

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

6/2022



Tiergiftforschung
neu erfunden

Venomics

SCHWEINSWAL
Wenn Lärm
tötet

METHODEN-SPECIAL
DNA-Synthese &
-Datenspeicher

MDPI-VERLAG
Wolf im
Schafspelz?



analytica

Besuchen Sie uns in München
HALLE B2 | STAND 407

Hettich



LEGACY MEETS FUTURE.

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

www.hettichlab.com

WirtschaftsWoche

**WELT
MARKT
FUHRER**

Champion

2022

Andreas Hettich
GmbH & Co. KG
Laborzentrifugen



Leibniz-Universität
Saarbrücken
Universität St. Gallen



Die apokalyptischen Reiter (Gemälde von Wiktor Wasnezow)



Liebe Leserinnen und Leser,

die Menschheit hat sich so viele krisenhafte Zustände geschaffen, dass einem hin und wieder das Wort Apokalypse in den Sinn kommt. Wir heizen die Erde auf, müllen uns zu, überbevölkern den Planeten und schlachten uns gleichzeitig in Kriegen ab. „Das Ende ist nah!“, titelte neulich das Fachblatt der Zeugen Jehovas. Und die müssen's ja wissen...

In der Offenbarung des Johannes werden vier Apokalyptische Reiter als Boten des nahenden Jüngsten Gerichts losgeschickt. Jeder hat eine Heimsuchung dabei, die er durch seine eigene Gestalt verkörpert: Krieg, Hunger und Tod. Bei einem der Reiter – dem mit dem weißen Pferd – war man sich bei der Auslegung nicht so ganz einig. Luther deutete den Reiter als die „Verfolgung der Tyrannen“. Das lag damals sicher nahe, belagerten doch die Türken gerade Wien. Seither bekommt der weiße Reiter hin und wieder mal ein Bedeutungs-Update. Die Pest zum Beispiel war mal sehr populär.

Vielleicht sind auch vier Reiter heutzutage einfach zu wenig. Der Roman „Ein gutes Omen“ von Terry Pratchett und Neil Gaiman handelt davon, dass der Antichrist geboren und damit der Countdown zur Apokalypse eingeleitet wurde. Die vier Reiter kommen auf die Erde und treffen an einer Autobahnraststätte auf eine Rockerbande, die sich ihnen gerne anschließen würde, einfach weil sie so cool aussehen. Auf die Frage, welche Heimsuchung sie – die Rocker – denn darstellen möchten, antwortet der eine von ihnen: „Alkoholfreies Bier“, der andere „Dinge, die nicht funktionieren, obwohl man sie gut geschüttelt hat“. Ein erster Versuch, den Kader zu erweitern. Das Jüngste Gericht wurde im Buch allerdings erst mal verschoben. Die Hoffnung stirbt zuletzt.

Uns würde bei der Besetzung der Reiter mit Heimsuchungen folgendes Set-up einfallen: Klimakatastrophe, Vermüllung, Überbevölkerung, Hunger, Seuchen, Krieg, Autokra-

ten, Fundamentalisten. Langsames Internet wurde ebenfalls diskutiert. Wir würden allerdings gerne die Pferde gegen SUVs tauschen. Das ist zeitgemäß. „Die acht Apokalyptischen SUV-Fahrer“ klingt allerdings weniger knackig. Zugegeben.

In Wahrheit sind die Heimsuchungen selbstgemacht und nicht im geringsten göttlich. Unsere Krisen überlagern sich, und offensichtlich können die Regierungen immer nur eine Krise nach der anderen bearbeiten. Momentan überschattet der Krieg in der Ukraine medial alles und vernebelt den Blick für die „alten“ Katastrophen. Und er lässt die Gewinner der Corona-Pandemie ihre Schäflein weitgehend unbemerkt ins Trockene bringen. Der Oxfam-Bericht „Profiting from Pain“ zeigt einige frappierende Beispiele.

Die Reichen wurden während der Pandemie noch reicher. 2.668 Milliardäre – 573



mehr als 2019 – verfügen jetzt über 12,7 Billionen US-Dollar, also 13,7 Prozent des weltweiten Bruttoinlandsproduktes. Ein Anstieg von 42 Prozent.

Die weltweiten Lebensmittelpreise sind im Pandemiejahr 2021 um 33,6 Prozent gestiegen. Aber auch die Transportunternehmen haben die Gelegenheit genutzt. Oxfam: „Die Hamburger Reederei Hapag-Lloyd hat ihre Preise während der Pandemie um bis zu 1.000 Prozent erhöht und 2021 einen Rekordgewinn von 9,3 Milliarden Euro eingefahren.“

Und natürlich Pharma: „Die Pharmakonzerne machen allein mit Impfstoffen einen Gewinn von über 1.000 Dollar pro Sekunde und verlangen von den Regierungen bis zum

24-Fachen des Preises, den die Herstellung kostet. Die Pandemie hat 40 neue Pharmamilliardär:innen hervorgebracht, die von den Monopolen ihrer Unternehmen auf Impfstoffe, Behandlungen und Tests profitieren. Insgesamt wurden weltweit 11,66 Milliarden Impfstoffdosen verabreicht, aber nur 13 Prozent der Menschen in Ländern mit niedrigem Einkommen sind bisher vollständig geimpft. Infolge der Pandemie sind in ärmeren Ländern viermal mehr Menschen gestorben als in reichen.“ Damit wurden einmal mehr arme Länder geschwächt und die Abhängigkeit von „milden Gaben“ aus den reichen Ländern zementiert.

Wenn sich nichts ändert, ändert sich alles.

Das Klimaziel von nicht mehr als 1,5 Grad Celsius Erwärmung wird mit ziemlicher Sicherheit nicht geschafft. Extreme Wetterlagen und explodierende Nahrungsmittelpreise schaffen Armut. Über 260 Millionen Menschen sind inzwischen von Armut bedroht. Ein Viertel aller Arten steht kurz vorm Aussterben. Bestäubende Insekten verschwinden – mit großen Auswirkungen auf Ernten.

Die Gewalt nimmt weltweit zu: Das Forschungsinstitut Sipri rechnet vor, dass sich die Anzahl bewaffneter Konflikte im vergangenen Jahrzehnt verdoppelt hat. Ebenso die Zahl der dadurch verursachten Todesopfer und Flüchtlinge.

Populismus und Nationalismus sind weltweit auf dem Vormarsch. Russland, China, Nordkorea, Syrien und die meisten afrikanischen Staaten bilden die Vorhut. Die Türkei, Ungarn und Pakistan dackeln hinterher. Und wir ahnen, wo die USA hindriftet, wenn der Trump wiederkommt. Mit diesen Ländern wird eine globale Klimarettung zur wahrlich übergroßen, wenn nicht gar göttlichen Aufgabe. Und die Aussicht darauf, dass auch die Schurken, Autokraten, Diktatoren und Oligarchen dereinst vor dem Jüngsten Gericht wie in Johannes' Offenbarung beschrieben, Rechenschaft ablegen müssen, ist da wenig tröstlich.

Die Hoffnung stirbt zuletzt. Aber sie stirbt.



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Wurzelkätzchen“ / Comic: Forscher Ernst
- 9 Fokussiert: *Inkubiert* / Replikationskrise und Tierversuche
- 10 Frisch gepreist: Alexander-von-Humboldt-Professuren / Ernst-Jung-Preis für Medizin
- 11 Frisch gefördert: Freigeist-Fellowships / Neue Graduiertenkollegs

HINTERGRUND



- 12 Venomics – Tiergiftforschung neu erfunden
- 17 Im Corona-Gespräch: Andreas Bergthaler über die wohl anstehende Corona-Welle im Herbst und wie wir uns dieser stellen können
- 22 MDPI-Verlag – Wolf im Schafspelz?

SERIEN



- 26 Wissenschaftsnarr (48): Warum klemmt's bei Open Science und der Reform des akademischen Bewertungssystems?
- 29 Erlebnisse einer TA (154): Gar nicht trivial
- 45 Wirkstoff des Monats (26): Aducanumab
- 66 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (4): Ich möchte Projektmanager werden

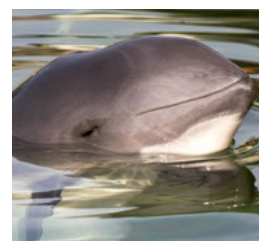
JOURNAL-CLUB



- 30 Journal-Club kompakt
- 31 Schöne Biologie: Wettrennen und -springen
- 32 Artenschutz in Hannover: Sprengungen von Weltkriegs-Minen bedrohen Deutschlands einzigen Wal
- 34 Molekularbiologie in Kaiserslautern: Überschüssige Chromosomen bescheren Zellen massive DNA-Schäden
- 36 Astrobiologie in Duisburg-Essen: Leben, wo keins sein dürfte
- 38 Stichwort des Monats: Protein-Laktylierung



Eine Flut an Sonderausgaben, ultraschneller Peer Review und mehr – das schweizerische Verlagshaus MDPI spaltet mit seinen teils unorthodoxen Methoden die Wissenschaftsgemeinde. Fördert es den wissenschaftlichen Austausch oder schafft es Qualität ab? Pro und Contra ab Seite 22.

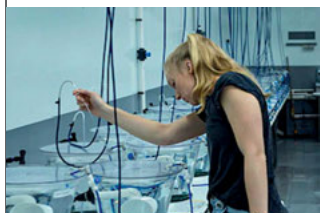


Dem einzigen Wal Deutschlands geht's schlecht. Grund dafür sind die vielen menschlichen Einflüsse im Lebensraum von Phocoena phocoena, dem Schweinswal. Obduktionen toter Tiere zeigen, dass Sprengungen von Weltkriegs-Minen dabei eine gefährliche Rolle spielen. Seite 32

„ Unser Titelthema: Tiergiftforschung

Die Erforschung von Tiergiften hat lange Tradition und ist dank methodischer Fortschritte nun im großen Maßstab möglich. Eine moderne Forschungsdisziplin ist entstanden – die Venomics –, mit der Wissenschaftler Tieren und ihren Giften auf den Zahn fühlen. Mehr erfahren Sie ab **Seite 12**.

STATISTIK



- 40** Publikationsanalyse: Meeres- und Frischwasserbiologie

WIRTSCHAFT



- 44** Wirtschafts-News
46 Mal eben die Welt retten – Biotechnologiestandort Deutschland
50 Firmenporträt: LEDitSHAKE (Aachen)
52 Produktübersicht: Isothermale Amplifikation
57 Neue Produkte

METHODEN



- 58** Methoden-Special: Neue DNA-Synthesetechniken und -Datenspeicher
62 Neulich an der Bench: Coronaviren-Imaging
64 Tipps und Tricks: Elektrooptische Membran-Analyse

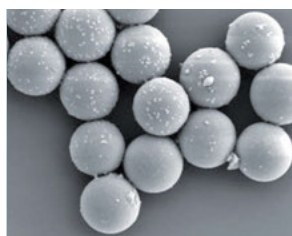
SONSTIGES



- 16** Impressum
39 Preisrätsel: Der Schnellalarmierer
75 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 68** Kongresse
70 Fortbildungen
72 Stellenmarkt



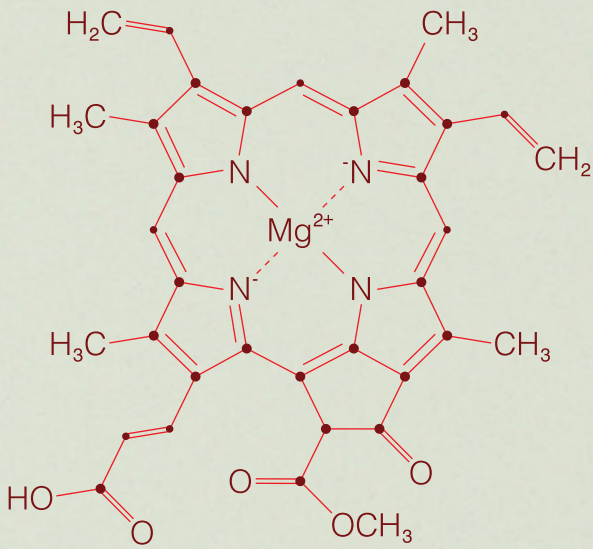
Noch steckt die enzymatische DNA-Synthese in den Kinderschuhen. Die großen Player der bisher dominierenden chemischen DNA-Synthese beobachten ihre Entwicklung aber bereits mit Argusaugen. Besonders interessant ist die neue Synthese-Technik für DNA-Datenspeicher. **Seite 58**

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Growing ideas for science



Für die nachhaltige **Entfaltung** Ihres Labors haben wir genau das Richtige. Neben unserem breiten Angebot an green chemistry haben wir viele Prozesse grüner gemacht. — #growwithus



Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.de



DER FUX & Chlorophyll



©goetzinger+komplizen



Hmm ... ob die Pflanzen so morgen wieder grüner sind?

Am nächsten Morgen ...



Guten Morgen!



HAHA
HAHA



Was ist denn los?

Hast du gestern etwa ein bisschen viel mit Chlorophyll experimentiert?

OH NEIN!

Grüne Lösungen und mehr finden Sie auf carlroth.de



Wurzelkätzchen

Überraschtes Feuerkätzchen? Nicht wirklich! Vielmehr das Alter Ego eines fluoreszierenden Geranien-Wurzelhaars unter dem konfokalen Mikroskop.
Aufgenommen von Konstantinos Lampou aus der Arbeitsgruppe von Arp Schnittger an der Universität Hamburg und Anna Fehler von Confocal.nl.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Fokussiert

Replikationskrise und Tierversuche

Experimentatoren haben nur geringe Schuld

Dass sich die Ergebnisse wissenschaftlicher Experimente in anderen Laboren nicht immer bestätigen lassen, ist unter dem Stichwort „Reproduzierbarkeitskrise“ oder „Replikationskrise“ längst Allgemeinwissen. Darüber, wie sich dieser „Krise“ beikommen lässt, streitet die Wissenschafts-Community allerdings noch.

Gemeinhin wird für nicht-reproduzierbare Ergebnisse neben der unvollständigen Dokumentation der Versuchsbedingungen vor allem eine mangelnde Standardisierung verantwortlich gemacht. Für Tierversuche bedeutet das, diese immer auf die gleiche Weise mit genetisch identischen Tieren durchzuführen, die obendrein unter exakt gleichen Bedingungen gehalten werden und stets nur mit demselben Experimentator in Berührung kommen. Einen durchschlagenden Erfolg hatten diese Bemühungen jedoch noch nicht.



Foto: A.H. Tuttle

Vielleicht weil ein Blick in die Natur zeigt, dass Standardisierung und Leben nicht wirklich zusammenpassen? Das Problem ist, dass Lebewesen äußerst sensibel auf kleinste Veränderungen der Umweltbedingungen reagieren und daraufhin unterschiedliches Aussehen und Verhalten entwickeln können – auch bei gleichem genetischen Hintergrund. Man spricht dabei von phänotypischer Plastizität – ein Phänomen, durch das mittlerweile in Frage gestellt ist, wie viel ein Ergebnis tatsächlich wert sein kann, das unter streng standardisierten Bedingungen erhalten wurde.

Würde man demnach die Reproduzierbarkeit von wissenschaftlichen Ergebnissen nicht vielmehr verbessern, wenn man bei den Experimenten gezielt eine gewisse Heterogenität einführt? Würden die Resultate nicht gerade durch eine systematische Veränderung einzelner Parameter robuster, etwa dem Hinzunehmen eines zweiten Mausstamms oder eines zusätzlichen Experimentators? Denn fände man unter verschiedenen Bedingungen zumindest qualitativ das Gleiche, dann wäre

doch gerade das ein starkes Indiz dafür, dass man keinem Artefakt aufgesessen ist.

Diesen Ansatz verfolgen die beiden Verhaltensforscherinnen Vanessa von Kortzfleisch und Helene Richter von der Universität Münster. In ihrer jüngsten Studie widmeten sie sich vor allem dem Einfluss der Störgröße, die gemeinhin als die wichtigste bei Tierversuchen gilt: dem menschlichen Experimentator. Dazu entwickelten sie eine Versuchsreihe, bei der drei Labore an den Universitäten Münster, Osnabrück und Bern zwei Maus-Inzuchtstämme in gängigen Verhaltenstests miteinander verglichen (PLoS Biol. 20: e3001564).

Die Ergebnisse lieferten eher Unerwartetes. Zwar konnten von Kortzfleisch und Richter zunächst bestätigen, was erwartet worden war – nämlich dass die Ergebnisse zwischen den drei Laboren zum Teil stark variierten. Bei einzelnen Messgrößen erzielten sie so-

gar gegensätzliche Ergebnisse, sodass sie zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen gelangten. Den großen Einfluss des Experimentators, den die Verhaltensforscherinnen vorab postuliert hatten, sahen sie aber nicht. Tatsächlich war der beobachtete Effekt mit fünf Prozent verschwindend gering. Einen größeren Einfluss mit 25 Prozent

hatte das Labor, in dem die Versuche durchgeführt worden waren. Aber was ist mit dem Rest? „Erstaunlicherweise waren bisher unerklärte interindividuelle Unterschiede zwischen den Mäusen für den größten Anteil der Varianz verantwortlich“, erklärt von Kortzfleisch.

Ist also die Einführung von Heterogenität doch nicht dazu geeignet, Ergebnisse robuster zu machen? Das könne man aus den Ergebnissen nicht schließen, sagen die Autorinnen. „Wenn man bedenkt, dass die Tiere alle unter nahezu identischen Bedingungen getestet wurden, zeigt die von uns gefundene große interindividuelle Varianz besonders deutlich, dass biologische Variation ein unausweichlicher Bestandteil von tierbasierten Studien ist“, so Vanessa von Kortzfleisch. „Es ist daher wichtig, diese biologische Variation systematisch in das Versuchsdesign einzubeziehen.“

Ob man hingegen den Parameter „Experimentator“ systematisch standardisiert oder variiert, scheint jedenfalls keinen allzu großen Unterschied zu machen.

Larissa Tetsch

Inkubiert

Worin unterscheiden sich Wissenschaft und Backöfen? Zugegeben, der Kalauer mag an den Haaren herbeigezogen sein – aber sei's drum: Bei Backöfen klappt die Selbstreinigung immer besser, in der Wissenschaft dagegen ...

Seit Jahrzehnten wird die Selbstreinigungskraft der Wissenschaft fast schon gebetsmühlenartig beschworen – vor allem wenn es gilt, die Forschungsfreiheit vor ungebetenem Regulierungseifer zu schützen. Schließlich habe man schon lange ein dreifaches Sicherheitsnetz gesponnen, um schlampige, schlechte oder gar unlautere Forschung frühzeitig auszusortieren:

Netz Nummer eins bilden die Gutachter, die entscheiden, welche Forschung überhaupt Geld erhält. Ziemlich grobmaschig, zugegeben – aber allzu tumbes Zeug dürfte trotzdem darin hängenbleiben.

Netz Nummer zwei ist das Peer-Review-System der Journale. Fachkundige Kollegen prüfen hierbei, ob die im Manuskript beschriebene Forschung überhaupt wissenschaftlichen Qualitätsstandards genügt. So wenigstens das Ideal.

Netz Nummer drei wird durch die Replikation der Ergebnisse gewoben. Tau- gen diese etwas, so säen und ernten Kollegen nachfolgend weitere Resultate auf ihrem Boden. Will dort jedoch nichts mehr sprießen, so werden sie im Nachgriff oftmals selbst als fauliges Fundament enttarnt. Stinkt es gar zu arg, zieht man die entsprechenden Paper zurück – und tilgt deren Inhalt damit offiziell aus dem wissenschaftlichen Bewusstsein.

Immer öfter geschah dies zuletzt. Irgendwer entdeckte Widersprüche in publizierten Daten, oder aber nachfolgende Resultate wollten einfach nicht dazu passen. Und da man den mitgeteilten Ergebnissen daher nicht mehr trauen konnte, zog man tatsächlich immer mehr Paper zurück.

Na also, funktioniert doch – könnte man meinen. Allerdings sind solche Arbeiten bis zu ihrem Rückzug oft schon lange und ausgiebig zitiert worden, ohne dass auch nur einer Verdacht geschöpft hatte. Als in einem solchen Fall einmal gefragt wurde, wie so etwas sein könne, lautete die Antwort: „Die Fragestellung und die Techniken waren einfach derart komplex, dass bis jetzt keiner sonst die Resultate in vollem Umfang replizieren konnte.“

Ein Trend, der die Selbstreinigungskraft der Wissenschaft weiter schwächt. Während sie bei Backöfen ... Ralf Neumann

Preise kompakt

» Der **Robert-Koch-Preis 2022** geht samt 120.000 Euro Preisgeld an die US-Amerikaner **Philip Felgner** und **Drew Weissman**. Beide legten Grundlagen für den Transfer von Nukleinsäuren in Zellen, die den Einsatz von mRNA-Impfstoffen überhaupt erst ermöglichten.

Felgner entwickelte am Salk Institute in La Jolla die Lipofektion mit, bei der Liposomen mit der Membran von Zielzellen verschmelzen und darin verpackte Substanzen in diese abgeben. Nach derartigen Einschleusen von DNA gelang ihm dies 1989 auch mit RNA-Molekülen.

Weissman arbeitet an der University of Pennsylvania, wo es ihm mit Katalin Karikó gelang, beliebige mRNA-Moleküle durch Modifikation ihrer Basen so zu verändern, dass die Zellen sie nicht mehr als fremd erkennen und eine Abwehrreaktion ausbleibt.

Zudem erhielt der Würzburger Mikrobiologe und ehemalige Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, **Jörg Hacker**, die Robert-Koch-Medaille in Gold für sein Lebenswerk. Hacker war entscheidend an der Entdeckung der Pathogenitätsinseln in Bakterien beteiligt – mobile genetische Einheiten, auf denen mehrere Virulenzfaktoren codiert sind.

» Der Strukturbiologe **Nicolas Thomä** erhält den **Otto-Naegeli-Preis 2022**. Mit seiner Gruppe am Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel widmet er sich den Mechanismen der Protein-DNA-Interaktion und der DNA-Reparatur sowie des gezielten Proteinabbaus (Targeted Protein Degradation). Einen Schwerpunkt bei Letzterem haben Thomä und Co. inzwischen auf den Wirkstoff Thalidomid gelegt, der in den 1950ern im Medikament Contergan auf den Markt kam – und wegen starker Schädigung der Fötusentwicklung den gleichnamigen Arzneimittel-Skandal verursachte. Thomäs Team fand, dass Thalidomid mit einer Ubiquitin-Ligase interagiert, woraufhin die „Abfallentsorgung“ bestimmter Proteine hoch-, zugleich aber diejenige anderer runterreguliert wird. Dies erklärt möglicherweise den „Dr.-Jekyll-and-Mr.-Hyde“-Charakter von Thalidomid: Denn trotz des Contergan-Skandals wird es seit den 1990ern erfolgreich im Kampf gegen Blutkrebs eingesetzt. -RN-

Frisch gepreist

Alexander-von-Humboldt-Professuren

Auf nach Deutschland!

Als „höchstdotierten internationalen Forschungspreis Deutschlands“ bezeichnet die Humboldt-Stiftung ihre Alexander-von-Humboldt-Professuren. Jährlich macht sie damit im Ausland aktiven Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern den Wechsel an eine deutsche Forschungsstätte schmackhaft – wozu sie den experimentell Tätigen unter ihnen fünf Millionen Euro spendiert, während die theoretisch Arbeitenden dreieinhalb Millionen Euro erhalten.

Im Mai zeichnete die Stiftung die Rekordzahl von 21 Forscherinnen und Forschern aus – dies auch, weil sie erstmals spezielle Humboldt-Professuren für künstliche Intelligenz ausgelobt hatte. Die folgenden sechs Gepreisten arbeiten an biomedizinischen Themen:

» **Peter Dayan** verlässt das University College London, um als Humboldt-Professor für künstliche Intelligenz das Zentrum für Neurowissenschaften und maschinelles Lernen der Universität Tübingen zu verstärken.

» **Catherina Becker** wechselt als Expertin für Nervenzell-Regeneration von der University of Edinburgh an die Technische Universität Dresden.

» **Kristian Franze** kommt von der University of Cambridge an die Universität Erlangen-Nürnberg – und wird dort untersuchen, wie sich mechanische Kräfte auf die Aktivität von Nervenzellen auswirken.

» **Christian Frezza** kehrt ebenfalls der University of Cambridge den Rücken, um an der Universität zu Köln die veränderte Nährstoffverarbeitung in Krebszellen zu studieren.

» **Stefan G. Hofmann** studiert Angststörungen und Depressionen an der Schnittstelle zwischen Neurowissenschaften und klinischer Psychologie – bisher an der Boston University, bald an der Universität Marburg.

» Als Spezialist für Bodenorganismen und ihre Wechselwirkungen mit Pflanzen wechselt **Bart Thomma** von der Universität Wageningen an die Universität Köln.

Ernst-Jung-Preis für Medizin

Folgeerkrankungen und Pionierarbeiten



Preis-Duo: Ralf Bartenschlager und Ingrid Fleming

Foto: Eric Anders

Auch die Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung vergab im Mai ihre Forschungspreise. Den mit 300.000 Euro dotierten Ernst-Jung-Preis für Medizin teilten sich **Ingrid Fleming** vom Zentrum für Molekulare Medizin der Universität Frankfurt/Main und **Ralf Bartenschlager**, der als Virologe am Uniklinikum Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum arbeitet. Ingrid Fleming erhielt den Preis für ihre Ergebnisse zu möglichen Folgeerkrankungen von Diabetes und anderen vaskulären Erkrankungen – wie beispielsweise Gefäßverschlüsse, Herzinfarkte oder Erblindung. Ralf Bartenschlager wurde zuvor schon mehrfach für seine Pionierarbeiten zum Studium des Hepatitis-C-Virus samt der Entwicklung antiviraler Therapien ausgezeichnet.

Überdies ehrte die Stiftung den Pariser Immunologen und Gentherapie-Pionier **Alain Fischer** mit der Ernst-Jung-Medaille in Gold sowie **Anastasios Giannou** vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit dem Ernst-Jung-Karriere-Förderpreis. Letzterer ist mit einem Preisgeld von 210.000 Euro verbunden und soll Giannou helfen, seine Projekte zur Signalsteuerung der Immunantworten gegen Dickdarmkrebs-Zellen weiter voranzutreiben. -RN-

Frisch gefördert



VolkswagenStiftung Neue Freigeister

Mit ihren Freigeist-Fellowships zielt die VolkswagenStiftung explizit auf „ungewöhnliche und risikoreiche Forschungsvorhaben“. Bewerber können sich Forscherinnen und Forscher, deren Promotion maximal vier Jahre her ist, im positiven Fall werden sie acht Jahre lang mit maximal 2,2 Millionen Euro gefördert.

Zur jüngsten Bewilligungsrunde gingen rund 170 Anträge ein, 13 davon haben die Gutachtergremien für die Förderung ausgewählt. Darunter sind die folgenden zwei Projekte mit biowissenschaftlichem Fokus:

» „Plasticity-led evolution in the phenotype of a freshwater snail: from the epigenome to genetic change“ von **Denis Meuthen**, Universität Bielefeld;

» „Dealing with photosynthetic neighbours: diurnal chemical modulation of cross-talk in biofilm communities“ von **Christina C. Roggatz**, Universität Bremen.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) Länger als bislang

Zur Förderung der thematisch fokussierten Ausbildung von Promovierenden fügt die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ihren laufenden 228 Graduiertenkollegs (GRK) 13 neue hinzu. Diese werden ab Herbst 2022 erstmals für eine Dauer von zunächst fünf Jahren gefördert. Ebenso besteht erstmalig die Option, Promovierende anstelle des bisherigen Maximums von 36 Monaten bis zu 48 Monate lang über das GRK-Programm zu finanzieren.

Die 13 „Neuen“ erhalten dafür insgesamt eine Förderung von rund 93 Millionen Euro. Die folgenden sechs werden sich biowissenschaftlichen Themen widmen:

» „Heterogenität, Plastizität und Dynamik der Antwort von Krebszellen, Tumor- und Normalgeweben auf therapeutische Bestrahlungen bei Krebs“ – Sprecherin: **Verena Jendrossek**, Universität Duisburg-Essen;

» „Das Zytoskelett als aktives System – von molekularen Wechselwirkungen zu zellulärer Biophysik“ – Sprecherin: **Sarah Friederike Köster**, Universität Göttingen;

» „Mensch und Mikrobe: Reorganisation von Zellkompartimenten und Molekülkomplexen während der Infektion“ – Sprecher: **Martin Aepfelbacher**, Universität Hamburg;

» „Material-Mikroben-Mikroumgebungen (M-M-M): Antimikrobielle Biomaterialien mit maßgeschneiderten Strukturen und Eigenschaften“ – Sprecher: **Klaus D. Jandt**, Universität Jena;

» „Neuromodulation motorischer und kognitiver Funktionen im gesunden und kranken Gehirn“ – Sprecherin: **Christiane M. Thiel**, Universität Oldenburg;

» „Nicht kanonische G-Protein-abhängige Signalwege: Mechanismen, Funktionen, Konsequenzen“ – Sprecher: **Bernd Nürnberg**, Universität Tübingen.

-RN-



Professionell gekühlt. Präzise und sicher.

Der Schutz hochsensibler Substanzen hat im Labor oberste Priorität. Die professionellen Kühl- und Gefriergeräte von Liebherr sind speziell für diese hohen Anforderungen entwickelt. In Verbindung mit SmartMonitoring gewährleisten sie die absolut sichere Lagerung Ihrer wertvollen Proben. So haben Sie den Kopf frei für das, was Ihnen am Herzen liegt: Ihre Forschung. Entdecken Sie maximal sichere Kühllösungen für Ihr Labor auf home.liebherr.com/ScientificHealthcare

LIEBHERR

Scientific and Healthcare

Venomics – Tiergiftforschung neu erfunden

Gemeiner Steinläufer
(Lithobius forficatus)
Fotos(3): Björn von Reumont

Die Erforschung von Tiergiften verspricht nicht nur neue Erkenntnisse zur Ökologie und Evolution von Gifttieren, sondern auch potenzielle Anwendungen als Medikamente oder Insektizide. Dank methodischer Fortschritte in den vergangenen Jahrzehnten ist die Gifttierforschung nun im großen Maßstab möglich. Eine moderne Forschungsdisziplin ist entstanden – die „Venomics“ –, mit der Wissenschaftler Tieren und ihren Giften auf den Zahn fühlen.

Von den über 1,2 Millionen bisher bekannten Tierarten sind über 200.000 giftig. Dabei ist die Fähigkeit, Gifte einzusetzen, um damit entweder Feinde abzuwehren oder selbst Beute zu machen, immer wieder unabhängig voneinander entstanden, sodass heute in jeder Tiergruppe Gifttiere vorkommen. Tiergifte sind extrem komplexe Gemische aus bis zu vielen hundert unterschiedlichen Komponenten, den Toxinen.

Die Erforschung von Giften ist uralte: Schon in der Antike betätigten sich Menschen als Giftmischer – um zu schaden oder zu heilen. In den vergangenen Jahrzehnten ist die Gifttierforschung aber endgültig zu einer modernen und ganzheitlichen Forschungsdisziplin herangereift, die unter dem Begriff Venomics verschiedene biochemische, molekularbiologische und bildgebende Verfahren miteinander vereint.

Einer ihrer Vertreter in Deutschland ist Björn von Reumont, der zuletzt am Institut für Insektenbiotechnologie der Universität Gießen die Arbeitsgruppe für „Tiergifte“ koordiniert hat. „Ursprünglich bezog sich die Giftforschung nur auf Tiere, die auch beim Menschen Vergiftungen verursacht haben“, erklärt er. „Geforscht wurde hauptsächlich, um Gegengifte zu finden; im Fokus standen Spinnen,

Schlangen, Skorpione und vielleicht noch Bienen und Wespen.“ Heute suchen er und seine Kolleginnen und Kollegen auch in anderen, oft exotisch anmutenden Tiergruppen wie Krebsen und Hunderfüßern nach Giften – immer in der Hoffnung, dort etwas Neues, vielleicht gänzlich Unbekanntes und bestenfalls sogar Nützliches zu entdecken.

