradation set meiotic protein levels**

14:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | T. Kuner, Heidelberg | **Excitatory neuroglial synapses drive brain tumor proliferation**

15:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR | R. Karchin, Baltimore | **CHASmplus reveals the scope of somatic missense mutations driving human cancers**

## Donnerstag, 4. Juli

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | B. Gottgens, Cambridge | **Mapping development at single cell resolution**

## Donnerstag, 9. Juli

11:00 Uhr | Seminar | IMP, Campus Biocenter 1, HS | J. Corn, Zürich | **Watching CRISPR genome editing at work in human cells**

## WÜRZBURG

## Donnerstag, 26. Juni

12:30 Uhr | Vortrag | ZIM, Oberdürrbacher Str. 6, Haus A3, Ebene 0, SR 8 | T. Bohrer, Kulmbach | **Die Praxis der Ärztin und des Arztes ist konkrete Philosophie**

## Montag, 1. Juli

16:15 Uhr | Kolloquium | Institut für Virologie, Versbacher Str. 7 | M. Brinkmann, Braunschweig | **Meticulous and multifaceted: How Herpesviruses fine tune the innate immune response**

## Donnerstag, 2. Juli

17:00 Uhr | Kolloquium | IMIB, Josef-Schneider Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004 | R. Hayward, Cambridge | **Lessons in nuclear remodelling from *Chlamydia trachomatis***

## Montag, 8. Juli

16:15 Uhr | Kolloquium | Institut für Virologie, Versbacher Str. 7 | P. Murray, Martinsried | **Myeloid metabolism and immune control**

## Montag, 15. Juli

16:15 Uhr | Kolloquium | Institut für Virologie, Versbacher Str. 7 | S. Boulant, Heidelberg | **Importance of type III interferon and cellular polarity on host/enteric pathogen interaction at intestinal epithelium**

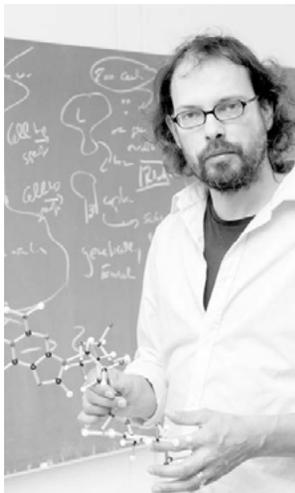
## Donnerstag, 16. Juli

17:00 Uhr | Kolloquium | IMIB, Josef-Schneider Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004 | S. Hammerschmidt, Greifswald | **The infection dynamics of the pathobiont *Streptococcus pneumoniae***

## ZÜRICH

## Mittwoch, 26. Juni

12:05 Uhr | Seminar | Balgrist Uni Spital, Forchstr. 340, Auditorium | R. Lütolf | **Pain phenotyping following SCI**



Aptamere sind kleine, mithilfe systematischer Evolution gewonnene Oligonukleotide, die mit hoher Affinität und Spezifität an unterschiedlichste Zielmoleküle binden. Sie sind daher vielversprechende Werkzeuge für die Analyse biologischer Prozesse oder in der Wirkstoffforschung. Zu den jüngsten Aptamer-Entwicklungen zählen optoribogenetische Aptamere, die Photorezeptoren lichtabhängig binden, wodurch sich zelluläre Mechanismen durch Licht steuern lassen sowie Aptamere, die sich an Oberflächenproteine von Tumorzellen heften. Wie man diese Aptamere in Optoribogenetik und Tumorforschung einsetzt, erläutert Günter Mayer am 15. Juli in Tübingen.

