

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

9/2019

Special:
Live Cell
Imaging

Mit Baby an
die Bench?

Labor für Schwangere

TOX

Macht müde
T-Zellen munter

ACHTUNG!

Gentechnik-Schein
erneuern

NMR

Blick ins Leben
von Proteinen



Was sind Ihnen Ihre Proben wert?

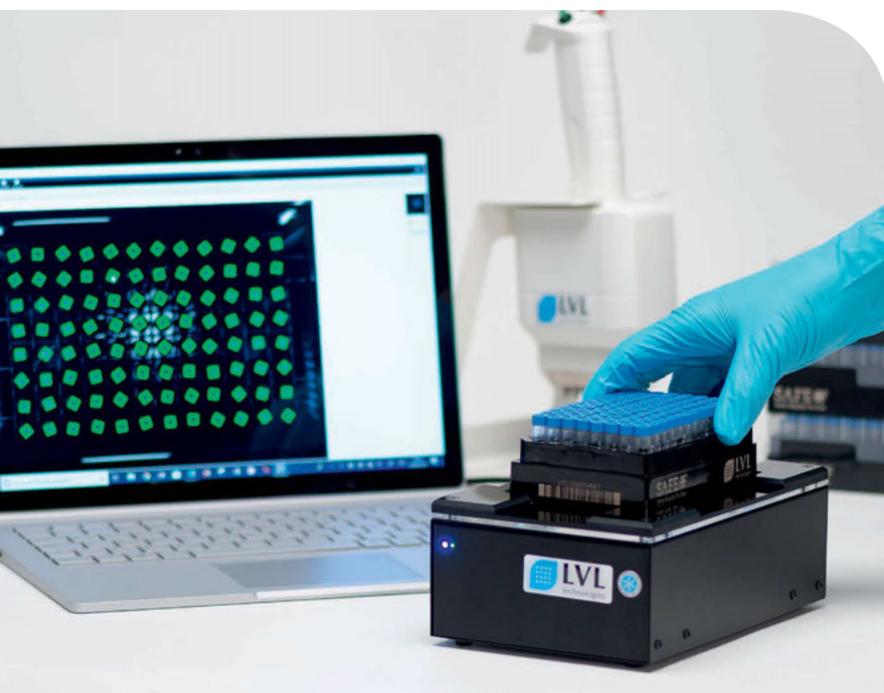
LVL SAFE® 2D codierte Kryo-Röhrchen im SBS Format

Probenlagerung mit Zukunft:

- Sicher
- Automatisierbar
- Effizient

Ideal für diese Anwendungsgebiete:

- Biobanking
- Epidemiologische und Klinische Studien
- Transfusionsmedizin
- Compound Management
- Sequencing Kits, Oligos und mehr
- Lebensmittelindustrie
- Forensik



Jetzt Muster
anfordern!

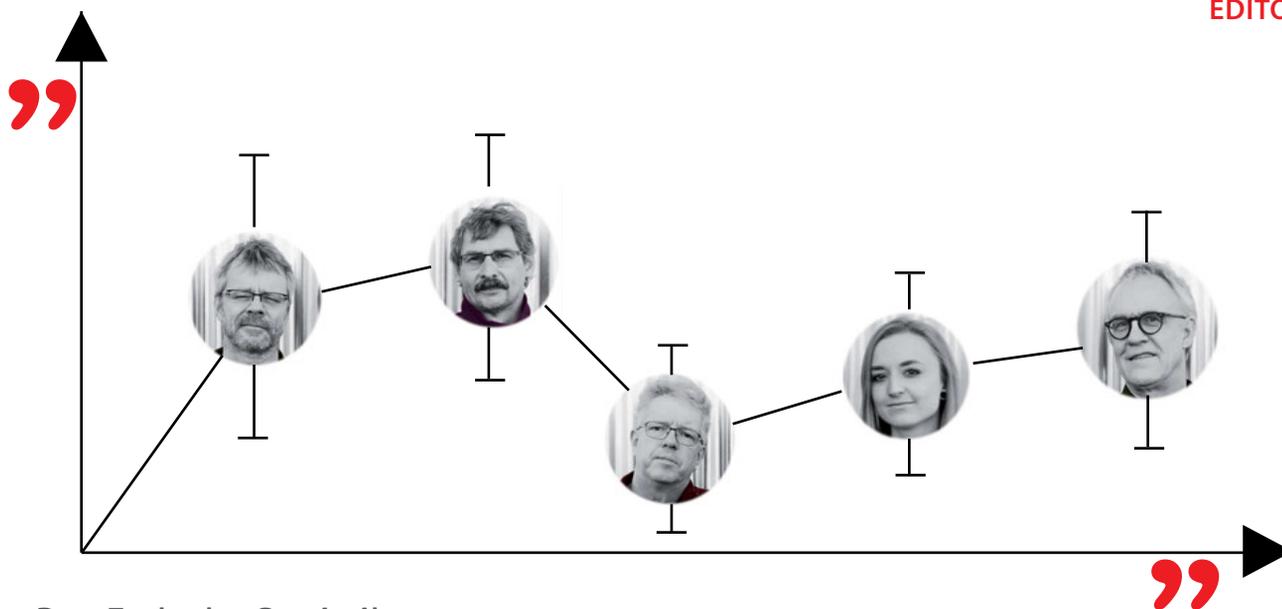


SAFE®

Store Aliquots For Ever

Telefon: +49 7951 95613 20
Fax: +49 7951 95613-33
info@lvl-technologies.com
www.lvl-technologies.com

 **LVL**
technologies



Das Ende der Statistik...

...naht. An gleich drei Fronten befindet sie sich in aussichtslosem Abwehrkampf: dem Glauben, dem Wissen und der Fälschung.

Glauben

Ganz besonders fiel die Niederlage der Statistik gegen den Glauben im Osten auf. Jahrelang versuchte sie den Menschen dort zu erklären, dass sie allerhöchstens einen halben, wenn nicht gar nur einen viertel Syrer pro Tag zu Gesicht bekommen können. Und nur 0,05 Schwarzafrikaner. Statistisch. Und auch die Kriminalität sei durch diese „massenhafte“ Zuwanderung nicht gestiegen.

Solchermaßen beruhigt spaziert der Bürger am nächsten Flüchtlingsheim vorbei und wird dort von zwei wirklich sehr dunklen Afrikanern vermeintlich sehr böse angeguckt. Seither ist für den Bürger klar: Statistik lügt. Und weil die Presse gerne bunte Statistiken druckt, lügt diese gleich mit.

Das klingt jetzt vielleicht an den Haaren herbeigezogen, aber tatsächlich haben wir alle diesen Zwiespalt zwischen Statistik und Glauben selbst schon erlebt. Zum Beispiel in der Schule: Seit Jahrzehnten erdulden es Eltern und Schüler, dass der Unterricht tage-, wochen-, monatelang ausfällt. Oder mal ein ganzes Fach für ein Halbjahr. Wer braucht schon Musikunterricht?

Seit Jahrzehnten wird die Schule von der Politik kaputtgespart: Zu große Klassen, zu wenig Lehrer, einstürzende Schulbauten, keine Schulpsychologen, keine Sekretärinnen, keine Hausmeister.

In einem Freiburger Gymnasium sollte das Kollegium sogar mal den Winterdienst übernehmen. Sie haben sich geweigert. Schneeschippen für A15?

Alle Beteiligten erleben den Niedergang der Schule hautnah. Ein Blick auf die Statistik zeigt ihnen allerdings, dass sie spinnen. Unterrichtsausfall höchstens im einstelligen Bereich. Und auch sonst sei alles im Lot.

Es bleibt uns nur, entweder das eigene Erleben als statistischen Ausrutscher zu werten, oder der Statistik einfach nicht mehr zu glauben. Auch hier verliert die Statistik. Das können Sie glauben!

Wissen

Im zweiten Halbjahr der Obersekunda stehen Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik auf dem Lehrplan. Blöderweise ist der Mathelehrer überraschend in Elternzeit gegangen und fällt das ganze Schuljahr aus. Ein Ersatz war auf die Schnelle nicht zu finden. Es soll aber einer kommen – nach den Pfingstferien.

Allerdings sind die Notenkonferenzen schon vor Pfingsten, weil nach den Ferien ja noch mündliche Abiturprüfungen sind und überhaupt viel zu wenig Zeit. Die Motivation der notendruckgetriebenen Schüler ist deshalb nach Pfingsten so gut wie nicht vorhanden, es wird geschattet. Der Aushilfslehrer lehrt Statistik mehr oder weniger für sich alleine. Beruhigend: Es gibt bei der Abiprüfung ja sicher auch ein Thema ohne Statistik.



So oder auch aus anderen Gründen kommt es, dass Studenten an die Uni kommen und von einer allgemeinen Hochschulreife so weit entfernt sind wie Uranus.

Aber nicht nur Hochschullehrer beschweren sich, dass sie den Abiturienten erstmal

Dreisatz, Differentialrechnung und Statistik beibringen müssen, auch Lehrmeister beklagen sich darüber, dass Azubis oft weder korrektes Deutsch schreiben können noch die Grundrechenarten beherrschen. Ganz zu schweigen, von der steigenden Anzahl von Menschen ohne Schulabschluss, für die Statistik ohnehin eine Blackbox ist – sein *muss*.

Die Statistik verliert Ansehen in der Öffentlichkeit, weil immer weniger Menschen sie verstehen und sie *kritisch* – nicht zu verwechseln mit *ablehnend* – betrachten können. Aber auch, weil immer mehr Fehler beim Verwenden von Statistik passieren und dadurch die Glaubwürdigkeit insgesamt leidet. Die Replikationskrise grüßt.

Die Fälschung...

..ist nur der Gadenstoß für die ohnehin geschlagene Statistik. Der Satz: „Glauben Sie keiner Statistik, die Sie nicht selber gefälscht haben“, beinhaltet, dass Sie den damit angesprochenen Menschen für bescheuert halten. Warum sollte er an eine von ihm selbst gefälschte Statistik glauben? Zum anderen zeigt er, dass das Misstrauen inzwischen schon sprichwörtlich und somit offensichtlich weit verbreitet ist. Viele Fälschungen – und mehr noch die weit verbreitete Unkenntnis der statistischen Methodenlehre auch in Forscherkreisen – haben dieses Mittel zur Abbildung von Wirklichkeit desavouiert. Das ist besonders verhängnisvoll, weil die Statistik für viele Phänomene – natur- wie sozialwissenschaftlich – die einzige vernünftige Methode der wissenschaftlichen Darstellung und Bewertung ist.

Retten Sie die Statistik! Seien Sie redlich und gebildet.

Und glauben Sie um Gottes Willen keinem Politiker, der Ihnen verspricht, alles für Bildung und Forschung zu tun.



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Käfer-Hunne“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: *Inkubiert* / Wissenschaftliche Veröffentlichungen / Forschungsfreiheit
- 10 Frisch gepreist: Hamburger Wissenschaftspreis 2019 / Cody Award / Sofja-Kovalevskaja-Preise / Omenn-Forschungspreis

HINTERGRUND



- 12 **Nicht vergessen:** Gentechnik-Projektleiter-schein erneuern!
- 16 Hilfsangebote für schwangere Forscherinnen

SERIEN



- 22 Wissenschaftsnarr (22): Wenn Autobauer Hirne hacken
- 25 Erlebnisse einer TA (128): Stammesrituale
- 68 Wo gibt's Geld? (10): Forschen in der Schweiz

JOURNAL-CLUB



- 26 Journal-Club kompakt
- 27 Schöne Biologie: Der ewige Ursprung
- 28 Evolution in Wien: Häutungs-Komponenten in nahezu allen Tierstäm-men entdeckt
- 30 **Immunologie in Freising:** TOX macht müde T-Zellen wieder munter
- 32 Stichwort des Monats: Fibupeptide



Aufgrund der neuen Gentechnik-Sicherheitsverordnung müssen Projektleiter in Deutschland ihren Zulassungsschein erneuern. Wer das verschläft, bekommt Probleme. Seite 12

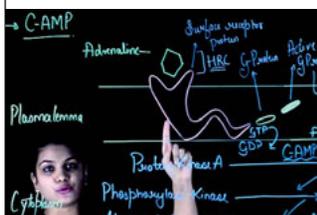


Wenn T-Zellen über einen längeren Zeitraum immer das gleiche Antigen „sehen“, nimmt ihre Aktivität ab. Freisinger Immunologen haben einen Trick entdeckt, wie sie die müden Zellen wieder fit kriegen – zum besonderen Ärger von Krebszellen. Seite 30

„ Unser Titelthema: Mit Baby an der Bench

Wenn Forscherinnen ein Kind erwarten, kann das ihre Arbeit im Labor komplett zum Erliegen bringen. Wie Forschungseinrichtungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz damit umgehen und welche Hilfsangebote sie ihren schwangeren Mitarbeiterinnen bieten, erfahren Sie ab Seite 16.

STATISTIK

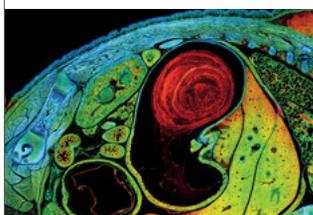


- 34 Publikationsanalyse: Hormon- und Stoffwechselforschung

SONSTIGES

- 27 Impressum
- 33 Preisrätsel: Das Sechseck-Duo
- 84 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SPECIAL



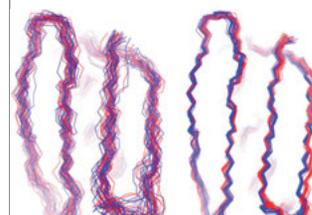
- Live Cell Imaging**
- 38 DNA-PAINT zaubert farbenfrohe Mikroskop-Bilder
- 42 Live dabei mit der Zwei-Photonen-Mikroskopie
- 44 Verspiegelte Oberflächen verbessern dSTORM und FRET
- 48 Leica Microsystems verschmilzt Optomechanik und Informationstechnik

WIRTSCHAFT



- 50 Interview mit Gisbert Schneider (ETH Zürich) über Künstliche Intelligenz in der Wirkstoffentwicklung
- 54 Produktübersicht: Zellaufschlussgeräte
- 66 Neue Produkte

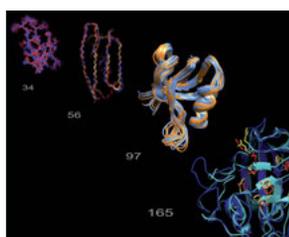
METHODEN



- 60 Neulich an der Bench: NMR-Strukturanalyse
- 64 Tipps und Tricks: Datenvisualisierung

SERVICE

- 72 Kongresse
- 75 Fortbildungen
- 77 Vorträge
- 81 Stellenmarkt



Die Strukturanalyse von Proteinen mithilfe der NMR ist kompliziert und langwierig – aber die Mühe lohnt sich. Dies gilt insbesondere für eine neue exakte NMR-Technik, mit der man dynamische Änderungen in Proteinkonformationen beobachten kann. Seite 60

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Käfer-Hunne

„Porträt“ eines Afrikanischen Rosenkäfers der Art *Hypselogenia corrosa*. André de Kesel fotografierte das in Äthanol eingelegte Exemplar am Nationalen Botanischen Garten Belgiens in Meise.

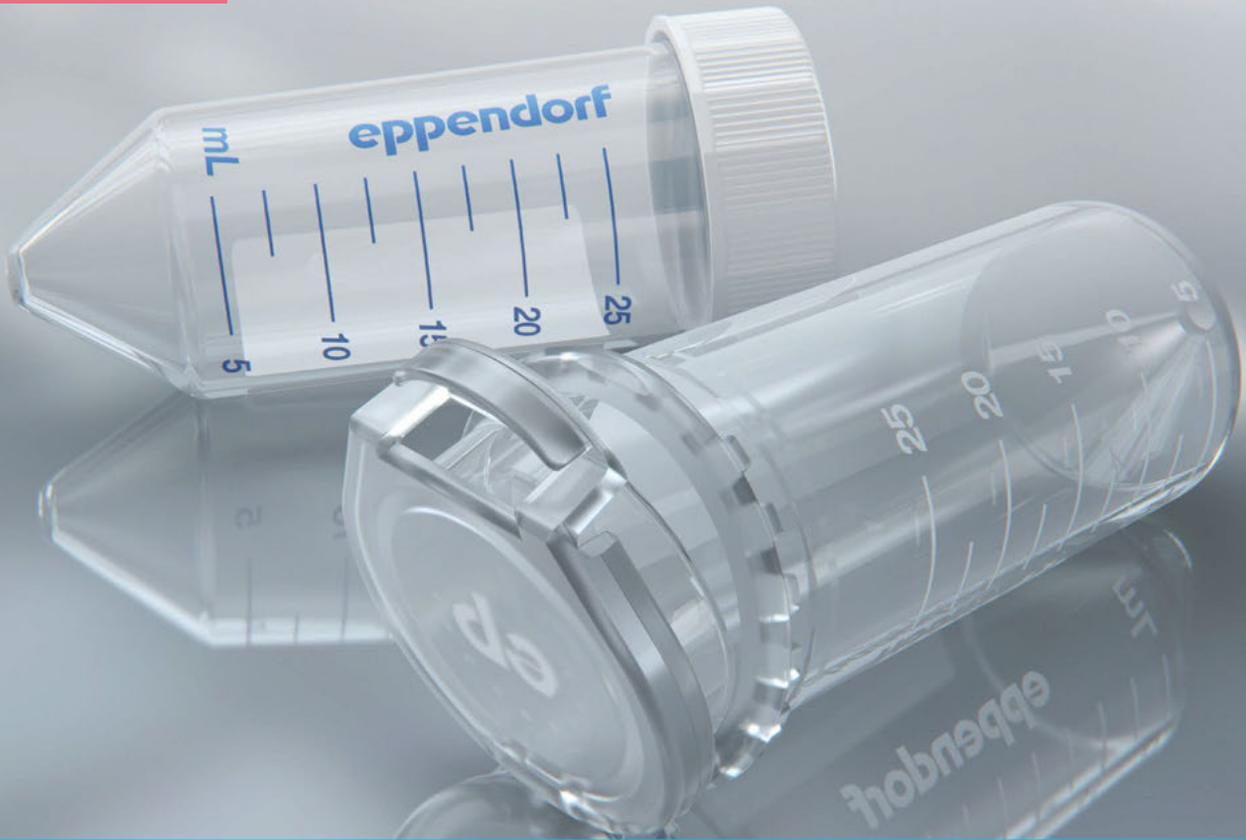


Forscher Ernst

von Rafael Florés



Neues Format!



The Next Level

Eppendorf Conical Tubes 25 mL mit Schraub- und SnapTec™ Schnapdeckel

Aus welchem Grund sollten Sie ein konisches Gefäß von 50 mL für ein Probenvolumen zwischen 15 mL und 25 mL benutzen? Entdecken Sie die Möglichkeiten, die das innovative Eppendorf Conical Tube 25 mL bietet. Dieses neue 25 mL Gefäß gibt es mit patentiertem SnapTec™ Schnapdeckel und als Schraubdeckel Version.

Die reduzierte Höhe des Eppendorf Conical Tubes 25 mL in Kombination mit dem gleichen Durchmesser eines 50 mL Gefäßes ermöglicht:

- > Einfache Probenerreichbarkeit auch mit kleinvolumigen Pipettensystemen und reduziertes Kreuzkontaminationsrisiko
- > SnapTec Deckel für Einhand-Bedienung zum schnellen Entnehmen oder Hinzufügen von Flüssigkeiten
- > Passendes Zubehör für Zentrifugation, Mischen & Erhitzen, Automation, Probenvorbereitung, Lagerung
- > ~20% weniger Lagerfläche wird benötigt

www.eppendorf.com/25mL

Inkubiert

Serendipity. Nobelpreisträger Arthur Kornberg war nur einer von vielen, der Serendipity als wichtiges Prinzip ansah, wie Forscher zu wahrhaft großen Entdeckungen kommen („Of Serendipity and Science“; Stanford Medicine, 1995): *Also die zufällige Beobachtung von etwas, nach dem man gar nicht gesucht hatte – das sich aber so gleich als neue und überraschende Entdeckung erweist.*

Louis Pasteur hatte zuvor noch einen draufgesetzt mit seinem Ausspruch, dass man nur mit vorbereitetem Geist solche Zufallsbeobachtungen tatsächlich als große Entdeckungen erkennen könne. Wohl wahr, schließlich gibt es viele berühmte Beispiele hierfür. Zur Verdeutlichung hier noch ein weniger berühmtes:

Vor einiger Zeit kreuzte ein Kollege Mäuse der eng verwandten Arten *Mus musculus*, *Mus spretus* und *Mus macedonicus* in allen vorstellbaren Kombinationen. Sein Ziel: Sogenannte geprägte Gene aufzuspüren. Was er jedoch fand: In allen weiblichen F1-Hybriden waren die Plazentas je nach Kreuzung entweder zu groß oder zu klein. Und entsprechend produzierten auch die jeweiligen Rückkreuzungen zu große oder zu kleine Embryonen.

„Egal, ich suche doch nach geprägten Genen“ – so reagierte der Kollege gerade nicht. Da der Plazenta-Effekt systematisch auftrat, spürte er dieser unerwarteten Beobachtung vielmehr weiter nach. Schließlich fand er einen Gen-Locus auf dem X-Chromosom, der sowohl für die Entwicklung der Maus-Plazenta wie auch für die Interaktion mit dem Embryo entscheidend war. Und am Ende entpuppte sich dieser Locus gar als Schlüsselfaktor bei der Errichtung reproduktiver Barrieren in weiblichen Hybridmäusen während der Aufspaltung in zwei Spezies. Bis dahin kannte man nur die männliche Unfruchtbarkeit als Reproduktionsbarriere solcher Interspezies-Kreuzungen – siehe etwa den Maulesel.

Verdienter Lohn war ein großes Nature-Genetics-Paper. Dieses war natürlich nicht das Ergebnis eines klaren Forschungsplans, für den er zuvor Fördergelder erhalten hatte. Wie denn auch? Bis heute gibt es in unserem Fördersystem prinzipiell keine geeigneten Instrumente, um solche „Serendipity-Ergebnisse“ zu begünstigen. Im Gegenteil, die meisten erschweren solche Ergebnisse.

Ralf Neumann

Fokussiert

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Das Misstrauen wächst

Viele Wissenschaftler sind gerade schlecht zu sprechen auf den Verlagsriesen Elsevier – aufgrund dessen restriktiver Geschäftspolitik. Dennoch sollten sie sich die Ergebnisse der Elsevier-Umfrage „Trust in Research“ einmal anschauen. Die Zeiten, in denen man jeglichen Veröffentlichungen der Kollegen jederzeit vertraute, scheinen demnach jedenfalls vorbei.

Knapp fünftausend Forscher hatte das Elsevier-Team zwischen März und Mai zu ihrer wissenschaftlichen Lektüre befragt. Dabei gaben ganze 37 Prozent von ihnen an, dass sie weniger als die Hälfte der Artikel, die sie sich anschauen, für vertrauenswürdig halten.

Nach den Gründen für das steigende Misstrauen gefragt, nannten die Skeptiker zunächst einmal Übertreiben der Ergebnisse, Fehlen von wichtigen Details sowie schwammige Schlussfolgerungen. Als tiefere Ursachen gaben sie weiterhin an:



Foto: iStock / Willowpix

- » Schlechter Peer Review;
- » Methodische Mängel wie schlechtes Studiendesign oder fehlende Reproduzierbarkeit;
- » Voreingenommenheit gegenüber den Ergebnissen (Bias), ausgelöst durch den Druck publizieren zu müssen oder durch Fördermittelknappheit.

Kein Wunder, verorten viele von ihnen daher auch das Vertrauen der Öffentlichkeit in die Wissenschaft in der Krise. 41 Prozent der Befragten geben der Zunahme an schlechten Veröffentlichungen hierbei eine klare Mitschuld. Ganze 33 Prozent gehen gar noch einen Schritt weiter: Sie sehen die oftmals vorsätzliche Falschdarstellung von Ergebnissen durch die Forscher selbst als das Hauptproblem.

Forschungsfreiheit

Zehn klare Thesen

Es liegt in der Natur der Sache, dass die deutschen Wissenschaftsorganisationen à la Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Helmholtz-Gemeinschaft und Co. mit ihrem Schalten und Walten öfter auch Kritik auf sich ziehen. Unter ihrer „Allianz der Wissenschaftsorganisationen“ veröffentlichten sie Ende August alle zusammen anlässlich des siebzigsten Jubiläums des Grundgesetzes „Zehn Thesen zur Wissenschaftsfreiheit“ – und hierfür wollen wir sie jetzt mal ausdrücklich loben.

Als Beispiele hier nur mal die Thesen Nummer 2 und 3:

„2. **Vertrauen in wissenschaftliche Erkenntnisse stärken** – Wissenschaftliche Erkenntnisse sind keine bloße ‚Meinungsäußerung‘. Die Wissenschaft hat daher auch die gesamtgesellschaftliche Aufgabe, den Unterschied zwischen Meinungen und wissenschaftlich überprüfbaren Erkenntnissen zu verdeutlichen, bei der Vermittlung wissenschaftlicher Ergebnisse auf Klarheit, Nachvollziehbarkeit und Verständlichkeit zu achten und populistisch motivierter Faktenverzerrung den Boden zu entziehen. Dabei muss sie immer wie-

der die Grenzen gesicherter Erkenntnis und die Bedeutung wissenschaftlicher Kontroversen sichtbar machen. So kann das Vertrauen der Gesellschaft in die Wissenschaft und damit in ihr grundgesetzlich verbrieftes Recht auf Wissenschaftsfreiheit gestärkt werden.“

„3. **Besondere Freiheitsrechte erfordern besondere Selbstkontrolle** – In einem überwiegend öffentlich finanzierten Wissenschaftssystem muss sich die Gesellschaft auf die funktionierende Selbstkontrolle der Wissenschaft verlassen können. Betrugsfälle, Machtmissbrauch oder ‚Fake Science‘ untergraben das Vertrauen der Gesellschaft in den verantwortungsvollen Umgang der Wissenschaft mit ihren besonderen Freiheitsrechten. Hochschulen und Forschungseinrichtungen werden ihrer Verantwortung gerecht, indem sie hohe Standards guter wissenschaftlicher Praxis, Integrität, Compliance, Rechtssicherheit und Mitarbeiterschutz erfüllen.“

Alle zehn Thesen gibt es unter <https://tinyurl.com/yyrewhzo> – auch als Leseempfehlung für alle, die noch nach einem klaren Selbstbild als Wissenschaftler suchen.

RN



Entdecken Sie den neuen CLARIOstar® *Plus*: Unbox your potential

Erreichen Sie jetzt noch einfacher zuverlässige Ergebnisse mit dem CLARIOstar® *Plus* - dem multi-mode Microplate Reader mit dem Plus für Ihr Labor.

- Intuitive Bedienung mit Enhanced Dynamic Range
- Höchste Benutzerfreundlichkeit durch schnelleren Autofokus
- Mehr Flexibilität durch modulare Multidetektor-Option

Der CLARIOstar *Plus* mit patentierten LVF Monochromatoren™ in neuer Perfektion.



Förderung kompakt

» Die VolkswagenStiftung hat kürzlich acht weitere Projekte für ihre Förderinitiative „Leben? – Ein neuer Blick der Naturwissenschaften auf die grundlegenden Prinzipien des Lebens“ bewilligt. Für maximal fünf Jahre stehen den Projektleitern bis zu 1,5 Millionen Euro zur Verfügung. **Sonja-Verena Albers** (Uni Freiburg) ist eine der Geförderten und bekommt für die kommenden vier Jahre die volle Fördersumme. Damit möchte sie die Annahme prüfen, dass Eukaryoten durch eine Symbiose zwischen Archaeen und Bakterien entstanden sind. Das Team um **Bettina Siebers** (Uni Duisburg-Essen) widmet sich einer verwandten Frage: Wann und warum hat sich die Membranlipid-Zusammensetzung während der Eukaryoten-Evolution geändert? Denn die Membranen von Archaeen haben ganz andere Bausteine. Auch Siebers erhält die volle Fördersumme. Alle weiteren Projekte gibt es auf der Homepage der VolkswagenStiftung in der Projekt-Personen-Suche.

» Die KI-Forschung bekommt Verstärkung: Bis 2024 möchte die Alexander-von-Humboldt-Stiftung bis zu 30 zusätzliche Lehrstühle (Alexander-von-Humboldt-Professuren) besetzen. Um die Finanzierung kümmert sich das Bundesministerium für Bildung und Forschung.

» In Deutschland formiert sich eine der weltweit größten marinen Forschungsallianzen: die Deutsche Allianz Meeresforschung (DAM). Ziel ist es, die Meere und Ozeane noch besser zu verstehen und die internationale Spitzenposition Deutschlands in der Meeresforschung auszubauen. Der Bund sowie die norddeutschen Länder Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen und Schleswig-Holstein stellen bis 2022 insgesamt 56,25 Millionen Euro zur Verfügung. Im Vorstand sitzen **Michael Klein**, Generalsekretär der Leibniz-Gemeinschaft und von acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, **Michael Schulz**, Direktor des Zentrums für Marine Umweltwissenschaften der Uni Bremen, **Karin Lochte**, ehemalige Direktorin des Alfred-Wegener-Instituts Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung, und **Peter Herzig**, Direktor des GEOMAR Helmholtz-Zentrums für Ozeanforschung Kiel. -JM-

Frisch gepreist

Hamburger Wissenschaftspreis 2019

Forschung für die Kinder

Jutta Gärtner, Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen, erhält den Hamburger Wissenschaftspreis 2019. Ins Leben gerufen hat den mit 100.000 Euro dotierten Preis die Hamburger Stiftung für Wissenschaften, Entwicklung und Kultur Helmut und Hannelore Greve.

Gehrt wird Gärtner für ihre translationale Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin. In einer ihrer wichtigsten Veröffentlichungen konnte Gärtner mit ihrem Team die Funktion des Transkriptionsfaktors NRF2 weiter aufklären (*Nat. Commun.* 8: 818). NRF2 wird vom Gen *NFE2L2* codiert und ist der Hauptregulator für die Stressabwehr in Säugetierzellen. Sammelt sich NRF2 im Zellkern durch eine Mutation in *NFE2L2* an, überleben die Zellen zwar besser, in Krebszellen kann es jedoch zu einer Arzneimittelresistenz kommen. Was Gärtner und Co. neu entdeckten: Die gleiche, angeborene Mutation führt zu einer weit verbreiteten Fehlregulation der Genexpression und einem veränderten zytosolischen Redoxgleichgewicht. Die klinischen Merkmale der Erkrankung, welche das Team bei vier Patienten feststellte, sind Gedeihstörungen, Immunschwäche und Leukoenzephalopathie. Manche Medikamente (zum Beispiel mit dem Inhaltsstoff Dimethylfumarat zur Behandlung von Multipler Sklerose) führen absichtlich zur Akkumulation von NRF2 wegen der dadurch erhöhten Zellüberlebensrate. Diese Arzneimittel seien dennoch mit Vorsicht zu verschreiben, meinen Gärtner und Kollegen.



Die Kinder- und Jugendmedizinerin Jutta Gärtner wird für ihre translationale Forschung ausgezeichnet. Foto: UMG/nh

Cody Award

Gold für Meeresforscherin

Über eine Goldmedaille und ein Preisgeld von 10.000 US-Dollar kann sich **Antje Boetius** freuen. Die Direktorin des Alfred-Wegener-Instituts, Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung in Bremerhaven sowie Leiterin der Forschungsgruppe für Tiefseeökologie und -technologie am Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie in Bremen erhält den Cody Award für ihre wissenschaftlichen Leistungen in der Meeresforschung. Der Award wird alle zwei Jahre von der Scripps Institution für Ozeanographie in La Jolla, Kalifornien, überreicht. In ihrem Preisträgervortrag sprach Boetius über „*The Poles and Deep Seas: Protecting the Unknown Realms of Earth*“.

Sofja-Kovalevskaja-Preise

Wer nicht wagt, der nicht gewinnt

Die neuen Sofja-Kovalevskaja-Preisträger können sich zukünftig etwas weiter aus dem Fenster wagen: Die Alexander-von-Humboldt-Stiftung ehrt insgesamt sechs internationale Forscher im Alter zwischen 28 und 36 Jahren mit je bis zu 1,65 Millionen Euro. Das Preisgeld ist als Risikokapital für innovative Projekte zu Beginn der Forscherkarriere gedacht. Die sechs Gepreisten können sich innerhalb von fünf Jahren an einem deutschen Gastinstitut eine eigene Arbeitsgruppe aufbauen. Zwei der Preisträger befassen sich mit biologischen oder medizinischen Themen:

Tonni Grube Andersen kommt aus Dänemark und der Schweiz und möchte am Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungsforschung Köln verstehen, wie die zellspezifische Nährstoffaufnahme und biotische Wechselwirkungen in Pflanzenwurzeln funktionieren.

Doris Hellerschmied aus den USA und Österreich hat sich kürzlich an der Universität Duisburg-Essen eingerichtet. Dort wird sie am Zentrum für Medizinische Biotechnologie untersuchen, wie Zellen mit Stress umgehen. Im Fokus der Forscherin liegt der Golgi-Apparat, und wie dieser auf starke Belastung von außen reagiert.

Omenn-Forschungspreis

Den Gegner austricksen

Die *International Society for Evolution, Medicine and Public Health* verleiht dieses Jahr den Gilbert-S.-Omenn-Preis 2019 an **Roderich Römhild**, ehemaliger Doktorand am Zoologischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und aktuell Forscher an der schwedischen Universität Uppsala. Die mit 5.000 US-Dollar dotierte Auszeichnung erhält Römhild für seine Forschungen zur Resistenzentwicklung von Krankheitskeimen gegen antibiotische Wirkstoffe. Besonders würdigte die Jury eine 2018 in *PNAS* veröffentlichte Studie des Nachwuchsforschers (doi: 10.1073/pnas.1810004115). Darin hatten Römhild *et al.* ein neuartiges Behandlungsverfahren gegen bakterielle Infektionen erprobt. Das Prinzip der sogenannten „Sequentiellen Antibiotikagabe“ ist recht simpel: „Auf die kurze, impulsartige Gabe eines bestimmten Präparats folgt anschließend die Anwendung eines Antibiotikums mit einer anderen Wirkungsweise“, heißt es in der dazugehörigen Pressemitteilung der Uni Kiel. Die Strategie nutzt die zelluläre Hysterese. Dabei handelt es sich um eine langanhaltende, generationsübergreifende Veränderung der Zellphysiologie, die durch ein Antibiotikum hervorgerufen wird und Bakterien für ein anderes nachträglich verabreichtes Antibiotikum sensibilisiert.

Besonders effektiv ist der Antibiotika-Austausch innerhalb von 12 bis 24 Stunden. Allerdings können spezielle Antibiotika die Bakterienphysiologie auch in der Weise verändern, dass sie die Wirkung anderer antibakterieller Präparate hemmen. Die Wahl der jeweiligen Antibiotika-Teampartner ist deshalb genau abzuwägen. Für *Pseudomonas aeruginosa* zeigte sich in der Untersuchung der Forscher, dass sich in der ersten Runde besonders ein Penicillin-ähnlicher Wirkstoff eignet, gefolgt von einer Aminoglykosid-Gabe.

Äußerst interessant ist außerdem die Entdeckung von Römhild und Co., dass die zelluläre Hysterese auch bei Bakterien eintreten kann, die eigentlich gegen das Vorbehandlungs-Antibiotikum resistent sind.

Die Ergebnisse zeigen, dass es nicht immer notwendig ist, neue Antibiotika teuer zu entwickeln, sondern dass es bei der Stellschraube „Therapieeinsatz“ durchaus noch Spielraum für Verbesserungen gibt. *Juliet Merz*



Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

CORIO™ CP

Die neuen Kältethermostate der CORIO CP Reihe bieten einen erweiterten Temperaturbereich von -50°C bis +200°C und eine stärkere Pumpenleistung für das sichere Temperieren von einfachen externen Applikationen.

www.julabo.com

Gentechnikschein-Gefechte

Bis Anfang 2021 muss jeder Projektleiter in Deutschland seinen Gentechnik-Projektleiterschein erneuern. Schuld daran ist die beschlossene Neuordnung der Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV). Wer sich zu spät darum kümmert, könnte ein böses Erwachen erleben.



Die Türen zu Gentechnik-Laboren könnten bald für viele verschlossen bleiben, die heute noch gar nicht daran denken.

Foto: Wikimedia Commons / Cygaretkva via CC BY-SA 3.0

Bislang war es eine einmalige Angelegenheit, die Zulassung zur Leitung einer gentechnischen Anlage zu erhalten – eine Anerkennung auf Lebenszeit ähnlich dem Pkw-Führerschein. Das ändert sich jetzt. „Seit 1990 arbeiten wir beanstandungsfrei unter der Gentechnik-Sicherheitsverordnung. Doch ausgerechnet für Arbeiten der Sicherheitsstufe 1, bei denen keine Gefahr für Mensch und Umwelt besteht, hat die Bundesregierung jetzt Verschärfungen angebracht“, erklärt Petra Kauch, eine auf Gentechnik spezialisierte Fachanwältin für Agrar- und Verwaltungsrecht in Lüdinghausen, Nordrhein-Westfalen.

Stillgelegte Labors drohen

Kauch bezieht sich damit auf die Neuordnung der Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV), wie sie am 1. März 2021 in Kraft treten soll. Von da an schreibt §28 GenTSV allen Projektleitern vor, ihre gentechnische Sachkunde im Fünf-Jahres-Rhythmus unter Beweis zu stellen. Für jeden, der seinen GenTSV-Schein vor 2016 erworben hat, ergeben sich daher unmittelbare Konsequenzen. Nimmt er nicht binnen der nächsten 18 Monate an einer entsprechenden Fortbildungsveranstaltung teil, könnte der „Laborführerschein“ aberkannt werden. Eine Stilllegung des Labors wäre die Folge.

„Auf einen Schlag ist der Bedarf an verpflichtenden Kursplätzen weitaus größer als es Kurse gibt. Man müsste die Kurskapazitäten verfünf- bis -zehnfachen, um allen gerecht zu werden“, erklärt Rechtsanwältin Kauch.

Laut der Zentralen Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) existierten 2015 in Deutschland 6.465 gentechnische Anlagen, 4.751 davon als S1-Labor, 1.714 als S2 bis S4. Eine genaue Angabe dort tätiger Projektleiter ist nicht möglich, da behördliche Statistiken S1-Arbeiten nicht erfassen. Eine konservative Schätzung liefert aber eine Summe im fünfstelligen Bereich. Dem gegenüber stehen wenige Dutzend Anbieter, die hierzulande die zweitägigen GenTSV-Kurse durchführen. Da diese jedoch nur für neue Projektleiter konzipiert sind, veranstalten die meisten Kursanbieter ihre Fortbildungsmaßnahmen halbjährlich mit je zwanzig bis fünfzig Kursplätzen. Die gegenwärtigen Kurskapazitäten decken also ein Fünftel der bis März 2021 notwendigen Plätze ab. Im schlechtesten Fall könnten Hunderte Personen ihrer Verpflichtung zur Nachschulung selbst bei bestem Willen nicht nachkommen.

Was jedoch führte zu der gesetzlichen Verschärfung? Im Juni 2018 verordnete die Bundesregierung, die Sicherheitsmaßnahmen im GenTSV zu aktualisieren. Auslöser waren zum einen die neuen Techniken des *Gene Drive* sowie der Wunsch nach einer Verbesserung der Abfall- und Abwasserentsorgung. Zum anderen sollte infolge des Bologna-Prozesses geregelt werden, wie Projektleiter ihre Sachkunde nachzuweisen haben.

Bio-Verbände kritisieren Neuordnung

Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) erarbeitete daraufhin einen Gesetzentwurf, um wie üblich die Meinung fachwissenschaftlicher Gremien einzuholen. Der damalige §28 Abs. 3 GenTSV besagte, dass Projektleiter bei Vorliegen von Anhaltspunkten für mangelnde Kenntnisse zu einer anerkannten Fortbildungsveranstaltung beordert werden können.



www.medica.de

Leading International Trade Fair

DÜSSELDORF, GERMANY
18–21 NOVEMBER 2019Member of  MEDICAlliance

Bereits im Juli 2018 antwortete der Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e. V. (VBIO), Deutschlands Dachverband für viele biowissenschaftliche Fachgesellschaften mit insgesamt 35.000 Mitgliedern. Er begrüßte die Intention des GenTSV-Entwurfs, dass Projektleiter ihre Sachkunde aktuell halten müssen. Gleichzeitig bemängelte er, dass nicht näher definiert war, ab wann ein Projektleiter sachkundig wäre. Auch sprach sich der VBIO gegen standardisierte Fortbildungsveranstaltungen anstelle gezielter Nachschulungen aus. In seiner Stellungnahme vom 12. Juli 2018 fasste er zusammen: „Wir sehen keinerlei Notwendigkeit für eine Verschärfung der Maßnahmen im S1- und S2-Bereich.“

Bundesrat beschließt Aktualisierungspflicht für alle

Im Rahmen der Verbändeanhörung bezog neben dem VBIO und der Konferenz Biologischer Fachbereiche auch BIO Deutschland, gleichsam der Branchenverband von Biotechnologieunternehmen wie Qiagen, Evotec und Miltenyi, Stellung: „Zu §28 GenTSV: Diese Regelung ist nicht praxistauglich. BIO Deutschland fordert, §28 Abs. 3 GenTSV so zu formulieren, dass nur begründete Anhaltspunkte die Anordnung zur Nachschulung auslösen und bei der Nachschulung die Möglichkeit besteht, diese nur hinsichtlich der Defizite des Projektleiters zu machen.“

Die Bio-Verbände waren sich also einig. Die Bundesregierung schloss sich ihrer Sichtweise an und übernahm die Formulierungsvorschläge von VBIO und BIO Deutschland in die Verordnung, die Angela Merkel im März 2019 zur Zustimmung an den Bundesrat übersandte.

Anders jedoch sah es der Ausschuss für Agrarpolitik und Verbraucherschutz, der im Mai 2019 zur Vorbereitung der Bundesratssitzung tagte. Die 26 im Ausschuss tätigen Staatsminister, Minister und Senatoren – mehrheitlich Rechts-, Wirtschafts- und Agrarwissenschaftler – hielten die Vorschläge der Bio-Verbände für nicht ausreichend. Sie strichen deren Formulierungsvorschläge und empfahlen dem Bundesrat, jeden Projektleiter seine Sachkunde im Fünf-Jahres-Rhythmus neu und komplett unter Beweis stellen zu lassen. In anderen Rechtsgebieten, wie beispielsweise dem Strahlenschutz, ist das seit langem übliche Praxis. Die Strahlenschutzverordnung sieht in §48 vor, dass die Fachkunde alle fünf Jahre aktualisiert werden muss.

Der „Schwarze Peter“ liegt in Hessen

Auf Nachfrage teilte eine Sprecherin des BMELs mit: „Der Regierungsentwurf für die GenTSV sah ursprünglich in §28 Abs. 3 vor, dass die zuständige Behörde die erneute Teilnahme des Projektleiters an einer anerkannten Fortbildungsveranstaltung anlassbezogen anordnen kann. Auf Initiative Hessens hat der Bundesrat diese Regelung durch eine Pflicht zur regelmäßigen Aktualisierung der Fortbildung ersetzt.“

Welches waren die hessischen Beweggründe für diese Initiative? Das Land Hessen wird im Ausschuss durch Priska Hinz von Bündnis 90/Die Grünen, Hessische Ministerin für Umwelt, Klimaschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz vertreten. Die Sitzungen des Ausschusses finden zwar in der Regel nicht auf Minister-, sondern auf Mitarbeiterebene statt, doch sind alle Sitzungsniederschriften der laufenden

WORLD FORUM FOR MEDICINE



Zukunft unter der Lupe!

Labortechnik und Diagnostika
in den Hallen 1 und 3

www.medica.de/labtech1




Messe
Düsseldorf

und letzten Legislaturperioden vertraulich. Gegenüber *Laborjournal* erläuterte eine Pressesprecherin des Hessischen Landwirtschaftsministeriums aber dennoch:

„Die Vollzugserfahrung in der Vergangenheit hat gezeigt, dass es bei den Projektleitern Wissenslücken in folgenden Bereichen gibt: Rechtsgrundlagen und Verpflichtungen gemäß GenTSV, Aufzeichnungsverordnung, Kriterien zur Einstufung gentechnischer Arbeiten und Umsetzung von Sicherheitsmaßnahmen. Dass es Defizite gibt, war offenbar Konsens. Ansonsten hätte eine Regelung für den Fall, dass ein Projektleiter nicht mehr über die bei der Fortbildung vermittelten Kenntnisse verfügt, von vornherein keinen Eingang in den Entwurf gefunden. Aus Sicht des Vollzugs erschien es uns aber schwierig, im Einzelfall festzulegen, wann die Wissenslücken ausreichend relevant sind, um den Besuch einer Fortbildung anzuordnen; von einer Stigmatisierung betroffener Projektleiter einmal ganz abgesehen. Es erschien uns deshalb zielführender, geeignete Fortbildungsmaßnahmen für alle Projektleiter in angemessenen zeitlichen Intervallen verpflichtend vorzusehen.“

Bundesregierung sieht keine Hindernisse

In seiner Sitzung vom 7. Juni 2019 beschloss der Bundesrat schließlich den vom Ausschuss veränderten GenTSV-Entwurf. Nur die Vertreter von Sachsen und Bayern stimmten dagegen.

In den folgenden Wochen ersuchten die Bio-Verbände das BMEL unabhängig voneinander, die Änderungen nicht in die finale Verordnung zu übernehmen. Eine Pressesprecherin des Bundesministeriums fasste jedoch zusammen:

desrat erklärte Angela Merkel im März 2019: „Federführend ist das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL).“

Der beschlossene §28 GenTSV stößt natürlich auf heftige Kritik. „Rechtlich habe ich Bedenken wegen der Rückwirkungspflicht“, offenbart Fachanwältin Kauch. „Natürlich kann man beim Pkw-Führerschein die Klassen ändern, aber doch nicht rückwirkend für diejenigen, die bisher unter den geltenden Bedingungen ihre Eignung erworben haben.“

Plötzlicher Kursbedarf kaum zu bewältigen

Neben der Rückwirkungspflicht wird auch die Praxistauglichkeit der Kursinhalte nach §28 GenTSV bemängelt. Carsten Roller, VBIO-Ansprechpartner im Ressort „Ausbildung & Karriere“ erklärt: „Eine solche Fortbildungsveranstaltung dauert mindestens 16 Stunden, und als Referenten müssen Vertreter der Überwachungsbehörde und ein Volljurist beteiligt sein. Außerdem muss zur Anerkennung durch die Überwachungsbehörde ein starres Curriculum eingehalten werden. Für aktuell Wichtiges bleibt da fast keine Zeit. Einen erfahrenen Projektleiter alle fünf Jahre in solch eine Pflichtveranstaltung für Anfänger zu schicken, ist wie einen Tankerkapitän immer wieder den Segelschein machen zu lassen.“

Fachanwältin Kauch, selbst Kursanbieterin mit der AdvoGenCONSULT in Nordrhein-Westfalen, bedrückt in diesem Zusammenhang vor allem der Mangel an Kursplätzen: „Natürlich könnten im nachgehenden Vollzug die Länderbehörden die Kapazitätsgrenzen erhöhen. Doch nach unserer Erfahrung ist ein Vorlesungscharakter für GenTSV-Kurse nicht angemessen. Intensive Fragemöglichkeiten sind in solch

praxisbezogenen Kursen entscheidend.“

Das sehen andere Kursanbieter genauso – wie etwa Reinhard Geßner von der BioMedConcept in Berlin, mit knapp dreißigjähriger Erfahrung einer der Pioniere gentechnischer Fortbildungsveranstaltungen: „Der Seminarcharakter des Fortbildungskurses muss gewahrt bleiben. Wir brauchen keine Frontalveranstaltung, sondern ein Seminar, in dem sich fachliche Diskussionen zu den einzelnen Themen ergeben.“

Kursanbieterin Cornelia Kautt vom Karlsruher Institut für Technologie (KIT) ergänzt: „Wünschenswert wäre eine lediglich eintägige Veranstaltung mit einem Update über die in §28 GenTSV geforderten Inhalte.“

Auf Nachfrage erwiderte eine Pressesprecherin des BMEL: „Bei dem Auffrischungslehrgang muss es sich nicht um einen ‚standardisierten Einsteigerkurs‘ handeln. Schließlich ermöglicht es die Öffnungsklausel des §28 Abs. 3 GenTSV zu sachgerechten Lösungen im Einzelfall zu gelangen.“

Haben „sachgerechte Lösungen“ eine Chance?

Was mit „sachgerechten Lösungen“ gemeint ist, erklärt Rechtsanwältin Kauch: „In der Öffnungsklausel macht ein Teilnehmer irgendeine Fortbildungsveranstaltung. Den Teilnahmenachweis reicht er im Anschluss bei der Behörde ein. Diese bestätigt die Anerkennung der



Zeichnungen: GoGraph;
Text & Montage: Laborjournal

„Für die Bundesregierung besteht nach Abschluss des Bundesratsverfahrens keine Möglichkeit mehr, einzelne Maßgaben der Verordnung innerhalb des laufenden Rechtsetzungsverfahrens zu verändern. Die Verordnung kann entweder mit den Maßgaben, die der Bundesrat beschlossen hat, verkündet werden. Oder die Verkündung der Verordnung unterbleibt, wenn die Bundesregierung in den Maßgaben des Bundesrates ein Verkündungshindernis sieht. Mit Blick auf die vom Bundesrat eingebrachte Regelung des §28 Abs. 3 GenTSV hat die Bundesregierung ein solches Verkündungshindernis nicht gesehen.“

Falls in dieser Stellungnahme unklar ist, wer mit Bundesregierung gemeint ist: Bei der Übersendung des GenTSV-Entwurfs an den Bun-

Aktualisierung, falls sie die Kursinhalte als ausreichend erachtet. Das Risiko ist also vollständig beim Projektleiter.“

Carsten Roller vom VBIO hegt deshalb Zweifel: „Nur nachträglich anererkennungsfähige Fortbildungen, etwa in Form jährlicher Halbtagesveranstaltungen, die sich an etablierte Projektleiter richten und sich lediglich auf neue gesetzliche Vorschriften fokussieren, werden sich wohl kaum gegen die starren, aber im Voraus als rechtssicher anerkannten §28-Kurse durchsetzen.“ Außerdem sorgt er sich um die Behördenvertreter: „Die Öffnungsklausel ist eine Individuallösung. Die Sachkunde muss für jeden Fall einzeln überprüft werden. Wie sollen die Überwachungsbehörden das bei einem Fortbildungstau von bundesweit voraussichtlich zehntausend Betroffenen bewältigen – und zwar diskontinuierlich alle fünf Jahre?“

Überwachungsbehörden geben sich ahnungslos

Laborjournal hakte beim BMEL nach, wie die Öffnungsklausel konkret und sachgerecht umgesetzt werden soll. Wie sichergestellt werden soll, dass Sachkunde infolge mangelnder Nachschulungsmöglichkeiten nicht aberkannt wird. Und wer für den personellen und finanziellen Mehraufwand der Neuregelung des §28 GenTSV geradesteht. Die BMEL-Pressesprecherin antwortete: „Mit Blick auf die konkreten Fragen zur Anwendung der Norm wird auf die Zuständigkeit der Länder verwiesen. Es wird davon ausgegangen, dass diese sowie weitere Umsetzungsfragen zur GenTSV kurzfristig im Rahmen der Bund-Län-

der-Arbeitsgemeinschaft Gentechnik besprochen und praxisorientiert angegangen werden.“

Den Überwachungsbehörden der Länder liegt derzeit keine Information vor, wie die neuen Vorgaben umgesetzt werden sollen. Nachfragen zu Kursinhalten gemäß neuem §28 GenTSV und zur Bescheidung der Sachkunde sind vergeblich. Alle Betroffenen blicken auf die nächste Sitzung der Bund-Länder-Arbeitsgemeinschaft Gentechnik (LAG) am 6. und 7. November 2019 in Magdeburg. Bislang konnte sich die Geschäftsstellenleitung der LAG nicht zu Sitzungsagenda und Teilnehmerliste äußern.

Gentechnik-Projektleiter sollten proaktiv handeln

Bis alle Durchführungsbehörden Auskunft erteilen können, wird Betroffenen noch etwas mehr als ein Jahr bis zum Inkrafttreten der GenTSV-Neuordnung am 1. März 2021 bleiben. Rechtsanwältin Kauch rät deshalb: „Um ihre Fortbildung sicher über die Bühne zu bekommen, sollten Projektleiter proaktiv bei Kursanbietern nachfragen, ob sie in der nächsten Kapazitätsschwelle dabei sein können. Falls einem Projektleiter tatsächlich die Sachkunde aberkannt würde, müsste der Betreiber der gentechnischen Anlage im Wege der Klage die Wirkung des alten GenTSV-Scheins zu erreichen versuchen.“

Eine Reihe von Kursanbietern finden sich unter www.lag-gentechnik.de/Fortbildung.html. Viel Erfolg!

Henrik Müller



SIE SIND DOCH KEIN ROBOTER...

BEFREIEN SIE SICH VOM ROUTINE-PIPETTIEREN





ILMAC
Besuchen Sie uns in
Halle 1.1, stand A 193

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

Mit Babybauch an der Bench

Wenn Frauen, die im Labor arbeiten, schwanger werden, sollten diese ihre Vorgesetzten schnellstmöglich darüber informieren. Die Arbeit im Labor kann dadurch allerdings komplett ausfallen. Um den Schwangeren dennoch eine nahezu unbeeinträchtigte Fortsetzung ihrer Karriere zu ermöglichen, setzen Forschungseinrichtungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf ganz individuelle Hilfsangebote.

Eine Pipette, zwei Spitzen-Steck-Boxen und drei Pappschachteln voller Einweg-Handschuhe liegen auf der Bench neben der Zentrifuge. In den darüberliegenden Regalen stapeln sich Kisten, gläserne Flaschen mit blauen Deckeln und ein kleiner Timer. Gegenüber eine mannshohe Hood, darin ein Mikroskop. Alles im Labor wirkt gewöhnlich. Doch der Raum mit der Nummer 2-028 am *Research Institute of Molecular Pathology* (IMP) in Wien ist anders als die üblichen Labore – denn hier arbeiten ausschließlich Forscherinnen, die schwanger sind.