Viel Handarbeit

Und längst stehen nicht mehr nur die aktiv giftigen Tiere im Fokus, also solche mit Stachel, Giftzähnen oder Giftklauen. Passiv giftige Tiere, die ihre Gifte über Hautdrüsen absondern, seien ebenfalls interessante Studienobjekte, ist von Reumont überzeugt. „Als Toxin bezeichnen wir alle Substanzen, die eine Giftwirkung haben“, sortiert er die Begriffe. „Toxine in passiven Giften, die über die Haut oder häufiger über den Verdauungstrakt des Opfers aufgenommen werden, sind meist kleine Verbindungen wie Alkaloide, Phenole oder Blausäure. Sie werden als sekundäre Stoffwechselprodukte produziert und wirken im Körper relativ unspezifisch. Man findet sie vor allem bei Amphibien, Insekten, aber auch bei manchen Spinnentieren wie den Hornmilben.“

Während passive Gifte ausschließlich dem Schutz vor Fressfeinden dienen, können Tiere aktiv Gifte je nach Kontext zur Verteidigung oder zur Jagd einsetzen. Da sie das Gift über einen Giftapparat in den Körper des Angreifers oder Opfers injizieren, können ihre Toxine größer sein. Typischerweise enthalten deshalb Spinnen- und Schlangengifte überwiegend Peptide und Proteine, die stets sehr spezifische Wirkungen haben. Viele von ihnen binden an bestimmte Ionenkanäle oder haben enzymatische Funktionen, mit denen sie Gewebe und Zellen auflösen können. „Die Grenze zwischen passiven und aktiven Giften kann aber ziemlich schwammig sein“, schränkt von Reumont ein. „Schmetterlinge wie das Hufeisenklee-Widderchen geben beispielsweise Blausäure als passives Toxin ab. Wenn Raupen aber spezielle Gift Haare bilden, also eine Struktur, um die Abgabe ihrer Gifte zu fördern, muss man sie eigentlich schon zu den aktiv giftigen Tieren zählen.“ Gleiches gilt für Frösche, die ihre Hautgifte mithilfe von knöchernen Strukturen am Kopf möglichst effizient übertragen, oder Giftfische, die dies über Stacheln an der Rückenflosse bewerkstelligen. Außerdem, so der Gifttierforscher: „Bei vielen Arthropoden kennt man die Giftsysteme noch nicht gut. Bei der Aufklärung können moderne bildge-

bende Verfahren wie die Computertomographie helfen.“

Überhaupt sind es vor allem methodische Fortschritte, die die Gifftierforschung in den vergangenen Jahren beflügelt haben, wie von Reumont betont. „In der Anfangszeit der Gifftierforschung konnten nur Tiere untersucht werden, die große Mengen an Gift produzieren“, erinnert sich der Forscher. „Das waren vor allem Schlangen, die sich ja regelrecht melken lassen, und einige große Spinnen.“ Wissenschaftler reinigten die Rohgifte zuerst durch Filter und fraktionierten sie anschließend durch trennende Verfahren wie Gelelektrophorese oder Flüssigkeitschromatographie. Wenn man Glück hatte, erhielt man auf diese Weise reine Toxine, die man weiter untersuchen konnte. Sequenzen wurden über Edman-Abbau oder Massenspektrometrie aufgeklärt; um die biologische Aktivität zu untersuchen, kamen pharmakologische Assays zum Einsatz, die ebenfalls viel Material benötigten.

„Zu Beginn der Gifftierforschung konnte man biologische Aktivität von Giften nur in Gemischen messen“, erinnert sich Dietrich Mebs, der sich bereits in den 1960er-Jahren während seiner Doktorarbeit mit Schlangen-

giften beschäftigte und diesen über 50 Jahre treu geblieben ist. „Im Vordergrund unserer Arbeit stand deshalb anfangs, die einzelnen Toxine voneinander zu trennen und zu reinigen.“ Die Etablierung von säulenchromatographischen Verfahren wie Ionenaustausch und Gelfiltration zur Trennung von Proteinen sei eine kleine Revolution gewesen: „Mit wenig Aufwand und etwas Geschick konnte man damit recht reine Toxine bekommen.“

Methodische Fortschritte

Nach seiner Doktorarbeit musste der Toxikologe erkennen, dass man mit Tiergiftforschung allein in Deutschland kaum Aussichten auf eine Professur hatte. Er habilitierte sich deshalb in der Rechtsmedizin und blieb bis zu seiner Emeritierung im Jahr 2007 als Honorarprofessor an der Frankfurter Goethe-Universität. „Hauptberuflich habe ich mich mit Vergiftungen beim Menschen beschäftigt“, erzählt Mebs. „Aber ich hatte immer die Freiheit, meine Schlangengift-Forschung weiterzuführen.“

Nach der Reinigung von Toxinen stand mit der Sequenz- und Strukturaufklärung die

nächste Herausforderung an: „Anfangs konnte man Proteine nur hydrolysieren und dann die einzelnen Aminosäuren nachweisen. Später ließen sich Sequenzen über den Edman-Abbau bestimmen“, erinnert sich der Toxikologe. „Das ging damals alles per Hand und war aufwendig, aber es hat die Proteinforschung sehr vorangebracht.“ Mebs selbst hat die Methode im japanischen Osaka erlernt und damit 1970 die damals erst zweite Aminosäuresequenz eines Schlangengifttoxins entschlüsselt – des alpha-Bungarotoxins aus dem Gift des Chinesischen Vielbindenkraits (*Bungarus multicinctus*).

Mit den vorgestellten Methoden kommt man aber schnell an die Grenzen, wenn nur wenig Rohgift zur Verfügung steht, sind sich Mebs und von Reumont einig. Schon die Gewinnung des Rohgifts sei dann manchmal eine Herausforderung. „Bei meinen Versuchen mit Wildbienen oder Krebs-Arten konnte ich das Gift meist nur gewinnen, in dem ich die Giftdrüse herauspräparierte“, so von Reumont. „Naturgemäß stehen bei so kleinen und oft weniger häufigen Arten dann nur kleinste Giftmengen für Analysen zur Verfügung.“

Hier sind den Venomics-Forschern insbesondere zwei Entwicklungen zu Hilfe gekom-

Der neue Standard für die Probennahme: SafeCollect™

Powered by  DNA/RNA Shield™



- Optimale Stabilisierung von Nukleinsäuren bei Raumtemperatur
- Konservierung der Proben zum Zeitpunkt der Probennahme
- Inaktivierung von Pathogenen durch das DNA/RNA Shield™ Reagenz
- Kostenreduktion bei Transport und Lagerung von Proben

www.zymoresearch.de/pages/safecollect

Mikrobiom NGS-Services

Zymo setzt den Maßstab

Targeted Sequencing: 16S, ITS, 18S



- Probenprozessierung mit den bewährten ZymoBIOMICS-Technologien
- Mikrobielle Standards gewährleisten die Validität der generierten Daten
- Bestimmung der relativen und absoluten Abundanz (16S, ITS)
- Publikationsbereite Daten und Abbildungen

www.zymoresearch.de/pages/microbiome-analysis-services

BESUCHEN SIE UNS am
STAND A3.208 21. - 24.06.2022



analytica

men: Erstens, so von Reumont, habe sich die Empfindlichkeit von analytischen Verfahren wie der Massenspektrometrie deutlich verbessert. Und zweitens existieren heute molekulare Methoden, mit denen sich Toxin-Gene im Genom aufspüren und in Proteinsequenzen übersetzen lassen. „Wir können heute beispielsweise die kompletten Transkripte aus der Giftdrüse extrahieren“, freut sich der Giftforscher. „Wenn wir diese Daten mit dem Proteom, also allen Peptiden und Proteinen aus dem Rohgift abgleichen, können wir Toxine ziemlich sicher identifizieren.“

Auch die dazugehörigen Gene lassen sich anschließend aufspüren – zumindest wenn vergleichende Genomdaten vorliegen. Und da habe sich ebenfalls viel getan: „Wir profitieren sehr davon, dass immer mehr Genome veröffentlicht werden, die dabei helfen, die noch recht unklaren Mechanismen zu verstehen, die die Entstehung von Gift-Genen antreiben.“ Dass Methoden wie der Edman-Abbau heute weitgehend in Vergessenheit geraten sind, findet Mebs zwar etwas schade, doch ansonsten ist er wie sein jüngerer Kollege davon begeistert, was in der Giftforschung möglich geworden ist.

Da die Omics-Techniken mit biochemischen Tests, bildgebenden Verfahren und bioinformatischen Analysen Hand in Hand gehen, ist beiden Forschern klar, dass Gifttierforschung heute nur noch interdisziplinär geht. Von Reumont hat deshalb gemeinsam

mit Kolleginnen und Kollegen das European Venom Network (EUVEN) gegründet, das die europäischen Venomics-Forscher miteinander vernetzen soll (*LJ* berichtete darüber online unter dem Titel „Die Gift-Allianz“, 31.5.21). Vorbild war die Queensland University in Australien, die alle Aspekte der Gifttierforschung auf einem Campus vereint. Inzwischen hat EUVEN rund 120 Mitglieder, darunter 11 aus Deutschland. „Wir wollen vor allem den Austausch von Expertise fördern“, sagt der Netzwerk-Mitgründer. „Dabei soll auch die Bevölkerung einbezogen werden, beispielsweise durch Citizen-Science-Projekte und Summer Schools. Ganz wesentlich ist für uns auch die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftlern, Unterstützung weniger entwickelter europäischer Länder und eine Anbindung an die Industrie.“

Enttäuschende Bilanz

Denn an die Anwendung von Giften knüpfen sich viele Hoffnungen – spätestens seit der Entdeckung des Conotoxins Ziconotid aus der Zauberkegelschnecke (*Conus mag-nus*), das Schmerzen wirksamer ausschaltet als Morphin, dazu mit dem Vorteil, dass ein Gewöhnungseffekt ausbleibt. Nicht zufällig wurde deshalb von Reumonts Stelle an der Uni Gießen vom LOEWE-Zentrum für Translationale Biodiversitätsgenomik finanziert, einer

institutionsübergreifenden Drittmittelinitiative, die Grundlagenforschung in die Anwendung bringen möchte. Von Reumont möchte allerdings lieber keine zu großen Hoffnungen wecken. „Tatsächlich haben die vergangenen zwanzig Jahre Forschung bisher relativ wenige Produkte auf den Markt gebracht“, sagt er. Zwar gebe es immer wieder Durchbrüche wie ein Peptid aus Spinnengift, das als Bio-Insektizid den Anbau von gentechnisch veränderten Pflanzen unnötig machen kann. „Aufgrund seiner stabilen Struktur kann es einfach auf die Pflanzen gesprüht werden.“

Anwendungen für Toxine seien aber Einzelfälle, denn das große Problem sei ein Engpass weiter hinten in der Forschungspipeline: „Durch unsere neuen Venomics-Methoden können wir heute vielversprechende Kandidaten tatsächlich sicherer identifizieren. Die Produktion und anschließende Testung bleiben aber das Nadelöhr“, ist der Forscher überzeugt. Während kleine Peptide noch in Feststoffsynthese hergestellt werden können, müssen größere Peptide und Proteine heterolog exprimiert werden. Dabei kann es zu Fehlern bei der Faltung kommen, die gerade bei Toxinen essenziell für deren Aktivität ist. „Von 10.000 Kandidaten bleiben dann vielleicht nur 10 bis 100 übrig, die in die präklinische Testung gehen. Weitere Kandidaten scheiden später aus, weil sie schwere Nebenwirkungen haben.“

Mebs ist ebenfalls enttäuscht darüber, wie wenig Anwendungen sich aus fünfzig Jahren Forschung ergeben haben. „Wir Toxikologen haben uns immer gefragt, wie man unsere Ergebnisse pharmazeutisch nutzen kann“, sagt er. „Zwar gibt es viele Toxine mit ganz spezifischen Wirkungen, aber die Versuche, daraus Medikamente zu machen, waren nicht sehr erfolgreich.“ Einer der Gründe dafür, warum viele Wirkstoffkandidaten bei klinischen Studien auf der Strecke bleiben, sei, dass Peptide im Verdauungstrakt leicht inaktiviert werden. Auch der Patentschutz wirft Fragen auf, weil sich Sequenzen alleine nicht patentieren lassen. „Patentiert wird immer nur die Anwendung von Sequenzen, also Herstellungsverfahren, Modifikationen oder innovative Applikationen“, erklärt von Reumont.

Von Krebsen bis Hundertfüßern

Abgesehen von den Anwendungsaspekten lässt sich natürlich an Tiergiften jede Menge spannende Grundlagenforschung betreiben. Von Reumont selbst interessiert sich vor allem für die Evolution von Gift-Genen. Dabei konzentriert er sich unter anderem auf die Gruppe der Pancrustacea, die Krebse und Insekten umfasst. „Gerade bei den Insekten profitieren wir sehr davon, dass immer mehr Ge-



Hausfeldwespe
(*Polistes dominula*)

Ein Falcon-Tube, Gummibänder und eine Pinzette helfen den Gifttierforschern, Hundertfüßer der Gattung Scolopendra zu melken.

nome veröffentlicht werden“, so der Gifttierforscher. „Hier kann man gut untersuchen, wie verschiedene Gifte entstehen, wie sie sich an Situationen anpassen und welchen Sinn sie ökologisch machen.“ In diesem Zusammenhang scheint besonders interessant, dass manche Tiere wie Kegelschnecken oder Raubfliegen ihr Gift zum Teil extrem schnell an verschiedene Situationen anpassen können, etwa von einem Verteidigungs- auf ein Angriffsgift umstellen.

Zurzeit bearbeitet von Reumont außerdem ein Projekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), das sich mit der Evolution der Gifte von Stechimmen beschäftigt. „Bienen und Wespen sind gut untersucht, die ganzen solitären Bienen allerdings weniger. Gerade konnten wir erste Erkenntnisse zum Gift der Violett Holzbiene (*Xylocopa violacea*) publizieren“, freut sich der Forscher (*Toxicon* X 14: 100117). Von Reumont war übrigens 2014 der Erste, der als ausgebildeter Höhlentaucher giftige Krebse beschrieben hat: die Remipeden, die in Unterwasserhöhlen leben und eher aussehen wie Tausendfüßer (*Mol. Biol. Evol.* 31: 48). „Für die Remipeden macht es absolut Sinn, giftig zu sein“, erklärt von Reumont. „In ihren Höhlen treffen sie nur selten auf andere Lebewesen. Wenn Nahrung vorbeikommt, wird diese deshalb sofort gelähmt.“ Weitere Forschungsobjekte des Gifttierforschers beschäftigen sich mit Raubfliegen, Raubwanzen und Hundertfüßern.

Während von Reumont überwiegend auf Nukleinsäuren spezialisiert ist, stellen andere Venomics-Forscher das Proteom in den Mittelpunkt. Zu ihnen gehört Maik Damm, der



an der Technischen Universität Berlin im Rahmen seiner Doktorarbeit Schlangengifte mittels Massenspektrometrie untersucht und zusammen mit von Reumont in EUVEN aktiv ist. „Mein Hauptfokus liegt auf der Ermittlung der Giftzusammensetzung einzelner Arten“, erklärt der Nachwuchsforscher. „Im Vordergrund stehen dabei vor allem Vipern und einige Kobras, deren Gifte ich mit denen anderer Schlangen vergleiche.“ Obwohl ihre Gifte auch für den Menschen gefährlich sind, sei über die Zusammensetzung noch vieles unbekannt.

Damms Interesse an der Vielfalt und Evolution von Schlangengiften wurde bereits in der Schule geweckt: Hier schließt sich ein Kreis, denn die Basis für den Vortrag, den er damals hielt, war ein von Dietrich Mebs geschriebenes Lehrbuch. Besonders fasziniert

Damm, dass die Gifte sich nicht nur von Spezies zu Spezies unterscheiden, sondern sich im Verlauf des Lebens verändern können. Unter anderem weil Schlangen lebenslang wachsen, wie Damm erklärt: „Junge Schlangen fressen eher Insekten und kleine Reptilien und bilden daran angepasste Gifte. Später ändert sich das Beutespektrum hin zu Vögeln und Säugern und damit auch die Giftzusammensetzung.“

Ein Schwerpunkt von Damms Arbeit liegt auf der Verbesserung der Analytik. Denn die Massenspektrometrie, die immer noch Mittel der Wahl bei der Erforschung des Giftproteoms ist, stößt bei großen Proteinen wie den Viper-Toxinen an ihre Grenzen. Zwar kann man die Proteine zuerst proteolytisch verdauen und dann die Bruchstücke analysieren, doch dieser Bottom-up-Ansatz sei aufwendiger, langwie-



SCINOMIX SCI-PRINT VX2

Neu bei NBS Scientific ist der Sci-Print VX2 von Scinomix. Der VX2 ist ein vollautomatisches System zur Etikettierung verschiedenster Röhrcchen und Fläschchen mit einer Größe von 0,5 mL bis 50 mL. Mit einem Durchsatz von bis zu 400 Tubes pro Stunde verschafft Ihnen der VX2 wertvolle Zeit, um sich auf das Wesentliche konzentrieren zu können: effektive Forschung. Neben der Schnelligkeit ist der VX2 flexibel nach Ihrem Bedarf erweiterbar. Neben dem Bedrucken und sicheren Platzieren von Labels, kann der Sci-Print VX2 so konfiguriert werden, dass er Röhrcchen in Racks sortiert, Tubes in loser Schüttung prozessiert, Verschlüsse öffnet und schließt, Tubes mit Flüssigkeit füllt und/oder Barcodes scannt. Wünschen Sie eine Vorführung? Nehmen Sie Kontakt mit uns auf!



scinomix



www.nbsscientific.de



+49 (0) 6201 398 7000



info@nbsscientific.de

IMPRESSUM

Laborjournal
28. Jahrgang | Heft 6/2022

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

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

Druck & Lithos:

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

Anzeigen:

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

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

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

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

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

Titelbild:

mgkuijpers (Adobe Stock);
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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

riger und noch dazu teurer, als die vollständigen Proteine zu untersuchen. „Wir testen deshalb Massenspektrometer mit unterschiedlichen Ionisierungsquellen und Analysatoren, um herauszufinden, wie wir auch große Proteine im Top-down-Ansatz, also ohne vorherige Hydrolyse, untersuchen können“, so der Proteomforscher.

Einblicke in eine Giftdrüse

Kooperationen hält der Berliner für entscheidend für den Erfolg: „Kaum eine Arbeitsgruppe kann alle Aspekte der Gifftierforschung alleine bearbeiten. Da ich kein Biologe bin, brauche ich beispielsweise Kooperationspartner, die in der Feldforschung interessante Schlangen finden und mir ihr Gift zuschicken. Auch Methoden und Analysegeräte tauscht man untereinander aus.“

Ein aktuelles Beispiel ist die Zusammenarbeit mit dem Tierpark Berlin, um die Lagerung von Toxinen innerhalb des Giftdrüsenapparates einer Kobra zu untersuchen. Leitender Wissenschaftler des Projekts ist der ehemalige Betreuer von Damms Masterarbeit, Benjamin-Florian Hempel, der sich auf bildgebende Massenspektrometrie spezialisiert hat. Inzwischen arbeitet er als Postdoc an der Charité Berlin und koordiniert zusammen mit von Reumont eine Arbeitsgruppe in EUVEN, die sich mit neuen Methoden und Werkzeugen in der Venomik beschäftigt. „Eine Kompartimentierung der Giftdrüse macht etwa Sinn, wenn sich Toxine sonst gegenseitig inaktivieren würden“, erklärt Hempel.

Auch die Lagerung von Giften für verschiedene Zwecke, wie etwa Angriffs- und Verteidigungsgifte, in unterschiedlichen Bereichen der Drüse sei von Vorteil. „Neueste Studien lassen vermuten, dass etwa Blut- und Schnurwürmer sowie Raubwanzen, die hoch effiziente und angepasste Gifte für die aktive Beutejagd produzieren, verschiedene Toxine an unterschiedlichen Orten innerhalb der Giftdrüse produzieren und lagern.“ Auch bei Kobras gebe es erste experimentelle Hinweise darauf, dass auf diese Weise der Giftcocktail im begrenzten Umfang zum Zwecke der Selbstverteidigung angepasst werden kann.

Für die bildgebende MALDI-Massenspektrometrie wurde die Giftdrüse der Tierpark-Kobra zuerst in Scheiben geschnitten und mit einer Matrix besprüht, die die Energie eines Lasers absorbiert. „Durch die Absorption der Energie kommt es zu einer Explosion, bei der Teile der Probe verdampfen“, erklärt Hempel. „Die verdampften Moleküle können dann spektrometrisch analysiert werden. Indem man die Giftdrüse mit einem Fadenkreuz abrastert, bekommt man am Ende für jeden Punkt ein Spektrum.“ Dabei liegt die Auflö-

sung immerhin schon bei etwa zwanzig Mikrometer. Und das Beste: Man kann die bildgebende Massenspektrometrie sogar noch mit einem Aktivitätsnachweis koppeln. „Bei einem solchen funktionellen Imaging lässt sich die Aktivität von Enzymen indirekt im Gewebe nachweisen“, so Hempel. „Dafür werden Peptide hinzugegeben, die anschließend von dem adressierten Enzym umgesetzt werden können. Die Produkte lassen sich dann mit dem Spektrometer nachweisen – oder eben nicht, wenn die Aktivität fehlt.“

Auf diese Weise kann man beispielsweise Hemmstoffe für enzymatisch aktive Toxine wie Metalloproteasen suchen. „Die hemmende Wirkung kleiner Moleküle wurde aber bisher nur in Zellkultur nachgewiesen“, bedauert der Massenspektrometrie-Experte. „Wir möchten gerne einen Schritt weitergehen und mit unserem Ansatz die Inhibierung direkt in Gewebeprobe bestätigen.“

Spezielle Spektrometer lassen sich auch im bisher noch vernachlässigten dritten Bereich der Giftforschung einsetzen: der Metabolom-Forschung. „Dadurch könnten die passiven Gifte mit ihren überwiegend kleinen Verbindungen endlich mehr in den Fokus der Forschung geraten“, hofft Hempel.

Aber auch die Erforschung der Metaboliten in Schlangentoxinen steht auf der Wunschliste des Forschers. Gelegenheit dazu könnte er bald bekommen. Denn während er im Moment auf einer Drittmittel-finanzierten Stelle damit beschäftigt ist, die bildgebende Massenspektrometrie als diagnostische Methode in der klinischen Routine zu etablieren und Giftforschung eher als Hobby betreibt, wechselt er im Sommer auf eine Laborleiterstelle für Massenspektrometrie am neugegründeten Zentrum für Resistenzforschung der Freien Universität Berlin. „Dort soll die Venomics wieder mehr in den Fokus rücken“, freut sich Hempel.

Auch Damm, der im finalen Jahr seiner Doktorarbeit ist, möchte den Schlangengiften treu bleiben und als Postdoc an einer anderen Uni weiterforschen. Von Reumont hat Gießen verlassen und setzt seine Projekte zurzeit als Gastforscher in der Gruppe von Ingo Ebersberger an der Universität Frankfurt am Main fort. Gemeinsam mit dem Bioinformatiker möchte der Gifttierforscher Werkzeuge etablieren, mit denen man die Suche nach Toxin-Genen automatisieren kann. Eine Perspektive in Deutschland wäre ein Wunsch des Tiergiftexperten; durch die schwierige Stellsituation für erfahrenere Wissenschaftler orientiert er sich aber auch verstärkt ins Ausland wie Frankreich, Großbritannien und die Niederlande.

Larissa Tetsch

IM CORONA-GESPRÄCH: ANDREAS BERGTHALER, WIEN

„Die Daten sind vorhanden – man muss sie nur zusammenbringen“

Ab dem Herbst oder sogar schon früher dürfte die Inzidenz wieder steigen, wahrscheinlich werden wir uns mit neuen SARS-CoV-2-Varianten rumärgern müssen. Andreas Bergthaler erklärt, wie wir uns den Herausforderungen stellen können.

Der dritte Sommer der Pandemie steht an, und bekanntlich folgen auf den Sommer irgendwann der Herbst und der Winter. Wie können wir uns jetzt schon gesellschaftlich vorbereiten auf den kommenden Herbst und die Zeit danach? Hierzu haben Autoren der COVID-19-Future-Operations-Plattform in Österreich ein Arbeitspapier erstellt – zum Zeitpunkt kurz vor Redaktionsschluss verfügbar in Version 1.0 unter dem Titel „COVID-19: Szenarien für Herbst/Winter 2022 – und darüber hinaus“ (futureoperations.at/expert-opinions/).

Einer der Autoren ist der Immunologe Andreas Bergthaler, tätig an der Medizinischen Universität Wien und am CeMM-Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaft. Er gibt uns einen Ausblick, was uns erwarten könnte und wie wir uns vorbereiten sollten.

Laborjournal: *Der Sommer steht vor der Tür und die Pandemie spielt medial kaum noch eine Rolle. Experten weisen darauf hin, dass auch wieder Herbst und Winter kommen werden, aber trotzdem scheinen Politik und Bevölkerung entspannt. Haben Sie da ein Déjà-vu?*

Andreas Bergthaler » Wo Sie recht haben, ist, dass es Parallelen zwischen diesen drei Jahren gibt. Allerdings immer mit etwas anderen Voraussetzungen. 2020 hatten wir diese erste Welle mit restriktiven Lockdowns. Alle hatten die Bilder aus der Lombardei vor Augen. Als dann der Sommer kam, hofften wir, dass vielleicht doch keine zweite Welle kommt. 2021 wurde dann durch die Politik vermittelt, dass mit dem Impfstoff die Pandemie quasi vorbei wäre. Delta hat uns dann eines besseren belehrt, und mit Omikron sind die Herausfor-

derungen nicht unbedingt kleiner geworden. Und ja, auch jetzt sind wir in einer Situation, in der man den saisonalen Effekt spürt und die Zahlen runtergehen. Ob sie genauso weit sinken werden wie in den vergangenen zwei Jahren, sei mal dahingestellt.

Was aus meiner Sicht aber positiv ist, zumindest wie ich das in Österreich wahrnehme: Man versucht gerade ziemlich ernsthaft, Lehren zu ziehen aus den bisherigen zwei Jahren. Der Wille ist da, die Monate bis zum Herbst zu nutzen, um einige Probleme endlich zu beheben. Hier gab es in den vergangenen zwei Monaten einen sehr breit aufgestellten wissenschaftlichen Diskurs und Veranstaltungen mit mehr als achtzig Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die sehr breit die unterschiedlichsten relevanten Themen zur Pandemie diskutiert haben. Einmal aus wis-

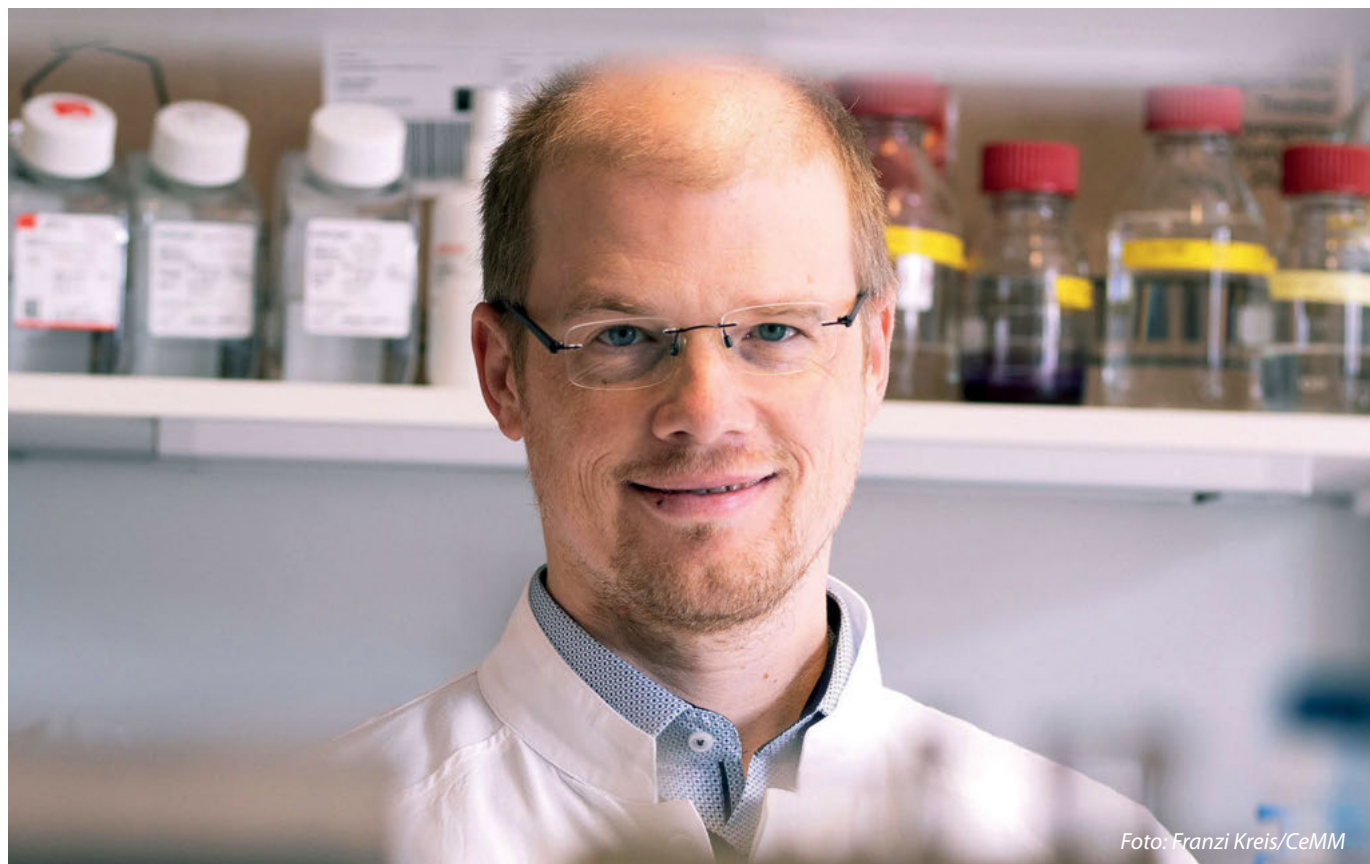


Foto: Franzi Kreis/CeMM



SARS-CoV-2 lässt sich auch im Abwasser nachweisen. Eine regelmäßige Beprobung von Kläranlagen erlaubt nicht nur die Überwachung bestimmter Varianten, sondern ordnet die Ergebnisse auch einem konkreten Einzugsgebiet zu. Foto: Münchner Stadtentwässerung

senschaftlicher Sicht, aber auch mit den Behördenvertretern, die solche Ideen dann ja letztendlich umsetzen müssen. Da ging es vom Testen über Surveillance und Therapien bis hin zur psychosozialen Gesundheit. Und auch um Kindergärten und Schulen, den Schutz vulnerabler Gruppen und die Kommunikation zur Bevölkerung.

Was hat es mit der COVID-19-Future-Operations-Plattform auf sich? Und erstellen Sie Empfehlungen wie das aktuelle Papier auf Anfrage aus der Politik, oder sind das eigeninitiativ erarbeitete Vorschläge?

Bergthaler » Diese Future-Operations-Plattform ist ein Zusammenschluss unabhängiger Wissenschaftler aus unterschiedlichen Disziplinen. Wir haben schon mehrere solcher „Expert Opinions“ erstellt. Das machen wir ohne Zuruf. In den Gruppen diskutieren wir Wissenschaftler miteinander und erarbeiten dann Grundlagen. Es gibt eine Arbeitsgruppe für Wirtschaft und Arbeitsmarkt, eine Gruppe für Psychosoziales, eine für Logistik; und ich bin tätig in der Arbeitsgruppe Gesundheit. Dort

trifft man sich einmal pro Woche und diskutiert die Themen.