## Donnerstag, 27. Juni

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni-Kinderklinik, Hoppe-Seyler-Str. 1, Ebene C3, GHS | M. Jazayeri, Cambridge | **Hierarchical reasoning by neural circuits in the frontal cortex**

## Montag, 1. Juli

17:00 Uhr | Kolloquium | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | Y. Skokova, Tübingen | **Drivers of tumorigenesis in pre-leukemia bone marrow failure syndromes**

18:00 Uhr | Kolloquium | Hertie Inst. f. Klinische Hirnforschung, Otfried-Müller-Str. 27, Raum 2.310 | B. Krekelberg, Newark | **A neural substrate for visual stability in primary visual cortex**

## Mittwoch, 10. Juli

17:00 Uhr | Kolloquium | CRONA-Neurologische Klinik, Raum 420-4-221 | A. Hajitou, London | **Chemovirotherapy of experimental gliomas**

## Donnerstag, 11. Juli

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni-Kinderklinik, Hoppe-Seyler-Str. 1, Ebene C3, GHS | K. Kording, Philadelphia | **Causal neuroscience**

## Montag, 15. Juli

18:00 Uhr | Kolloquium | Hertie Inst. f. Klinische Hirnforschung, Otfried-Müller-Str. 27, Raum 2.310 | H. Straka, München | **Developmental formation of neuronal circuits for gaze stabilization**

# Träum' nicht länger

von einem Basen-Triplet mit den beiden von nebenan ...

... lern' Aminosäuren und mach' sie klar!



Die neuen T-Shirts  
von LABORJOURNAL:  
Sozusagen Lifestyle  
Wechseltattoos  
mit IQ-Boost!



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

# Stellenanzeigen

## Dunn Labortechnik GmbH



Wir suchen zum baldmöglichen Termin eine/n

### Produktmanager/in

Schwerpunkt Zellkultur, Chemie und/oder Life Sciences mit Interesse an Verkauf und Kundenbetreuung (Innendienst).

Sie sind mitverantwortlich für die Betreuung unserer Kunden aus der akademischen und industriellen Forschung und geben Hilfestellung bei Fragen zur Anwendung unserer Produkte (Geräte, Verbrauchsmaterialien, Immunoreagenzien).

Erfahrung im Labor mit mikro-, zell- oder molekularbiologischen Methoden ist von Vorteil. Mit zu Ihren Aufgaben gehört die Erstellung von Prospekt- und Werbematerialien. Erforderlich sind daher auch gute Englisch- und PC-Kenntnisse.

Wenn Sie sich angesprochen fühlen, bitten wir um Ihre aussagefähigen Unterlagen unter Angabe des möglichen Eintrittstermins und des Gehaltswunsches.

### Dunn Labortechnik GmbH

Thelenberg 6, 53567 Asbach  
info@dunnlab.de \* www.dunnlab.de



Das **Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Rhein-Ruhr-Wupper (CVUA-RRW)** sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt, zunächst befristet für 2 Jahre in Vollzeit

im Geschäftsbereich 40 „Analytik und Entwicklung“  
– Fachgebiet 40-3 „Biologische Analytik“ – eine/-n

### Wissenschaftliche/-n Mitarbeiter/-in (w/m/d)

(Entgeltgruppe 13 TVöD-VKA)

Die **detaillierte** Stellenausschreibung sowie allgemeine Informationen zum CVUA-RRW können Sie unter [www.cvua-rrw.de](http://www.cvua-rrw.de) abrufen oder anfordern unter Tel. 02151 / 849-0 und [poststelle@cvua-rrw.de](mailto:poststelle@cvua-rrw.de). Die Bewerbungsfrist endet am **07.07.2019** (Eingang im CVUA-RRW).

CVUA-RRW, Anstalt öffentlichen Rechts, Deutscher Ring 100, 47798 Krefeld  
[www.cvua-rrw.de](http://www.cvua-rrw.de)



University of  
Zurich<sup>UZH</sup>

ETH zürich

## International Ph.D. Programs in the Life Sciences

**What is the Life Science Zurich Graduate School?** The Life Science Zurich Graduate School consists of several highly competitive PhD programs. We are run jointly by the ETH Zurich and the University of Zurich. Our programs offer research and education opportunities in a stimulating international environment for ambitious students who wish to work towards a PhD degree. If you are accepted to our school you will perform your research project in one of the participating research groups according to your scientific interest. Throughout the curriculum we offer advanced teaching and training courses. The program language is English. PhD studies usually last 4 years.