Tatsächlich gibt es schon seit über zehn Jahren am IMP einen Raum, in dem ganz simple molekularbiologische Arbeiten durchgeführt werden können, und der sich deshalb besonders für schwangere Wissenschaftlerinnen eignet. Zu Beginn noch in kleinem Maßstab etablierte sich der Raum und die dazugehörigen Arbeitsprotokolle ab 2009 so richtig. Mit daran beteiligt war und ist Sylvia Vesely, *Bio-safety Officer* am IMP. „In Absprache mit dem Arbeitsinspektorat haben wir mittlerweile eine 120 Seiten lange Mutterschutzunterlage erarbeitet, in der über sechzig detaillierte Protokolle stecken für den Fall einer Schwangerschaft bei Mitarbeiterinnen“, berichtet Vesely. Geleitet wird das Ganze von einem Mutterschutzkomitee, in dem unter anderem der Betriebsarzt und Sicherheitsfachkräfte sitzen. „Bei jeder Schwangerschaft prüfen wir die Situation individuell und gehen gemeinsam die Arbeitsabläufe durch.“ Die sechzig für Schwangere zugelassenen Arbeitsprotokolle deckten mittlerweile die meisten Forschungsbereiche ab, es kämen aber auch immer wieder neue Evaluierungen und Protokolle hinzu.

Seitdem das IMP 2016 in ein neues Gebäude gezogen ist, gibt es für die Schwangeren ein größeres, besser ausgestattetes Labor. Und auch der Weg zur Cafeteria ist kurz. Auf rund 33 Quadratmetern und unter Sicherheitsstufe-1-Bedingungen können Forscherinnen, die ein Kind erwarten, ihre Arbeiten weiter ausführen, soweit es die Protokolle erlauben. Toxische Chemikalien aber auch kanzerogene, mutage-

Illustr.: Juliet Merz

ne sowie reproduktionstoxische Substanzen sind strikt verboten. „Formaldehyd oder Ethidumbromid sind etwa ein absolutes No-Go“, nennt Vesely zwei Beispiele. „Aber auch spezielle Antibiotika, die fruchtschädigende Wirkung haben könnten.“ Ebenso wird auf ionisierende Strahlung, elektromagnetische Felder oder schwere Lasten geachtet. „Außerdem ist das Labor zu anderen Großraumlaboren etwas separiert, damit nicht die Gefahr besteht, dass in unmittelbarer Nähe der Schwangeren für sie gefährliche Experimente stattfinden oder toxische Chemikalien vorkommen.“

Während zur fixen Einrichtung etwa eine Sicherheitswerkbank, PCR-Maschinen sowie Zentrifugen gehören, ist die Ausstattung des Raumes recht lebendig, sodass immer mal wieder Geräte ergänzt oder abgebaut werden können.

Jedes Reagenz im Mutterschutzlabor ist derweil genau auf seine Unbedenklichkeit geprüft und zur Verwendung durch werdende Mütter genehmigt. „Das ist in anderen Laboren nicht so“, vermutet Vesely. „Bei der Menge an Mitarbeitern wäre es gar nicht möglich, jede Chemikalie einzeln zu prüfen. Das Schwangerschaftslabor hingegen ist zwar ein normales Labor, aber dafür ein strikt kontrolliertes.“

Jährlich arbeiten bis zu zehn schwangere Forscherinnen im Raum 2-028. Das Feedback der Anwenderinnen ist laut Vesely durchweg positiv. „Natürlich ist es zu Beginn für die Nutzerinnen manchmal etwas schwierig, sich um beziehungsweise einzugewöhnen.“

Ersatz im Notfall

Sehr zufrieden mit dem Angebot des Mutterschutzlabors ist eine IMP-Mitarbeiterin, die aktuell schwanger ist und gerne anonym bleiben möchte. „Für mich persönlich ist das Schwangerschaftslabor sehr hilfreich, meine Schwangerschaft mit meiner Karriere zu vereinbaren“, erzählt die IMP-Forscherin. „Im Schwangerschaftslabor ist es mir erlaubt, anhand von geprüften Protokollen unter sicheren Umständen weiter arbeiten zu dürfen.“ Und was, wenn die Protokolle für das Experiment essenzielle Arbeitsschritte verbieten? „In diesem Fall übernehmen *Lab Technicians* und andere Kollegen aus der eigenen Arbeitsgruppe einzelne Arbeitsschritte oder Teilerperimente, weil die einfach die nötige Erfahrung haben“, versichert Vesely. Das kann die IMP-Forscherin bestätigen: „Die Arbeiten, die ich nicht mehr selbst erledigen kann, werden von einer Kollegin übernommen.“ Insgesamt sei sie froh, das Schwangerschaftslabor zu haben: „Wenn es diese Möglichkeit nicht gäbe, hätte ich wahrscheinlich ab dem Zeitpunkt, an dem man die Schwangerschaft feststellen konnte, bis kurz vor der



Geburt, keine Laborarbeiten mehr machen dürfen. Das hätte für mich natürlich den Verlust einiger Monate Arbeit an meinem Projekt bedeutet.“

Erfreulicherweise ist das Mutterschutzlabor am IMP in Wien nicht das einzige in den deutschsprachigen Ländern. Auch am Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie in Hamburg gibt es ein sogenanntes *Pregnancy Lab*, wie die Kommunikationsleiterin der Leibniz-Gemeinschaft Mirjam Kaplow mitteilt. „Dabei handelt es sich um ein Pilotprojekt, das einen alternativen Arbeitsplatz fernab von Gefahrenquellen bietet.“ Zurzeit beschränke die Nutzung des Labors auf Mitarbeiterinnen der Abteilung Virus-Immunologie. In der ersten Phase solle die Nachfrage nach dem *Pregnancy Lab* beobachtet und daran die Entscheidung geknüpft werden, ob diese Art von Labor dem gesamten Institut zur Verfügung gestellt würden.

Ein weiteres Hilfsangebot der Leibniz-Institute ist, den Schwangeren einen Arbeitsplatz in einem anderen, geeigneten Labor anzubieten – quasi ein „zeitweise Schwangerschaftslabor“. Allerdings nur, wenn die Raumausstattung und die durchzuführenden Versuche dies erlauben. Solche temporären Mutterschutzlabore gibt es beispielsweise am Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle (Saale).

Dennoch scheinen die Mutterschutzlabore nicht weit verbreitet zu sein, das schätzt auch Vesely zumindest für den Standort Österreich so ein: „Natürlich müssen die Institutionen Platz-technisch erst mal Kapazitäten haben. Außerdem können die Labore auch mal komplett leer stehen – das muss in Kauf genommen werden. Da die Evaluierungen teilweise auch sehr aufwendig sind, ist das für

Die Frauen, die im Labor 2-028 am Wiener IMP arbeiten, erwarten allesamt Nachwuchs.

Foto: IMP

manche Institute administrativ vielleicht gar nicht machbar.“

Den Ansatz eines Schwangerschaftslabors findet auch das Referat für Familienförderung der Universität Konstanz sehr unterstützenswert, wie die stellvertretende Leiterin Tanja Edelhäuser in einer E-Mail mitteilt. „Unser Referat [...] würde sehr gern ein solches Labor einrichten.“ Doch aufgrund des eklatanten Raummangels an der Universität sei dies unmöglich. Bei zukünftigen Laborbauten wolle das Referat diese Idee aber sehr gerne einbringen.

Auch die Frauenbeauftragte Bettina Bölter von der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München begrüßt die Idee der Mutterschutzlabore: „Meines Wissens gibt es keine designierten Labore für Schwangere, obwohl wir das immer mal wieder angeregt haben. Das stößt bei den – meist männlichen – AG-Leitern und Professoren nicht auf Gegenliebe, immer mit dem Argument der Raumknappheit.“ Bölter versichert, dennoch dran zu bleiben, und hofft, im Anschluss an laufende Berufungsverfahren besser beurteilen zu können, wo es überhaupt geeignete Räume gibt und wie eine Finanzierung für die Laborausstattung laufen könne.

Gleichstellung ade?

An der benachbarten Medizinischen Fakultät sieht die Einstellung zu Schwangerschaftslaboren derweil ganz anders aus. Dort habe man keine solchen Labore eingerichtet und plane dies auch nicht. Dafür nennt Dekan Reinhard Hickel drei Gründe: „Erstens wird



Das Mutterschutzlabor am IMP in Wien sieht auf den ersten Blick genauso aus wie jedes andere Forschungslabor.

Foto: IMP

[...] im Idealfall der individuelle Arbeitsplatz bereits ausreichend abgesichert. Ein nicht unerheblicher Teil der Labore am Klinikum ist ohnehin für Schwangere ohne Gefährdung zu benutzen, da besondere Gefährdungen (Sicherheitsstufe 2, DNA-Analysen, *et cetera*) schon aus Gründen des allgemeinen Arbeitsschutzes auf besondere Labore konzentriert sind.“ Zweitens wären zentralisierte Schwangerenlabore mit der bestehenden Klinik- und Patienten-nahen Forschung an den einzelnen Kliniken und Instituten nicht gut zu vereinbaren und für die Betroffenen beispielsweise mit erhöhten Laufwegen, nicht vorhandenen Spezialgeräten, fehlenden Anbindungen an die Klinik *et cetera* verbunden. „Der dritte Grund ist der Wesentlichste: Junge Nachwuchswissenschaftlerinnen widmen sich typischerweise einem bestimmten Forschungsgegenstand. Wenn dieser in der Laborarbeit mit

teratogenen Stoffen, beispielsweise in der Chemotherapie, untrennbar verbunden ist, dann wäre der Schwangeren durch die Einrichtung eines Labors, das frei von diesen Stoffen bleiben muss, auch nicht geholfen.“ Und Hinkel nennt noch einen weiteren Grund, denn Wissenschaftlerinnen sollten nach Möglichkeit im unmittelbaren Forschungsumfeld und mit ihren Kolleginnen und Kollegen tätig bleiben können. Eine Quasi-Isolierung der Betroffenen in gesonderten Laboratorien erscheine gerade auch unter Gleichstellungsaspekten nicht sinnvoll.

Und auch die Pressestelle des Max-Delbrück-Centrums (MDC) für Molekulare Medizin in Berlin teilt auf Anfrage mit: „Das MDC plant nicht, ein Schwangerschaftslabor einzurichten. Jede Forscherin hat unterschiedliche Forschungsziele. Sie benötigt die enge Zusammenarbeit in ihrem jeweiligen Team sowie das damit verbundene Netzwerk.“

Ebenso hat sich das Friedrich-Miescher-Institut

(FMI) in Basel zumindest vorerst gegen die Einrichtung eines Schwangerenlabors entschieden. Isabelle Baumann von der Pressestelle: „Das FMI strebt eine kontinuierliche Reduktion der Gefahrenpotenziale (Chemikalienmengen, Ersatzstoffe, bevorzugter Einsatz von niedrig eingestuften biologischen Risiken) an, um die Reorganisation des Arbeitsplatzes in einzelnen Labors noch schneller durchführen zu können, sodass die Schwangere in Sicherheit weiterarbeiten kann.“

Doch welche Hilfe bieten Forschungseinrichtungen schwangeren Forscherinnen noch an, wenn sie über keine Mutterschutzlabore verfügen?

Schwanger – und dann?

In der Regel erfolgen nach Bekanntgabe einer Schwangerschaft zunächst ein individuelles Beratungsgespräch und eine Gefährdungsbeurteilung des Arbeitsplatzes. Die Universität Heidelberg etwa hat dafür extra eine „Clearingstelle Wissenschaft und Familie“ ein-

gerichtet. „Dort wird in einem moderierten Gespräch mit Chef oder Chefin und werden der Mutter über die Weiterführung der Karriere gesprochen, über die Möglichkeiten und Angebote des Instituts beziehungsweise der Projektgruppe“, erklärt Agnes Speck, Leiterin des Gleichstellungsbüros der Uni. „Darüber hinaus wird im Rahmen der Clearingstelle eine Stellvertretung für die Arbeiten im Labor während Mutterschutz und Elternzeit angeboten.“ Dieses Modell ist wohl das gängigste – auch dann, wenn es ein Schwangerschaftslabor gibt.

Parallel setzt die Universität Basel neben dem Hilfskraft-Modell auf ein extra Förderprogramm mit dem Namen *Stay on Track*. Dieses richtet sich an hochqualifizierte Postdoktorandinnen und Habilitandinnen in der ersten Phase der Mutterschaft, sprich ab dem letzten Viertel der Schwangerschaft bis maximal ein Jahr nach der Geburt. Das Programm bietet sogenannte Entlastungsoptionen, durch die Forscherinnen zum Beispiel in der Lehre oder als Projektleiterin vertreten werden oder akademische Verwaltungsaufgaben sowie Labor-tätigkeiten abgeben können.

Klartext schützt

Im Übrigen sind die Frauen dazu angehalten, ihre Schwangerschaft zu melden, sobald sie bekannt ist, stellt die MDC-Pressestelle klar. „Die Frauen wenden sich an ihre direkte Vorgesetzte beziehungsweise den direkten Vorgesetzten oder, auch dies ist möglich, zuerst an die Abteilung Personalservice und die Abteilung Arbeits- und biologische Sicherheit“ – oder den Betriebsarzt.

Die Personalstelle des FMI in Basel hingegen teilt mit, dass es den Frauen selbst überlassen sei, die Schwangerschaft dem Arbeitgeber bekanntzumachen. „Solange Sie voll arbeitsfähig sind, müssen Sie nicht darüber reden. Informieren müssen Sie Ihren Chef jedoch, wenn Sie nicht mehr voll einsatzfähig sind oder wenn Ihr Baby durch die Arbeit geschädigt werden könnte – zum Beispiel durch Erschütterungen oder heikle Chemikalien.“ Von Gesetzes wegen herrsche weder eine Verpflichtung noch eine genaue Frist, in der Schwangere den Arbeitgeber über die Schwangerschaft informieren müssen.

Ratsam ist es dennoch: Der Arbeitgeber kann so die gesetzlichen Mutterschutzbestimmungen einhalten. Diese schränken die Schwangere zwar durch einige Beschäftigungsverbote ein, schützen sie aber gleichzeitig. So ist es in Deutschland bis auf wenige Ausnahmen unzulässig, dass das Unternehmen das Arbeitsverhältnis kündigt, und zwar vom Beginn der Schwangerschaft an bis vier Monate nach der Entbindung. Sollte >>



Fernstudiengänge und Weiterbildungskurse

für den Labor- & Pharmabereich

- Akademischer Abschluss an renommierten Hochschulen
- Minimale Präsenzzeit bei voller Berufstätigkeit
- Intensive Betreuung durch erfahrene Dozent/-innen

Jetzt informieren!

Fernstudium B. Sc. Chemie für Laborant/-innen & TAs

Mit dem Fernstudium Chemie können Sie ganz einfach nebenberuflich studieren und bleiben weiterhin in Ihrem Beruf tätig. Es ist der einzige Bachelor-Fernstudiengang, der durch die Fokussierung auf laborrelevante Inhalte speziell auf die Bedürfnisse von Laborant/-innen und TAs im chemischen Bereich zugeschnitten ist. Ihre Ausbildung und Berufserfahrung fließen in das Studium direkt mit ein, denn Ihre Laborausbildung und –Tätigkeit werden am Ende mit 30 ECTS-Punkten angerechnet. Während des Fernstudiums treffen Sie sich alle zwei Wochen mit anderen Studierenden und Ihrem Tutor bzw. Ihrer Tutorin an Ihrem gewählten Studienort oder – online - im virtuellen Klassenraum. Mit 180 ECTS-Punkten erhalten Sie am Ende des Fernstudiums den Bachelor of Science „Chemie“ von der TH Ostwestfalen-Lippe!

Im Herbst 2019 / Frühjahr 2020 starten neue Studiengruppen u. a. in WUPPERTAL, MÜNCHEN, HANNOVER, BASEL, BERLIN, DARMSTADT, HAMBURG, NÜRNBERG sowie jedes Semester eine ortsunabhängige ONLINE-Studiengruppe.

Fernstudium B. Sc. Biologie für labortechnische Fachkräfte in biomolekularen Berufen

Die Johannes Gutenberg-Universität Mainz (JGU Mainz) veranstaltet gemeinsam mit dem Wissenschaftsverlag Springer ein berufsbegleitendes Fernstudium Biologie. Das Angebot richtet sich an einschlägig berufstätige Laborant/-innen & TAs. Ihre Labor-Ausbildung und –Tätigkeit wird mit 40 ECTS-Punkten in hohem Umfang angerechnet. Das Fernstudium dauert 4 Jahre. Im Anschluss können die Absolvent/-innen an der JGU Mainz mit Zusatzleistungen berufsbegleitend den Bachelor of Science „Molekulare Biologie“ mit 180 ECTS-Punkten erwerben.

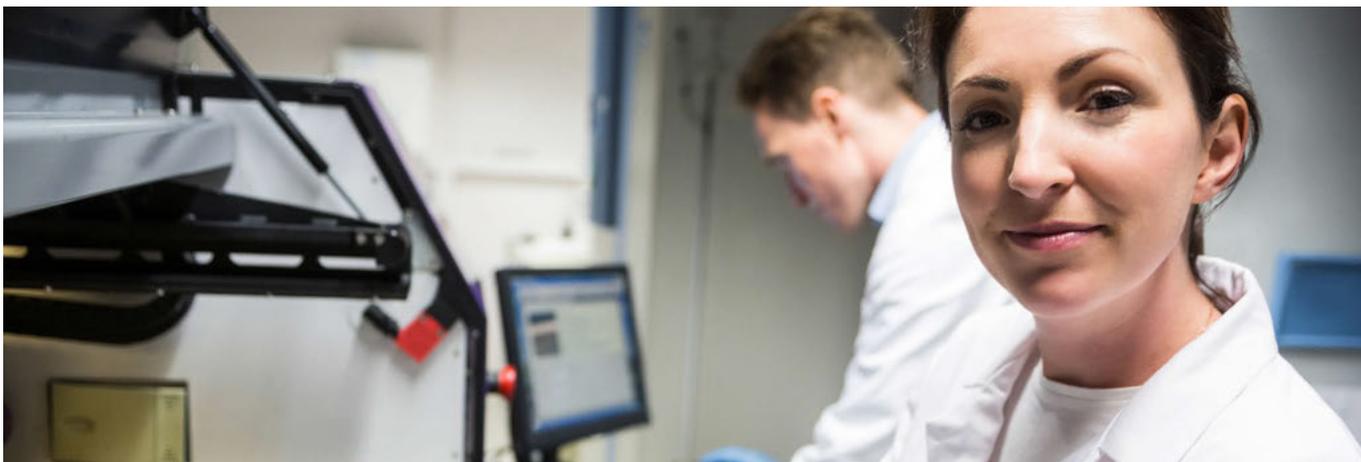
Neue Studiengruppen starten im Herbst 2019/Frühjahr 2020 u. a. in BERLIN, MARBURG, MANNHEIM, LEVERKUSEN, BASEL, HAMBURG sowie mehrere ortsunabhängige ONLINE-Studiengruppen.



Fernstudium Biologie -
erfolgreich seit 20 Jahren!

Ausführliche Infos & Anmeldung unter springer-campus.de

Part of **SPRINGER NATURE**



Jetzt noch
anmelden!

Noch drei Plätze verfügbar!

Nach erfolgter Platzvergabe sind beim Fernstudium Biotechnologie noch 3 der begehrten Studienplätze frei: Chance nutzen – Schnell sein – Und direkt bewerben!

Kontaktieren Sie uns:



Dr. Benjamin Steeb
Fernstudium Biologie | Biotechnologie
Tel. 06221-487 8054
benjamin.steeb@springer.com



Lisa Fank
Fernstudium Chemie
Tel. 06221-487 8170
lisa.fank@springer.com

Fernstudium M. Sc. Biotechnologie für Biotechnolog/-innen & Laborfachkräfte

Sie haben einen ersten naturwissenschaftlichen oder ingenieurwissenschaftlichen Hochschulabschluss und möchten einen Schritt weiter kommen, aber Ihren Beruf nicht aufgeben? Dann ist der Fernstudiengang Biotechnologie (M.Sc.) genau der richtige Weg für Sie! In diesem modernen Fernstudiengang werden Studienhefte und Lehrvideos mit intensiver Betreuung durch Experten in Online-Tutorien und Präsenzphasen an der Hochschule Esslingen kombiniert, wodurch sich Beruf und Karriere perfekt vereinbaren lassen. Das Fernstudium dauert 5,5 Semester.

Am Ende des Fernstudiums erhalten die Absolvent/-innen den Master of Science (M.Sc.) „Biotechnologie“ durch die Hochschule Esslingen.

Sie sind sich nicht sicher, ob der Studiengang für Sie geeignet ist? Kein Problem! Nutzen Sie zusätzlich unsere kostenlose 24/7 Studienberatung, in der wir Sie - bis 23. Sept. 2019 - nach Terminvereinbarung auch Mo – Fr nach 17 Uhr und am Wochenende beraten. Melden Sie sich einfach unter 06221 / 487 – 8054 oder per Mail (benjamin.steeb@springer.com) bei Dr. Benjamin Steeb.

Branchenwissen Pharma

3 erstklassige Hochschul-Zertifikatskurse für Mitarbeiter/-innen in pharmazeutischen Unternehmen:

- Arzneimittelentwicklung und GMPbasierte Produktion
- Arzneimittelzulassung und Arzneimittelsicherheit
- Pharma-Recht und -Marketing

Diese drei neuen, berufsbegleitenden Hochschulzertifikatskurse für Fachkräfte und Mitarbeiter/-innen pharmazeutischer Unternehmen bieten ein flexibles Studienkonzept mit Selbststudium, optionalen Präsenzphasen, E-Learning und sechs Prüfungsterminen im Jahr an einem der bundesweiten Studienzentren. Die Zertifikatskurse haben eine empfohlene Dauer von je sechs Monaten. Mit dem online-basierten Studienkonzept können Sie sich parallel zu Beruf und Familie erfolgreich weiterbilden. **Eine Anmeldung ist jederzeit möglich. Start jeweils zum 1. des Monats.**

In Kooperation mit der SRH Fernhochschule – The Mobile University.

Infos und Anmeldungen unter
springer-campus.de

» die Frau ihre Schwangerschaft, aus welchen Gründen auch immer, verschweigen, drohen ihr dennoch keine Konsequenzen. Auch nicht in Österreich, wie die Arbeiterkammer auf Nachfrage bestätigt.

Ein weiter oben schon einmal angesprochenes Hilfsangebot ist die temporäre Umgestaltung des Arbeitsplatzes. Diese Möglichkeit gibt es etwa am FMI in Basel: „Auf Vorschlag des Arbeitsmediziners und in Absprache mit der Schwangeren wird der Arbeitsbereich jeweils so re-organisiert, dass ein sicheres Arbeiten während der Schwangerschaft und der Stillzeit gewährleistet ist“, erklärt Kommunikationsleiterin Baumann die Vorgehensweise und ergänzt: „Hierbei wird nicht nur das objektive Gefahrenpotenzial bewertet, sondern insbesondere auch das subjektive Empfinden der Betroffenen.“ Der gesamte Prozess würde außerdem innerhalb von fünf Arbeitstagen durchgeführt, um die Forschungsarbeit nicht unnötig zu verzögern.

Größter Wunsch: In eigener Abteilung bleiben

Für ein ähnliches Modell hat sich auch das DKFZ entschieden. „Wir haben uns gegen einen Schwangerenlabor entschieden und versuchen nach individueller Beratung der Vorgesetzten und der Schwangeren in der Abteilung selbst sichere Arbeitsplätze zu schaffen“, erklärt Iris Klewinghaus, Fachkraft für Arbeitssicherheit der Stabsstelle Sicherheit. Grund für diese Entscheidung sind zum einen die praktischen Arbeitsabläufe, denn am DKFZ gebe es kaum Projekte, die laut Mutterschutzgesetz komplett von Schwangeren selbst in einem abgesicherten, separaten Labor durchgeführt werden könnten. „In einem solchen Labor könnten die Schwangeren wenn überhaupt nur einen kleinen Teil ihrer Labortätigkeiten weiterführen“, gibt Klewinghaus eine Einschätzung.

Natürlich funktioniert das Arbeiten in einer Abteilung, in der mit für Schwangere gefährlichen Stoffen hantiert wird, nur, wenn die anderen Gruppenmitglieder sauber arbeiten und sich verantwortungsvoll verhalten. „Das beruht auf gegenseitigem Vertrauen. Wir sagen den Schwangeren aber immer wieder, dass sie dringend kommunizieren müssen, wenn sie sich unsicher fühlen“, so Klewinghaus. Außerdem sei es für die Schwangeren immer der größte Wunsch, in den eigenen Abteilungen zu bleiben. Insbesondere, wenn für eine Schwangere die Tätigkeiten eingeschränkt sind, sei sie auf die Vernetzung innerhalb der Abteilung angewiesen. Experimente, welche die Schwangeren nicht mehr erledigen dürfen, würden von Kollegen übernommen, und durch wirksame Trennung von

Tätigkeitsbereichen würden Gefährdungen ausgeschlossen. Ein wichtiger Knackpunkt sei hingegen, dass die Schwangeren häufig ungenutzte Teile ihrer Arbeit abgeben würden: „Da muss man die Mitarbeiterinnen, die ein Kind erwarten, meist eher bremsen und auf das Mutterschutzgesetz hinweisen.“

Doch wie hilfreich sind die Mutterschutz-Angebote in der Praxis? Besonders hilfreich scheint wohl die Vertretung im Labor durch einen Kollegen zu sein, wie Sonja Grath, Gruppenleiterin am Lehrstuhl für Evolutionsbiologie der LMU München, bestätigt: „In meinem Fall (zwei Schwangerschaften) erhielt ich immer problemlos Unterstützung durch die TAs und andere Kollegen oder Kolleginnen.“ Ihre Meinung zum Schwangerenlabor hingegen ist verhalten. „Ich arbeite zwar nicht so viel im Labor, aber bisher war Schwangerschaft und wissenschaftliche Karriere sehr gut vereinbar – auch ohne ein extra Schwangerenlabor.“ Eine „unbeeinträchtigte Fortführung“ der wissenschaftlichen Arbeit und Karriere halte sie für schlicht nicht machbar, denn es gebe immer Arbeiten, die während einer Schwangerschaft abgegeben werden müssten. „Daran ändert meiner Ansicht nach auch ein Schwangerenlabor nichts. Außerdem würde ich das eher als Ausgliederung denn als Hilfe empfinden.“

Auch nur Gutes berichten kann die freie *Laborjournal*-Autorin Sigrid März, die insgesamt drei Schwangerschaften im Labor am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster erlebt hat: „Während der Schwangerschaften habe ich meine Forschung unbeeinträchtigt fortgesetzt, dank der Hilfe von TAs und Kollegen, die eingesprungen sind und Arbeiten für mich übernommen haben. Zusätzlich haben sie große Rücksicht auf mich und meine Schwangerschaft genommen. An der Labortür hing ein selbstgemachtes Hinweisschild, das auf meine Schwangerschaft hingedeutet hat und jedes Mal, wenn ich ins Labor kam, rief jemand: ‚Siggi ist da!‘ – es wurde im Labor noch nie so viel unter’m Abzug gearbeitet wie in diesen Monaten.“

Fest steht: Egal ob Universität oder Institut, die Forschungseinrichtungen versuchen je nach eigenen Möglichkeiten ihr bestes, den Schwangeren so viele Hilfsangebote wie nur möglich anzubieten. Denn wie März richtig sagt: „Die Schwangerschaft ist kein notwendiges Übel, sondern gehört zum Leben – auch dem wissenschaftlichen – dazu. Das muss besser signalisiert werden!“

Letztlich liegt es eben nicht allein an den Einrichtungen, wie sehr Schwangere unterstützt werden, sondern auch an Kollegen und besonders an einer Personengruppe: den Chefs. Wie wichtig Vorgesetzte bei der Vereinbarkeit von Schwangerschaft und

Karriere sind, deutet LMU-Frauenbeauftragte Bölker an: „In den Biowissenschaften, die Laborarbeit beinhalten, kann keine [schwangere] Frau erwarten, ‚unbeeinträchtigt‘ einfach so weiter zu machen. Darüber muss sie sich im Klaren sein! Wir tun, was möglich ist, jeder Arbeitsgruppenleiter auf etwas unterschiedliche Weise, abhängig vom Arbeitsgebiet der Frau. Arbeitsschutzrechtlich dürfen Schwangere in den meisten Laboren überhaupt nicht arbeiten; die bekommen dann Büroarbeit oder werden ‚ausgelagert‘, dass keine Gefährdung besteht. Wie gut das im Einzelnen umgesetzt wird, kann ich Ihnen nicht sagen, bei mir hat sich noch keine Frau beschwert, wie mit ihr umgegangen wurde. Die Frage ist, ob irgendwer das in Anbetracht der Abhängigkeit vom Chef überhaupt tun würde!“

Es geht auch anders

Diese Abhängigkeit demonstriert das erschreckende finale Beispiel von Frau M. [Name von der Redaktion geändert]. „Als ich vor circa zehn Jahren als Postdoc an einer deutschen Universität schwanger wurde, habe ich es unserer damaligen Chefin unverzüglich gesagt, denn auch eine TA aus unserer Arbeitsgruppe hatte kürzlich ihre Schwangerschaft verkündet und ich hätte ihre Arbeiten eigentlich übernehmen sollen.“ Als Frau M. dann ihrer Chefin sprach, meinte diese, die Schwangerschaft müsse man erstmal als vorläufig betrachten, es könne ja noch einiges schiefliegen. „Sie hätte während ihrer eigenen Schwangerschaft auch alles im Labor gemacht und ich wolle doch was werden“, berichtet Frau M., die anschließend eine Fehlgeburt erlitt. „Das hatte nichts mit dem Labor zu tun. Bei meiner erneuten Schwangerschaft, kurz darauf, habe ich es meiner Chefin nicht mitgeteilt. Die heiklen Arbeiten hat dann eine Doktorandin für mich gemacht, die ich eingeweiht hatte.“

Erst ganz spät habe Frau M. ihrer Chefin von der Schwangerschaft berichtet. „Doktoranden oder Postdocs sind leider komplett auf den Chef angewiesen und gerade in solch einer Situation sollte man eigentlich auf ihre Unterstützung bauen können“, klagt Frau M. und schließt mit einer heiklen Vermutung: „Das, was mir damals widerfahren ist, war sicherlich kein Einzelfall.“

Juliet Merz

Wenn Sie Ihre Erfahrung (ob positiv oder negativ) öffentlich teilen wollen, können Sie auf unserer Homepage im LJ-Blog einen Kommentar hinterlassen, der Artikel erscheint dort zeitgleich (laborjournal.de/blog). Oder Sie senden uns eine E-Mail an news@laborjournal.de – wir behandeln Ihre Daten vertraulich.



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (22)

Wenn Autobauer Hirne hacken

Pionier des autonomen Fahrens scheint dem Visionär und Unternehmer Elon Musk nicht genug. In einem Paper beschreibt er, wie er unsere Gehirne mit künstlicher Intelligenz symbiotisch vereinen will. Und fällt dabei auf die gleichen Dinge rein wie viele Wissenschaftler.

Hektisch geschnittene Filmclips von jungdynamischen Wissenschaftlern in biomedizinischen Hightech-Laboren, Nerds am Lötkolben und Oszilloskop, Achterbahnfahrten durch Animationen eines Gewirrs aus Nervenzellen,... Und dazwischen verkündet der Auto- und Raketenbauer Elon Musk in messianischer Pose seine neueste Vision: Die Symbiose des menschlichen Gehirns mit künstlicher Intelligenz (KI)! Realisieren wird diesen die Menschheit rettenden Plan das revolutionäre *Brain Machine Interface (BMI)* seiner Firma Neuralink.

Ich hätte die Narreteien meines Kollegen getrost ignoriert, wenn diese nicht in den Räumen der *California Academy of Sciences* zur Aufführung gekommen wären – und wenn das Video hiervon nicht auf der ganzen Welt einen ungeheuren Medien-Hype ausgelöst hätte. Einhelliges Urteil in Presse und Netz: „Ein typischer Musk, den Mund wieder etwas voll genommen, aber wenn der so etwas ankündigt, wird schon was dran sein. Allerdings: Ist das nicht auch gefährlich, brauchen wir vielleicht eine neue Ethik?“

Dummerweise ist rein gar nichts dran! Nicht, weil es mit dem BMI einfach noch ein bisschen dauert, bis wir damit unsere Gedanken runter- und neue Inhalte ins Gehirn hochladen können – und wir dadurch endlich hyperintelligent werden. Auch nicht, weil Musk in seiner Präsentation maßlos übertreibt, was er mit seinem BMI mutmaßlich schon alles erreicht hätte. Was er natürlich selbstredend tut. Nein, es wird deshalb nichts mit der Gehirn-KI-Symbiose, weil die Muskische Vision gleich auf drei fundamentalen Fehlern beruht.

Einer betrifft das Prinzip von BMI, ein zweiter das Konzept vom Gehirn als Computer – und der dritte Fehler ist eine falsche Vorstellung davon, was KI wirklich ist. Diese Fehler sind leider sehr populär, auch bei Wissenschaftlern. Umso mehr lohnt sich hier ein närrischer Blick.

Herr Musk schreibt ein Paper

Der über Twitter gestreute Internetauftritt strotzt vor bunten Bildern und spektakulären Ankündigungen. Sogar ein Neurochirurg steht auf der Bühne, in voller OP-Montur. Inhaltlich gibt die Präsentation aber leider wenig her. Herr Musk verweist uns bezüglich technischer Details deshalb auf einen von ihm als *Single Author* publizierten „wissenschaftlichen Artikel“ in *BioRxiv*.

Schauen wir uns den also erst einmal an. Musk beschreibt darin Komponenten eines BMI, also chirurgisch ins Gehirn implantierter Elektroden, die elektrische Hirnaktivität ableiten. Nach einem Training kann das Gehirn hierüber mit einem Computer kommunizieren und auf diese Weise eine „Maschine“ steuern. Dies könnte ein Roboterarm sein, oder das Bewegen eines Mauscurors. Der Artikel beschreibt oberflächlich einige Elemente ei-

»Der Artikel ist ein klarer Verstoß gegen die international akzeptierte Publikationsethik.«

nes nicht-funktionalen BMI-Prototypen: Elektroden zur Ableitung von Hirnaktivität, einen Chip zur Verarbeitung und Übertragung der Signale sowie einen OP-Roboter zum Einsetzen der Elektroden in Gehirn. Es fehlt allerdings alles, was nach der Ableitung der Signale noch benötigt wird – also etwas, das gesteuert wird. Herr Musk beschreibt hier also kein BMI, sondern nur Teile davon.

Bemerkenswert ist zunächst einmal seine Alleinunterschrift, obwohl völlig klar ist, dass er den Artikel gar nicht verfasst haben

kann. Das ist zwar das geringste Problem des Artikels, aber festzuhalten bleibt – auch mit Blick auf den von mir geschätzten *Preprint-Server BioRxiv* –, dass dies ein klarer Verstoß gegen die international akzeptierte Publikationsethik ist. Sehr bedenklich auch, dass die im Artikel nur angedeuteten Tierexperimente durch ein Firmen-internes *Review Board* „genehmigt“ wurden – in den USA zwar *lege artis*, in Deutschland jedoch zum Glück undenkbar. Musk und Co. haben also selber entschieden, dass die Experimente ethisch vertretbar sind. Ganz abgesehen davon, dass der Artikel unbegründete Hoffnungen bei verzweifelten



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.

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

Patienten mit Querschnittslähmung weckt. All dies ist unethisch!

Im Westen nichts Neues

Der grundsätzliche Aufbau des BMI wie auch das Funktionsprinzip der im Neuralink-Paper beschriebenen Komponenten sind nicht neu. Verschiedene Gruppen weltweit haben sie bereits in ähnlicher Form entwickelt und bei ausgewählten Patienten mit Rückenmarksverletzungen eingesetzt. Diese konnten damit nach langem Training wieder sehr einfache Funktionen ausführen, wie beispielsweise eine Tasse greifen.

Der Artikel beschreibt allerdings eine Reihe von technischen Neuerungen, die potenziell die Funktionalität von BMIs verbessern könnten. Dazu gehören sehr dünne Elektroden, die Möglichkeit, von einigen Tausend (statt von einigen Hundert) Elektroden ableiten zu können, wie auch der OP-Roboter zur Implantation. Trotzdem bleibt es bei der puren Versprechung, dass all dies ein BMI verbessern könne. Gezeigt wird es nicht. Häufig finden sich stattdessen Formulierungen wie: „It is plausible to imagine...“

Im Artikel angedeutete Funktionen des BMI, wie etwa, dass man damit das Hirn stimulieren könne, oder, wie von Herrn Musk behauptet, eine Verschmelzung des menschl-

chen Gehirns mit KI möglich werde, bleiben un belegte Spekulation. Der Artikel kommt im Gewand einer wissenschaftlichen Publikation daher, ist aber nichts als ein oberflächlicher Werbeprospekt der Firma Neuralink.

Ein BMI liest keinen Gehirncode

Der mit dem Artikel und der Präsentation von Herrn Musk bewusst generierte Hype suggeriert Fähigkeiten eines BMI, die so von keinem ernstzunehmenden BMI-Forscher für möglich gehalten werden. Spikes von Neuronen, auch wenn diese von mehreren Tausend

»Das Gehirn hat Programmierung und Codes gar nicht nötig, da Kognition „verkörpert“ ist.«

Orten im Gehirn kommen, erlauben nicht das Auslesen von Gedanken, Vorstellungen und Gefühlen.

Vielmehr ist es umgekehrt: Das Prinzip eines BMI zur Steuerung einer Maschine durch Hirnaktivität besteht darin, das Gehirn darauf zu trainieren, willentlich elektrische Aktivität in großen Ensembles von Nervenzellen zu generieren – und zwar solche Aktivitäten, die

vorher an dieser Stelle so noch gar nicht aufgetreten waren, um damit dann eine spezifische, für das Gehirn bisher fremde Reaktion der Maschine auszulösen. Das Gehirn ist so plastisch, dass es so etwas lernen kann.

Deshalb aber dauert es auch lange, bis selbst einfachste Steuer-Funktionen (Cursor rauf, Cursor runter) nur halbwegs zuverlässig klappen. Bei einem nicht geringen Anteil der Patienten, bei denen verschiedene Forschergruppen so etwas versucht haben, funktionierte es überhaupt nicht. Ob, wie von Herrn Musk einfach mal so behauptet, eine Erhöhung der Anzahl von Elektroden die Fähigkeit der Steuerung wesentlich verbessern kann, ist daher unklar. Forscher im Feld zweifeln dies durchaus an.

Das Gehirn ist kein Computer

Das Missverständnis von Herrn Musk bezüglich der Funktionsweise seines BMI beruht ganz wesentlich auf dem Glauben, dass das Gehirn wie ein Computer funktioniert. Diese Computer-Metapher vom Gehirn ist weit verbreitet, auch das milliardenschwere *Human Brain Project* baute darauf auf. Dadurch wird die Sache aber nicht richtiger, allenfalls teurer.

Ein Computer ist ein Automat, der mittels programmierter Instruktionen Eingaben in strikt determinierte Ausgaben verwandelt.

Platform for Chemistry,
Pharmacy and Biotechnology



24 to 27 September 2019 | Messe Basel | ilmac.ch



New parallel to ILMAC

MUT

24. – 27.09.2019



Free ticket:
ilmac.ch/ticket with PrioCode
welcome-ilmac19

Highlights: ILMAC Forum | Cleanroom Control | ILMAC Networking Event and ILMAC Drug Party

Main Partner Process

Endress+Hauser 

Von der Nutzer-(Eingabe-)Ebene bis hinunter zum binären Maschinencode werden mit den Instruktionen Symbole manipuliert. Diese sind total abstrakt, sie haben keinen inhaltlichen oder physischen Bezug zur Leistung, die der Computer für den Anwender erbringt. Nur unser Gehirn ordnet den Symbolen (Zeichen) Inhalte zu. Die Vorstellung vom Programm-Code im Gehirn ist deshalb unhaltbar, weil ein Code vom Wesen her nichts anderes ist als eine Abbildungsvorschrift. Ein Zeichen wird einem anderen zugeordnet: Symbolische Repräsentation. Eine solche Zuordnung via Zeichen im Gehirn könnte Bewusstsein und Denken, die sich ja mit Inhalten befassen, nicht erklären, sondern würde das Problem nur verschieben: Von welchen Inhalten sollten denn die Zeichen des Codes ihre Bedeutung erhalten?

Zumal das Gehirn Programmierung und Codes auch gar nicht nötig hat. Gefühle, Gedanken, Absichten und so weiter *sind* die koordinierte Aktivität von Milliarden von Nervenzellen und Fantastillionen von Verbindungen zwischen ihnen – man kann auch sagen, Kognition ist „verkörpert“ (*embodied*). Der Gedanke an einen Baum *ist* die elektrische Aktivität und neuronale Konnektivität wie sie beim Betrachten dieses Baumes auftritt. Und die Erinnerung an diesen Baum ist die Wiederherstellung dieses elektrochemischen Zustandes.

Dabei kann das Gehirn durchaus mit Codes umgehen. Nicht nur extern beim Programmieren, auch intern beim Sprechen und Schreiben. Sprache ist nämlich ein Code, also symbolische Repräsentation. Aber Sprache braucht man nicht für Fühlen, Denken, Handeln – sie ist nur ein Mittel dazu. Da Kognition sich folglich keines Codes oder Programms bedient, gibt es auch nichts auszulesen oder einzuspielen ins Gehirn.

Man könnte zwar versuchen, etwa beim Blick auf einen Baum, die Aktivität jeder einzelnen der 80 Milliarden Nervenzellen gleichzeitig zu messen – und dazu den Zustand der Hunderte von Trillionen Verbindungen zwischen ihnen. Aber dann wäre man immer noch nicht weiter. Denn dann hätte man zwar ein Abbild des elektrischen Gewitters *dieses* Gehirns beim Blick auf den Baum. Aber die Nervenzellen eines anderen Menschen erzeugen andere Verbindungen und andere Aktivitäten beim Blick auf denselben Baum. Auch weil verschiedene Gehirne eine über viele Jahre zurückreichende unterschiedliche Geschichte haben, die jeweils wiederum zu dieser spezifischen Konnektivität und Aktivität beim Blick auf den Baum beigetragen hat. Diese Geschichte müsste man kennen, um aus dem Gewitter Sinn zu machen, also den Inhalt „Baum“ dekodieren zu können.

Also, Herr Musk, da können Sie das Hirn mit Elektroden spicken, bis nichts mehr davon übrig ist – Down- und Uploads von irgendetwas wird es nicht geben. Insbesondere auch keine Symbiose mit KI.

Künstliche Intelligenz ist gar nicht intelligent

Wenn es ihn nicht schon seit mehr als sechzig Jahren gäbe, könnte „Künstliche Intelligenz“ ein genialer Begriff aus der Marketing-Schatulle von Herrn Musk sein. Es ist fast Orwellscher Neusprech – denn KI, wie sie gerade praktisch eingesetzt und weiterentwickelt wird, hat gar nichts mit Intelligenz zu tun. Im Gegenteil, KI wird (wie andere Computersoftware auch) dort eingesetzt, wo es darum geht, aufwendige Tätigkeiten für den Menschen zu erledigen, die *keine* Intelligenz erfordern: Das Erkennen von Katzen oder Tumoren auf digitalen Bildern, das Übersetzen von Sprachen, die Vorhersage von Pizzabestellungen im Feierabendgeschäft, das autonome Fahren eines Autos,...

All dem hat menschliche Intelligenz Inhalte und Kontext gegeben sowie Regeln dazu geschaffen – und erst dann eine Aufgabenstellung für die KI abgeleitet und diese daran

»Behaupten wir, die Katzen wären Kanarienvögel, würde die KI eben „Kanarienvögel“ finden.«

trainiert. KI kann dann in dem unterschiedlichen Datenmaterial Muster erkennen, ohne zu wissen, worum es geht, was der Inhalt der Daten ist, die es zu analysieren gilt, und welche Aufgabe überhaupt gelöst werden muss. Wie jede Computersoftware ist KI also völlig ignorant gegenüber den Inhalten der von ihr erledigten Aufgaben. Wenn wir behaupteten, die Katzen auf dem Foto seien Kanarienvögel, würde die KI eben „Kanarienvögel“ finden. Ebenso könnten die Tumoren auch Würste sein.

Die Verwechslung mit Intelligenz wird allerdings dadurch befördert, dass KI häufig auf Tätigkeiten angewendet wird, die für sich durchaus Intelligenz erfordern – Sprache eben, oder Tumorpathologie. Auch die Bezeichnung „Maschinelles Lernen“, welche die Sache schon viel besser beschreibt, kann diesem Missverständnis Vorschub leisten. Ist Lernen nicht eine intelligente Tätigkeit?

Durch Training mit Datensätzen, in denen Ein- und Ausgabe vorgegeben sind, erzeugt

KI schließlich ein statistisches Datenmodell. Wenn alles gut geht, erzeugt das Datenmodell dann auch auf beliebige Eingaben zuverlässige Ausgaben. Die KI hat „gelernt“, nur eben völlig begrifflos, ohne einen Funken Intelligenz.

Aber sind es nicht „neuronale Netzwerke“, die hier am Wirken sind? Also etwa doch ein künstliches Gehirn? Wieder führt uns eine Analogie in die Irre. Weil das „neuronale Netz“ der Software einige strukturelle Gemeinsamkeiten mit der Verschaltung von Nervenzellen des Gehirns hat – viele Zellen sind in Schichten miteinander verbunden, es existieren Schwellenwerte und Verstärkungsfaktoren für die Weiterleitung eines Signals, ... – *funktioniert* es noch lange nicht wie ein Gehirn. Und selbst wenn, wir würden es gar nicht sagen können. Denn wir wissen ja überhaupt nicht, wie ein Gehirn funktioniert. Wie es Bewusstsein, Gefühle und Gedächtnis produziert, wie es lernt, verallgemeinert und sich einen Begriff von der Welt macht.

Wenn man für die Beschreibung der strukturellen Elemente eines künstlichen neuronalen Netzwerkes nicht suggestive Begriffe wie „Neuron“ oder „Synapse“ benutzt, sondern stattdessen „Schwellenfunktion“, „Gewichte“, „Bias“, „Gradienten“, „verdeckte Schichten“, „Rückpropagation“ *et cetera*, wird schon deutlicher, dass wir uns hier nicht im Gehirn befinden. Auf die Spitze getrieben wird die Analogismen-Logik übrigens durch das zirkuläre Projekt mancher Kollegen, mittels neuronaler Netzwerke im Computer herausfinden zu wollen, wie das Gehirn funktioniert: Zuerst bastelt man ein Computerprogramm, das wie das Gehirn funktioniert – und dann zeigt einem das Programm, wie das Hirn funktioniert?

Der Werbeauftritt von Herrn Musk erinnert damit sehr an einen TED-Talk eines gewissen Henry Markram im Juli 2009, also vor ziemlich genau zehn Jahren. Herr Markram ist der geistige Vater des *Human Brain Project*, das von der EU mit über einer Milliarde Euro gefördert wird. Er hatte darin angekündigt, dass im Rahmen des Projekts die Simulation des menschlichen Gehirns im Computer ermöglicht würde. Hierdurch würden wir dann Wahrnehmung und Denken, vielleicht sogar unsere physikalische Realität verstehen. Er schloss damit, dass in zehn Jahren (also heute) ein Hologramm seinen TED-Talk halten werde. Passiert ist in den zehn Jahren gar nichts dergleichen – außer dass viel Geld ausgegeben wurde.

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



Stammesrituale

Neulich im Besprechungs-Wigwam des Indianerstammes ‚Zum glücklichen Forscher‘...

Häuptling ‚Ich halte alle Schafe zusammen‘ sprach: „Wir müssen Aufgaben neu verteilen. Unser Stamm hat sich vergrößert, und die Aufgaben sind zahlreicher geworden. Wir brauchen jemanden, der zuverlässig Bestandslisten schreibt und diese immer auf dem neuesten Stand hält.“

Squaw ‚Ich übernehme keine Verantwortung‘ senkte sofort den Kopf und versuchte angestrengt, nicht vorhandene Dinge auf dem Fußboden zu finden. Squaw ‚Mega-organisiert‘ streckte die Hand und erfragte sogleich Details über die neue Aufgabe. ‚Ich mach‘ hier eh nix‘ atmete hörbar auf. Dieser Posten ist schon mal an ihm vorbeigegangen.

Doch Häuptling ‚Ich halte alle Schafe zusammen‘ war noch nicht fertig. „Es gab neulich einen Vorfall im Wigwam ‚Zur leuchtenden 1 kb-Bande‘: Arbeitsmaterial wurde entwendet und nicht wieder zurückgegeben. Auch ‚Wachsame Adlerauge‘ konnte die Dinge nicht aufspüren und dem Besitzer zurückbringen. Hat jemand etwas gesehen oder gehört?“

Der Medizinmann muss ran

‚Ich mach‘ hier eh nix‘ konnte sich entspannt zurücklehnen, bei ihm war der Name in jeder Hinsicht Programm. ‚Wachsame Adlerauge‘ fügte hinzu, er habe bereits herausgefunden, dass die Materialien schon gestern vor Sonnenaufgang entwendet worden seien. So viel wisse er bereits. Auch seien ‚Fröhliche Studentin‘ und ‚Mutiger Doktorand‘ als einzige aus dem Verdächtigenkreis zu nehmen, da sie zu diesem Zeitpunkt an einem Treffen am Fuße des Berges teilnahmen.

‚Ich mach‘ hier eh nix‘ räusperte sich. ‚Wachsame Adlerauge‘ ignorierte ihn je-

doch und fuhr fort: Das Fehlen der Materialien sei zuerst von ‚Ich krieg‘ das nicht hin‘ bemerkt und sofort ordnungsgemäß gemeldet worden. ‚Wachsame Adlerauge‘ nickte ihm anerkennend zu. ‚Ich krieg‘ das nicht hin‘ dachte umgehend über eine Namensänderung nach.

Da meldete sich ‚Ich check‘ nix‘ zu Wort: „Ist es nicht wichtiger, wer zuletzt mit dem Material gearbeitet hat, statt wer das Fehlen zuerst bemerkt hat?“

Der ganze Stamm starrte ‚Ich check‘ nix‘ an, um sicher zu sein, dass er es war, der gerade diese klugen Worte von sich gegeben hatte. ‚Wachsame Adlerauge‘ nahm es in seinem Protokoll auf. Squaw ‚Mega-organisiert‘ fragte gleich nach, ob sie auch Protokoll schreiben soll. ‚Ich mach‘ hier eh nix‘ schüttelte verzweifelt den Kopf und verabredete sich spontan mit ‚Ich übernehme keine Verantwortung‘ zu einem Umtrunk unter Gleichgesinnten kurz vor Sonnenuntergang beim großen Baum.

Häuptling ‚Ich halte alle Schafe zusammen“ wurde langsam nervös, da man sich der Lösung des Problems keineswegs näherte. So entschied er, den alten weisen Medizinmann zur Lösung hinzuziehen. Dieser setzte sich vor das Stammes-Wigwam am geheimen Stickstoffsee und befragte im Dunst der Stickstoffwolke das Orakel.

Und tatsächlich kam er offenbar zu einer Lösung, denn zur Stunde der untergehenden Sonne sah man den Medizinmann mit ‚Ich halte alle Schafe zusammen‘ eine Friedenspfeife rauchen. Und in der Ferne beim großen Baum klatschten sich ‚Ich mach‘ hier eh nix‘ und ‚Ich übernehme keine Verantwortung‘ gegenseitig ab und freuten sich, dass ihr Plan wieder mal aufgegangen war.

Schnitt. Pferd reitet im Hintergrund vorbei, Titelmusik spielt, Sonne verschwindet hinter dem Berg...

Annette Tietz



Sie forschen

Wir sequenzieren

Research & Pharma Solutions

NextGen Sequencing Service

Exom · Genom · Transkriptom

Mikrobiom-Analysen

Maßgeschneiderte Projekte



CLIA CERTIFIED ID: 99D2130225



Accredited by DAkkS according to DIN EN ISO 15189:2014

CeGaT GmbH

Research & Pharma Solutions

Paul-Ehrlich-Str. 23

72076 Tübingen

Germany

+49 7071 56544-333

ngs@cegat.de



Frisch erforscht

» Der Kratzwurm *Pomphorhynchus laevis* befällt während seiner Entwicklung zwei verschiedene Wirte: Die erste Station ist der Bachflohkrebs. Aber nur wenn der Krebs samt Kratzwurmlarven von einem Fisch gefressen wird, kann der Parasit seinen Lebenszyklus vollenden.

Die Bachflohkrebsse ändern ihr Aussehen, wenn sie von den Larven befallen sind. Der Krebs selbst ist durchsichtig, aber die Larven des Parasiten sind auffallend orange gefärbt. Die Signalfarbe erhöht offenbar das Risiko, dass Bachflohkrebsse von Fischen verspeist werden – und zwar bevorzugt von Fischarten wie dem Stichling, die sich auch als Folgewirt für den Kratzwurm eignen, berichten **Theo Bakker** und sein Team an der Universität Bonn (*Behaviour*, doi: 10.1163/1568539X-00003568).

» Pollen sind bei Allergikern gefürchtet. Aber Kieler Materialwissenschaftler um **Stanislav Gorb** sind fasziniert von den physikalischen Eigenschaften der winzigen Körnchen. Denn einerseits müssen sie sich leicht von ihrem Ursprungsort, dem „Griffel“ der Pflanze, lösen können, sobald die Bedingungen günstig sind. Andererseits müssen Pollen gut an der „Narbe“ haften, damit die Befruchtung in Gang kommt. Diese je nach Situation flexiblen Eigenschaften haben die Kieler nun mittels Rasterkraftmikroskopie exakt vermessen. Die Haftwirkung des Pollens auf der Narbe erhöht sich demnach um etwa den Faktor 12. „Mit diesem Haftsystem tragen die Pollen vermutlich entscheidend dazu bei, die Reproduktion von Pflanzen zu sichern“, erklärt Erstautor Shuto Ito (*J. R. Soc. Interface*, doi: 10.1098/rsif.2019.0269).

» Viele Vögel stecken beim Schlafen ihren Kopf nach hinten ins Gefieder – wieso? Wiener Wissenschaftler um **Andrea Ferretti** berichten, die Schlafhaltung spare Energie. In dieser Position verlieren die Vögel weniger Wärme. Allerdings ist das ein gefährlicher Kompromiss. Denn Vögel, die mit verstecktem Kopf schlafen, werden auch leichter gefressen, geben die Forscher zu bedenken (*Curr. Biol.*, doi: 10.1016/j.cub.2019.07.028).