Unser aktuelles Arbeitspapier geht zurück auf den Jahresbeginn. Wir wollten mögliche Szenarien für die Zukunft einordnen, also den kommenden Winter und darüber hinaus. Das Papier überarbeiten und ergänzen wir derzeit noch, verfügbar ist momentan nur eine erste Fassung. Unsere Arbeit wurde von der gesamtstaatlichen Krisenkoordination „GECKO“, die dem Bundeskanzleramt zugeordnet ist und bei der ich Mitglied bin, sowie dem österreichischen Gesundheitsministerium zum Anlass genommen, einen größeren „Variantenmanagementplan“ zu entwickeln. Ziel ist, dass wir in Österreich ab Juli quasi ein Handbuch für die Politik haben, wie wir die nächsten Monate nutzen und wie wir uns bei zukünftigen großen Infektionswellen aufstellen. Idealerweise fahren die Behörden nun nicht einfach alle in den Sommerurlaub und beschäftigen sich erst im Herbst wieder damit. Trotz der Erfahrung der bisherigen zwei Jahre bin ich jetzt einfach mal optimistisch und hoffe, dass möglichst viele wichtige Punkte auch tatsächlich umgesetzt werden.

Sie ziehen fünf verschiedene Szenarien in Betracht: vom optimistischsten Fall, dass die Pandemie nun praktisch vorbei ist, bis hin zu sehr ungünstigen Entwicklungen mit immer neuen und auch gefährlichen Varianten, die den Immunschutz umgehen. Dabei schlagen Sie aber auch Dinge vor, die unabhängig vom konkreten Szenario sind und die man auf jeden Fall angehen sollte.

Bergthaler » Ein zentrales Element – und da traue ich mich zu sagen, dass das auch für Deutschland und die Schweiz gelten dürfte – ist der Umgang mit den Daten. Da gibt es Länder wie Dänemark, die das besonders gut machen, mit einem völlig anderen Grad der Digitalisierung. Die Daten dort sind alle integriert, und Sie können diese Informationen unmittelbar abrufen: Wer liegt im Spital? Mit welcher Variante ist er infiziert? Welchen Impfstatus und welche immunologische Historie hat die Person? Gerade aus meinem eigenen Forschungsfeld heraus, in welchem wir mit-helfen, die Varianten zu sequenzieren, fände ich das auch hier sehr wichtig. Denn sobald man irgendwo den Anstieg einer Variante sieht, stellt sich ja sofort die Frage nach der klinischen Relevanz. Dafür aber müsste man diese Daten schnell integrieren. Das mag ein Grundübel sein, dass Österreich, Schweiz und Deutschland auch beim Gesundheitssystem föderalistisch aufgestellt sind.

Ein zentraler Umgang mit den Daten wäre also wichtig, um das gesamte Lagebild zu überblicken, aber auch um zu evaluieren, welche Maßnahmen eine Wirkung zeigen und welche nicht. Dies wäre auch wesentlich, um die Risiken von Long-COVID besser einschätzen zu können. Das sollte lösbar sein, denn wir sind hochentwickelte Länder, und die Daten sind ja vorhanden – man muss sie nur zusammenbringen. Leider gibt es dann auch Machtspiele, bei denen Einzelne die Daten nicht aus der Hand geben wollen. Wir haben Land und Bund, es gibt die Gesundheitsversicherungen und das Gesundheitsministerium; eine ganze Melange an unterschiedlichen Interessen.

Dabei ist ja oft auch der Datenschutz ein Argument.

Bergthaler » Ich bin kein Jurist, aber mein Eindruck ist, dass Dänemark sehr strenge Datenschutzgesetze hat. Wir bekommen das immer wieder mal mit, wenn von dort eine Zeit lang gar keine Virusgenome auf der Sequenzdatenbank GISAIID hochgeladen werden, weil es datenschutzrechtliche Bedenken gibt. Und trotzdem schafft es Dänemark, dass die Daten integriert vorliegen und sie darauf reagieren können. Es ist kein Zufall, dass neue Varianten eher in England, Dänemark oder Südafrika auftauchen. Nämlich wahrscheinlich

nicht, weil sie dort entstehen, sondern weil dort das Sensorium und die Wahrnehmung vorhanden sind, solche Virusvarianten rechtzeitig zu entdecken.

Es gibt hier in Deutschland auch manchmal Scherze darüber, wie die Gesundheitsämter sich per Fax austauschen.

Bergthaler » Vieles ist tatsächlich unheimlich antikiert; ich selbst habe gehört, dass man sich teilweise noch durch Krankenhäuser durchtelefonieren musste. Mir ist wichtig zu sagen: Ich bin sicher, dass die Maßnahmen guten Glaubens und guten Gewissens gesetzt werden. Natürlich muss man annehmen, dass man die Dynamik verlangsamt, wenn man soziale Kontakte reduziert. Aber vielfach fehlt uns leider die direkte Evidenz, an vielen Stellen sitzen wir beim Pandemiemanagement in einem datenleeren Raum. Wenn wir das verbessern könnten, könnten wir auch schneller auf berechtigte Kritik reagieren und aus unberechtigter Kritik die Luft rausnehmen.

Im Arbeitspapier erwähnen Sie eine Überwachung der Virusaktivität und auch der Varianten im Abwasser. Das ist ja ziemlich

clever, denn man muss die Menschen nicht mit Probennahmen belästigen, zugleich kann man eine Kläranlage einem konkreten Einzugsgebiet zuordnen. Ich habe seit Beginn der Pandemie von dieser Möglichkeit gehört. Kommt diese Art der Überwachung denn tatsächlich schon im großen Stil zum Einsatz?

Bergthaler » Ja, ich denke, damit sind wir in Österreich sehr gut aufgestellt. Wir haben

»Leider gibt es Machtspiele, bei denen Einzelne die Daten nicht aus der Hand geben wollen.«

ein System aufgebaut, in dem wir wöchentlich etwa hundert Kläranlagen beproben. Das entspricht sechzig Prozent der Bevölkerung. Zum einen bestimmen wir über Real-Time-PCR die Viruslast, und dann bekommen wir einmal in der Woche Proben der Kläranlagen, die wir hier tief sequenzieren. Daran angeschlossen ist eine neue Bioinformatik-Pipeline, die auch in einem Artikel von uns be-

schrieben ist, der demnächst in *Nature Biotechnology* erscheint (Preprint auf *medRxiv*, doi: 10.1101/2022.01.14.21267633). Wir können dort ermitteln, wie hoch der Prozentsatz einer bestimmten Variante ist. Für die Studie haben wir mehr als 3.000 Abwasserproben sequenziert und diese mit 300.000 epidemiologischen Fällen im Einzugsgebiet der Kläranlage verglichen. Wir haben uns angeschaut, wie gut das übereinstimmt. Und das ist wirklich erstaunlich robust.

Können Sie ein Beispiel geben?

Bergthaler » Eine mittelgroße Kläranlage hat ein Einzugsgebiet von 80.000 bis 90.000 Einwohnern. Wenn die Epidemiologen zwei Fälle der Beta-Variante gefunden haben, sahen wir bereits einen entsprechenden Peak in unseren Daten. Da ist also einiges möglich bei der SARS-CoV-2-Surveillance. Die Probennahme direkt am Menschen wird man nicht komplett ersetzen, weil wir auch die klinischen Unterschiede im Krankheitsverlauf herauslesen wollen. Aber, wie Sie gesagt haben: Es ist eine ziemlich effiziente Methode, wenn sie erst einmal etabliert ist. Ich glaube, dass man auch zukünftig in diese Richtung denken kann. Wir

NEU

RNA-Isolierungs- & Aufreinigungs-Kits

- ▶ **EFFIZIENT:** Inklusive Lysing Matrix Röhrchen für den mechanischen Aufschluss der Proben
- ▶ **PRAKTISCH:** Silica-Spin-Säulen-Methode
- ▶ **UMWELTFREUNDLICH:** Keine toxischen Chemikalien



SPINeasy RNA Kit for Bacteria



SPINeasy RNA Kit for Tissue



SPINeasy DNA/RNA/
Proteins All-In-One Kit



Möchten Sie eines unserer RNA Kits testen?

Jetzt kostenloses Muster anfordern!

Besuchen Sie uns!
Halle A3
Stand 223B

analytica
JUNE 21-24 | 2022

arbeiten daran, nicht nur SARS-CoV-2, sondern auch andere relevante Infektionserreger auf diese Weise zu überwachen.

Kann man über die Beprobung von Kläranlagen auch auf die Inzidenz rückschließen?

Bergthaler » Man kann solche Rückschlüsse ziehen, aber es ist wichtig, dass man die Daten normalisiert. Ein Beispiel: Wenn es an einem Tag stark regnet, dann wird sich das Signal verdünnen. Es gibt nun unterschiedliche Methoden, zum Beispiel über den Stickstoffgehalt. Man geht von einer bestimmten Menge Stickstoff aus, die jeder Mensch pro Tag ausscheidet. Das kann man entsprechend hochrechnen. Oder man schaut sich Viren an, die im Gemüse enthalten sind und ebenfalls in den Kläranlagen landen. So hat man eine interne Kontrolle.

Trotzdem kann man das nicht eins zu eins umrechnen. Es gibt zwar Arbeiten, die ganz gut beschreiben, über welchen Zeitraum Corona-Patienten Viren über den Darm ausscheiden und wann der Peak ist, aber wahrscheinlich unterscheidet sich das auch etwas zwischen den Varianten. In unserem Kontext aber spielt das keine so große Rolle. Denn wir wollen ja die Varianten untereinander erfassen sowie auflösen und brauchen nicht die absoluten Zahlen. Da sehen wir jetzt schon, dass das Signal sehr stabil ist und die epidemiologische Gesamtlage recht gut widerspiegelt.

»Es gibt keine Garantie, dass nicht in ein paar Monaten eine Variante daherkommt, von der wir noch nie gehört haben.«

Kommen wir zurück zum Arbeitspapier der Future-Operations-Plattform: Das pessimistischste Szenario besagt, dass wir in Sachen Impfungen mit jeder neuen Variante das Rad neu erfinden müssten.

Bergthaler » Wir sehen ja, dass unser bisheriger Immunschutz nicht dauerhaft ausreicht, um uns vor Neuinfektionen zu schützen. Die andere Frage ist, ob das dann auch mit einer schweren Pathogenität einhergeht. Es muss ja nicht das schlechteste Szenario eintreten. Es könnte zwar sein, dass das Virus permanent unserer Immunantwort davonläuft, uns aber nicht besonders krank macht. Das wäre dann vergleichbar mit einem Schnupfenvirus. Beim pessimistischsten Szenario haben wir auch an Rekombinationen mit anderen Coronaviren gedacht. Was etwa wäre, wenn SARS-CoV-2 auf einmal das Spike-Protein vom MERS-Virus bekommt? Das würde manches von dem in Frage stellen, wie wir die Viruse-

volution bisher wahrgenommen haben. Aber wie gesagt: Das ist das pessimistischste und meiner Einschätzung nach auch das unrealistischste Szenario. Wir wollten einfach die Bandbreite des Denkbaren abbilden, weil man es ja nicht ganz ausschließen kann.

Wo auf dieser fünfteiligen Skala der Szenarien liegt denn die wahrscheinlichste Zukunft mit SARS-CoV-2?

Bergthaler » Wenn man ehrlich ist, kann man diese Frage nicht beantworten. Natürlich vermuten wir die Realität nicht an einem der Extreme. Wir können aber versuchen, die Vergangenheit zu analysieren. Auch da war nicht immer alles gut nachvollziehbar. Zum Beispiel, woher die Varianten kamen. Waren immunsupprimierte Patienten dafür ausschlaggebend? Oder ein Tier-Reservoir? Was mit dem Auftreten von Omikron im November 2021 interessant ist: Nach dem Jahreswechsel wurde die Omikron-Welle mehr und mehr durch BA.2 getrieben. Das war keine neue Variante, sondern ein Abkömmling von BA.1. In Südafrika läuft die fünfte Infektionswelle mit BA.4/BA.5, und auch das wiederum sind keine total neuen Varianten, sondern sie haben sich aus BA.2 entwickelt.

Bei Alpha und Delta war das anders, da kam Delta aus einer völlig anderen Ecke des Stammbaums. Und Omikron kam wieder aus einer anderen Richtung. Man könnte also vermuten, dass wir jetzt linearere Gesetzmäßigkeiten sehen. Natürlich macht es die Sache nicht unbedingt besser, wenn die Varianten dabei trotzdem immer infektiöser werden. Falls dieser Trend aber anhält, könnten wir deutlich besser künftige Entwicklungen prognostizieren.

In die Zukunft zu extrapolieren ist dennoch nur schwer möglich. Es besteht die Hoffnung, dass es weiter zu einer Entkopplung der Infektionen einerseits und den Personen im Krankenhaus andererseits kommt, insbesondere was die schweren Fälle betrifft. Das wäre ja das, was man landläufig als milderen Verlauf bezeichnet. Wobei es natürlich auch mit Omikron noch schwere Verläufe gibt. Und auch viele Leute, die sich zu Hause auskurieren, werden ihren milden Verlauf vielleicht subjektiv nicht unbedingt als mild erleben. All das ist natürlich keine Garantie, dass nicht trotzdem in ein paar Monaten wieder eine Variante daherkommt, von der wir noch nie gehört haben.

Eine Frage speziell an Sie als Immunologen: Wie sollte es mit dem Impfen weitergehen? Wäre es als gesunder Mensch ohne besondere Risiken sinnvoller, auf eine an die Omikron-Varianten angepasste Vakzine zu warten, bevor man sich erneut

boostert? Denn Boostern in kurzen Abständen ist ja ohnehin weniger effizient. Würde ich mich stattdessen erst mit etwas Abstand erneut impfen, dann aber gegen eine gerade relevante Variante, wäre ich wahrscheinlich auch weniger ansteckend, falls ich mich dennoch infiziere.

Bergthaler » Ja, das stimmt soweit. Bei der Entwicklung der RNA-Impfstoffe wird ja gerade versucht, mehrere Varianten zu inkludieren, und einiges ist im fortgeschrittenen Stadium. Was dann tatsächlich auch im Herbst zur Verfügung steht, werden wir sehen. Ich glaube, ein wichtiger Punkt ist der genannte Schutz vor der Ansteckung, der bei Omikron nicht mehr so gut gegeben ist. Was wir

»Es ist sinnvoller, mit dem Boostern gesunder Menschen bis zum Herbst abzuwarten.«

aus England, Dänemark, Israel und auch den USA sehen: Dieser Schutz vor Ansteckung ist in den ersten vier bis zwölf Wochen nach der Impfung noch ganz gut. Aber nach drei Monaten ist davon nicht mehr viel übrig.

Wendet man diese Kenntnis nun auf die aktuelle Lage an, könnte eine Strategie sein: Wir impfen erst wieder im großen Stil, kurz bevor der nächste saisonale Anstieg zu erwarten ist. Unabhängig davon, ob wir dann schon einen neu angepassten Impfstoff haben oder nicht. Etwa ab September müsste man also möglichst viele Menschen von einer Auffrischungsimpfung überzeugen, um diesen temporären Ansteckungsschutz in die Folgewochen mitzunehmen und diese Welle zu schwächen. Diese Überlegungen gibt es zum Beispiel im nationalen Impfgremium.

Natürlich müssen wir differenzieren: Wer zu einer Risikogruppe gehört, für den ist ja bereits jetzt eine Auffrischung empfohlen. Aber bei gesunden Menschen gibt es aus meiner Sicht aktuell wenig gute Argumente, sich jetzt boostern zu lassen. Da ist es sinnvoller, damit abzuwarten bis zum Herbst. Das wird dann natürlich wieder eine Herausforderung, weil die Menschen wahrscheinlich noch in Sommerstimmung sind und die Inzidenz wohl niedrig sein wird. Das muss man also verständlich und transparent kommunizieren.

Interessant finde ich, dass das Arbeitspapier auch auf psychosoziale Aspekte eingeht, und auf stressbezogene Folgen der Pandemie. Würden diese Aspekte bislang vernachlässigt?

Bergthaler » Ja, ich glaube schon. Und wir werden diesen Punkt für die finale Ver-

sion auch weiter ausarbeiten, zum Beispiel auch zu Schulen und Kindergärten. Natürlich sieht man so eine neue Pandemie zunächst als Gesundheitskrise. Je nach dem, welche Ziele man definiert, fallen dann auch die Strategien zwischen den Ländern unterschiedlich aus. Da war in Ländern wie Deutschland und Österreich die Prämisse, möglichst wenig schwere Verläufe und Todesfälle zu haben und das Gesundheitssystem zu schützen. Gerade im Hinblick auf Schulen war es aber schwer, abzuwägen, welche Maßnahmen angezeigt sind, um das Infektionsgeschehen zu dämpfen und Kollateralschäden für die junge Generation zu rechtfertigen. Im Gegensatz zur Schweiz beispielsweise gab es ja bei uns lange Phasen der Schulschließungen. Das hat viele Probleme geschaffen und die [soziale] Schere weiter geöffnet, weil es eben stark abhängt vom Elternhaus, wie gut aufgehoben die Kinder in dieser Ausnahme-situation sind.

Deswegen ist uns die Frage wichtig, wie man solche Lebensbereiche besser absichern kann. Zum Beispiel durch bessere Belüftung in Klassenräumen. Da ist trotz der baulichen Limitationen einiges möglich, und das ist auch Szenario-unabhängig. Denn bes-

seres Raumklima ist auch ohne Pandemie von Vorteil.

»Die Pandemie ist in vielerlei Hinsicht eine Kommunikationskrise.«

Ich glaube, viele Menschen fühlten sich in der Pandemie auch übersehen. Bei einigen scheint sich viel Ärger angesammelt zu haben.

Bergthaler » Es fällt gerade in den sozialen Medien auf, wie polarisiert die Gesellschaft ist. Dort argumentiert man schnell auf verlorenem Posten, und der Ton hat sich da auf beiden Seiten verschärft. Auf der einen Seite diejenigen, die in Frage stellen, dass es je eine Krise gegeben hat, auf der anderen Seite die Fraktion, die nach wie vor sehr vorsichtig ist. Zum Teil ja auch mit Recht, denn es gibt noch viele offene Fragen – zum Beispiel zu Long-COVID. Ich glaube, es würde uns guttun, wenn wir es schaffen, besser miteinander zu reden. Das würde letztlich auch die Compliance bei Maßnahmen erhöhen,

denn Maßnahmen können nur mit der Bevölkerung umgesetzt werden. Ich denke, die Pandemie ist in vielerlei Hinsicht eine Kommunikationskrise. Die Lage entwickelt sich dynamisch, der Begriff der Evidenz wurde zum Teil stark überstrapaziert. Aber die Politik muss halt Entscheidungen treffen – und wenn sie nichts entscheidet, ist auch das eine Entscheidung. Dabei müssen wir uns ebenso eingestehen, dass manche Dinge nicht zu verhindern waren. Am 25. November wurden die ersten Omikron-Sequenzen auf GISAID hochgeladen. Drei Wochen später war die Variante dominant in vielen Teilen der Welt. Da kann man dann auch nicht mehr wahnsinnig viel machen, so ehrlich muss man sein.

Ich maße mir nicht an, Noten zwischen den Ländern zu vergeben, denn wo ist es denn wirklich perfekt gelaufen? Mir gefällt aber der Gedanke, dass unterschiedliche Länder auch voneinander lernen können. Für mich ist dabei Dänemark ein leuchtendes Beispiel. Die sind zeitnah aufgestellt, haben eine verhältnismäßig niedrige Übersterblichkeit und haben teilweise recht schnell und proaktiv reagiert. Das würde ich mir auch für Österreich wünschen.

Interview: Mario Rembold (9.5.22)



Ein einfaches Tool für eine komplizierte Aufgabe

NORMALISIERUNG

Ein Kinderspiel mit dem Pipettierroboter ASSIST PLUS und dem Einkanal-Modul D-ONE

NEU

D-ONE – Einkanal-Pipettiermodul

VIAFLO – Elektronische Pipetten

VOYAGER – Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

INTEGRA
integra-biosciences.com

Der MDPI-Verlag – Wolf im Schafspelz?

Die unorthodoxen Methoden des schweizerischen Verlagshauses MDPI spalten die Wissenschaftsgemeinde. Fördert es mit seiner Flut an Sonderausgaben und ultraschnellem Peer Review den wissenschaftlichen Austausch? Oder schafft es wissenschaftliche Qualität ab? Kritiker und Befürworter sind ganz unterschiedlicher Auffassung.



Von mehreren Lesern erhielt die *Laborjournal*-Redaktion in den vergangenen Wochen ähnliche Zuschriften: „Der MDPI-Verlag gehört unbedingt in die öffentliche Diskussion. Bitte bewahren Sie [...] insbesondere junge Forscher:innen davor [...], in seinen möglicherweise fragwürdigen Zeitschriften zu publizieren, [...] sodass wissenschaftliches Denken und Handeln [...] wieder eine Zukunft haben.“ Harte Worte. Worauf fußt der geäußerte Verdacht?

Das Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) veröffentlichte vergangenes Jahr 236.000 Artikel in 383 Fachjournalen. Damit ist es laut dem Portal „SCImago Journal & Country Rank“ der viertgrößte Wissenschaftsverlag weltweit. Zum Vergleich: Die Marktführer Elsevier, Springer Nature und Wiley verantworteten im selben Jahr 766.000, 440.000 und 278.000 Artikel in 2.874, 2.953 und 1.685 Fachzeitschriften. Außerdem ist MDPI seit 2019 der weltgrößte Open-Access-Verlag.

Aufsehenerregend ist sein exponentielles Unternehmenswachstum. Im Mai 2010 von Shu-Kun Lin und Dietrich Rordorf in Basel gegründet, publizierte das Schweizer Verlagshaus 2013 knapp zehntausend Manuskripte. Seitdem verlegte es jedes Jahr fünfzig Prozent mehr Artikel als im Jahr zuvor. Einzelne MDPI-Journale wie *Biomolecules*, *Can-*

cers, *Cells* und *Microorganisms* wuchsen sogar noch extremer. Von 2018 auf 2019 steigerten sie die Zahl ihrer Artikel beispielsweise um 392, 280, 499 und 486 Prozent. Marktführer Elsevier vervielfältigte sein Verlagsgeschäft im vergangenen Jahrzehnt dagegen nur um drei Prozent pro Jahr.

Schwarze Schafe

Ein derartiges Verlagswachstum macht MDPI in den Augen der Wissenschaftsgemeinde verdächtig. Seine Kritiker argumentieren, dass das nur mit mangelnder Qualität veröffentlichter Manuskripte einhergehen kann. MDPI sei ein chinesischer Raubtier-Verlag mit schweizerischem Postfach.

Entsprechend fand sich das Verlagshaus bereits 2014 auf der vom ehemaligen US-Bibliothekar Jeffrey Beall kuratierten Liste „of potential, possible, or probable predatory scholarly open-access publishers“ (*beallslist.net*). Genauso trägt MDPI zur 2021 veröffentlichten „Early Warning Journal List“ der chinesischen Akademie der Wissenschaften sieben von 41 Fachzeitschriften bei. Cell Press, Elsevier, Frontiers, SAGE, Taylor & Francis und Wiley sind auf ihr mit jeweils einem bis drei Journalen vertreten. Auch das norwegische Register wissenschaftlicher Fachzeitschriften nahm

MDPI zum Anlass, 2021 ein neues Level X potenzieller Raubtier-Journale einzuführen. Unter ihren sieben Einträgen finden sich zwei Fachzeitschriften von MDPI und eine von Taylor & Francis.

Allen diesen schwarzen Listen liegt natürlich die Frage zugrunde, was einen Raubtier-Verlag überhaupt ausmacht. Im Dezember 2019 einigten sich fünfzig Vertreter von Verlagen, Forschungsförderern und Wissenschaftseinrichtungen aus zehn Ländern hierauf: „Predatory publishers are entities that prioritize self-interest at the expense of scholarship and are characterized by false or misleading information, deviation from best editorial and publication practices, a lack of transparency, and/or the use of aggressive and indiscriminate solicitation practices“ („Predatory journals: no definition, no defence“, *Nature*, 11.12.2019).

Entzug des Impact-Faktors

Was davon trifft auf MDPIs Verlagsmentalität zu? Ein erster Blick verrät: Derzeit besitzen 85 MDPI-Zeitschriften einen Journal-Impact-Faktor (JIF) zwischen eins und sieben, sind also ebenso zitierfähig wie durchschnittliche Zeitschriften der jeweiligen Fachrichtungen. Laut eines Beitrags in *Frontiers Science News* vom 11.7.2018 werden Peer-Review-Publikationen von Elsevier, Springer Nature, Wiley und MDPI durchschnittlich 3,2-mal, 2,4-mal, 3,0-mal beziehungsweise 3,1-mal zitiert (*bit.ly/3PU2aQ6*). Außerdem ist der MDPI-Verlag Mitglied der Open Access Scholarly Publishing Association (OASPA) und des Committee on Publication Ethics (COPE). Ähnlich sieht es in Literaturdatenbanken aus: 310 MDPI-Journale sind im Directory of Open Access Journals (DOAJ) indexiert, 209 im Web of Science, 187 in Scopus, 83 in PubMed und 16 in Medline.

MDPI-Kritiker überzeugt das nicht. Weder bibliometrische Faktoren noch Datenbankeinträge sind ein verlässliches Kriterium für die Legitimität eines Wissenschaftsverlags – zumindest nicht im Fall von MDPI. Denn leicht

lassen sich Zitationsmetriken wie der JIF manipulieren – zum Beispiel durch Selbstzitationen. Da das für Fachzeitschriften riskant ist, liegen die Selbstzitationsraten von neunzig Prozent aller Wissenschaftsjournale zwischen null und 25 Prozent (*JOI* 15(4): 101221). Überschreitet nämlich ein Fachjournal eine bestimmte Quote, entzieht ihn das Analyseunternehmen Clarivate Analytics ihren JIF wieder. 2021 geschah das bei Selbstzitationsraten größer 45 Prozent. Unter den sieben Negativpreisträgern fanden sich je ein Journal von Begell House, Elsevier, SAGE und Springer sowie drei Fachzeitschriften von Taylor & Francis. Kein MDPI-Journal musste dagegen jemals von Clarivate Analytics zur Raison gebracht werden.

Zitationszauber

Dennoch analysierte María de los Ángeles Oviedo-García von der Universität Sevilla die Selbstzitationsraten derjenigen 53 MDPI-Journale, die 2019 über einen JIF verfügten (*Research Evaluation* 30(3): 405-19). Ihr Ergebnis: Von 2018 bis 2019 stiegen deren Selbstzitationsraten um bis zu 16,9 Prozentpunkte; 29 von ih-

nen erreichten Raten von mindestens 15 Prozent; drei von ihnen überstiegen die 25-Prozent-Grenze. *Biomolecules*, *Cancers*, *Cells* und *Microorganisms* zitierten sich beispielsweise zwischen sieben und 13 Prozent selbst. Keiner dieser Werte fällt im Vergleich mit durchschnittlichen Selbstzitationsraten anderer Verlage auf. Entscheidend ist für die spanische Autorin jedoch der Unterschied zu den renommiertesten Journalen der jeweiligen Fachgebiete wie etwa Elseviers *Cell* oder Springers *Nature Reviews Microbiology*. Denn nur drei dieser 53 Vergleichsjournale verließen den einstelligen Prozentsatz.

Ebenso hält Oviedo-García MDPIs verlagsinterne Zitationsraten für verdächtig: 51 der 53 MDPI-Zeitschriften ließen ihre Artikel zwischen 20 und 57 Prozent von anderen MDPI-Artikeln zitieren. *Biomolecules*, *Cancers* und *Co.* liegen mit Werten zwischen 22 und 29 Prozent im Mittelfeld. Ist das ungewöhnlich? Auf Vergleichswerte anderer Verlage verzichtet Oviedo-Garcías Analyse. Laut dem Web of Science wurden ihre 53 reputationsstarken Vergleichsjournale in den vergangenen fünf Jahren bis zu 20 Prozent von den eigenen Verlagen zitiert.

MDPIs verlagsinterne Zitationsraten lagen also tatsächlich höher.

Das Urteil der Tourismus- und Marketing-Expertin Oviedo-García steht somit fest: Mithilfe von Selbst- und Intra-MDPI-Zitationen hat das schweizerische Verlagshaus sein Ansehen künstlich erhöht, um Autoren anzulocken. MDPI ist als Raubtier-Verlag bloßgestellt. Rechnet die spanische Autorin Selbstzitationen heraus, verringerten sich die bibliometrischen Impact-Werte aller seiner Journale um durchschnittlich 14,8 Prozentpunkte. Die JIFs von beispielsweise *Biomolecules*, *Cancers*, *Cells* und *Microorganisms* würden von Werten zwischen 4,1 bis 6,6 auf 3,5 bis 5,6 herabgestuft.

MDPI erwiderte in einer Pressemitteilung vom 19. August 2021, es sei methodischer Unsinn, Selbstzitationsraten von Journalen unterschiedlichen Renommées zu vergleichen ([mdpi.com/about/announcements/2979](https://www.mdpi.com/about/announcements/2979)). Eine Elsevier-Studie zu Zitationsmustern bestätigt das: Selbstzitationen nehmen mit steigendem Renommée ab (*JOI* 15(4): 101221). Jegliches Journal schneidet im Durchschnitt schlechter ab als die führende Zeitschrift der Fachrichtung – unabhängig vom Verlag. Seit September 2021 ist Oviedo-Garcías Publikation

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

MAGIO™

Highend-Thermostate für anspruchsvollste Temperieraufgaben

Machen Sie keine Kompromisse! Ausgestattet mit extrem leistungsstarken Pumpen und in gewohnter JULABO Premiumqualität sorgen die neuen MAGIO Thermostate mit modernem Touchscreen für präzise und verlässliche Ergebnisse auch bei anspruchsvollsten Anwendungen. Dank ihrer außerordentlichen Dynamik und breitem Zubehör-Portfolio lassen sie sich modular und individuell an jede Applikation im Labor anpassen.

Alle Modelle entdecken
magio-presenter.julabo.com



mit einer „Expression of concern“ versehen. Eine Untersuchung ist im Gang. Für Nachfragen durch *Laborjournal* stand die Autorin nicht zur Verfügung.

Masse statt Klasse?

Eines detaillierten Blicks bedarf auch der Grund für MDPIs explosives Verlagswachstum – seine Flut an Sonderausgaben. Traditionelle Fachzeitschriften geben pro Jahr vier bis 24 Ausgaben heraus. Zusätzlich verlegen sie vereinzelt Special Issues (SI), die zeitlich begrenzt Beiträge zu einem bestimmten Forschungsthema, einer Wissenschaftspersönlichkeit oder einer Konferenz sammeln. Nicht so MDPI, wie Paolo Crosetto, Wirtschaftswissenschaftler am französischen Nationalen Forschungsinstitut für Landwirtschaft, Ernährung und Umwelt, im April 2021 in seinem Privatblog aufzeigte: Die 74 MDPI-Journale, die ab 2016 einen JIF besaßen, steigerten die Zahl ihrer regulären Artikel bis 2020 um das 2,6-Fache („Is MDPI a predatory publisher?“, 12.4.2021). Ihre SI-Artikel nahmen dagegen um Faktor 7,5 zu und machten mittlerweile zwei Drittel aller Publikationen aus. Gab das Verlagshaus 2013 noch 388 Sonderausgaben – also etwa fünf pro Fachzeitschrift – heraus, waren es 2021 ganze 39.587 Special Issues – also fünfhundert pro Fachzeitschrift.

Nur schnöder Mammon?