**Education:** You must hold or anticipate receiving a Master's degree or equivalent from a university in a relevant field before starting the PhD program. If you are accepted for the program you will have to register with either the University of Zurich or ETH Zurich, depending on the affiliation of the research group you are joining.

**How do I finance my PhD?** All research groups within the Life Science Zurich Graduate School provide financial support in accordance with the PhD student salary set by the Swiss National Science Foundation (at present CHF 47'040.- to 50'040.-).

**How is the research environment?** Our aim is to attract to Zurich the most promising young scientists from across the world. We offer you a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform cutting-edge research. As a PhD student you are part of a vivid scientific and social community and get the opportunity to work with the leading scientists in your field of interest. With around 400 research groups and more than 1200 PhD students, the Life Science Zurich Graduate School is one of the largest graduate schools in Europe.

**How can I apply?** Our web pages provide detailed information for submission of application. Please refer to the guidelines as we only take into consideration applications received in the required format: <http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html>

Our application deadlines are 1 July and 1 December.

### Contact details:

Dr. Susanna Bachmann  
Life Science Zurich Graduate School  
University of Zurich & ETH Zurich  
Winterthurerstrasse 190  
CH-8057 Zurich  
Switzerland

Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)  
[www.lifescience-graduateschool.uzh.ch](http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch)



Sie suchen  
einen  
neuen Job?

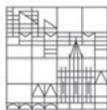
Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden ([https://www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen\\_liste.php?typus=3](https://www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.php?typus=3)) bzw. über [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de).

Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format oder als HTML-Datei) aufgeben.

Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.

Kontakt: Tel. 0761-292 5885 oder [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)

Universität  
Konstanz



The University of Konstanz has been successful in the German Excellence Initiative since 2007.

## PhD position in Proteostasis (Salary Scale 13 TV-L / 50%)

The position is limited for three years.

We are looking for a highly motivated PhD student with a Master in Life Sciences such as Molecular Biology, Cell Biology, Biochemistry or Chemistry to work at the Department of Biology of the Excellence University of Konstanz, Germany.

The research of this position majorly deals with proteotoxic stress related to human neuro-degenerative diseases such as Chorea Huntington, Alzheimers' or Parkinsons' using *Caenorhabditis elegans* as animal model system. The main goal of the project is to understand the role of the Hsp-1 (Hsp70) chaperone under proteotoxicity induced by the expression of aggregation-prone proteins. For an overview of the general topic of the research group see <https://www.biologie.uni-konstanz.de/deuerling/>

Please send your application including your CV, your Masters Degree/ a transcript of current study status, a motivation letter and two letters of reference or reference contacts. All application documents should be sent **indicating the reference number 2019/075** to the Secretary of the Chair of Molecular Microbiology [erika.oberer-bley@uni-konstanz.de](mailto:erika.oberer-bley@uni-konstanz.de)

The deadline for the applications is August 31, 2019.

Further information is available on our website: [uni.kn/stellen](http://uni.kn/stellen)

modis

Life Sciences

## Technische Assistenz (m/w/d)

für den Bereich Biopharma Quality

Standort: Biberach

### Ihre Aufgaben umfassen:

- Durchführung von Analysenmethoden zur Inprozesskontrolle biopharmazeutischer Produktionsprozesse
- Arbeiten unter GMP-Bedingungen (z.B. Photometrie, TOC-Analysen)
- Organisation und Teilnahme an Entwicklung, Validierung oder Verifizierung von Analysenmethoden zur Inprozesskontrolle
- Mithilfe bei Erstellung und Pflege von Prüfmethoden

### Was Sie mitbringen:

- Abgeschlossene Ausbildung als Chemielaborant, Biologielaaborant CTA, BTA, MTA (m/w/d), oder vergleichbare Qualifikation
- Mehrjährige Berufserfahrung im GMP-Laborumfeld
- Fundierte Erfahrung in den genannten Analysenmethoden
- Sicherer Umgang mit MS Office (Word, Excel, Powerpoint)

Senden Sie uns eine E-Mail mit dem Betreff „Laborjournal“ und wir vereinbaren gerne einen Termin für ein telefonisches Kennenlernen.