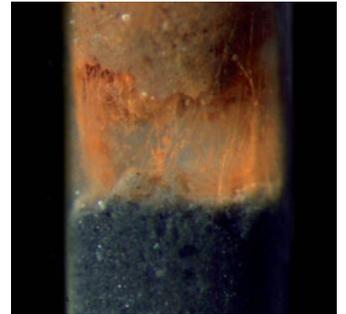
-HZa-

Wien

Lange Leitung

Kabelbakterien der Familie *Desulfobulbaceae* sind Elektromeister am Meeresgrund. Die „Kabel“, die sie verlegen, sind dabei die Bakterien selbst, die sich zu zentimeterlangen Filamenten aneinanderhängen. Die Bakterien können mit diesem Trick zwei Redox-Halbreaktionen miteinander verknüpfen, die – das ist der Clou – an unterschiedlichen Orten stattfinden: An einem Ende der Leitung, im Sauerstoff-freien Sediment, stoßen die Bakterien auf Sulfid, das sich zur Oxidation eignet. Die zweite Redox-Teilreaktion, das Veratmen der gewonnenen Elektronen, findet am anderen Ende des Kabels statt, im Sauerstoff-reichen Meerwasser.

Markus Schmid und **Michael Wagner** vom Zentrum für Mikrobiologie und Umweltsystemwissenschaft der Universität Wien und dänische Kollegen rückten den Mikroben nun mit Proteomik und Einzelzell-Genomik zu Leibe (*PNAS*, doi:10.1073/pnas.1903514116). Sie zeigten, dass die Kabelbakterien zur Oxidation offenbar den gleichen Stoffwechselweg wie verwandte, sulfatreduzierende Bakterien benutzen – allerdings in umgekehrter Richtung. Beim Transport der Elektronen von einem Ende des Kabels zum anderen scheinen Pilus-Proteine eine Rolle zu spielen: Diese könnten sich zu elektronenleitenden Fasern zusammenlagern, vermuten die Mikrobiologen.



Kabelbakterien zwischen zwei Sedimentschichten.

Foto: Nils Risgaard-Petersen & Lars Peter Nielsen (CC BY-SA 4.0)

Göttingen

Blinde Ohren

Taufliegen können nicht mit den Ohren sehen. Das berichten Göttinger Neurobiologen in *Current Biology* (doi: 10.1016/j.cub.2019.07.036). Moment mal, wieso sollten sie auch? Ohren sind zum Hören da. Allerdings wunderten sich Erstautor **Radoslaw Katana** und seine Koautoren, was Opsine im Fliegen-Ohr verloren haben.

Denn Opsine bilden im Auge zusammen mit dem Vitamin-A-Abkömmling Retinal das berühmte „Sehpurpur“ Rhodopsin. Opsine und Retinal sind der zentrale Mechanismus der Lichtempfindung – nicht nur in der Fliege, sondern in weiten Teilen des Tierreichs. Im Ohr allerdings scheinen Opsine anders, Retinal-unabhängig, zu funktionieren. Die Göttinger zeig-

ten das, indem sie Retinal auf unterschiedliche Art aus der Fliege entfernten. Zum Beispiel blockierten sie ein Enzym, das Vitamin A in Retinal umwandelt. Auch ohne Chromophor konnten die Fliegen noch hören (aber nichts mehr sehen). Die Opsine allerdings, und diverse andere Komponenten der aus dem Auge bekannten Signalkette, benötigen Fliegen auch für die Funktion des Gehörs. „Der Retinal-Zyklus im Auge ist die am besten untersuchte biologische Signalkaskade“, erklärt Teamleiter **Martin Göpfert**, „es scheint nun, dass seine molekularen Komponenten ursprünglich nichts mit dem Auge oder dem Licht zu tun hatten, was unser Verständnis von der frühen Evolution des Sehens revolutioniert.“

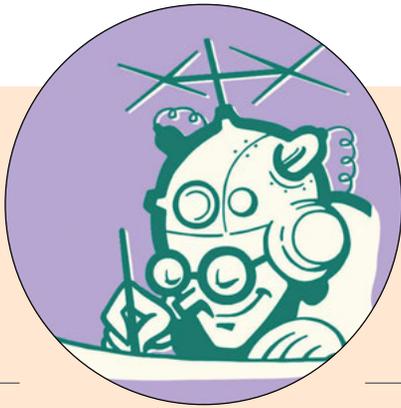
Halle-Wittenberg

Kleine Helfer

Pflanzen wehren sich mit kleinen RNA-Spezies gegen virale Eindringlinge. Die Pflanze erkennt virale RNAs, zerschneidet sie und nutzt die dabei entstandenen *Small Interfering RNAs* (siRNAs) als eine Art Alarmsystem. Die siRNAs binden an sogenannte Argonauten-Proteine, die den Kampf gegen die Viren-RNA aufnehmen.

Forscher der Universität Halle-Wittenberg nutzen diesen Mechanismus nun, um effiziente „Pflanzenimpfstoffe“ zu finden. In einem *In-vitro*-Screening suchte das Team um **Sven-Erik Behrens** gezielt nach solchen siRNAs, die sich besonders im Kampf gegen bestimmte Viren eignen, die also zusammen mit Argonauten effektiv Viren-RNA zerhackeln können (*Nucleic Acids Res.*, doi: 10.1093/nar/gkz678). Getestet hatten sie ihr Impfprogramm mit der Tabakpflanze und dem TBS-Virus (*Tomato Bushy Stunt Virus*). Dort scheint es zu funktionieren: Neunzig Prozent der geimpften Pflanzen waren sechs Wochen nach einer Infektion symptomlos, während das Virus alle unbehandelten Pflanzen dahingerafft hatte.

Hans Zauner



Schöne Biologie

Der ewige Ursprung

Viele meinen, dass die Blütezeit der Bioforschung vorbei wäre. Einfach, weil es kaum noch wirklich große Fragen zu lösen gebe. Sicher, die Meinungen darüber mögen auseinander gehen – unter anderem auch, weil sich bei dieser Diskussion schnell ein subjektiver Faktor einschleicht. Was der eine mit leuchtenden Augen als „große Frage“ proklamiert, entlockt dem nächsten womöglich nur ein müdes Lächeln.

Bei einer Frage allerdings sind sich wohl alle einig, dass sie zu den ganz großen gehört: Der Ursprung des Lebens! Oder tatsächlich als Frage formuliert: Wie entwickelte sich auf unserem Planeten aus unbelebter Materie Leben in seiner einfachsten Form? Und das Schöne an dieser Frage: Trotz allen Forschens und Denkens auf der Suche nach Erkenntnissen wird sie uns erhalten bleiben! Eine abschließende Antwort darauf ist nicht möglich – es sei denn, wir können irgendwann Zeitreisen machen.

Wie kommt das? Fragen wir zunächst, was die Naturwissenschaften generell bei offenen Fragen machen. Klar, Hypothesen aufstellen aus den Indizien, die man hat. Wobei Hypothesen hier nur dann wirklich nützen, wenn sie konkret testbar sind. Und genau damit rutscht die *Origin-of-Life*-Forschung in ein besonderes Dilemma.

Nehmen wir zwei aktuelle Beispiele, um dieses Dilemma zu verdeutlichen:

Gerade beschrieben japanische Chemiker, wie sich unter sauren Bedingungen Thio-Versionen von Aminosäuren (also plus Schwefelatom) zu kurzen Peptidketten verbanden (*Biochemistry* 58(12): 1672-78). Da nun die Bildung und Verlängerung von Peptidketten aus regulären Aminosäuren als eine Schlüssel-Voraussetzung für die Entstehung des Lebens gilt, war die Folgerung der Japaner klar: Die Aminothiosäuren könnten mit ihrer Neigung, spontan Peptidbindungen einzugehen, vor Milliarden Jahren als Vorläufer gedient haben, um nachfolgend die komplexe Chemie der Proteinbildung

zu ermöglichen, wie wir sie heute kennen. Womit wir eine Hypothese hätten. Und tatsächlich konnten die Japaner weiterhin zeigen, dass ihre Aminothiosäure-Ketten auch dann entstanden, wenn sie in der Reaktionslösung eine Reihe von Parametern so einstellten, wie sie auf unserer Erde vor der Entstehung des Lebens mutmaßlich vorlagen.

Auch das zweite Beispiel handelt von chemischer Evolution, wie sie der biologischen Evolution vorausgegangen sein muss. Münchener Chemiker haben im Labor einen vergleichsweise einfachen Weg gefunden, wie DNA-Bausteine entstehen können (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 58(29): 9944-7): In alkalischer Lösung und bei 40 bis 70 Grad Celsius wurde die Desoxyribose aus einfachen Molekülen wie Acetaldehyd oder Glycerinaldehyd sowie gewissen Zuckervorläufern direkt an die vier Nukleobasen angebaut – völlig ohne enzymatische Hilfe. Kein Wunder, vermuten die Autoren auch hier, dass auf diese Weise DNA-Moleküle in der präbiotischen Welt womöglich früher entstanden sein könnten als bisher angenommen – und zwar nicht *nach*, sondern *parallel* zur RNA. Was gemerkt? – Hypothese!

Und nun kommt endlich das angekündigte Dilemma: Beide Hypothesen entwerfen Szenarien, die wir zwar falsifizieren können, indem wir etwa herausfinden, dass zwingend notwendige Rahmenbedingungen auf der präbiotischen Erde eben *nicht* vorgeherrscht haben. Ansonsten prüfen wir damit aber lediglich immer weiter auf immer höhere Plausibilität des jeweiligen Szenarios. Wir können diese nicht direkt und abschließend testen, wie man etwa ermitteln kann, ob in menschlichen Zellen Faktor X das Phänomen Y beeinflusst. Das ginge tatsächlich nur, wenn wir zur präbiotischen Erde zurückreisen könnten.

Die große Frage nach dem Ursprung des Lebens wird der Bioforschung also vorerst nicht abhandeln kommen.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 26. Jahrgang | Heft 9/2019

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:

Drazen_ bei iStock
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

Noch mal von vorn

WIEN: Wie es der Zufall so will, entdeckten Zoologen kürzlich in Mollusken etliche Moleküle, die dort niemand vermutet hätte – nämlich solche, die man eigentlich vom Häutungsprozess bei Insekten und Krebsen kennt. Höchste Zeit, die wesentlichen Grundlagen zur evolutionsgeschichtlichen Entwicklung der Tierstämme noch einmal gründlich zu überdenken.

Ganz ruhig sitzt die noch flügellose Singzikade da, während sich ein länglicher Spalt auf ihrem Rücken öffnet. Im Inneren pulsiert ein noch hellgrüner Körper, schält sich aus der leblosen Hülle, bis ein erwachsenes Tier ans Licht tritt und seine Flügel langsam auffächert. Die Häutung ist das verbindende Merkmal der Häutungstiere (Ecdysozoa), einem Überstamm der Protostomia (Urmünder). Zu dieser Gruppe gehören neben den Gliederfüßern (Arthropoden) auch die Stämme der Bärtierchen, Stummelfüßer und die ausgestorbenen Lobopoden sowie die Hakenrüssler, Korsett-tierchen und einige Stämme wurmartiger Vertreter, darunter die Fadenwürmer (Nematoden).

Ursprünglich gingen Zoologen und Evolutionsbiologen davon aus, die an der Häutung beteiligten molekularen Faktoren wären erst im Laufe der Evolution dieses Prozesses entstanden – weit gefehlt, wie Andreas Wanninger und seine Arbeitsgruppe von der Universität Wien zeigen konnten. Etliche am Häutungsprozess beteiligte Moleküle entwickelten sich schon viel früher, denn sie treten bereits in Tierstämmen auf, die phylogenetisch weitaus älter sind als der Überstamm der Häutungstiere (*eLife* doi: 10.7554/eLife.46113). Und

damit nicht genug: Die molekularen Häutungs-Komponenten kommen sogar in der überwiegenden Mehrheit der mehrzelligen Tiere vor, auch bei denen, die sich überhaupt nicht häuten. „Es hat uns schon sehr überrascht, als wir die Komponenten in dieser Gesamtheit bei so vielen Tiergruppen gefunden haben“, gibt Wanninger zu.

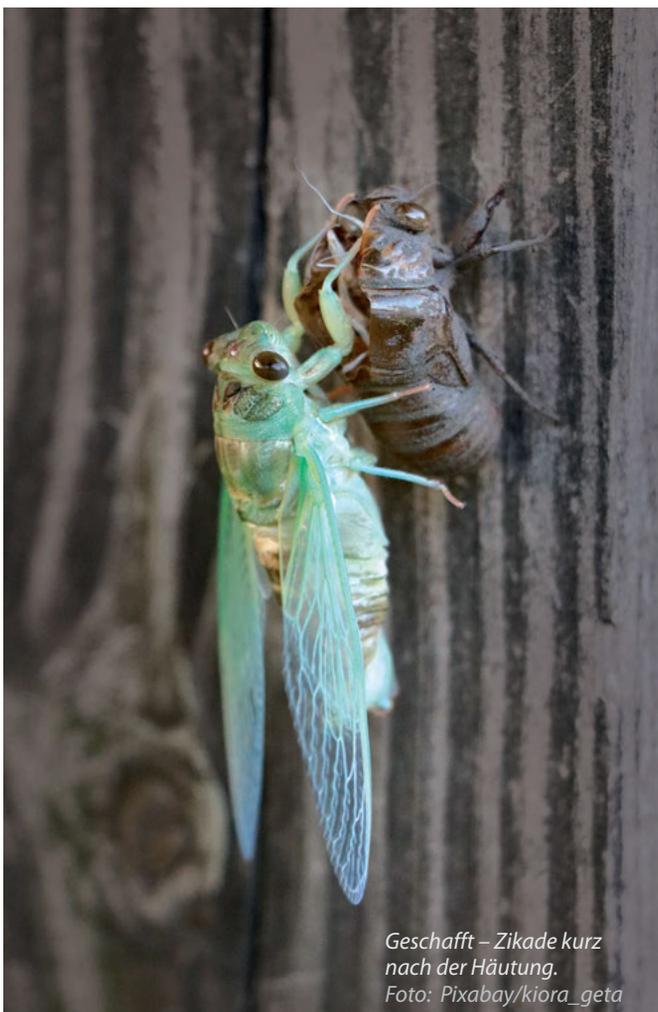
Eigentlich versucht die Wiener Forschungsgruppe am Department für Integrative Zoologie mittels morphologischer und molekularer Merkmale die Frage zu beantworten, wie Tiere im Laufe der Evolution entstanden sind. „Dabei konzentrieren wir uns besonders auf einen Tierstamm, der eigentlich mit der *eLife*-Studie nicht wirklich viel zu tun hat – nämlich den Mollusken; also Weichtieren, Schnecken, Tintenfischen und so weiter“, erzählt Wanninger.

Viel weiter als gedacht

Als sich die Wiener Zoologen die Sequenzdaten der Mollusken genauer vorknöpfen, entdeckten sie Komponenten, die primär vom Häutungsprozess bei Insekten und Krebsen bekannt waren. Die Moleküle und ihre dazugehörigen Gene schienen also nicht auf die Häutungstiere beschränkt zu sein, sondern viel weiter verbreitet, als bislang vermutet. „Da Mollusken und Insekten verwandtschaftlich recht weit auseinander liegen, haben wir uns sicherheitshalber auch die anderen Tierstämme angeschaut.“

Das Ergebnis: Insgesamt fünf an der Häutung von Arthropoden beteiligte Neuropeptide, Hormone und deren Rezeptoren sind teilweise vollständig in Tieren aus insgesamt zwanzig weiteren Stämmen vorhanden. Daraus schließt Wanninger: „Die Komponenten müssen also schon vor der Entstehung der Bilateria, also der Zweiseitentiere, entwickelt worden sein. Sozusagen im letzten gemeinsamen Vorfahren von Nesseltieren wie Quallen, Polypen und Co. und den Bilateria – die Komponenten sind quasi uralt.“ Im Hinblick auf Fossilienfunde und die Erdgeschichte wirft Wanninger eine Zahl in den Raum: „Die Häutungs-Moleküle müssen vor über 500 Millionen Jahren entstanden sein. Weil wir ja schon in den Cnidaria, den Nesseltieren, etliche dieser Komponenten finden. Und sogar in dem noch älteren Tierstamm der Ctenophora, den Rippenquallen, finden wir eines der Häutungs-Peptide.“ Doch was für Komponenten sind das überhaupt?

Bei der Häutung von Insekten und Krebsen spielen vor allem sechs Moleküle eine wichtige Rolle. Am Beispiel einer *Drosophila* sieht das Abwerfen des ausgedienten Exoskeletts wie folgt aus: Den Anstoß gibt das Prothorakotrope Hormon (PTTH). Es wird im Insektenlarven-Gehirn ausgeschüttet und bringt eine Signalkaskade ins Rollen, die zur Biosynthese des Steroidhormons Ecdyson führt. Sinkt der Ecdyson-Titer, löst das die Freisetzung des *Ecdysis-Triggering Hormone* (ETH) aus, wodurch wiederum das *Ecdysis Hormone* (EH) in Umlauf kommt. Die beiden Hormone verstärken sich schließlich in einem positiven *Feedback-Loop*, was die Prozesse unmittelbar vor der Häutung reguliert. Die darauffolgende, von EH hervorgerufene Freisetzung des *Crustacean Cardioactive Peptide* (CCAP) startet das Häutungs-Programm. Abschließend reagiert das Peptidhormon Bursicon im Zentralen Nervensystem der Fliege auf die steigenden CCAP-Level und initiiert unmittelbar nach der Häutung die Verfärbung des Exoskeletts und ein typisches



Geschafft – Zikade kurz nach der Häutung.
Foto: Pixabay/kiora_geta



Andreas Wanninger (hinten rechts) und seine Wiener Arbeitsgruppe interessieren sich eigentlich für Mollusken. Ihre jüngsten Ergebnisse betreffen jedoch nahezu alle Tierstämme. Foto: AG Wanninger

Verhaltensmuster, bei dem das Tier beispielsweise seine Flügel für das anschließende Aushärten ausdehnt.

Wanninger *et al.* fokussierten sich in ihrer Arbeit auf fünf Mitspieler: PTTH, ETH, EH, CCAP und Bursicon. Bei den Rippenqualen fanden sie das Neurohormon PTTH und das Molekül Trunk, eine durch Genduplikation abgewandelte Form von PTTH. Bei den Nesseltieren folgte dann der explosionsartige Anstieg von Bursicon und EH, die in etlichen Tierstämmen erhalten geblieben sind. „Allerdings haben manche Tiergruppen auch einige dieser Moleküle sekundär verloren – etwa der Stamm der Plattwürmer, bei dem wir nur CCAP finden konnten.“

Aber welche Aufgabe übernehmen die Moleküle in Tieren, die sich überhaupt nicht häuten? Wanninger hat eine Vermutung: „Die Komponenten könnten Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System, etwa den Herzschlag haben.“ CCAP beispielsweise, das von Bonner Zoologen und Kölner Genetikern erstmals aus den pericardialen Organen der Gemeinen Strandkrabbe (*Carcinus maenas*) isoliert wurde, spielt bei den Krebstieren eine Rolle bei der Regulierung des Herzschlags (PNAS 84: 575–9). Es wurde angenommen, dass dies die Hauptfunktion des Peptids sei – was sich im Namen widerspiegelt.

Dennoch bleibt die Frage, welche Aufgaben die Moleküle in den anderen Tierstämmen übernehmen – aus einem einfachen Grund: „Bisher war es vollkommen unbekannt, dass die Komponenten so weit verbreitet sind“, so Wanninger, der aber auch schon eine Idee für einen experimentellen Ansatz hat: „Wir müssten in den einzelnen Organismen die Peptidsynthese inhibieren, um zu sehen, welche Aufgabe die Komponenten dort übernehmen.“

Interessanterweise fanden die Zoologen auch im Tierstamm der Wirbeltiere vier der untersuchten Faktoren: PTTH/Trunk, ETH, EH und CCAP; Bursicon fehlte. Auch hier steht ihre Funktion noch in den Sternen, und das, obwohl in dem Stamm durchaus Tiere vorkommen, die sich häuten – nämlich Reptilien und Amphibien. „Es ist relativ sicher anzunehmen, dass die Häutung dieser Tierklassen evolutionär nichts mit jener der Arthropoden zu tun hat“, stellt Wanninger klar. „Der Prozess ist sicher konvergent entstanden.“

Revolutionäre Entdeckung

Eine weitere Frage interessiert Wanninger ebenso brennend: Wie kam es dazu, dass die einzelnen Komponenten bei den Arthropoden zu einem so komplexen Netzwerk verbunden werden konnten, welches die Häutung der Tiere ermöglichte. „Die Einzelkomponenten für die Häutung waren ja schon vorher da, aber nur die Häutungstiere waren in der Lage, sie so zu verbinden, dass der Häutungsprozess entstand“, sagt Wanninger und ergänzt: „Zumal die Fadenwürmer, die ja auch zu den Häutungstieren gehören, zwar nah mit den Arthropoden verwandt sind, aber vollkommen andere Komponenten für die Häutung einsetzen, denn ihnen fehlen CCAP, EH, ETH und Bursicon.“ Die Häutung würde oft als *das* Merkmal dargestellt, das alle diese Tiergruppen als Häutungstiere vereine. Die molekularen Komponenten zeigten allerdings, dass der Häutungsprozess teilweise vollkommen unterschiedlich ablaufen müsse.

Und auch die Entwicklungsgeschichte der Rippenqualen könnte womöglich eine neue Wendung nehmen. Bislang kursierte

die Hypothese, das Nervensystem der Ctenophoren habe sich im Gegensatz zu allen anderen Gruppen, die ein Nervensystem besitzen, vollkommen unabhängig evolviert. Ein neues Puzzleteil ist die Entdeckung von PTTH/Trunk in den Rippenqualen. „Das Peptid ist ganz klar homolog zu den PTTH-Molekülen der anderen Tiergruppen und könnte jetzt einen neuen Anhaltspunkt geben, ob das Nervensystem der Ctenophora wirklich unabhängig entstanden ist – oder eben nicht“, meint Wanninger. „Das ist das erste Mal, dass man ein Signalpeptid in einer Rippenqualle gefunden hat, das ganz klar homolog ist zu einem Neuropeptid in den Bilateriern.“

Eine Botschaft ist dem Zoologen im Zuge seiner Entdeckungen besonders wichtig: „Es gibt keine simplen oder einfachen Organismen – zumindest nicht auf molekularer Ebene. Sie sind alle relativ komplex, auch wenn sie auf den ersten Blick morphologisch einfach wirken. Wir sehen immer mehr, dass viele Komponenten auf molekularer Ebene relativ früh entstanden sind, aber nicht unbedingt komplexe morphologische Strukturen hervorgebracht haben. Deswegen ist es oft voreilig, von einem simplen oder komplexen Organismus zu sprechen; das ist so nicht gerechtfertigt.“ Denn in uns steckten die gleichen Bausteine, die schon sehr früh notwendig waren, um überhaupt ein mehrzelliges Tier zum Funktionieren zu bekommen. Die gleichen Komponenten würde man heute eben nur in unterschiedlichen Kontexten wiederfinden. „Im Wesentlichen sind wir tierische Organismen uns molekular gar nicht so unähnlich, wie wir das immer glauben.“

Juliet Merz



Outsource your multiplex protein array

- Reliable, ISO9001 certified service provider based in Europe
- Designated project manager for personalised follow-up
- Full data reports delivered right to your mailbox
- Biostats services to assist you with data analysis





tebu-bio GmbH
Berliner Str. 255
63067 Offenbach
germany@tebu-bio.com
Tel: (069) 801013-0





Innovative Lab Services & Reagents

T-Zellen mit Burn-out

MÜNCHEN/FREISING: Dauerhaft aktivierte T-Zellen schalten irgendwann in einen Zustand reduzierter Aktivität um. Die Entdeckung des molekularen Regulators TOX könnte helfen, „erschöpfte“ T-Zellen wieder fit zu machen für den Kampf gegen Krebszellen.

Zytotoxische T-Zellen sind eigentlich perfekt dafür ausgerüstet, von Viren befallene Zellen auszumerzen. Allerdings können T-Zell-Populationen ihre aggressive Antwort nicht dauerhaft aufrechterhalten. Werden die Zellen über längere Zeit mit einem Antigen konfrontiert, nimmt ihre Aktivität ab. In diesem Erschöpfungszustand produzieren sie weniger Zytokine und präsentieren auf ihrer Oberfläche hemmende Rezeptoren wie PD-1 (*Programmed Cell-Death 1*). Dies hilft, dauerhafte Schäden an Geweben zu verhindern, kann aber die Bekämpfung von Tumorzellen aushebeln.

Ließen sich „erschöpfte“ zytotoxische T-Zellen wieder scharf schalten, so könnte das die körpereigene Bekämpfung von chronischen Infektionen und Tumoren deutlich verbessern, hoffen Forscher wie Dietmar Zehn, der am Wissenschaftszentrum Weihenstephan der Technischen Universität München die molekularen Grundlagen des Erschöpfungszustands erforscht. „Die Verleihung des Nobelpreises im letzten Jahr an Wissenschaftler aus den USA und Japan für die Erkenntnis, dass man durch das Ausschalten von Rezeptoren wie PD-1 die Bekämpfung von Tumoren verbessern kann, verdeutlicht die Bedeutung dieses Forschungsgebiets“, ist der Immunbiologe überzeugt.

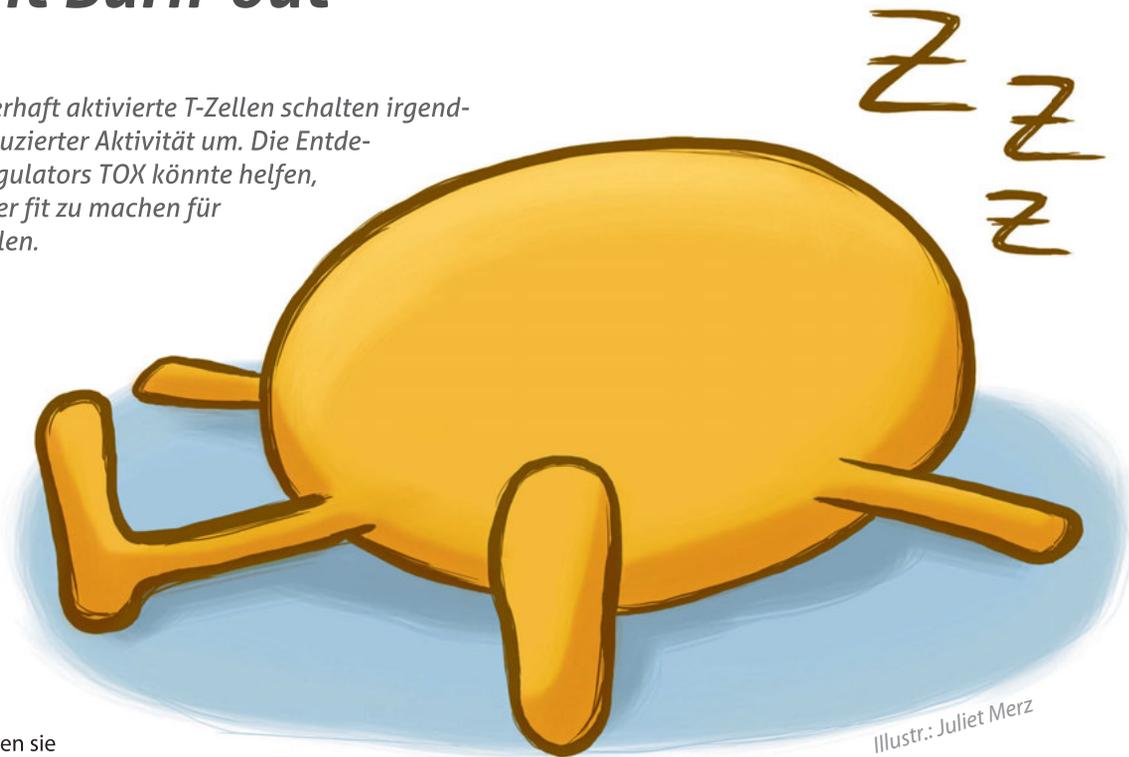
Um den Erschöpfungszustand von T-Zellen gezielt manipulieren zu können, muss man die zugrundeliegenden Mechanismen verstehen. „Man wusste bereits, dass es bei einer persistierenden Infektion und vor allem bei hohen Antigen-Mengen zu einem Erschöpfungszustand kommt und welche Veränderungen der

T-Zellen das mit sich bringt“, erklärt Zehn. „Was man nicht kannte, war der molekulare Regulator. Diesen haben wir mit dem Protein TOX nun gefunden.“ Die Ergebnisse von Zehns Team wurden in *Nature* veröffentlicht (571: 265-9) – zusammen mit zwei verwandten



Dietmar Zehn möchte müden T-Zellen wieder auf die Beine helfen.

Foto: TU München



Arbeiten und zeitgleich mit drei weiteren Publikationen in anderen Fachzeitschriften. „Dass gleichzeitig sechs völlig voneinander unabhängige Arbeiten TOX als molekularen Regulator des erschöpften Phänotyps beschreiben und sich in den wesentlichen Punkten gegenseitig stützen, ist schon etwas Besonderes“, ist Zehn begeistert.

Erschöpft durch TOX

Experimentell war dieser Nachweis knifflig, denn der Erschöpfungszustand lässt sich *in vitro* nicht herbeiführen. Zehns Team arbeitete deshalb mit Mäusen, die sie mit dem Lymphozytären Choriomeningitis-Virus (LCMV) infizierten. Praktischerweise gibt es von diesem Virus Stämme, die einander sehr ähnlich sind, aber entweder eine akute oder eine chronische Infektion hervorrufen. Auf diese Weise konnten die Forscher Mäuse mit voll funktionsfähigen und erschöpften T-Zellen erzeugen und vergleichen, welche Gene bei ihnen unterschiedlich stark abgelesen wurden. Jedoch hat dieser Vergleich auch Grenzen: „Obwohl es sich um das gleiche Virus handelt, liegen doch zwei verschiedene Infektionen vor. Die eine klingt schnell ab, die andere persistiert.“ Zehns Gruppe entwickelte deshalb einen weiteren Ansatz, um erschöpfte und voll funktionsfähige T-Zellen direkt in einer chronischen Infektion miteinander vergleichen zu können. „Wir haben zuvor herausgefunden, dass die Menge an Antigenen der kritische Faktor ist, der darüber entscheidet, ob Zellen in den erschöpften Zustand übergehen oder nicht. Diesen Umstand haben wir für unsere Forschung ausgenutzt und einen Weg gefunden, gezielt nur die Menge eines Antigens zu verändern, während die vielen anderen Antigene unverändert bleiben.“ Am Verlauf der chronischen Infektion ändert sich dadurch nichts. Die wenigen Zellen, die aber das reduzierte Antigen „sehen“, verbleiben in einem normalen Funktionszustand und können dann mit erschöpften Zellen verglichen werden.

Mit diesem Verfahren erstellte Zehns Team eine hochspezifische Liste an Genen, die zwischen normalen und erschöpften Zellen unterschiedlich exprimiert werden, darunter das *TOX*-Gen. Nachfolgende gezielte Analysen zeigten dann, dass eine starke Expression von *TOX* mit der von PD-1 und dem Auftreten des erschöpften Phänotyps korreliert – und das nicht nur bei den Mäusen, sondern auch bei persistierenden Hepatitis-C-Infektionen beim Menschen. Übertrugen die Forscher die T-Zellen aus einer Maus mit chronischer Infektion in Mäuse mit akuter Infektion oder lösten sie die Hepatitis-C-Infektionen pharmakologisch auf, blieben die Zellen im Erschöpfungszustand. Dieser war offensichtlich epigenetisch fixiert worden, und die Wissenschaftler hatten klare Belege dafür gefunden, dass *TOX* daran beteiligt ist.

Aktiv, aber kurzlebig

TOX ist ein im Kern lokalisierter Transkriptionsregulator. Entfernten die Forscher seine Kernlokalisierungssequenz und den Großteil der DNA-Bindedomäne, löste eine chronische Infektion keinen Erschöpfungszustand mehr aus. Das galt allerdings nur, wenn *TOX* bei Mäusen ausgeschaltet wurde, die sich noch in einer frühen Phase der Infektion befanden. Zu einem späteren Zeitpunkt machte es keinen Unterschied, ob *TOX* funktionsfähig war oder nicht. „*TOX* wird für den Eintritt in den erschöpften Zustand, aber nicht für dessen Aufrechterhaltung benötigt“, fasst Zehn zusammen. „Wahrscheinlich findet frühzeitig ein epigenetisches *Imprinting* statt, sodass der Regulator anschließend entbehrlich ist.“

Tatsächlich fanden sich bei erschöpften T-Zellen Anzeichen für Veränderungen in Methylierungsmuster und Chromatinzugänglichkeit. Die Rolle von *TOX* dabei ist jedoch noch unklar. „Wir wissen, was herauskommt, wenn man *TOX* ausschaltet, aber die Kette an Ereignissen, die für den Phänotyp verantwortlich ist, kennen wir noch nicht“, gibt Zehn zu. Bislang wurde keine DNA-Bindestelle für *TOX* beschrieben. Möglicherweise erkennt das Protein stattdessen bestimmte Chromatinstrukturen, was sich mit herkömmlichen Methoden wie der Chromatin-Immunpräzipitation allerdings schwer nachweisen ließe.

Plan B fürs Immunsystem

T-Zellen ohne *TOX* waren wie erwartet aggressiver und senkten die Virenlast in Blut und Milz stärker als unveränderte T-Zellen. Dass sie gleichzeitig Leber und Lunge der Mäuse stärker schädigten, zeigt eindrucksvoll die physiologische Bedeutung des Erschöpfungszustands zum Schutz vor zu starken Abwehrreaktionen. Zudem war die bessere Immunabwehr der *TOX*-negativen Mäuse nicht von Dauer. Bereits nach zwei Wochen stieg der Virus-Titer wieder an, während die Zahl an *TOX*-negativen T-Zellen abnahm. Offensichtlich starben die Zellen, wenn sie dauerhaft aktiviert wurden, aber nicht in den Erschöpfungszustand eintreten konnten. „*TOX* hat also eine zweifache Rolle“, resümiert Zehn. „Es induziert den Erschöpfungszustand, und sorgt gleichzeitig dafür, dass die T-Zellen längere Zeit überleben können. Nur so kann die Population an erschöpften T-Zellen bestehen bleiben.“ Um dieses Ergebnis zu erklären, muss der Freisinger Immunbiologe dann etwas weiter ausholen: Im Mittelpunkt steht eine Population von Vorläufer-T-Zellen, die dadurch charakterisiert ist, dass sie den Transkriptionsfaktor TCF1 produziert. Diese TCF1⁺-Zellen vergleicht der Immunologe mit Stammzellen, aus denen immer wieder neue erschöpfte T-Zellen hervorgehen können. „Da die erschöpften T-Zellen so kurzlebig sind, sind die TCF1⁺-Zellen essenziell, um ihre Population aufrechtzuerhalten. Ohne *TOX* geht genau diese TCF1⁺-Population verloren, und

damit verschwinden auch die erschöpften T-Zellen.“ *TOX* schützt folglich die erschöpften T-Zellen.

Im Klartext heißt das: Ohne *TOX* gibt es keinen erschöpften Phänotyp, aber auch keine dauerhafte Immunantwort, weil die aggressiven T-Zellen verloren gehen. Zeit zum Umdenken: „Lange dachte man, dass der Erschöpfungszustand eine Art terminales Stadium ist“, sagt Zehn. „Unsere Ergebnisse deuten eher darauf hin, dass es sich um eine funktionelle Differenzierung der T-Zellen, eine hoch spezifische Anpassung des Immunsystems handelt. Die funktionell reduzierten Zellen schützen den Körper bei einer dauerhaften Infektion vor einer aggressiven Immunantwort und sorgen dafür, dass eine schwache Immunantwort in Gang gehalten werden kann, um das Virus unter Kontrolle halten zu können.“

So sinnvoll der Erschöpfungszustand als Schutz für den Wirt ist, hinderlich ist er für eine wirksame Tumorbekämpfung. „Wir möchten jetzt untersuchen, ob man den Erschöpfungszustand gezielt an- oder abschalten kann, sodass es therapeutisch nutzbar wird“, so Zehn. Durch gezieltes Anschalten ließen sich möglicherweise überschießende Immunreaktionen auf Infektionen oder bei Autoimmunerkrankungen behandeln. Für wirksame Krebstherapien müsste man *TOX* dagegen ausschalten oder zumindest hemmen. Um eine langfristig wirkende Therapie zu entwickeln, steht den Forschern noch einiges an Arbeit bevor, wie Zehn betont: „Aktuell versuchen wir herauszufinden, wieso die Zellen ohne *TOX* sterben. Dann kann man versuchen, diese Mechanismen und solche, die zum Aufheben des Erschöpfungszustands führen, voneinander zu entkoppeln.“

Larissa Tetsch

Laborgenauere Glukose und Laktatmessung aus einer Probe

MESSUNG IN NUR 3 SCHRITTEN

Hohe Genauigkeit
Unpräzision: VK ≤1,5 %
(12 mmol/L)

Anwenderfreundliches Handling



Optimales Kosten-/Leistungsverhältnis

Robuster und flexibel einsetzbarer Analyzer

Große Messbereiche
Glukose 0,5-50 mmol/L
Laktate 0,5-40 mmol/L



Sie möchten den Biosen Analyzer testen oder mehr Informationen?

Dann sprechen Sie uns bitte an!

+49 (0) 39203 511 0
info@ekf-diagnostic.de

ekfdiagnostics.de





Stichwort des Monats

Fibupeptide – eine neue antibiotische Substanzklasse

Die Entwicklung neuer Antibiotika ist eine große Herausforderung für Wissenschaftler des 21. Jahrhunderts. Seit der Entdeckung der antibiotischen Wirkung von Penicillinen im Jahr 1928 nahmen die Vielfalt und Verwendung von Antibiotika rasch zu. Allerdings nicht immer mit dem gewünschten Effekt. Prophylaktische Antibiotikagabe in der Tiermast, der Einsatz von Antibiotika bei durch Viren verursachten Erkrankungen sowie abgebrochene Therapien führen dazu, dass Bakterien vermehrt Resistenzen gegen die antibiotisch wirkenden Substanzen ausbilden. Allein in Deutschland starben 2015 knapp 2.400 Menschen an Infektionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien, in der EU sogar mehr als 33.000 (*Lancet Infect. Dis.*, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4).

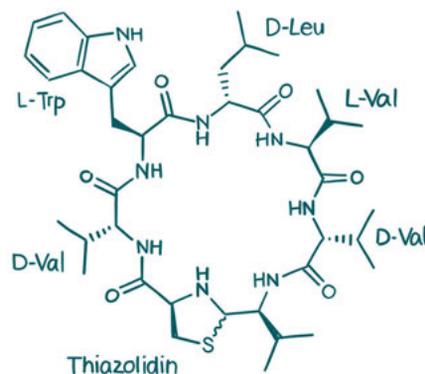
Einer der bekanntesten Erreger ist der gegen Methicillin und andere Antibiotika resistente *Staphylococcus-aureus*-Stamm MRSA. Die Arbeitsgruppe GERMAP stellte im Auftrag des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Abteilung für Infektiologie der Uniklinik Freiburg in ihrem jüngsten Bericht fest, dass 2014 der Anteil von MRSA in den *S.-aureus*-Blutkultur-Isolaten im Mittel bei 11,8 Prozent lag. Für Deutschland ist das zwar ein rückläufiger Trend (2011 lag der Anteil noch bei 16,1 Prozent), dennoch bleiben MRSA gerade für immungeschwächte Personen, ältere Menschen und Säuglinge eine Gefahr. Deshalb sind sich Forscher einig: Alternative Behandlungsmethoden müssen her.

Nachbarschaftsstreit

Im Jahr 2016 untersuchten Infektionsbiologen der Uni Tübingen das Mikrobiom der menschlichen Nasenschleimhaut (*Nature*, 535: 511-6). Die Gruppe um Studienleiter Andreas Peschel und Erstantor Alexander Zipperer fragten sich, wie die Bakterien sich gegenüber benachbarten Konkurrenten in der Schleimhaut durchsetzen können. Denn das Nährstoffangebot in unserer Nase ist nur begrenzt. Viele Bakterien können sogenannte Bacteriocine bilden, die andere Prokaryoten im Wachstum hemmen

oder abtöten. Doch im menschlichen Mikrobiom hatten Forscher bislang nur sporadisch bakterielle Stämme entdeckt, die sich diesen Verteidigungsmechanismus zunutze machen.

Also isolierten die Tübinger Infektionsbiologen Bakterien der Nasenschleimhaut und führten Co-Kultivierungsversuche mit *S. aureus* durch. Dieses *Setting* zeigte, dass der Keim in Anwesenheit des nasalen Bakteriums *Staphylococcus lugdunensis* überhaupt nicht wachsen konnte. Grund dafür ist ein von *S. lugdunensis* produziertes cyclisches Peptid, das die Tübinger Gruppe Lugdunin taufte.



Chemische Struktur von Lugdunin nach Zipperer et al. (*Nature*, 535: 511-6). *Illustr.: JM*

Lugdunin zeichnet sich durch einen Schwefel- und Stickstoff-haltigen Thiazolidinring aus, der wie eine „Verschlussspanne“ im Zentrum des Peptids liegt. Die Substanzklasse dieser macrocyclischen Peptide mit ebendiesem Thiazolidin bezeichnet man deshalb auch als Fibupeptide, abgeleitet vom lateinischen Wort *fibula*, Gewandnadel.

In einer Folgestudie untersuchten Stephanie Grond sowie Erstantorin Nadine Schilling vom Institut für Organische Chemie der Uni Tübingen zusammen mit Zipperer und Peschel, welche Strukturen für die antimikrobielle Wirkung von Lugdunin verantwortlich sind und welcher Wirkmechanismus zugrunde liegt (*Angew. Chemie*, doi: 10.1002/ange.201901589). Struktur-Aktivitätsuntersuchungen ergaben, dass alternierende D- und L-Aminosäuren, Tryp-

tophan, Leucin, und ein N-substituiertes Thiazolidin der Grund dafür sind, weshalb Lugdunin Bakterien wie *S. aureus* so zu schaffen macht.

Designte Derivate

Weil Tryptophan und Leucin überdurchschnittlich häufig in Peptiden vorkommen, die mit der bakteriellen Zellmembran wechselwirken, vermutete die Tübinger Gruppe, auch Lugdunin würde mit dem hydrophoben Bereich von Bakterien-Zellmembranen interagieren. Diese Vermutung konnten die Chemiker mit weiteren Ergebnissen untermauern und gingen sogar einen Schritt weiter: Um die Wechselwirkung zwischen Peptid und Membran zu verstärken, entwarf das Team ein Fibupeptid mit zwei Tryptophanen. Das speziell designte Derivat überraschte mit einer zweifach stärkeren Wirkung als das „gewöhnliche“ Lugdunin.

In einem weiteren Ansatz baute die Gruppe d-Propargylglycin ein und erhielt ein anderes Derivat mit einer vergleichbaren Aktivität wie Lugdunin. Das neu entstandene Peptid hat allerdings einen entscheidenden Vorteil: Denn es ist für „1,3-dipolare Cycloadditionen geeignet, was die Produktion weiterer Analoga, bevorzugt mit Wirkung gegen Gram-negative Bakterien, ermöglicht“, wie die Gruppe in ihrer Publikation schreibt.

Aber warum wirkt das Fibupeptid überhaupt antimikrobiell? Vermutlich beeinflusst Lugdunin den bakteriellen Membrantransport. Denn wie Grond et al. zeigen konnten, gleicht Lugdunin den pH-Gradienten in künstlichen Membranvesikeln unter Erhalt der Membranintegrität aus. Interessanterweise scheint das cyclische Peptid nicht über stereospezifische Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen zu funktionieren, denn beide Enantiomere (Spiegelbildisomere) haben die gleiche antimikrobielle Wirkung.

Die molekularen Wirkmechanismen des Fibupeptids sind also weiterhin unbekannt. Außerdem knobeln die Chemiker noch an der Frage: Wirkt Lugdunin nun als mobiler Protonen-Transporter oder doch eher durch Bildung von Kanälen?

Lucie Proksch



Kennen Sie es?

Das Sechseck-Duo

Wieder mal geht es um ein erfolgreiches Forscherpaar. Doch war der Weg zum Erfolg für dessen „bessere Hälfte“ deutlich schwerer.

Die Zeit rund um den Zweiten Weltkrieg war trotz allen Leids zugleich die große Zeit der biochemischen Entschlüsselung unserer Stoffwechselwege. Mittendrin, statt nur dabei war unser gesuchtes Forscherpaar – mit der Folge, dass dessen Name bis heute einen kleinen, aber feinen Zyklus ziert, mit dem unser Körper einen absolut wichtigen Grundstoff unseres Lebens zwischen Skelettmuskel und Leber hin- und herschauft.

Die Lebens- und Forschungswege des Paares verliefen erstaunlich parallel – und doch auch wieder nicht...

Beide wurden im gleichen Jahr kurz vor der vorletzten Jahrhundertwende in der oftmals so genannten „Goldenen Stadt“ geboren. *Er* stammte aus einer katholischen Professorenfamilie – *sie* dagegen wurde als älteste Tochter eines jüdischen Chemikers geboren, der mit einer neuen Methode der Zuckerraffinade ordentlich Karriere machte. *Sein* Vater wurde bald nach dessen Geburt als Direktor an die meeresbiologisch orientierte Kaiserlich-königliche Zoologische Station in Triest berufen – *ihre* Mutter war enge Freundin eines weltbekannten Autors, unter dessen bekanntesten Werken sich auch eine Abhandlung über einen Zweiflügler befindet.

Sie und *er* trafen sich erstmals im Alter von 18 Jahren, als beide an der ältesten Universität Mitteleuropas ihr jeweiliges Medizinstudium begannen. Die gemeinsame Liebe für das Bergsteigen und Skifahren sorgte zusätzlich dafür, dass sie schnell zueinander fanden. Zwar wurde *er* zwei Jahre später während des Ersten Weltkriegs als Sanitätsoffizier in die österreichische Armee eingezogen. Dennoch konnten beide 1920 promovieren, veröffentlichten ihr erstes gemeinsames Paper über ei-

ne immunologische Studie zum Komplementsystem – und heirateten.

Zwei weitere Jahre arbeiteten die Jungvermählten noch in verschiedenen Institutionen in Wien und Graz, dann wanderten sie aus in die USA – vor allem, weil sie keine Chance sahen, dass *sie* als jüdische Frau im damaligen Nachkriegs-Österreich eine akademische Stelle bekommen könnte.

Allerdings sollte sich dies in „*Scientific Betterland*“ auch nicht gerade als einfach herausstellen. Zwar bekamen beide zunächst Assistentenstellen in verschiedenen Abteilungen eines Instituts direkt an der kanadischen Grenze. Allerdings wurde ihnen dort umgehend eingetrichtert, dass es „unamerikanisch“ sei, wenn der Mann mit seiner Frau zusammenarbeitet – und dass dies *seine* Karriere behindert. Tatsächlich bekam *er* bald darauf eine Professur angeboten – aber nur unter der Bedingung, die Zusammenarbeit mit *ihm* zu beenden. *Er* lehnte ab.

Dennoch wurde *er* Anfang der dreißiger Jahre Professor für Pharmakologie in einer Stadt, die damals auch als „*The Gateway City*“ bekannt war. *Sie* dagegen wurde immer noch „klein gehalten“: Zwar durfte *sie* als Forschungsassistentin bei *ihm* arbeiten – aber nur für ein mickriges, „symbolisches“ Gehalt, da damals zwei Mitglieder einer Familie nicht an derselben Universität arbeiten durften. Erst 16 Jahre später erhielt auch *sie* dort eine volle Professur – gerade noch rechtzeitig, bevor das Forscherpaar zu einem Kurztrip nach Nordeuropa aufbrechen durfte, von dem wahrscheinlich bis heute jeder Forscher träumt.

Verdient hatten sich die beiden diesen Trip mit ihren umfangreichen Erkenntnissen über die Verstoffwechslung und Speicherung eines sechseckigen Schlüssel-moleküls unseres Energiestoffwechsels. Wie bereits erwähnt, ist der entsprechende Stoffwechselzyklus mit ihrem Nachnamen benannt; ein essenzielles Zwischenprodukt des Zyklus, das die beiden auf-

spürten, trägt diesen ebenfalls im „Zweitnamen“. Und damit immer noch nicht genug: Auch eine Krankheit, als deren Ursache *sie* – diesmal weitgehend ohne *ihn* – ein defektes Enzym in diesem Stoffwechselgeschehen identifizierte, trägt deren Namen. Womit *sie* erstmals überhaupt beschrieb, dass ein defektes Enzym die konkrete Ursache einer genetischen Erkrankung sein kann.

Allen – heute würde man wohl sagen „genderdiskriminierenden“ – Widerständen zum Trotz hielt unser Paar also fest zusammen. Und sie wussten, warum. Beide wurden nicht müde zu betonen, dass sie sich perfekt ergänzten – und dass auf diese Weise jeder von ihnen im Duo deutlich besser funktionierte als alleine. Oder wie es ihr einziger Sohn Tom konkretisierte: „*Sie* hatte die Ideen, *er* realisierte sie. *Sie* begann einen Satz, *er* beendete ihn.“

Leider machte eine seltene Knochenmarkerkrankung dieser produktiven „Symbiose“ ein frühes Ende. Mit 61 starb *sie* daran. *Er* überlebte *sie* um 26 Jahre. Eine neue Lebenspartnerin fand *er* zwar für diese Zeit – im Labor jedoch, wo *er* noch bis in seine Achtziger arbeitete, fehlte *ihm* aber fortan eine „bessere Hälfte“.

Wie heißen die beiden?

RN

Na, wer ist's?

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

In LJ 5/2019 suchten wir **Tsuneko Okazaki**. Gewonnen haben **Claudia Schormann** (Homburg) und **Julia Schreiber** (Holzminden).

Auflösung aus LJ 6/2019:

Der „Bewegungsfilmer“ ist der englische Zellbiologie **Michael Abercrombie**. *Er* studierte erstmals, wie Zellen in Kultur wandern und miteinander interagieren – und gilt heute als Pionier der Erforschung des (sozialen) Zellverhaltens.

Mechanism of Hormone Reaction

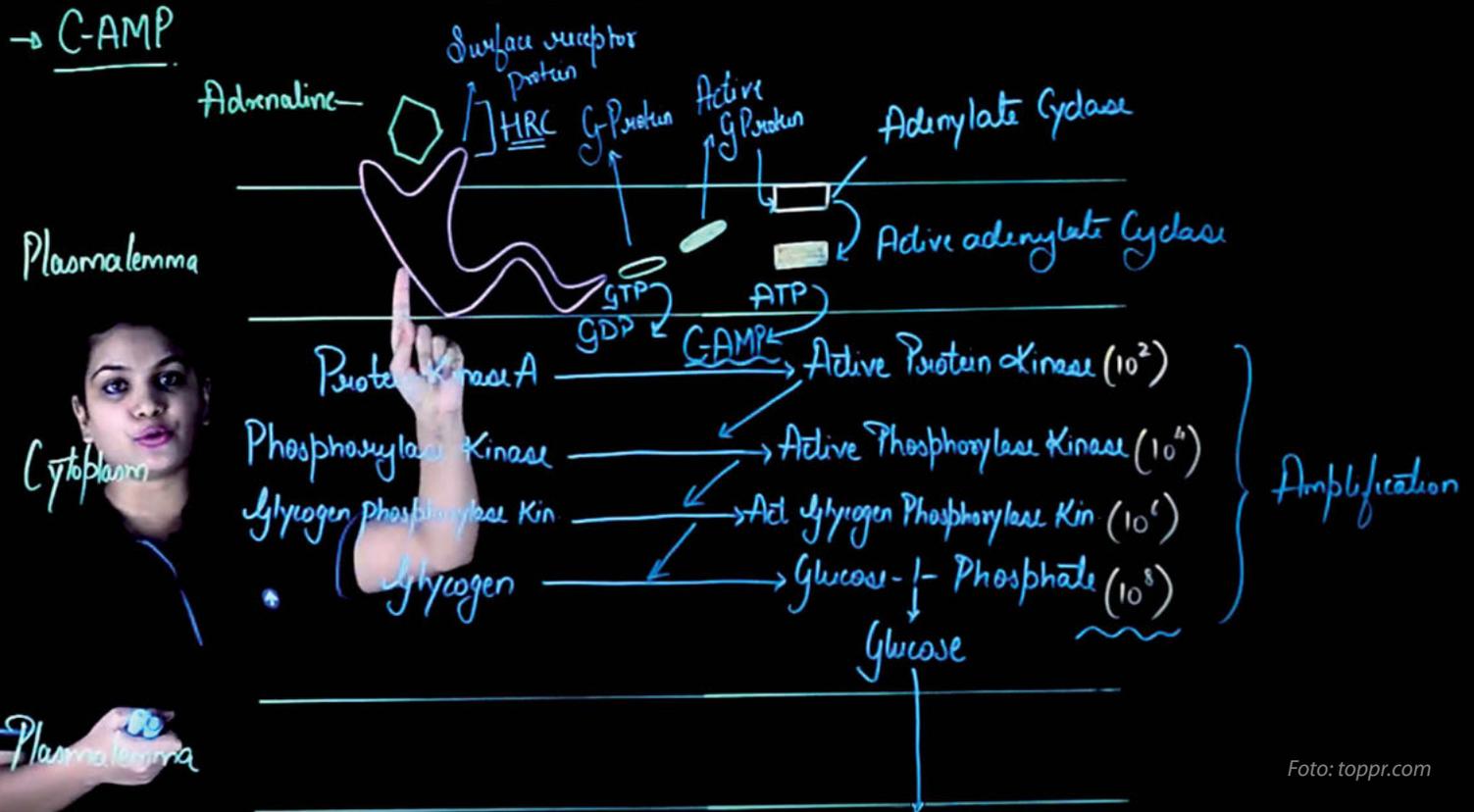


Foto: toppr.com

Publikationsanalyse 2008 – 2017: Hormon- und Stoffwechselforschung Diabetes, und dann lange nix

Wer als Hormon- und Stoffwechselforscher an vielzitierten Publikationen mitwirken will, kommt um das Thema „Diabetes“ kaum herum. Ansonsten ist München Hotspot der meistzitierten Köpfe.