Zwangsläufig nährt das den Verdacht auf ein lukratives Geschäftsmodell. Denn je mehr SI-Artikel erscheinen, umso mehr Article Processing Charges (APC) kassiert MDPI. Zum Vergleich: Rauberlverlage verlangen APCs von je nach Quelle 45 Euro bis 160 Euro. Dagegen lassen sich Springer Nature und Wiley im Rahmen der Projekt-DEAL-Verträge ihre Dienstleistung mit 2.750 Euro pro Open-Access(OA)-Artikel vergüten. Elsevier verlangt laut aktueller Preisliste APCs von durchschnittlich 2.500 Euro (170 Euro bis 8.500 Euro) pro OA-Artikel. MDPI nimmt durchschnittlich 1.300 Euro (480 Euro bis 2.500 Euro) pro OA-Artikel ein. Mit 223.627 (Elsevier), 174.800 (Springer Nature), 101.155 (Wiley) und 228.614 (MDPI) laut Web of Science im Jahr 2021 publizierten OA-Artikeln ergeben sich rein rechnerisch Einnahmen von 559 (Elsevier), 481 (Springer Nature), 278 (Wiley) und 297 (MDPI) Millionen Euro. Open Access lohnt sich offensichtlich für alle Wettbewerber.

Die entscheidende Frage bei alledem lautet: Macht es einen Unterschied, ob Verlage ihre Publikationen über reguläre Journalausgaben oder über Special Issues generieren? Philipp Aerni, Direktor des Zentrums für Unternehmensverantwortung und Nachhaltig-

keit (CCRS) an der Universität Zürich und Bereichseditor beim MDPI-Journal *Sustainability* verneint: „Dank MDPIs Sonderausgaben kann ich Aufmerksamkeit auf unterrepräsentierte und interdisziplinäre Forschungsthemen lenken. Was spricht im digitalen Zeitalter dagegen, Wissen in einer uneingeschränkten Anzahl von Themenkomplexen zu organisieren, anstatt in verstaubten Journalen mit festgelegter Zahl an Ausgaben?“ Christian Binz, Arbeitsgruppenleiter am Wasserforschungsinstitut EAWAG im Kanton Zürich, widerspricht: „Die Kernlogik unseres Wissenschaftssystems ist es doch, Qualität hochzuhalten. Ein gutes Special Issue, das das Forschungsfeld weiterbringt, braucht mehrere Jahre Denk- und Koordinationsarbeit. MDPIs Flut an Spezialausgaben gefährdet das. Alles wird dort publiziert und wenig Qualität garantiert.“

Verkürzte Bearbeitungszeiten

Wie verläuft MDPIs Peer-Review-Prozess? Laut Jahresbericht 2021 vergehen durchschnittlich 17 Tage zwischen Einreichen und erster Einschätzung eines Manuskripts plus weitere 21 Tage bis zur Veröffentlichung angenommenen Artikel. Das ist auffällig. Denn üblicherweise vergehen in Medizin und Naturwissenschaften 12 bis 14 Wochen für den Peer-Review-Prozess (*Scientometrics* 113: 633-50). Neunzig Prozent aller Manuskripte sind erst binnen sechs Monaten veröffentlicht. Ein Peer Review innerhalb weniger Tage bis Wochen gilt entsprechend als Identifizierungsmerkmal räuberischer Verlage, da sie schließlich nur auf Artikelgebühren abgesehen haben.

Noch etwas fällt auf: Unterscheiden sich die individuellen Bearbeitungszeiten einzelner Manuskripte bei anderen Verlagen zum Teil um Wochen, weist MDPI nur eine minimale Heterogenität auf. Laut Wirtschaftswissenschaftler Crosetto streuten MDPIs individuelle Peer-Review-Zeiten im Jahr 2016 noch zwischen zehn und 150 Tagen. 2020 brauchte beinahe kein MDPI-Journal für irgendein Manuskript noch länger als 60 Tage. Können MDPIs weltweit 115.000 Editoren von 383 Fachzeitschriften mehrerer Dutzend Fachrichtungen derart gleichgeschaltet sein?

Eine Frage der Arbeitsabläufe?

Martin Kröger, MDPIs Section-Editor-in-Chief bei *Polymers* sowie Editor bei sieben Nicht-MDPI-Journalen, zieht den Vergleich: „*Polymers* ist anderen Journalen nicht überlegen, weil Manuskripte durchgewunken würden, sondern weil MDPIs Manuskript-Management-System informationstechnologisch weit überlegen ist. Assistenteditoren bereiten Ma-

nuskripte vor und nach und beseitigen zuverlässig alle technischen Probleme – auch am Wochenende. Ich selbst agiere immer binnen 24 Stunden – auch in den Ferien.“ Mittlerweile stehen 5.700 Redaktions- und Produktionsmitarbeiter an 19 Standorten in elf asiatischen, europäischen und nordamerikanischen Ländern dafür zur Verfügung. Kröger fährt fort: „Für Reviewer ist der Arbeitsaufwand dann viel geringer, da jedes Detail, jeder Kommentar, jede Änderung und jeder Link nachvollziehbar, vollständig und direkt einsehbar ist. Bei anderen Journalen dauert es Stunden, was hier in Minuten geht. Kein Manuskript liegt bei MDPI auch nur einen Tag unbearbeitet herum. Der Verlag hat jegliche Pufferzeit auf null optimiert.“

In der Wissenschaftsgemeinde schürt das Argwohn und Abneigung. Exemplarisch für unzählige Anekdoten zu MDPI erklärt der schweizerische Umweltsozialwissenschaftler Christian Binz den zugrundeliegenden Interessenskonflikt: „Meine persönliche Erfahrung mit MDPI ist katastrophal. Ich wurde als Reviewer angefragt. Als ich nach zehn Tagen mein Gutachten einreichte und eine Ablehnung empfahl, war das Manuskript schon akzeptiert. Ein offizielles Entscheidungsschreiben vom Editor inklusive der Reviews anderer Gutachter habe ich nie erhalten. Den Review-Prozess hat MDPI also durch die Hintertür abgeschafft. Binnen einer Woche ein vernünftiges und bedachtes Review zu verfassen, das Qualität sichert, ist für Forschungstreibende unmöglich.“

Wie stressig Letzteres sein kann, bestätigt Philipp Aerni als Editor von MDPIs *Sustainability*: „Assistenteditoren schicken auch mir ständig Erinnerungs-E-Mails. Doch das muss man akzeptieren. Wenn ich in der nächsten Woche keine Zeit für ein Gutachten habe, muss ich eine Anfrage eben ablehnen. MDPIs Richtlinien sind rigide, seine Mitarbeiter dafür aber uneingeschränkt engagiert. Und das macht den Unterschied.“

Qualitätskriterien

Entscheidender Qualitätsindikator einer Fachzeitschrift ist natürlich nicht ihre Schnelligkeit, sondern die Rigorosität ihres Peer-Reviews. Im Durchschnitt lehnen naturwissenschaftliche und medizinische Fachjournalen 60 bis 65 Prozent aller Manuskripte ab. OA-Zeitschriften sind im Mittel weniger streng. Sie weisen nur 50 Prozent zurück (*Prof. de la Inf.*, doi: 10.3145/epi.2019.jul.07). Die OA-Mega-journale *Biology Open*, *BMJ Open*, *FEBS Open Bio*, *Medicine*, *PeerJ*, *PLOS One*, *Scientific Reports* und *SpringerPlus* verweigerten in den vergangenen Jahren sogar nur 44 bis 50 Prozent aller Manuskripte eine Veröffentlichung (*PeerJ* 3:e981). Räuberische Verlage weisen dagegen nur selten eine Verdienstmöglichkeit ab. Im

Dedicated imaging cytometry solutions for a broad spectrum of applications.

Come talk to our Experts at Analytica 2022!



Michael Schell
Confocal Imaging



Timo Herrenkind
Live Cell Imaging



Anja Restle
Cell Counting



Jonas Schäfer
Multiparametric SPR

Visit us!
Hall A1
Booth 120



analytica
JUNE 21–24 | 2022

analytica.de/en

CENiBRA
life science solutions

Cenibra GmbH
Münsterstraße 2
D-49565 Bramsche

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



Jahr 2013 schickte der US-Wissenschaftsjournalist John Bohannon ein eindeutig fehlerhaftes Manuskript an 121 Raubtier-Journale auf Bealls schwarzer Liste. Nur 19 Prozent lehnten es ab. Und MDPI? Von 2018 bis 2021 verweigerte der Verlag laut Jahresberichten 59, 61, 57 beziehungsweise 50 Prozent aller Manuskripte eine Veröffentlichung.

Eine überdurchschnittliche Qualität von MDPIs Review-Prozess begründet *Polymers*-Editor-in-Chief Kröger so: „*Polymers* hat sich auferlegt, unter den stets zwei bis drei Gutachtern immer mindestens einen mit h-Index größer 15 auszuwählen. Der zugehörige Aufwand ist bei vielen anderen Journalen undenkbar. Außerdem wird ein Manuskript nur veröffentlicht, wenn alle Reviewer einverstanden sind. In seltenen Streitfällen werden zusätzliche Gutachter herangezogen.“ Und er hebt noch einen Unterschied hervor: „MDPI entschädigt seine Editoren und Gutachter für ihre Arbeitsleistung mit Rabattgutscheinen für eigene Publikationen, streicht Gebühren für unterfinanzierte Forschungstreibende und hat auch alle Artikel zu COVID-19 kostenlos publiziert. Von anderen Verlagen kenne ich sowas nicht.“

Ist der Ruf erst ruiniert

Werden alle MDPI-Journale diesen Ansprüchen gerecht? Regelmäßig gerät der Verlag durch unseriöse Praktiken in die Schlagzeilen. 2013 veröffentlichte *Entropy* zum Beispiel einen pseudowissenschaftlichen Review über das Unkrautvernichtungsmittel Glyphosat als Ursache von Fettleibigkeit über Autismus bis Krebs. 2016 führte eine Publikation in *Behavioral Sciences* erektile Dysfunktion auf Pornografie-Konsum zurück. Erst das Committee on Publication Ethics deckte verschwiegene Geschäftsbeziehungen zu Anti-Pornografie-Gruppen auf. 2018 traten zehn Editoren von *Nutrients* zurück, da sie keine minderwertigen Manuskripte akzeptieren wollten. 2019 zog *Magnetochemistry* einen Artikel über den Elektrosmog von Smartphones infolge mangelnder Wissenschaftlichkeit zurück. Ebenfalls 2019 veröffentlichte *Psych* rassistische Studien zum Zusammenhang zwischen „Rasse“ und Intelligenz. 2021 erklärte ein mittlerweile zurückgezogener *Vaccines*-Artikel COVID-19-Impfstoffe als nutzlos für die Gesellschaft.

Gegenüber dieser Auswahl an Anekdoten erwidert MDPI-Editor Aerni: „Ist es gerechtfertigt, einen ganzen Verlag wegen ein paar schwarzer Schafe aufzuhängen?“ Doch tatsächlich listet die Retraction-Watch-Datenbank seit MDPIs Gründung 2010 ganze 116 Retractions und Expressions of Concern für den Schweizer Wissenschaftsverlag – gleichzeitig aber auch 3.026 für Elsevier, 2.639 für

Springer Nature und 1.259 für Wiley. Pro 1.000 Publikationen entspricht das 0,5 Beanstandungen bei Elsevier, 0,6 bei Springer Nature, 0,4 bei Wiley und 0,2 bei MDPI. Auch wenn Schlagzeilen also ein anderes Bild vermitteln, fällt MDPI in dieser Metrik mitnichten negativ auf.

Offene Bücher

Ein weiteres Charakteristikum von Raubtier-Verlagen ist mangelnde Transparenz. Trifft das auf MDPI zu? Seine Internetseiten stellen detaillierte Informationen über alle Verlagsjournale, ihre Redaktionsleitungen, Gebühren, Indexierungen in Literaturdatenbanken, bibliometrischen Faktoren, Identifikationsmerkmale wie ISSNs und DOIs sowie Veröffentlichungs- und Copyright-Praxis zur Verfügung. Seine Jahresberichte geben Auskunft über redaktionelle Eckzahlen und Finanzdaten. Seine Literaturdatenbank Scilit ermöglicht es sogar, die Kennzahlen der Journale von 19.672 Verlagshäusern zu vergleichen.

Darüber hinaus bietet MDPI ein offenes Peer Review an, bei dem Autoren sowie Gutachter alle Reviews, Redaktionsentscheidungen und Namen aller Beteiligten auf Wunsch offenlegen können. 2021 machten Autoren von 52.000 der 236.000 MDPI-Artikeln davon Gebrauch. Tatsächlich stammt ein Drittel der weltweit etwa 600 Open-Peer-Review-Journale von MDPI. Marktführer wie Elsevier und Wiley bieten offenes Peer Review dagegen nur für sieben beziehungsweise vierzig ihrer Journale an (*Scientometrics* 125: 1033-51).

Ein Wermutstropfen bleibt

Einig sind sich Kritiker und Befürworter von MDPI indes in einem Aspekt: Das Verlagshaus muss aufhören, Forschungstreibende mit Massen-E-Mails zu überschütten. Denn diese aggressive Werbepolitik ist es, die so sehr an Raubtier-Verlage erinnert. MDPI-Editor Aerni gesteht: „Die Verlagsstrategie, Spam-E-Mails zu Special Issues, Review-Anfragen und Konferenzen zu verschicken, ist ein Riesen-Problem. Das macht Leute sauer. Auch den Übereifer, neue Journale zu lancieren, finde ich kontraproduktiv.“

Mit einer solchen Verlagsmentalität weicht MDPI zugegebenermaßen von der Norm klassischer Verlage ab. Doch was bleibt – abgesehen von Spam-E-Mails und Schlagzeilen – nach trockener Analyse übrig, um das Baseler Verlagshaus als Predatory Publisher zu verurteilen? Eines steht schließlich fest: Mit seinen unorthodoxen Methoden erschüttert es die Vorherrschaft etablierter Verlage, die sich als Torwächter wissenschaftlicher Meinungsäußerung sehen.

Henrik Müller



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (48)

Warum klemmt's bei Open Science und der Reform des akademischen Bewertungssystems?

Schon lange herrscht weitgehende Einigkeit: Das wissenschaftliche Bewertungssystem gehört reformiert und Open Science flächendeckend eingeführt. Befriedigend realisiert wurden bisher nur Bruchteile davon. Ein Implementierungsdefizit, das auch die Wissenschaftler selbst zu verantworten haben.

Im November vergangenen Jahres haben die 193 Mitgliedstaaten der UNESCO, also alle von der UN anerkannten unabhängigen Länder dieser Erde, „Empfehlungen zur Offenen Wissenschaft (Open Science)“ unterzeichnet. Darin verpflichten sich die Staaten, eine Kultur der offenen Wissenschaft zu fördern, in diese zu investieren und Anreize für sie zu schaffen. Dies war wohl nur ein vorläufiger Höhepunkt eines wahren Tsunamis von Empfehlungen, Manifesten und Aufrufen mit dem Ziel, die Wissenschaft transparenter sowie ihre Ergebnisse robuster und werthaltiger zu machen, wie auch mehr zu kollaborieren und Ergebnisse zu teilen – und die Gesellschaft stärker in den Forschungsprozess einzubeziehen.

»Alle haben sie in den vergangenen Monaten mit länglichen Papieren zu Open Science aufgerufen.«

Die Europäische Kommission, die Leading European Research Universities (LERU), die European University Alliance (EUA), Science Europe (ein Zusammenschluss der größten europäischen Forschungsförderer inklusive der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)) – um nur ein paar Organisationen zu nennen: Alle haben sie in den vergangenen Monaten mit teilweise länglichen Papieren keineswegs nur einfach zu Open Science aufgerufen, sondern nahmen gleich eine Reform des gesamten wissenschaftlichen Belohnungs- und Karrieresystems in den Fokus dieser Aktivitäten! Diese, so

steht es in all diesen Papieren, sei der wichtigste Hebel, um die Wissenschaft offener zu machen – und müsse insbesondere eine Abnabelung von ungeeigneten und gar schädlichen Metriken wie dem Journal Impact Factor (JIF) erwirken. Stattdessen sollten wir zu einer inhaltlich orientierten Bewertung von Forschern und deren Produkten umschwenken. Aus diesem Grund organisiert etwa die EU derzeit eine „Koalition der Willigen“, in einem großangelegten „Process towards an agreement on reforming research assessment“.

So richtig bewusst wurde mir all dies, als ich im Februar auf eine Open-Science-Konferenz nach Paris eingeladen wurde, die der französische Staat veranstaltete. Zeitungsleser wissen, dass Frankreich derzeit die Ratspräsidentschaft der EU innehat. Und ob Sie es glauben oder nicht, die Franzosen haben glatt Open Science zu einer wesentlichen Priorität ihres Vorsitzes über die europäischen Staaten gemacht. Auf dieser Konferenz sprachen und diskutierten nun die Granden der EU-Wissenschaftspolitik und -Forschungsförderung – wie etwa Jean-Eric Paquet, Leiter der Generaldirektion Forschung und Innovation der Europäischen Kommission, Maria Leptin, die Präsidentin des European Research Council (ERC), oder Marc Schiltz, der Präsident von Science Europe. Und sie alle argumentierten, als hätten sie das *Laborjournal* abonniert und alle meine Kolumnen gelesen und verinnerlicht!

Das machte mich nachdenklich. Nachfolgend habe ich deshalb alle oben angedeuteten knapp zwanzig Aufrufe zur Durchsetzung von Open Science und einer Reform der akademischen Begutachtungssysteme studiert (eine Link-Liste hierzu finden Sie unter dirnagl.com/lj). Da steht viel Schlaues drin. Wenn Sie selbst davon nur ein Papier im Original lesen wollen, empfehle ich die UNESCO-Empfehlungen, diese haben ja schließlich alle Staaten unterzeichnet, natürlich auch Deutschland. Wenn Sie die Sache allerdings weiter abkürzen wollen, hier ist meine Zwei-Sätze-Zusammenfassung aller Dokumente:

„Wissenschaftliche Erkenntnisse sollen für jedermann offen verfügbar, zugänglich und

wiederverwendbar gemacht werden, die wissenschaftliche Zusammenarbeit und der Informationsaustausch zum Nutzen von Wissenschaft und Gesellschaft gestärkt und die Prozesse der wissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung, -bewertung und -vermittlung für gesellschaftliche Akteure über die traditionelle Wissenschaftsgemeinschaft hinaus geöffnet werden. Das System der Forschungsbewertung muss reformiert werden, damit Qualität, Leistung und Impact von Forschung und Forschern auf der Grundlage geeigneterer Kriterien und Verfahren bewertet werden.“

Spätestens jetzt werden Sie sich vermutlich die Augen reiben. Wenn Staaten, For-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

ist experimenteller Neurologe 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

schungsförderer und die wichtigsten akademischen Institutionen das so wollen, wenn deren Vertreter reden wie Open-Science-Aktivisten der ersten Stunde – warum wird Ihr Antrag oder Ihre Bewerbung dann immer noch nach der Reputation der Journale bewertet, in denen Sie veröffentlicht haben? Warum sind in Ihrer Einrichtung JIF und Drittmittel-Aufkommen immer noch die wesentlichen Kriterien für das akademische Fortkommen? Warum wird, wenn Sie an einer medizinischen Fakultät arbeiten, Ihre Forschungsleistung über den JIF mit einer Genauigkeit von drei Nachkommastellen sowie der Summe Ihrer Drittmittelinwerbung berechnet – und als „Leistungsorientierte Mittelvergabe“ (LOM) honoriert?

Welches also sind die Gründe für dieses eklatante Implementierungsdefizit?

Die Problematik ist – wie sollte es anders sein – komplex. Und auch nicht wirklich neu. Vor ziemlich genau zwanzig Jahren forderte die Budapester Open-Access-Initiative, die Ergebnisse aus öffentlich geförderter Wissenschaft eben dieser Öffentlichkeit bitteschön auch kostenfrei und online zur Verfügung zu

stellen. Mehr als 1.300 Institutionen und Organisationen und mehr als 6.000 teils sehr prominente Individuen haben dies bisher unterzeichnet. Mittlerweile ist Open Access (OA), das ja einen Teil des weit mehr umfassenden Konstrukts Open Science darstellt, zwar im wissenschaftlichen Publikationssystem etab-

»Es ist nicht damit getan, ein Manifest zu schreiben und zu erwarten, dass alle sich umgehend an dessen Umsetzung machen.«

bliert. Allerdings ist ein substanzieller Teil der Literatur immer noch nicht OA verfügbar, die prestigereichsten Journale – das heißt diejenigen, die uns den für unsere Karrieren so wichtigen hohen JIF verkaufen – bieten gleich gar kein OA; oder die Kosten für OA sind so hoch, dass sie die Autoren beziehungsweise Institutionen finanziell ruinieren können. Dies führt letztlich dazu, dass Ungleichheiten im Wissen-

schaftssystem nicht beseitigt, sondern sogar verstärkt werden. OA muss man sich eben leisten können – als Land und auch als Forscher. Vom Manifest-Stadium hat die OA-Bewegung also zwei Jahrzehnte bis zu einer partiellen Umsetzung in ein alternatives Geschäftsmodell der Verlage mit teils zweifelhaften Resultaten benötigt!

In Open Science steckt aber noch viel mehr drin als offener Zugang zu wissenschaftlichen Artikeln. Dazu gehören weiterhin etwa die Verfügbarkeit von Daten und Code, die Einbindung gesellschaftlicher Akteure in den Forschungsprozess, Kollaboration und Team Science sowie eine faire Begutachtungs- und Evaluationspraxis. Diese Breite generiert natürlich noch mehr Komplexität. Es ist eben nicht damit getan, ein Manifest zu schreiben und dann zu erwarten, dass alle darin angesprochenen Akteure sogleich überzeugt und begeistert sind und sich umgehend an dessen Umsetzung machen. Irgendwie hängt alles mit allem zusammen: Die Auflagen der Forschungsförderer, die Policies, die die Universitäten sich geben, welche Anreize sie ihren

Zukunftsradar der Laborindustrie

zu Gast bei Roche

26./27. September 2022

in Basel



2022

Jetzt
anmelden:
www.spectaris-labvision.net

Veranstaltet von:



In Kooperation mit:



Wissenschaftlern setzen und welche Ressourcen sie dafür bereitstellen – aber auch die gesetzlichen Vorgaben und die Berechnungsmodelle, mit denen die Länder die Universitäten finanzieren. Und natürlich das, was alles so in den Köpfen der Wissenschaftler herumspukt.

Wenn sich zum Beispiel die Finanzierung einer Hochschule durch das Land an deren Publikationsleistung und eingeworbenen Drittmitteln orientiert, wird die Leitung dieser Hochschule ihre Wissenschaftler genau hierauf verpflichten wollen. Überdies schielen Hochschulleitungen auch sehr auf ihre Positionierung in internationalen Rankings. Bei diesen spielt die offene Wissenschaft aber mal gar keine Rolle. Und dann natürlich die Ressourcenfrage: Zum Beispiel bräuchten Wissenschaftler zum FAIRen (findable – accessible – interoperable – reusable) Teilen von Forschungsdaten Unterstützung durch Data Stewards und IT-Infrastruktur. Bekanntermaßen sind die deutschen Unis aber strukturell massiv unterfinanziert – da muss jeder Groschen zweimal umgedreht werden, bevor er dann am Ende doch für die an den JIF gekoppelte leistungsorientierte Mittelvergabe (LOM) ausgegeben wird.

Aber auch wir Wissenschaftler tun uns schwer mit Open Science. Vor allem weil wir in einem System sozialisiert wurden, in dem diese für unser Fortkommen bisher völlig irrelevant war. Durch die Allgegenwart und Allmacht reputationsbasierter Metriken setzen wir Drittmittelzuwendungen und Publikationen in hochangesehenen Journalen mit Forschungsleistungen gleich. Diese folgenschwere Verwechslung ist dabei nur allzu verständlich: Denn es sind genau diese „Forschungsleistungen“, die zur Professur und zum Drittmittelerfolg führen. Auch die besagte LOM gaukelt uns die Gleichsetzung von JIF mit Forschungsleistung vor. Was soll da jetzt plötzlich das Gerede von Open Data oder gar der Beteiligung gesellschaftlicher Akteure in unserer Forschung? Oder von der Präregistrierung von Studienprotokollen? Das würde ja glatt unsere nicht-offengelegte Freiheit in der (Nicht-)Verwendung von Studienergebnissen einschränken – und damit das Geschichtenerzählen entlang den typischen „Next-we“-Narrativen in unseren Publikationen erschweren.

»Man kann die Kandidaten anhand von Kennzahlen ganz einfach in Spreadsheets sortieren.«

Für diejenigen, die in Kommissionen sitzen und Professoren berufen oder Anträge begutachten, hat die Fokussierung auf JIF und Drittmittel nebenbei noch ganz andere, nämlich sehr praktische Vorteile: Sie erleichtern die

Selektion ungemein. Man kann die Kandidaten anhand von Kennzahlen ganz einfach in Spreadsheets sortieren und muss sich nicht mühsam durch deren wissenschaftliches Oeuivre quälen. Und wird dazu noch mit einer auf Zahlen beruhenden, damit also objektiven und „gerechten“ Auswahl belohnt.

»Wir brauchen keine weiteren Manifeste, wir brauchen mehr Pioniere in der Umsetzung.«

Nur den Fördergebern fällt es viel leichter, neue Kriterien für die Bewertung von Forschung sowie Open-Science-Praktiken durchzusetzen. Wer zahlt, schafft eben an. Deshalb kommt von diesen auch momentan der größte Druck auf das System. Sie können all diese „Neuheiten“ bei uns Antragstellern ganz einfach einfordern – und in den Begutachtungsprozess integrieren. Europäische Union, Wellcome Trust und auch das Bundesforschungsministerium beginnen hier die Daumenschrauben anzusetzen. Nur die DFG tut sich dabei noch schwer. Kein Wunder, sie ist ja das Organ der „Selbstverwaltung“ beziehungsweise „Selbstorganisation der deutschen Wissenschaft“ – oder anders ausgedrückt: Wir sind die DFG! Das bedeutet, dass die arrivierten Wissenschaftler bei uns das Sagen haben und nicht irgendwelche Apparatschiks. Und so schallt es denn aus dem Akademikerwald zurück wie in den beiden Absätzen zuvor beschrieben.

Wir brauchen also keine weiteren Manifeste, sondern mehr Pioniere („Champions“) in der Umsetzung. Und mehr Handreichungen, wie die Implementierung von Open-Science-Praktiken denn konkret geschehen soll. Unter den Wissenschaftlern brauchen wir beispielsweise mehr Mut bei denjenigen, die es im System schon „zu etwas gebracht“ haben – und nicht mehr das akademische Hamsterrad drehen müssen. Die jungen Wissenschaftler, die überwiegend hinter einer grundlegenden Reform des akademischen Systems stehen, geraten durch den Auftrag, der in den Manifesten an sie herangetragen wird, in einen „Double Blind“: Sie sollen neue Praktiken und Kriterien umsetzen, während sie gleichzeitig nach den alten beurteilt werden. Mal abgesehen davon, dass sie das schwächste Glied in der Kette sind.

Von den akademischen Institutionen braucht es mehr Unterstützung ihrer Wissenschaftler und Kommissionen, zum Beispiel in Form entsprechender Trainings. Noch wichtiger aber: Sie müssten zusätzliche Kriterien bei der leistungsorientierten Mittelvergabe wie auch bei der Rekrutierung einführen. Das könnte die Belohnung von Open Data sein, kurze Narrative zum eigenen Beitrag in Sachen

Open Science in den Lebensläufen – oder auch kurze Begründungen, warum bestimmte Publikationen als die eigenen „besten Fünf“ ausgewählt wurden. Allein dass sie in *Cell*, *Nature* oder *Science* veröffentlicht wurden, wäre dabei keine geeignete Antwort. Oder wie wäre es etwa mit einer Verblindung der Journal-Namen in der Literaturliste? Und stattdessen Links bei den Titeln, die direkt in das Paper führen. Dann müssten Kommissionsmitglieder die Artikel zumindest aufrufen, um herauszufinden, wo sie publiziert wurden – und könnten so vielleicht auch gleich was von den Inhalten der Artikel mitbekommen.

Natürlich gäbe es viele weitere Möglichkeiten. Von keiner wissen wir, wie praktikabel sie ist, ob sie tatsächlich ihren Zweck erfüllt oder eher gar nicht-intendierte, negative Auswirkungen hat. Aber nur in der Anwendung finden wir das heraus, durch Pilotprojekte und maßvolle Modifikation bestehender Verfahren. Was funktioniert, wird ausgebaut – was nicht funktioniert, wird verbessert oder aufgegeben. Und im Idealfall sollten solche Pilotprojekte gleich als „Interventionen“ verstanden und wissenschaftlich begleitet werden. Schließlich kann Evaluations-beziehungsweise Implementationsforschung solide Evidenz liefern, um Institutionen, Fördergeber und Wissenschaftler bei der Umsetzung von spezifischen Maßnahmen rational zu beraten.

»Ob das alles dann weniger braucht als zwei Dekaden, wage ich zu bezweifeln.«

Die Fördergeber sollten all dies unterstützen, indem sie für solche Maßnahmen und Pilotprojekte Förderlinien ausschreiben – aber auch für die begleitende Implementationsforschung. Auch sollten sie die Beantragung von Mitteln ermöglichen, die Open Science fördern. Also zum Beispiel für Forschungsdatenmanagement, wissenschaftliches Qualitätsmanagement, Data Stewards, Patienten- und Stakeholder-Engagement und so weiter.

Last but not least müssen auch die Geldgeber der Universitäten aktiv werden. Sie sollten die Berechnung der Landeszuführungsbeiträge auch an die Umsetzung von offener Wissenschaft knüpfen – so wie sie dies ja auch schon für Open Access und Gleichstellung mit einigem Erfolg gemacht haben.

Ob das alles dann weniger braucht als zwei Dekaden, wage ich zu bezweifeln. Aber das sollte uns nicht abhalten, jetzt aktiv zu werden. Gut Ding will eben Weile haben.

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



Erlebnisse einer TA

Gar nicht trivial

Als ich aus der Mittagspause zurückkomme, stehen zwei Haustechniker vor einem der Abzüge in unserem Labor. Unsere Haustechniker sind sehr rüdrig. Müssen sie auch sein, denn die Uni ist groß. Ständig geht irgendwo etwas kaputt, muss installiert oder gewartet werden. So auch diesmal.

„Wir möchten Ihre Digestorien warten“, verkündet der ältere Techniker.

Bitte? Was ist denn das nun wieder?

So schnell es mit Mittagessen im Magen eben geht, durchsuche ich meinen Wortschatz nach ähnlichen Wörtern, die mir einen Hinweis auf die Lösung dieses Rätsels geben könnten: Degustation, digital, Desintegrator, Digestif ... – Letzteres passt ganz gut. Vielleicht meinen die beiden unsere Sicherheitsschranke für Alkohole beziehungsweise entzündliche Stoffe?

„Sie wollen unsere Sicherheitsschranke warten?“

Er nickt. Ich freue mich. Allerdings nur kurz.

„Die Sicherheitsschranke und die Digestorien.“

„Was bitte ist ein Digestorium?“

Verflixt, offenbar sind das zwei Paar Schuhe. Mit der Endung „-ien“ wird bei lateinisch-stämmigen Wörtern auf „-ium“ der deutsche Plural gebildet, also besitzen wir offenbar mehr als ein Digestorium. Ich durchstöbere im Geiste unseren Gerätepark. In Singular und Plural. Kein Treffer! Zwei Jahre Berufsschule und fast zwanzig Jahre Berufserfahrung – und dann so was. Hoffentlich erfährt das keiner.

„Was ist bitte ein Digestorium?“, räume ich meine Unwissenheit ein.

„Na, das hier.“ Er zeigt auf unseren Abzug.

„Das ist ein Abzug.“

„Ein Digestorium!“

Plötzlich erinnere ich mich, dass ich diese Bezeichnung doch schon mal gehört habe. Bei meiner ersten Brandschutz-Unterweisung an der Uni Frankfurt hielt der Kursleiter uns dazu an, im Brandfall vor dem Verlassen des Labors, wenn möglich, die Digestorien abzuschalten. Schon damals hat eine Kursteilnehmerin die Bedeutung dieses Wortes nachgefragt, möglicherweise sogar ich selbst. Offenbar hat der Kursleiter anschließend seine Wortwahl der modernen Labor-Nomenklatur angepasst, denn in den Unterweisungen der vergangenen Jahre war stets nur noch von „Abzügen“ die Rede – und so ist die Bezeichnung „Digestorium“ aus meinem Gedächtnis verschwunden.