Wir freuen uns auf Sie!!!

### Ihr Kontakt:

Sofche Spasikova – [Sofche.Spasikova@modis.com](mailto:Sofche.Spasikova@modis.com) – 0761 3890 815



Institut für Molekulare Biologie  
gefördert durch die  
Boehringer Ingelheim Stiftung

Das Institut für Molekulare Biologie gGmbH (IMB) ist auf dem Campus der Johannes Gutenberg Universität Mainz angesiedelt. Wir suchen zum 01.09.2019:

- **Technischer Angestellter – BTA/Laborant (m/w/d)**  
Bewerbungsschluss: 12. Juli 2019

Wir suchen Personen mit einem hohen Maß an Verantwortungsbewusstsein, Eigeninitiative, Flexibilität und Spaß an der Arbeit in einem internationalen und dynamischen Umfeld. Wir bieten interessante, abwechslungsreiche und anspruchsvolle Tätigkeiten sowie eine attraktive Vergütung.

Informationen zu der obigen Stelle finden Sie auf der Webpage des IMB: <http://www.imb-mainz.de/jobs/>.



Die Universität Hildesheim ist eine Profiluniversität in der Trägerschaft einer öffentlich-rechtlichen Stiftung mit rund 8.500 Studierenden und ca. 800 hauptberuflich Beschäftigten.



Zum nächstmöglichen Zeitpunkt ist die folgende Stelle im Institut für Biologie und Chemie, Abteilung Biologie, des Fachbereichs 4 – **unbefristet** – zu besetzen:

**Technikerin /Techniker oder  
Biologisch-technische/r Assistentin/Assistent (m/w/d)  
- Fachrichtung Biologie -  
(bis TV-L E 9a, 100%)**

**Kennziffer: 2019/127**

**Bewerbungsschluss: 19.07.2019**

Die vollständige Stellenausschreibung finden Sie unter: <https://www.uni-hildesheim.de/die-universitaet-als-arbeitsplatz/stellenmarkt/>

### Anzeigenschlusstermine Serviceteil

Ausgabe 7-8/19 (erscheint am 16.07.2019) **01.07.2019**

Ausgabe 9/19 (erscheint am 12.09.2019) **28.08.2019**

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden ([https://www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen\\_liste.php?typus=3](https://www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.php?typus=3)) bzw. über [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de). Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) aufgeben. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber. Kontakt: Tel. 0761-292 5885 oder [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DRESDEN