Für den experimentierenden Biologen ist die Welt vergleichsweise einfach, sobald er für seine Forschung auf proteincodierende Sequenzen zurückgreifen kann. Nukleinsäuren lassen sich nicht nur leicht sequenzieren wie auch als mRNA quantifizieren, vielmehr kann man auch einzelne Gene ausknocken, mit leuchtenden Fusionsproteinen markieren oder ihre Expression verstärken. Wer aber wirklich an die Stoffwechselprozesse jenseits direkter Proteinwirkungen heran will, hat es schwerer. So etwa beim Blick auf die Hormone. Es gibt zwar Peptidhormone wie Insulin, zu denen auch eine Nukleotidsequenz gehört, doch wer Metabolismus und Hormonwirkungen erforscht, kann nur selten direkt auf die vier Buchstaben des Lebens zurückgreifen.

Stressiges Hormongewitter

Trotzdem, und sicher auch gerade deswegen, ist die Endokrinologie ein spannendes Forschungsfeld. Denken wir etwa an die sogenannte „Stressachse“. Äußere Reize signalisieren eine Gefahr – nehmen wir ruhig den vielzitierten Säbelzahn tiger – der unseren

Vorfahren bedroht. Der Organismus sollte nun adäquat reagieren und seine Physiologie sehr schnell auf die Notlage hin optimieren. Eine endokrine Kaskade über Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde setzt eine Reihe von Hormonen frei. Das Herz schlägt schneller und der Blutkreislauf zentralisiert sich, um den Blutverlust bei etwaigen Verletzungen zu minimieren. Energiereserven sind schneller abrufbar. Gleichzeitig bremst Cortisol die Stressreaktion wieder ab und verhindert ein Überschießen. Mehr noch: Glucocorticoide regulieren auch noch das Immunsystem – und zwar weitaus komplexer, als dass man sie im physiologischen Kontext pauschal als „entzündungshemmend“ etikettieren dürfte.

Überhaupt sitzen in der Stressachse viele Stellschrauben, die auch langfristige Veränderungen bewirken können. Für Stress braucht es keinen Säbelzahn tiger, und chronisch kann die eigentlich lebensrettende Reaktion sogar krankmachen.

Wer die Stressachse erforscht, schaut also vom Gehirn bis zum Immunsystem in die unterschiedlichsten Ecken des menschlichen oder tierischen Körpers. So kommt es, dass

auch Florian Holsboer unter den meistzitierten Köpfen dieses Monats auftaucht, nämlich auf Platz 13. Der Psychiater ist Gründer und Geschäftsführer der HMNC Brain Health, einem Münchener Unternehmen, das Therapieverfahren gegen Depressionen und Angststörungen entwickelt. Bis 2014 forschte Holsboer als Direktor am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. Eigentlich ein Neurowissenschaftler, weshalb er auch in unseren beiden Publikationsanalysen zu Hirn und Co. gelistet ist. Doch sechzig Prozent seiner Artikel aus dem Analysezeitraum drehen sich eben um besagte Stressachse oder enthalten Stichworte wie „Cortisol“ oder „Corticosteron“ (dem Pendant der Nagetiere).

Auf Kosten der Vielfalt

Die Verbindung zwischen Endokrinologie und seelischer Gesundheit spülte eine Reihe von Neuroforschern ans Licht, die wir unter die Lupe genommen haben. Für das aktuelle Ranking wollten wir natürlich nur diejenigen auswählen, die wirklich ein zentrales Interesse an den hormonellen Zusammenhängen

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

zeigen. Holsboer war der einzige unter ihnen, der es in die meistzitierten Dreißig schaffte.

Doch rund um die Hormone kann man sich natürlich viele weitere reizvolle Themen vorstellen: Sexuelle Lust, der weibliche Zyklus oder die Fruchtbarkeit bekommen Feintuning durch Östrogene, Gestagene und Androgene. Ebenso unterliegen natürlich alle möglichen Prozesse, die mit Wachstum und Entwicklung zu tun haben, hormonellen Einwirkungen.

Beim Blick auf die Forschungsthemen unserer meistzitierten Köpfe indes ist von dieser thematischen Vielfalt nicht viel zu sehen. In deren Publikationen geht es hauptsächlich um Ernährung, Übergewicht, den Body-Mass-Index und insbesondere um eines: Diabetes. Gerade dem Typ-2-Diabetes kommt als Volkskrankheit natürlich ein hoher Stellenwert in der medizinischen Forschung zu. Wirkstoffstudien zur Regulation des Blutzuckers haben einfach größere Auswirkung auf das Schicksal vieler Menschen als die neuesten Erkenntnisse zur Metamorphose holometaboler Insekten.

So sind es also wieder mal die Kliniker, die unsere Köpfe-Liste dominieren – einfach, weil deren Forschungsergebnisse nun mal von einer größeren Community aufgegriffen und somit auch häufiger zitiert werden. Das bedeutet selbstverständlich nicht, dass Hormon- und Stoffwechselforscher mit weniger Zitierungen die schlechteren Wissenschaftler sind. Doch durch diese medizinische Prägung wird die aktuelle Publikationsanalyse eben mehr zu einer Übersicht über die Insulin- und Diabetesforscher als zu einem Überblick über die Themenvielfalt des Feldes.

Zwischen vielen Stühlen

Diabetes steht auch bei Jaakko Tuomilehto ganz oben auf der Agenda; er führt mit mehr als 50.000 Zitierungen die meistzitierten Köpfe an. Am *Dasman Diabetes Institute* in Kuwait geht Tuomilehto der Epidemiologie und Prävention von Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf den Grund. Im Analysezeitraum war er auch eine zeitlang in Österreich tätig, nämlich am Zentrum für Vasculäre Prävention an der Uni Krems.

Tuomilehto zeigt, wie schwer es sein kann, einen Endokrinologen eindeutig von anderen Disziplinen abzugrenzen. Schließlich publizieren die meisten forschenden Epidemiologen irgendwann auch zum Typ-2-Diabetes, sind dann aber weniger an der Physiologie dahinter als vielmehr an Korrelationen zum Lebenswandel interessiert. Auch viele Ernährungswissenschaftler mit Beiträgen zur Diabetesforschung sehen sich selber nicht als Hormon-

forscher. Wer umgekehrt aber ausgewiesener Diabetes-Experte ist, schreibt womöglich auch mal an Publikationen rund um kardiovaskuläre Erkrankungen mit. Denn die treten häufiger bei Patienten mit Diabetes auf – womit sich der Kreis zu den Epidemiologen schließt, die nach Korrelationen suchen.

Und wen überrascht es: Natürlich sind auch rund um Diabetes jede Menge Genloci bekannt, die irgendwie mit Zuckerverwertung und Insulinregulation zu tun haben. Auch Tuomilehto hat an humangenetischen Artikeln mitgeschrieben, die vierstellige Zitierzahlen erreichen.

Für die Entscheidung, wer nun tatsächlich als Hormon- und Stoffwechselforscher gilt, haben wir vor allem den Anteil der Artikel aus der *Web-of-Science*-Kategorie „*Endocrinology & Metabolism*“ im Kontext der gesamten Publikationshistorie betrachtet. Mit 138 von 370 Artikeln in Journalen dieser Kategorie steht bei Tuomilehto diese ebenso wie bei vielen anderen unserer meistzitierten Köpfe deutlich an erster Stelle. Darin sehen wir einen Hinweis, dass der Forscher seine Ergebnisse auch in dieser Community diskutiert sehen will.

Andererseits haben wir Wissenschaftler außen vor gelassen, die eindeutig der Herz- und Gefäßforschung zuzuordnen sind – oder die sich zwar mit Hormonen der Nebennierenrinde auskennen, aber klar unter dem Etikett eines Nephrologen in Erscheinung treten. Drin geblieben sind schließlich trotzdem einige Epidemiologen – wie zum Beispiel Christa Meisinger (3.), die in München und Augsburg forscht, oder Barbara Thorand (14.) vom Helmholtz-Zentrum München.

Martin Hrabě de Angelis (22.) wiederum sticht durch seinen Lebenslauf aus den anderen „Köpfen“ heraus. An der Technischen Universität München hat er die Professur für Experimentelle Genetik inne und leitet die Mausklinik am dortigen Helmholtz-Zentrum. In der Vergangenheit hatte Hrabě de Angelis zu entwicklungsbiologischen Themen wie dem Delta-Notch-Signalweg publiziert. Heute sieht er seinen Schwerpunkt in der pathophysiologischen und genetischen Aufklärung von Diabetes und sitzt auch im Vorstand des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD).

Eine Abwechslung von Bauchspeicheldrüse, Insulin und Glucose liefert auch der Blick auf

Platz 1 der meistzitierten Reviews: Hierin präsentieren die Autoren Leitlinien zur Behandlung und Prävention von Vitamin-D-Mangel. Die D-Vitamine ähneln nämlich den Steroidhormonen und werden aus Cholesterin synthetisiert. Statt Zuckerverwertung steht in diesem Beitrag also letztlich die Regulation des Calciumhaushalts im Mittelpunkt.

Die drei meistzitierten Artikel wiederum bringen keine Überraschungen. In allen dreien beschreiben die Autoren Ergebnisse aus klinischen Studien an Probanden mit Typ-2-Diabetes. Am Paper in der Poleposition hat Hans-Juergen Woerle (19.) mitgeschrieben, der bis 2014 bei Boehringer Ingelheim in Biberach forschte und an verschiedenen klinischen Studien mitwirkte.

Vier der zehn meistzitierten Artikel haben einen onkologischen Hintergrund – zum Beispiel zum Einsatz des Wirkstoffs Everolimus gegen neuroendokrine Tumore (5.) oder gegen Brustkrebs mit Tumorzellen, die positiv für einen Hormonrezeptor sind (6.). In zwei der Publikationen nahmen die Autoren Genloci unter die Lupe, die mit Übergewicht oder Diabetes in Zusammenhang stehen könnten.

Wo ist die Schweiz?

Unberücksichtigt bleiben in den Übersichten zu den meistzitierten Publikationen jene Arbeiten, die allgemein auf Volkskrankheiten schauen, wie etwa Artikel mit Auswertungen zu den *Global-Burden-of-Disease*-Studien. Auch kardiovaskuläre Themen haben wir ausgeklammert – wohl wissend, dass Bluthochdruck auch hormonellen Mechanismen unterliegt und Blutlipide unter anderem als Rohstoffe zum Aufbau diverser Hormone dienen.

Last but not least fällt als regionaler Hotspot München ins Auge. Neun der meistzitierten Köpfe, also ganze dreißig Prozent, haben irgendwann im Analysezeitraum dort geforscht – und tun das größtenteils noch immer. Vor allem das Helmholtz-Zentrum ist dort ein Magnet für zitationsstarke Diabetesforscher.

Und auch ein „Fehlen von etwas“ fällt auf: Während sich drei Forscher in der Dreißiger-Liste tummeln, die zumindest zeitweise in Österreich arbeiteten, sucht man Schweizer Forscher darin vergeblich.

Mario Rembold

Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via www.laborjournal.de/rubric/ranking

Hormonforschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Zinman, B;...; [+ 11 Koautoren, darunter 6 aus D, z.B. Woerle, HJ, Brödl, UC] Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N ENGL J MED* 373(22): 2117-28 (26 NOV 2015) **2.592**
2. 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) **1.769**
3. 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) **1.717**
4. Speliotes, EK;...; [+ 374 Koautoren, darunter zahlreiche aus D, z.B. Illig, T; Bornstein, SR] Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *NAT GENET* 42(11): 937-48 (NOV 2010) **1.701**
5. Yao, JC;...; Pavel, ME;...; Oberg, K Percutaneous Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N ENGL J MED* 364(6): 514-23 (10 FEB 2011) **1.550**
6. Baselga, J;...; Gnant, M;...; Vittori, L;...; Hortobagyi, GN Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N ENGL J MED* 366(6): 520-9 (9 FEB 2012) **1.496**
7. Sarwar, N;...; Meisinger, C;...; Danesh, J Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *LANCET* 375(9733): 2215-22 (JUN-JUL 2010) **1.453**
8. Ryan, CJ;...; Suttman, H;...; Rathkopf, DE Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N ENGL J MED* 368(2): 138-48 (10 JAN 2013) **1.365**
9. Raymond, E;...; Hörsch, D;...; Wiedenmann, B;...; Ruszniewski, P Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N ENGL J MED* 364(6): 501-13 (10 FEB 2011) **1.305**
10. Zeggini, E;...; Grallert, H;...; Herder, C;...; Meisinger, C;...; Illig, T;...; Altshuler, D Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *NAT GENET* 40(5): 638-45 (MAY 2008) **1.293**



Jaakko Tuomilehto, Kuwait, zuvor Krens (li., 1.),
Thomas Illig, Hannover (re., 2.)



Winfried März, Graz/Mannheim (li., 6.),
Michael Stumvoll, Leipzig (re., 7.)



Christian Herder, Düsseldorf (li., 12.),
Matthias Nauck, Greifswald (re., 15.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Holick, MF;...; Bischoff-Ferrari, HA;...; Weaver, CM Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J CLIN ENDOCRINOL METAB* 96(7): 1911-30 (JUL 2011) **3.671**
2. Inzucchi, SE;...; Nauck, M;...; Matthews, DR Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *DIABETES CARE* 35(6): 1364-79 (JUN 2012) **2.236**
3. Metzger, BE;...; Kautsky-Willer, A;...; Schaefer-Graf, U;...; Yasuhi, I International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *DIABETES CARE* 33(3): 676-82 (MAR 2010) **1.805**



Martin Hrabě de Angelis, München (li., 22.),
Matthias Tschöp, München (re., 23.)

Publikationsanalyse 2008 – 2017

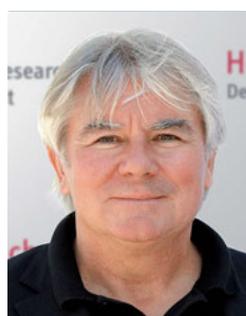
Von Mario Rembold



Christa Meisinger, München/Augsburg (li., 3.),
Bernhard Böhm, Singapur, zuvor Ulm (re., 4.)



Harald Grallert, München (li., 8.),
Stefan Bornstein, Dresden (re., 9.)



Hans-Ulrich Häring, Tübingen (li., 20.),
Henri Wallaschofski, Erfurt (re., 21.)



Bertram Wiedenmann, Berlin (li., 27.),
Johannes Hebebrand, Duisburg-Essen (re., 29.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Jaakko Tuomilehto , Dasman Diabetes Inst. Kuwait (zuvor Univ. Krems)	51.845	370
2. Thomas Illig , Biobank MH Hannover (zuvor Helmholtz Zentr. München)	39.945	366
3. Christa Meisinger , Epidemiol. Helmholtz Zentrum München	32.532	386
4. Bernhard O. Böhm , Nanyang Technol. Univ. Singapur (zuvor Univ.-klin. Ulm)	29.008	255
5. Henry Völzke , Community Med. Univ. Greifswald	27.083	507
6. Winfried März , Labordiagn. Med. Univ. Graz, Univ.-med. & Synlab Mannheim	22.288	353
7. Michael Stumvoll , IFB Adipositas-Erkrankungen Univ.-med. Leipzig	20.965	284
8. Harald Grallert , Mol. Epidemiol. Helmholtz Zentrum München	20.293	159
9. Stefan R. Bornstein , Innere Med. Univ.-klin. TU Dresden	16.343	283
10. Peter Kovacs , IFB Adipositas-Erkrankungen Univ.-med. Leipzig	15.296	160
11. Matthias Blüher , IFB Adipositas-Erkrankungen Univ.-med. Leipzig	14.577	305
12. Christian Herder , Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf	14.169	186
13. Florian Holsboer , HMNC GmbH München (bis 2014 MPI f. Psychiatrie München)	13.985	236
14. Barbara Thorand , Epidemiol. Helmholtz-Zentrum München, Neuherberg	13.818	190
15. Matthias A. Nauck , Klin. Chem. & Lab.-med. Univ.-med. Greifswald	13.345	291
16. Wolfgang Rathmann , Deutsches Diabetes-Zentrum Univ. Düsseldorf	13.198	205
17. Michael A. Nauck , Gastroenterol. & Endokrinol. Med. Univ.-klin. Bochum	13.040	110
18. Michael Roden , Endokrinol. & Diabetol. Univ.-klin. Düsseldorf	12.636	237
19. Hans-Juergen Woerle , Nestlé Health Science Vevey (bis 2014 Boehringer Ingelheim)	12.552	146
20. Hans-Ulrich Häring , Innere Med. IV Univ.-klin. Tübingen	11.729	329
21. Henri Wallaschofski , Praxis Erfurt (bis 2013 Klin. Chem. & Lab.-med. Univ. Greifswald)	11.668	234
22. Martin Hrabě de Angelis , Exp. Genet. Helmholtz-Zentrum & TU München	10.578	287
23. Matthias H. Tschöp , Diabetes & Adipositas Helmholtz-Zentr. & TU München	10.165	182
24. Andreas Fritsche , Innere Med. Univ.-klin. Tübingen	9.516	268
25. Stefan Pilz , Endokrinol. & Diabetol. Med. Univ. Graz	9.500	175
26. Uli C. Brödl , Boehringer Ingelheim & LMU München	9.052	76
27. Bertram Wiedenmann , Hepatol. & Gastroenterol. Charité Univ.-med. Berlin	8.776	138
28. Jerzy Adamski , Mol. Endokrinol. & Metabol. Helmholtz-Zentrum München	8.500	183
29. Johannes Hebebrand , Kinder- & Jugendpsychiatrie. Univ. Duisburg-Essen	8.244	162
30. Matthias B. Schulze , Mol. Epidemiol. DIFE Potsdam	7.891	152

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 5. August 2019.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2008 und 2017 bevorzugt in Fachblättern zu Hormon- und Stoffwechselforschung 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

SPECIAL: LIVE CELL IMAGING

*GFP-exprimierende humane Brustkrebszellen
unter dem Fluoreszenzmikroskop:
Mitochondrien orange (Rhodamin), Zellkerne
blau gefärbt (DAPI)*

Foto: Vector Laboratories

SPECIAL

Live Cell Imaging



Kunterbunt auf einen Streich

Wie zaubert man mit drei Fluorophoren Bilder in 124 Farben?
DNA-PAINT macht's möglich. Auch in Zellen?

Mikroskopische Dreifarben-Bilder von Zellen zieren so ziemlich jede zellbiologisch geprägte wissenschaftliche Publikation. „Mit blau, gelb und rot können wir aber 124 Farben darstellen, und das in nur wenigen Minuten“, sagt der Physiker Johannes Wöhrstein von der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Wie geht das denn?

Schön und elegant

„Gute Frage“, sagt er – und freut sich sichtlich in Erinnerung an die Experimente, die zwar schon vor längerer Zeit stattfanden, die er aber erst jetzt zusammen mit Orsolaya Kimbu Wade als Co-Erstautor veröffentlichte (*Nano Lett.* 19: 2641-6). „Das war eine unfassbar schöne und elegante Arbeit.“ Neben Wade und Wöhrstein waren daran noch weitere Forscher aus der Gruppe von deren Chef Ralf Jungmann beteiligt, die neben der LMU München noch eine zweite Heimat am Max-Planck-Institut für Biochemie hat.

Wie angedeutet setzten die Münchner nicht etwa 124 verschiedenfarbige Fluorophore ein, vielmehr entstand die gewaltige Farbpalette durch die Kombination von drei Fluorophoren, die an DNA-Moleküle gekoppelt in verschiedenen Frequenzen blinkten. Das kann man so erst mal nicht verstehen – dafür muss man wissen, wie die hierfür verwendete Methode namens DNA-PAINT funktioniert:

„PAINT“ steht für *Point Accumulation for Imaging in Nanoscale Topography*. Die Idee für PAINT entwickelte der Experte für molekulare Spektroskopie Robin Hochstrasser mit seinem damaligen Mitarbeiter Alexey Sharonov im Jahr 2006 an der *University of Pennsylvania* in Philadelphia (*PNAS* 103: 18911-6). Damals visualisierten die beiden zufällige Begegnungen von Nilrot-Molekülen mit künstlichen Vesikeln. In wässrigem Milieu ist Nilrot dunkel, in einer hydrophoben Umgebung, wie Vesikel sie bieten, leuchtet der Farbstoff. Indem die Partner sich immer wieder binden und voneinander lösen, entsteht kein konstantes Si-

gnal, sondern es blinkt: Mal ist das Signal an, mal ist es aus. Auf diese Weise kann man auch mit optischer Mikroskopie eine Auflösung unterhalb der physikalisch bedingten Diffraktionsgrenze erreichen.

Binden, Trennen, Blinken

Wade, Wöhrstein und Co. entwickelten dieses Prinzip weiter, indem sie komplementäre DNA-Oligonukleotide verwendeten, um blinkende Signale zu erzeugen. Diese entstehen, wenn ein kurzer *Docking*-Strang, der an das nachzuweisende Molekül gebunden ist, einen frei diffundierenden komplementären *Imager*-Strang bindet, welcher seinerseits ein Fluorophor enthält. Ungebunden geben die *Imager*-Stränge keine Signale von sich. Da sich die Partner jedoch beständig binden und wieder voneinander trennen, blinkt das Fluorophor letztlich.

Der *Proof of Principle* gelang Jungmanns Team zunächst mit synthetischen DNA-Origa-

mis (*Nano Lett.* 10: 4756-61). Danach blieb die Gruppe dem DNA-PAINT treu und erweiterte die Technik. Mit höchster Auflösung lassen sich mit dem PAINT-Prinzip jetzt auch RNA-Moleküle und Proteine abbilden. Um letztere darzustellen, werden beispielsweise mit *Docking*-Strängen markierte Antikörper eingesetzt.

Menge und Länge machen's

Mehr Bildinformationen aus lebenden Zellen als simple „An-Aus-Signale“ – und damit die Option zum Multiplexen – kann man beispielsweise über eine Veränderung der Blinkkinetik einer *Imager*-/*Docking*-Paarung erreichen. Über die Länge der *Docking*-/*Imager*-Stränge wie auch über die Anzahl der *Docking*-Stränge pro nachzuweisendem Molekül lassen sich nämlich Dauer und Frequenz der Fluoreszenzsignale sehr präzise steuern.

Enthält jedes Molekül einen DNA-Strang mit beispielsweise einer *Docking*-Domäne, blinkt der *Imager*-Strang nach der Bindung mit einer definierten Rate. Koppelt man zwei oder drei miteinander verbundene Kopien die-

ser *Docking*-Domäne an das Molekül, binden entsprechend mehr *Imager*-Stränge und die Frequenz verdoppelt oder verdreifacht sich.

Die Dauer des Fluoreszenzsignals dagegen ist direkt proportional zur Länge der kompletären Domänen. Verwendet man welche mit acht Nukleotiden, ist das Signal messbar kürzer als bei zehn Nukleotiden langen DNA-Strängen – weil sich die kürzeren Doppelstränge schneller wieder trennen als die längeren.

Das 124-Farben-Meisterstück

„Mit diesen einfachen Methoden lassen sich die Bindungseigenschaften der *Imager*-Stränge genau steuern und das *Blinking*-Verhalten so exakt einstellen, dass man die Signale wie Barcodes auslesen kann“, erklärt Wöhrstein. Da Frequenz und Dauer des Signals völlig unabhängig voneinander sind, kann man sie miteinander in einem Experiment kombinieren. Vier Varianten an *Docking*-Strängen – acht und zehn Nukleotide lang, jeweils in 40 und 120 Kopien – liefern auf diese Weise vier unterschiedliche Lichtsignale, auch wenn man

nur ein Fluorophor verwendet. In Pseudofarben nachkoloriert, erhält man so ein Vierfarben-Bild.

Nach diesen erfolgreichen Experimenten wollten die Forscher es dann wirklich wissen: „Durch Kombination von vier unterscheidbaren Bindungsfrequenzen und drei Spektralfarben sollten wir simultanes und superaufgelöstes 124-Plex-*Imaging* innerhalb weniger Minuten Messzeit anfertigen können“, schreiben sie in ihrer Publikation. Mit 124 Origami-Strukturen setzten sie ihre Theorie tatsächlich erfolgreich in die Praxis um. Wöhrstein: „Mit diesem Multiplex-Verfahren konnten wir ein Bild machen, auf dem sämtliche 124 Bindestellen unterscheidbar waren.“

Eigentlich optimal für FISH

In biologischen Kontexten werde ein so hohes Multiplexing aber nicht möglich sein, meint er. Na und? Fünf- oder Zehnfarben-Bilder wären ja auch schon toll. „Das ist bestimmt machbar.“

Obwohl DNA-PAINT sehr elegant ist und experimentell nicht wahnsinnig kompliziert erscheint, wird die Technik kaum verwendet. Wöhrstein glaubt, das liege daran, dass man nicht einfach einen Kit kaufen könne. „Damit eine Firma sich mit dem Thema überhaupt beschäftigen wird, bräuchten wir eine Killer-Anwendung. Ich glaube, das könnte FISH sein.“

FISH ist die Fluoreszenz-*in-Situ*-Hybridisierung, die man beispielsweise zum Nachweis von RNA-Molekülen verwendet. „RNA-FISH mit DNA-PAINT funktioniert super“, so Wöhrstein. In einem Experiment hatten die Forscher zwei mRNAs mit einer unterschiedlichen Anzahl Sequenz-identischer *Docking*-Domänen markiert. Mit dem *Imager*-Strang erhielten sie auf diese Weise unterschiedliche Signale, sodass sie die Moleküle in menschlichen Zellen eindeutig voneinander unterscheiden konnten.

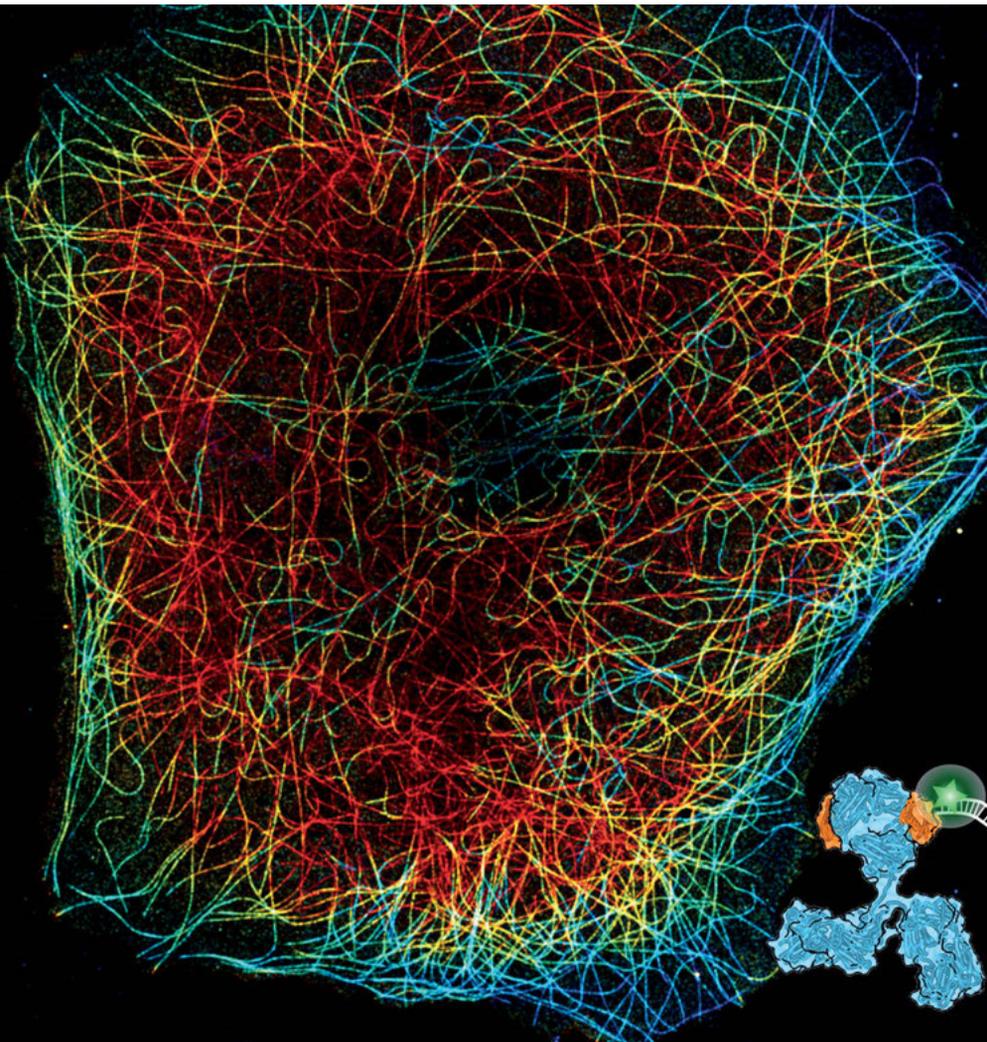
Wöhrstein ist sich sicher: „Das geht ganz sicher auch mit vielen Farben. Und ich kenne bisher kein Paper, das eine FISH-Mikroskopie mit beispielsweise zwanzig oder gar fünfzig Farben zeigt. Ich bin daher fest davon überzeugt, dass FISH ein tolles Anwendungsgebiet für diese phantastische Technologie ist.“

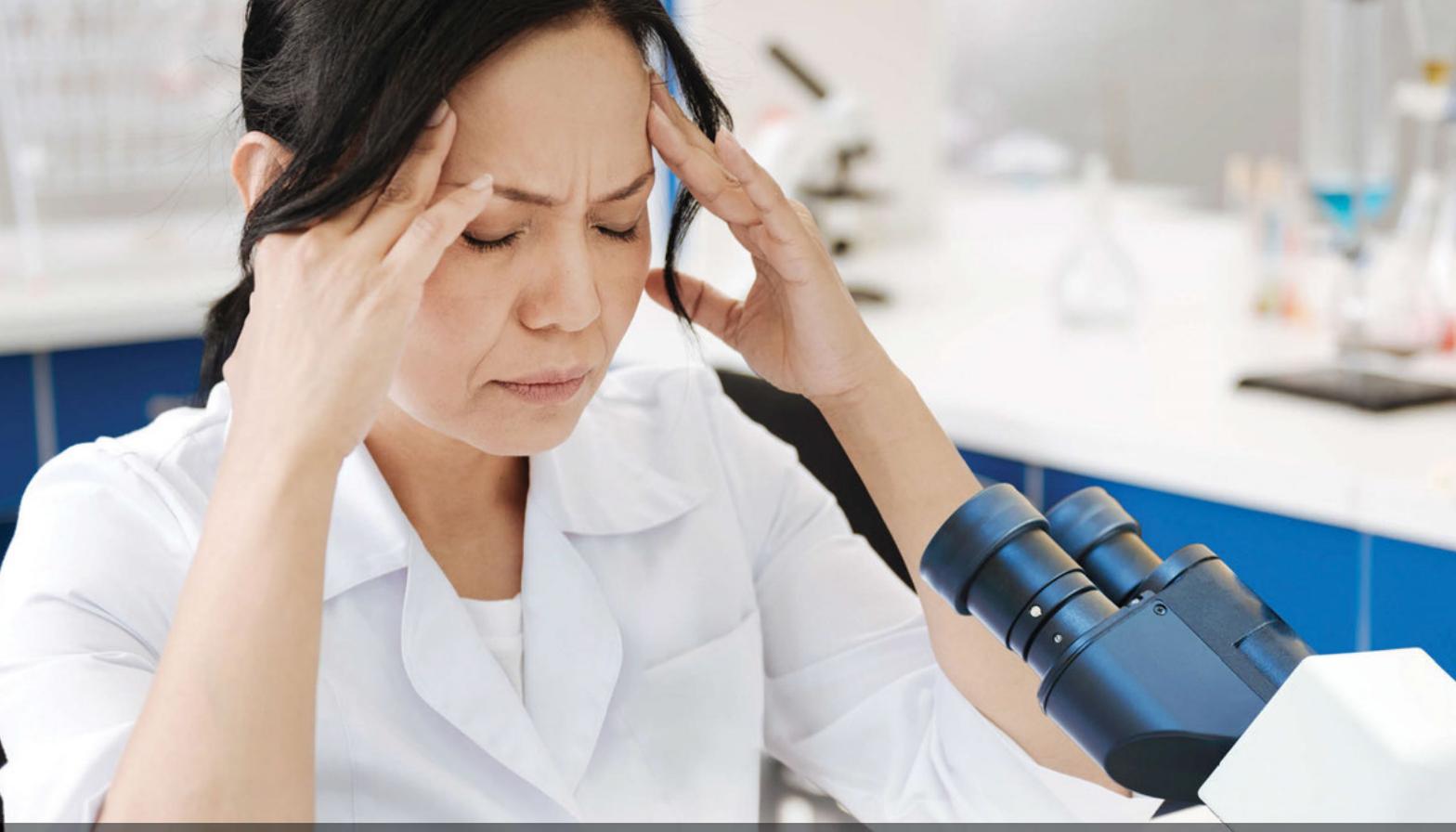
Es muss sich eben nur noch rumsprechen.

Karin Hollricher

Mikrotubuli haben die Münchner um Ralf Jungmann bereits in vielen bunten Farben zum Leuchten gebracht – via 3D-DNA-PAINT-Mikroskopie.

(Aus *ChemBioChem* 20(8): 1032-38)





Entspannung in Sicht

LIONHEART

automated microscopes



Entdecken Sie die erstaunlichen digitalen Aufnahmen und die vielfältigen Analysemöglichkeiten der vollautomatisierten Lionheart Mikroskope von BioTek. Das kompakte und anwenderfreundliche Design eliminiert zudem die bekannten ergonomischen Risiken der traditionellen Mikroskope. Ob für die Routinemikroskopie oder das komplexe Lebendzell-Imaging: Eine bessere Alternative und Entspannung sind in Sicht. www.biotek.com/lionheart

Think Possible

 **BioTek**[®]
www.biotek.de

CELEBRATING
50
YEARS
OF PASSION AND
INNOVATION

Ins Leben geschaut

Mit der Zwei-Photonen-Mikroskopie kann man das zelluläre Geschehen im lebenden Organismus beobachten. Was gibt es Neues dazu?

Zwei-Photonen-(2P)-Mikroskopie ist eine echte *Live-Cell-Imaging*-Technik. Beispielsweise kann man damit die Wanderung von Zellen im lebenden Organismus beobachten (*LJ* 11/2015: 48-51).

Altbekannt, aber selten

Für dieses aktuelle *Special* recherchierten wir, was es Neues aus der Welt der 2P-Mikroskopie zu berichten gibt – und fanden eine Pressemitteilung der Friedrich-Alexander-Universität (FAU) in Erlangen-Nürnberg, in der es heißt: „Den FAU-Forschern ist es gelungen, die gesamte Mikroskop-Technologie einschließlich Femtosekundenlaser in einem kompakten,

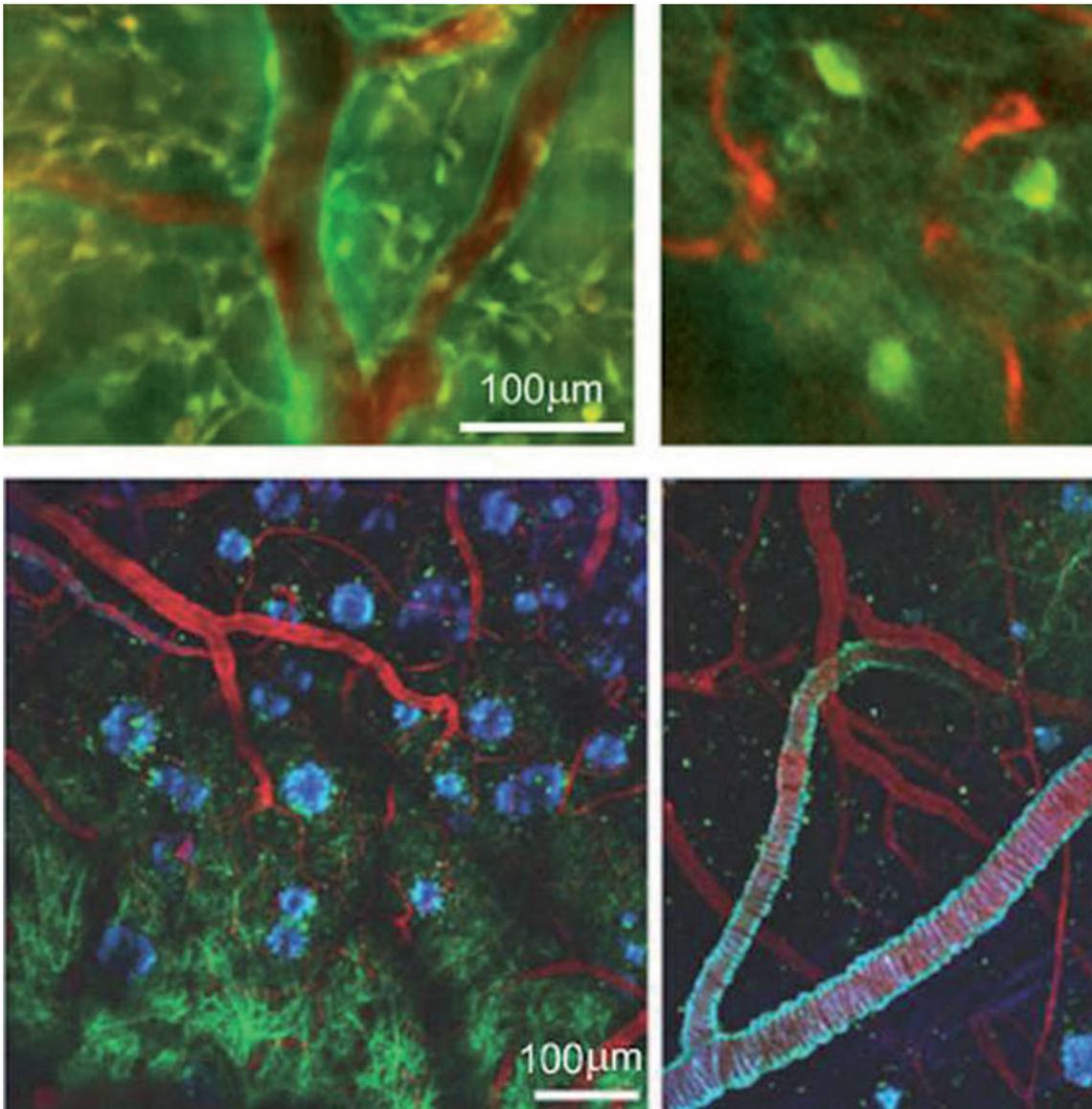
transportablen Gerät unterzubringen.“ Besagtes Gerät ist ein Endoskop, mit dem die Forscher zelluläre Veränderungen im Darm einer Maus darstellen konnten, ohne dass sie dafür Farbstoffe einsetzen mussten (*Adv. Sci.* 6: 1801735).

Doch zunächst: Was ist 2P-Mikroskopie eigentlich? Schon 1931 erklärte die US-amerikanische Physikerin und spätere Nobelpreisträgerin Maria Göppert-Mayer in ihrer Doktorarbeit, dass ein Molekül in einen energetisch angeregten Zustand geht, wenn es gleichzeitig zwei Photonen absorbiert – auch wenn die Energie jedes einzelnen Photons dafür nicht ausreicht. Die Anregungsenergie wird danach als Fluoreszenz wieder abgegeben. Der Physi-

kerin zu Ehren wird die – sehr geringe – Wahrscheinlichkeit einer 2P-Absorption in der Einheit Göppert-Mayer (GM) angegeben.

Problem der Auflösung

Mit der Entwicklung gepulster Laser als Anregungsquellen fand diese Theorie schließlich ihre Anwendung in der Mikroskopie – 1990 von Winfried Denk, heute Direktor am Münchner Max-Planck-Institut für Neurobiologie, und seinen damaligen US-Kollegen vorgestellt (*Science* 248: 73-6). Nur dort, wo die Energiedichte des Laserlichts am höchsten ist, treten 2P-Effekte auf und regen die getroffenen Moleküle zur Fluoreszenz an. Wenn dies



Zwei-Photonen-Mikroskopiebilder aus dem Gehirn einer „Alzheimer-Maus“. Nervenzellen grün, Blutgefäße rot, Amyloid-Ablagerungen blau.

Foto: Elizabeth Hillman, CC-BY-2.0

genau in der Fokusebene eines Mikroskops passiert, hat man quasi ein konfokales Mikroskop, ohne dass man ein *Pinhole* benötigt, welches das Signal stark abschwächt.

Mit Streulicht sowie außerhalb der Fokusebene erzeugtem *Photobleaching* muss man sich bei der 2P-Mikroskopie folglich nicht herumschlagen. Daher lassen sich auch mit den seltenen 2P-Effekten kontrastreiche Bilder erzeugen. Man verwendet Infrarotlicht und erreicht damit eine hohe Eindringtiefe von bis zu einem Millimeter. Das ist super für die dreidimensionale Mikroskopie, aber schlecht für die Auflösung. Denn entsprechend der physikalischen Gesetze kann die Auflösung maximal die halbe Wellenlänge des eingestrahlenen Lichts, also bestenfalls 400 Nanometer, betragen.

„Wenn tief ins Gewebe gehende Mikroskopie mit reduziertem *Photobleaching* das Ziel ist, dann ist TPEM [*Two-Photon-Excitation-Microscopy*] ganz klar der beste Weg. Will man indes Zellen an der Oberfläche oder in

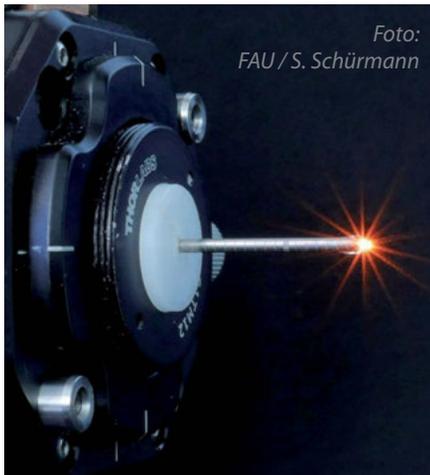


Foto:
FAU / S. Schürmann

Das Zwei-Photonen-Prinzip hält Einzug in die Endoskopie: Zwei-Photonen-Endoskop von Sebastian Schürmann et al.

Kultur abbilden, ist konventionelle konfokale Mikroskopie besser geeignet“, resümierte kürzlich folgerichtig eine Gruppe von Zellbiologen im *Journal of Cell Science* (doi: 10.1242/jcs.209270).

Gut bei Autofluoreszenz

Meistens verwenden Forscher für 2P-Bilder Fluoreszenzfarbstoffe, obwohl das gar nicht nötig ist. Denn manche endogenen Moleküle, etwa NAD(P)H oder Flavoproteine, lassen sich durch zwei Photonen zur Autofluoreszenz anregen. Auch extrem gleichförmig strukturierte Moleküle wie Kollagenfasern oder Mikrotubuli zeigen 2P-Autofluoreszenz.

Das machten sich beispielsweise Forscher um Peter König vom Institut für Anatomie der

Universität Lübeck zu Nutze, um das Treiben von Immunzellen während einer allergischen Reaktion in den Atemwegen lebender Tiere zu beobachten (*Lab. Invest.* 96: 918-31). Am Autofluoreszenzmuster konnten sie gesundes von entzündetem Gewebe unterscheiden, und mithilfe von zellspezifischen Fluoreszenzmarkierungen die Wanderung von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten verfolgen.

Von der Mikro- zur Endoskopie

Ebenso analysierten Forscher der TU Dresden um Gerald Steiner und Matthias Kirsch auf diese Weise, ob sich die Entzündungsprozesse und Vernarbungen von verletzten Nerven im Rückenmark von Ratten durch Calcium-haltige Alginhydrogel-Implantate positiv beeinflussen lassen (*Sci. Rep.* 8: 10841).

Inzwischen bieten auch viele Firmen 2P-Mikroskope an. Der Physiker Sebastian Schürmann und seine Kollegen an der FAU waren allerdings an keinem dieser Geräte interessiert, denn sie wollten eine in ein Endoskop eingebettete Miniversion konstruieren, um damit 2P-Mikroskopie direkt im Enddarm von Menschen zu ermöglichen. „Eine solche Technik könnte einmal die klassische Darmspiegelung ersetzen oder zumindest unterstützen“, so Schürmann.

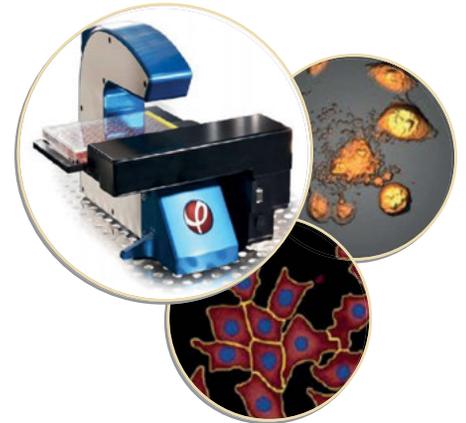
Das entwickelte 2P-Endoskop funktioniert, ist aber noch ein Forschungsmodell (*Adv. Sci.* 6: 1801735): Im Gegensatz zu den herkömmlichen, beweglichen Endoskopen ist es nämlich starr. Für die Untersuchung der sehr geraden Enddärme von Mäusen ist das kein Problem – für die Anwendung bei Menschen mit ihren verwickelten Gedärmen ist es aber nicht geeignet. Darum arbeiten die Erlanger jetzt an einem flexiblen Gerät.

Wie gemacht für die Diagnostik

Schürmann hält die 2P-Mikroskopie also nicht nur im Rahmen reiner Forschung für eine tolle Technologie, sondern kann sie sich auch gut in der diagnostischen Praxis vorstellen – beispielsweise bei histologischen Untersuchungen. „Pathologen brauchen für die heute praktizierten Färbetechniken an Geweben mehrere Stunden, ein Patient muss also nach einer Biopsie noch einmal einbestellt werden. Mit Zwei-Photonen-Mikroskopie hätte man ein Bild innerhalb von Minuten“, beschreibt der Physiker seine Vision.

Da man aber nur ungern gut funktionierende Systeme aufgibt, müssen die Fans der 2P-Mikroskopie hier wohl noch viel Überzeugungsarbeit leisten.

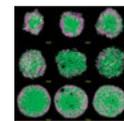
Karin Hollricher



HoloMonitor M4

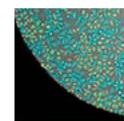
- Label free holographic live cell imaging
- Analyse cell motility, morphology, viability, rare or transient cellular events
- For powerful discoveries in your incubator with a simple workflow

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



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

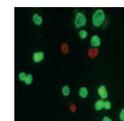
by Yokogawa Electric Corporation



Celigo Imaging Cytometer

Every cell, every well

by Nexcelom Biosciences LLC



Cellometer®

The art of cell counting

by Nexcelom Biosciences LLC



InCellis Cell Imager

The Smart Cell Imager

by Bertin Instruments

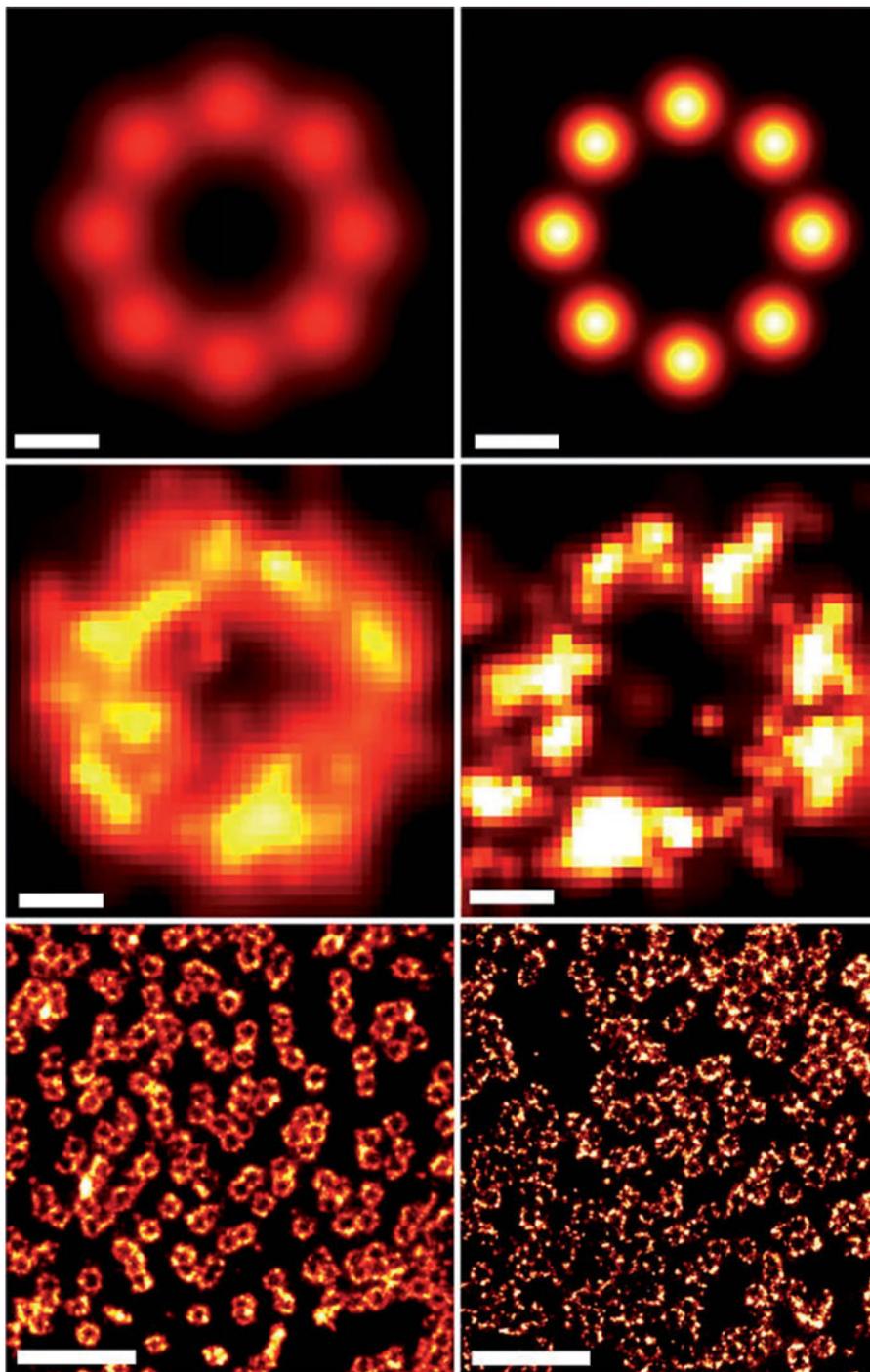
CENIBRA
life science solutions

Cenibra GmbH
Große Straße 17
D-49565 Bramsche

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

Fluorophoren den Spiegel vorhalten: Bessere Bilder durch beschichtete Deckgläser

Ein Würzburger Forscherteam verwendet verspiegelte Flächen für die Fluoreszenzmikroskopie. Zuletzt konnten sie auf diese Weise dSTORM und FRET verbessern.



Besser sehen mit Nanospiegeln:
Aufnahmen von ringförmigen Kernporenkomplexen mit normaler (li.)
und mit Nanospiegel-verstärkter (re.) dSTORM-Mikroskopie. Hier war das
Präparat zwar „tot“, die Spiegel-Technik funktioniert jedoch auch bei der
Lebendzell-Mikroskopie (Näheres siehe Text).

Foto: AG Heinze / Light Sci. Appl. 7: 99

Seit den 1990er Jahren reizt die Fluoreszenzmikroskopie die Grenzen des optisch Machbaren immer weiter aus. Trickreiche Verfahren lösen heute Strukturen weit unterhalb von 200 Nanometern auf; die Beugungsgrenze der klassischen Lichtmikroskopie spielt hier also keine Rolle mehr. Stattdessen wird es umso wichtiger, schwache Lichtsignale einzufangen, um die Fluoreszenz einzelner Moleküle vom Hintergrund zu unterscheiden.

Eigentlich ein banaler Trick

Werkzeuge für die Fluoreszenzmikroskopie entwickelt auch das Team um Katrin Heinze am Rudolf-Virchow-Zentrum der Uni Würzburg. „Wir möchten räumliche und zeitliche Auflösung verbessern und den Kontrast im Bild erhöhen“, fasst Gruppenleiterin Heinze die Mission zusammen. Ein Trick, auf den die Würzburger seit einigen Jahren immer wieder zurückgreifen, scheint auf den ersten Blick banal: Sie bedampfen Deckgläschen mit einer nanometerdicken reflektierenden Metallschicht und stellen so dünne hochpräzise Spiegel her. Zum Mikroskopieren wird die Probe dann auf dieser Spiegeloberfläche platziert. Somit fängt das Mikroskop nicht nur die Photonen ein, die ein Fluorophor direkt in Richtung Objektiv abstrahlt, sondern auch Licht, das in entgegengesetzter Richtung abgegeben und vom Deckgläschen zurückgespiegelt wird. Der Spiegel erhöht also zunächst einmal die Lichtmenge, die im Detektor ankommt.

Nahfeld versus Weitfeld

Doch in der Größenordnung, in der Heinze und ihre Kollegen experimentieren, ist die Physik anders als in unserem makroskopischen Alltag. „Wir unterscheiden zwischen Weitfeldeffekten und Nahfeldeffekten“, erklärt Heinze. Weitfeldeffekte betreffen sozusagen den Teil der Welt, den wir noch intuitiv mit unseren Sinnen erfahren können. „Da spielt sich auch die beugungslimitierte Lichtmikroskopie ab.“ Das Nahfeld hingegen betrifft nur die unmittelbare Nähe um die Emissionsquelle. „Die Nahfeldeffekte sind für uns deshalb so interessant, weil sie nicht der klassischen Beugungsgrenze unterliegen“, erläutert Heinze und ergänzt,

dass man hier von sogenannten evaneszenten Feldern spricht. „Diese Felder klingen exponentiell ab und existieren für die Fluoreszenzmikroskopie nur in einem sehr schmalen Abstand zur Photonenquelle oder einer Grenzfläche wie unseren Spiegeln.“

Mehr Signal, weniger Rauschen

So gibt ein angeregtes Fluorophor Licht einer bestimmten Farbe ab. Wird dieses Licht von einer Spiegelfläche zurückgeworfen, kommt es zu Interferenzerscheinungen: An einigen Orten addieren sich Lichtintensitäten auf, woanders löschen sich Berge und Täler der Wellen gegenseitig aus. Hannah Heil, Doktorandin in der Heinze-AG, erklärt, inwiefern die Interferenz über einem Nanospiegel nützlich ist: „Wir fangen in Regionen der konstruktiven Interferenz mehr Licht ein, während der destruktive Teil das Hintergrundrauschen unterdrückt.“ Bei richtigem Design des Experiments könne man so gezielt dort



Foto: Platypus Technologies

Ein paar Nanometer Silber oder Gold auf ein handelsübliches Deckglas dampfen, und schon werden die Bilder so mancher Probe deutlich brillanter.

das Licht verstärken, wo man auch etwas sehen will.