Schuldbewusst schaue ich auf den Abzug ... äh, das Digestorium. Da arbeitet man jahrelang zusammen, es hält einem alle möglichen giftigen Dämpfe, Stäube und andere Unbill vom oder besser aus dem Hals – und zum Dank verballhornen wir seinen klangvollen Namen. Als wohne man neben dem Freiherrn Eduard Mondstein vom tiefen Seegrund und nennt ihn „Eddi“.

Allerdings haben der Adlige und das Laborgerät eines gemeinsam: Ihre melodiosen Namen eignen sich ebenso wenig für den täglichen Sprachgebrauch wie manche Chemikaliennamen, zum Beispiel Tris(hydroxymethyl)amino-methan. Deswegen nennen wir diese Chemikalie TRIS, und darum wurde aus einem Digestorium ein Abzug. Nicht aus Respektlosigkeit, sondern aus Pragmatismus. „Abzug“ ist also quasi ein Kosenamen – und den gibt man nur Personen, oder eben Geräten, die man gern hat.

Darauf einen Digestif!

Maika Ruprecht



CANDOR – Originator of LowCross-Buffer®

- innovative solutions
- highest quality standards
- expert technical support

for optimizing reliability of your immunoassays

CANDOR Bioscience GmbH

www.candor-bioscience.com

Visit us!
Hall A3, Booth 105



analytica 2022
JUNE 21–24 | MUNICH

Corona-Club

» Dass sich SARS-CoV-2 in immungeschwächten Personen besonders gut vermehrt und neue Varianten entwickeln kann, ist bereits gezeigt. Dass dieser Zusammenhang eventuell stärker sein könnte als bisher gedacht, legen Ergebnisse zweier Gruppen um **Martina Prelog vom Uniklinikum Würzburg** und **Sissy Sonnleitner von der Medizinischen Universität Innsbruck** nahe. Sieben Monate lang analysierten sie Virus-Proben von einer SARS-CoV-2-infizierten Patientin, deren Immunsystem aufgrund zahlreicher Chemotherapien infolge einer chronischen lymphatischen Leukämie geschwächt war. Erst nach dieser langen Phase wurde sie das Virus endlich los. Über den gesamten Infektionsverlauf identifizierten Sonnleitner, Prelog et al. 17 verschiedene Mutanten, von denen 15 bereits bekannte Immundefekt-Mutanten darstellten; 56 Prozent der beobachteten Mutationen stimmten mit denjenigen der Omikron-Variante überein. Ihr Fazit daher: **Besorgniserregende SARS-CoV-2-Varianten** können in einem einzelnen Individuum innerhalb eines Zeitraums von sieben Monaten entstehen. (Nat. Commun. 13: 2560)

» Bezüglich der Immunantwort gegen SARS-CoV-2 reduziert sich der Fokus aufgrund der vergleichsweise einfachen Messbarkeit allzu oft auf die Wirksamkeit der gebildeten Antikörper. Nach einer Impfung lässt diese jedoch insbesondere gegenüber Omikron schnell nach, da die Impfstoffe gegen andere, frühere SARS-CoV-2-Varianten entwickelt wurden. Eine Gruppe unter Leitung von **Tobias Boettler, Robert Thimme, Maike Hofmann und Christoph Neumann-Haefelin**, allesamt an der Klinik für Innere Medizin II des **Universitätsklinikums Freiburg**, fand nun, dass im Gegensatz dazu **Gedächtnis-T-Zellen**, die nach Impfung oder Infektion mit einer früheren SARS-CoV-2-Variante gebildet wurden, auch die Omikron-Variante sehr gut erkennen und somit vor einem schweren Infektionsverlauf schützen. Dabei entwickelten Geimpfte breitere und stärkere T-Zell-Antworten gegen das Spike-Protein als Probanden, die lediglich von einer früheren SARS-CoV-2-Infektion genesen waren. (Nat. Microbiol. 7: 675-9)

-RN-

Würzburg / Leipzig

Intelligenter, aber blind

Die meisten Mutationen in unserem Erbgut sind praktisch folgenlos. In manchen Fällen jedoch sorgen sie für konkrete Defizite oder verursachen gar Krankheiten. Und noch viel weniger wirken sie sich vorteilhaft aus. Entsprechend selten beobachtet man solche Vorteils-Mutationen – auch wenn sie prinzipiell die Grundlage jeglicher Evolution bilden.

Umso ungewöhnlicher daher der Fall, den eine Gruppe um die beiden Neurobiologen **Tobias Langenhan** und **Manfred Heckmann** aus den Universitäten Leipzig und Würzburg beschreibt: eine Mutation, die Menschen blind macht – aber ihnen zugleich einen höheren verbalen IQ und ein besseres Arbeitsgedächtnis verschafft (*Brain*: awac011).

Das autosomal dominante Syndrom wird durch die **CORD7-Mutation** (**C**one-**R**od **D**ystrophy 7) verursacht. Aufgrund dieser Mutation steht an Position 844 des Proteins **RIM1** (**R**ab3-**I**nteracting **M**olecule 1) ein Histidin anstelle eines Arginins. RIM1 wiederum sitzt in

den präsynaptisch aktiven Zonen von Nervenzellen und beteiligt sich dort an der schnellen, Ca^{2+} -ausgelösten Neurotransmitter-Freisetzung.

Erstautorin **Mila Paul** und Co. sicherten zunächst ab, dass die RIM1-Proteine von Mensch und *Drosophila* strukturell konserviert sind. Anschließend kreierten sie Fliegen mit entsprechendem *rim-CORD7*-Allel via CRISPR-gestütztem Genome Editing – und beobachteten mittels Elektrophysiologie und Superresolutions-Mikroskopie Folgendes: Das mutierte RIM1-Protein lässt die aktiven Zonen der Präsynapse näher zusammenrücken, sodass größere Mengen von Neurotransmitter schneller und effektiver freigesetzt werden können.

Laut den Autoren könnte dieser Mechanismus erklären, warum die CORD7-Mutation das Denkvermögen betroffener Menschen erhöht. Wie diese allerdings für den Niedergang von deren Sehsinneszellen sorgt, darüber schreiben sie nichts. -RN-

München

RNA-Welt mit Peptid-Dekor

1986 formulierte Walter Gilbert die Idee von der RNA-Welt. Demnach entstanden auf der präbiotischen Erde als erster Grundbaustein des Lebens selbstreplizierende RNA-Moleküle aus einzelnen Nukleinsäuren. Diese optimierten fortan sowohl katalytische wie auch zugleich Informations-codierende Eigenschaften. Erst später kam dann der nächste Sprung, bei dem Proteine die katalytischen Funktionen übernahmen und die DNA aufgrund ihrer deutlich höheren Stabilität die RNA als Informationsspeicher ablöste.

Doch wie gelangte die RNA-Welt zur nächsten Stufe, in der die RNA ihre Funktion als Katalysator an die viel effektiveren Proteine abgab? **Thomas Carell**, Chemiker an der Universität München, nennt dies eines der geheimnisvollsten Huhn-Ei-Rätsel der Evolution – und präsentiert mit acht weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ein plausibles Antwort-Szenario (*Nature* 605: 279-84).

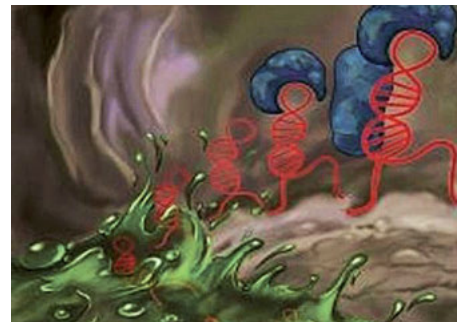
Schlüssel für dieses Szenario sind nicht-kanonische RNA-Basen – also Basen jenseits der vier gängigen RNA-Bausteine A, C, G und U,

die heute noch in Transfer- und ribosomalen RNAs vorkommen und gemeinhin als Relikte der RNA-Welt gelten. Im Labor konnten die Co-Erstautoren **Felix Müller** und **Luis Escobar et al.** zeigen, dass einige dieser molekularen Fossile innerhalb eines RNA-Strangs durch die direkte Interaktion mit Aminosäuren eine Peptidsynthese initiieren können. Auf diese Weise „dekorierten“ sie sich selbst mit einzel-

nen Aminosäuren, die bei Anwesenheit weiterer Aminosäuren sogar zu kleinen Peptidketten „auswachsen“ können.

„So entstanden im Labor RNA-Partikel, die genetische Erbinformationen codieren können und sogar länger

werdende Peptide bildeten“, erklärt Carell im Gespräch. Und er spekuliert weiter: „Möglicherweise gab es nie eine reine RNA-Welt, sondern RNA und Peptide lagen von Anfang an in einem gemeinsamen Molekül vor.“ Von daher müsse man das Konzept einer reinen RNA-Welt eventuell zu einem RNA-Peptid-Welt-Konzept erweitern, in der sich die RNA langsam zu einem immer besseren Aminosäure-Verknüpfung-Katalysator entwickelte. -RN-



Illustr.: BioTechniques



Schöne Biologie Wettrennen und -springen

Das Leben ist ein Wettrennen. Jedenfalls wenn man es im Rahmen der Evolution betrachtet. Immer muss man sich gegen irgendwelche Nahrungskonkurrenten durchsetzen, gefräßigen Räubern entweichen – oder Winzlinge abwehren, die allzu gerne den eigenen Körper zu ihrem Vorteil besiedeln wollen. Die Interaktionen mit den anderen Mitbewohnern des jeweiligen Lebensraums sind demnach selten harmonisch – oder wenigstens derart ausbalanciert, dass keiner der Teilnehmer einen Nachteil davon hat.

Gängige Ausnahmen sind allenfalls neutrale bis wechselseitig positive Beziehungen zwischen symbiotischen oder kommensalischen Partnern. Doch selbst bei diesen scheinbar neutralen „Beziehungen“ wird auf Dauer jeder weiterhin versuchen, dem Partner insgeheim ein Schnippchen zu schlagen, um am Ende noch ein wenig mehr Vorteil aus der Interaktion oder Zweisamkeit zu ziehen.

Was insgesamt daraus resultiert, ist ein koevolutionäres Wettrennen. Räuber werden beispielsweise versuchen, noch bessere Jagdstrategien zu entwickeln. Beutetiere werden danach streben, sich besser tarnen oder noch schneller wegzulaufen zu können – oder auf irgendeine Art ungenießbarer zu werden. Potenzielle Wirtsorganismen werden immer ausgefuchstere Abwehrmechanismen gegen Parasiten entwickeln – und gleichzeitig werden Letztere stets weitere Tricks austüfteln, um sich eben doch in ihnen breitmachen zu können.

Bekanntlich führte gerade die Beobachtung dieses allgegenwärtigen Wettrennens zwischen Wirtsorganismen und Parasiten den US-Biologen Leigh Van Valen in den 1970ern zur Formulierung seiner berühmten Red-Queen-Hypothese – frei nach Lewis Carrolls Roman „Through the Looking-Glass“, in dem die Rote Königin erklärt: „Hierzulande musst du so schnell rennen, wie du kannst, wenn du am gleichen Fleck bleiben willst.“ Übersetzt meint dies: Entwickelt eine Art irgendeinen Vorteil, folgt daraus in aller Regel ein Nachteil für eine andere Art – wes-

wegen diese möglichst schnell nachziehen muss, um ihren „Beziehungsstatus“ halten zu können.

Van Valens theoretische Überlegungen sind inzwischen massenweise aus dem echten Leben belegt. Und wenn man's genau nimmt, lässt sich seine „Rote Königin“ nicht nur auf die evolutionären Wettrennen zwischen Wirt und Parasit anwenden, sondern zumindest grundsätzlich auch auf alle übrigen – sogar auf diejenigen Wettrennen, die sich aus dem Sexual Conflict zwischen Männchen und Weibchen derselben Art ergeben.

Nehmen wir als Beispiel den besonders krassen Sexual Conflict kannibalisierender Spinnen-Arten, bei denen das vielfach größere Weibchen ihren Spinnenmann zumeist direkt nach der Paarung verspeist. Offenbar zieht dieses Männermorden keinerlei selektiven Nachteil für den Fortbestand der Art nach sich, sodass der Vorteil des relativ schlanken Nahrungserwerbs für die Weibchen sich in der gesamten Spinnenpopulation durchsetzen konnte. (Evolution kennt eben keine Moral, aber das ist ein anderes Thema ...).

Dennoch versuchen auch hier die Männchen, in dem evolutionären Wettrennen wieder aufzuholen und Strategien zu entwickeln, um den kräftigen Mandibeln ihrer Partnerinnen zu entkommen. Einige bringen beispielsweise zur Paarung Fressgeschenke mit ins Netz der „Auserwählten“, um sie damit während der Begattung lange genug abzulenken.

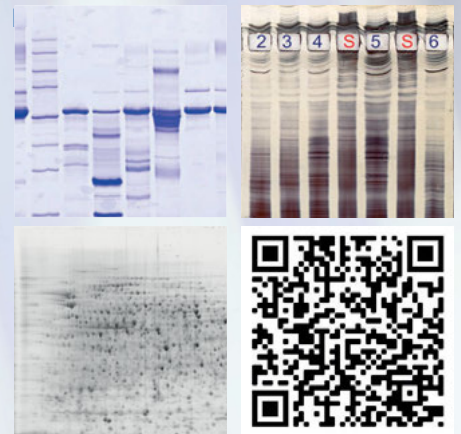
Eine offenbar noch erfolgreichere evolutionäre „Aufholjagd“ beschreibt ein chinesisches Team für die Männchen der Webspinnen-Art *Philoponella prominens* (Curr. Biol. 32(8): PR3545): In ihren speziellen Vorderbeingelenken speichern sie so viel kinetische Energie, dass sie sich direkt nach der Befruchtung blitzschnell wieder aus dem Netz des Weibchens herauskatapultieren können – und somit überleben.

Wollen die *Philoponella*-Weibchen in diesem Rennen ihren alten Nahrungsvorteil wieder erlangen, müssen folglich jetzt sie wieder mehr Gas geben. *Ralf Neumann*

Automatische Gelfärbung BlueStain



- Für alle Färbeprotokolle
- Diagnostik, QC, Forschung
- Pharma-Edition erhältlich
- Formate bis 25 cm x 30 cm



Workshops
Service
IQ/OQ/PQ



SERVA
■ serving scientists ■

Carl-Benz-Straße 7 · 69115 Heidelberg

06221 13840-0 · info@serva.de



21. bis 24. Juni 2022
Halle A3 - Stand 404



Wenn Lärm tötet

HANNOVER: Dem einzigen Wal Deutschlands geht es schlecht. Grund dafür sind die vielen menschlichen Einflüsse in seinem Lebensraum. Wie gefährlich Lärm für den Schweinswal ist, hat nun die Obduktion von Tieren gezeigt, die die Sprengung von Weltkriegs-Minen in der Ostsee miterlebt haben.

Foto: Adobe Stock/Colette

Auch fast achtzig Jahre nach Kriegsende liegen noch geschätzt 800.000 Minen aus dem Zweiten Weltkrieg auf dem Boden der Ostsee. Dort sind sie eine potenzielle Gefahr für die Schifffahrt und den Bau von Windanlagen, Brücken, Tunneln oder Pipelines. Wenn sie nicht geborgen und an Land entschärft werden können, müssen sie deshalb kontrolliert gesprengt werden. Unter Wasser ungefährlich, sollte man meinen. Leider ist das ein Trugschluss. Bei den Explosionen entstehen nämlich starke Druckwellen, die sich im Wasser sogar deutlich schneller und über weitere Entfernungen ausbreiten als an Land. Und diese Druck- oder Schallwellen können Meerestiere – vor allem Fische und Meeressäuger – schwer verletzen oder sogar töten.

Besonders gefährdet ist der Gewöhnliche Schweinswal (*Phocoena phocoena*), der als einziger Wal Deutschlands in der Nord- und Ostsee lebt. Unterwasserexplosionen, aber auch ganz normaler Lärm, der durch Schiffsmotoren oder Bauarbeiten entsteht, machen ihm zu schaffen. Trotz des flächendeckenden Vorkommens macht sich Ursula Siebert, die als europäische Spezialistin für Wildtierpopulationen das Institut für Terrestrische und Aquatische Wildtierforschung (ITAW) der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover leitet, Sorgen um den Schweinswal in Deutschland. „In der Ostsee existieren zwei Populationen, eine in der Beltsee mit Schwerpunkt westlich von Rügen und eine in der zentralen Ostsee mit Schwerpunkt östlich Rügens“, erklärt Siebert. „Vor allem die Population in der zentralen Ostsee mit derzeit nur noch rund 500 Individuen ist stark bedroht.“ Hinzu käme, dass die Tiere immer früher sterben. „Sie erreichen deshalb oft gar nicht mehr das reproduktionsfähige Alter, sodass es an Nachwuchs fehlt.“

Immer häufiger werden tote Schweinswale an den Küsten Schleswig-Holsteins angeschwemmt. Das ITAW untersucht diese Tiere, um möglichst die Todesursache ermitteln und so Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand der Population ziehen zu können. Dazu arbeitet es mit einem Strandungsnetz zusammen, das das Ministerium für Energiewende, Landwirtschaft, Umwelt, Natur und Digitalisierung des Landes Schleswig-Holstein finanziert. „Wir haben seit 1990 ein sehr gutes Strandungsnetz in Schleswig-Holstein“, so Siebert. „Die toten Tiere werden eingesammelt und der

Untersuchung bei uns zugeführt. Allerdings werden bei den Routineuntersuchungen Schädigungen am Gehör nicht standardmäßig erfasst. Da wir wissen, wie wichtig das Gehör für die Überlebensfähigkeit der Schweinswale ist, sollten wir das häufiger machen, um die Belastung der Population besser erfassen zu können.“

Obduktion von Totfunden

Genau hier setzt eine groß angelegte Studie an, deren Ergebnisse in diesem Jahr erschienen ist (*Environment International* 159: 107014). Dafür untersuchten Siebert und Co. 24 verendete Schweinswale ausgiebig, die Ende November 2019 entlang der Eckernförder, Kieler und Lübecker Bucht aufgefunden worden waren. „Der Anlass für die Studie war die kontrollierte Sprengung von 42 britischen Minen Ende August 2019 im und um das Naturschutzgebiet Fehmarn“, erzählt Siebert. Da nicht nur das Schutzgebiet der Wale betroffen war, sondern die Sprengungen zudem noch in ihre Reproduktionszeit fielen, wurde das Vorgehen auch von Naturschutzverbänden kritisch hinterfragt. „Die Aktion war nicht optimal koordiniert“, formuliert die ITAW-Leiterin vorsichtig. Offensichtlich waren zur entsprechenden Zeit NATO-Verbände in der Ostsee unterwegs, die für die Sprengungen ausgerüstet waren und der Bundesregierung Amtshilfe geleistet haben. An die Wale hat dabei aber wohl keiner gedacht.

So traurig das ist, war es für das Forschungsteam um Siebert aber auch eine einmalige Gelegenheit zu überprüfen, welche



Ursula Siebert

Foto: Martin Bühler

Auswirkungen diese Sprengungen auf die Schweinswale in der Ostsee hatten. „Explosionen unter Wasser können Meeressäuger auf unterschiedliche Weise schädigen“, erklärt die Tierärztin. „Im Umkreis von vielen Kilometern können sie direkte Verletzungen verursachen, sogenannte Explosionstraumata, die wir an Blutungen, Rissen und Mikrofrakturen im Gewebe erkennen. In größerer Entfernung entstehen zwar keine direkten Verletzungen mehr, aber das Gehör kann trotzdem beeinträchtigt werden, etwa durch eine Verschiebung der Knöchelchen im Mittelohr.“

Wale orientieren sich in ihrer Umgebung dank ihres guten Gehörs; wie Fledermäuse nutzen sie dazu das Prinzip der Echoortung. „Für Zahnwale wie den Schweinswal ist die Echoortung überlebenswichtig, weil sie damit ihre Beute aufspüren“, weiß die Wildtierspezialistin. Mithilfe eines bestimmten Organs, das den menschlichen Stimmlippen ähnelt, produzieren Schweinswale hochfrequente Klicklaute. Diese Ultraschallwellen werden in der Melone – einem Organ aus verschiedenen Fettgewebsschichten hinter der Stirn der Wale – gebündelt und ins Wasser abgegeben, wo sie sich mit hoher Geschwindigkeit ausbreiten. Treffen die Schallwellen auf ein Hindernis, werden sie als Echo zurückgeworfen. Der Wal nimmt die zurückgeworfenen Schallwellen über Fettgewebe im Unterkiefer auf, leitet sie ans Innenohr weiter und kann daraus eine Karte seiner Umgebung berechnen.

Tod durch Explosionstrauma

Bei den Untersuchungen der 24 Wale – darunter drei Neugeborene, fünfzehn Jungtiere und nur sechs erwachsene Tiere – standen deshalb Untersuchungen des Hörapparates der Tiere im Vordergrund. Dazu gehört neben den Knochen des Mittel- und Innenohres insbesondere das akustische Fett in der Melone, im Unterkiefer und um die Ohrknochen herum. Zusätzlich wurden die Tiere auch auf Infektionserreger und andere Erkrankungsursachen untersucht, die den Tod verursacht oder das Tier zumindest geschwächt haben könnten. Um auch kleinste Schäden an den Gehörknöchelchen aufspüren zu können, schaltete sich das Institut für Osteologie und Biomechanik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ein und übernahm die Analyse mittels Computertomographie.

Die Obduktionsergebnisse ergaben tatsächlich für zehn der toten Tiere deutliche Hinweise darauf, dass ihr Tod zumindest indirekt durch die Sprengungen verursacht wurde. „Bei Explosionstraumata gibt es charakteristische Veränderungen am Mittelohr“, fasst Siebert zusammen. „Dazu gehören Risse, Mikrobrüche und manchmal auch Dislokationen von Mittelohrknochen. Außerdem finden sich Blutungen im akustischen Fett in der Melone und im Unterkiefer. Diese Verletzungen konnten wir bei mehreren Tieren nachweisen und vermuten deshalb, dass diese direkt an den Auswirkungen der Sprengungen gestorben sind.“

Einige der Tiere scheinen dagegen durch die Explosionen orientierungslos geworden zu sein. So fand das Forschungsteam bei einem Individuum ein stumpfes Trauma, also eine großflächige Prellung, die darauf hindeutet, dass das Tier von einem Schiff überfahren worden sein könnte. Ein anderes Tier zeigte Spuren eines Fischereinetzes. „Beides könnte bedeuten, dass die Tiere durch die Explosionen in ihrer Orientierung eingeschränkt waren“, so Siebert. Genau an diesem Punkt steht die Forschung laut der ITAW-Leiterin noch vor vielen offenen Fragen: An welchen Verletzungen versterben die Tiere direkt und mit welchen überleben sie noch eine Weile – verstört und weitgehend orientierungslos? Zeigen Tiere, die keine offensichtlichen morphologischen Veränderungen haben, trotzdem Stresssymptome oder andere Verhaltensänderungen? Und vielleicht die

wichtigste Frage: Können Wale überhaupt dadurch gerettet werden, dass man die Netzfischerei verändert, oder sind Tiere, die ins Netz gehen, aufgrund ihrer Orientierungslosigkeit sowieso schon dem Untergang geweiht?

Schutzmaßnahmen koordinieren

Aufgrund der immensen Anzahl an Minen in Nord- und Ostsee ist abzusehen, dass es zukünftig immer wieder Sprengungen geben wird. Die Wale dabei zu schützen, ist schwierig. Am besten wäre natürlich eine Bergung der Munition. Aber vor allem wenn irgendwo eine neue Schifffahrtlinie aufgenommen oder gebaut wird, fehlt dafür meistens die Zeit, wie Siebert aus Erfahrung weiß. Bei kontrollierten Sprengungen unter Wasser könne man Blasenschleier einsetzen, die die Schallwellen abfangen und so ihre Ausbreitung reduzieren. „Bei der großen Sprenglast von Minen ist ihre Wirksamkeit aber begrenzt“, bedauert die Tierärztin. Viel gewonnen wäre bereits, wenn die Kommunikation zwischen Behörden, Forschungsgruppen, Militär und Naturschützern verbessert würde. „Zumindest innerhalb von Schutzgebieten und in sensiblen Zeiträumen sollen Sprengungen damit vermieden werden können“, hofft Siebert. Aber immer wenn wirtschaftliche Interessen ins Spiel kommen, wird Natur- und Artenschutz schwieriger. „Problematisch ist auch, dass Tiere an Grenzen nicht Halt machen“, fügt Siebert hinzu. „Ihr Schutz muss deshalb nationenübergreifend gemanagt werden.“ Es gibt also noch viel zu tun, bevor es dem Schweinswal in Deutschlands Meeren wieder besser gehen kann.

Larissa Tetsch

PlasmidFactory
The Minicircle Company

**High Quality Grade
Plasmid and Minicircle DNA**

Now in LARGE scale!

**Starting material for
GMP production of mRNA,
viral vectors & CAR-T cells**

The better way to DNA!

PlasmidFactory.com
PlasmidFactory GmbH & Co. KG
Meisenstraße 96 | D-33607 Bielefeld | Germany | Fon +49 521 2997 350

grafartig GmbH | visuals: stock.adobe.com

Doppelt hält schlechter

KAISERSLAUTERN: Tetraploide Zellen findet man häufig in Tumoren. Die überschüssigen Chromosomen bescheren den Zellen massive DNA-Schäden. Neue Daten zeigen: Proteinmangel lässt die Replikation aus dem Ruder laufen.

In der Tierwelt sind zwei Chromosomensätze die Regel, doch es gibt Abweichler. Man findet triploide Froscharten, tetraploide Forellen oder gar oktaploide Störe, die von jedem Chromosom acht Kopien in ihren Zellen tragen. Diese Tiere fanden offenbar im Laufe ihrer Evolution Mittel und Wege, mit der enormen Genladung umzugehen. Beim Menschen sieht das anders aus. Besitzt ein Embryo einzelne Chromosomen öfter als vorgesehen, ist die Überlebensrate gering. Liegt der ganze Chromosomensatz drei- oder gar viermal vor, liegt sie bei null.

Doch die Polyploidie tritt nicht nur bei der Meiose auf, wenn fehlerhafte Eizellen oder Spermien entstehen. Auch normale Körperzellen können tetraploid werden, etwa durch einen Prozess namens vollständige Genomduplikation (englisch Whole-Genome Duplication, WGD). Die WGD tritt während der Mitose auf und kann für die betroffene Zelle folgenschwer sein. Häufig teilen sich diese Zellen nämlich anschließend multipolar, es entstehen zum Beispiel drei Tochterzellen mit willkürlichen Chromosomensätzen. Aber auch innerhalb der Chro-

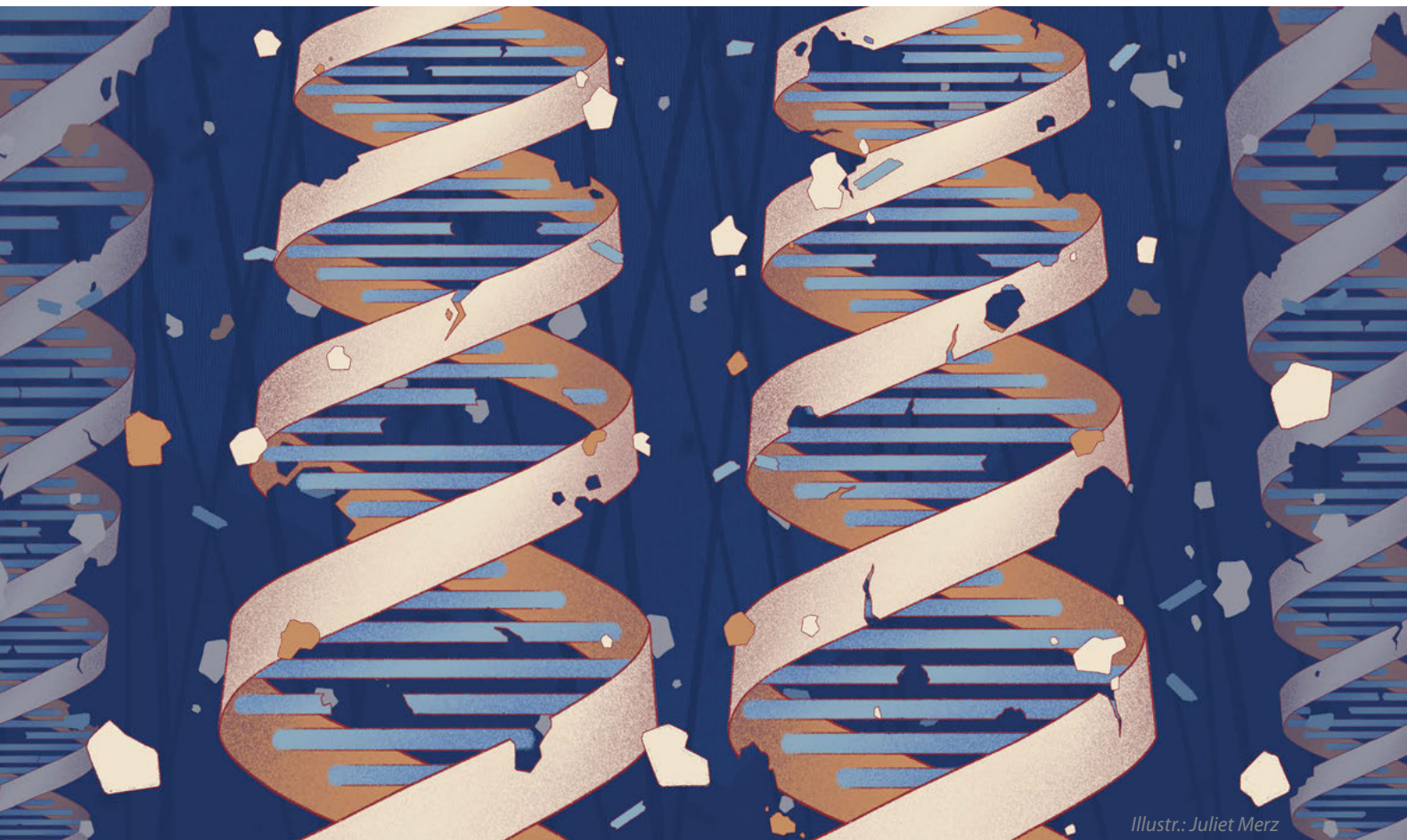
mosomen kommt es zu deutlich mehr Mutationen und Anomalien – ein klares Zeichen für Genominstabilität. Da ist es kein Zufall, dass tetraploide Zellen oft in Tumoren und aggressivem kanzerösem Gewebe vorkommen. Doch wie genau die Tetraploidie das Genom dermaßen destabilisiert, ist bislang unklar.

Manipulierter Zellzyklus

Zuzana Storčová von der Technischen Universität in Kaiserslautern ist Expertin für chromosomale Abnormalitäten. In ihrer Doktorandenzeit erforschte die Molekularbiologin verschiedene Arten der DNA-Reparatur. Nach der Promotion verließ die gebürtige Tschechin die Karls-Universität in Prag und heuerte als Postdoc erst in Zürich und dann am Dana-Farber Cancer Institute in Boston, USA, an. Mit der Zeit änderte sich der Fokus der Forscherin, wie sie selbst beschreibt: „Es interessierte mich dann irgendwann weniger, wie die Zelle DNA-Schäden beheben kann, sondern wie sie mit den Konsequenzen lebt. Dabei stand bald auch die Mitose im Mittelpunkt

und eben die WGD, die bei fehlerhafter Mitose auftreten kann und zur Tetraploidie führt.“ Seit 2008 erforscht Storčová chromosomale Anomalien und ihre Folgen in Deutschland, zuerst als Gruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried und seit 2016 als Professorin für Molekulargenetik in Kaiserslautern.