DRESDEN  
concept

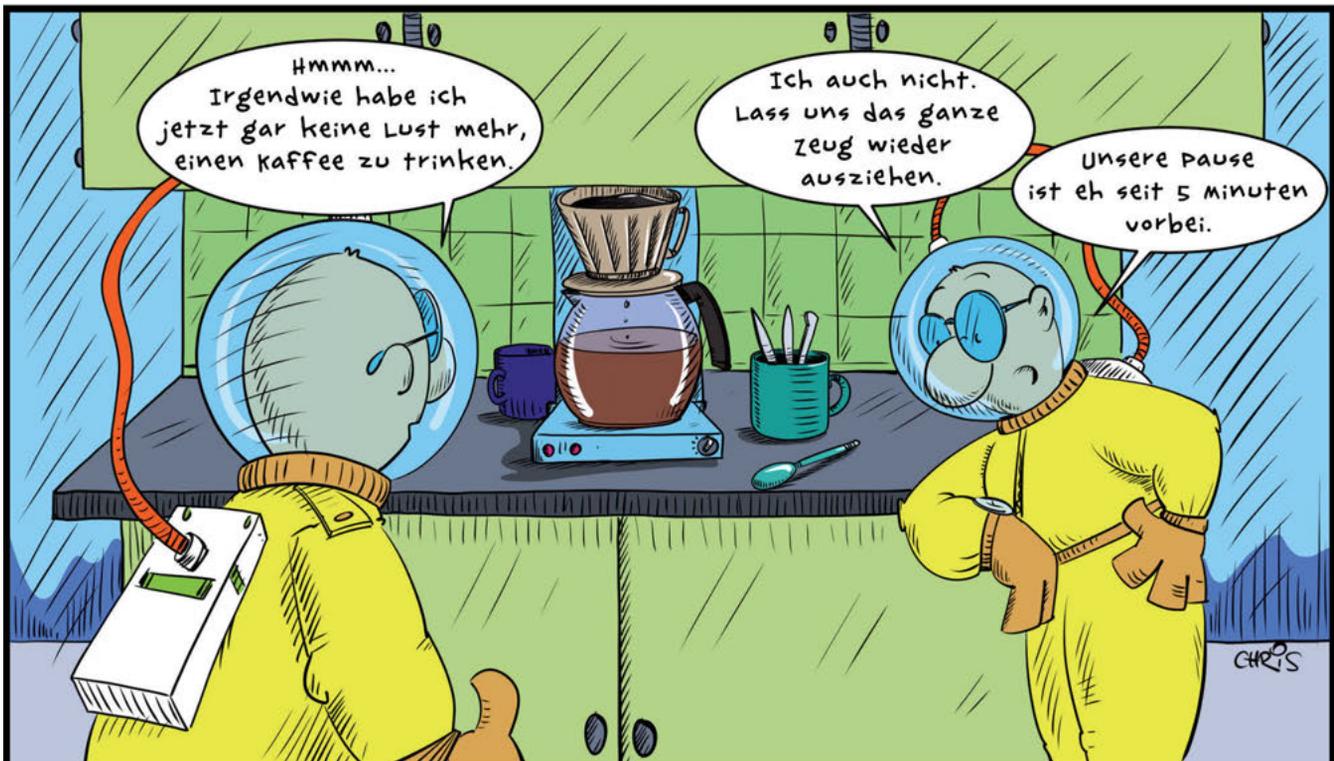
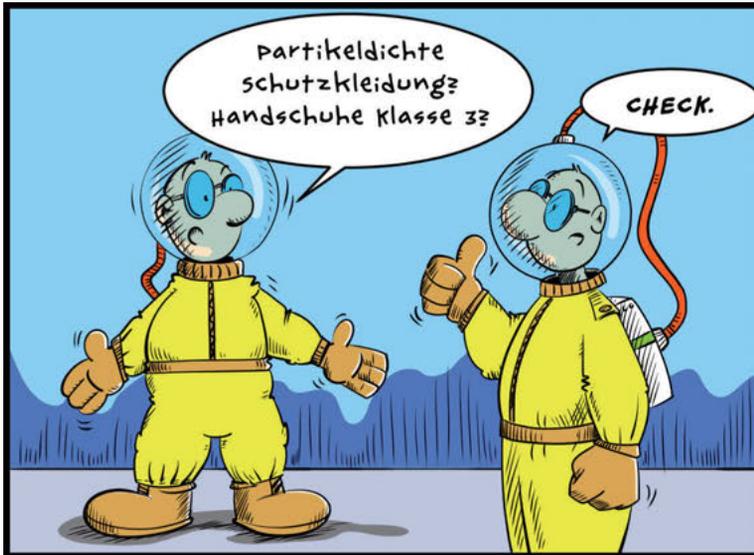


Am **Biotechnologischen Zentrum (BIOTEC)**, einem Institut des Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB), ist ab **01.08.2019** eine Projektstelle als