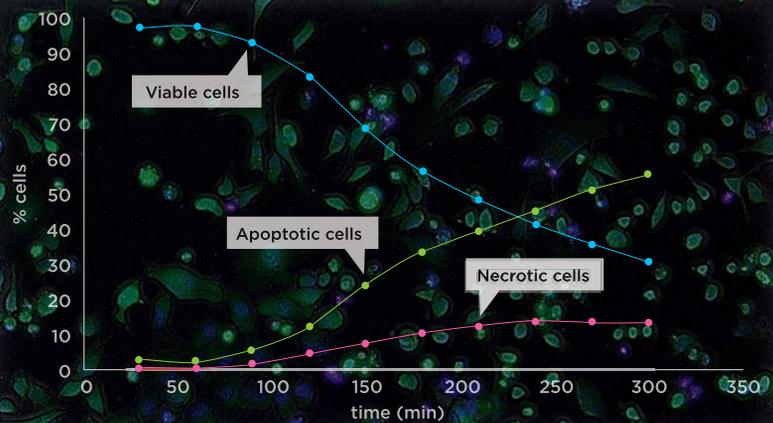
Zufälliges Blinken

Für ihre Promotion hat Heil nach Wegen gesucht, die Fluoreszenzausbeute der sogenannten dSTORM zu optimieren. „Ich hatte das Glück, hier in Würzburg auch mit Markus Sauer zusammenarbeiten zu können, der dSTORM mitentwickelt hat“, freut sich Heil über die Erfahrungen aus dem Projekt. dSTORM steht für *Direct Stochastic Optical Reconstruction Microscopy*. Dabei kommen spezielle Fluorophore zum Einsatz, die im Anregungslicht nicht permanent leuchten, sondern unabhängig voneinander nach dem Zufallsprinzip kurz aufblinken. So lassen sich einzelne Moleküle lokalisieren. Aus vielen Einzelbildern mit nur jeweils wenigen leuchtenden Punkten kann man schließlich alle ermittelten Molekülpositionen wie auf einer Landkarte zusammenfassen. Das errechnete Bild gibt Abstände auf etwa 20 Nanometer genau wieder.

The first live cell

plate reader with real-time

image cytometry.



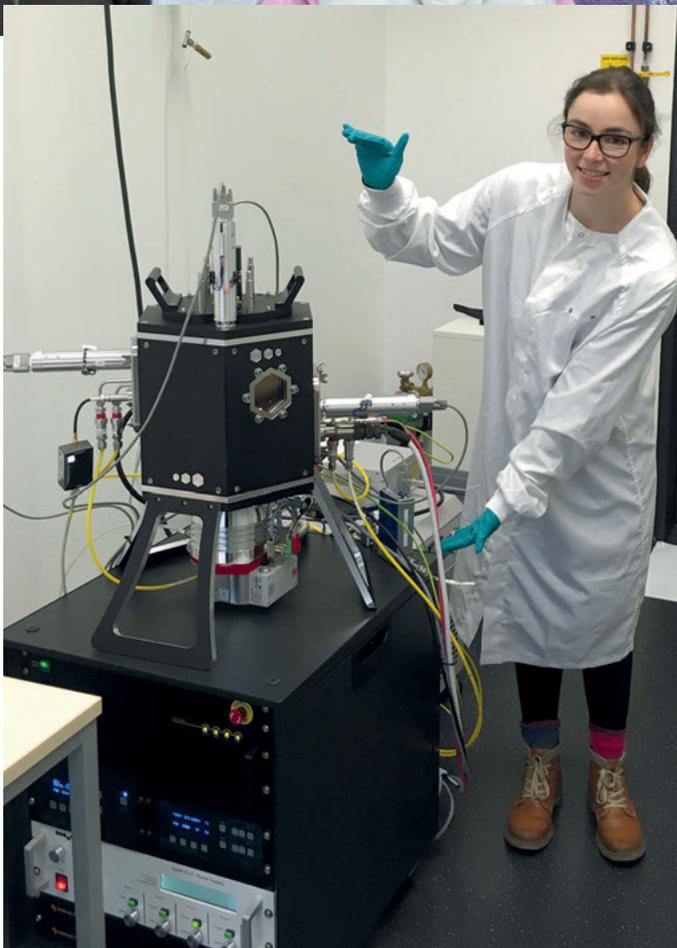
SPARK® CYTO

- Walk away automation of live cell experiments to **never miss a critical biological event.**
- Whole well imaging to analyze more cells faster **and never miss a cell.**
- Real-time cell analysis **for more experimental control.**

www.tecan.com/sparkcyto



TECAN.



Erstautorin Hannah Heil bei der Arbeit (li.) und mit ihrer Gruppe (oben, 2. v. re.; unten in der Mitte AG-Leiterin Katrin Heinze).

Fotos: Uni Würzburg, AG Heinze

metern von der Spiegelfläche wirken sich die Nahfeldeffekte aus, die die Bildqualität verbessern. Um lebende Zellen zu beobachten, sei dSTORM aber nur bedingt geeignet, räumt Heil ein und verweist auf die Tatsache, dass von einer einzelnen Bildebene einer Probe ja über viele Sekunden bis Minuten hinweg Einzelbilder aufgezeichnet werden müssen. „Die Methode kommt also nur für Proteine in Frage, die nicht sehr mobil sind.“

Gold statt Silber

Grundsätzlich aber ist der Einsatz solcher Spiegel nicht auf dSTORM beschränkt. Erst wenige Monate zuvor gab es aus der Arbeitsgruppe um Katrin Heinze eine Publikation zur FRET-Mikroskopie an lebenden HEK-Zellen. Hier waren es goldbeschichtete Deckgläser, mit denen die Optik-Tüftler bessere Ergebnisse erzielten (*ACS Photonics* 5(6): 2225-33). Für die verbesserte FRET-Effizienz ist aber nicht das reflektierte Licht oder die Interferenz ausschlaggebend, sondern ein anderer elektromagnetischer Effekt.

Doch zunächst zum Grundprinzip: FRET steht für „Förster-Resonanz-Energietransfer“; dabei kommt das relevante Fluoreszenzsignal durch das Zusammenwirken zweier geeigneter Moleküle zustande. Das eine Molekül fängt anregendes Licht ein. Anstatt nun selbst zu fluoreszieren, überträgt es seine Energie als Donor strahlungslos auf ein Akzeptor-Molekül in unmittelbarer Nähe, welches anschließend leuchtet. Das angeregte Donor-Molekül gibt also selbst keine Photonen an den Akzeptor weiter, sondern lediglich die Ladungen der Moleküle wirken aufeinander ein. „Wir sprechen von einer Dipol-Dipol-Wechselwirkung“, so Heinze.

Molekülabstände messen

Da der Energietransfer nur stattfinden kann, wenn Donor und Akzeptor wenige Na-

Um die Fluoreszenzausbeute mit dSTORM zu verbessern, hatte Heil mit einer 50 Nanometer dicken Silberschicht gearbeitet und wurde dabei neben Heinze und Sauer von sieben weiteren Kollegen unterstützt. Die Würzburger Forscher hatten den *Nuclear Pore Complex* (NPC) kreissymmetrisch mit acht Fluorophoren markiert. Der Proteinkomplex verrät sich auf den dSTORM-Bildern also durch acht leuchtende Punkte, die einen Ring bilden, sofern man senkrecht auf die Kernpore schaut. Mit den verspiegelten Deckgläsern konnten die Forscher nun die Auflösung um das Anderthalbfache verbessern und kamen dabei mit nur 50 Prozent der Laserleistung zum An-

regen der Fluorophore aus. Diese Ergebnisse konnte das Team im Dezember vergangenen Jahres veröffentlichen (*Light Sci. Appl.* 7: 99).

Spiegel auch für lebende Zellen geeignet

Für ihre Experimente hatten Heil und Kollegen isolierte Kernmembranen flach auf der verspiegelten Trägermatrix aufgebracht. Eine zehn Nanometer dicke transparente Schicht aus Siliziumnitrid diente als Abstandhalter, um zu geringe Distanzen zu vermeiden, in denen sich die Signale durch Interferenz auslöschen. Bis zu einem Abstand von maximal 120 Nano-

nometer voneinander entfernt sind, lassen sich mittels FRET kleinste Entfernungen vermessen. Heinze spricht von einem „Nano-Lineal“. Indem man den Donor und Akzeptor an zwei unterschiedliche Proteine fusioniert, kann man nachweisen, wo in der Zelle sich diese Moleküle annähern und es beispielsweise zu einer Ligand-Rezeptor-Bindung kommt. Alternativ lassen sich auch Konformationsänderungen eines einzelnen Moleküls messen. Letzteres hat Heines Team zusammen mit der Arbeitsgruppe um Carsten Hoffmann vom Universitätsklinikum Jena für erwähnte Publikation getan und einen muskarinischen Acetylcholin-Rezeptor mit Donor und Akzeptor versehen. Bindet ein passender Ligand, ändert das Membranprotein seine Konformation, wodurch beide FRET-Partner näher zusammenrücken.

Warum genau der Spiegel hier zu einer Verbesserung der FRET-Effizienz führt, war zunächst ein Rätsel, erinnert sich Heinze. Über Computersimulationen verifizierten die Forscher dann, dass die spiegelnde Goldschicht mehr Möglichkeiten zum Energietransfer bietet. „Für den Energietransfer müssen die Dipole von Donor und Akzeptor nämlich parallel ausgerichtet sein“, erläutert Heinze. Doch die Optimierung der FRET-Sonde erfolge bei biologischen Experimenten eben maßgeblich nach physiologischen Gesichtspunkten, nicht nach photonischen. „Die optimale Ausrichtung wird also im Regelfall nicht erreicht“, bringt es Heinze auf den Punkt.

Physiologie bleibt unbeeinflusst

„Doch die Fluorophore können ihren Partner gewissermaßen zusätzlich im Spiegel sehen“, fährt Heinze fort. Und manchmal biete die Ausrichtung über das Spiegelbild eine günstigere Konstellation. Weil die Goldschicht solche Spiegelbilder und damit alternative Ausrichtungen für den Energietransfer anbietet, ist die FRET-Effizienz erhöht. „Das ist die stark vereinfachte Erklärung“, hält Heinze an dieser Stelle fest und betont, dass der eigentliche experimentelle Nachweis dieses Effekts erst 2016 von französischen und spanischen Bio-

physikern erbracht worden ist (*Nano Lett.* 16: 6222-30).

Technisch sei es nicht schwer, Deckgläschen selbst mit sogenannten metalldielektrischen Schichten zu bedampfen, um eigene Spiegel herzustellen. „Allerdings hat nicht jeder eine Beschichtungsanlage im Labor, deshalb kontaktieren uns andere Forscher manchmal für Kollaborationen“, berichtet Heinze. „Der große Vorteil ist, dass Sie Ihr Fluoreszenzmikroskop nicht großartig verändern müssen; außerdem nehmen Sie keine Veränderungen

auf Kosten der Physiologie vor.“ Man benötigt also keine neuen Fusionsproteine und Genkonstrukte und muss auch keine neuen Zelllinien etablieren.

Die positiven Effekte sind jedoch nur auf eine dünne Schicht nahe der Spiegelfläche beschränkt und seien nur schwer auf dreidimensionale Systeme übertragbar. „Da arbeiten wir gerade dran und möchten unsere Methode auch mit anderen Technologien kombinieren“, gibt Heinze einen Ausblick.

Mario Rembold

F · S · T®
FINE SCIENCE TOOLS

TIMELESS QUALITY

Scissors
Rongeurs
Hemostats
Probes Hooks
Clamps Magnifiers
Instrument Care
Spatulae & Spoons
Needles & Needle Holders
Animal Identification
Surgical & Laboratory Equipment

Forceps
Retractors
Sterilization
Pin & Holders
Surgical Plates
Wound Closure
Scalpels & Knives
Feeding Needles
Bone Instruments

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™
VISIT US AT FINESCIENCE.DE OR CALL +49 (0) 6221 905050

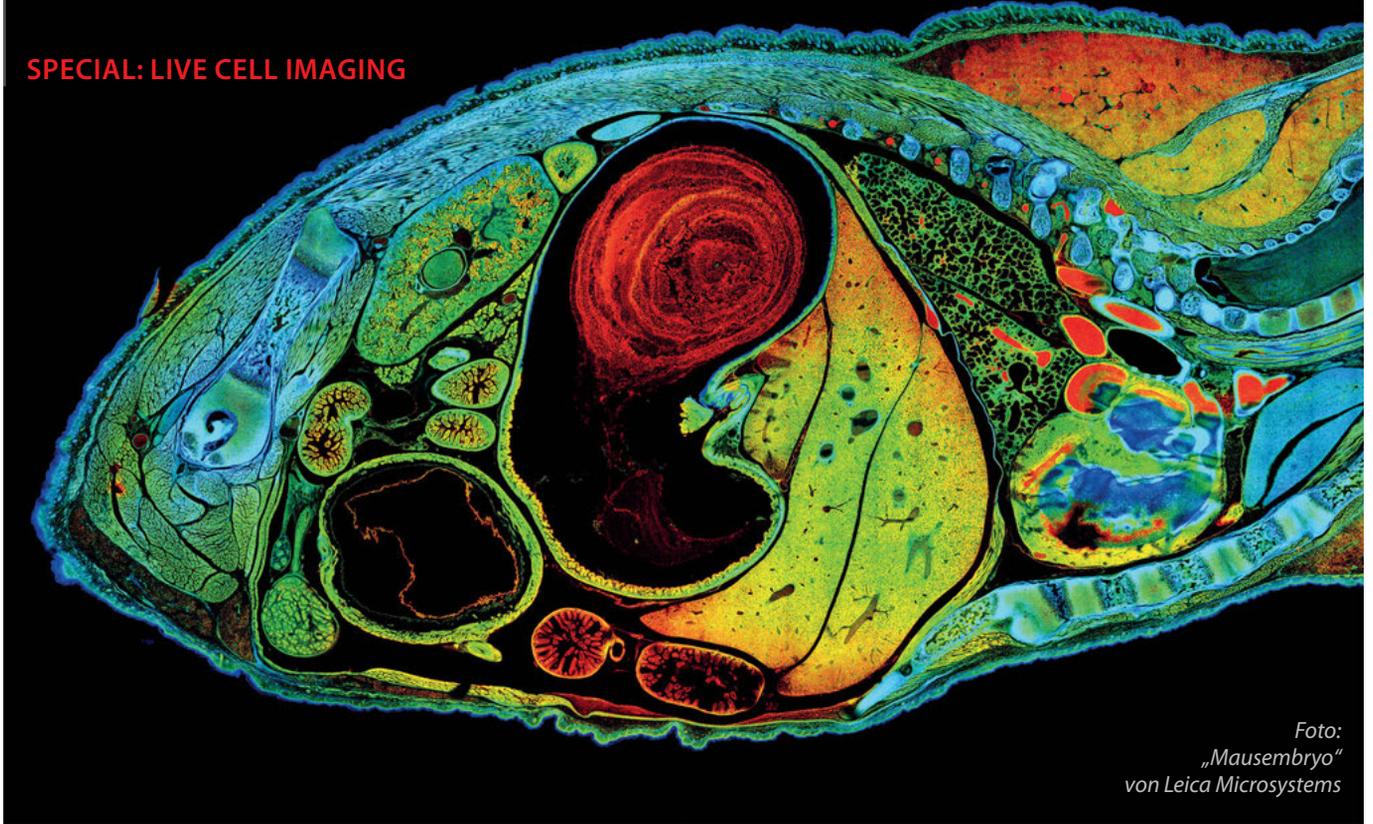


Foto:
„Mausembryo“
von Leica Microsystems

Mikroskopie 2.0 – Wie Optomechanik und Informationstechnik verschmelzen

Das Herz von Leica Microsystems gehört der Lichtmikroskopie. Neben konventionellen Mikroskopen bietet die Firma mit Sitz im hessischen Wetzlar ebenfalls Lösungen für Live Cell Imaging und Augmented-Reality-Mikroskope an – und zeigt, wie sich Optik und Informationstechnik ergänzen.

Eine kurze Geschichte des Live-Cell-Imagings

Die Idee des *Live Cell Imaging* ist nicht neu. Bereits 1930 entwickelte der niederländische Physiker Frits Zernike das Phasenkontrast-Mikroskop, das die Darstellung lebender, ungefärbter Zellen ermöglichte. Zernike stellte seine Erfindung zwei Jahre später bei Carl Zeiss vor, der dessen Potenzial jedoch unterschätzte. Ein 1936 gefertigter Prototyp geriet fünf Jahre lang in Vergessenheit, bis Zernikes Er-

findung ironischerweise durch die die Niederlande besetzende Wehrmacht als kriegswichtig wiederentdeckt und das erste Phasenkontrast-Mikroskop namens Lumiplan industriell hergestellt wurde.

Zernike erhielt für seine Erfindung 1953 den Physik-Nobelpreis. In Verbindung mit einer Fotokamera ließen sich mit Zernikes Mikroskop Zeitserien aufnehmen und so beispielsweise die Zellteilungsphasen verfolgen und dokumentieren. In den darauffolgenden Jahren entwickelte sich die Technik des *Live Cell Imaging* kontinuierlich weiter und mit dem Aufkommen digitaler Bildsensoren stand ein weiterer Boom ins Haus.

Konfokal-Qualität aus dem Weitfeld-Mikroskop

„Wir bieten schon seit geraumer Zeit verschiedene Systeme an, die auf die Beobachtung von lebenden Zellen spezialisiert sind“, erklärt Markus Lusser, Präsident von Leica Microsystems. „Dabei setzen wir auf eine Kombination von sehr empfindlichen Detektoren, lichtstarker Optik und intelligenter Beleuchtung.“ So könne man beispielsweise die Organentwicklung von Zebrafischen über mehrere

Stunden verfolgen. Mit einer neuen Entwicklung baut Leica auf die eher „konventionelle“ Weitfeld-Mikroskopie auf. Bei der Technik wird die gesamte Probe beleuchtet sowie aufgenommen und nicht Punkt für Punkt durchgescannt. Das geht schnell beim gleichzeitig guten Überblick im großen Bildfeld.

Klar und dunstfrei

Die Weiterentwicklung gegenüber Weitfeld-Mikroskopen ist die hauseigene *Instant-Computational-Clearing*-Technik, die bei dicken Proben, wie sie beim *Live-Cell-Imaging* typisch sind, unscharfe Bildteile in Echtzeit herausrechnet. Dabei erkennt die Software, welche Bildteile in der Fokusebene liegen – also scharf sein müssen – und entfernt alle Signale, die sich außerhalb befinden. So lasse sich der normalerweise vorhandene „Dunst“-Effekt drastisch minimieren und auch eine dicke Probe Scheibe für Scheibe aufnehmen und als 3D-Objekt darstellen. Lusser: „Durch die Verbindung von Optik und Software bekommen Sie schnell klare optische Schnitte von Schichten einer Probe, die Sie zuvor nur mit einem konfokalen Mikroskop erhalten konnten. Zwar reicht die Auflösung dabei nicht an die eines Konfokal-

Zum Unternehmen

Bereits im Jahr 1869 gründete Ernst Leitz in Wetzlar die Firma Leitz, die sich schnell zum führenden Anbieter von Mikroskopen entwickelte. Aus der Fusion von Leitz und Cambridge Instruments im Jahre 1990 entstand die LEICA Gruppe, die sich 1997 in die Tochterfirmen-Leica Camera, Leica Geosystems und Leica Microsystems aufspaltete.

mikroskops heran, das große Bildfeld ist für viele Anwendungen aber von Vorteil. Zudem können wir eine sehr niedrige Lichtintensität verwenden und somit die *Photobleaching* und Phototoxizitätseffekte minimieren.“

Während beim *Photobleaching* die Signalintensität mit anhaltender Aufnahmezeit sinkt, weil die fluoreszierenden Farbstoffe ausbleichen, und somit die Aufnahme-Ergebnisse verfälschen, schädigt bei der Phototoxizität das Licht die zu untersuchenden Zellen oder Gewebe. Beide Effekte spielen insbesondere bei langen Aufnahmen eine große Rolle. Um diese überhaupt zu ermöglichen, muss die Probe über die gesamte Aufnahmezeit konditioniert werden. Dies erfolge bei den Produkten von Leica in speziellen, intelligenten Klimakammern, die mit hochsensitiven Sensoren ausgestattet sind und Parameter wie pH-Wert, Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentration kontinuierlich überwachen und nachjustieren.

Die Leistungsfähigkeit des Systems schien die Experten bei Leica zunächst selbst zu überraschen: „Vor zwei, drei Jahren hätten wir nicht gedacht, dass man aus einem konventionellen Weitfeld-Gerät so viel herausholen kann“, erzählt Lusser und ergänzt: „Unsere Systeme sind mittlerweile so konfiguriert, dass sie für eine bestimmte Fragestellung eine ideale Lösung darstellen. Wenn beispielsweise in der Entwicklungsbiologie vergleichsweise große Organismen über die Zeit beobachtet werden sollen, sind die auf *Wide-Field-Systemen* aufbauenden ‚THUNDER Imager‘ von Leica eine Alternative zu konfokalen Mikroskopen, weil die relevanten Details sofort sichtbar sind.“

Das Mikroskop wird smart

Eine weitere Produktserie ist PAULA – der *Personal Automated Lab Assistant*, ein kleines Mikroskop für die Zellkultur. „Das Gerät können Sie direkt in den Inkubator stellen, und es erkennt bestimmte Muster“, beschreibt Lusser das *Handling*. „Wenn beispielsweise das Konfluenz- oder Transfektionslevel Ihrer Zellkultur einen bestimmten Schwellenwert erreicht hat, erhalten Sie eine Nachricht auf Ihr Smartphone oder Tablet – wie ein digitaler Assistent.“ Der Clou dabei: PAULA errechnet die entsprechenden Parameter selbstständig anhand der aufgenommenen Bilder und übernimmt so bereits einen Teil der Bildauswertung. Damit könne man individuelle Unterschiede der Experimentatoren eliminieren und die Reproduzierbarkeit erhöhen. „Wenn Sie fünf Wissenschaftler das Konfluenzlevel bestimmen lassen, erhalten Sie neun Antworten“, scherzt der Leica-Präsident. „Dazu kommen noch die Themen Sicherheit und Dokumentation. Wenn PAULA eine Messung macht, dann wird das Ergeb-

nis in einer Datenbank gespeichert und steht nicht in irgendeinem Laborbuch. Wir haben also einen klaren *Trail* an Daten.“ Welche die Forscher von überall abrufen können.

Augmented Reality im OP

Für die Chirurgie hingegen hat Leica eine weitere Lösung: das *Augmented-Reality*-Mikroskopie-System namens ARVeO. „Auch über 300 Jahre nach Erfindung der Mikroskopie gibt es über Objektive und Okulare meist eine direkte optische Verbindung zwischen Probe und Auge des Betrachters. Die Retina ist in der Regel der primäre optische Sensor. In der voll digitalen Mikroskopie, in der das Bild auf einen Monitor projiziert oder in ein Okular eingeblendet wird, können mehrere Kameras mit unterschiedlichen Spektren verwendet, Bilder aufgenommen und zusammengefügt werden. Mit unserer Technik können wir nun diese Bilder in Echtzeit zusammenlegen“, erklärt Lusser.

Für gewöhnlich wird beispielsweise zur Visualisierung des Blutflusses oder der Gefäßanatomie ein fluoreszierender *Tracer* injiziert, der in einem abgedunkelten Operationsaal aufgenommen werden muss. Die Chirurgen müssen sich das aufgenommene Bild einprägen und danach entsprechend operieren. Die *Augmented-Reality*-Technik ermöglicht das gleichzeitige Aufnehmen und Zusammenfügen der unterschiedlichen Signale. „Wir können so die Gefäße, die über die multispektrale Kamera aufgenommen werden, in das Live-Lichtfeld projizieren – wir haben also eine originalgetreue Abbildung des Gewebes und eine präzise Darstellung des Fluoreszenzsignals in Echtzeit“, beschreibt Lusser. So können insbesondere in der Gehirnchirurgie pathologische Gefäßveränderungen leichter identifiziert und korrigiert werden, aber auch in der Onkologie lässt sich das Verfahren anwenden. Dort könne Tumorgewebe mit einem fluoreszierenden Farbstoff angefärbt und so besser entfernt werden.

„Wir reden hier von voll digitaler Bildgebung. Dadurch, dass wir die Optik selbst herstellen und verstehen, können wir unsere optischen und digitalen Komponenten so verschmelzen, dass derartige Bildkombinationen möglich werden“, so Lusser. „Da stecken 170 Jahre an Erfahrung und Kompetenz drin. Daher fühle ich mich auch im internationalen Wettbewerb ziemlich wohl, dass uns das keiner so schnell nachmacht.“

Das ARVeO-System sei bereits nahezu weltweit vertreten und die Nachfrage auf hohem Niveau. „Es hinterlässt ein perfektes ‚Wow-Erlebnis‘ bei Chirurgen“, erzählt Lusser. Generell könne man die Technologie vielfältig einsetzen. Genauer wolle er jedoch noch nicht verraten.

Tobias Ludwig



Promega

Automatisierte Nukleinsäure- aufreinigung mit Maxwell®

Geräte jetzt
kostenlos testen!

[www.promega.com/
maxwell-demo](http://www.promega.com/maxwell-demo)

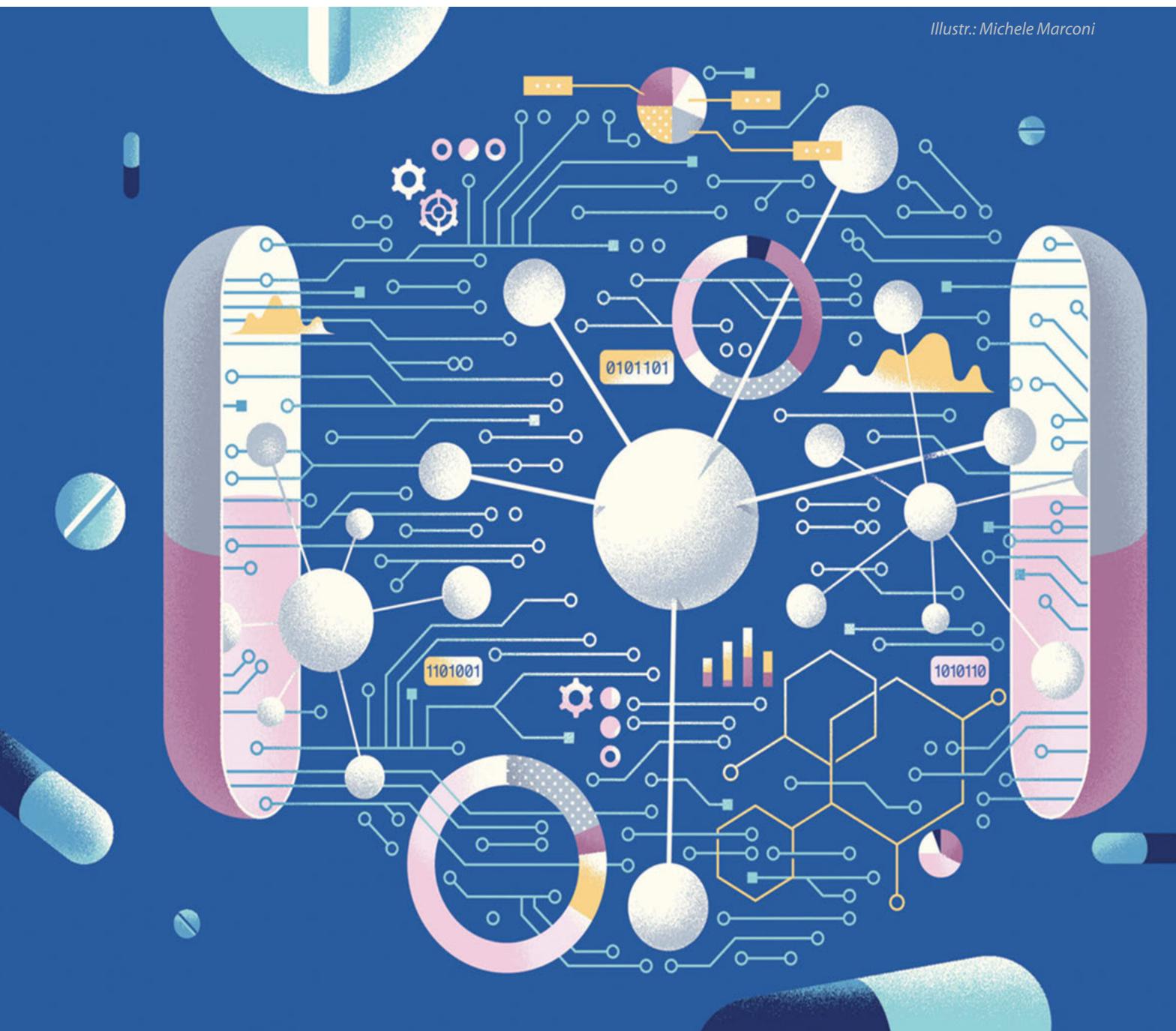


IM GESPRÄCH: GISBERT SCHNEIDER, ZÜRICH

„Wir müssen lernen, KI-Systeme im Labor wie Pipetten zu verwenden“

Künstliche Intelligenz (KI), Maschinelles Lernen, Algorithmen: Digitale Helfer haben längst Einzug gehalten in Labors und Krankenhäuser. Aber auch Pharmaforschung und Wirkstoffentwicklung profitieren mehr und mehr von ihnen. Gisbert Schneider von der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich kennt die Chancen und Tücken künstlicher Intelligenz. Laborjournal sprach mit ihm über Ziele KI-unterstützter Wirkstoffentwicklung und Forschen „am Rande des Chaos“.

Illustr.: Michele Marconi



Laborjournal: Herr Schneider, künstliche Intelligenz, KI, hat längst ihren Weg in die Pharmaforschung gefunden. In Ihrem Übersichtsartikel „Automated De Novo Drug Design“ von Anfang dieses Jahres (Angew. Chem. Int. Ed. 58 (32): 10763-1124) fragen Sie gleich am Anfang: „Are we nearly there yet?“ Was sagen Sie, sind wir bald da?

Gisbert Schneider » In gewissen Bereichen sind wir bereits da. Doch bei der Translation in die Klinik haben wir noch einen harten Weg vor uns. Künstliche Intelligenz, und ich fokussiere hier auf *Machine-Learning*-Verfahren, hilft insbesondere in der präklinischen Forschung, Methoden zu entwickeln, die uns bei gewissen Entscheidungen helfen können: Welches Molekül soll als nächstes synthetisiert werden? Welcher Naturstoff könnte für uns als Startpunkt für eine weitere Entwicklung interessant sein? Wie können wir Moleküle zielgerichtet mit möglichst geringem Material- und Zeitaufwand optimieren? Hier sind KI-Systeme fortgeschritten und bereits produktiv im Einsatz. Eine sehr relevante Frage ist dabei jedoch noch offen: Wie koppeln wir klinische Studienergebnisse mit Frühphasenentwicklungen von Wirkstoffkandidaten? Hauptproblem sind nämlich die zu langen Phasen von der Entwicklung bis zum Ergebnis einer Studie. Denn nur wenn wir Feedback bekommen, können wir lernen – und das gilt natürlich gleichermaßen für künstliche Intelligenz.

Wie definieren Sie denn künstliche Intelligenz im Zusammenhang mit pharmazeutischer Forschung? Was muss eine Pharma-KI können?

Schneider » Intelligenz im Allgemeinen, ob Mensch oder Maschine, muss drei Grundeigenschaften haben: Eine Intelligenz muss Probleme lösen können. Sie muss in der Lage sein zu lernen, ein Gedächtnis besitzen und sich neuen Bedingungen anpassen können. Und der dritte Punkt ist, dass gefundene Lösungen allgemeingültig, generalisierend sein sollten statt nur in einem sehr eng umschriebenen Bereich Gültigkeit zu haben. Die Punkte eins und zwei sind mit modernen *Machine-Learning*-Verfahren relativ gut lösbar. Aber es gibt keine generelle künstliche Intelligenz, die beliebige Probleme löst. Wir haben es mit domänenspezifischen Problemlösestrategien zu tun, so auch in der Wirkstoffentwicklung.

Unterscheidet sich denn die KI in der Pharmaforschung dramatisch von der in der Robotik? Welche speziellen Begebenheiten müssen berücksichtigt werden?

Schneider » Die Methoden, die wir in der Pharmaforschung einsetzen, sind denen in anderen Bereichen sehr ähnlich, wenn nicht sogar identisch – nehmen Sie etwa Bilderken-

nung oder Textanalysen. Aus meiner Sicht gibt es aber einen grundsätzlichen Unterschied: In der Pharmaforschung haben wir es mit lebenden Systemen zu tun, vor allem dem Menschen. Wir interagieren mit einem adaptiven, dynamischen System. Das bedeutet zudem, dass wir oft nicht vollständig verstehen, wie ein Wirkstoff auf einen Menschen wirkt. Wir kennen nicht die gesamte Pathophysiologie oder uns fehlen entscheidende Mechanismen des Wirkstoffs. Bei der Gesichtserkennung lässt sich ein Problem durch die Vorgabe eines Fotos eindeutig beschreiben. Dadurch können maschinelle Lernverfahren perfekte Lösungen zur Bilderkennung liefern. In der Wirkstoffentwicklung hingegen arbeiten wir mit den Methoden der künstlichen Intelligenz in einem Graubereich. Ich nenne das „am Rande des Chaos“. Denn Chaos ist definiert durch eine lediglich eingeschränkte Vorhersagbarkeit. Das ist ein grundsätzliches Problem, welches wir auch mit noch so intelligenten Verfahren nicht lösen können.

»Es gibt keine generelle künstliche Intelligenz, die beliebige Probleme löst.«

Dennoch versuchen Sie es. Wie muss ich mir die Wirkstoffentwicklung vorstellen, und was oder ab wann übernimmt die KI?

Schneider » Der medizinische Chemiker hantiert mit einer sehr großen Molekülanzahl. Wir sprechen hier von 10^{60} bis 10^{200} möglichen Wirkstoffmolekülen. Aus diesem Pool mittels einer vollständigen Analyse die jeweils geeigneten herauszusuchen, das kann kein Mensch, das kann aber auch keine Maschine. Nehmen wir zum Vergleich, dass seit dem Urknall etwa 10^{18} Sekunden vergangen sein sollen. Der Suchraum ist also sehr groß! Traditionell geht man bei der Wirkstoffsuche so vor, dass man beispielsweise auf Naturstoffen aufbaut oder auf über Jahrzehnte hinweg entwickelte Sammlungen von wirkstoffartigen Molekülen. Dort finden wir mit einer gewissen Trefferwahrscheinlichkeit Molekülstrukturen für neue Indikationen. Die künstliche Intelligenz untersucht nun sehr viele Moleküle mit enormer Schnelligkeit auf eine vorhergesagte Aktivität – viel schneller etwa als eine Gruppe von Forschern.

Der zweite Ansatz, bei dem künstliche Intelligenz helfen kann, ist die mehrdimensionale Optimierung. Denn wir wollen schließlich ein Molekül entwerfen, das beispielsweise nicht nur ein bestimmtes Enzym blockiert, sondern gleichzeitig gut löslich und nicht toxisch ist. Wenn es um solche hochdimensiona-

len Optimierungsansätze geht, stoßen Menschen schnell an ihre Grenzen. Der Computer kann uns helfen, aus einem großen Kandidatenpool neue Molekülvorschläge schneller und effizienter herauszufischen – und das wird heute erfolgreich in der vorklinischen Forschung eingesetzt.

Ziel aktueller Pharmaforschung ist die personalisierte, maßgeschneiderte Medizin. Computersimulationen könnten zum Beispiel vorhersagen, wie sinnvoll eine Behandlung bei einem speziellen Patienten überhaupt ist. Wie können KI-basierte Systeme dort helfen?

Schneider » Ja, personalisierte Medizin ist natürlich ein Ziel, auf das viele Pharmafirmen hinarbeiten. Liegt beispielsweise eine bestimmte genetische Disposition in einer Patientenkohorte vor, kann man zielgerichtet diese besonderen molekularen Bedingungen in den Patienten ansprechen. Was zur Zeit ausgiebig erforscht wird, ist der Zusammenhang zwischen Genomstrukturen, Epigenomik und SNP-Analysen, um aus diesen genetischen Mustern Rückschlüsse etwa auf metabolische Pfade oder enzymatische Aktivierungskaskaden ziehen zu können. Hierbei kann uns KI ausdrücklich helfen, denn hier geht es um die Analyse von *Big Data*.

Wobei diese Analyse noch immer eine Herausforderung ist, denn Voraussetzung ist der Zugriff auf möglichst umfassende Datenquellen sowie deren Verknüpfung und Strukturierung. Oft ist der Zugriff aber nicht gegeben. Bremst dies die Entwicklung aus?

Schneider » Viele Datensammlungen sind noch nicht standardisiert, das hindert uns sehr am produktiveren Einsatz von KI-Verfahren. Ein zweiter Punkt ist der von Ihnen angesprochene Aspekt der Datenquellen. Zur personalisierten Medizin gehören personalisierte Daten, von denen wir lernen müssen – und mit denen wir unsere Systeme trainieren müssen. Das reicht von der individuellen Genomsequenz bis hin zu Daten von *Online-Devices*, die mittels Sensoren kontinuierlich Blutdruck oder Blutzuckergerhalt erfassen. Diese Daten müssten zentralisiert abgelegt werden. Hierzu gibt es aber sehr unterschiedliche Haltungen, politisch und kulturell bedingt. Wir in der westlichen Welt sind relativ skeptisch, wenn es um Datenfreigabe geht, schauen fast apokalyptisch auf diesen Bereich der KI. Bei anderen Anwendungen sieht man dies sehr viel positiver.

Die unvollständige Datenverfügbarkeit schränkt also die Weiterentwicklung der KI ein – das ist das eine. Schauen wir aber auch einmal von einem anderen Blickwin-

kel auf den Einsatz künstlicher Intelligenz bei der Arzneimittelentwicklung. Welche Risiken oder Einschränkungen sehen Sie?

Schneider » Eine ganz klare Einschränkung ist, dass die KI nicht alle unsere Probleme lösen wird. Ende der 1990er Jahre hatten wir bereits eine solche KI-Euphorie, auch im Gesundheitssektor. Es wurden aber relativ schnell überzogene Erwartungen gestellt. Besonders mit Blick auf die Vorhersagbarkeit von klinischen Studien müssen wir vorsichtig sein. Gleichzeitig sollten wir nicht vergessen, welche guten und sinnvollen Ansätze und Methodiken bereits existieren. Ich denke, es ist erforderlich, eine breite, transparente und vor allem konstruktive Diskussion zum Thema KI zu führen – in der Wissenschaft und in der Öffentlichkeit. Momentan ähnelt die Landschaft eher einer aufgeheizten Menge, die nur große Chancen sieht. Zudem herrscht ein zumindest empfundener Zeitdruck, hier in Europa nicht ins Hintertreffen zu gelangen, wenn wir unsere Aktivitäten mit denen in den USA oder China vergleichen.

Denken Sie, dass Europa bei der Nutzung von KI für die Pharmaforschung im internationalen Vergleich hinterherhinkt? Sind umfangreichere Förderungen nötig? Mehr Aufklärung?

Schneider » Ich bin der Meinung, wer sich uninformiert fühlt, ist aufgefordert, sich Informationen zu beschaffen. Und wer auf dem Gebiet forscht, ist aufgefordert, diese zu liefern. Dazu gehört auch, was ich eben bereits angesprochen habe: Transparent informieren und konstruktive Diskussionen führen. Natürlich hilft Geld. Aber Förderung alleine kann keine schnellen Durchbrüche erzielen. Wichtiger

scheint mir ein Umdenken in der Lehre und der Ausbildung im Beruf: Eine Informatikerin oder ein Informatiker kann nicht unmittelbar nach dem Studium Probleme im Gesundheitswesen lösen. Umgekehrt ist eine Biochemikerin oder ein Biochemiker nach dem Studium nicht sofort in der Lage, KI-Systeme sinnvoll einzusetzen. Es bedarf interdisziplinären Lernens, und dies muss an unseren Universitäten als vorbereitender Institution gelebt werden. Dies ist ein langer Entwicklungspro-

»Ziel ist es, mit KI den gesamten Prozess der präklinischen Entwicklung zu beschleunigen.«

zess, der nicht nur für das Gesundheitswesen erforderlich ist. Wir müssen überlegen, welche traditionellen Ansätze wir behalten und welche sinnvollerweise durch neue Lehr- und Lerninhalte ersetzt werden sollten. An der ETH Zürich haben wir diesen Aspekt bereits aktiv aufgegriffen.

Ohne Geld geht es aber auch nicht. Schauen wir mal in die USA: Dort investieren zum Beispiel Google oder Apple einiges in KI für den Healthcare-Sektor. Das hat, finanziell betrachtet, sicherlich eine Menge Vorteile für die Biotech- und Pharmafirmen. Aber gibt es nicht einen Interessenkonflikt, wenn man bedenkt, dass sensible Daten verarbeitet werden?

Schneider » Nur als Beispiel: Zürich hat sich durch kluge Politik als eines dieser IT-Hubs etabliert. Google, IBM und Microsoft haben

sich hier mit großen Forschungsstandorten angesiedelt. Ich persönlich sehe *Public-Private-Partnership* generell als ein zukünftiges Modell, das wir bisher zu wenig leben. Die zugehörigen Rahmenbedingungen dafür kann man juristisch klären. Aber gerade für unsere Universitäten sehe ich hier die Möglichkeit für aktives Zusammenarbeiten. Alleine Geld zu geben und zu erwarten, dass sich etwas tut, ist – denke ich – der falsche Ansatz.

Bleiben wir beim Geld: Die Wirkstoffentwicklung ist ein Milliardengeschäft, in dem erst einmal viel investiert werden muss, bevor ein Blockbuster nach 10 oder 15 Jahren Gewinne in die Kasse spült. Wo liegen die finanziellen Interessen der großen Pharmafirmen, das Entwicklungs- und Zulassungsprozedere für neue Wirkstoffe mithilfe von KI zu optimieren?

Schneider » Der entscheidende Aspekt, bei dem uns KI helfen kann, ist, frühzeitig die richtigen Kandidaten zu identifizieren und umgekehrt Kandidaten, die womöglich zu Problemen führen, rechtzeitig zu eliminieren. Problematisch ist es, erst in klinischen Phase-2-Studien zu erfahren, dass die Effizienz nicht ausreicht oder die Substanzen doch toxische Effekte haben. Hier kann uns KI bereits heute bei der Auswahl geeigneter Wirkstoffkandidaten helfen. Ziel ist es zudem, den gesamten Prozess der Entwicklung in der Präklinik signifikant zu beschleunigen. Dies würde auch zu einer Einsparung an Material und Zeit führen – und die Forschung somit potenziell preiswerter machen.

Nicht allein die Wirkstoffentwicklung ist Ziel von KI-basierten Systemen. Denken wir



Foto:
ETH Zürich

Gisbert Schneider

... ist Biochemiker und Informatiker, der sich bereits Anfang der 1990er Jahre mit Maschinellem Lernen und künstlicher Intelligenz auseinandersetzte. Nach seinem Studium in Berlin sowie etlichen Postdoc-Aufenthalten im In- und Ausland verschlug es ihn zu Roche Pharmaceuticals in Basel. Während dieser Zeit habilitierte er sich an der Universität Freiburg. Nach sechs Jahren in der Industrie zog es Schneider zurück in die Akademie, zunächst im Rahmen einer Beilstein-Stiftungsprofessur für Chemie- und Bioinformatik an die Goethe-Universität in Frankfurt – und im Jahr 2010 an seine jetzige Wirkungsstätte, die ETH Zürich. Dort forscht und lehrt er als Full Professor am Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften an und über Computer-Assisted Drug Design.

Schneider wurde als Elected Fellow der Universität Tokio und als Adjunct Professor der Goethe-Universität ausgezeichnet. Für seine herausragende Lehrtätigkeit verliehen ihm Studierende der ETH Zürich den Dozentenpreis „Goldene Eule“. 2018 erhielt er für seine Arbeiten zum De-Novo-Design bioaktiver Substanzen den Herman Skolnik Award. Zudem zeichnet er mitverantwortlich für die Gründung mehrerer Biotech-Unternehmen, darunter inSili.com (Zürich), AlloCyte Pharmaceuticals (Basel) und Endogena Therapeutics (San Francisco).

Schneiders Motto: „Ich habe kein Motto – das Leben ist viel zu bunt!“.

beispielsweise auch an Planung oder gar Simulation klinischer Studien. Wo sehen Sie dort Chancen?

Schneider » Große Chancen sehe ich beispielsweise in der Pharmako-Epidemiologie. Hier am Institut haben wir jüngst eine Professur dafür einrichten können. KI kann uns bereits heute helfen, etwa zielgerichtet Kohorten für klinische Studien auszuwählen, so dass aussagekräftigere Ergebnisse erzielt werden können.

»KI-Systeme sind immer beratende Empfehlungssysteme für Experten wie etwa den Arzt.«

In der medizinischen Diagnostik haben KI-basierte Systeme längst Einzug gehalten und unterstützen Ärzte bei Operationen, Diagnosen und Therapie-Entscheidungen. Einige Diagnose-Tools sind sogar bereits von der US-Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Immer wieder wird die Befürchtung thematisiert, dass Ärzte dadurch bald überflüssig würden. Bezogen auf die Wirkstoffentwicklung schreiben Sie im bereits erwähnten Bericht: „While human expertise may play a declining role in selecting the meaningful ones from among a pool of computer-generated molecular structures, the knowledge and skills of chemists remain essential for putting the majority of the computer-generated designs into practice and perspective – at least for the time being.“ Sie sind also optimistisch, dass Wissen und Erfahrung der Forscher auch in Zukunft unerlässlich sind?

Schneider » Unbedingt. Dies gilt nicht nur in der frühen Phase der Pharmaforschung. KI-Systeme, gerade auch für die Diagnostik oder die Triage [Anm. d. Red. Einteilung der Verletzten nach der Schwere der Verletzungen], sind vor allem Empfehlungssysteme. Sie können etwa helfen, Röntgendiagnostik konsistent zu machen. Das heißt nicht, dass Empfehlungen und Analysen immer richtig sind. Deswegen sind sie für mich eher beratende Systeme für den Experten wie etwa den Arzt.

Es ist problematisch, KI-Aussagen als alleinige Entscheidung über das Leben zu verwenden. Davor möchte ich ausdrücklich warnen. Maschinelle Lernverfahren können Entscheidungen treffen und man kann ihnen gewisse Entscheidungen auch überlassen, wenn es andere maschinelle Systeme betrifft – aber die Entscheidung über Leben und Tod sehe ich äußerst kritisch.

In einem Interview mit dem kanadischen Magazin Maclean's sagte Geoffrey Hinton – er gilt als der „Godfather of AI and Deep Learning“ – im Jahr 2016: „I refuse to say anything beyond five years because I don't think we can see much beyond five years.“ Damit machte er deutlich, dass KI-basierte Systeme, ob nun lernende Schachprogramme oder eben Pharma-Helfer, sich in rasendem Tempo weiterentwickeln und kaum vorhersehbar ist, wie es in fünf Jahren aussieht. Wagen Sie dennoch eine Prognose, wie künstliche Intelligenz in der Wirkstoffentwicklung in fünf oder zehn Jahren aussieht?

Schneider » Vielleicht kann ich kurz etwas ausholen: Wir haben hier an der ETH Zürich einen Think-and-Do-Tank gegründet, der nennt sich RETHINK (www.rethink.ethz.ch). Die erste Aufgabe, die wir uns gestellt haben, heißt „Rethinking drug design with artificial intelligence“. Mit 18 internationalen Koryphäen der Wirkstoffforschung haben wir bereits im vergangenen Dezember während eines Workshops in San Francisco genau diese Frage diskutiert: Wohin geht die Reise? Welche Hürden müssen wir nehmen? Zusammenfassend sind die großen Hürden aktuell: Erstens das Erstellen und Bereitstellen von Datensätzen im Healthcare-Bereich; zweitens die mehrdimensionale Optimierung; drittens die Entwicklung von KI-Systemen, die sinnvolle neue Hypothesen entwickeln. Und ein vierter, ganz wichtiger Punkt ist, dass wir unsere Forschungskultur derartig anpassen sollten, ja müssen, dass wir in Zukunft KI-Systeme im Labor wie die Pipette verwenden. Sollte uns dies gelingen, werden wir bereits in Kürze vollautomatische Synthese- und Testlabors sehen, die robotergesteuert neue Chemie implementieren und diese automatisch durch Biotestung analysieren. Die KI lernt daraufhin aus positiven und negativen Ergebnissen, schlägt neue chemische Substanzen vor, die wieder automatisiert synthetisiert und getestet werden, und so weiter. Ein solcher selbstoptimisierender Moleküldesign-Zyklus in der präklinischen Wirkstoffkandidatensuche wird in den nächsten fünf Jahren in vielen Pharmafirmen etabliert sein.

Der nächste Schritt ist dann, dass wir grundlegende toxische Aspekte von Substanzen besser verstehen und vorhersagen können, sodass wir ungeeignete Moleküle frühzeitig eliminieren. Ebenfalls ein weiterer Schritt ist die Verknüpfung genetischer und chemischer Informationen, also aus dem genetischen Profil von Patientenkohorten Molekülstrukturen für die Wirkstoffsynthese abzuleiten. Dies wäre ein Traum und vielleicht auch ein kleines Versprechen der KI. Wir werden sehen, wie schnell und wie weit wir damit voran kommen.

Das Gespräch führte Sigrid März

LABOR JOURNAL

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/rubic/aktuell/index.lasso>



PRODUKTÜBERSICHT: ZELLAUFSCHLUSSGERÄTE

Mini-Zellhäcksler

Noch dominieren Homogenisierer und Kugelmöhlen den Markt für Zellaufschlussgeräte. In den Entwicklungslaboren wartet aber bereits die nächste Zellschredder-Generation auf die Kommerzialisierung. Statt Pistill und Glaskugeln nutzt sie mikrofluidische Chips, um die Zellen in Stücke zu reißen.

Wenn das letzte Stündlein ihrer Zellkulturen geschlagen hat, kennen Biowissenschaftler keine Gnade: Mit brachialer Gewalt machen sie dem Leben der liebevoll hochgepäppelten Zellen ein Ende. Je nach Zelltyp zerquetschen sie die Zellen wahlweise im Homogenisator, durchlöchern sie in der Kugelmühle mit Glaskugeln, zerreißen sie in der *French Press* mit tödlichen Scherkräften oder zerfetzen sie in den implodierenden Luftblasen von Ultraschall-Geräten.

Noch rabiater gehen Pflanzenforscher zu Werke, um die besonders stabilen Bollwerke

von Pflanzenzellwänden zu knacken. Hier hilft in vielen Fällen nur ein kurzes Bad in flüssigem Stickstoff und das Zerstoßen der mürbe gemachten Zellen mit Pistill und Mörser. Reicht selbst das nicht aus, kapitulieren die Zellen spätestens nach einigen herzhaften Schlägen mit einem Holzhammer auf den *Cellcrusher* – einen speziell geformten Pistill aus Edelstahl, der exakt in einen dazu gehörenden Edelstahl-Mörser passt. Für die ganz harten Kandidaten, wie zum Beispiel Samen, gibt es für den *Cellcrusher*-Mörser auch noch einen passenden Bohreinsatz. Bei entsprechender Drehzahl und ausreichendem Druck zermalmt dieser sogenannte *Drill-Bit* auch die widerstandsfähigsten Zellen zwischen der Wandung des Mörsers.

Neben diesen klassischen Geräten für den physikalischen Zellaufschluss, die in der Produktübersicht von *Laborjournal* 5/2013 auf Seite 42 näher erläutert wurden, finden sich zunehmend auch miniaturisierte, auf Mikrofluidik- oder *Lab-on-a-Chip*-Verfahren basierende Systeme. Die Chips bestehen zumeist aus dem

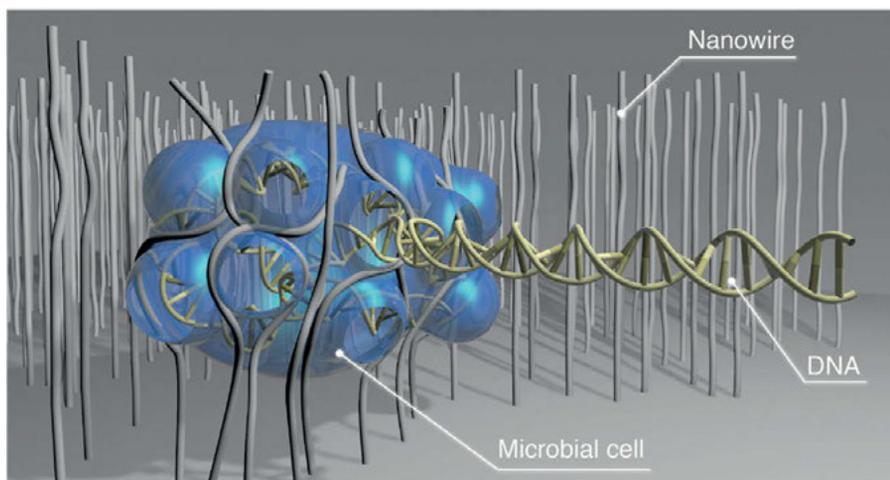
farblosen, inerten Kunststoff Polydimethylsiloxan (PDMS), in den winzige Mikrokanäle eingearbeitet werden. Die in einer Pufferlösung suspendierten Zellen treten zumeist über ein regelbares Miniventil in das Kanalsystem ein, werden in diesem zunächst vereinzelt und gelangen schließlich aufgereiht wie an einer Perlenschnur zur eigentlichen Aufschlusszone. Was sie hier erwartet, hängt von der Aufschlussstechnik ab, die sich die Chip-Designer für die Zellen ausgedacht haben.