Die neueste Studie der Molekularbiologin ist kürzlich in *Nature* erschienen (604: 146-51). Storčová's Team arbeitete mit einer Gruppe vom Institut Curie in Paris zusammen, geleitet von der Zellbiologin Renata Basto. Storčová erklärt, wie die deutsch-französische Kollaboration zustande kam: „Renata und ich kennen uns schon seit einigen Jahren, wir sind zuerst auf einer Konferenz ins Gespräch gekommen. Wir waren uns einig, dass wir die zellulären Vorgänge in tetraploiden Zellen gemeinsam unter die Lupe nehmen wollten. Es gab auch schon erste Daten in beiden Laboren.“ Doch zunächst lief nicht alles glatt, ein gemeinsamer Antrag auf Forschungsförderung wurde abgelehnt. Zum Glück, betont Storčová, habe man sich davon nicht abschrecken lassen und unbeirrt weitergemacht.



Illustr.: Juliet Merz



Zuzana Storchová untersucht, wie die Tetraploidie das Genom destabilisiert.

Foto: TUK/Koziel

weitere Zellzyklen durchlaufen, keine längeren G1-Phasen. Die Zellen haben also kein Zeitproblem, auch wenn es auf den ersten Blick so aussieht.“

Warum die Proteinsynthese aber nicht wie gewollt anspringt, kann auch Storchová aktuell nicht beantworten. Bastos Gruppe in Paris schaffte es dennoch, die genetische Instabilität der Zellen nachhaltig zu verhindern. Sie exprimierte große Mengen von E2F1, einem zentralen Regulator der S-Phase, und sorgte damit für deutlich weniger DNA-Schäden in ihrem Zellmodell. Die Wissenschaftler konnten den positiven Effekt von E2F1 auch bei *In-vivo*-Experimenten mit Neuroblasten von *Drosophila* bestätigen.

Wie so oft in der Wissenschaft liefert die Studie von Basto, Storchová und ihren Co-Autoren nicht nur wegweisende Einblicke, sondern auch neue Fragen. Den Molekularbiologen war es gelungen, den ersten Zellzyklus der tetraploiden Zellen zu beleuchten und den wunden Punkt, nämlich die Proteinsynthese der G1-Phase, festzunageln. Die Daten zeigen erstmals, wie tiefgreifend der Karyotyp der Zellen in der ersten S-Phase durcheinandergewirbelt wird.

Doch was bedeutet all das für die Krebsforschung? Könnte man die G1-Proteinsynthese nicht auch in Tumoren durch E2F1 erhöhen? Die Grundlagenforscherin hält wenig von solchen Gedankenspielen. „Es war nicht der Sinn der Studie, nach Krebsmedikamenten zu fahnden“, so Storchová. „Das Ziel war es, besser zu verstehen, wie Tetraploidie an sich das Genom destabilisiert und diese massiven chromosomalen Abnormalitäten erzeugt. Dieses Ziel haben wir erreicht, was mich sehr stolz macht.“ Auf lange Sicht dürften die Erkenntnisse aber auch Therapien besser machen. Denn je mehr man über die Tetraploidie und ihre molekularen Folgen weiß, umso besser wird man auch die tetraploiden Tumore verstehen (und behandeln) können.

Michael Bell

Der jetzige Erfolg gibt den Forscherinnen recht, denn ihre Daten füllen eine Wissenslücke. Zwar ist schon länger bekannt, dass Tetraploidie nach einer WGD das Genom instabiler und damit anfälliger für Schäden macht. Doch wie genau das geschieht, war nicht ganz klar. Der Schlüssel hierfür war ein spezielles Zellmodell, das Storchová's Labor verwendet. Durch Zugabe bestimmter Substanzen kann das Forschungsteam den Zellzyklus der humanen Epithelzelllinie RPE-1 so manipulieren, dass es zur spontanen WGD kommt. Die Gruppe kann die WGD sogar durch drei verschiedene zelluläre Fehlfunktionen provozieren: Endoreplikation, Zytokinese-Ausfall oder das sogenannte Mitotic Slippage.

Ein kurzer Blick ins Zellbiologie-Lehrbuch hilft, die Manipulationen der Forscher nachzuvollziehen. Typischerweise unterteilt man den Zellzyklus in vier Phasen, die nacheinander ablaufen: die G1-, S-, G2- und M-Phase. Möchte eine Zelle sich teilen, so beginnt sie in der G1-Phase zu wachsen und ihre Zellorganellen zu vervielfältigen. In der darauffolgenden S-Phase tritt die DNA-Synthese auf den Plan, hier dupliziert die Zelle ihr Erbgut. Liegt das Genom schließlich in zweifacher Ausführung in der Zelle vor, gibt es in der G2-Phase einen erneuten Wachstumsschub, der dem der G1-Phase ähnelt. In der M-Phase teilt sich schließlich der Zellkern samt Chromosomen in zwei Tochterkerne auf (Mitose), die dann mitsamt den anderen vervielfältigten Zellorganellen auf die zwei entstehenden Tochterzellen verteilt werden (Zytokinese). Nun können die Tochterzellen entweder erneut in die G1-Phase eintreten und sich für eine zweite Runde Zellteilung vorbereiten, oder sie treten in die ruhende G0-Phase und teilen sich (vorerst) nicht mehr.

Storchová erläutert, wie ihre Methoden in den Zellzyklus eingreifen: „Bei der Endoreplikation überspringt die Zelle die M-Phase und geht direkt von G2 in G1 über. Für den Zytokinese-Ausfall unterbinden wir die Zellteilung in der M-Phase, wodurch die beiden Tochterkerne in einer gemeinsamen Zelle verbleiben. Die dritte Möglichkeit für die WGD ist, dass wir die Zelle künstlich in der Mitose arretieren. Macht man das lange genug, geht die Zelle irgendwann von allein in die G1-Phase über.“ Alle drei Szenarien sorgen also für doppelt so viel genetisches Material, das die Zelle in der nächsten S-Phase duplizieren muss. Und genau diese erste S-Phase nahmen Storchová und ihre Kollegen nun in den Blick. Aus gutem Grund, wie schnell klar wurde.

Das Team machte DNA-Schäden in den tetraploiden Zellen mit einer Immunfärbung für das Histon H2AX sichtbar. Wenn H2AX phosphoryliert vorliegt (gamma-H2AX), ist das ein Indiz für Schäden wie etwa Doppelstrangbrüche im Genom. Nach dem ersten Zellzyklus sa-

hen die Molekularbiologen nun große Mengen an gamma-H2AX im Vergleich zu diploiden Kontrollzellen in derselben Kultur. Ein weiterer Versuch verriet der Gruppe, dass die Schäden speziell in der S-Phase auftraten. Sie arretierte die Zellen pharmakologisch zwischen G1- und S-Phase und stellte wenig gamma-H2AX-Signal fest – ganz anders, wenn sie den Zyklus nach der S-Phase stoppte.

Viel hilft nicht immer viel

In der S-Phase repliziert die Zelle ihr komplettes Genom für die kommende M-Phase. Storchová und ihre Kollegen vermuteten, dass die Schäden während dieser Verdopplung entstehen könnten. Sie inhibierten daher mit verschiedenen Substanzen zentrale Enzyme der DNA-Replikation. Das Resultat war eindeutig: Wenn die Replikation ausfiel, gab es deutlich weniger gamma-H2AX. Die Probleme bei der Replikation waren sogar so gravierend, dass einzelne Chromosomen zehnmal oder gar noch öfter vorhanden waren, während andere nach der ersten S-Phase gar nicht repliziert wurden. Hinzu kamen chromosomale Anomalien wie Translokationen oder Deletionen. Offensichtlich war die Replikation völlig aus dem Ruder gelaufen. Storchová und Co. wiederholten alle Experimente und Analysen mit weiteren Zelllinien, um zellspezifische Effekte auszuschließen.

Doch was war das Problem? Wieso replizierten die Zellen nicht wie gehabt? Das Team hatte eine Vermutung. „Man sieht in Krebszellen, dass die Versorgung mit Nukleotiden oft ein Problem für polyploide Zellen darstellt“, erklärt die Molekularbiologin. „Der Polymerase geht also der Baustoff aus, was die Synthese unterbricht und zu Unregelmäßigkeiten und Fehlern führt. Daher haben wir zuerst versucht, die DNA-Schäden durch zusätzliche Nukleotide abzufedern.“ Doch zur Überraschung aller hatte die Basenzufuhr keinen positiven Effekt. Nukleotidmangel war also nicht der Grund für die missratene S-Phase.

Produktionsprobleme

Weitere Untersuchungen enthüllten das wahre Problem: Die tetraploiden Zellen schaffen es in der G1-Phase nicht, genügend Proteine für eine erfolgreiche Replikation zu produzieren. Konkret sind wichtige Transkriptionsfaktoren für die S-Phase in den tetraploiden Zellen nicht häufiger vor Ort als in ihren diploiden Nachbarzellen. Auf den ersten Blick ist das nachvollziehbar, immerhin ist die G1-Phase nicht länger als sonst und Proteine zu synthetisieren dauert. Gut möglich, dass die Zellen schlicht mit der Produktion nicht hinterherkommen. Storchová widerspricht: „Wir sehen in tetraploiden Zellen, die stabil sind und

Astrobiologie in der Wüste

DUISBURG-ESSEN: In der chilenischen Atacama-Wüste herrschen ähnlich lebensfeindliche Bedingungen wie auf dem Mars. Trotzdem gibt es dort Leben. Unter einzelnen Felsen hat sich sogar ein recht komplexes mikrobielles Ökosystem etabliert.

Die Suche nach Leben auf dem Mars fasziniert die Menschen seit eh und je und wurde weiter durch die Erkenntnis befeuert, dass es auf dem Mars flüssiges Wasser gibt. Heute jedoch ist der Mars extrem trocken; dazu kommen extreme Temperaturschwankungen und eine hohe Strahlenbelastung. Um herauszufinden, ob und welche irdischen Organismen diesen lebensfeindlichen Bedingungen trotzen könnten, muss man Letztere im Labor nachstellen. Oder – noch besser – man geht in die Natur und sucht nach Habitaten mit ähnlichen Umweltbedingungen.

Tatsächlich gibt es solche Habitate, beispielsweise in der Atacama, der weltweit ältesten und trockensten Wüste, die sich entlang der Pazifikküste Chiles erstreckt und über 100.000 Quadratkilometer umfasst. „Der hyperaride Kern der Atacama-Wüste ist ein bekanntes Mars-Analogon“, erklärt Alexander Probst, der an der Universität Duisburg-Essen eine Professur für Aquatische Mikrobielle Ökologie inne hat und sich dort vor allem mit Stoffkreisläufen beschäftigt.

Unter Stein verborgen

Neben aquatischen Lebensgemeinschaften interessiert sich der Mikrobiologe für solche, die bis 1.000 Meter tief im Sediment leben. „Die Astrobiologie ist aber ein Hobby von mir geblieben, seit ich im Rahmen meines Forschungspraktikums bei der NASA damit in Berührung gekommen bin“, so Probst. Die Atacama-Wüste ist für den Mikrobiologen ein echter Glücksgriff: „In ihrer hyperariden Zone ist es mit weniger als zwei Millimeter Niederschlägen pro Jahr nicht nur extrem trocken, dort herrscht auch eine für irdische Verhältnisse hohe Strahlungsintensität, ähnlich wie auf dem Mars.“ Ein weiteres Problem für Lebewesen sind die extrem salzigen Böden, wie der Mik-

robiologe hinzufügt: „An manchen Stellen bilden sich richtige Salzkrusten.“ Schuld daran ist die Verdunstung: Denn Wasser und Nebel, der regelmäßig vom Meer in die Wüste eingetragen wird, verdunstet in der Sonne schnell und lässt nur die Salzionen aus dem Meerwasser auf dem Boden zurück.

Trotz dieser extremen Bedingungen leben selbst im hyperariden Kern der Atacama anspruchslose Organismen – hauptsächlich Bakterien aus den Gruppen der Actinobacteria und Firmicutes, Pilze aus der Gattung *Aspergillus* und Bakteriophagen. „Dabei ist allerdings die Biomasse so gering, dass wir häufig an der Nachweisgrenze sind“, beschreibt Probst eine Hürde, die die Erforschung des Ökosystems so schwierig mache. Überraschend ist, dass eine Gruppe von Mikroorganismen, die für ihre Fähigkeit bekannt ist, extreme Habitate zu besiedeln, bisher noch überhaupt nicht gefunden wurde: die Archaeen. Dabei können einzelne Vertreter dieser Prokaryoten hohe Temperaturen und Salzkonzentrationen gut tolerieren oder brauchen sie sogar zum Überleben. Für die Stoffkreisläufe in entsprechenden Ökosystemen sind sie deshalb ungemein wichtig.

Dass man über die Stoffkreisläufe im hyperariden Kern noch so gut wie gar nichts weiß, war für Probst ein Ansporn, sich dort noch einmal genauer umzuschauen und zwar an einer besonderen Stelle: „Ungefähr ein Viertel des hyperariden Kerns ist mit Felsen unterschiedlicher Größe bedeckt. Wir haben uns überlegt, dass Organismen unter den Felsen eventuell vor den schädlichen Umwelteinflüssen geschützt sein könnten, dass dort also eine sogenannte habitable Zone entstanden sein könnte.“ Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen von anderen Universitäten, darunter der Astrobiologie-Gruppe der Technischen Universität Berlin, die von Dirk Schulze-Makuch und Alessandro Airo geleitet wird, hat Probst des-

halb das mikrobielle Ökosystem unter einzelnen Felsen untersucht. Als Vergleich diente der Boden neben den jeweiligen Felsen. Da sich viele Mikroorganismen im Labor nicht kultivieren lassen, bestimmte das Forschungsteam sie anhand ihrer DNA, die in den Bodenproben nachweisbar war.

Zufallsfund Archaea

Tatsächlich konnten Probst *et al.* zeigen, dass sich die Bedingungen unter den Felsen und daneben deutlich voneinander unterscheiden (*Microbiome* 9: 234). Insbesondere waren die Bedingungen unter den Steinen stabiler: Sowohl Temperatur als auch Feuchtigkeitsgehalt schwankten weniger stark. Auch die Strahlungsintensität war geringer – lauter günstige Voraussetzungen für Leben. Einziger Nachteil: Unter den Steinen scheint es noch trockener zu sein als in der Umgebung, weil sich Berechnungen zufolge dort kein Tau bilden kann.

Sowohl neben als auch unter den Steinen konnten die Forscher Mikroben nachweisen, die sich dort offensichtlich vermehren und aktiv Stoffwechsel betreiben. „Das kann man zwar nicht direkt messen, aber anhand der DNA-Menge am Startpunkt der Replikation abschätzen“, erklärt Probst.

Zwischen den Habitaten fanden die Wissenschaftler wie erhofft Unterschiede im Artenspektrum. „Neben den Steinen waren nur Bakterien-Arten nachweisbar, die bereits aus dem Habitat bekannt waren. Aber unter den Steinen fanden wir erstmals Archaeen, die sogar so häufig waren, dass sie die sonst vorherrschenden Actinobacteria weitgehend verdrängten“, freut sich der Mikrobiologe. Über den Grund, warum die Archaeen, die alle zur Gruppe der Thaumarchaeota gehören, nur unter den Steinen zu überleben scheinen,



Foto: A. Probst

kann Probst bisher nur spekulieren. „Es gibt aus anderen Publikationen Hinweise darauf, dass Thaumarchaeota besonders empfindlich gegenüber reaktiven Sauerstoffverbindungen sind, wie sie durch hohe Strahlungsintensität entstehen. Davor wären sie unter den Steinen weitgehend geschützt.“

Besonders spannend war die Gen-Ausstattung der neu entdeckten Mikroben. So fanden sich Gene für einen Weg zur Kohlenstofffixierung, was die Thaumarchaeota zu den ersten in der hyperariden Zone gefundenen Organismen macht, die vermutlich Kohlendioxid aus der Atmosphäre in organische Materie einbauen können. „Das ist ein enorm wichtiger Fund“, so Probst, „wenn man bedenkt, dass der Boden in der hyperariden Zone extrem kohlenstoffarm ist und dass alle bisher gefundenen Bakterien auf organische Kohlenstoffquellen angewiesen sind.“

Auch für den Stickstoffkreislauf scheinen die Thaumarchaeota eine wichtige Rolle zu spielen, denn ihre Gen-Ausstattung deutet darauf hin, dass sie Ammonium über Nitrit zu

Nitrat oxidieren können. Bei der Anpassung an das lebensfeindliche Habitat der Atacama helfen vermutlich Enzyme, die reaktive Sauerstoffverbindungen entgiften, sowie Transporter, die Schwermetalle wie Chlorid sowie Arsen aus der Zelle ausschleusen können. Auch Biofilme können die Atacama-Thaumarchaeota vermutlich bilden – ein Schutzmechanismus unter anderem gegen Austrocknung. Gegen Letzteres helfen auch Aquaporine, Proteine, die wasserdurchlässige Kanäle bilden und für den Wasserhaushalt der Organismen extrem wichtig sind, wie Probst erklärt. Für Aquaporine codierende Gene liegen in mehrfacher Kopie in den Archaeen-Genomen vor.

Absturzstellen meiden

Doch die mikrobiellen Ökosysteme sind noch komplexer: In einer zweiten Publikation beschreiben Probst und Kollegen ein weiteres Ergebnis ihrer Beprobung des Wüstenbodens (*mSystems* 6: e00385–21). So konnten sie nicht nur Bakterien und Archaeen nachweisen, sondern auch jede Menge Viren. „Leider aber nur solche die Bakterien, nicht aber Thaumarchaeota befallen“, bedauert Probst. Wichtige Erkenntnisse habe die Virom-Analyse trotzdem gebracht: „Besonders interessant ist, dass die Bakteriophagen Resistenzgene tragen, mit denen sie kurzzeitig das Überleben der Bakterien und so auch ihre eigene Vermehrung verbessern können.“ Außerdem hatten auffällig viele Phagen ihr Erbgut ins bakterielle Genom integriert oder verblieben zumindest als Partikel im Cytoplasma der Wirte. Das könnte ein Mechanismus sein, um sich vor den extremen Umweltbedingungen zu schützen.

Am Ende spannt der Mikrobiologe den Bogen zurück zum Mars und erklärt, inwiefern die neuen Erkenntnisse für zukünftige Marsmissionen bedeutsam sein könnten. „Un-

sere Ergebnisse zeigen, dass Mikroben und Viren unter teils Mars-ähnlichen Bedingungen überleben können. Und dabei scheinen sie sich sogar ausbreiten zu können, denn wir haben sowohl die gleichen Thaumarchaeota über hundert Kilometer hinweg finden können als auch die gleichen Bakteriophagen. Es ist also entscheidend, dass wir bei Marsmissionen möglichst keine Mikroben aus der Erde einschleppen.“ Dass sich das aber nie ganz verhindern lässt, weiß Probst natürlich. Während sich die Oberflächen von Geräten sterilisieren lassen, können im Innern von Materialien eingeschlossene Mikroorganismen unbeabsichtigt freigesetzt werden. „Etwa wenn Geräte auf dem Mars abstürzen“, befürchtet Probst und zählt mehrere solcher Unfälle der vergangenen Jahrzehnte auf. Seine Empfehlung an die Marsforscher lautet deshalb: „Bei der Suche nach Leben auf dem Mars sollten Areale um Absturzstellen herum großräumig gemieden werden.“ Einem NASA-Mitarbeiter hat er außerdem vorgeschlagen, dort oben doch ein paar Steine umdrehen zu lassen. Wer weiß, was sich darunter findet?

Das Team um Schulze-Makuch, Airo und Probst selbst wird indes in die Atacama zurückkehren. Vor allem der Stickstoffkreislauf unter den Felsen hat es ihnen angetan. Und Probst möchte auch sein Know-how als Tiefenmikrobiologe einbringen. Um herauszufinden, wer oder was in den vergangenen Millionen Jahren im Wüstenboden gelebt hat, sollen deshalb bald ein mehrere Meter tiefes Loch gebohrt und die Sedimentschichten analysiert werden. Geld für die Analysen ist schon bewilligt, doch es gilt noch einige methodische Herausforderungen zu meistern: „Wir müssen Wege finden, mit extrem geringen DNA-Mengen im Sand zurechtzukommen“, so Probst. „Aber wir arbeiten daran, dieses Problem zu lösen.“

Larissa Tetsch



Alexander Probst
Foto: UDE



Stichwort des Monats

Protein-Laktylierung

Posttranslationale Modifikationen gibt es in Zellen zuhauf. Sie gehören zu den mächtigsten Regulationswerkzeugen im zellulären Alltag. Dabei erhöht das Anheften unterschiedlichster Moleküle an Aminosäurereste nicht nur die Diversität des Proteoms, es beeinflusst auch maßgeblich die Funktion der Proteine. Bislang konnte die Wissenschaftsgemeinschaft bereits hunderte solcher Modifikationen nachweisen – und es werden immer mehr.

Zu den wohl bekanntesten posttranslationalen Modifikationen gehören unter anderem die Histonmodifikationen. Die für die Verpackung der DNA essenziellen Proteine können beispielsweise methyliert oder acetyliert werden. Letzteres sorgt dafür, dass die DNA nicht mehr so fest an die Histon-Proteine anhaftet, wodurch die Transkriptionsmaschinerie besser andocken kann. Die Auswirkungen einer Methylierung hingegen sind zwiespaltig: Sie können die Transkription sowohl ankurbeln als auch ausbremsen.

Die Zelle kann ihre Proteine aber nicht nur mit einzelnen Acetyl-, Methyl- oder sonstigen Gruppen schmücken, sondern auch mit größeren Molekülen. So tragen beispielsweise viele Zellmembranproteine lange verzweigte Zuckerketten, die vorher mittels Glykosylierung angeheftet wurden. Bei der Ubiquitinierung packen Enzyme sogar ganze Polypeptide, die Ubiquitine, an Proteine, um Letztere etwa für den Transport oder Abbau zu markieren.

Ein US-amerikanisches Forschungsteam konnte 2017 weitere posttranslationale Modifikationen aufspüren (*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 18(2): 90-101). An Histonen wiesen sie acht Modifikationen nach, die eine besondere Gemeinsamkeit hatten: Sie alle bestanden aus zellulären Metaboliten. Das Team fragte sich deshalb, ob es wohl noch andere Stoffwechsel(-zwischen)-Produkte gibt, die die Zelle kovalent an Histone knüpfen kann.

Die Antwort suchte das Team in Makrophagen – und wurde fündig (*Nature* 574(7779): 575-80). Tatsächlich entdeckte es Histone, die an ihren Lysin-Resten Laktat gebunden hatten. Insgesamt identifizierten die Forscher 28 Laktylierungsstellen an Kern-Histonen in Maus-

und menschlichen Zellen. Die Histon-Laktylierung stimuliert die Gentranskription und wird maßgeblich durch zwei Faktoren induziert: Sauerstoffmangel und bakterielle Invasionen.

Laktat, die Milchsäure, ist den meisten wohl als Endprodukt des glykolytischen Stoffwechsels geläufig. Eines der wohl bekanntesten Beispiele: Skelettmuskeln produzieren unter anaeroben Bedingungen den Metaboliten, wenn der oxidative Stoffwechsel mit der Glykolyse nicht mithalten kann – sprich unter starker Anstrengung. Die Folge kann eine Übersäuerung der Muskeln sein.

Laktat kann aber auch von anderen Zellen produziert werden – wie den bereits erwähnten Makrophagen. Als Reaktion auf einen bakteriellen Angriff triggern die Immunzellen Entzündungsprozesse, die den Eindringling töten und Gleichgesinnte zur Hilfe rufen. Während dieses Prozesses wechselt der Makrophage zu einem veränderten Glykolyse-Programm, wodurch der sogenannte Warburg-Effekt eintritt: Obwohl genug Sauerstoff vorhanden ist, wählt die Zelle die ineffiziente Art der Energiegewinnung und verwehrt dem Endprodukt der Glykolyse (Pyruvat) den Eintritt in den Citratzyklus. Stattdessen verstoffwechselt sie Pyruvat zu Laktat. Diesen schnellen Energiekick nutzen auch andere Zellen, zum Beispiel Krebszellen, aber auch Astrozyten.

Laktatspiegel steigt bei Stress

Gerade im Gehirn übernimmt Laktat viele unterschiedliche Rollen: Es dient als Energiesubstrat für neuronale Aktivität und ist ein wertvolles interzelluläres Signalmolekül. Ein Anstieg des Laktatspiegels im Gehirn wurde bei mehreren neuropsychiatrischen Erkrankungen beobachtet, darunter Schizophrenie, bipolare Störung, schwere Depression und Angststörungen.

Das brachte eine japanische Forschungsgruppe um den Psychologen Tsuyoshi Miyakawa auf eine Idee: Spielen Laktylierungen möglicherweise auch in Neuronen eine Rolle und wenn ja, welche?

Tatsächlich stieß die Gruppe im Hirngebebe von Mäusen auf Protein-Laktylierungen

(*Cell Re.* 37(2): 109820). Sie identifizierte insgesamt 63 Proteine im präfrontalen Cortex der Maus, die an ihren Lysin-Resten laktyliert werden können. Darunter vor allem Histon-Proteine, aber auch Enzyme. Die Protein-Laktylierungen (und auch die Laktatspiegel) lassen sich im Tierversuch durch neuronale Erregung (Elektrokrampfstimulation) und sozialen Stress erhöhen. Letzteres induzierte die Forschungsgruppe, indem sie Mäuse einzeln für ein paar Minuten mit einem aggressiven, größeren Artgenossen in einen Käfig setzte, der die schwächeren Tiere unterwarf. Diese Prozedur wiederholte das Team für mehrere Tage. Die drangsalierten Mäuse hatten daraufhin gestiegene Laktylierungswerte im präfrontalen Cortex, einer Gehirnregion, die mit depressiven und Angststörungen in Verbindung gebracht wird. Außerdem zeigten die Tiere nach Stressexposition ein angstähnliches Verhalten.

Eine Sache dabei klingt jedoch paradox: Denn Laktat hat nachweislich eine antidepressive Wirkung. Wenn die Laktatspiegel und Protein-Laktylierungen durch Stress steigen – wie passt das dann mit Laktat als Antidepressivum zusammen? Die Autoren interpretieren die bisherige Literatur und ihre Ergebnisse wie folgt: In Stresssituationen steigt der Laktatspiegel im Gehirn akut an. Der Körper setzt damit vermutlich Prozesse in Gang, die ihm nicht schaden, sondern vielmehr bei der Stressbewältigung helfen, indem sie die Auswirkungen des Stresses (auf welche Art auch immer) reduzieren. Hält der Stress jedoch lange Zeit an oder wird sehr intensiv, kann das zu chronisch erhöhten Laktatwerten im Gehirn führen.

Es bleiben viele Fragen offen. Etwa ob die gefundenen 63 laktylierbaren Proteine auf zellulärer und Verhaltens Ebene überhaupt eine funktionelle Bedeutung haben. Und wenn ja, in welchen Gehirnregionen beziehungsweise Zelltypen agieren sie? Und dann bleibt da noch die Verbindung zwischen Laktat und neuropsychiatrischen Erkrankungen: Welche Rolle spielen Protein-Laktylierungen dabei?

Juliet Merz



Kennen Sie ihn?

Der Schnellalarmier

Als Erster erkannte er bei einem Patienten die Symptome einer bis dahin unbekannt Krankheit – und fiel ihr fatalerweise selbst zum Opfer.

Am selben Tag, als Václav Klaus in Prag mit knapper Mehrheit zum Präsidenten der Tschechischen Republik gewählt wurde, steckte 8.000 Kilometer weiter östlich gerade ein Infektionsspezialist der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mitten in der Untersuchung eines chinesisch-amerikanischen Geschäftsmannes. Dieser war zuvor mit heftigen, aber nicht ungewöhnlichen Symptomen in ein Krankenhaus der dortigen Landeshauptstadt eingeliefert worden. Allerdings entwickelte der weitere Krankheitsverlauf eine derart rasante Dynamik, dass dem hinzugezogenen WHO-Mann schnell klar war: Hier handelt es sich nicht um die ursprünglich vermutete „normale“ Krankheit, die mit ähnlichem, in der Regel aber deutlich leichtem Symptom-Mix jedes Jahr rund zehn Prozent der Weltbevölkerung „erwischt“. Und auch die gefährlichere Variante, die sich in sehr seltenen Fällen von unseren sogenannten gefiederten Freunden zu uns Menschen verirrt, schloss er gleich mit aus. Stattdessen war er sich sehr bald sicher: Der Mann hat eine neue, bislang nirgendwo beschriebene Krankheit.

Dann ging alles ganz schnell. Nur zwei Tage später hatte sich nicht nur der Gesundheitszustand des Patienten rapide verschlechtert, vielmehr hatten inzwischen auch mehrere Mitglieder des Klinikpersonals die gleichen Symptome entwickelt. Nachmals einen Tag später ließ unser Gesuchter daraufhin alle Erkrankten isolieren, kurz danach wurde das Krankenhaus unter Aufsicht der Polizei vollends von der Außenwelt abgeriegelt. Seinen Dienstherrn, die WHO, hatte der Arzt natürlich längst informiert.

Über zwei Wochen lang kümmerte er sich Tag und Nacht um die Patienten – ganz getreu seines selbstverkündeten Mottos: „Ärzte müssen in der Nähe ihrer Patienten bleiben, in der Nähe der Opfer, in der Nähe derer, die

sie brauchen.“ Er sammelte Proben, probierte verschiedene Medikationen, optimierte die Infektionskontrolle – und musste dennoch einige der Infizierten sterben sehen. Darunter auch „Patient Nummer 1“, der Geschäftsmann.

Als daraufhin die Ehefrau den Arzt beschwor, auch angesichts ihrer drei Kinder auf sich zu schauen und sich zu schonen, soll dieser ihr geantwortet haben: „Wenn ich nicht in einer solchen Lage arbeiten soll, was soll ich dann überhaupt hier? E-Mails beantworten, Papier hin und her schieben oder auf Cocktail-Partys gehen?“

Wenige Tage danach erklärte die WHO das unbekannte Syndrom zur weltweiten Gesundheitsbedrohung. Auf bis dahin beispiellose Weise installierte sie in Windeseile ein Netzwerk von Experten aus elf Laboratorien – mit dem Ziel, den verursachenden Erreger zu identifizieren und einen zuverlässigen diagnostischen Frühtest zu entwickeln. Beides gelang in erstaunlich kurzer Zeit. Nur knapp vier Wochen, nachdem der Verdacht einer neuen Krankheit im Kopf unseres Gesuchten Gestalt annahm, wurde der erste effektive Test präsentiert. (Entwickelt wurde dieser übrigens im Labor eines

Mannes, den große Teile der deutschen Öffentlichkeit aktuell leider als Reizfigur betrachten.) Unser WHO-Experte bekam diesen Erfolg jedoch wahrscheinlich gar nicht mehr mit. Er starb drei Tage später im Krankenhaus einer anderen asiatischen Hauptstadt, in die er wegen eines Meetings eingereist war. Direkt nach seiner Ankunft dort verspürte er selbst die typischen Symptome. Zwei Wochen kämpften die Ärzte danach erfolglos um sein Leben. Er starb im Alter von 46 Jahren – als einer von etwa achtzig anderen, die sich rund um den Krankenhausaufenthalt von „Patient Nummer 1“ angesteckt hatten.

Sein Platz in den Geschichtsbüchern der Medizin aber bleibt: Als der Erste, der die neuartige Krankheit als solche erkannte. Zur WHO war er seinerzeit allerdings wegen ganz anderer Plagen gekommen. Zehn Jahre vor seinem

Tod beauftragte die Organisation ihn, der damals als Arzt in einem Krankenhaus seiner italienischen Heimatstadt arbeitete, Hakenwürmer auf den Malediven zu studieren. Parallel absolvierte er in Rom Kurse in Medizinischer Parasitologie und weitete die Wurmarbeit bald noch auf Mauretania aus. Gut zwei Jahre später schloss er sich dem Schweizer Zweig von Médecins Sans Frontières („Ärzte ohne Grenzen“) an, für die er wiederum Wurminfektionen in Kambodscha untersuchte. Diese Arbeiten brachten ihm endgültig einen Platz „an Bord“ der WHO, die ihn schließlich als Parasiten- und Infektionsexperten an den Ort seiner späteren, für ihn selbst leider fatalen Erstentdeckung schickte.