### Techn. Assistent/in

(bei Vorliegen der persönlichen Voraussetzungen E 9 TV-L)

in der Core Facility Molekulare Analysen/Massenspektrometrie für die Probenvorbereitung u. massenspektrometrische Analyse bis zum 30.06.2021 (Befristung gem. TzBfG) zu besetzen. Gesucht werden Bewerber/innen mit abgeschl. staatl. anerkannter Ausbildung als Technische/r Assistent/in in geeigneter Richtung o. in einem ähnlich geeigneten Beruf mit gleichwertigen Fähigkeiten u. Fertigkeiten sowie mindestens dreijähriger einschlägiger Berufserfahrung auf diesen Gebieten u. praktischen Erfahrungen mit Methoden und Spezialtechniken auf dem Gebiet der Massenspektrometrie. Den vollständigen Ausschreibungstext finden Sie unter: <https://tu-dresden.de/stellenausschreibung/f6892>



# Kleine Berührung, große Gefühle.

**Gefühlvoll**  
echtes  
Latexfeeling

**Einfaches Anziehen**  
dank spezieller  
Innenbeschichtung

**Hautfreundliche,  
reine Rezeptur**  
ohne Naturkautschuk-  
latex-Proteine

**Beschleunigerfrei**  
ohne Vulkanisations-  
beschleuniger

**Umweltfreundlich**  
wasser- und energie-  
sparende Herstellung

**Sicherer Griff**  
durch texturierte  
Fingerspitzen

## Die Revolution im Handschuhmarkt ist zum Greifen nah!

Der **ROTIPROTECT® Nitril green** vereint in sich alles, was ein Handschuh heutzutage braucht. Seine Herstellung schont Ressourcen, sein Material schont die Hände und obendrein besticht er durch echtes Latexfeeling bei höchstem Tragekomfort. So haben Sie Ihr Labor perfekt im Griff.

Mehr erfahren unter  
[nitrilgreen.de](http://nitrilgreen.de)



Seit 140 Jahren  
in besten Händen  
#140Gründe



# Heads up!

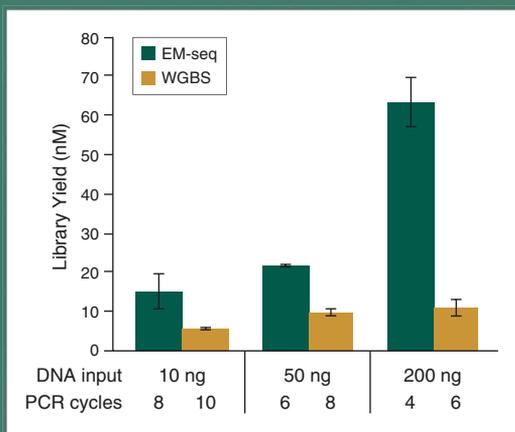
Jetzt gibt's eine bessere Alternative zur Bisulfit-Sequenzierung:

**NEBNext® Enzymatic Methyl-seq (EM-seq™)**

## Ihre Vorteile:

- Erhöhte Sensibilität, längere Inserts und größere Mapping Efficiency dank Bisulfit-freier, enzymatischer DNA-Konvertierung
- Verbesserte Uniformität der GC- und Dinukleotid-Verteilung
- Detektieren Sie mehr CpGs mit weniger Reads
- Genießen Sie einen schnellen, hoch-effizienten Library Prep Workflow

EM-seq: Höhere Ausbeuten bei weniger PCR-Zyklen im Vergleich zu WGBS.



WGBS = Whole Genome Bisulfite-sequencing.  
Für weitere Details besuchen Sie [www.neb.com/E7120](http://www.neb.com/E7120)



Bitte besuchen Sie

[www.neb-online.de/em-seq](http://www.neb-online.de/em-seq)

für weitere Informationen und ein kostenfreies Testmuster!