French Press im Miniformat

So basiert der Aufschluss beim sogenannten *Microfluidizer* der US-Firma Microfluidics wie bei der *French Press* auf Scherkräften, die die Zellen auseinanderreißen. Bei der *French Press* treten diese auf, wenn die Zellsuspension mithilfe eines hydraulisch angetriebenen Zylinders einem sehr hohen Druck ausgesetzt und anschließend durch ein Auslassventil in ein Auffanggefäß dispensiert wird. Auf dem kurzen Weg durch das Ventil sinkt der auf die Zellwand einwirkende Druck schlagartig von knapp 3.000 Bar auf Atmosphärendruck. Durch die hierbei auftretenden Scherkräfte platzen die Zellen und entlassen ihren Inhalt in das Auffang-Tube.

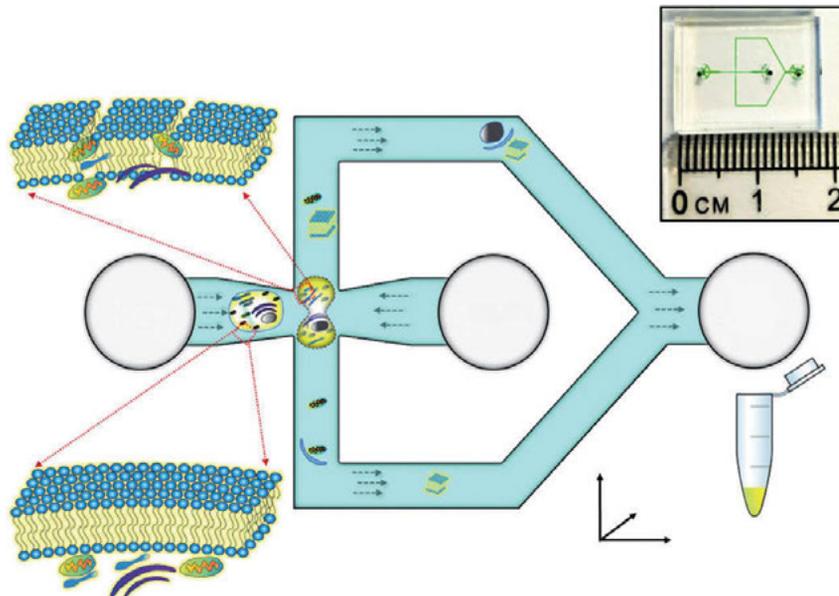
Im *Microfluidizer* wird die Zellsuspension ebenfalls mit hohem Druck von bis zu 1.500 Bar in die Aufschlusseinheit gepresst. Diese besteht aus einem etwas weiteren Kanal, dessen Ypsilon-förmig aufgespaltene Enden über ein sehr dünnes Zwischenstück miteinander verbunden sind. In der Mitte des Verbindungskanals befindet sich ein kleines Auslassventil.

Man kann sich leicht ausmalen, was passiert, wenn die Zellen mit einem Affenzahn von 400 Metern pro Sekunde an den Enden des Ypsilon ankommen und mit hohem Druck in den wesentlich dünneren Verbindungskanal gezwungen werden. Schon in dieser sogenannten Scherzone reißen die auftretenden Kräfte die meisten Zellen in Stücke. Der Rest wird spätestens bei der Passage der *High-Impact*-Zone im Auslassventil zerfetzt, wenn der Druck plötzlich abfällt.



Gefangen im Mini-Drahtgeflecht. In dem von einem japanischen Team konstruierten Mikrofluidik-Chip für den Aufschluss von Mikroorganismen verheddern sich die Zellen in einem Feld aus winzigen Nanodrähten. Werden die Kräfte, die an den Zellen zerrn, zu groß, platzen sie und setzen DNA, Proteine und andere Zellbestandteile frei.

Foto: ACS Nano



Der mikrofluidische Zellschredder zerstückt nur die Zellmembran. Die Mitochondrien-Membran lässt er ganz.

Illustration: Rahman et al.

Eine völlig andere mikrofluidische Aufschluss-technik dachte sich ein Team von der *Tsinghua University* in Peking aus (*Biomicrofluidics* 11: 024112). Der Mikrofluidik-Kanal der Chinesen ist in eine kleine Plexiglasplatte eingritzelt und wird von einer dünnen Membran aus PDMS abgedeckt. Der Verlauf des Kanals ist ziemlich unspektakulär, erfüllt seinen Zweck jedoch perfekt: Ein kurzer, über ein Mikroventil gesteuerter Einlasskanal mündet in einen haarnadelförmigen Kreisbogen, der schließlich in einen parallel zum Einlasskanal verlaufenden, ebenfalls mit einem Ventil versehenen Auslasskanal übergeht.

Ein über dem Zentrum der Haarnadel angebrachter Rotor dreht sich im Kreis und drückt dabei drei symmetrisch angeordnete Stahlkugeln in den mit der PDMS-Folie abgedeckten Kanal. Die rotierenden Kugeln befördern die Zellsuspension wie eine Peristaltik-Pumpe durch das Kanalsystem und zerquetschen gleichzeitig sämtliche Zellen, die in dem Kreisbogen der Haarnadel zwischen Kanalwand und Kugeloberfläche geraten.

Einfach aber wirkungsvoll

Ähnlich raffiniert konstruiert ist auch der Chip japanischer Spezialisten für Nanogeräte um Yoshinobu Baba von der *Nagoya University*, der für den Aufschluss von Bakterien- oder Hefezellen konzipiert ist (*ACS Nano*: 13, 2262-73). Auf den ersten Blick sieht der aus einem Silicium-Wafer gefertigte Chip ziemlich einfach gestrickt aus: Er enthält nur einen einzigen schnurgeraden Mikrokanal, der mit einer hauchdünnen Folie aus mehrschichtigem Silicium (*fused silica*) abgedeckt ist. Der Kanal verbindet ein rundes Einlass-Reservoir

an einem Ende mit einem ebenfalls kreisförmigen Auslass-Reservoir am anderen Ende.

Das Interessante an dem japanischen Mikrofluidik-Chip ist die Zellaufschluss-Zone, die sich etwa über die halbe Länge des Kanals erstreckt. Babas Mitarbeiter verankerten hier auf dem Kanalboden unzählige, nur zehn Nanometer dicke und wenige Mikrometer lange Nanodrähte aus Zinndioxid, die zusätzlich mit Siliciumdioxid beschichtet sind. Die Drähte ragen senkrecht in die Höhe und bilden ein dichtes Geflecht, das wie ein Mini-Nagelbett aussieht.

Intuitiv würde man vermuten, dass die durch den Mikrokanal geschleusten Zellen von den Spitzen der Drähte aufgeschlitzt werden. Die Nanodrähte sind jedoch nicht stabil genug, um in die Zellen eindringen zu können. Die Zellen werden vielmehr mithilfe eines elektrischen Feldes durch den Drahtverhau hindurchgezogen und verheddern sich schließlich heillos zwischen den abertausenden Drähten. Ihre Zellmembranen werden hierdurch so stark gedehnt und verformt, bis sie letztendlich zerplatzen und den Inhalt freigeben.

Babas Team kombinierte den Nagelbett-Aufschluss mit der isothermalen Amplifikation der freigesetzten DNA. Dazu entnahm es den entstandenen Zellextrakt am Auslass-Reservoir und setzte diesen in einer *Loop-Mediated-Isothermal-Amplification*-(LAMP)-Reaktion ein.

Leider zerlegen die oben genannten Zellaufschluss-Chips auch die Membranen von Zellorganellen. Mit dem entsprechenden Chip-Design lässt sich dies jedoch verhindern: Ein Team von der *Chinese University of Hong Kong* konstruierte einen mikrofluidischen Zellschredder, mit dem man intakte Mitochondrien

aus Säugerzellen isolieren kann (*Microsyst. Nanoeng.*: 4:39). Auch dieser Mikrofluidik-Chip ist erstaunlich simpel aufgebaut und wie üblich aus einer dünnen PDMS-Platte gefertigt, die mit einer PDMS-Folie versiegelt ist. In den Chip ist ein kreuzförmiger Mikrokanal eingearbeitet: Zwei Enden des Kreuzes führen über einen fünfeckigen Kanal zu einem gemeinsamen Auslass, an den beiden offenen Enden befindet sich jeweils ein Einlass (Abbildung oben).

Fein dosierte Scherkraft

Pumpt man in eines der offenen Enden eine Zellsuspension und in das andere eine Pufferlösung, treffen die zwei Flüssigkeits-Ströme am Kreuzungspunkt aufeinander. Je schneller sie fließen, desto stärker sind die hydrodynamischen Scherkräfte, die an der Kreuzung auf die Zellen einwirken. Die Mitochondrien-Membran ist jedoch stabiler als die Zellmembran. Stellt man die Fließgeschwindigkeiten von Puffer und Zellsuspension entsprechend ein, wird daher nur die Zellmembran von den hydrodynamischen Scherkräften zerstört, während die Mitochondrien-Membran intakt bleibt. Und das Beste daran: Die Ausbeute an intakten Mitochondrien ist mit dem Zellschredder um 40 Prozent höher als bei der üblichen Extraktion mit dem Dounce-Homogenisator oder einem Extraktions-Kit.

Noch existiert von dem Mini-Zellschredder nur eine Konzeptstudie – die man aber theoretisch nachbauen kann. Wem das zu aufwendig ist, dem bleiben immer noch die klassischen Zellaufschluss-Geräte auf den nächsten Seiten.

Harald Zähringer

Zellaufschlussgeräte

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	AUFSCHLUSS- TECHNIK	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Analytik Jena Jena www.analytik-jena.de Kontakt: Tel. +49 3641 7770 info@analytik-jena.de	SpeedMill Plus	Mechanisches Verfahren	Probenkühlung ohne kostenintensives Verbrauchsmaterial Vorinstallierte Programme oder nutzerdefinierte Protokolle mit frei wählbaren Parametern Geräuscharme Homogenisierung Hoher Bedienkomfort über Touch-Display Keine Werkzeuge zur Inbetriebnahme und für das Probenhandling notwendig	Auf Anfrage
Bandelin electronic Berlin www.bandelin.com Kontakt: Tel. +49 30 768800 info@bandelin.com	Sonopuls	Ultraschall	Hohe Leistungsdichten, schnelle Aufschlusszeiten auch ohne Zerstörung der Inhaltsstoffe Reproduzierbare Ergebnisse Aufschluss von widerstandsfähigen Bakterien	Ab. 2.500,-
Bertin Instruments Montigny Le Bretonneux (F) www.bertin.fr Kontakt: Tel. +33 013930 6000 marketingbsys@bertin.fr	Precellys Evolution	3D-Kugelaufschluss	Sehr effiziente Extraktion von DNA, RNA und Proteinen aus biologischen Proben Kraftvolle dreidimensionale Bewegung, bis zu 10.000 Upm Aufschlussgefäße mit sechs verschiedenen Volumina Automatisches Tube-Locking-System	Auf Anfrage
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Karin Widulle Tel. +49 2151 6520830 info@bio-budget.de	Bead Ruptor 24 Elite	Kugelmühle	Bis zu 96 Proben aller Art Volumina: 25 µl – 50 ml, Geschwindigkeiten: 0,8–8 m/s Oszillierende 3D-Schüttelbewegung Verschiedene Tube-Aufsätze, Betrieb auch mit Safelock-Gefäßen möglich, Frontbeladung Proben können sofort entnommen werden	9.250,- (ohne Probenhalter)
	Bead Ruptor 12 A	Kugelmühle	Oszillierende 3D-Schüttelbewegung „Snap In“-Rotor für bis zu 16 Proben Geschwindigkeiten: 0,8–6 m/s Proben können sofort entnommen werden, Frontbeladung	5.995,- (inkl. Probenhalter)
	Bead Ruptor 4	Kugelmühle	Oszillierende 3D-Schüttelbewegung „Snap In“-Rotor für bis zu 4 Proben, zusätzlich wechselbarer Rotor für 1 x 7-ml-Tube Geschwindigkeiten: 1–5 m/s Proben können sofort entnommen werden, Frontbeladung	1.995,- (inkl. Probenhalter)
	Bead Ruptor 96	Kugelmühle	Bis zu 576 Proben, Volumina: 25 µl – 50 ml, trocken, nass oder gekühlt Aufschluss in kühlbaren Edelstahlriegeln, 96-Well-Platten oder in 1-ml-/2-ml-Deep-Well-Platten Optimal für hitzeempfindliche, klebrige & zähe Proben Geschwindigkeiten: 3–30 Hz	9.250,- (ohne Probenhalter)
Biolabproducts Bebensee www.biolabproducts.de Kontakt: Dirk Möller Tel. +49 40 2000 4003 info@biolabproducts.de Hersteller: Omni	Bead Ruptor 24 Elite	Kugelmühle	Für 24 x 0,5 ml, 24 x 1,5 ml (Eppendorf) 24 x 2 ml, 12 x 7 ml, 3 x 15 ml, 6 x 30 ml, 3 x 50 ml oder 96 Well Modular auch für Kryoeinheit Schüttelgeschwindigkeiten: 0,8–8 m/s Frontbeladung Oszillierende 3D-Bewegung	9.250,-
	Bead Ruptor 12	Kugelmühle	Für 12 x 0,5 ml, 4 x 1,5ml (Eppendorf) oder 12 x 2 ml und 4 x 7 ml Modular auch für Kryoeinheit Schüttelgeschwindigkeiten zwischen 0,8 m/s und 6 m/s Frontbeladung Oszillierende Bewegung	5.900,-
	Bead Ruptor 4	Kugelmühle	Für 4 x 0,5 ml, 2,0 ml Schraubdeckeltubes oder 4 x 1,5 ml, 2,0 ml (Eppendorf) oder 1 x 7 ml Schüttelgeschwindigkeiten: 1–5 m/s Frontbeladung	1.995,-
	Omni Sonic Ruptor 4000	Ultraschall	Arbeitsvolumen: 0,25–1.000 ml Timer: 0–15 min Pulse-Modus für empfindliche Proben Leistung: 0–400 W 5 verschiedene Sonden einsetzbar In Soundkammer	3.395,-
	Omni Sonic Ruptor 400	Ultraschall	Arbeitsvolumen: 0,25–1.000 ml Timer: 0-15 min Pulse-Modus für empfindliche Proben Leistung: 0–400 W 6 verschiedene Sonden einsetzbar	2.895,-
	Omni LH96	Dispergierer	Automatische Dispergier-Workstation inkl. Liquid Handling für bis zu 96 Proben Individuell auf Bedürfnisse des Labors abgestimmt Geschwindigkeit: 500–28.000 Upm Arbeitsvolumen: 0,25–30 ml, Omni-Tips vermeiden Kreuzkontamination	Ab 155.000,-
	Prep 96	Dispergierer	Automatische Dispergier-Workstation für bis zu 96 Proben Individuell auf die Bedürfnisse des Labors abgestimmt Geschwindigkeit: 500–28.000 Upm Arbeitsvolumen: 0,25–30 ml, Omni-Tips vermeiden Kreuzkontamination	Ab 55.000,-
	Omni Prep 6	Dispergierer	6 Proben zeitgleich (2-ml-, 5-ml-, 15-ml-, 50-ml-Gefäße) Arbeitsvolumen: 0,25–30 ml Geschwindigkeit: 500–30.000 Upm und Zeit programmierbar Omni-Tips vermeiden Kreuzkontamination Whisper Drive-Technology	15.190,-
	Omni Macro ES	Dispergierer	Arbeitsvolumen: 0,25 ml – 30 Liter Geschwindigkeit: 500–20.000 Upm; Zeit programmierbar Kompatibel zu allen Omni-Dispergierern, Klingen und Behältern Omni-Tips vermeiden Kreuzkontamination Höhenverstellbare Bodenplatte	6.500,-
	Omni Mixer	Dispergierer	Arbeitsvolumen: 0,25 ml – 30 l Geschwindigkeit: 500–18.000 Upm Kompatibel zu allen Omni-Dispergierern, Klingen und Behältern Omni-Tips vermeiden Kreuzkontamination Höhenverstellbare Bodenplatte	3.100,-
Omni TH	Dispergierer	Arbeitsvolumen: 0,2–100 ml Geschwindigkeit: 5.000–35.000 Upm stufenlos Leistung: 125 W Omni-Dispergierer; Durchmesser: 5–10 mm Omni-Tips vermeiden Kreuzkontamination	875,-	

Crushing Lysis Efficiency – Nothing Resists FastPrep®!

Higher Yields. Consistent Quality. Super Fast.

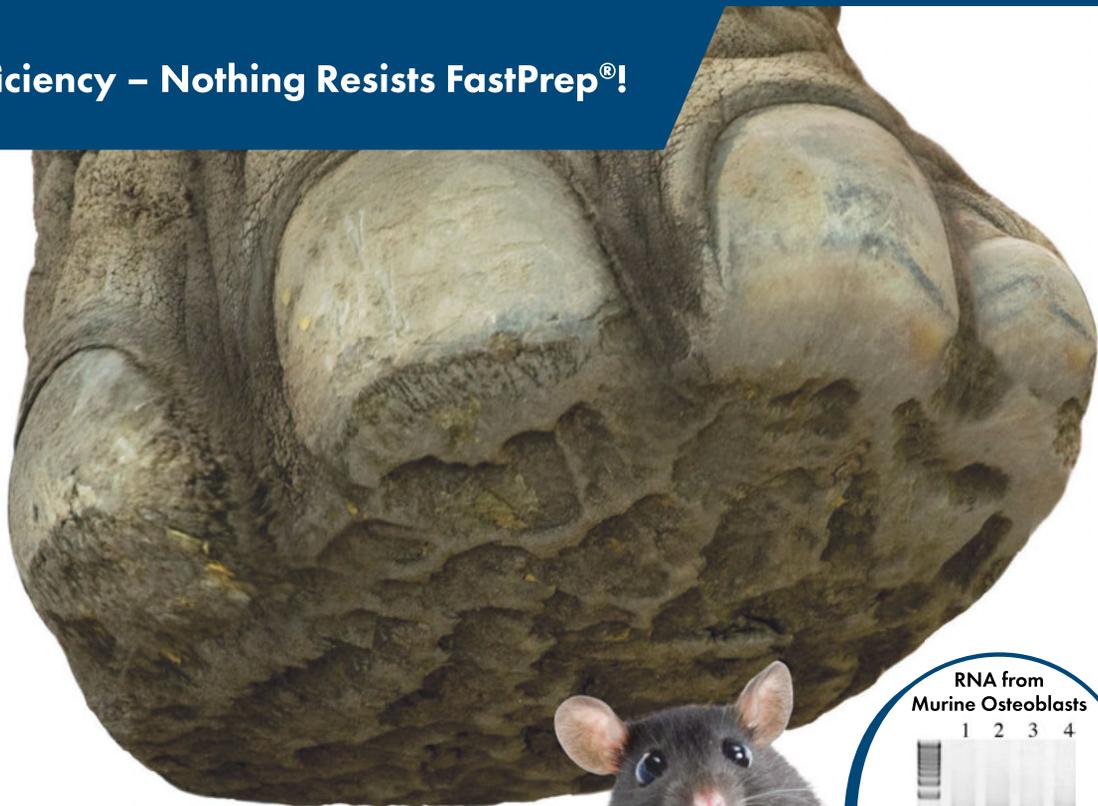
FastPrep® systems, lysing matrix and kits provide the most usable DNA, RNA and proteins from tough, dirty or tiny samples.

Fast and easy, everytime.

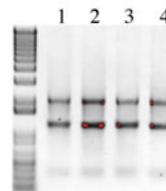


www.mpbio.com/sampleprep

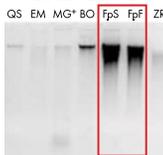
MP Bio North America: 1-800-854-0530 | MP Bio Europe: 00800-7777-9999



RNA from Murine Osteoblasts



DNA from Cecal Content



With FastPrep® + FastDNA Spin Kit for Feces

Zellaufschlussgeräte

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	AUFSCHLUSS- TECHNIK	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Biolabproducts Kontakt siehe Seite 56	Omni Tissue Master	Dispergierer	Arbeitsvolumen: 0,2–100 ml Geschwindigkeit: 5.000–35.000 Upm stufenlos Leistung: 125 W Inkl. Omni–Dispergierer; Durchmesser: 5, 7 oder 10 mm	820,-
	BioMasher	Einweg-Dispergierer	Homogenisierung im 1,5-ml- oder 2,0-ml-Tube ermöglicht einfaches, 4-stufiges Protokoll: 1. Probe mit PCR-Lysis-Puffer in Filtersäule geben, 2. Mit Pistill zermörsern, 3. Homogenat durch den Filter zentrifugieren, 4. Durchfluss erhitzen und PCR starten	Ab 2,80
Biozym Scientific Hess. Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com Hersteller: Benchmark	BeadBug 3	Kugelmühle	Mischen, lysieren, mahlen oder homogenisieren Schneller und effektiver als Gewebe-Zerkleinerer Drei 2,0-ml-Tubes gleichzeitig 2.800–4.000 Upm Programmierbare Zeit und Geschwindigkeit Standfläche: unter 20 cm	Ab 575,-
	BeadBug 6	Kugelmühle	Mischen, lysieren, mahlen oder homogenisieren Sechs 2,0-ml-Tubes oder zwei 5-ml-Tubes gleichzeitig Geschwindigkeit: bis zu 7,0 m/s Beschleunigung/Verzögerung: < 2 s Programmierbare Zeit, Geschwindigkeit, Zykluszahl und Pausen	Ab 1.695,-
	BeadBlaster	Kugelmühle	Homogenisation in etwa 35 Sekunden (Bis zu 7 m/s) Für alle Probenarten Bis zu 24 2,0-ml-Tubes oder 6 5,0-ml-Tubes gleichzeitig Beschleunigung/Verzögerung: < 2 s Programmierbare Protokolle: Zeit, Geschwindigkeit, Anzahl der Zyklen und Pausen	6.495,-
C3 Prozess- und Analysetechnik Haar www.c3-analysentechnik.de Kontakt: Thomas Lemke Tel. +49 89 45600 670 info@c3-analysentechnik.de Hersteller: SPEX SamplePrep	Spex 2010 Geno/Grinder	Schwingmühle mit vertikaler Schwingung	Aufgabemenge: 6 x 96 Proben (jeweils ca. 1–2 ml) in Deep-Well-Platten bzw. 96 x 2 ml, 96 x 5 ml, 24 x 15 ml oder 16 x 50 ml jeweils in Einzel-Tubes Trocken- oder Nassmahlen (z.B. in Pufferlösung) Optional: Kryogenvermahlung Spezialmühle für DNA-/RNA- oder Protein-Extraktion (Zellaufschluss)	17.680,-
	SPEX 1600 MiniG	Schwingmühle mit vertikaler Schwingung	Aufgabemenge: 2 x 96 Proben (jeweils ca. 1–2 ml) in Deep-Well-Platten bzw. 48 x 2 ml, 48 x 5 ml, 12 x 15ml oder 6 x 50 ml jeweils in Einzel-Tubes Trocken- oder Nassmahlen (z.B. in Pufferlösung) Optional: Kryogenvermahlung Spezialmühle für DNA-/RNA- oder Protein-Extraktion (Zellaufschluss)	9.970,-
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Tel. +49 721 5606 0 info@carlroth.de	T18 digital Ultra-Turrax Komplet-Set	Dispergiergerät mit Stator-/Rotor-Prinzip	Digitale Drehzahlanzeige Motorleistung: Aufnahme 500 W, Abgabe 300 W Drehzahlbereich: 3.000–25.000 min ⁻¹ Komplet-Set inkl. Auslegerstange und Dispergierwerkzeug bis 1.500 ml	1.899,-
	Polytron PT 10-35 GT	Dispergiergerät mit Stator-/Rotor-Prinzip	Digitale Drehzahlanzeige Motorleistung: Aufnahme 1.200 W, Abgabe 800 W Drehzahlbereich: 500–30.000 min ⁻¹ Große Auswahl verschiedener Dispergier-Aggregate	2.008,-
	Sonopuls HD 2070-Set	Ultraschall	Für Volumina bis 50 ml Max. HF-Leistung: 70 W Ultraschall-Betriebsarten: Kontinuierlich oder pulsieren (für temperaturempfindliche Proben) Lieferung inkl. Generator, Ultraschallwandler, Stufenhorn SH 70 G und Mikrospitze MS 73	2.699,-
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 2683 43094 info@dunnlab.de Hersteller: Chemglass Life Sciences	Potter-Elvehjem	Gewebehomogenisator aus Glas	Runder Glaspistill Polierte Röhrchenoberfläche für weiches Gewebe Auch mit PTFE-Pistill und Edelstahlschaft für Rührwerke Gefäßgrößen: 0,1–55 ml Verzahnungen im unteren Bereich der Pistille erleichtern den Transport des Homogenisats in den zylindrischen Teil	ca. 250,- bis 390,-
	Dounce	Gewebehomogenisator aus Glas	Poliertes Homogenisator-Gefäß Rauher Pistillkopf zur Zerkleinerung der gesamten Zelle, ohne den Zellkern zu zerstören Gefäßgrößen von 1 bis 40 ml	ca. 260,- bis 390,-
	Tenbroeck	Gewebehomogenisator aus Glas (Pyrex)	Pistill mit Hohlchliff und Innenhohlraum für Eiswasser zur Kühlung während des Homogenisierens Gefäßgrößen von 5 bis 55 ml Pistill in länglicher oder T-Form erhältlich Wasserreservoir innerhalb der Pistille verschließbar mit Gummistopfen	ca. 200,- bis 350,-
	Griffiths	Gewebehomogenisator aus Glas	Gefäßgröße: 5 ml oder 15 ml Halbrunder Gefäßboden ermöglicht perfekten Probenaufschluss 15-ml-Variante besitzt eine Verlängerung zum Aufschluss grober Proben	ca. 250,-
	Patentiert sterile und geschlossene Homogenisatoren	Gewebehomogenisator aus Kunststoff	Geschlossenes abgedichtetes System Gesinterte Pistillspitze mit glasähnlichen Eigenschaften Für schwierige, faserige Proben Gefäßvolumen: 15–50 ml Extra Kappe zum Verschluss und zur Lagerung sowie Etikett zur Patientidentifikation Sterilisiert durch Gammabestrahlung	ca. 140,- bis 180,-
	Gewebe-Auftrennsieb	Gewebeauftrennung mit Edelstahlsieb	Einzelzellsuspensionen aus Gewebesieben Aus Edelstahl Siebgrößen: 85 ml und 130 ml Maschenweite von 10 bis 500 Kit mit Sieb, Glaspistille, Arretiernocken und neun Zellscreens	ca. 250,- bis 270,-
Hielscher Ultrasonics Teltow www.hielscher.com Kontakt: Tel. +49 3328 437 428 info@hielscher.com	Vial Tweeter Setup	Ultraschall	Indirekte Beschallung von bis zu 10 Vials Keine Kreuzkontaminierung Kontinuierliche oder pulsierende Beschallung VialPress ermöglicht die Beschallung größerer Testgefäße	Ab ca. 5.900,- (je nach Zubehör)
	UP100H (100 Watt)	Ultraschall	Direkte Beschallung (Probenvolumen: ca. 1–500 ml oder im Durchfluss ca. 10–100 ml/min) Verschiedene Sonotroden (Ultraschallspitzen, autoklavierbar) Als Handgerät oder am Stativ einsetzbar Kontinuierliche oder pulsierende Beschallung	Ab ca. 2.800,- (je nach Zubehör)
	UP200St TD Cuphorn	Ultraschall	Indirekte Beschallung von bis zu 5 Eppendorf-Tubes Keine Kreuzkontaminierung Kontinuierliche oder pulsierende Beschallung	Ab ca. 5.500,- (j. n. Zubehör)
	UP400St (400 Watt)	Ultraschall	Direkte Beschallung (Probenvolumen: ca. 5–4.000 ml oder im Durchfluss ca. 20–200 ml/min) Digitales Touch-Display und Remote-Browser-Steuerung Verschiedene Sonotroden Kontinuierliche oder pulsierende Beschallung	Ab ca. 4.900,- (je nach Zubehör)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	AUFSCHLUSS- TECHNIK	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Maximator Nordhausen www.maximator.de Kontakt: Tel. +49 3631 95330 info@maximator.de	HPL6	Hochdruckhomo- genisation	Hohe Durchflussraten (bis zu 330 ml/min) bei Betriebsdruck bis 4.200 bar und niedrigen Medientemperaturen Einfache und sichere Bedienung Sehr einfach und schnell zu reinigen (weniger als 1 min) Leise und wartungsarm Geringes Totvolumen Sehr schneller Wechsel vom Einfüllgefäß zum Spülkopf	Auf Anfrage
Miltenyi Biotec Bergisch Gladbach www.miltenyibiotec.com Kontakt: Jürgen Eiberger Tel. +49 2204 8306 6641 Juergen.Eiberger@ miltenyibiotec.de	gentleMACS Octo	Homogenisierung mit Rotor	Isolierung von Biomolekülen wie RNA, mRNA und Proteinen Sterile Proben- entnahme Keine Reinigung/Desinfektion nötig Mit alternativem Tube auch zur Generierung von Einzelzellsuspensionen aus Gewebe geeignet Bearbeitung von bis zu 8 Proben gleichzeitig Homogenisieren des Probenmaterials in weniger als einer Minute	Auf Anfrage
	gentleMACS	s.o.	s.o. Bearbeitung von bis zu 2 Proben gleichzeitig	Auf Anfrage
MoBiTec Göttingen www.mobitec.com Kontakt: Arne Schulz Tel. +49 551 707220 info@mobitec.com	G10 Motor-Driven Tissue Grinder	Mechanischer Aufschluss	Mischen, Aufbrechen und Homogenisieren von Mikrovolumenproben Der Motor wird mit einer 3,7-V-Batterie angetrieben und kann bis zu 10 Stunden kabellos genutzt werden Handgerät Pflanzliches und tierisches Gewebe, DNA/RNA-Extrak- tion Leicht zu reinigen; Edelstahl- oder Kunststoff-Mahlstößel (autoklavierbar)	246,-
	G50 Motor-Driven Tissue Grinder	Mechanischer Aufschluss	Motorbetriebener Zerkleinerer für das Resuspendieren von Pellets oder das Auf- brechen von weichem Gewebe in 1,5 ml-Reaktionsgefäßen Bürstenloser Motor Betrieb auch mit Akku oder Autoladegerät Handgerät Leicht zu reinigen; Edelstahl- oder Kunststoff-Mahlstößel (autoklavierbar)	323,-
MP Biomedicals Germany Eschwege www.mpbio.com Kontakt: Tel. +49 00800 7777 9999 info.europe@mpbio.com	FastPrep-24 Classic	Kugelmühle mit dreidimensionaler Schüttelbewegung	Auch für schwierige Proben Lyse innerhalb weniger Sekunden Austauschbare Probenhalter für 2-ml-, 4,5-ml-, 15-ml- und 50-ml-Röhrchen Probenkühlung während der Homogenisierung mit Trockeneis in entsprechenden Adaptern	8.388,-
	FastPrep-245G	Kugelmühle mit dreidimensionaler Schüttelbewegung	s.o. Gegenüber dem FastPrep-24 Classic verbesserte und erweiterte Bedienung (Touch- screen, Programmierung), verbessertes Verschluss-System, verstärkter Antrieb	9.764,-
	FastPrep-96 System	Kugelmühle mit linearer Hoch- geschwindigkeits- Schüttelbewegung	Gleichzeitiges Homogenisieren von 192 Proben in 2 x 96-Deep-Well-Platten Hefen, Pilze, tierische oder pflanzliche Gewebe Sekundenschneider Zellaufschluss (1.800 Oszillationen/min) Gleichmäßige Homogenisierung in jedem Well Austauschbare Probenhalter für 96-Well-Platten, 2-ml-, 4,5-ml-, 15-ml-, 50-ml- & 250-ml-Röhrchen	16.900,-
Nippon Genetics Düren www.nippongenetics.de Kontakt: Manuel Franke Tel. +49 2421 554960 mfranke@nippongenetics.de	Tissue Grinder Mixy Professional	Homogenisator	Geeignet für Gewebe alle Arten 12.000 Upm 4 Stunden Akkulaufzeit Gewicht: 0,2 kg	249,-
Retsch Hahn www.retsch.com Kontakt: Tel. +49 210423330 t.butt@retsch.com	Schwingmühle MM 400	Kugelmühle/Glasperlen	Verschiedene Adapter und variable Frequenz Effizienter Zellaufschluss von Hefen, Bakterien, Mikroalgen in Sekunden bis Minuten Von 20 x 1 ml bis 1 x 240 ml Zellsuspension Kryogene Homogenisierung von Geweben und Zellen	5.710,-
Schuett-Biotec Göttingen www.schuett-biotec.de Kontakt: Andrea Arndt Tel. +49 551 504 100 info@schuett-biotec.de	Schuett homgen- plus	Homogenisieren/ Zellaufschluss	Homogenisieren ohne Kraftaufwand, insbesondere für zähes, schwierig zu homo- genisierendes Material Leistungsstark, bis 3.000 Upm, 4-stellige Digitalanzeige Schwingungsfrei durch robuste 3-fach Ständer-Konstruktion Praktische Eisküh- lung der Homogenisatorgefäße Passend für Eppendorf-Reaktionsgefäße und Homogenisatorgefäße mit einem Außendurchmesser von 10 bis 40 mm	4.400,-
VWR International (Part of Avantor) Darmstadt www.vwr.com Kontakt: Thomas Feulner Tel. +49 151 1456 1196 Thomas.Feulner@ avantorsciences.com Hersteller: Bertin	Precellys Evolution	Mechanisch, 3D-Bead-Beating	Röhrchengrößen von 0,3 ml bis 15 ml mit unterschiedlichsten Beadgrößen und Beadmaterialien Automatisches Röhrchen-Verriegelungssystem Einstellbare Parameter: Geschwindigkeit, Anzahl der Zyklen, Zyklusdauer und Pausenzeit Homo- genisierungseffizienz für jedes Röhrchen Optionale Cryolys-Temperatursteuerung	Ab 11.100,-
	Cryolys Evolution	Mechanisch, 3D-Bead-Beating	Kühlmodul für Precellys Evolution Sehr effiziente Kühlung Zieltemperatur ist in weniger als 2 min erreicht Nachrüstbar	6.030,-
	Minilys	Mechanisch, 3D-Bead-Beating	3 Proben gleichzeitig in 0,5-/2-ml-Röhrchen oder 1 Probe in 7-ml-Röhrchen Klein und kompakt Optimales Verhältnis zwischen Effizienz und Flexibilität	Ab 3.540,-
Zinsser Analytic Eschborn www.zinsser-analytic.com Kontakt: Info.zinsser- analytic@gardnerdenver.com	Vibra-Cell	Ultraschall	Konstante Amplitude Für Volumina von 50 µl bis 50 Liter Verschiedene Ultra- schall-Spitzen für unterschiedliche Volumengrößen Aufschluss mehrerer Proben gleichzeitig möglich, Atomisierer für Aerosol und Continuous-Flow-Proben Verschiedene Aufschlussprogramme, Kontrolle der Reaktionszeit mit Timer	2.300,- bis 15.600,-
	Wheaton Tissue Grinder	Gewebezerkleinerer	Wheaton Borosilikat-Glas Mörser mit Ausguss Autoklavierbar Hohler, mit Eis befüllbarer Pistill 0,1–55 ml	70,- bis 500,-



NEULICH AN DER BENCH (190): STRUKTURANALYSE MIT DER NMR

Bewegte Bilder statt Fotos

Starre 3D-Strukturmodelle können die Funktion biologischer Makromoleküle nicht erklären. Eine dynamische Beschreibung der Konformations-Landschaft eines Proteins schon. Die Weiterentwicklung einer klassischen NMR-Methode wirft neues Licht auf die Schlüsselszenen im Leben von Proteinen.

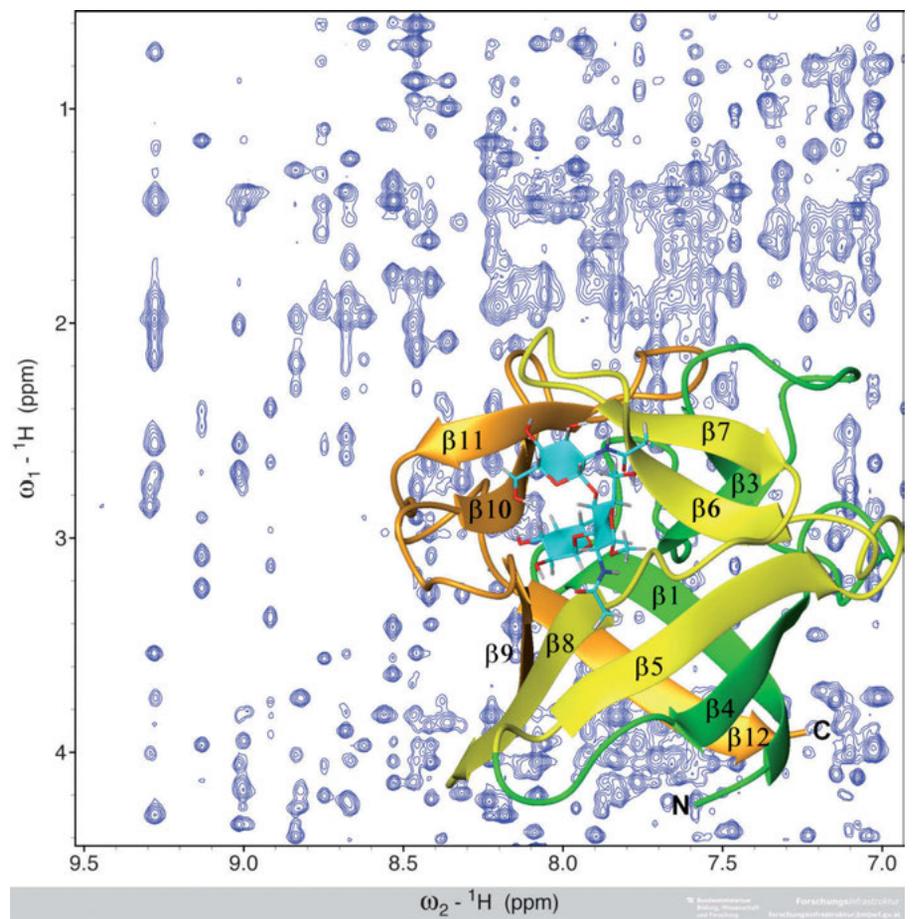
Von 150.593 Proteinstrukturen in der Proteindatenbank (www.rcsb.org) sind 89,5 Prozent röntgenkristallographisch, 8,5 Prozent mittels Kernspinresonanz-Spektroskopie (NMR) und zwei Prozent mithilfe der Elektronenmikroskopie (EM) aufgeklärt worden. Der Anteil EM-basierter Strukturen klingt wenig, hat sich in den letzten Jahren aber verzehnfacht. Und dieser Trend wird sich fortsetzen. Kryo-EM-Methoden werden in den nächsten Dekaden den strukturb biologischen Traum wahr werden lassen und Megadalton-große Proteinkomplexe in ihrer zellulären Umgebung entschlüsseln.

Für die Flüssig-NMR dagegen sind Makromoleküle mit mehr als 30 kDa eine Herausforderung. Ausnahmen bestätigen die Regel. Je größer das Objekt der Begierde, desto mehr Signale tauchen im NMR-Spektrum auf und umso schneller sind deren transversale Relaxations-Raten. Im Klartext bedeutet dies: zu viele und zu breite Peaks, die sich zu sehr überlappen. An Strukturbestimmung ist da nicht zu denken.

Die Festkörper-NMR kann zwar mit schwergewichtigen Proteinkomplexen umgehen. Mit ihr gelang es immerhin, die Strukturen von Membranproteinen, amyloiden Fibrillen und viralen Partikeln aufzuklären – wenn auch häufig nur teilweise. Ein Vergleich mit der Kryo-EM fällt in puncto Kosteneffizienz, Probenmenge und Zeitaufwand aber erneut zu Ungunsten der NMR aus.

Weg von statischen Strukturen

Die Funktion eines Proteins hängt nicht nur von einer einzigen statischen Struktur ab. Nicht die durchschnittliche Konformation eines Proteins ist von Bedeutung, sondern wie es mit Konformationsänderungen umgeht. Proteine ändern ihre 3D-Struktur in einer Zeitspanne, die von Picosekunden bis zu Tagen reicht. Strukturelle Unordnung, das heißt er-



Die klassische Kernspinresonanz-Spektroskopie (NMR) von Proteinen liefert nur ungefähre Atomabstände für die Berechnung der Proteinstruktur. Weitaus präzisere Abstandswerte erhält man mit der exakten Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie (eNOE), die Roland Rieks Gruppe an der ETH Zürich entwickelte.

Illustration: Universität Salzburg

höhte Dynamik, ist eine fundamentale Eigenschaft des eukaryotischen Proteoms. Intrinsisch ungeordnete Proteine kommen sogar ohne jegliche definierte Struktur aus.

Kurzum, starre Proteinmodelle und einfache Schlüssel-Schloss-Prinzipien haben ausgedient: Essentiell für die Proteinaktivität ist

die molekulare Dynamik. Und hier kommt, aus ganz pragmatischen Gründen, die NMR ins Spiel. Bio-NMR-Experte Roland Riek von der ETH Zürich erklärt: „Die Proteindatenbank enthält nur aus einem Grund wenige NMR-Strukturen: Ihre Berechnung ist zeitaufwendig. Nach der Aufnahme aller NMR-Spektren dauert es



Am Haken des Autokrans hängt das tonnenschwere und Millionen Euro teure Magnetsystem eines NMR-Spektrometers. Es enthält supraleitende und auf wenige Kelvin heruntergekühlte Magneten, die ein extrem starkes und äußerst homogenes Magnetfeld erzeugen. Taucht eine chemische Probe in das Magnetfeld ein, richten sich die magnetischen Momente der Atomkerne parallel zu dem Magnetfeld aus. Ein kleiner Radiofrequenz-Puls kippt sie aus der parallelen Orientierung, wodurch die Kerne eine Kreiselpräzession um die Achse des Magnetfeldes ausführen. Die hierdurch erzeugten winzigen Magnetfelder werden detektiert und in ein NMR-Spektrum überführt.

Foto: ETH Zürich

Monate, bis die Struktur aufgeklärt ist. In der Röntgenkristallographie und Kryo-EM sind es nur Tage. Deshalb haben sich die NMRler auf die Proteindynamik gestürzt und vielfältige Methoden zu deren Untersuchung entwickelt.“

Und das trägt Früchte. Mittlerweile kann die NMR die Konformationsdynamik eines Protein-Ensembles kinetisch und thermodynamisch unter die experimentelle Lupe nehmen – quantitativ, in atomarer Auflösung und unter physiologischen Bedingungen.

Der dafür notwendige erste Schritt, die Strukturaufklärung, beruht in der Flüssig-NMR seit den 1980er Jahren maßgeblich auf dem Kern-Overhauser-Effekt (NOE) zwischen benachbarten Protonen. Nach der Magnetisierung relaxieren diese mit einer bestimmten Rate wieder in ihren Ruhezustand, die proportional zu ihrem räumlichen Abstand im Protein ist. Diese Kreuzrelaxations-Raten spiegeln sich in *Nuclear-Overhauser-Effect-Spectroscopy*-(NOESY)-Spektren, in den Intensitäten von

¹H-¹H-NOE-Cross-Peaks wider, aus denen Abstandsdaten für Proteinrückgrat und Seitenketten gewonnen werden können. Je mehr, desto besser. Als Faustregel gilt, dass sich ein hochaufgelöstes Strukturmodell mit 15 bis 20 internuklearen Abständen pro Aminosäurerest berechnen lässt.

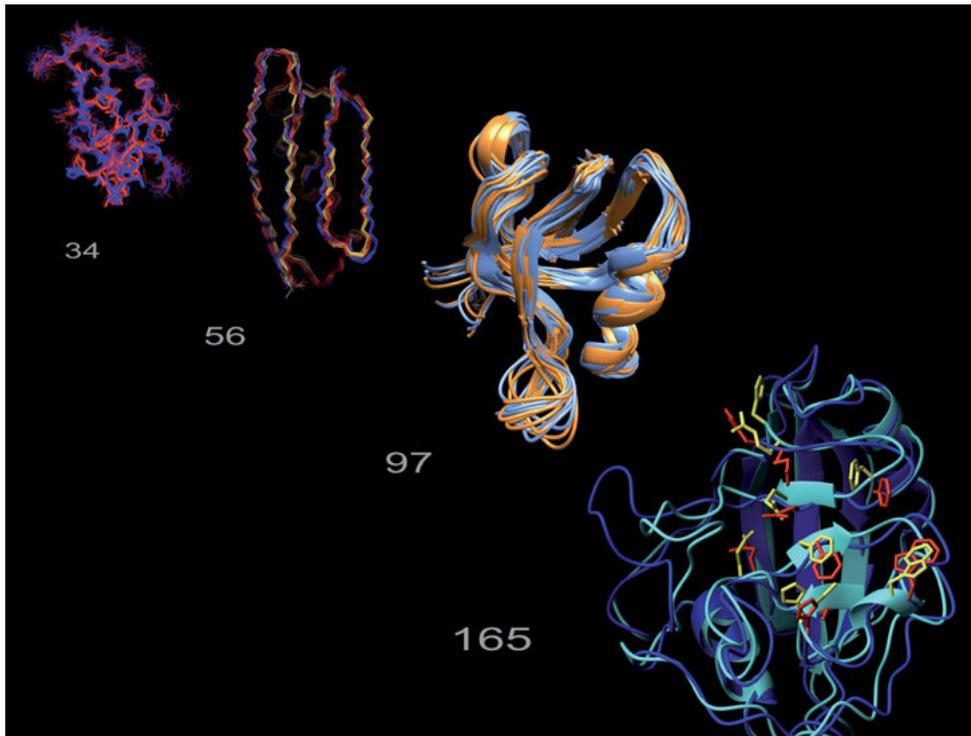
Präzise Atomabstände

Bisher konnten aus den *Peak*-Intensitäten aber keine genauen Atomabstände sondern nur semiquantitative Abstandsgrenzen ermittelt werden. Aus diesen resultierten zwar auch Strukturmodelle. Revolutionär an dem verfeinerten Ansatz der Züricher Strukturbiologen Roland Riek und Beat Vögeli sowie des NMR-Bioinformatikers Peter Güntert von der Goethe-Universität Frankfurt ist aber eine bisher nicht gekannte Präzision. Güntert, der in Frankfurt eine Lichtenberg-Professur der VolkswagenStiftung inne hat und gleichzeitig

in Rieks Gruppe an der ETH als *Senior Scientist* mitarbeitet, erklärt: „Seit Jahrzehnten ist es möglich, NMR-Strukturen zu berechnen, aber nur aus qualitativ interpretierten NOEs. Das Besondere an unserem Ansatz ist, dass man Distanzen viel genauer bestimmen und damit die wichtigste Eigenschaft von Proteinen, nämlich ihre Dynamik, sehen kann.“

Ihr in *Molecules* (22: 1176) erschienenes Protokoll beschreibt im Detail, wie ¹H-¹H-Abstände mit exakt gemessenem Kern-Overhauser-Effekt (eNOE) präzise bestimmt werden können. Berechnet haben Riek, Vögeli und Güntert die ¹H-¹H-Abstände für fünf Modellproteine mit 34 bis 165 Aminosäureresten. Seit kurzem wagen sie sich auch an Biomoleküle von 360 kDa heran (*ChemBioChem* 19: 16951701).

Die Größenlimits der Flüssig-NMR verschieben sich. Manchmal zahlt sich eine beharrliche Entwicklungsarbeit über Jahre eben doch aus.



Zu den mit der eNOE-Methode berechneten Proteinstrukturen zählen die WW-Domäne von Pin1 (34 Reste), die dritte Domäne des Immunglobulin-Binde-Proteins GB3 (56 Reste), die PDZ2-Domäne der humanen Tyrosin-Phosphatase 1E (97 Reste) sowie humanes Cyclophilin A (165 Reste).

Illustration: AG Riek

Exakte NOEs konnten bisher nicht ermittelt werden: Zum einen aufgrund mangelnder Spektren-Qualität, zum anderen infolge des quantenmechanischen Phänomens der Spin-Diffusion. NMR-Sensitivität und Spektren-Auflösung verbesserten sich in den letzten Jahren entscheidend durch Ultrahochfeld-NMR-Spektrometer mit Kryo-Probenköpfen und der routinemäßigen Aufnahme heteronuklearer 2D-, 3D- und 4D-Spektren. Was den Weg für die NMR-Gemeinde frei machte, das Problem der Spin-Diffusion anzugehen.

Indirekte Magnetisierung

Güntert erklärt: „Alle Protonen eines Proteins sind Teil eines Netzwerks dipolarer Kopplungen, in dem Kernspin-Magnetisierung fließt. Spin-Diffusion bedeutet, dass die Magnetisierung von Proton A zu Proton B nicht direkt übertragen wird, sondern indirekt über ein näher liegendes Proton C, obwohl der Gesamtabstand ACB länger ist als AB.“

Der quantitative Charakter der AB-Übertragung geht somit zum Ärger des Bio-NMRLers flöten. Kreuzrelaxations-Raten sind nicht länger direkt proportional zu den Intensitäten einzelner NOE-Cross-Peaks und die ermittelten Atomabstände damit nur Näherungen.

Abhilfe schafft das eNOE-Protokoll aus Zürich. Im ersten Schritt werden mehrere so-

genannte 3D-HMQC/HSQC-NOESY-Spektren ^{15}N - und ^{13}C -gelabelter Proteine aufgenommen. In diesen würfelförmigen Datensätzen sind die chemischen Verschiebungen von ^{15}N - oder ^{13}C -Kernen in der ersten Dimension mit denen benachbarter ^1H -Kerne in der zweiten und dritten Dimension korreliert. Die Pulssequenzen enthalten eine variable Mischzeit, in der die Magnetisierung zwischen benachbarten Protonen transferiert wird.

Je länger die Mischzeit und je näher sich die Protonen sind, umso intensiver sind die entsprechenden *Cross Peaks*. In einem zweiten Schritt werden die Kreuzrelaxations-Raten, also die zeitlichen Entwicklungen der *Peak*-Intensitäten, extrahiert. Anschließend werden aus den Kreuzrelaxations-Raten Abstands-grenzen berechnet und aus diesen ein vorläufiges Strukturmodell. Das Ganze in der Proteindatenbank zu hinterlegen, wäre der Schlusspunkt einer herkömmlichen Strukturbestimmung. So weit also nichts Ungewöhnliches.

Der entscheidende Schritt kommt danach. Aus den 3D-Koordinaten des herkömmlichen Strukturmodells geringer Auflösung berechnet das neue Protokoll den zu erwartenden Effekt der Spin-Diffusion auf alle *Peak*-Intensitäten und zieht ihn von den jeweiligen Kreuzrelaxations-Raten ab. Aus dem verbesserten Datensatz kann es nicht nur die oberen Ab-

standsgrenzen berechnen, sondern exakte internukleare Abstände und somit ein verfeinertes Strukturmodell.

Inklusive Spin-Diffusion

Allerdings ist das einfacher gesagt als getan. Zur Berechnung der Spin-Diffusion müssen alle Wege des Magnetisierungs-Transfers zwischen allen Atomkernen gleichzeitig in Betracht gezogen werden. Und das ist im 3D-Protonen-Netzwerk eines Proteins nicht ganz einfach, versichert Güntert: „Wir stellen eine Matrix auf, die alle Atompaa-re enthält. Jeder Matrixeintrag bildet die Übertragungsrate der Magnetisierung ab, die proportional zur Distanz des jeweiligen Atompaa-res im Strukturmodell ist. Und dann berechnen wir die zeitliche Entwicklung der Matrix, nicht nur für den direkten Transfer sondern inklusive aller indirekten Pfade.“ Wer sich von einer quantenchemischen Betrachtung dieser Pfade nicht abschrecken lässt, dem sei Beat Vögels Review empfohlen (*Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 78: 146).

Die Verfeinerung wird so lange wiederholt, bis das Strukturmodell nicht weiter verbessert werden kann. Woher weiß der NMRLer aber, wann ein 3D-Modell den erhaltenen Datensatz optimal erklärt? Jedes NMR-Modell besteht nicht nur aus einer rigiden Struktur, sondern aus einem Ensemble der energetisch nied-

rigsten Konformere. Je ähnlicher diese Konformere sind, umso präziser ist das Strukturmodell. Um dessen Qualität zu bewerten, wird für alle Konformere die Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung (RMSD) der räumlichen Positionen aller Rückgrat-Atome berechnet. Die Modellqualität kann so in einem RMSD-Wert ausgedrückt werden. Zudem ist es mit dem RMSD-Wert möglich, Strukturmodelle zu vergleichen.

Mit den exakten NOEs konnten Güntert, Riek und Vögeli die ^1H - ^1H -Abstände in Ubiquitin (76 Reste), dem wohl bestuntersuchten NMR-Versuchskaninchen, bis zu einer Entfernung von fünf Ångström sehr genau bestimmen: Der zufällige experimentelle Fehler lag bei 0,07 Å. Bei den von anderen Gruppen mit NMR- und Röntgenstrukturanalyse erzielten Strukturmodellen für Ubiquitin (Einträge 1D3Z beziehungsweise 1UBQ in der Protein-datenbank) liegt der RMSD-Wert für die gleichen ^1H - ^1H -Abstände dagegen bei 0,24 Å (*J. Am. Chem. Soc.* 13147: 17215-25).

Man könnte nun meinen, der zusätzliche Nutzen von eNOEs läge nur in besseren Strukturen. Das ist aber nicht alles. Der erste Vorteil ist, dass zur Verfeinerung eines Strukturmodells nicht länger komplementäre Datensätze herangezogen werden müssen. Etwa Torsionswinkel aus chemischen Verschiebungen oder skalaren Kopplungen sowie Ausrichtungstensenoren, die aus residualen dipolaren Kopplungen (RDC) resultieren. eNOEs enthalten genauso viel strukturelle Information wie der kombinierte Datensatz aus herkömmlichen NOEs, RDCs und skalaren Kopplungen (*J. Struct. Biol.* 191: 306-17). Das verringert die Anzahl notwendiger NMR-Experimente und Proben beträchtlich.