Kurz zuvor hatte er die Präsidentschaft des italienischen Zweigs der Médecins Sans Frontières übernommen. Als die gesamte Organisation im selben Jahr den Friedensnobelpreis erhielt, war unser Gesuchter kraft seines Amtes bei der Verleihung in Oslo dabei.

An der von ihm erkannten Krankheit erkrankten innerhalb von sechs Monaten knapp 8.500 Menschen, etwa 900 davon starben. Dann verschwand sie praktisch vom Globus – nicht zuletzt, weil die WHO aufgrund des frühen Alarms unseres Gesuchten so schnell und entschlossen reagierte.

Wie heißt er?

-RN-

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de
Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.
In LJ 4/2022 suchten wir **Ulrich Laemml**.
Gewonnen haben **Gabriele Grunert** (Jena) und **Alexandra Prowald** (Clausthal-Zellerfeld).

Auflösung aus LJ 5/2022:

Die „verkannte Breckleberin“ ist **Daisy Roulland-Dussoix**, die zusammen mit **Werner Arber** erstmals das bakterielle Restriktions-Modifikationssystem zur Phagenabwehr beschrieb.



Korallenforschung im Labor (Foto: Emma Chadwick)

Publikationsanalyse 2011 – 2020: Meeres- und Frischwasserbiologie

Hotspot Nordsee

Fast zwei Drittel der hochzitierten Meeres- und Frischwasserbiologen unseres Verbreitungsgebiets tummeln sich in Norddeutschland. Viele Zitierungen bringen vor allem Beiträge zur rRNA-Analyse.

Mit der Meeres- und Frischwasserbiologie schauen wir auf eine Disziplin, die in zweierlei Hinsicht hervorsticht – zumindest verglichen mit den meisten anderen Publikationsanalysen. Zum einen, weil dieses Mal nicht ein einzelnes Organsystem oder eine bestimmte Art von Erkrankung im Mittelpunkt steht, zum anderen, weil die klinische Forschung damit außen vor bleibt. Im Zentrum stehen nämlich die Wasserorganismen samt dem ökologischen Kontext, in dem sie leben. Diesmal blieben also keine Volkskrankheiten und deren Kandidaten-Gene in den Suchfiltern hängen – diejenigen Arbeiten also, mit denen Forscherinnen und Forscher sonst häufig die großen Zierzahlen einheimen.

Steht in den anderen Publikationsvergleichen der Mensch eher als Patient im Mittelpunkt, so taucht er hier wenn überhaupt als

Teil eines Problems auf: Klimawandel, Umweltverschmutzung und die Bedrohung der Biodiversität. So etwa beim meistzitierten Review aus dem Analysezeitraum 2011 bis 2020, der sich dem Mikroplastik in den Weltmeeren widmet. Oder bei den meistzitierten Artikeln: Da kommen beispielsweise die Autoren der Arbeit auf Platz 8 zur Schlussfolgerung, dass man den negativen Einfluss des Menschen auf die Korallenriffe bislang wohl unterschätzt hat. Und das Paper auf Platz 7 – so verrät es schon der Titel – geht den Folgen des Klimawandels für das marine Leben auf den Grund.

Abwasserforschung inklusive

Die Wasserlebewesen, insbesondere die Mikroorganismen unter ihnen, helfen uns aber auch *gegen* die Umweltverschmutzung. Zum

Beispiel in Klärwerken. Hierüber schreiben zum Beispiel die Autoren des am neunthäufigst zitierten Artikels. Konkret geht es darum, Ammonium aus dem Abwasser zu entfernen (speziell zu diesem „Anammox“-Stoffwechselweg siehe auch laborjournal.de/editorials/1767.php).

Ökologisch interdisziplinär

Allein Klima- und Umweltschutz im Zusammenhang mit den „Wasserforschern“ führen uns also schon in vollkommen unterschiedliche Richtungen: Mikrobiologie, das Design von Kläranlagen, chemische Eigenschaften von Kunststoffen und natürlich Treibhausgasen und physikalische Wechselwirkungen zwischen Strahlung und Molekülen. Wir haben für die Paper-Tabellen aber bewusst nur Publikationen berücksichtigt, die auch einen klaren

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

Bezug haben zur Biologie. Klimamodelle, geologische und agrarwissenschaftliche Aspekte zur Landnutzung und die Auswirkungen auf die Qualität des Trinkwassers oder auch rein verfahrenstechnische Studien zu Kläranlagen blieben unberücksichtigt.

Auch bei den meistzitierten Köpfen orientierten wir uns an diesen Ausschlusskriterien, allerdings fällt hier das Abgrenzen deutlich schwerer. Wer nämlich ökologischen Fragestellungen nachgeht, hat in der Regel einen interdisziplinären Hintergrund – und passt dann eben nicht in nur eine Schublade. Der Ökosystemwissenschaftler Klement Tockner (24.) aus Frankfurt/M. zum Beispiel schreibt in seinem meistzitierten Artikel über Dammbau zur Wasserkraftnutzung (*Aquat. Sci.* 77: 161-70); in anderen seiner Arbeiten geht es um die Kartierung von Flüssen. Andererseits publiziert er aber auch zu Biodiversität im Süßwasser; und bis er 2016 für vier Jahre ins Präsidentenamt des österreichischen Wissenschaftsfonds FWF wechselte, forschte er am Berliner IGB, dem Leibniz-Institut für Gewässerökologie und Binnenfischerei. Deshalb ist Tockner hier auch unter den meistzitierten Köpfen mit gelistet.

Ähnlich Thorsten Dittmar (9.) von der Uni Oldenburg: Der ist zwar Geochemiker, aber er untersucht auch ganz speziell, was mit der organischen Materie im Meer passiert. Stoffkreisläufe und marines Leben, insbesondere Plankton – das sind typische Tätigkeitsfelder von Ökologen und ökologisch orientierter Meeresbiologen.

Tools für rRNA-Sequenzen

Ein relevantes Indiz, solche „Köpfe zwischen den Stühlen“ im Zweifelsfall doch mit zu berücksichtigen, war für uns die jeweilige Institutsadresse. Allerdings arbeiten an Deutschlands großen meereswissenschaftlichen Einrichtungen auch Forscher, die sich dann doch weit abseits der Biologie allein auf die abiotischen Faktoren konzentrieren – und demnach hier nicht hineinpassen.

Grob gesehen ist es die Meeresforschung, die die Liste der meistzitierten Köpfe dominiert – und die bündelt sich im Norden Deutschlands. Allein in deren Top Ten taucht achtmal Bremen auf. So arbeitet Frank Oliver Glöckner, der meistzitierte Wissenschaftler im aktuellen Vergleich, am Marum, dem Zentrum für Marine Umweltwissenschaften der Universität Bremen. Rund 16.000 seiner 23.517 Zitierungen verdankt er vier Publikationen zu ribosomaler RNA. Denn nach wie vor ist die rRNA für Ökologen ein bewährtes Werkzeug, um insbesondere auf die Biodiversität von Mikroorganismen zu schauen und sie den Zweigen auf den Stammbäumen zuzuordnen. Dazu sammelt etwa die Datenbank SILVA rRNA-Daten,

unterzieht diese Datensätze diversen Qualitätskontrollen und stellt auch Analyse-Tools zur Verfügung. Über SILVA berichten auch die Autoren des meistzitierten Artikels, der annähernd 10.000-mal zitiert ist. Federführend daran beteiligt ist Glöckner.

Entsprechende „Omics“-Projekte kennen wir bereits aus der humanmedizinischen Forschung als Schwergewichte in Sachen Zitierungen. Es gab schon Artikel mit hunderten Autoren, und wer im Verbreitungsgebiet arbeitet und auf solch einem Paper seinen Namen platziert hat, konnte es in der Vergangenheit mitunter schon durch eine einzige solche Beteiligung unter die meistzitierten Köpfe schaffen. Bei den Wasserforschern aber ist das anders: Auf keiner der vier Arbeiten zur rRNA-Analyse stehen mehr als zehn Autoren. SILVA und auch der im dritthäufigst zitierten Artikel thematisierte „SILVA Incremental Aligner“ (SINA) sind gerade bei den Ökologen nachgefragt, die direkt aus einem Biotop Proben entnehmen und nach zuverlässigen molekularen „Fingerabdrücken“ der Organismen suchen.

Aqua-Biologe oder nicht?

Und: Auf jedem der insgesamt vier Artikel unserer Liste, die irgendwie mit rRNA zu tun haben, stehen Autoren, von denen einige mindestens eine Zeit lang in einem meereswissenschaftlichen Institut tätig waren. Obwohl also nicht gleich in der Überschrift ein Bezug zur Meeres- und Frischwasserforschung ersichtlich ist, gehören diese Artikel aus unserer Sicht in das aktuelle Ranking.

Mit der rRNA sind wir dann auch bei den Mikroorganismen – und gelangen von hier aus zur Gewässer-Metagenomik. Dabei taucht unter anderen auch Peer Bork auf. Am EMBL in Heidelberg erforscht Bork mikrobielle Gemeinschaften und hat mit seinem Team nicht zuletzt auch durch Arbeiten am Darm-Mikrobiom von sich reden gemacht. Thematisch sehen wir ihn daher zwar durchaus als Mikrobiologie-orientierten Computational Biologist, aber nicht explizit als Aqua-Biologen, weshalb er hier nicht unter den Köpfen auftaucht. Dies obwohl er an den Artikeln auf Platz 6 und 10 mitgeschrieben hat – über das globale „Ozean-Mikrobiom“ sowie die Diversität eukaryotischen Planktons in den Meeren. Bork zeigt demnach beispielhaft, warum einige Namen zwar in den Autorenlisten der meistzitierten

Artikel auftauchen, nicht aber in der Köpfe-Tabelle stehen.

Nicht weniger als 13 unserer meistzitierten Köpfe sind oder waren irgendwann innerhalb des Analysezeitraums in Bremen tätig, wo sich neben der Universität noch das Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie befindet. Nehmen wir dazu Oldenburg sowie Bremerhaven und Helgoland mit ihren Niederlassungen des Alfred-Wegener-Instituts, Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung (AWI), so taucht der Norden insgesamt 19-mal auf – und vereinigt damit fast zwei Drittel der Köpfe auf sich. Regional liegt der Hotspot für die Wasserlebensforschung im *Laborjournal*-Verbreitungsgebiet also an der Nordsee.

Nur drei Forscherinnen

Daneben sehen wir dreimal Berlin als Adresse, dank des schon erwähnten Leibniz-Instituts für Gewässerökologie und Binnenfischerei. Hans-Peter Grossart (15.) ist der meistzitierte unter den dort Tätigen. Aber auch die Schweiz schlägt sich ganz gut, denn dreimal finden Repräsentanten der Eidgenössischen Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz ihren Weg unter die meistzitierten dreißig Köpfe. Das Wasserforschungsinstitut läuft auch unter dem eingängigeren Akronym Eawag, gehört zum Verbund der Eidgenössischen Technischen Hochschulen (ETH) und erstreckt sich über zwei Standorte in Dübendorf und Kastanienbaum. Von dort am häufigsten zitiert wurde mit Juliane Hollender auf Platz 14 eine der wenigen Frauen unter den meistzitierten Köpfen. Als Leiterin der Abteilung Umweltchemie ist sie vor allem Gewässer-Schadstoffen auf der Spur.

Die Forscherin mit den meisten Zitierungen ist jedoch Pelin Yilmaz, die bis 2021 das Bremer MPI als ihre Arbeitsadresse angab. Dort schrieb sie unter anderem an den beiden SILVA-Artikeln mit, einmal sogar als Erstautorin. Mit gut 13.000 Zitierungen belegt sie den sechsten Platz 6 unter den Köpfen.

Und nicht nur der Vollständigkeit halber sei auch noch Anna Klindworth (29.) als dritte Frau der Autoren-Liste genannt: Auch sie ist am Bremer MPI tätig, analysiert dort rRNA-Sequenzen – und ist Erstautorin des am zweithäufigst zitierten Artikels.

Mario Rembold

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

Meeres- und Frischwasserbiologie

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Quast, C; Pruesse, E; Yilmaz, P; Gerken, J; Schweer, T; Yarza, P; Peplies, J; Glöckner, FO
The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools.
NUCLEIC ACIDS RES 41(D1): D590-6 (JAN 2013) 9.712
2. Klindworth, A; Pruesse, E; Schweer, T; Peplies, J; Quast, C; Horn, M; Glöckner, FO
Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies.
NUCLEIC ACIDS RES 41(1): e1 (JAN 2013) 3.427
3. Pruesse, E; Peplies, J; Glöckner, FO
SINA: Accurate high-throughput multiple sequence alignment of ribosomal RNA genes.
BIOINFORMATICS 28(14): 1823-9 (15 JUL 2012) 1.874
4. Herlemann, DPR; Labrenz, M; Jürgens, K; Bertilsson, S; Waniek, JJ; Andersson, AF
Transitions in bacterial communities along the 2000 km salinity gradient of the Baltic Sea.
ISME J 5(10): 1571-9 (OCT 2011) 1.323
5. Yilmaz, P;...; Yarza, P; Gerken, J; Prüsse, E; Quast, C; Schweer, T; Peplies, J; Ludwig, W; Glöckner, FO
The SILVA and „All-species Living Tree Project (LTP)“ taxonomic frameworks.
NUCLEIC ACIDS RES 42(D1): D643-8 (JAN 2014) 1.191
6. Sunagawa, S;...; [+49 Koautoren, darunter 11 aus D]
Structure and function of the global ocean microbiome.
SCIENCE 348(6237): 1261359 (22 MAY 2015) 1.087
7. Poloczanska, ES;...; Kiessling, W;...; Richardson, AJ
Global imprint of climate change on marine life.
NAT CLIM CHANGE 3(10): 919-25 (OCT 2013) 1.082
8. Mora, C;...; Ferse, SCA;...; Zapata, FA
Global Human Footprint on the Linkage between Biodiversity and Ecosystem Functioning in Reef Fishes.
PLOS BIOL 9(4): e1000606 (APR 2011) 983
9. Lackner, S; Gilbert, EM; Vlaeminck, SE; Joss, A; Horn, H; van Loosdrecht, MCM
Full-scale partial nitrification/anammox experiences – An application survey.
WATER RES 55: 292-303 (15 MAY 2014) 959
10. de Vargas, C;...; [+ 53 Koautoren, darunter 7 aus D]
Eukaryotic plankton diversity in the sunlit ocean.
SCIENCE 348(6237): 1261605 (22 MAY 2015) 904



Frank Oliver Glöckner, Bremen (li., 1.),



Jörg Peplies, Bremen (re., 2.)



Thorsten Dittmar, Oldenburg (li., 9.),



Gunnar Gerdts, Helgoland (re., 10.)



Juliane Hollender, Dübendorf/CH (li., 14),

Hans-Peter Grossart, Berlin (re., 15.)



Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Hidalgo-Ruz, V; Gutow, L; Thompson, RC; Thiel, M
Microplastics in the Marine Environment: A Review of the Methods Used for Identification and Quantification.
ENVIRON SCI TECHNOL 46(6): 3060-75 (20 MAR 2012) 1.905
2. Moore, CM;...; Jaccard, SL;...; La Roche, J;...; Ulloa, O
Processes and patterns of oceanic nutrient limitation.
NAT GEOSCI 6(9): 701-10 (SEP 2013) 1.028
3. Kuypers, MMM; Marchant, HK; Kartal, B
The microbial nitrogen-cycling network.
NAT REV MICROBIOL 16(5): 263-76 (MAY 2018) 920



Robert Arlinghaus, Berlin (li., 23.),



Matthias Liess, Leipzig (re., 26.)

Publikationsanalyse 2011 – 2020

Von Mario Rembold



Elmar Prüsse, Bremen / Denver (li., 3.),

Pelin Yilmaz, bis 2018 Bremen (re., 6.)



Werner E.G. Müller, Mainz (li., 11.),

Henner Hollert, Frankfurt (re., 13)



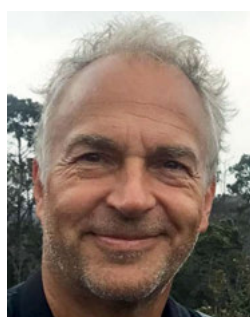
Ulf Riebesell, Kiel (li., 17.),

Peter Proksch, Düsseldorf (re., 18.)



Anna Klindworth, Bremen (li., 29.),

Ole Seehausen, Kastanienbaum/CH (re., 30.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

Rang	Name	Zitate	Artikel
1.	Frank O. Glöckner , Zentr. f. Marine Umweltwiss. marum Univ. Bremen	23.517	74
2.	Jörg Peplies , Ribocon GmbH Bremen (zuvor MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen)	20.490	23
3.	Elmar Prüsse , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen & Univ. Colorado Denver	12.729	8
4.	Christian Quast , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	15.430	15
5.	Timmy Schweer , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	14.330	3
6.	Pelin Yilmaz , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen (bis 2018)	13.002	34
7.	Pablo Yarza , Ribocon GmbH Bremen	11.476	10
8.	Jan Gerken , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	11.180	5
9.	Thorsten Dittmar , ICBM Inst. f. Chem. & Biol. d. Meeres Univ. Oldenburg	11.081	157
10.	Gunnar Gerdts , AWI Alfred-Wegener-Inst. f. Polar- & Meeresforsch. Helgoland	7.544	67
11.	Werner E. G. Müller , Physiol. Chem. Univ.-med. Mainz	7.428	266
12.	Rudolf Amann , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	7.022	106
13.	Henner Hollert , Inst. f. Ökol., Evol. & Divers. Univ. Frankfurt (zuvor RWTH Aachen)	6.660	229
14.	Juliane Hollender , Eawag und ETH Dübendorf	6.565	125
15.	Hans-Peter Grossart , IGB Leibniz-Inst. f. Gewässerökol. & Binnenfisch. Berlin	6.196	167
16.	Hans-Otto Pörtner , Alfred-Wegener-Inst. f. Meeresforsch. Bremerhaven	5.996	133
17.	Ulf Riebesell , GEOMAR Helmholtz-Zentr. f. Ozeanforsch. Kiel	5.976	136
18.	Peter Proksch , Pharmazeut. Biol. & Biotech. Univ. Düsseldorf (seit 2019 Ruhestand)	5.875	313
19.	Marcel M. Kuypers , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	5.837	102
20.	Axel Meyer , Zool. Univ. Konstanz	5.740	158
21.	Helmut Hillebrand , ICBM Inst. f. Chem. & Biol. d. Meeres Univ. Oldenburg	5.569	107
22.	Kai-Uwe Hinrichs , MARUM-Zentr. f. Marine Umweltwiss. Univ. Bremen	5.545	148
23.	Robert Arlinghaus , IGB Leibniz-Inst. f. Gewässerökol. & Binnenfisch. Berlin	4.620	139
24.	Klement Tockner , Ökosystemwiss. Senckenberg Frankfurt (bis 2016 IGB Berlin)	4.617	74
25.	Florian Altermatt , Eawag und ETH Dübendorf	4.589	106
26.	Matthias Liess , Helmholtz-Zentr. f. Umweltforsch. (UFZ) Leipzig	4.556	72
27.	Stephane Pesant , MARUM-Zentr. f. Marine Umweltwiss. Univ. Bremen	4.544	23
28.	Eric P. Achterberg , GEOMAR Helmholtz-Zentr. f. Ozeanforsch. Kiel	4.501	165
29.	Anna Klindworth , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	4.426	10
30.	Ole Seehausen , Aquat. Ökol. & Evol. Univ. Bern & Eawag Kastanienbaum	4.369	113

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2011 bis 2020 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 16. Mai 2022.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2011 und 2020 bevorzugt in Fachblättern zu Meeres- und Frischwasserbiologie bzw. -ökologie – 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

G.ST Antivirals, Wien

Viren auf Diät

Das Biotech-Start-up G.ST Antivirals hat ein Therapeutikum gegen Rhinoviren entwickelt. Für das Nasenspray starten nun die klinischen Tests.

Viren sind, um sich vermehren zu können, auf den Stoffwechsel ihres Wirtes angewiesen. Das gilt auch für Rhinoviren, einer Gruppe von RNA-Viren, die häufig als Erreger von gripalen Infekten und Schnupfen auftreten. Für die meisten Menschen sind solche „Erkältungen“ harmlos, wenn auch nervig. Für Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen – zum Beispiel Asthma, Mukoviszidose oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) – kann eine Infektion mit Rhinoviren im schlimmsten Fall jedoch lebensbedrohlich werden.

Rhinoviren infizieren Schleimhautzellen in Rachen und Nase. Die Wirtszellen reagieren auf die Infektion mit einer sogenannten anabolen Stoffwechsellaage, das heißt, die Zellen beginnen, neue Zellbestandteile aufzubauen. Dafür benötigen sie neben Baumaterial auch Energie, und das möglichst flott. Also zapfen sie extra- und intrazelluläre Zucker-Speicher an, indem sie vermehrt den Glukose-transporter GLUT1 exprimieren.



Für den Großteil der Bevölkerung sind Rhinoviren recht harmlose Erkältungsviren. Für Menschen mit chronischen Atemwegserkrankungen sieht das anders aus. Ein Anti-Rhinoviren-Nasenspray von G.ST Antivirals startet nun in klinische Studien. Foto: Pexels/Polina Tankilevitch

Die Zellen fahren also – induziert durch die Infektion – ihren Stoffwechsel hoch, wovon die Viren profitieren und hier und da Bestandteile für ihre Vermehrung abgreifen. Forscher um die G.ST-Antivirals-Gründer Guido Gualdoni und Johannes Stöckl fanden heraus, dass der Zuckerbedarf der Viren ihre Schwachstelle ist. Viren replizieren sich deutlich weniger, wenn Glucose fehlt oder die Glycolyse durch Glucose-Analoga gehemmt ist. Ein solches Analogon ist 2-Deoxyglucose (2-DG). Das Molekül kann die viral induzierte anabole Umprogrammierung der Wirtszellen stoppen; das Virus „verhungert“ quasi.

Mit diesem Wissen hat das 2019 als Spin-off der Medizinischen Universität Wien gegründete Start-up eine Therapie entwickelt, die das virale Stoffwechsel-Schmarotzertum unterbinden soll. Als Nasenspray wird dem Patienten 2-Deoxyglucose verabreicht und dadurch die Virenvermehrung gehemmt. Im Tierversuch funktionierte der Ansatz gut. Nun geht es in die klinischen Studien. Schon in drei bis vier Jahren soll das Anti-Rhinoviren-Nasenspray in den Apotheken stehen.

Sigrid März

Tubulis, München

Kuppelexperten

Das Münchner Start-up Tubulis schloss im Mai eine Serie-B-Finanzierungsrunde über sechzig Millionen Euro ab. Mit dem Geld soll es für die maßgeschneiderten Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in Richtung klinische Studien für die Onkotherapie gehen.

Für Antibody-Drug Conjugates (ADCs) werden selektive Antikörper mit einem zytotoxischen Wirkstoff beladen, um Letzteren sicher und vor allem spezifisch ans Ziel – zum Beispiel einen Tumor – zu bringen. Schwierig ist mitunter die kovalente Kopplung des Wirkstoffs an definierte Stellen des Antikörpers. ADCs der ersten Generation etwa trugen ihre Wirkstoffe an frei zugänglichen Lysinresten der Proteinstrukturen. Welches der Lysine als Träger fungiert, war allerdings kaum oder nur schwer zu steuern. Das wiederum führte zu heterogenen ADC-Gemischen. Hinzu kommt, dass viele Wirkstoff-

hydrophob sind, während Antikörper wasserlösliche Proteine sind.

Tubulis nimmt sich dieser Probleme mit einem Kniff aus der Mikrotubuli-Biologie an. Ein kleines Peptid der Mikrotubuli-Untereinheit alpha-Tubulin dient unter anderem der Tubulin-Tyrosin-Ligase als Substrat: Unter physiologischen Bedingungen baut das Enzym posttranslational ein Tyrosin in das alpha-Tubulin ein.

Dieses Peptid nutzt Tubulis und fusioniert es an den Antikörper der Wahl. Mithilfe der Tubulin-Tyrosin-Ligase bauen die Entwickler ein Tyrosin-Derivat in das Peptid, das fortan als chemischer Anker fungiert. Denn im gesamten Antikörper-Peptid-Komplex gibt es eben nur dieses eine unnatürliche Tyrosin, sodass sich dort gezielt ein Wirkstoff ankopeln lässt. Weiterer Vorteil: Das Derivat erzeugt lokal ein hydrophiles Milieu und puffert dadurch den hydrophoben Effekt des Wirkstoffs

ab. Mit dieser Tub-Tag genannten Technologie sowie einer Reihe neuartiger Wirkstoffe können die Münchner effizient stabile und wirksame ADCs herstellen.

Erst im Juli 2020 sammelte Tubulis eine Serie-A-Finanzierung in Höhe von 10,7 Millionen Euro ein. Neben bereits bekannten Investoren wie High-Tech Gründerfonds oder Bayern Kapital schossen nun auch Geldgeber wie Andera Partners, Fund+ und Evotec frisches Kapital in das junge Unternehmen. Tubulis wurde 2019 als Spin-off aus dem Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München von Dominik Schumacher, Jonas Helma-Smets, Christian Hackenberger und Heinrich Leonhardt ausgegründet (ein Interview mit Helma-Smets und Schumacher gibt's unter laborjournal.de/editorials/1820.php).

Sigrid März

DEMECAN, Berlin

Gutes Zeug

Seit April liefert DEMECAN medizinisches Cannabis im Auftrag des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aus. Damit ist das Berliner Start-up der einzige unabhängige deutsche Hersteller der begehrten Rauschmittel-haltigen Blüten.

Mehr als 100 Kilogramm getrocknete Cannabis-Blüten stehen zur Abholung bereit und werden demnächst über die staatliche Cannabisagentur des BfArM an Apotheken verteilt. Knapp 700 Kilogramm einer besonders Tetrahydrocannabinol(THC)-haltigen Sorte will DEMECAN im Jahr 2022 für den deutschen Markt produzieren. Patienten, die etwa an chronischen Schmerzen leiden, können sich dieses medizinische Cannabis dann als Arzneimittel verschreiben lassen.

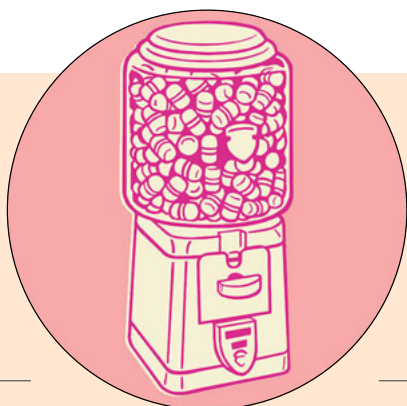
Erst im Oktober 2021 hatte DEMECAN am Standort Ebersbach bei Dresden eine neue Produktionshalle in Betrieb genommen. Zwanzig Millionen Euro kostete der Umbau vorhandener Gebäude, finanziert von Investoren und aus Fördertöpfen. Zweieinhalb Jahre zuvor hatte das Berliner Start-up vom BfArM den Zuschlag zum Anbau und Vertrieb von medizinischem Cannabis in Deutschland erhalten.

Die Pflänzchen benötigen einen Haufen Technik. Denn um eine stets gleichbleibende Qualität der Blüten zu gewährleisten, müssen die Cannabis-Pflanzen unter sterilen und kontrollierten Kulturbedingungen wachsen. Von der Vermehrung via Steckling oder Zellkultur über Anzucht bis zur kompletten Pflanze

mit der für den medizinisch relevanten Wirkstoff THC wichtigen Blüte sind Licht, Temperatur und CO₂-Gehalt der Luft genau definiert. Nur so erhält das Endprodukt den Stempel „GACP- und GMP-konform produziert“, wobei das eine für Good Agricultural and Collection Practice, das andere für Good Manufacturing Practice steht.

DEMECAN wurde 2017 von Adrian Fischer, Constantin von der Groeben und Cornelius Maurer gegründet. Das Unternehmen agiert auch als pharmazeutischer Großhändler, kauft also Cannabis weltweit ein – zum Beispiel bei Little Green Pharma in Australien – und verkauft es in Deutschland weiter.

Sigrid März



Wirkstoff des Monats

Aducanumab

„Aus“ heißt es für Aducanumab, einem Antikörper, der zuvor als „Breakthrough Therapy“ zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung gehandelt wurde und über den wir schon einmal berichtet haben (LJ 12/19, Seite 33). Der Hersteller Biogen (USA) zog die Reißleine etwa ein Jahr, nachdem die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA den Wirkstoff zugelassen hatte. Warum? Was ist passiert?

Aducanumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an Amyloid-Beta(Aβ)-Moleküle bindet, die zu Plaques verklumpt sind. Durch die Antikörper-Bindung wird das Immunsystem auf die krankheitsauslösenden Proteinaggregate aufmerksam und sorgt für deren Abbau. Im Mausmodell und bei Patienten funktionierte das Prinzip abhängig von der Dosis und der Dauer der Therapie (Nature 537: 50-6; J. Prev. Alzheimers Dis. 9: 197-210). Die Frage aber ist: Verbessert die Zerstörung der Plaques auch die kognitiven Fähigkeiten der an Alzheimer Erkrankten oder verzögert es zumindest das Auftreten weiterer, schwererer Symptome?

Das war und ist anscheinend unklar. 2019 brach Biogen zwei klinische Studien ab, nachdem die Zwischenergebnisse von etwa 1.700 Betroffenen widersprüchlich erschienen. Die Entwickler durchforsteten daraufhin ihre Daten gründlich. Während dieser Überprüfung liefen die Studien weiter. Die Auswertung der Ergebnisse von 1.500 weiteren Probanden ließ Biogen aufatmen: Anscheinend hat Aducanumab dann positive Effekte auf den kognitiven Zustand, wenn es früh genug und in hoher Dosierung angewendet wird.

2021 ließ die FDA den Wirkstoff in einem beschleunigten Verfahren zu, obwohl 10 der 11 beteiligten Experten dagegen waren (Nat. Rev. Drug Discovery 20: 496). Biogen wurde jedoch aufgelegt, mit einer die Vermarktung begleitenden Phase-4-Studie nachzuweisen, dass der vermeintliche Effekt tatsächlich vorhanden ist. Dies ist ein übliches Verfahren bei beschleunigten Zulassungen in den USA.

Während dieser Beobachtungsphase entschied kürzlich der Krankenversicherer Medicare, nur noch sehr begrenzt die Kosten der Therapie zu übernehmen – nämlich nur noch für die Personen, die bereits mit dem Wirkstoff behandelt wurden. Dies nahm die Firma nach eigenen Angaben in ihrem Geschäftsbericht zum ersten Quartal 2022 zum Anlass, die Vermarktung des Antikörpers einzustellen.

Die europäische Zulassungsbehörde EMA verpasste Biogen Ende 2021 eine Abfuhr, da sie die Wirkung von Aducanumab als nicht ausreichend belegt und die Nebenwirkungen als zu groß ansah. Biogen legte Widerspruch ein, den die Firma nun zurückzog.

Trotz des Rückschlags will Biogen weiter an Alzheimer-Präparaten forschen. Die Firma kooperiert mit Eisai (Japan) bei der Entwicklung des Antikörpers Lecanemab, der aktuell in der klinischen Prüfung ist. Firmenangaben zufolge würden die Ergebnisse im Herbst bekannt gegeben, die Unterlagen für die Beantragung einer beschleunigten Zulassung seien fertiggestellt. Karin Hollricher



BIOTECHNOLOGIESTANDORT DEUTSCHLAND

Mal eben die Welt retten

Deutschland als Biotechnologie-Standort hat einige Macken, das ist nichts Neues. Die Corona-Pandemie hat einige brutal offengelegt, an anderen Stellen aber auch gezeigt, was die Branche zu leisten imstande ist. Haben Biotech-Szene und Politik daraus gelernt? Eine Zusammenfassung der Podiumsdiskussion „Biotechnologie-Produktionsstandort Deutschland – Was läuft, was fehlt“ im Rahmen der Deutschen Biotechnologietage 2022.