Auch für Makromoleküle

Zweitens bieten eNOEs gegenüber den meisten Flüssig-NMR-Methoden einen methodischen Vorteil. Der NOE-Transfer wird mit zunehmenden Rotationskorrelationszeiten effizienter. NOESY-Spektren können also auch für große Makromoleküle aufgenommen werden. Da überlappende *Cross Peaks* von Proteinen mit mehr als 150 Resten aber die Extraktion brauchbarer eNOEs limitieren, griffen Beat Vögeli und Kollegen zu einem weiteren Trick: „Wir können trotzdem immer größere Moleküle untersuchen, und zwar mithilfe von protonierten Methylgruppen in deuterierten Molekülen“, erklärt Vögeli.

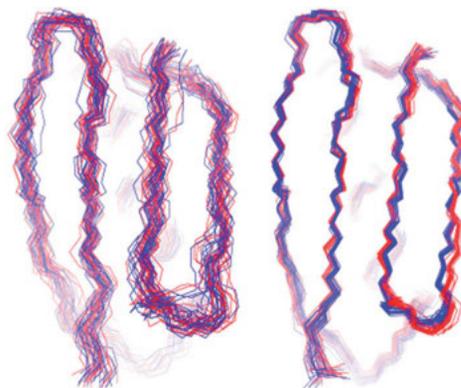
Die Gruppe deuterierte kurzerhand das 360 kDa-Halb-Proteasom von *Thermoplasma acidophilum* und verbarg es so vor der NMR. Dann markierte sie alle Methylgruppen in den Seitenketten von Isoleucin, Valin und Leucin

selektiv mit ^1H und ^{13}C und konnte schließlich vier Dutzend eNOEs extrahieren. Diese Anzahl reichte aus, Aspekte zweier Kristallstrukturen des Halb-Proteasoms mit und ohne 11S-Aktivator-Komplex zu validieren. Die Studie erbrachte bisher zwar keine neuartigen mechanistischen Erkenntnisse. Aber sie demonstrierte das Potenzial von eNOEs, Änderungen in der 3D-Struktur infolge von Ligandenbindung oder allosterischen Effekten zu lokalisieren.

Sichtbare Proteindynamik

Als weiterer Pluspunkt kommt hinzu, dass die meisten Proteinstrukturen nur eine gemittelte Momentaufnahme eines komplizierten strukturdynamischen Bildes repräsentieren. Güntert gibt zu bedenken: „Ein Molekül, das sich bewegt, kann nicht durch eine einzige Struktur erklärbar sein.“ Für die Untersuchung der Dynamik eines Proteins sind Strukturmodelle der isolierten Konformations-Zustände daher Gold wert.

Vögeli, mittlerweile *Assistant Professor* an der *University of Colorado* in Denver, folgt hier



Mit Berechnungen herkömmlicher NOEs (links) sind bei dem Modellprotein GB3 nur lose Bündel der 20 energetisch niedrigsten Konformere zu sehen. Dagegen sind im eNOE-Strukturensemble (rechts), auf Anhieb zwei verschiedene in blau und rot eingefärbte Proteinzustände zu erkennen.

Illustration: AG Riek

einem Trend der modernen Bio-NMR: „Normalerweise sehen wir nur Signale von Grundzuständen. Neue Methoden ermöglichen aber die indirekte Bestimmung von wenig besetzten, hochenergetischen Zuständen, die nur in einstelligen Prozentzahlen vorkommen.“

Damit bezieht er sich auf NMR-Techniken wie paramagnetische Relaxationsverstärkung oder die Messung transversaler Relaxationsdispersion. Diese erlauben es zwar, die Kinetik und Thermodynamik des Austauschs zwischen unterschiedlichen Proteinzuständen zu messen. „Aber stets nur punktuell. Relaxationszeiten offenbaren, wie beweglich ein Atom ist und in welchem Zeitbereich die Bewegung stattfindet. In welche Richtung sich aber ein Sekundärstruktur-Element bewegt oder ob allosterische Effekte auftreten, ist mit eNOEs leichter greifbar. Denn sie enthalten nicht nur

Informationen für einzelne Atome, sondern immer für Atompaaire“, erklärt Güntert. „Mit eNOEs können wir nachschauen, welche Konformationen von einem Protein oder einem Protein-Ligand-Komplex gleichzeitig da sind.“

Denn exakte NOEs sind NMR-Messgrößen, die über alle vorhandenen Proteinkonformationen sowie die Zeit gemittelt sind. In den ersten Versuchen, die Struktur des 56-Reste-Modellproteins GB3 nur mit eNOEs zu berechnen, waren manche der experimentell ermittelten ^1H - ^1H -Abstände leicht widersprüchlich zu anderen. Diese Inkonsistenzen erstaunten, da ein genauerer Datensatz die Strukturberechnung ja vereinfachen sollte. Sobald Güntert, Riek und Vögeli aber versuchten, mehr als nur einen Proteinzustand durch den eNOE-Datensatz zu erklären, verschwanden alle Ungereimtheiten. Erst ein Ensemble aus drei GB3-Zuständen wurde allen eNOEs gerecht.

Präzise eNOEs erlauben es also, nicht nur den Mittelwert sondern mehrere im Strukturensemble vorhandene Proteinzustände zu identifizieren. Dieser hochaufgelöste Einblick in die Übergänge von Konformations-Zustän-

den ist natürlich ein wichtiger Schritt, um die Funktion eines Proteins mechanistisch aufzuklären. Der eNOE-Datensatz eines Enzym-Substrat-Gemischs enthält zum Beispiel das komplette dynamische Bild aller Konformations-Zustände des Enzyms: Substrat-frei, Substrat-gebunden vor der Katalyse, Übergangszustand, Substrat-gebunden nach der Katalyse. Konventionellen NOEs entgehen derartige räumliche Fluktuationen – wie auch den meisten anderen strukturbioologischen Techniken.

Aus Fotoaufnahmen, die den zufälligen Zustand eines Proteins festhalten, werden dank eNOEs quasi Filmaufnahmen, die Schlüssel-szenen aus dem Leben des Proteins zeigen. Wahrscheinlich ist es nur eine Frage der Zeit, bis mit ihrer Hilfe biologisch relevante Mechanismen von Proteinen und Nukleinsäuren aufgeklärt werden können. *Henrik Müller*



Ich kenne da einen Trick...

Gekonnte Bildersprache

Gute Abbildungen sind selbsterklärend, auf den ersten Blick zu verstehen und auch noch in Jahrzehnten nachvollziehbar. Damit sie möglichst schnell ins Auge fallen, sollte man einige Punkte beachten.

Visualisierungen werden seit der Antike in der Wissenschaft eingesetzt. Ihre Anzahl und Komplexität hat sich jedoch mit den größer werdenden Datensätzen deutlich erhöht. Trotzdem lernen angehende Wissenschaftler auch heute weder visuelle Kommunikation noch „Grafikfähigkeit“. Dies macht sich nicht selten in schwer lesbaren oder sogar irreführenden Abbildungen bemerkbar. Ich habe in den letzten Jahren hunderte von Doktoranden und Postdocs in Datenvisualisierung unterrichtet – mit dem Ziel, Diagramme richtig anzuwenden und ihre Wirksamkeit zu erhöhen. Ein paar Tipps und Tricks sind hier zusammengefasst.

Wie immer kommt zuerst der Plan. Wer ist mein Publikum, was will ich inhaltlich sagen, und warum erzähle ich das eigentlich? Was ist meine Botschaft? Erst wenn diese Fragen beantwortet sind, kann man mit der Umsetzung der Visualisierung beginnen. Sonst passiert es schnell, dass man Abbildungen mit fünfzig Kategorien und zwölf Farben verwendet oder einen falschen Diagrammtyp einsetzt.

Ausprobieren ist das A und O. Funktioniert die Visualisierung auf Papier? Ist die elektronische Version lesbar? Sie sollten sich immer externe, objektive Reviewer suchen. Das sind oft *nicht* die Laborkollegen, die unsere Er-

gebnisse und ungelungenen Abbildungen schon kennen. Idealerweise fragt man *mehrere* Tester, um ein Gefühl dafür zu bekommen, wie repräsentativ die Antworten sind.

Ein Diagramm soll Daten wahrheitsgetreu und funktional wiedergeben. Deshalb ist es wichtig, einen zu den Daten passenden Diagrammtyp zu wählen. Ein Liniendiagramm zeigt einen zeitlichen Verlauf, ein Säulendiagramm vergleicht Mengen verschiedener Kategorien. Wenn die Kategorienamen lang sind, kann man daraus ein Balkendiagramm machen (Abb. 1 A, B). Kreisdiagramme zeigen Prozentangaben, sind aber schwer einzusetzen: Sie



Abb. 1: Um Trends zu erkennen, ist ein Säulendiagramm (A) weniger gut geeignet, als ein Liniendiagramm (B). Fehlt die Nulllinie im Säulendiagramm, verschiebt dies die relativen Größen: Deutschlands ERC-Erfolge sehen noch größer aus (C). Die konstante Größe sollte auf der x-Achse sein, sonst wird ein Diagramm schnell unverständlich (D).

Illustration: Helena Jambor

sollten maximal fünf Kategorien sowie nicht zu viele kleine Kategorien enthalten, und man sollte nicht zwei Kreise vergleichen müssen.

Um irreführende Visualisierungen zu vermeiden, müssen Regeln eingehalten werden: Wenn die Nulllinie weggelassen wird, werden relative Größenunterschiede in Säulen- und Balkendiagrammen verzerrt (Abb. 1C). In Liniendiagrammen kann man dagegen auf eine Nulllinie verzichten, da nur Trends abgelesen werden. Vorsicht ist bei Diagrammen für statistische Verteilungen geboten: Der *Boxplot* eignet sich für normalverteilte Daten, in Histogrammen muss die Anzahl der *Bins* zur Zahl der Datenpunkte passen. Und wichtig für die Lesbarkeit: Die invariable Größe, zum Beispiel die Zeit, wird auf der x-Achse, die abhängige Größe auf der y-Achse dargestellt (also nicht wie in Abb. 1D).

Ohne Text ist jedes Diagramm ein abstraktes Kunstwerk. Um selbsterklärend zu sein, benötigen Abbildungen einen Titel, Achsenbeschriftungen und eine Legende. Der Titel sitzt oft einfach über dem Diagramm, sonst in der Bildunterschrift. Legenden sollten da platziert werden, wo sie gebraucht werden – also besser nicht in der Unterschrift, sondern nah an den Daten. Für alle Textelemente gilt: Abkürzungen, bis auf sehr gebräuchliche, sollten Sie vermeiden. Auch hier sind Kollegen praktisch, an denen man eine Abkürzung testen kann. Oder man startet eine kurze Suchmaschinenanfrage: Ist die Abkürzung unter den Top-Hits, ist es wahrscheinlich, dass auch die Leser sie kennen. Weiter gilt es, Redundanzen (vor allem in der Achsenbeschriftung), Fülltexte und passive Sprache zu vermeiden.

Ein Blick sollte genügen

Im Bruchteil einer Sekunde können wir visuelle Information erfassen, Inhalt, Farbe und Organisation verstehen. Dabei gilt: Je besser diese Information strukturiert ist, desto schneller verstehen wir sie. Meistens lesen wir Abbildungen wie Text, von oben links nach unten rechts. Deswegen sind auf Postern Titel oben und Referenzen unten. Genau wie auf Postern können wir aber auch die Lesegeschwindigkeit von Abbildungen erhöhen. Der Titel sollte über dem Diagramm stehen wie auch die Erklärungen für Farbcodes. Maßstab, Quelle oder Stichprobenumfang können hingegen unten rechts platziert werden.

Weil wir visuelle Information wie Text lesen, sollten zusammengesetzte Abbildungen entweder in Zeilen oder Spalten organisiert sein. Sobald eine Leserichtung festgelegt ist, sollte diese nicht geändert werden. Ganz wichtig: Die Grenzen der Spalten und Zeilen müssen eingehalten werden, sonst sieht zum Beispiel ein Poster sehr unorganisiert aus.

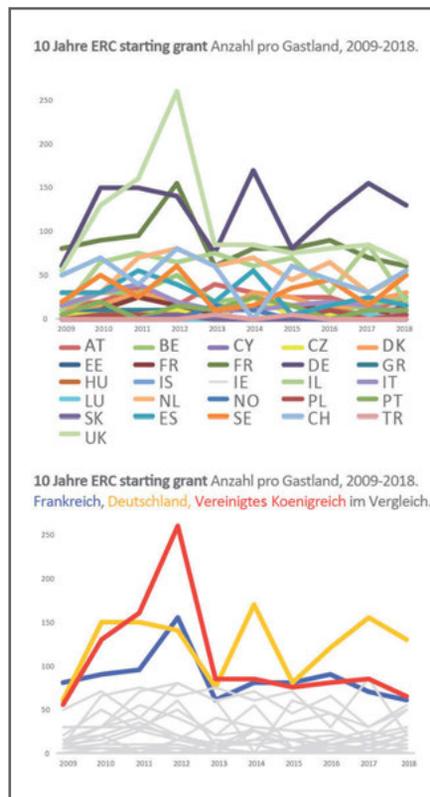


Abb. 2: Mehr als drei Farbtöne sind verwirrend und schwer unterscheidbar (oben). Farbe kann strategisch für die Kernaussage eingesetzt werden (unten). Eine in den Titel eingebaute Legende erhöht die Lesbarkeit und spart Platz.

Illustration: Helena Jambor

Eine wunderbare Ressource für die effektive Gestaltung visueller Informationen, sind die in den 1920ern beschriebenen „Gestaltprinzipien“. Hilfreich ist demnach eine einfache Form, zum Beispiel die Organisation der Balken entsprechend ihrer Größe sowie ein symmetrisches Layout. Zusammengehörende Objekte sollten nah beieinander sein. Das bedeutet zum Beispiel, dass der Abstand zwischen zwei Diagrammen größer sein sollte als der Abstand zwischen Diagramm und dazugehöriger Legende. Gruppierungen innerhalb einer Abbildung können leicht über die gleiche Erscheinung (Farbe, Symbol) oder eine direkte Verbindung (Linie) hergestellt werden.

Henry Dreyfuss beschrieb Farbe als das Ausrufezeichen eines Designs. Er meinte damit, dass Farbe immer eine Reaktion provoziert und die Blicke auf sich zieht. Sie sollte deshalb, wie Satzzeichen am Ende eines Satzes, strategisch genutzt werden. In Diagrammen wird Farbe eingesetzt, um Gruppierungen darzustellen und Quantitäten zu vermitteln – rot steht zum Beispiel für hohe, blau für niedrige Temperaturen – oder einen Teil der Daten hervorzuheben, etwa durch eine rote Linie zwischen lauter grauen (Abb. 2).

Ich versuche immer, mit Graustufen anzufangen. Manchmal reicht schon ein schwarzer Balken zwischen mehreren grauen, um den Leser zu fokussieren. Wenn Sie Farbe einsetzen wollen, sollte sie zu den Daten passen. Quantitative Daten, die eine gemeinsame Skala haben, etwa das Tieralter in Tagen, können mit einem Farbton in verschiedenen Intensitäten gezeigt werden. Divergierende Daten (Temperatur, Genexpression über/unter Null) werden mit zwei Farbtönen dargestellt, die ineinander übergehen. Nur kategoriale Daten, also Daten ohne numerische Werte, die Rechenoperationen zulassen, können mit verschiedenen Farbtönen codiert werden.

Passende Farben wählen

Und nicht vergessen: Jede Farbe muss in der Abbildung oder der Legende erklärt werden (siehe Beschriftung). Zudem muss man darauf achten, Farben innerhalb einer Abbildung, eines Posters oder Manuskripts konsistent einzusetzen (Farbcode).

In jedem Fall sollten die verwendeten Farben auch für Farblinde zugänglich sein. Daher gilt: Keine Rot- und Grüntöne in einer Abbildung kombinieren.

Zuletzt muss der Verbesserungsprozess so lange schrittweise wiederholt werden, bis im besten Fall die Kernaussage auf den ersten Blick erfasst werden kann (Ein-Sekunden-Test) und die Abbildung selbsterklärend ist. Hilfreich sind wie immer liebe Kollegen.

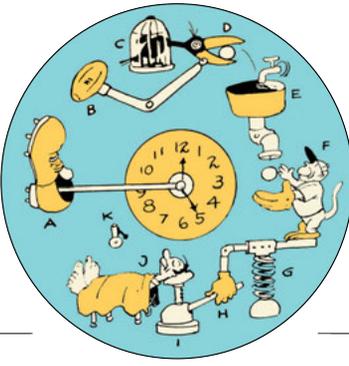
Effektive und klare Abbildungen sind nicht nur leichter zu verstehen und nett anzuschauen. Sie machen die dargestellten Ergebnisse auch einem breiteren Publikum zugänglich – was auch zu mehr Zitationen führt. Darüber hinaus erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit, dass die Daten auch in zwanzig Jahren noch decodiert werden können (Reproduzierbarkeit). Und einige wenige Abbildungen werden dann zu Ikonen einer Disziplin, wie zum Beispiel das phylogenetische Diagramm von Darwin.

Helena Jambor

(Helena Jambor ist Wissenschaftliche Koordinatorin am Mildred-Scheel Nachwuchszentrum der Technischen Universität Dresden. In Workshops zeigt die Molekularbiologin, wie man Daten optimal visualisiert.)

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt. Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de (Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)



Neue Produkte

LIQUID HANDLING

Probengefäß

Name und Hersteller:

Conical Tube 25 ml von Eppendorf

Technik: Die konischen Gefäße sind mit SnapTec- oder Schraubdeckel verfügbar und haben den gleichen Durchmesser wie konventionelle konische 50 ml-Röhrchen. Sie sind jedoch 20 Prozent kürzer, wodurch sie sich platzsparend lagern lassen. Die weite Öffnung und die geringe Höhe erleichtern den Zugang zur Probe.



Vorteile: Der SnapTec-Deckel ist fest mit dem Gefäß verbunden und ermöglicht das einhändige Öffnen und Schließen für eine schnelle Flüssigkeitsentnahme oder Probenzugabe.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2232 418-0

www.eppendorf.com/25ml

BILDGEBUNG

HCS-System

Name und Hersteller:

scanR 3.1 von Olympus

Technik: In einer kurzen, einmaligen Trainingsphase nutzt die Software eine Reihe schnell aufgenommener Bilder, um ganz ohne manuelle Annotationen Referenzdaten für den Lernprozess zu generieren. Daraufhin werden faltende neuronale Netzwerke (*Convolutional Neural Networks*) eingesetzt, um autonom robuste Algorithmen zu schaffen, die innerhalb kürzester Zeit große Bilderreihen analysieren können. Die Einrichtungszeit wird damit auf ein Minimum reduziert.

Vorteile: Dank der KI-basierten Bildgebungs-Software ist auch eine zuverlässige Fluoreszenzanalyse bei wenig Licht möglich. So erkennt die Software DAPI-markierte Zellen selbst bei nur 0,2 Prozent der optimalen Lichtintensität genau. Sie kann sogar verschiedene Stadien des Zellzyklus anhand der Signalintensität unterscheiden und erlaubt dadurch bessere Einblicke und eine optimierte Reproduzierbarkeit.



Mehr Informationen:

Tel. +49 800200444242

www.olympus-lifescience.com

BESCHRIFTUNG

Lasermarker

Name und Hersteller:

Lambda576 von NBS Scientific

Technik: Mit dem Gerät können Probengefäße dauerhaft ohne Etiketten, Labels, Aufkleber oder Tinte gekennzeichnet werden. Der Laser graviert Text, Zahlen, Barcodes, Logos *et cetera* direkt auf die Oberfläche der Röhrchen. Die Markierungen sind langzeitbeständig gegenüber Chemikalien, mechanischem Abrieb und Temperaturen zwischen +100°C und -196°C.



Vorteile: Die Lasergravuren können nicht von der Oberfläche des Röhrchenmaterials entfernt werden und nicht verschleifen. Dies garantiert eine optimale Rückverfolgbarkeit der Proben zu jeder Zeit. Der Röhrchendurchmesser bleibt nach dem Laserbeschriften unverändert – im Gegensatz zum Etikettieren.

Mehr Informationen:

Tel. +49 6201 398 7000

www.nbsscientific.de

MECHANOBIOLOGIE

Fluoreszenzfarbstoff

Name und Hersteller:

Flipper-TR von Tebu-Bio

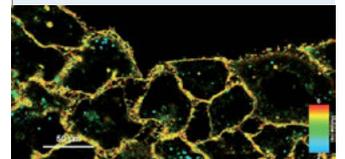
Technik: Die Fluoreszenz-Lebensdauer des Farbstoffs ist von der Membranspannung abhängig, sodass räumliche und zeitliche Veränderungen der Membranspannung durch FLIM-Bildgebung (*Fluorescence Lifetime Imaging*) präzise gemessen werden können.

Vorteile: Der Farbstoff kann in Bakterien, Hefen, Säugern und anderen Organismen verwendet werden. 50 nmol reichen für 50 bis 200 Anwendungen. Er eröffnet durch die Echtzeitmessung von Membranspannungsänderungen in lebenden Zellen völlig neue Möglichkeiten.

Mehr Informationen:

Tel. +49 69 801013-0

www.tebu-bio.com



ZYTOMETRIE

Mikroplatten-Reader

Name und Hersteller:
Spark Cyto von Tecan

Technik: Die Detektionsplattform kombiniert konventionelle Detektionsmethoden wie Absorption, Fluoreszenz sowie Lumineszenz mit Fluoreszenz-*Imaging* und Inkubation. Zellen können mehrere Tage im Gerät inkubiert und gemessen werden. Die Datenanalyse in Echtzeit ermöglicht die Automation von Experimenten mit vordefinierten Signalstärken, etwa prozentuale Konfluenzwerte als Auslöser für nachfolgende Aktivitäten wie Substanzzugabe oder Änderung der Temperatur sowie Gaskonzentration. Spark Cyto ist nur für Forschungszwecke bestimmt.



Vorteile: Die Kombination aus Detektion, *Imaging* und Inkubation ermöglicht das gleichzeitige Erfassen verschiedener Parameter in einem Gerät über mehrere Tage.

Mehr Informationen:
Tel. +49 7951 94170
www.tecan.com

ASSAY-AUSWERTUNG

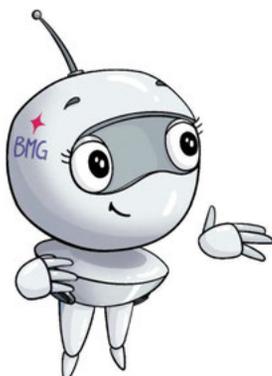
Mikroplatten-Reader

Name und Hersteller:
CLARIOstar Plus von BMG Labtech

Technik: Der Reader ist mit dem LVF-Monochromator ausgerüstet, der die spezifische Selektion von Wellenlängen und Bandbreiten ermöglicht. Er lässt sich mit bis zu drei spezialisierten Detektoren ausstatten: Einem sensiblen, rotempfindlichen Detektor (PMT), einem Detektor für Lumineszenz- und AlphaScreen-Messungen sowie einem UV/vis-Spektrometer.

Vorteile: Die *Enhanced Dynamic Range*-Technologie gepaart mit schnellem Autofokus erleichtert Messungen von anspruchsvollen Assays. Da Messoptimierungen wegfallen, werden Kosten und Aufwand reduziert.

Mehr Informationen:
Tel. +49 781 96968-0
www.bmg-labtech.com



VAKUUM

Vakuump-Controller

Name und Hersteller:
Vacuu-Select von Vacuubrand

Technik: Für alle gängigen Verfahren, wie zum Beispiel Rotationsverdampfung, Vakuumtrocknung, Gefriertrocknung oder Vakuumkonzentration, stehen vordefinierte Vakuumabläufe zur Auswahl. Die Prozessführung (etwa die Verdampfung am Rotationsverdampfer) erfolgt automatisch auf Knopfdruck.



Vorteile: Die Bedienung per Touch-Display orientiert sich an modernen Smartphones und funktioniert selbst mit dicken Laborhandschuhen. Dank der intuitiven Menüführung finden sich Anwender ohne lange Einweisung schnell zurecht. Kontextbezogene Hinweise zu Anwendungen und Einstellungen können direkt über die integrierte Hilfefunktion aufgerufen werden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 9342 808-5550
www.vacuubrand.com

MISCHEN

Rührer

Name und Hersteller:
RCT5 und Nanostar 7.5 digital von IKA

Technik: Der Magnetrührer RCT 5 digital verfügt über 850 W Leistung und punktet mit einer keramikbeschichteten Aufstellfläche, für die es zudem einen Adapter für den Einsatz von runden Heiz- und Reaktionsblöcken gibt. Als nur apfelgroßes Rührwerk ist der NANOSTAR 7.5 digital auf Rührmengen von bis zu fünf Liter ausgerichtet. Er liefert über den gesamten Drehzahlbereich ein konstantes Drehmoment.

Vorteile: Beide Modelle sind äußerst robust. Sie verfügen über Oberflächen mit Displays aus gehärtetem und chemikalienbeständigem Glas. Die rechteckige Aufstellfläche des Magnetrührers ist besonders kratzfest.



Mehr Informationen:
Tel. +49 7633 831-0
www.ika.com

Wo gibt's Geld? (10):

Klein, aber fein – Forschen in der Schweiz



Die Schweiz rockt: Spitzenpositionen in internationalen Universitäts- und Innovationsrankings sind an der Tagesordnung. Doch was bedeutet dies für den wissenschaftlichen Nachwuchs? Wie sind die Chancen auf eine erfolgreiche Forscherkarriere? Was können andere Länder von der Alpenrepublik lernen? Laborjournal zeigt, wie die Schweizer Uhren ticken.

Nicht nur Schmelzkäse und Birchermüesli

Löslicher Kaffee, Würfelzucker, Reiß- und Klettverschluss, E-Gitarre, PC-Maus, Alufolie, Pürierstab oder Sparschäler. Diese willkürliche Aufzählung dokumentiert nur beispielhaft den Erfindergeist und das Innovationspotential der Eidgenossen. Aber auch jenseits der praktischen Anwendung wurde mit Schweizer Beteiligung Bemerkenswertes geleistet – wie mit der Entdeckung der DNA durch Friedrich Miescher (1869) oder des Pesterregers durch Alexandre Yersin (1894), der Erstsynthese von LSD durch Albert Hofmann (1938) oder von Glyphosat durch Henri Martin (1950) sowie der Isolierung und Anwendung von Restriktionsenzymen in den Sechzigern durch Werner Arber.

Kaum verwunderlich daher, dass die Schweiz mit rund 950 Anmeldungen pro Million Einwohner die Statistik beim Europäischen Patentamt deutlich anführt. Zu den Spitzenanmeldern gehören Hoffmann-La Roche und Novartis (Pharma), Nestlé (Lebensmittel) und ABB (Energie, Automatisierung).

Der wohl bekannteste Patentprüfer der Schweiz war Albert Einstein, der zwischen 1902 und 1909 im damaligen Eidgenössischen Amt für geistiges Eigentum in Bern eine erste feste Anstellung fand. Er schätzte das Amt als „weltliches Kloster, wo ich meine schönsten Gedanken ausgebrütet habe.“ In diese Zeit fallen auch seine Veröffentlichungen zur speziellen Relativitätstheorie oder zum photoelektrischen Effekt, für den er später den Nobelpreis erhielt.

Damit war Einstein einer von 28 Schweizern, denen diese Ehre bisher zuteilwurde: Darunter Mediziner wie Edmond Fischer (1992) oder Rolf Zinkernagel (1996), Chemiker wie Kurt Wüthrich (2002) oder Jacques Dubochet (2017) sowie Physiker wie Heinrich Rohrer (1986) oder Karl Müller (1987). Mit nur 8,5 Millionen Einwohnern ist die Schweiz hinsichtlich der „Preisträgerdichte“ weltweit führend, wenn man Kleinststaaten mit nur einem Laureaten unterschlägt.

Alles tipptopp

Erfindungen und Nobelpreise wachsen jedoch auch in der Schweiz nicht auf Bäumen. Eine wichtige Basis hierfür ist das exzellente schweizerische Hochschulsystem, das im Kern aus zwölf Universitäten und zehn Fachhochschulen besteht. Hervorzuheben sind dabei die guten Platzierungen der beiden dominierenden Eidgenössischen Technischen Hochschulen ETHZ (Eidgenössische Techni-

Fotos und Montage: LJ



sche Hochschule Zürich) und EPFL (*École polytechnique fédérale de Lausanne*): Platz 6 für die ETHZ und Platz 18 für die EPFL im *QS World University Ranking*, Platz 11 für die ETHZ im *Times World University Ranking* sowie 14. und 16. Plätze für ETHZ beziehungsweise EPFL in der Kategorie Top-10-Publikationen im *CWTS Leiden Ranking*.

Eine weitere Grundlage sind die relativ hohen Investitionen in Forschung und Entwicklung mit mehr als 20 Milliarden Euro pro Jahr (Deutschland: 100 Milliarden Euro). Das entspricht rund 3,4 Prozent des Bruttoinlandprodukts und hievt die Schweiz weltweit hinter Korea und Israel auf Rang drei. Ähnlich wie in Deutschland erbringt in der Schweiz die Wirtschaft zwei Drittel der Aufwendungen für Forschung und Entwicklung (FuE). Hervorzuheben ist dabei die Pharmabranche, die rund ein Drittel davon beisteuert. Bund und Kantone zusammen tragen ein weiteres Viertel bei.

Die hohe Wirtschafts- und Innovationskraft der Schweiz wird bei internationalen Ländervergleichen sichtbar: Hier hatte Helvetia beispielsweise im *European Innovation Scoreboard* die Nase vorn und belegte jeweils vierte Plätze im *IMD World Competitiveness Ranking* und im *Global Competitiveness Report*. Auch wenn das Schweizer Bundesamt für Statistik kürzlich vor der Stagnation der FuE-Investitionen im Land warnte, so kann sich der Status quo sehen lassen. Hut ab!

Überschaubare Landschaft

Für einen Überblick über die Schweizer Forschungs- und Förderlandschaft muss man keinen der zahlreichen Viertausender bestiegen. Auf einer Fläche vergleichbar mit Baden-Württemberg sind die Zuständigkeiten für Bildung und Forschung sowohl auf den Bund als auch die 26 Kantone verteilt. Die zentrale Bundesbehörde für Bildung, Forschung und Innovation ist das Staatssekretariat SBFI mit einem Jahresetat von vier Milliarden Euro. Dessen Aufgaben beinhalten Koordination, Gesamtstrategie und Zielvereinbarungen, internationale Vernetzung sowie Sicherstellung hochqualitativer Forschung und Lehre an den Hochschulen.

Ebenso direkt dem SBFI unterstellt sind die Weltraumforschung sowie mit einem Jahresbudget von knapp zehn Millionen Euro die Bundes-Exzellenz-Stipendien für ausländische Forschende (Promovierende und Postdocs, nächste Frist: 15. November 2019). Nachgelagerte Organe der Forschungsförderung sind der Schweizerische Nationalfonds (SNF, oder englisch abgekürzt SNSF) zur Förderung der Grundlagenforschung, Innosuisse, die Schweizerische Agentur für Innovationsförderung mit den Schwerpunkten Start-ups, Trans-

fer und Wissenschafts-Wirtschaftskooperationen sowie die Akademien der Wissenschaften Schweiz mit Aufgaben in Politikberatung und Wissenschaftsdialog.

Dominanz der ETH

Die beiden herausragenden Bundesuniversitäten ETHZ und EPFL werden mit ihren angegliederten Forschungsinstituten wie dem Paul-Scherrer-Institut (PSI) oder der Eidgenössischen Materialprüfungs- und Forschungsanstalt Empa hauptsächlich über den Bund finanziert. Zehn weitere kantonale Universitäten erhalten sogenannte Kredite der Kantone und subsidiär leistungsabhängige Grundbeträge des Bundes. Diese „Regional-Unis“ erbringen teilweise herausragende Leistungen in einzelnen Fachdisziplinen beziehungsweise beschäftigen sehr renommierte Wissenschaftler, tauchen aber in allgemeinen Rankings man-

gels Masse sowie hoher Spezialisierung häufig nicht im Vordergrund auf.

Rund dreißig Schweizer Forschungsinfrastrukturen und außeruniversitäre Forschungsinstitutionen von nationaler Bedeutung, darunter beispielsweise das dezentrale *Swiss Institute for Bioinformatics* oder das Institut für Allergie- und Asthmaforschung in Davos, werden ebenso direkt durch den Bund gefördert. Weitere größere multidisziplinär ausgerichtete, außeruniversitäre Forschungsorganisationen, analog etwa der deutschen Max-Planck-Gesellschaft, gibt es hier nicht.

Forschungszentren in der Wirtschaft werden aktuell unter anderem durch die Pharmariesen Hoffmann-La Roche und Novartis massiv ausgebaut. Beispiele für Institutionen mit hohem Forschungs-Impact sind zum einen IBM Research – Zurich mit rund 350 Mitarbeitern, das gemeinsam mit der ETHZ auch das Binnig und Rohrer Nanotechnologie Zen-

Der Schweizer Nationalfonds (SNF) – Bits and Pieces

Der Schweizerische Nationalfonds (SNF) wurde 1952 als privatrechtliche Stiftung mit Sitz in Bern gegründet. Als wichtigste Schweizer Förderorganisation fördert der SNF im Auftrag des Bundes disziplinunabhängige Forschung. Ziele sind laut Statuten die Steigerung der internationalen Wettbewerbsfähigkeit, der Vernetzung und der Problemlösungskapazität. Besonderes Augenmerk liegt dabei auch auf der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

Im letzten Jahr bewilligte der SNF Förderbeträge im Umfang von knapp einer Milliarde Euro für rund 3.000 Gesuche. Damit hat sich das Fördervolumen seit 2004 in etwa verdreifacht. Die Hälfte der Mittel ging in die Projektförderung. Hierbei lag die Erfolgsquote eingereicherter Anträge bei immerhin 47 Prozent – zum Vergleich: die Quote bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) beträgt 35 Prozent. Auf die Förderbereiche „Karriere“ und „Programme“ entfielen ferner 29 beziehungsweise 19 Prozent des Fördervolumens.



Die zehn kantonalen Universitäten erhielten zwei Drittel, ETH-Forscher ein Viertel der Beträge. Zentrale Strukturen des SNF sind Stiftungsrat, Nationaler Forschungsrat und lokale Forschungs-

kommissionen. Im Stiftungsrat als obersten SNF-Organ sind die wichtigsten Organisationen der Forschungslandschaft sowie vom Bundesrat ernannte Mitglieder aus Politik und Wirtschaft vertreten.

Der Nationale Forschungsrat aus rund hundert Mitgliedern evaluiert jährlich mehrere tausend Gesuche und wird dabei durch neunzig Gremien mit über 700 Mitgliedern unterstützt. Die Forschungskommissionen der Hochschulen agieren als Bindeglied zum SNF.

Der SNF legt seine Aktivitäten und Ziele in Mehrjahresprogrammen (aktuell 2017-2020) offen, die die Basis für Zielvereinbarungen mit dem Bund und die Budgetzuteilung durch das Schweizer Parlament darstellen.

Ralf Schreck

trum (BRNC) betreibt. Zum anderen führt seit fast fünfzig Jahren das *Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research* (FMI) als privates Forschungsinstitut in Basel mit rund zwanzig Arbeitsgruppen inklusive achtzig Promovierenden molekularbiologische Grundlagenforschung zu Zellwachstum, Epigenetik und Neurobiologie durch. Das FMI ist mit der Uni Basel und den *Novartis Institutes for Biomedical Research* verbandelt. Das weltberühmte Institut für Immunologie Basel, das Roche mit zweistelligen Millionenbeträgen pro Jahr förderte, wurde hingegen 2001 nach rund drei- bis vier Jahren aufgelöst.

„Bis du vo do?“

Diese Frage auf Schwyzerdütsch hat seine Berechtigung: Ein Viertel aller Schweizer Einwohner hat einen ausländischen Pass. Im akademischen Umfeld liegt der Anteil nochmals höher. An Schweizer Unis sind die Hälfte der Professoren und Forschenden sowie ein Drittel der Studierenden aus dem Ausland. Nicht unerwartet sind die Deutschen hier Spitzenreiter und stellen einen von sieben Wissenschaftlern oder besetzen eine von fünf Professuren. An der ETH Zürich ist der Ausländeran-

Foto: Victorinox,
Montage: LJ



teil am höchsten: So sind sogar knapp drei Viertel der 4.200 Promovierenden und 6.200 wissenschaftlichen Mitarbeiter aus dem Ausland. Unter den 500 Professuren macht dieser Anteil 80 Prozent bei Assistenz- und 64 Prozent bei Voll-Professuren aus.

Eine Ursache hierfür sind auch die hohen Gehälter. So werden Promovierende an der ETHZ in fünf Gehaltsstufen eingeteilt und mit 43.000 bis zu 74.000 Euro entlohnt, Postdocs erhalten 81.000 bis 89.000 Euro. Auch die Schweizer Professorenschaft muss nicht darben. Das Anfangsjahresgehalt eines ordentlichen ETHZ-Professors beträgt zwischen 200.000 und 260.000 Euro und kann durch Funktions-, Leistungs- und sonstige Zulagen im Laufe der Zeit deutlich weiter steigen.

Bei einem so hohen Ausländeranteil ergibt es logischerweise wenig Sinn, Forschungsför-

derung an die Schweizer Nationalität zu knüpfen. Gemäß Förderleitlinien des SNF sind „zur Gesuchstellung berechtigt, sprich antragsberechtigt, Personen, die eine wissenschaftliche Forschungstätigkeit in der Schweiz oder mit einem engen Bezug zur Schweiz ausüben. Diese liegt vor, wenn die gesuchstellende Person für die Dauer des beantragten Forschungsvorhabens angestellt ist oder eine solche Anstellung schriftlich zugesichert ist“. Zudem werden internationale Kooperationen intensiv gefördert und schlagen sich in einer Vielzahl bilateraler Abkommen und Beteiligungen an internationalen Initiativen, Infrastrukturen oder Organisationen wie CERN, ESA, EMBL oder dem *Human Frontier Science Program* nieder.

Best Practice international

Internationale Kooperation und Mobilität werden in der Schweiz weitgehend in bestehende Förderformate integriert. So können in laufenden SNF-geförderten Projekten als Ergänzung Mobilitätsbeiträge für Promovierende beantragt werden. Diese ermöglichen einen bis zu zwölfmonatigen Auslandsaufenthalt und sind mit maximal 18.200 Euro plus Zuschlägen von bis zu 4.550 Euro pro Familienmitglied zusätzlich zum regulären Salär dotiert. Doktorandinnen und Postdoktorandinnen können Gleichstellungsbeiträge von bis zu 910 Euro für jedes Jahr der Anstellung im SNF-Projekt beantragen, etwa um ihre Mentoren oder Konferenzen im Ausland zu besuchen.

Hinzu kommt das „*Money-follows-Researcher*“-Verfahren, das sich an Forschende richtet, die ins Ausland übersiedeln. Dabei können Mittel aus SNF-Projekten nach Umzug weitergenutzt werden, um das Projekt entweder vom Ausland aus zu betreuen oder es nach Mittelüberweisung am neuen Wirkungs-ort weiterzuführen.

Das *International Co-Investigator Scheme* des SNF (früher: *Money follows Cooperation*, Einreichung zum 1. Oktober oder 1. April) ermöglicht die Finanzierung von länderübergreifenden Projekten. Der SNF evaluiert und finanziert dabei neben dem Schweizer Anteil auch das ausländische Teilprojekt. Hierzu bestehen unter anderem Abkommen mit Deutschland, Dänemark, Norwegen, Schweden oder Österreich. Bezüge der Forschungspartner als auch *Overhead*-Kosten im Ausland sind allerdings von der Förderung ausgeschlossen.

Die Integration eines renommierten Wissenschaftlers aus dem Ausland ist auch über das SNF-Programm „*Sinergia*“ möglich. *Sinergia* mit Einreichungsterminen am 1. Juni und 1. Dezember eines jeden Jahres fördert interdisziplinäre, institutionsübergreifende Forschung mit *Breakthrough*-Potenzial in Teams von bis zu vier *Principal Investigators* mit maximal 2,95

Millionen Euro über bis zu vier Jahre. Hier war in der letzten Runde jeder fünfte Antrag erfolgreich. Seit Februar 2019 werden mit dem neuen SNF-Programm „*SPIRIT*“ ebenfalls internationale Teams gefördert – wobei der Schwerpunkt auf Kooperation mit Ländern liegt, die Entwicklungshilfe erhalten.

Breites SNF-Förderportfolio

Der SNF ist in der Programmförderung auch zuständig für die Nationalen Forschungsprogramme (NFP), die einen Beitrag zur Bewältigung wichtiger Gegenwartsprobleme lösen und mit bis zu 18 Millionen Euro über maximal fünf Jahre gefördert werden – ebenso wie für die Nationalen Forschungsschwerpunkte (NFS), die sich an etablierte Forschende in der Schweiz richten, die darüber strategische Forschungsvorhaben von maximal zwölf Jahren Dauer angehen können.

Ansonsten bietet der SNF Fördermöglichkeiten für alle Karrierestufen mit akzeptablen Erfolgsaussichten und großzügigen Fördersummen. Die Förderdatenbank P³ (Projekte, Personen, Publikationen) bietet hier umfassende Infos zu rund 70.000 SNF-Projekten und gibt dabei auch Auskunft über die Fränkli, die in die einzelnen Projekte fließen.

Speziell an den Nachwuchs richten sich die Programme „*Doc.Mobility*“ und „*Postdoc.Mobility*“, mit denen der SNF den Antragstellern Auslandsaufenthalte ermöglicht. Die Erfolgsaussichten liegen aktuell in beiden Programmen mit zwei Einreichungsfristen pro Jahr bei über 50 Prozent. Im Jahr 2018 wurden jeweils rund 150 Gesuche gefördert.

Auf der nächsten Karrierestufe fördert der SNF mit dem Programm „*Ambizione*“ (nächste Frist: 1. November 2019) junge promovierte Forschende, auch aus dem akademischen Mittelbau oder dem Ausland, die selbstständig ein bis zu vierjähriges Projekt an einer Schweizer Hochschule durchführen möchten. Hier gibt es zwei Förderschienen: Der *Ambizione*-Beitrag umfasst dabei die eigenen Personalkosten plus Projektmittel von bis zu 92.100 Euro pro Jahr, während der *Ambizione*-Projektbeitrag nur Projektmittel in gleicher Höhe umfasst. 2018 wurde jedes dritte der 288 eingereichten Gesuche gefördert.

Auf dem Weg zur Professur

Für die Zielgruppe „*Überflieger*“ unter den angehenden Professoren gibt es die Förderlinie „*Eccellenza*“ (nächste Eingabe: 1. Februar 2020). SNSF *Eccellenza Professorial Fellowships* richten sich an herausragende promovierte Forschende aller Disziplinen, die noch keine Assistenzprofessur erhalten haben. Hierbei können auf Niveau einer lokalen Assistenz-

professur Mittel für die eigene Stelle sowie Sachmittel von insgesamt bis zu 920.000 Euro über fünf Jahre beantragt werden.

SNSF *Eccellenza Grants* richten sich hingegen an Forschende aller Disziplinen, die seit Kurzem eine Assistenzprofessur mit *Tenure Track* an einer Schweizer Hochschule innehaben. Sie können Projektmittel von bis zu insgesamt 1,38 Millionen Euro über fünf Jahre beantragen. In der ersten Ausschreibungsrunde wurden 51 der 239 eingegangenen Gesuche gefördert.

Nochmals deutlich geringer sind mit einer Quote von 12 Prozent die Chancen im 2018 etablierten Programm „PRIMA“, das sich ausschließlich an Forscherinnen mit hohem Potenzial auf eine Professur richtet (nächste Frist: 1. November 2019). Das ist nicht verwunderlich, umfasst PRIMA doch eine fünfjährige Förderung für Salär samt flexibel einsetzbaren Projektmitteln von bis zu 140.000 Euro pro Jahr. Und es kommt noch besser: Nach einer Berufung im Förderzeitraum können die Restmittel weiter genutzt werden.

Horizon Europe – zuschauen oder mitmachen?

Zugang zu den EU-Forschungsprogrammen setzt voraus, dass zentrale EU-Rechte wie Arbeitnehmerfreizügigkeit gewährleistet sind. Die populistische Schweizer Volkspartei SVP möchte diese einschränken, sodass der Ausgang der nächsten Parlamentswahlen im Oktober 2019 entscheidend sein wird für das zukünftige Verhältnis der Schweiz zur EU – und damit auch für deren Beteiligung am kommenden EU-Förderprogramm *Horizon Europe* (2021-27).

Bereits vor fünf Jahren stimmten die Schweizer via Volksinitiative „Gegen Masseneinwanderung“ für eine begrenzte jährliche Zuwanderung von Ausländern. Dies hatte unter anderem zur Konsequenz, dass die Schweiz zunächst ein halbes Jahr komplett aus dem aktuellen EU-Förderprogramm *Horizon 2020* ausgeschlossen wurde und nachfolgend als teilssoziiertes Land nur an einzelnen Fördermaßnahmen wie den *Grants* des *European Research Council (ERC)* teilnehmen durfte. Die volle Assoziierung erfolgte erst nach Aufhebung der Einwanderungsbeschränkung im Jahr 2017. Mittels eigenfinanzierter Übergangsmaßnahmen versuchte die Schweiz damals, die Auswirkungen des Ausschlusses gering zu halten. So förderte der SNF 2014 insgesamt 27 SNF *Junior Grants* und 21 SNF *Consolidator Grants* mit 84 Millionen Euro Eigenmitteln.

Ansonsten ist die Schweiz gerade bei den *ERC-Grants* sehr erfolgreich. Mit sieben Prozent der bisher geförderten 10.000 *ERC-Grants* liegt sie auf Platz 5, unter Berücksichtigung der

Einwohnerzahl sogar an der Spitze der Nationenwertung. Auffallend, dass rund zwei Drittel aller *Grantees* im Jahr 2018 an den beiden ETHs und der Uni Zürich angesiedelt waren sowie dass die grenzüberschreitende Mobilität, sprich Gewinnung neuer ausländischer Forschender oder Umzug von Schweizern ins Ausland, hierbei sehr gering war.

Noch mehr Schweizer Fränkli

Die Schweizer Agentur für Innovationsförderung Innosuisse fördert seit 2018 mit jährlich rund 175 Millionen Euro angewandte Forschung, Transfer zwischen Hochschulen und Wirtschaft sowie Ausgründungen aus der Wissenschaft. Sie wird als Vorbild für eine potenzielle Deutsche Transfergesellschaft (DTG) gesehen, die insbesondere anwendungsorientierte Forschung fördern soll. Zu erwähnen ist hier das mit dem SNF durchgeführte Pilotprogramm „BRIDGE“, das die Verwertung von Ergebnissen der Grundlagenforschung beschleunigen will.

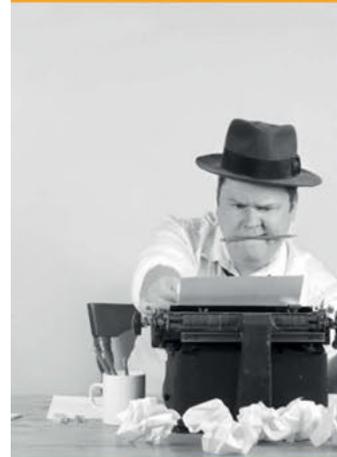
Die Schweizer Akademien hingegen verfügen nicht über Mittel für größere Förderprogramme. So kofinanziert beispielsweise die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften ein MD/PhD-Programm (Abgabetermin: 15. Dezember 2019) sowie das Programm „*Young Talents in Clinical Research*“. Überdies unterstützen die Akademien den Nachwuchs mit Reisestipendien.

In der Krebsforschung stellt die Stiftung Krebsforschung mehr als 21, die Krebsliga Schweiz mehr als 4 Millionen Euro pro Jahr für Forschung zur Verfügung. Helvetien ist generell auch die Heimat finanzstarker Stiftungen. Weitere Informationen hierzu gibt es etwa beim Verband der Schweizer Förderstiftungen *SwissFoundations*. Zusätzliche Fördermöglichkeiten durch Stiftungen bestehen auf Ebene der Kantone beziehungsweise lokal auf Ebene der Hochschulen.

Auch die Schweizer Unternehmen haben erkannt, dass es für sie durchaus vorteilhaft sein kann, wenn sie die Umsetzung unkonventioneller Ideen unterstützen. So fördert Novartis seit 2017 mit dem Programm „*FreeNovation*“ Projekte, die in anderen Programmen chancenlos wären. Bisher liefen thematische Ausschreibungen zu *Drug Design and Delivery* sowie *Tissue Engineering/Biomaterials* (2017), Künstlicher Intelligenz (2018) oder Systemmedizin (2019). In den ersten Runden wurden dabei 12 beziehungsweise 14 Projekte mit jeweils bis zu 168.000 Euro gefördert.

Rein statistisch müsste auch hier wieder das eine oder andere Schweizer Patent herauskommen.

Ralf Schreck



Inhalte
verantworten

Fakten
erkennen

Propaganda
entlarven

Sprache
beherrschen

Freie Presse

Wissen, wen man liest.

Kongresse, Tagungen, Symposia

2019

19.9.–20.9. Frankfurt/M.
DFG FOR 2438 Symposium: Cell Plasticity in Colorectal Carcinogenesis | Info: www.georg-speyer-haus.de/fileadmin/Cell_Symp_Karte.pdf

19.9.–21.9. Berlin
12th Berlin Summer Meeting: Methods, Models and Myths – From Machine Learning to Biomedical Understanding | Info: <https://berlin-summer-meeting.org/>

19.9.–21.9. Magdeburg
Annual Meeting of the German Society for Neuropathology and Neuroanatomy (DGNN) | Info: www.dgnn-conference.de/

20.9.–21.9. Berlin
I, Scientist – Conference on Gender, Career Paths and Networking I | Info: www.iscientist.berlin/

20.9.–21.9. Essen
Control-T Conference 2019: International Symposium on T Cells and T-Cell Lymphomas | Info: www.control-t.de/

20.9.–22.9. Dresden
9th Dresden Meeting on Insect Phylogeny | Info: www.senckenberg.de

22.9.–26.9. Ascona (CH)
Nucleic Acid Immunity in Health and Disease | Info: www.epfl.ch/labs/ablasserlab/nucleic-acid-immunity-in-health-and-disease/

23.9.–25.9. Bonn
e:Med Meeting 2019 on Systems Medicine | Info: www.sys-med.de/de/meeting/emed-meeting-2019

23.9.–25.9. Mannheim
Jahrestagung 2019 der Deutschen Gesellschaft für Strahlenforschung (DeGFS) | Info: http://degfs.de/?page_id=1140

23.9.–25.9. Ulm
16th Confocal Raman Imaging Symposium | Info: www.raman-symposium.com/

24.9. Düsseldorf
Gene Therapy – International BMFZ Meeting 2019 | Info: www.BMFZ.de

24.9. Köln
1st Köln Metabolomics Symposium: Red Meets Green Metabolomics | Info: <https://metabolomics-cologne.eventbrite.de/?aff=bchomepage>

24.9.–27.9. Basel (CH)
ILMAC Basel, Fachmesse für Prozess- und Labortechnologie | Info: 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/

25.9.–27.9. Dresden
27th Conference of the European Cell Death Organization (ECDO 2019) | Info: www.ecdo.eu/ecdo2019/

25.9.–27.9. 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

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/>

25.9.–27.9. Würzburg
114. Jahrestagung der Anatomischen Gesellschaft | Info: <https://anatomische-gesellschaft.de>

25.9.–28.9. Magdeburg
Labormedizin #moderndenken – 16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) | Info: <https://dgkl2019.de/>

25.9.–28.9. Stuttgart
92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) | Info: www.dgnkongress.org/

25.9.–28.9. Marburg
152. Jahresversammlung der Deutschen Ornithologen-Gesellschaft (DO-G) | Info: www.do-g.de/

26.9.–27.9. Jena
5th International Symposium on Systems Biology of Microbial Infection (SBMI 2019) | Info: <https://systems-biology-microbial-infection.com/>

26.9.–27.9. Tübingen
Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2019 | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2019

26.9.–28.9. Bonn
3. Jahrestagung der Gesellschaft für die Geschichte der Wissenschaften, der Medizin und der Technik (GWMT) | Info: www.gwmt.de/

26.9.–28.9. Hannover
14. Deutscher Allergiekongress | Info: <https://allergiekongress.de/>

29.9.–2.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Systems Genetics – From Genotypes to Complex Traits | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-08

30.9. Berlin
Branchentreff Chromatografie: Analytik gestern, heute – morgen? | Info: <https://www.healthcapital.de/termine/termin/branchentreff-chromatografie-analytik-gestern-heute-morgen/>

30.9.–2.10. Freiburg
2nd International TRR130-Symposium on B Cell Responses in Immunity and Autoimmunity | Info: <https://trr130-symposium2019.de/>

30.9.–2.10. Ulm
98th Meeting of the German Physiological Society (DPG) – Joint Meeting with the Austrian Physiology Society (APS) and Life Science Switzerland Physiology (LS2) | Info: www.dpg2019.de/

16. JAHRESTAGUNG
 der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

Jetzt anmelden
 #moderndenken!

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
 Infektionserologie im Kontext der personalisierten Medizin

TAGUNGSPRÄSIDENT
 Prof. Dr. med. Berend Isermann

DGKL
 Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

www.dgkl2019.de

DigiMed Bayern Symposium 2019

Translationale Medizin im digitalen Zeitalter

6. November 2019 - Deutsches Herzzentrum München

Programm & Registrierung: www.digimed-bayern.de/symposium-2019.html

Programm Highlights

- Vorstellung von DigiMed Bayern:
Pilotprojekt zur P4-Medizin mit Fokus auf die Volkskrankheit Atherosklerose
- Nationale und internationale Projekte zur digital integrierten klinischen Forschung und Versorgung
- Diskussion gesellschaftlicher, ethischer, rechtlicher und politischer Aspekte
- Das industrielle und akademische Ökosystem der digitalen Gesundheit
- Unverzichtbar: Networking mit vielen wichtigen Akteuren!

DigiMed Bayern wird gefördert durch

Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit und Pflege



Veranstaltungsort

Deutsches Herzzentrum München
Lazarettstraße 36
80636 München



Deutsches Herzzentrum München
des Herzkreislaufring Bayern
Klinik an der Technischen Universität München

Veranstalter

Bio^M Biotech Cluster
Development GmbH
Am Klopferspitz 19a
82152 Martinsried



1.10.–2.10. Tutzing
Gut essen mit Genome Editing? Wahlfreiheit als ethisches Thema für Verbraucher und Landwirte | *Info: www.ev-akademie-tutzing.de/veranstaltung/gut-essen-mit-genome-editing-2/*

1.10.–3.10. Berlin
2nd World Aging and Rejuvenation Conference | *Info: <https://arc-2019.org/>*

2.10.–4.10. Berlin
5th International Meeting on Apicomplexan Parasites in Farm Animals (ApicoWplexa) | *Info: www.apicowplexa.de/*

2.10.–6.10. Seeon
11th Kloster Seeon Meeting „Angiogenesis“ and Young Investigators Meeting | *Info: www.vwfb.de/*

7.10.–8.10. Halle (Saale)
Haeckels ambivalentes Vermächtnis: Biologie, Politik und Naturphilosophie – Herbsttagung des Leopoldina-Zentrums für Wissenschaftsforschung | *Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/*

7.10.–9.10. Berlin
Seed and Soil: Mechanisms of Metastasis – Conference of the European Association for Cancer Research (EACR) | *Info: www.eacr.org/conference/seedandsoil2019*

7.10.–9.10. Kiel
18. Fachsymposium Lebensmittel-mikrobiologie | *Info: www.lebensmittelmikrobiologie.org/*

9.10.–12.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Seeing is Believing – Imaging the Processes of Life | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-09*

10.10. München
Towards Abiotic Stress Tolerance: Plant Signaling, Physiology and Breeding Perspectives | *Info: www.tast2019.wzw.tum.de/*

10.10.–12.10. München
5th Munich International Symposium – Chromatin Dynamics | *Info: www.sfb1064.med.uni-muenchen.de*

15.10.–16.10. Basel (CH)
19th Annual Biotech in Europe Investor Forum | *Info: www.healthcapital.de/termine/termin/19th-annual-biotech-in-europe-investor-forum/*

16.10.–18.10. Berlin
Zoonoses 2019 – International Symposium on Zoonoses | *Info: <https://evis.events/event/79>*

16.10.–19.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Non-Coding Genome | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019*

20.10.–23.10. Wien (AT)
Conference on Cytokines and Interferons (Cytokines 2019): From Biology to Clinics | *Info: <https://vienna.cytokinesociety.org/>*

20.10.–25.10. Ascona (CH)
Conference on Bioinspired Materials – From Understanding, through Processing, to Replication | *Info: <http://bioinspired2019.ch/index.html>*

22.10. Berlin
RegMed-Forum 2019: Zell- und Gentherapien – ein Dialog zwischen Patienten, Ärzten und Wissenschaftlern | *Info: <https://regmed-forum-2019-zell.b2match.io>*

23.10. Oberschleißheim
8. Fachtagung Gentechnik: Neue molekularbiologische Techniken und deren Herausforderungen für die Analytik | *Info: www.lgl.bayern.de/aus_fort_weiterbildung/veranstaltungen*

24.10.–25.10. Heidelberg
20th EMBL Science and Society Conference: Science as Storytelling – From Facts to Fictions | *Info: www.embl.de/training/events/2019/SNS19-01/*

25.10.–27.10. Heidelberg
Meeting 2019 of the German Society for Microcirculation and Vascular Biology (GfMVB) | *Info: <https://gfmvb-meeting-2019.unikt-kongresse.de/>*

30.10.–1.11. Mainz
IMB Conference 2019: Chromosome Territories and Nuclear Architecture | *Info: www.imb.de/2019conference*

4.11.–6.11. Weimar
23rd Meeting on Signal Transduction with Special Focus on “Trends in Cancer and Infection” | *Info: <https://sigtrans.de/meeting>*

4.11.–7.11. Heidelberg
EMBL Conference on Cancer Genomics | *Info: www.embl.de/training/*

7.11.–8.11. Wien (AT)
17th Annual Symposium of the Vienna BioCenter PhD Programme | *Info: www.training.vbc.ac.at/phd-programme/vbc-student-symposium/*

7.11.–9.11. Hamburg
27. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) | *Info: www.dgsm-kongress.de/*

11.11.–13.11. Hamburg
Bio-Europe 2019 – 25th Annual International Biotechnology Partnering Conference | *Info: <https://go.evvnt.com/391515-2?pid=5576>*

13.11.–15.11. Hamburg
14th Malaria Meeting of the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (BNITM) | *Info: www.bnitm.de/en/news/events/meetings*

Workshops

2019

20.9. Braunschweig
14th Mini-Herpesvirus Workshop | *Info: www.g-f-v.org/node/1086*

20.9.–22.9. Berlin
Workshop: Paradigm Shift in Sex Chromosome Evolution – Conceptual and Empirical Challenges from Studies in Vertebrates | *Info: www.igb-berlin.de/veranstaltung/workshop-paradigm-shift-sex-chromosome-evolution*

22.9.–25.9. Heidelberg
EMBO Workshop: Creating is Understanding – Synthetic Biology | *Info: www.embl.de/training/events/2019*

23.9.–27.9. Berlin
The Hands-On Glycobiotechnology Summer School | *Info: www.glyconetbb.de/summer-school*

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/*

27.9.–29.9. Regensburg
8th Central European Workshop of Myrmecology (CEWM 2019) | *Info: 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>*

3.10.–6.10. Mainz/Budenheim
16th International Workshop on Langerhans Cells | *Info: www.ic2019.de*

7.10.–9.10. Hamburg
EMBO Workshop: Tools for Structural Biology of Membrane Proteins | *Info: <http://meetings.embo.org>*

8.10. Duisburg-Essen
Weltraummikrobiologie: Workshop Space Microbiology Meets Omics | *Info: <https://vaam.de>*

9.10. Wien (AT)
2nd AustroMetabolism Workshop | *Info: <https://cemm.at/austrometabolism/>*

21.10.–23.10. Erding/München
Workshop on Solutions and Workflows in (Environmental) Molecular Screening and Analysis (SWEMSA 2019) | *Info: www.swemsa.eu/*

23.10.–25.10. Schöntal
Workshop of the German Research Platform for Zoonoses: Cell Biology of Zoonotic Viral Infections: From Reservoirs to Humans | *Info: <https://cellviro.g-f-v.org/>*

Fortbildungen, Kurse

MOLEKULARBIOLOGIE

20.9. Hamburg
DVTA-Seminar: Humangenetik / Zyto-genetik – Ein kompakter Einblick |
 Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

23.9.–28.9. Heidelberg
EMBL Course: Liquid Biopsies | Info:
www.embl.de/training/events/2019/LIQ19-01

24.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Epige-netik und die große Frage – Beeinflusst die Umwelt unser Erbgut? |
 Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_epigenetik

24.9.–26.9. Erlangen
Dechema-Weiterbildung: Protein-Ligand Docking und Virtual Screening für Einsteiger | Info: <https://dechema-dfi.de/ProteinLigand.html>

7.10.–8.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Validierung bioanalytischer Methoden |
 Info: www.lab-academy.de

14.10.–15.10. Heidelberg
Promocell Academy: In-situ-Hybridisierung | Info:
www.promocell-academy.com

15.10.–16.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Next-Generation-Sequencing |
 Info: www.lab-academy.de

21.10.–22.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Klonierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

24.10.–25.10. Heidelberg
Promocell Academy: Next Generation Sequencing und Library Preparation | Info:
www.promocell-academy.com

28.10.–29.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Sequenzaufklärung und Sequenzanalyse | Info: www.lab-academy.de

28.10.–30.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Basiswissen Molekularbiologie |
 Info: www.lab-academy.de

PCR

8.10.–10.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Real Time PCR | Info:
www.promocell-academy.com

9.10.–10.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Realtime-PCR | Info: www.lab-academy.de

11.10. Heidelberg
Promocell Academy: PCR und Real Time PCR – Troubleshooting und neue Entwicklungen |
 Info: www.promocell-academy.com

17.10.–18.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Real-time-PCR | Info: www.lab-academy.de

30.10.–31.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: PCR |
 Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

23.9.–26.9. Leipzig
EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

30.9.–4.10. Heidelberg
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2019/DAT19-02

IN SILICO

8.10.–10.10. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

16.10.–18.10. Heidelberg
EMBL Course: Computing Skills For Reproducible Research – Software Carpentry | Info: www.embl.de/training/events/2019/SWC19-01

30.10.–1.11. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Digitale Life Sciences: Workshop für Technische Angestellte zu den Grundlagen der Bioinformatik & zum Labor 4.0 | Info:
www.glaesernes-labor-akademie.de/Seminar-Digitale-Life-Sciences

MIKROSKOPIE

15.10.–16.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Licht- und Fluoreszenzmikroskopie |
 Info: www.promocell-academy.com

20.10.–25.10. Heidelberg
EMBL Course: Volume Electron Microscopy by Automated Serial SEM | Info: www.embl.de/training/events/2019/VEM19-01/

NEUROBIOLOGIE

23.9.–27.9. Magdeburg
NWG-Methodenkurs: Imaging of the Synaptic Organization | Info:
<https://nwg-info.de/aktivitaeten/>

12.10.–13.10. Rostock
Fortbildung des Instituts für Anatomie: Neuroanatomie für naturwissenschaftliche Doktoranden | Info:
<https://anatomie.med.uni-rostock.de/>

MIKROBIOLOGIE

18.10.–19.10. Potsdam
DIW-MTA-Weiterbildung: Spezielle Mykologie | Info: <https://diw-mta.de/>

21.10.–24.10. Berlin
DIW-MTA-Weiterbildung: Spezielle klinische Mikrobiologie mit exemplarischer Befundinterpretation |
 Info: <https://diw-mta.de/>

21.10.–24.10. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie |
 Info: www.lab-academy.de

31.10.–3.11. Ludwigshafen
DIW-MTA-Weiterbildung: Spezielle klinische Virologie mit exemplarischer Befundinterpretation |
 Info: <https://diw-mta.de/>



Career Day

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Forschen für ein Leben ohne Krebs



Science Communication

Erfahre alles über Karrieremöglichkeiten im Bereich Wissenschaftskommunikation



11. Oktober 2019

DKFZ, Heidelberg



Mehr Info unter www.dkfz.de/careerday

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

23.9.–27.9. Duisburg-Essen
Teaching and Research Center for Separation: ICP-OES, ICP-MS und CE |
Info: www.trc-separation.com/kurse

23.9.–27.9. Köln
GDCh-Kurs: Grundlagen der Massenspektrometrie: Messtechnik und Interpretation von Massenspektren |
Info: 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

7.10. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Methodenvalidierung |
Info: www.dr-bichlmeier.de/a-validierung/

LABOR-MANAGEMENT

23.9.–26.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders |
Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

24.9.–26.9. Magdeburg
DFG/SFB854-Workshop: How to Start Your Own Lab – The Toolkit for Academic Success: Funding, Science and People |
Info: www.sfb854.de/Veranstaltungen.html



Kommt zum Science Slam!

26.09.2019: Berlin
 15.10.2019: Berlin
 22.10.2019: Köln
 13.10.2019: Hamburg
 13.11.2019: Ludwigsburg

Mehr Infos unter
www.scienceslam.de

LABOR-MANAGEMENT

26.9.–27.9. Berlin
Klinkner-Fortbildung: Forum Laborbau 2019 |
Info: www.klinkner.de/fortbildung/

8.10.–10.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Project Portfolio Management for Group Leaders |
Info: <http://lab-management.embo.org>

9.10.–11.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists |
Info: <http://lab-management.embo.org>

14.10.–16.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership f. Scientists |
Info: <http://lab-management.embo.org>

15.10.–17.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs |
Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

21.10.–25.10. Freising
Klinkner-Blocklehrgang: Projektmanager/in in Labor und Wissenschaft |
Info: www.klinkner.de/fortbildung/

28.10.–31.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders |
Info: <http://lab-management.embo.org>

KARRIERE

10.10. Graz
DHV-Seminar: Berufungen in Österreich und in Deutschland |
Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

14.10. Bonn
DHV-Seminar: Ausgründungen von öffentlichen Wissenschaftseinrichtungen (Spin-offs) |
Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

17.10. Bonn
DHV-Seminar: Karriere und Berufung – Wie werde ich Professor/Professorin? |
Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

21.10. Berlin
DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung |
Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

KARRIERE

29.10. Mannheim
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten |
Info: www.dhvseminare.de/

ZELLEN UND GEWEBE

19.9.–20.9. Heidelberg
Promocell Academy: Induzierte pluripotente Stammzellen – Maßgeschneiderte Zellmodelle |
Info: www.promocell-academy.com

23.9. Heidelberg
Promocell Academy: Mykoplasmen-Nachweis, Prävention, Eliminierung |
Info: www.promocell-academy.com

24.9.–25.9. Heidelberg
Promocell Academy: Durchflusszytometrie |
Info: www.promocell-academy.com

25.9.–27.9. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Troubleshooting |
Info: www.promocell-academy.com

1.10. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: CRISPR/Cas: Grundlagen, praktische Anwendung |
Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_crisprcas

1.10.–2.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Primärzellkultur |
Info: www.promocell-academy.com

8.10.–10.10. Heidelberg
Promocell Academy: Immunzytochemie und fluoreszente Lebendzellmarker in Zellkulturen |
Info: www.promocell-academy.com

10.10.–11.10. Heidelberg
Promocell Academy: Primärkultur aus Tumorgewebe |
Info: 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

ZELLEN UND GEWEBE

14.10.–18.10. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Zellkultur |
Info: www.lab-academy.de

17.10.–18.10. Heidelberg
Promocell Academy: Hautmodelle |
Info: www.promocell-academy.com

21.10.–24.10. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur unter GMP |
Info: www.promocell-academy.com

22.10. Hamburg
Eppendorf-Training: Dosiersysteme im Labor – Grundlagen, Wartung und Qualitätssicherung |
Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center/trainings/

23.10.–24.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Optimierung der Zellkultur nach GCCP |
Info: www.lab-academy.de

29.10.–30.10. Heidelberg
Eppendorf-Training (in cooperation with EMBL): Microinjection into Adherent Cells – Theory and Practical Exercises |
Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center/trainings/

29.10.–31.10. Heidelberg
Promocell Academy: Transfektion und Reporteranalyse |
Info: www.promocell-academy.com

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

7.10. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Methodenvalidierung |
Info: www.dr-bichlmeier.de/a-validierung/

Vorträge, Seminare, Kolloquien

BASEL

Dienstag, 24. September

18:00 Uhr | Seminar | Unispital, Klinikum 2, Petersgraben 4, Konferenzraum Dermatologie | **J. Blum, K. Scherer, K. Hartmann, K. Strub**, Basel | **Parasitosen und Immunsuppression/Immunmodulation**

Freitag, 4. Oktober

12:15 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **F. Cianfanelli/A. Börsch**, Basel | **Heterogeneity in host-pathogen encounters: Single-cell activities of *Salmonella* in infected host tissues/ Identifying a good animal model for age-related muscle loss in humans**

BERLIN

Montag, 23. September

11:00 Uhr | Kolloquium | MPI MG, Ihnestr. 63-73, Tower 3, SR SI | **D. Trono**, Lausanne | **The endovirome, its polydactyl controllers and the species-specificity of human transcriptional networks**

Dienstag, 24. September

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **M. Babic-Cac**, Berlin | **NK cell receptor NKG2D enforces pro-inflammatory features and pathogenicity of Th1 and Th17 cells**

Dienstag, 1. Oktober

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **P. Shen**, Berlin | **TLR-1/2 signaling impairs mitochondrial oxidative phosphorylation in human chondrocytes via the induction of nitric oxide**

16:00 Uhr | Vortrag | Zeiss-Großplanetarium, Prenzlauer Allee 80 | **D. Grohmann**, Regensburg | **CRISPR-Cas: Im Spannungsfeld zwischen Genchirurgie und Verantwortungsbewusstsein**

Freitag, 11. Oktober

14:00 Uhr | Seminar | MDC.C, Robert-Rössle-Str. 10, Dendrit 2+3 | **M. M. Deisseroth**, Stanford | **Myelin plasticity in health and disease**

BERN

Mittwoch, 25. September

17:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pathologie, Murtenstr. 31, Eingang 43A, HS | **M. Sokolowska**, Davos | **Immuno-metabolism in asthma, allergy and immune tolerance**

Mittwoch, 25. September

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni, Hauptgebäude, Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **M. Rubin**, Bern | **Bern Center for Precision Medicine: Die ersten Schritte in die Zukunft**

Donnerstag, 26. September

12:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Anatomie, Bühlstr. 26, SR A263 | **J.-W. Veening**, Lausanne | **Origins of antibiotic resistance**

Mittwoch, 2. Oktober

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni, Hauptgebäude, Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **P. Aerni**, Zürich | **Gene Editing: Warum Angst kein Rezept für nachhaltige Regulierung ist**

Mittwoch, 9. Oktober

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni, Hauptgebäude, Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **A. Rauch**, Zürich | **Klinische Anwendung und Dilemmata**

Mittwoch, 16. Oktober

12:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie, Inselspital, SR INO-F 703 | **J. Huwyler**, Basel | **Drug targeting to hepatocytes**

Mittwoch, 16. Oktober

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni, Hauptgebäude, Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **R. Bruggmann**, Bern | **Bioinformatik und Sequenzier-technologien**

FRANKFURT

Mittwoch, 16. Oktober

15:30 Uhr | Seminar | Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, HS | **S. Kordasti**, London | **Immune dysregulation in MDS: an organised mess**

FREIBURG

Donnerstag, 26. September

16:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biologie I, Hauptstr. 1, HS Zoologie | **F. Denk**, London | **Neuroimmune interactions in chronic pain**

Dienstag, 1. Oktober

11:00 Uhr | Vortrag | MPI f. Immunbiologie & Epigenetik, Stübweg 51, EG, BT VII, HS | **R. Jaenisch**, Cambridge, USA | **Epigenetic regulation in development, aging and disease**

Freitag, 11. Oktober

14:15 Uhr | Seminar | SFB 850, ZBMZ, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, Raum 01006 | **L. C. Hofbauer**, Dresden | **Why tumors home to bone – towards understanding of bone metastasis**

Dienstag, 15. Oktober

10:00 Uhr | SFB 992 | FRIAS, Albertstr. 19, HS Alte Anatomie | **S. Kass** | **Introductory lecture series on epigenetics**

GÖTTINGEN

Donnerstag, 10. Oktober

13:00 Uhr | Seminar | MPIBPC, Am Faßberg, Tower IV, 2. OG, SR | **A. Papantonis**, Göttingen | **Multi-scale chromatin organization as a platform for cellular ageing**

GREIFSWALD

Mittwoch, 16. Oktober

18:30 Uhr | Vortrag | Kulturforum „Historisches U“, Pasewalk | **A. Lammers**, Greifswald | **Was haben Spinnen aus Namibia mit Antibiotikaforschung zu tun?**

HALLE

Donnerstag, 19. September

17:00 Uhr | Vortrag | Charles-Tanford-Proteinzentrum, Kurt-Mothes-Str. 3a (Weinberg Campus), SR E.04.0 | **T. Gutschner**, Halle | **Genome and protein engineering to study RNA biology in cancer**

Dienstag, 15. Oktober

17:00 Uhr | Vortrag | Plant Science Colloquium, Theodor-Lieser-Str. 9 (Campus Heide-Süd), Hörsaal E.02 | **G. Theißen**, Jena | **MADS about the origin of novelties in land plants**

Donnerstag, 17. Oktober

17:00 Uhr | Vortrag | Charles-Tanford-Proteinzentrum, Kurt-Mothes-Str. 3a (Weinberg Campus), SR E.04.0 | **H. Olzscha**, Halle | **Intrinsically disordered and acetylated proteins: Paradigms for interactors and modulators of amyloid-like aggregation**

Langener Wissenschaftspreis 2019

Montag, 23.09.2019

9:00-12:00 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, Hörsaal

FINALRUNDE

S. Schrepfer / T. Deuse, Hamburg & San Francisco: **Learning from Nature: Überwindung der immunologischen Barriere durch Generierung universeller Stammzellprodukte für die Regenerative Medizin**

D. Krause, Frankfurt/M.: **Home is where the bone is – Das Knochenmarksmikromilieu als Einflussfaktor und innovativer Therapieansatz bei der normalen und malignen Hämatopoese**

M. Gunzer, Essen: **Aufklärung der Migrationspfade neutrophiler Granulozyten vom Knochenmark in periphere Entzündungsorte**

B. Schaub, München: **Asthma bronchiale im Kindesalter: Identifikation von neuen Immunmechanismen bei der Krankheits-Entstehung bzw. beim Schutz vor Asthma**

C. Skerka / S. Ackermann, Jena: **Komplement vermittelte Entzündungen befeuern chronische Erkrankungen**

HAMBURG

Donnerstag, 19. September

16:00 Uhr | Seminar | ZMNH, Falkenried 94, EG, R E.82 | **R. Werner, Hamburg** | **Deep learning in medical imaging and image processing at the UKE**

Dienstag, 1. Oktober

14:00 Uhr | Seminar | ZMNH, Falkenried 94, EG, Raum E.82 | **J. Letzkus, Frankfurt** | **Processing of top-down information in mouse and human neocortex**

Freitag, 18. Oktober

13:00 Uhr | Seminar | EMBL, Notkestr. 85, Geb. 25A, SR 48e | **M. Polikarpov, Hamburg** | **High-throughput X-ray imaging and tomography for bio-applications at the EMBL**

HEIDELBERG

Dienstag, 24. September

16:00 Uhr | Seminar | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **M. Field, Dundee** | **Connecting transport, metabolism and SUMOylation to drug mode of action in parasitic trypanosomatids**

Donnerstag, 26. September

11:00 Uhr | Seminar | EMBL, Meyerhofstr. 1, Large Operon | **W. Baumeister, Heidelberg** | **The molecular machinery of intracellular protein degradation: Structural studies *ex situ* and *in situ***

Freitag, 27. September

17:00 Uhr | Vortrag | DKFZ, Im Neuenheimer Feld 280, K1 + K2 | **D. Niopek, Heidelberg** | **Genscheren + Genföhren = Medizin der Zukunft?**

Mittwoch, 2. Oktober

16:15 Uhr | Vortrag | Krehl-Klinik, Im Neuenheimer Feld 410 | **J. Krauss, Heidelberg** | **Personalisierte Immuntherapie**

Mittwoch, 9. Oktober

13:00 Uhr | Seminar | IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS2 | **A. Lefevre** | **Can anxiolytic neuropeptide oxytocin facilitate fear?**

Mittwoch, 9. Oktober

16:15 Uhr | Vortrag | Krehl-Klinik, Im Neuenheimer Feld 410 | **T. Sauer, Heidelberg** | **CAR-T-Zell-Therapie für die Akute Myeloische Leukämie**



Genomische Studien zur Evolution von Genen deuten darauf hin, dass neue protein-codierende Gene in einigen Eukaryoten nicht durch Genduplikationen entstehen, sondern aus nicht-codierender DNA. Ein Beispiel sind neuentstandene Gene in Fruchtfliegen, die die Fruchtbarkeit der Männchen beeinflussen, im Zellkern lokalisiert sind und bei der Bindung von Proteinen eine Rolle spielen. Offensichtlich sind neue Gene aber auch in anderen Arten recht häufig und übernehmen in kurzer Zeit neue Funktionen. Wie Evolutionsbiologen untersuchen, wo neuauftauchende Gene herkommen und welche Funktionen sie ausüben, erklärt **Erich Bornberg-Bauer**, am 2. Oktober in Münster.

Freitag, 11. Oktober

14:30 Uhr | Seminar | EMBL, Meyerhofstr. 1, Small Operon | **C. Grimm, Würzburg** | **Atomic structures of Vaccinia DNA-dependent RNA polymerase complexes: The mechanism of poxvirus transcription**

16:45 Uhr | Vortrag | Bernard Katz Lecture 2019, Neue Universität Universitätsplatz | **O. Yizhar, Rehovot** | **Optogenetic dissection of prefrontal cortical circuits (Introduction by Bert Sakmann, München)**

Mittwoch, 16. Oktober

16:15 Uhr | Seminar | Innere Med. V, Im Neuenheimer Feld 410, HS | **S. Dietrich, Heidelberg** | **Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)**

JENA

Dienstag, 24. September

17:15 Uhr | Kolloquium | Leibniz-HKI, Beutenbergstr. 11a, HS Koch & Pasteur | **M. Grün, Jena** | **Turning scientific innovations into business**

KÖLN

Donnerstag, 19. September

13:00 Uhr | Seminar | CMMC, Robert-Koch-Str. 21, Geb. 44b, MIT Hörsaaltrakt, KHS | **D. E. Birk** | **Collagens V and XI in the coordinate regulation of tendon structure and function**

Dienstag, 24. September

12:00 Uhr | Seminar | CMMC, Robert-Koch-Str. 21, GSR | **A. Visel, Berkeley** | **Distant-acting enhancers in development and disease**

Montag, 30. September

16:00 Uhr | Seminar | CMMC, Robert-Koch-Str. 21, Research Building, SR | **J. Nafsi, Köln** | **Polarity signaling in the regulation of spindle orientation**

Mittwoch, 16. Oktober

11:30 Uhr | Seminar | MPI f. Pflanzenzüchtungsforschung, Carl-von-Linne-Weg 10, HS | **E. Bayer** | **Plasmodesmata pores – Cellular machine for intra and intercellular communication**

LANGEN

Donnerstag, 19. September

10:30 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-Inst., Paul-Ehrlich-Str. 51-59, HS | **R. Berrens, Cambridge** | **Transposable element expression at single cell resolution using long read sequencing**

MAGDEBURG

Donnerstag, 26. September

17:00 Uhr | Seminar | SFB 854, Campus Med. Fakultät, Haus 10, Kinderklinik, HS | **N. Chatain, Aachen** | **"Hit the road, JAK!" – Old and new strategies to target MPN**

MAINZ

Donnerstag, 19. September

16:00 Uhr | Seminar | Institut für Molekularbiologie, Ackermannweg 4 | **A. Aharoni, Be'er Scheva (Israel)** | **Live cell measurements of eukaryotic DNA replication kinetics**

MARBURG

Montag, 30. September

13:15 Uhr | Seminar | MPI f. Terrestrial Microbiology, Karl-v.-Frisch-Str. 10, HS | **E. Peeters, Brüssel** | **Transcriptional regulators in the archaeon *Sulfolobus acidocaldarius*: Homologies and differences with bacterial regulators**

MÜNCHEN

Donnerstag, 19. September

12:15 Uhr | Seminar | SFB 1054, BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N01.017 | **Li-Fan Lu, San Diego** | **MicroRNA-mediated regulation of adaptive immunity**

Freitag, 20. September

11:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, Raum D 111 | **Yihong Ye, Bethesda** | **UFMylation of RPL26 links translocation-associated quality control to endoplasmic reticulum protein homeostasis**

Freitag, 20. September

11:00 Uhr | Seminar | SyNergy, Martinsried, Feodor-Lynen-Str. 17, GSR 8G U1 155 | **I. Sotiropoulos, Braga** | **Tau therapeutics in brain pathology: Exploring the link between depression and Alzheimer's disease**

Montag, 23. September

13:00 Uhr | Seminar | Gene Center, Feodor-Lynen-Str. 25, Lynen HS A 0.75 | **C. Watermann, Bethesda** | **Integrating actin and adhesion dynamics in cell migration and innate immunity**

Dienstag, 24. September

13:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, GHS | **D. C. Robinson, Oxford** | **Mass spectrometry – from plasma proteins to mitochondrial membranes**

Dienstag, 24. September

17:00 Uhr | Seminar | SFB 1243, BioSysM, Martinsried, Römer Forum K 00.015 | **D. Weinstock, Boston** | **New approaches for targeting high-risk lymphomas**

Mittwoch, 25. September

15:00 Uhr | Seminar | SyNergy, Martinsried, Feodor-Lynen-Str. 17, GSR 8G U1 155 | **W. A. Boisvert, Honolulu** | **Vascular lipid metabolism in atherosclerosis**

Donnerstag, 26. September

11:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, GHS | **J. Campisi, Novato** | **Cancer and aging: Rival demons?**

Donnerstag, 26. September

13:00 Uhr | Seminar | Seewiesen, Eberhard-Gwinner-Str., Geb. 4, SR | **Xiang-Yi Li, Neuchatel** | **Theory models inspired by the life history and ecology of birds**

Dienstag, 1. Oktober

19:00 Uhr | Vortrag | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | **A. Krug, München** | **Den-dritische Zellen – Wachposten des Immunsystems**

Mittwoch, 2. Oktober

11:00 Uhr | Seminar | SyNergy, Martinsried, Feodor-Lynen-Str. 17, GSR 8G U1 155 | **S. Shaffer, Philadelphia** | **Mapping timescales of cellular identity in single cells**

Mittwoch, 9. Oktober

10:00 Uhr | Seminar | SyNergy, Martinsried, Feodor-Lynen-Str. 17, GSR 8G U1 155 | **J. Yang, Peking** | **Whole-Tissue 3D Imaging to explore the neuro-immune regulation**

Donnerstag, 10. Oktober

17:00 Uhr | SFB 1064 | BMC, Großhaderner Str. 9, KHS N 02.040 | **R. A. Young, Cambridge, USA** | **Chromatin compartments and gene regulation**

Donnerstag, 10. Oktober

17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, GHS | **P. Schwillie, München** | **Can we build a cell from the bottom-up?**

Donnerstag, 17. Oktober

16:30 Uhr | Seminar | SyNergy, Martinsried, Feodor-Lynen-Str. 17, GSR 8G U1 155 | **S. Krasemann, Hamburg** | **Microglia phenotype switch in neurodegenerative diseases**

Donnerstag, 17. Oktober

17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, GHS | **N. Gogolla, München** | **A fresh view on mouse emotions**

Donnerstag, 17. Oktober

17:15 Uhr | SFB 924 | TU, WZW, Freising, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | **C. Fankhauser, Lausanne** | **Reaching out for the sun: dealing with the threat of carbon deprivation**

MÜNSTER**Freitag, 20. September**

14:00 Uhr | Vortrag | Med. Fakultät, Domagkstr. 3, HS | **R. Larbig** | **Herzrhythmusstörungen – von der Zelle zum Patienten**

Mittwoch, 2. Oktober

16:15 Uhr | Seminar | CeRA, Domagkstr. 11, Bibliothek, 1. OG | **E. Bornberg-Bauer, Münster** | **De novo emergence of protein coding genes from dark genomic matter: fact or fiction?**

POTSDAM**Mittwoch, 25. September**

14:00 Uhr | Seminar | MPI MP, Golm, Am Mühlberg 1, Zentralgeb., SR | **M. Ralsler** | **From its origins to the modern metabolic network**

Donnerstag, 10. Oktober

13:00 Uhr | Kolloquium, DIfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzraum | **J. Ridlon | Illinois** | **Effect of a nutraceutical on bile acid metabolome and meta-transcriptome of a defined human gut consortium in gnotobiotic mice**

REGENSBURG**Donnerstag, 19. September**

17:00 Uhr | Kolloquium | SFB 960, Biologie, H 53 | **M. Raissig, Heidelberg** | **Form, development and function of grass stomata**

Donnerstag, 26. September

17:00 Uhr | Kolloquium | SFB 960, Biologie, H 53 | **A. Pauli, Wien** | **Small proteins with big roles – from coordinating cell migration to mediating species-specific fertilization**

TÜBINGEN**Dienstag, 8. Oktober**

15:00 Uhr | Kolloquium | MPH, Max-Planck-Ring 6, HS | **P. Flood, Köln** | **The genetic basis of convergent adaptation to altitude in *Arabidopsis thaliana***

Montag, 14. Oktober

17:00 Uhr | Vortrag | IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS | **D. David** | **Controlling age-dependent protein aggregation in *C. elegans***



Das Leben von Organismen, die sich sexuell fortpflanzen, beginnt mit dem Verschmelzen von Ei- und Samenzelle, wodurch eine Zygote entsteht. Aus dieser totipotenten Zelle entwickeln sich alle weiteren Zellen des werdenden Organismus. Wie die Befruchtung im Detail funktioniert und welche molekularen Mechanismen die Fusion von Ei- und Samenzelle steuern, ist aber auch nach jahrzehntelanger intensiver Forschung unklar. Aus Experimenten mit Zebrafischen weiß man jedoch, dass die zwei kleinen Proteine Toddler (Apela) sowie Bouncer bei der Fertilisation eine entscheidende Rolle spielen. Genaueres dazu erläutert **Andrea Pauli** am 26. September in Regensburg.

WIEN**Mittwoch, 25. September**

11:00 Uhr | Seminar | GMI, Bohrgasse 3, Orange SR | **M. Voicsek, Rehovot** | **Chatty microbes – Discovery of communication systems in soil bacteria**

Donnerstag, 26. September

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | **F. Melchior, Heidelberg** | **Sumoylation – A molecular switch in signal transduction**

Freitag, 27. September

11:30 Uhr | Seminar | GMI, Bohrgasse 3, Orange SR | **T. Dresselhaus, Regensburg** | **A battlefield: Signaling along the pollen tube journey**

Donnerstag, 10. Oktober

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | **G. Schütz, Wien** | **Quantifying in quantitative cell biology: how, what and why?**

Mittwoch, 16. Oktober

11:00 Uhr | Seminar | IMP, Campus Biocenter 1, HS | **B. Ren, San Diego** | **Genomics of enhancers**

ZÜRICH**Freitag, 20. September**

16:15 Uhr | Seminar | IPMB, Zollikerstr. 107, GHS | **S. Wolf, Heidelberg** | **Receptor-mediated signalling from the plant cell wall**

Donnerstag, 26. September

18:00 Uhr | Seminar | Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y17 M 05 | **P. Cejka, Bellinzona** | **The RRR (DNA replication, repair and recombination)**

Freitag, 27. September

12:15 Uhr | Kolloquium | Tierspital, Winterthurerstr. 270, SR, TBA 00.05 | **F. Sparber, Zürich** | **The role of dendritic cells in *Malassezia* skin infection**

Donnerstag, 3. Oktober

11:00 Uhr | Seminar | Metropol, Fraumünsterstr. 12 | **C. Roos** | **Aktuelle Entwicklungen im Bereich Life Sciences**

Freitag, 4. Oktober

12:15 Uhr | Seminar | USZ, HAL E3 | **B. Stücky, Zürich** | **Estimating causal effects of habitual caffeine consumption on objective measures of sleep quality in the HypnoLaus HPL cohort**

Donnerstag, 10. Oktober

17:00 Uhr | Seminar | Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y44H05 | **J. Wenger, Marseille** | **Extending FRET with zero-mode waveguide metal nanoapertures**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ senden. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Webseite ein. Die Veröffentlichung ist kostenlos. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen berücksichtigen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind.

» www.laborjournal.de

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

Stellenanzeigen



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 01.10.2019 oder später:

- **Technische Assistenz/BTA/CTA (m/w/d)**
Bewerbungsschluss: 20. September 2019

Wir suchen eine Person mit einem hohen Maß an Verantwortungsbewusstsein, Eigeninitiative, Flexibilität und Spaß an der Arbeit in einem internationalen und dynamischen Umfeld. Wir bieten eine interessante, abwechslungsreiche und anspruchsvolle Tätigkeit sowie eine attraktive Vergütung.

Informationen zu der obigen Stelle finden Sie auf der Webpage des IMB: <http://www.imb-mainz.de/jobs/>.

Anzeigenschlusstermine Serviceteil

Ausgabe 10/19 (erscheint am 11.10.2019)	25.09.2019
Ausgabe 11/19 (erscheint am 12.11.2019)	25.10.2019
Ausgabe 12/19 (erscheint am 10.12.2019)	25.11.2019

modis

Life Sciences

Liebe Laborantinnen, Liebe Laboranten

Sie wollen endlich einen neuen Job, haben aber keine Lust 1000 Bewerbungen zu schreiben?
Eine reicht: an UNS!

Wir erledigen den Rest:

- beraten Sie zu Ihrer beruflichen Entwicklung
 - checken Ihren Lebenslauf
- stellen Sie bei bekannten Unternehmen aus der Pharma- und Biotechindustrie vor

Wir holen das Beste für Sie raus und das alles völlig kostenfrei.

Senden Sie uns einfach eine E-Mail mit dem Betreff „Laborjournal“ und wir vereinbaren einen Termin für ein telefonisches Kennenlernen.

Wir freuen uns auf Sie!!!

Ihr Kontakt:

Frau Sofche Spasikova – Bewerbung.FreiburgLS@modis.com



ukb universitäts
klinikumbonn

**Sie planen für Ihre Zukunft? Wir auch!
Machen wir es doch gemeinsam!**

Zur professionellen Verstärkung unseres Teams im **Institut für Rekonstruktive Neurobiologie** sucht das Universitätsklinikum Bonn einen engagierten

Biologisch Technischen Assistenten (m/w/d) oder Medizinisch Technischen Assistenten (m/w/d)

Voraussetzung für eine erfolgreiche Bewerbung ist eine abgeschlossene Ausbildung als BTA oder MTA.

Chancengleichheit und Diversität ist Bestandteil unserer Personalpolitik. Das UKB fördert die berufliche Gleichstellung von Frauen und Männern und fordert Frauen mit entsprechender Qualifikation ausdrücklich zur Bewerbung auf.

Nähere Informationen zu der Position finden Sie unter:

www.ukbonn.de/jobsundkarriere oder

Bewerbungen richten Sie bitte an Herrn Prof. Brüstle
(r.neuro@uni-bonn.de)





PIONIER DER GEN- UND ZELLTHERAPIE

apceth
BIOPHARMA

WIR STELLEN EIN (M/W/D)

- Technische Assistenten
- Naturwissenschaftler

für Herstellung und Qualitätskontrolle

apceth Biopharma GmbH
Ottobrunn bei München
career@apceth.com
www.apceth.com

Passion for Performance

Rentschler
Biopharma

Bewerben Sie sich jetzt!

Wir suchen Laboranten/ Technische Assistenten (m/w/d)

in folgenden Bereichen:

- Proteinaufreinigung Produktion
- Puffer-/ Medienherstellung

Weltklasse Biopharmazeutika aus Oberschwaben

Freuen Sie sich auf ein spannendes Arbeitsumfeld in einer innovativen, zukunftssicheren Branche. Wir bieten Ihnen ein abwechslungsreiches Aufgabenfeld mit attraktiven Entwicklungschancen und einem vielseitigen Gesamtpaket an Sozialleistungen.



Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21 · 88471 Laupheim
www.rentschler-biopharma.com

EAZ-INSTITUT
Deutschlands begehrteste Arbeitgeber
5.000 untersuchte Arbeitgeber
10 | 2018
www.eaz.net/begehrteste-employers

in X f

 **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 01.12.2019 oder früher:

- **Research Technician Genomics Core Facility (m/w/d)**
Bewerbungsschluss: 01. Oktober 2019

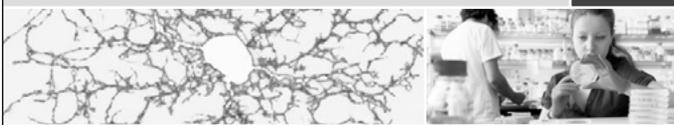
Wir suchen eine Person mit einem hohen Maß an Verantwortungsbewusstsein, Eigeninitiative, Flexibilität und Spaß an der Arbeit in einem internationalen und dynamischen Umfeld. Wir bieten eine interessante, abwechslungsreiche und anspruchsvolle Tätigkeit sowie eine attraktive Vergütung.

Informationen zu der obigen Stelle finden Sie auf der Webpage des IMB: <http://www.imb-mainz.de/jobs/>.

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) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) oder reine Textanzeigen aufgeben. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.

Achtung: Wenn Sie eine gestaltete Printanzeige aufgeben, ist eine vierwöchige Aufschaltung auf unserem Online-Stellenmarkt inklusive!

FMI
Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research



INTERNATIONAL PhD PROGRAM
IN BASEL, SWITZERLAND

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on epigenetics, quantitative biology and neurobiology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

Application information: www.fmi.ch/phd

Application deadline: November 15, 2019

Next deadline: May 1, 2020

> Epigenetics
> Neurobiology
> Quantitative biology

www.fmi.ch

Affiliated with the University of Basel | Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN : UMG

The Department of Pediatrics and Adolescent Medicine is looking for highly motivated

Postdoctoral researchers and PhD students (f/m/d)

2 years, extension possible, full time / part time | salary according to TV-L

We offer great research opportunities at the edge of basic and clinical sciences in a friendly collaborative environment for our research projects in the fields of biochemistry/cell biology, genomics, translational medicine & disease models

We look forward to receiving your application by **October 12th, 2019:**

University Medical Center Göttingen
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine
Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Direktorin der Klinik
37099 Göttingen
Tel.: 0551/39-8035
Fax: 0551/39-66252
E-Mail: kinderklinik@med.uni-goettingen.de
Web: <http://kinderklinik.uni-goettingen.de/>

Detailed infos:
<http://jobs.med.uni-goettingen.de/2770>

Please send your application via e-mail in PDF-format or via mail in copy and not in folders.



www.uniklinik-freiburg.de/karriere

UNSER TEAM BRAUCHT SIE!



Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sucht für das klinik-eigene Labor für Translationale Psychiatrie einen

Lab Manager (m/w/d)

Wir bieten Ihnen:

- ein Labor mit modernster Technik für genetische und epigenetische Analysen (Pyro-Sequenzierung, Chromatin-Immunpräzipitation) sowie einer Grundausstattung für Zellkultur, histologische und diverse immunologische Verfahren
- diverse Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten
- einen familienfreundlichen Arbeitsplatz in einer begehrten Region

Ihre Herausforderung:

- Führungsverantwortung für das MTA-Team
- Aufgaben als Sicherheitsbeauftragter (m/w/d), im Abfallmanagement und im organisatorischen Personalmanagement, Geräte-Management sowie Bestellmanagement
- Organisation, Koordination und Steuerung der Laborabläufe
- Annahme, Aufarbeitung, Management und Lagerung von Bioproben (z.B. Nukleinsäure-Extraktion aus Blut/Saliva)
- eigenständige Planung, technische Durchführung und Auswertung molekularbiologischer, insbesondere genetischer und epigenetischer Analysen sowie Etablierung/Optimierung neuer Methoden
- Qualitätsprüfung und Aufbereitung der durchgeführten Analysen bis zur biometrischen Datenbankerstellung
- Einarbeitung und technische Betreuung von Studierenden und Doktoranden

Sie überzeugen durch:

- eine abgeschlossene Berufsausbildung als MTLA/BTA/CTA/PTA (m/w/d) oder einen vergleichbaren Abschluss, idealerweise mit Weiterbildung zum Leitenden MTLA (m/w/d) bzw.
- ein abgeschlossenes Studium (B.Sc./B.Eng.) der Angewandten Biologie, Biomedizinischen Technik, Technischen Biologie oder einen vergleichbaren Abschluss
- Erfahrung im Labormanagement
- hohe fachliche Kompetenz mit Expertise in molekularbiologischen Methoden
- sehr gute Kommunikationsfähigkeiten in Wort und Schrift
- sichere Anwendung der englischen Sprache im Laborbetrieb
- sehr gute MS Office- und EDV-Kenntnisse und Grundkenntnisse in der Erstellung von Datenbanken auf diversen Plattformen
- selbstständiges, strukturiertes und flexibles Arbeiten
- Verantwortungsbewusstsein, Teamfähigkeit und Interesse an wissenschaftlichen Fragestellungen

Interesse? Dann senden Sie uns Ihre Unterlagen bis 30.09.2019: Universitätsklinikum Freiburg

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Univ.-Prof. Dr. Dr. K. Domschke - Ärztliche Direktorin
Hauptstr. 4, 79104 Freiburg

Fragen? Dann schreiben Sie uns gerne eine E-Mail:

Frau Dr. M. Weidner, magdalena.weidner@uniklinik-freiburg.de

Allgemeiner Hinweis: Die Vergütung erfolgt nach Tarif. Vollzeitstellen sind grundsätzlich teilbar, soweit dienstliche oder rechtliche Gründe nicht entgegenstehen. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung besonders berücksichtigt. Einstellungen erfolgen durch die Abteilung Personalbetreuung.

Sie möchten eine Stellenanzeige schalten?

» Stellenanzeigen Print:

Format	Breite x Höhe in mm	s/w	farbig
1/1 Seite	185 x 260	€ 1.950,-	€ 2.550,-
1/2 Seite	90 x 260 oder 185 x 130	€ 1.040,-	€ 1.440,-
1/3 Seite	90 x 195	€ 830,-	€ 1.130,-
1/4 Seite	90 x 130	€ 590,-	€ 890,-
1/8 Seite	90 x 65	€ 380,-	€ 630,-
Millimeterpreise	90 mm breit	€ 4,80	€ 6,80

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

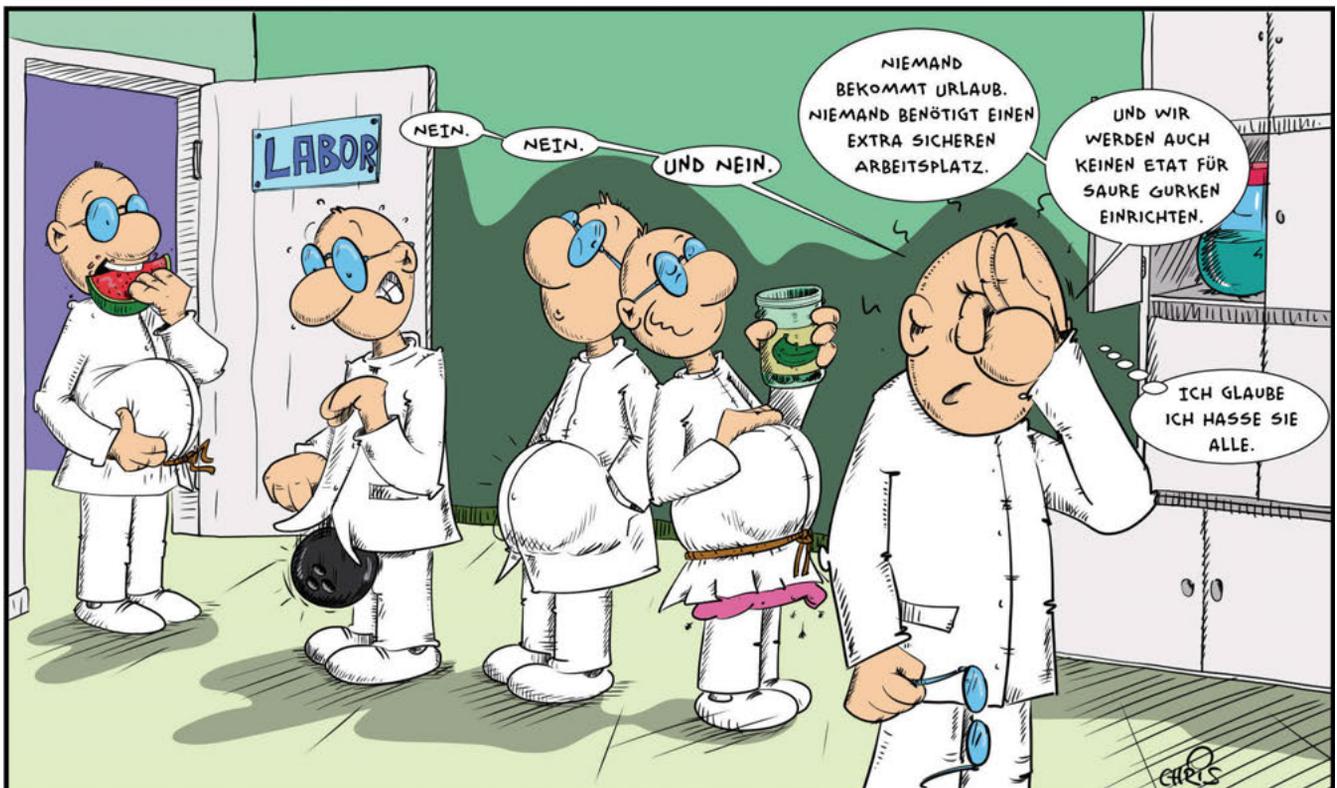
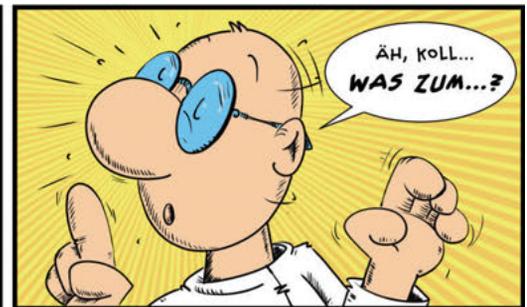
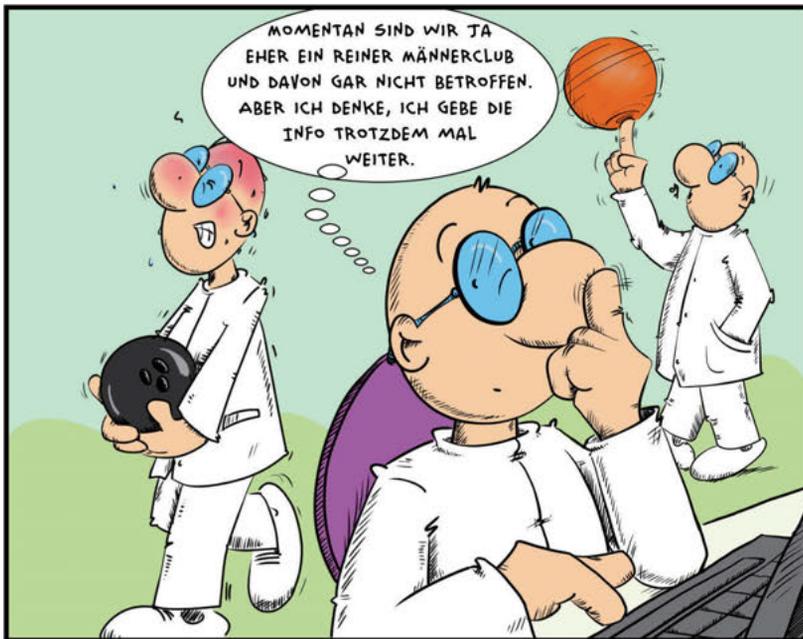
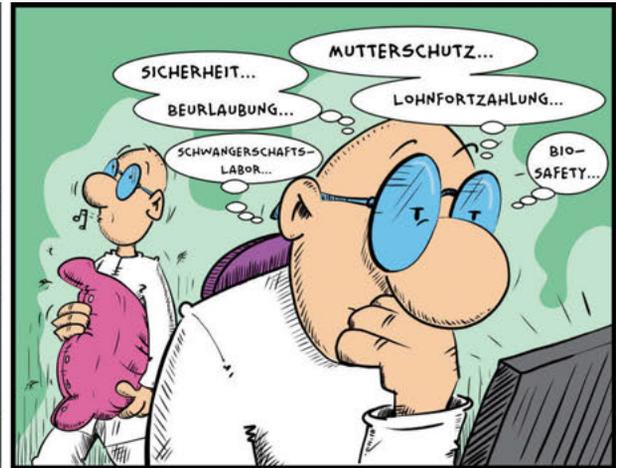
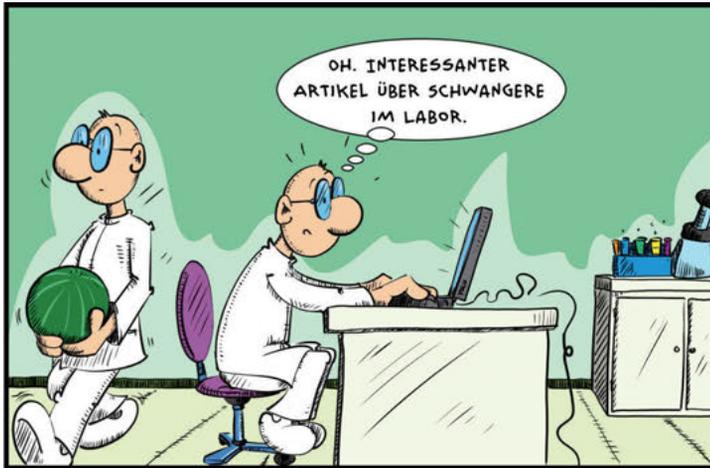
» Stellenanzeigen online:

„Classic“
PDF-Format oder HTML-Format: € 390,-/Monat

„Premium“
Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit, maximal 4 Premium Jobs pro Monat.

PDF-, HTML-Format: € 540,-/Monat

Weitere Informationen erhalten Sie unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de oder telefonisch unter +49(0)761 2925885.



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



Seit 140 Jahren
in besten Händen
#140Gründe



The *heart* of the matter

NEBNext® Ultra™ II Next-Gen-Seq Library Prep

Die NEBNext Ultra II Kits für die Illumina Plattformen sind das Herzstück Ihrer NGS Library Preparation: mit den speziell formulierten Mastermixen und vereinfachten Arbeitsabläufen erstellen Sie selbst aus geringstem Input-Material und in kürzester „Hands-on“ Zeit exzellente und komplexe Libraries.

Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei der Kern – leicht skalierbar und bereits für diverse Roboter-Plattformen automatisiert.

Diesen zentralen Workflow finden Sie auch in weiteren NEBNext Lösungen wieder: z.B. im Fragmentation System, in RNA-seq, Single Cell/Low Input RNA-seq oder in den NEBNext EM-seq Kits für Bisulfit-freie Epigenetikanalysen. Oder Sie kombinieren ihn einfach mit den entsprechenden NEBNext Modulen.

Besser und einfacher kann Library Prep nicht sein!

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:

www.neb-online.de/ultra2

NEBNext® Ultra™ II DNA Library Prep Kit for Illumina®:
Ein zentraler Workflow für eine Vielzahl an Applikationen

ULTRA II DNA WORKFLOW:



Kompletter Workflow



- nur 13 Minuten „Hands on“ Zeit
- nur 1:25 – 3:10 Stunden gesamt

- wird eingesetzt für Whole Genome, Standard & Low Input, Chip-seq, Exome Capture, Amplicon-seq, FFPE-Material, cfDNA ...

EBENFALLS DAS HERZSTÜCK IN:

Enzymatic Methyl-Seq ohne Bisulfit-Conversion

Directional & non-directional RNA-seq

Enzymatic DNA Fragmentation System

Single Cell/Low Input RNA Library Prep