Anfang Mai trafen sich mehr als 600 Menschen in Hamburg zu den Deutschen Biotechnologietagen 2022: Firmenchefs, Gründer, Verbandsvertreter – kurzum: viele unterschiedliche Menschen, die auf irgendeine Art und Weise mit der Biotech-Branche in Deutschland zu tun haben.

Dementsprechend bunt und vielfältig war das Programm. Es ging um RNA und induzierte Stammzellen, Novel Food und Nanotechnologie oder Prävention, Diagnostik und Forschungstransfer. Kaum ein Redebeitrag kam ohne „Corona“ aus, und so war die Veranstaltung auch ein bisweilen selbstkritischer Rückblick auf mehr als zwei Jahre Pandemie.

In einem der Beiträge – der Podiumsdiskussion „Biotechnologie-Produktionsstandort Deutschland – Was läuft, was fehlt“ – drehte sich alles um Standortvorteile, bürokratische Hürden, Politik. Und natürlich um Corona.

„Die Biotech-Industrie hat nichts anderes [gemacht] als mal eben die Welt gerettet“, stieg Diskussionsmoderator Bork Bretthauer beinahe euphorisch ein. Der Geschäftsführer des Interessenverbands der Generika- und Biosimilarunternehmen in Deutschland, Pro Generika, nannte als Beispiel die Erforschung, Entwicklung und Produktion der mRNA-Impfstoffe. Innerhalb kürzester Zeit – deutlich schneller als jemals zuvor und anfangs erhofft – standen in Deutschland die Werkzeuge zur Verfügung, um SARS-CoV-2 nicht nur zu detektieren und zu verstehen,

sondern auch um das neuartige Virus in Schach zu halten.

Wie war das möglich? Kluge Köpfe, erstklassige Einrichtungen, Geld aus privater Hand. So die einhellige Meinung. Hier hätte die Diskussion bereits zu Ende sein können, wenn nicht doch alles etwas komplexer wäre, als es auf den ersten Blick scheint. Denn natürlich war nicht alles rosig und klappte direkt wie am Schnürchen. Auch da waren sich die Firmenchefs, die sich zum Gespräch auf der Bühne versammelt hatten, einig:

» Frank Mathias, CEO von Rentschler Biopharma, einem „Dienstleister für die Biotech-Industrie“, wie er selbst sagt. Rentschler produziert Biopharmazeutika und hat mit CureVac deren Corona-Impfstoff der 1. Generation (CVnCoV) hergestellt. Mathias ist neben seiner Geschäftsführertätigkeit Vorsitzender von vfa bio, also der Interessengruppe Biotechnologie des Lobbyverbands der Forschenden Arzneimittelhersteller.

» Guido Seidel, Vize-Geschäftsführer von Wacker Biotech. Die hundertprozentige Tochter des Chemiekonzerns Wacker Chemie agiert ebenfalls als Auftragshersteller, unter anderem in mikrobiologischen Gefilden, aber mittlerweile auch bei mRNA und Plasmid-DNA.

» Martin Schleaf, CEO der Plasmid Factory. Das Bielefelder Biotech-Unternehmen stellt Plasmid-DNA her, zum Beispiel für virale Gentherapie-Vektoren oder zuletzt mRNA-Impfstoffe.

Ein großes Manko der deutschen Biotechnologie ist und bleibt das (fehlende) Geld. Im Vergleich zu anderen Ländern, sowohl in Europa als auch beim großen Biotech-Vorbild USA, ist biotechnologische Forschung und Entwicklung in Deutschland unterfinanziert. Die Branche wächst langsamer als sie könnte und sollte. Vor allem fehlt Risikokapital, aber auch öffentliche Förderung. „Wir brauchen Menschen und Firmen, die uns Geld geben“, wiederholte Mathias das Credo, das – und hier erneut Einigkeit – jedes Jahr aufs Neue verkündet wird.

Wie lockt man nun aber finanzstarke Investoren ins Land? Ein wichtiger Aspekt ist Deutschland als Industriestandort. Auf Standortvorteile wie ein politisch sicheres Klima und eine durchaus akzeptable Infrastruktur treffen Bürokratie und Steuerbelastungen, die so manchen Investor oder Firmengründer ins Ausland treiben. Beispielsweise zahlte Boehringer Ingelheim im Jahr 2020 rund 1,2 Milliarden Euro Steuern und Sozialversicherungsbeiträge in Deutschland. Das an sich ist ja nicht weiter schlimm, wenn die Umsätze entsprechend passen. Aber eine ebenso hohe Summe investiert der Pharmariese gerade in eine neue Produktionsanlage – und zwar in Österreich, nicht in Deutschland. Auf der Boehringer-Website findet sich zwar der Passus „Bekanntnis zu unseren deutschen Standorten“, für eine Produktionsstätte in der Nähe von Ingelheim oder Biberach waren die regulatorischen Hürden dann aber offenbar doch zu hoch.



Mach' deinen Bachelor im Fernstudium Medizinische Biotechnologie

Der neue praxis- und berufsintegrierende Studiengang an der Schnittstelle zwischen Medizin, Analytik und Technik für **MTAs, BTAs, Biologielaborant*innen oder PTAs**.

Jetzt einschreiben und flexibel studieren – für einen Bachelor-Abschluss mit Praxisbezug.

th-bingen.de

Technische
Hochschule Bingen
T. +49 6721 409-535
E. leitung-bb-mt@th-bingen.de

TH BINGEN
University of Applied Sciences



Auf den Deutschen Biotechnologietagen 2022 diskutierten Guido Seidel, Frank Mathias und Martin Schleaf unter der Moderation von Bork Bretthauer (v.l.n.r.) über Deutschland als Produktionsstandort für Biotech-Firmen.

Foto: DBT

Apropos Auslagerung von Produktion: Hier droht ebenfalls Ungemach, und Schuld ist wieder einmal die Politik. Mit ihrer Aut-idem-Regelung zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln öffnet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) der Bundesregierung Tür und Tor für Preisspiralen, die – wenn „der Markt regelt“ – wahrscheinlich eher nach unten denn nach oben gehen. Es geht darum, Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen zu senken. Apotheken sollen also (in definiertem Rahmen) dazu verpflichtet werden, ein möglichst preisgünstiges Arzneimittel an Patientinnen und Patienten auszugeben.

Was hat das mit der Biotech-Szene in Deutschland zu tun? Nun ja, viele der preisgünstigen Arzneimittel sind Biosimilars, also biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, deren Patentierung abgelaufen ist. Solche Wirk- und Arzneistoffe produziert zum Beispiel für Kunden im In- und Ausland auch Wacker Biotech. Deren Chef Seidel weiß: „Die Branche der Generika ist ein kostengetriebenes Geschäft.“ Mit weiterem politischen Druck würden auf Dauer aber Produktionen in Länder ausgegliedert, die etwa deutlich geringere Lohnkosten hätten. „Im Endeffekt bedeutet das, dass Produkte, die momentan in Deutschland und Europa produziert werden, woanders auf der Welt günstiger produziert werden können“, sagt Seidel.

Eine „Geiz ist geil“-Mentalität sei nicht der richtige Weg, ist Schleaf überzeugt, und zwar weder für die Biotech- noch die Pharmabranche. Gerade wenn es um Medikamente gehe, müssten Qualität und Werte mehr gelten als Preisdumping. Für Seidel sind Know-how und Technologien in Deutschland ein Pluspunkt, „sonst würden die Leute nicht bei uns entwickeln und produzieren lassen.“ Und so bleibt er vorsichtig optimistisch: „Ich hoffe, dass die Pandemie dazu beigetragen hat, dass man mehr

darauf schaut: Wo wird produziert? Wo kommen die Medikamente her, wo kommen die Rohstoffe her?“

Das in der Politik erdachte Konzept der Substitution ist jedoch ein direkter Widerspruch zu den Aussagen des Koalitionsvertrags. Wir erinnern uns, was dort geschrieben steht: „Deutschland hat die Chance, zum international führenden Biotechnologie-Standort zu werden. Durch den ersten mRNA-Impfstoff aus Mainz hat unser Land weltweite Sichtbarkeit erlangt. Damit ist eine Leitfunktion für die wissenschaftliche und wirtschaftliche Entwicklung der Biotechnologie verbunden.“ Das sei – zumindest auf dem Papier – nicht nur eine klare Bekenntnis zur Biotechnologie, sagen die Firmenchefs, sondern eben auch zum Produktionsstandort.

Blaupause Marburg

Und so wünschen sie sich von der Politik mehr Bereitschaft, neue Wege zu gehen. Es müsse zum Beispiel über Steuerentlastungen gesprochen werden, oder über den Abbau von Bürokratie.

Dass da was geht, hat erneut die Corona-Krise bewiesen. BioNTech hat in Rekordzeit eine Produktionsstätte für Impfstoffe in Marburg eröffnet. So etwas geht nicht ohne das Zutun lokaler Behörden. Sei es, dass Zulassungsverfahren beschleunigt werden. Oder dass Baugenehmigungen dann eben nicht mehr neun Monate auf sich warten lassen. Von „Marburg als Blaupause“ war deshalb die Rede, als Chance, die regulatorischen Verfahren auf den Prüfstand zu heben.

Martin Schleaf weiß ebenfalls Gutes zu berichten. Als es darum ging, die Produktionskapazitäten des Bielefelder Biotech-Unternehmens auszubauen, kam der Anstoß dazu vom Land Nordrhein-Westfalen. Nur so konnte Plasmid Factory innerhalb kürzester Zeit die Pro-

duktion von Plasmid-DNA vom Milligramm in den Gramm-Maßstab heiven.

Laut Frank Mathias sei dann aber die Frage, die man sich stellen müsse: Warum ist das sonst nicht so? Warum brauchen wir sonst zwei oder drei Jahre, bis wir eine neue Anlage genehmigt bekommen? Der Ausweg sei eine holistische Politik, die nicht nur Forschung und Entwicklung hochhalte, sondern auch den Blick auf Ausbildung und Wirtschaftsförderung nicht verliere. Innovation und Arbeitsmarkt müssten zusammenkommen. Offenbar gibt es hier noch Luft nach oben.

Nun gab es einen Grund, warum hier und dort auf einmal neue Produktionsstätten (aus-)gebaut werden mussten. Nicht nur Forschung und Entwicklung, auch die Produktion stieß an ihre Grenzen. In den vergangenen Jahren wurden Fermenterkapazitäten in Deutschland eher reduziert als ausgebaut. Die Technologien – etwa die der mRNA-Impfstoffe – waren ja durchaus bekannt, schon lange bevor SARS-CoV-2 die Welt auf den Kopf stellte. Was fehlte, waren großtechnische Produktionsanlagen, um die Technologien der Nachfrage entsprechend und vor allem schnell zu skalieren. Auch das ist wieder ein Kostenfaktor.

Wenig verwunderlich, dass gerade die großvolumigen Herstellungskapazitäten bislang primär bei den großen Pharmafirmen lagen. Großanlagen kosten Geld. „Wenn Wacker Biotech investiert, dann können wir das oft nur, weil wir die Wacker Chemie AG im Hintergrund haben, die uns unterstützt“, konkretisierte Seidel.

Wenn jedoch kleinere Biotech-Hochschulen wollen, bedeutet das oftmals, dass sie oder ihre Technologien von den Großen geschluckt werden. Allein können sie solche Investitionen sonst nicht stemmen. Aber auch hier hat die Corona-Krise wieder ihren Zauberstab geschwenkt, denn BioNTech hat gezeigt, dass es auch anders geht. Klar hatten die Mainzer mit Pfizer einen Pharmariesen an ihrer Seite. Trotzdem behielt das Unternehmen stets den Hut auf. Comirnaty beziehungsweise BNT162b2 ist ein Impfstoff von BioNTech oder auch von BioNTech/Pfizer, aber kein Impfstoff „Made by Pfizer“.

Aber es gab noch weitere Baustellen, und zwar nicht nur die neuer Produktionsstätten. Denn was sind funktionierende Anlagen und Hektoliterfermenter, wenn die Rohstoffe fehlen, um sie zu befüllen, sowie die Menschen, sie zu bedienen. Die Pandemie führte vor Augen, wie abhängig auch die deutsche Industrie von Rohstoff-Importen ist. Das gilt selbstverständlich auch für die Biotechnologie: In Labors fehlte es teils am Nötigsten, vor allem zum Beginn der Krise. Länder verhängten Exportstopps, um die eigene Wirtschaft zu stabilisieren. Oder es fehlten aufgrund von Lockdowns

schlichtweg Menschen, die Dinge produzieren, verpacken und verschicken.

Hieraus hat die Biotech-Szene gelernt, wenn man den Firmenchefs glauben darf. Die, die es sich leisten können, bevorraten Rohstoffe oder Dinge wie Plastikwaren nun deutlich großzügiger als zuvor. Andere überarbeiteten ihre logistischen Konzepte. Wieder andere setzten auf Kooperation und Netzwerke, oder wie Schleef es zusammenfasste: „Der Tauschhandel blüht.“

Das sahen die Diskussionsteilnehmer als eine durchaus positive Entwicklung, die die Pandemie hervorgebracht hatte. „Wettbewerber, die früher eigentlich keine Berührungspunkte hatten, arbeiten jetzt für bestimmte Teile der Wertschöpfungskette eng zusammen. Das finde ich sensationell“, sagte beispielsweise Rentschler-Chef Mathias. Statt zu entzweien, vereinte und vernetzte Corona zumindest Teile der Biotech-Branche. Wacker-Vize Seidel ergänzte: „Die Firmen haben gelernt, dass man in einer Krise viel schneller vorankommt, wenn man zusammenarbeitet.“

Also Friede, Freude, Eierkuchen? Jein. Denn am Ende bleibt immer noch ein fieser, spitzer Stachel im Fuß, der bei jedem Schritt

Richtung Zufriedenheit schmerzt. Denn die Biotech-Branche hat weiterhin ein Image-Problem, dem sich die Verbands- und Firmenangehörigen auch durchaus bewusst sind. Zwar seien heilbringende Entwicklungen wie die der mRNA-Impfstoffe ein Pluspunkt, um das Ansehen der Biotechnologie ein wenig aufzupolieren. Aber solche Technologien müssten auch entsprechend kommuniziert werden, nämlich als Chance. Woran die Politik sich mehr schlecht als recht versucht, bleibt die Biotech-Branche direkt verdächtig ruhig.

Lauter, transparenter, selbstbewusster

Hier sparen die Firmenchefs nicht mit Eigenkritik: „Wir haben es versäumt, frühzeitig transparent zu erklären“, sagte etwa Seidel. Seiner Meinung nach seien die wenigsten Menschen pauschal gegen Biotech, bei vielen gebe es einfach Verständnisprobleme. Technologie müsse einen Weg in die Bildung finden, und zwar so früh wie möglich. Darin waren sich alle Diskussionsteilnehmer einig.

Man müsse lauter werden, Kampagnen fahren, Vorträge halten und vor allem dorthin

gehen, wo Wissen vermittelt wird. In einem Bildungssystem, in dem Naturwissenschaften eher eingestampft und komprimiert werden, müssten Biotech-Unternehmen sich öffnen, in die Schulen und Unis gehen und erklären: Was ist eigentlich Biotechnologie? Wie funktionieren Impfstoffe? Was geschieht bei einer Zulassung und was genau wird dafür geprüft? Nur so könne die Angst der Menschen vor den Technologien abgebaut werden.

Vor allem aber müsse die Branche an sich deutlich selbstbewusster werden. Hier sei an die Eingangsworte erinnert: „Die Biotech-Industrie hat nichts anderes [gemacht] als mal eben die Welt gerettet.“ Man dürfe sich durchaus auch mal selbst auf die Schulter klopfen, voller Stolz von der eigenen Arbeit berichten. Oder wie Martin Schleef zusammenfasst: „Die Biotechnologie betrachtet sich zum Teil bedauerlicherweise selbst als eine Hilfswissenschaft für die Pharmaindustrie. Und das, finde ich, ist unter Wert. Die zukünftige Pharmaindustrie kann ohne die Biotechnologie nicht sein.“

Sigrid März



Code im Sack

20 €

laborjournal.de ⇒ service ⇒ shop



GRÜNDERINNENPORTRÄT LEDITSHAKE (AACHEN)

Farbtherapie für Pflanzenzellen

Ob sie ausgründen, wissen die beiden Biotechnologinnen noch nicht. Aber mit LEDitSHAKE haben sie ein vielversprechendes Beleuchtungssystem für Pflanzenzellen vorgelegt. Bis zu zwölf Schüttelkolben mit Suspensionszellen können die potenziellen Start-up-Gründerinnen aus Aachen individuell mit farbigem Licht bestrahlen.

Hanfplantagen fliegen mitunter auf, weil der Stromverbrauch in einem bislang unauffälligen Gebäude sprunghaft ansteigt. Die Pflanzen sind lichthungrig und das zieht Energie. Dabei ist Licht nicht gleich Licht: Solange es wächst, bevorzugt Cannabis blaues Licht. Rotes Licht fördert die Blütenbildung. Und UV-Licht soll den THC-Gehalt der Pflanzen noch einmal ordentlich steigern. Also, haben wir gehört.

„Studien zeigen, dass Licht mit spezifischen Wellenlängen etwa Wachstum und Sekundärmetabolismus von Pflanzen beeinflusst.“ Wenn Ann-Katrin Beuel es so formuliert, klingt es gleich viel wissenschaftlicher. Die Biotechnologin muss es wissen, denn sie promoviert am Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (Fraunhofer IME) zu optimalen Lichtbedingungen für Pflanzenzellkulturen. Im Rahmen ihrer Doktorarbeit hat sie ein neuartiges Beleuchtungssystem entwickelt.

Beuel hat Molekulare und Angewandte Biotechnologie an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen studiert und ist zur Promotion an den Aachener Standort „Molekulare Biotechnologie“ des Fraunhofer IME gewechselt. Eines ihrer Projekte, das sie bereits in ihrer Masterarbeit begonnen hatte: den Einfluss von unterschiedlich farbigem Licht auf Pflanzenzellen in Suspension näher zu beleuchten. Beuel schaute beispielsweise, wie verschiedene Lichtbedingungen den Anthocyan-Gehalt in Weintrauben-Zellkulturen verändern (*Sci. Rep.* 11: 23353).

Pflanzenzellkulturen vereinen – im Vergleich zur Kultur ganzer Pflanzen im Freiland – mehrere Vorteile in sich: Sie sind jahreszeitenunabhängig, lassen sich pestizidfrei und regional in Bioreaktoren kultivieren und versprechen so unabhängig von Wetter oder vorhandenem Ackerland eine gleichbleibende, hohe Qualität. Das ist nicht nur im Hinblick auf Lebensmittel oder Lebensmittelzusätze relevant. Etliche sekundäre Pflanzenstoffe wandern bereits heute in Kosmetik- und Hygiene-Produkte. In Zukunft könnten Pflanzenzellen in kontrollierten Bioreaktoren mit optimierten Licht-Rezepten noch effizienter gewünschte Metabolite herstellen, noch schneller Biomasse produzieren.

Egal ob fest oder flüssig, Pflanzenzellkulturen wachsen in Inkubatoren. Da haben sie es gleichmäßig warm und hell. Von der Inku-



Geschüttelt, nicht gerührt: Suspendierte Pflanzenzellen bekommen eine individuelle Lichttherapie im LEDitSHAKE-Beleuchtungssystem, ...

batorendecke bescheinen Lampen die Kulturen in der Regel mit weißem Licht. „Bislang gibt es verhältnismäßig wenige Studien über den Einfluss von farbigem Licht auf Suspensionskulturen“, sagt Beuel. Es gäbe die Möglichkeit, bunte LED-Streifen in den Inkubator zu kleben, um mehr Farbe ins Spiel zu bringen. Aber auch das würde ja alle Gefäße in dem Inkubator gleichermaßen betreffen. Die logische Folge wäre, dass für jede Lichtbedingung ein eigener Inkubator erhalten müsste. Nun hat ein Institut für Pflanzenforschung sicherlich den einen oder anderen Schüttelinkubator vorrätig. Aber ein Versuch mit Pflanzenzellsuspensionen dauert gern mal bis zu vier Wochen. Erfahrungsgemäß machen sich Experimentatoren im Labor keine Freunde, wenn sie über Wochen alle Geräte blockieren.

Marke Eigenbau

Außerdem: Schüttelt wirklich jeder Inkubator exakt so, wie er eingestellt ist? Steht der eine Inkubator vielleicht einen Meter näher am zugigen Flur und hält die Temperatur deshalb nicht so zuverlässig wie seine Mit-Inkubatoren? Und: Ist die Beleuchtung im einen Schüttler genauso wie im anderen? Selbst zwei eigentlich identische Leuchtstoffröh-

ren können im Lichtspektrum voneinander abweichen, gibt Beuel zu bedenken.

Alternativ könnten die Forscherinnen die Versuche nacheinander durchführen. Bisweilen sind Pflanzenkulturen genetisch instabil, sodass die erste mit der achten oder neunten nicht mehr ausreichend vergleichbar ist. All diese Faktoren sprengen im schlimmsten Fall die Reproduzierbarkeit der Experimente und somit ihre Aussage. Also, alles nicht optimal.

Es wäre doch viel besser, wenn alle Kolben für ein Experiment in einem einzigen Schüttler schüttelten. Aber wie lässt sich sicherstellen, dass jeder Kolben die für ihn zugedachte Beleuchtung erhält? Kommerzielle Lösungen gab es keine. „Also habe ich mir gedacht: Kreieren wir etwas Eigenes“, sagt Beuel. Rückblickend klingt das simpler als es war. Die Biotechnologin erinnert sich: „Ich habe mir 3D-Druck und LED-Technik selbst beigebracht und alles per Hand zusammengelötet.“

Die größte Herausforderung war, dass jeder einzelne Kolben mit verschiedenen Farbkombinationen beleuchtet wird, gleichzeitig jedoch weiterhin auf ein Standard-Tablar in einem Standard-Schüttler passen sollte, ohne beim Schütteln durch den Inkubator zu wandern. Denn in der Regel haften die Kolben mit Medium und Zellen mittels Klebmat-

te am Tablar. Dort sollten nun aber die LEDs für Erleuchtung sorgen. Die Lösung: Eine Halterung für die Kolben, die wiederum fest auf dem Tablar steht.

Heraus kam LEDitSHAKE, das mittlerweile zum Patent angemeldet ist und – davon ist Beuel überzeugt – das Zeug zum kommerziellen Produkt hat. Hier kommt Leonie Voß ins Spiel, ebenfalls Doktorandin am Fraunhofer IME. „Ich bin dafür verantwortlich, Pflanzenzellkultivierungen zu skalieren“, erklärt sie. Voß hat an der Fachhochschule sowie der RWTH Aachen Biotechnologie studiert und arbeitet eigentlich mit zellfreien Systemen, wie sie betont. Gemeinsam mit Beuel will sie nun aber LEDitSHAKE für eine industrielle Anwendung fit machen.

Das Kernstück des Pflanzenbeleuchtungssystems ist eine Kunststoffhalterung, in der sechs LEDs sitzen. Je nach Anforderung beleuchten diese den Kolben in der Mitte mit rotem, grünem, blauem, weißem, Far-red oder UV-Licht. Jede LED ist einzeln ansteuerbar, um etwa Intensität oder Laufzeit zu definieren. Sonnenaufgang um 7:43 Uhr mit rotem Licht, welches sich von 0 auf 76 Prozent steigert, und blauem von 0 bis 58 Prozent? Alles möglich. Und wenn sich gegen Mittag noch etwas UV-Licht hinzugesellen soll, tragen die Experimentatoren das nur in die Programmierung ein und los geht's.

Am Kolbenplatz nebenan hingegen beginnt der Tag vielleicht erst um 9:23 Uhr und auch die rot-blau-Anteile unterscheiden sich. Damit die Nachbarn in Ruhe schlummern können, während im Kolben schräg gegenüber bereits die künstliche Mittagssonne brutzelt, erhält jeder Stellplatz eine kleine Haube, die Kolben und LEDs optimal abschirmt und eine Art Mini-Inkubator im großen Schüttelinkubator bildet. Bis zu zwölf Kolben können die Entwicklerinnen in einem Standard-Schüttler so individuell beleuchten.

Damit das funktioniert, benötigt LEDitSHAKE außer den im 3D-Drucker spezi-

ell angefertigten Kunststoffteilen einen Haufen Technik. „Wir müssen vermeiden, dass die Abwärme der LEDs die Kulturen beeinflusst. Dafür brauchten wir Kühlkörper mit Belüftungskanälen und kleinen Ventilatoren für den Luftaustausch“, so Beuel. Von jeder LED führen zwei Kabel ab, die zudem über je einen Dimmer laufen. Das ist eine Menge Kabelsalat, den die Biotechnologinnen elegant gelöst haben: „Wir wollten nicht 144 Kabel aus dem Schüttler herausführen, also stehen auch die Dimmer im Inkubator und werden mitgeschüttelt.“

Start-up-Gründung ungewiss

Anfang 2022 war der Prototyp so weit gediehen, dass Beuel und Voß beim Fraunhofer Technologietransfer-Programm AHEAD aufgenommen wurden. Sie erhielten Geld, um ein halbes Jahr Coachings zu besuchen, Businesspläne zu schreiben und Marktforschung zu betreiben. Denn: „Pflanzenzellkulturen sind bislang eher ein Nischenthema“, weiß Beuel. „Wir würden kein Start-up gründen, bei dem von Anfang an klar wäre, dass niemand unsere Produkte kauft, weil der Markt einfach zu klein ist.“ Deshalb sei bislang nicht klar, ob aus LEDitSHAKE wirklich eine kleine Firma entsteht oder die beiden Entwicklerinnen ihre Technologie am Ende doch auslizenzieren.

„Im Prinzip sprechen wir vorrangig Kunden an, die schon Zellsuspensionskulturen nutzen oder sich zumindest mit Pflanzenzellen auskennen“, ergänzt Voß. Das seien neben der akademischen Forschung hauptsächlich Firmen der pharmazeutischen und Kosmetikindustrie. „Wenn sie die Wachstumsbedingungen ihrer Standard-Zellen optimieren wollen, können sie mit unserem System ein einfaches Lichtscreening durchführen.“ Langfristig sollen aber auch Kunden für *In-vitro*-Systeme begeistert werden, die ihre Pflanzen bislang noch in Gewächshäusern oder sogar auf dem Feld kultivieren.

Im Rahmen einer Forschungskooperation mit dem Aachener Unternehmen Babor tüftelt das Fraunhofer IME beispielsweise an Pflanzenzellkulturen herum. Aus Elsbeere- oder Champagnerbratbirne-Kulturen werden Extrakte für Cremes und Essenzen hergestellt. Konventionell wäre Babor dafür auf Baumfrüchte angewiesen, die in der Regel aber nur einmal pro Jahr reif sind. Witterungsbedingt drohen Ernteauffälle, etwa bei Trockenheit oder Spätfrost. „Aus dem Bioreaktor können wir jede Woche ernten, egal ob es draußen stürmt, schneit oder seit Wochen nicht geregnet hat“, erzählt Voß.

Noch sind Voß und Beuel weiterhin am Fraunhofer IME angestellt. Beuel hat ganz

frisch ihre Doktorarbeit abgegeben, Voß wird noch eine Weile weiter promovieren. „Bis Mitte Juli läuft die erste Förderphase, bis dahin wollen wir eine Entscheidung getroffen haben“, verrät Voß. Dann könnte sich eine weitere AHEAD-Förderung anschließen, an deren Ende eine Ausgründung stünde. Möglicherweise würden sie auch das Team vergrößern und LEDitSHAKE weiterentwickeln – zum Beispiel für Kalluskulturen, die auf festem Medium wachsen. Aber noch ist alles offen.

Hin und wieder klopfen Labore aus der ganzen Welt bei den Entwicklerinnen an, denn die Idee eines neuartigen Beleuchtungssystems hat sich herumgesprochen. Beuel und Voß müssen abwinken: Bislang verkaufen sie LEDitSHAKE nicht, denn das System ist noch immer ein Prototyp, handgelötet quasi. „Aber es bleibt ja noch der für beide Seiten attraktive Weg eines gemeinsamen Forschungsantrags“, sagt Beuel.

Solche Anfragen für Kooperationen gibt es mittlerweile etliche: Eine US-amerikanische Uni, ein großes finnisches Forschungsinstitut, eine deutsche Firma oder das Institut für Bioverfahrenstechnik der RWTH, die LEDitSHAKE für ihre Cyanobakterien testen möchte – gemeinsam generieren die Forscherinnen und Forscher Daten, mit denen Voß und Beuel ihr Beleuchtungssystem weiter optimieren möchten. Voß sieht die Situation deshalb pragmatisch: „Selbst wenn wir am Ende sagen: ‚Ein Start-up ist uns zu riskant‘, aber wir haben fünf neue Forschungskooperationen, sind wir zufrieden.“

Sigrid März

Was das potenzielle Start-up der beiden Entwicklerinnen Ann-Katrin Beuel und Leonie Voß mit Keimblättern zu tun hat und welche Pigmente auf blaues, welche auf rotes Licht stehen, erfahren Sie im Kurzbeitrag „Bunt geschüttelt und Zeit gespart“, der am 2.6.22 bereits auf Lj online erschienen ist.



... das Ann-Katrin Beuel (li.) und Leonie Voß entwickelt haben. Fotos(3): IME Fraunhofer



PRODUKTÜBERSICHT: ISOTHERMALE AMPLIFIKATION

Natur als Vorbild

Seit Anfang der neunziger Jahre entwickelten Molekularbiologen eine ganze Fülle isothermaler Amplifikations-Verfahren mit sehr ausgekügelteten Reaktionsmechanismen. Die meisten Protokolle sind aber dennoch äußerst simpel.

Die Vervielfältigung von DNA oder RNA mit isothermalen Amplifikations-Techniken rückte insbesondere durch neue Testverfahren für den Nachweis von SARS-CoV-2 verstärkt in den Fokus von Forschungs- und Diagnostiklaboren. Bis dahin führten sie ein ziemliches Mauerblümchen-Dasein im Schatten der übermächtigen PCR, obwohl sie praktisch zur gleichen Zeit wie die PCR entwickelt wurden. Genau genommen fand die erste isothermale *In-vitro*-Amplifikation einer Nukleinsäure sogar schon lange vor der PCR statt. Der RNA-Pionier Sol Spiegelman von der University of Illinois kopierte bereits 1965 die RNA des Phagen Qbeta bei konstanten 35 Grad Celsius mit der aus *E. coli* isolierten RNA-abhängigen RNA-Polymerase von Qbeta (PNAS 54(3): 919-27).

Es dauerte dann aber noch einige Jahrzehnte bis Anfang der neunziger Jahre die ersten praktikablen isothermalen Amplifikations-Methoden auftauchten. Obwohl diese teils sehr unterschiedliche und auf den ersten Blick auch komplizierte Techniken für die Amplifikation nutzen, fußen alle Protokolle auf demselben Grundprinzip: Die doppelsträngige Nukleinsäure-Vorlage wird während der Amplifikations-Phase nicht durch eine hohe Temperatur getrennt, um Primern den Weg für die Hybridisierung an die Zielsequenzen freizumachen. Stattdessen verwenden die Methoden-Entwickler dazu verschiedene molekularbiologische Tricks, die sie von der natürlichen Replikations-Maschinerie abgekupfert haben.

Erste Anfänge mit T7-Promotor

Zu diesen zählen zum Beispiel mit T7-Promotoren verknüpfte Primer, die als Initiationsstellen für die T7-RNA-Polymerase dienen. Bei der sogenannten Self-Sustained Sequence Replication (3SR) wird das RNA-Template mit den T7-Primern zunächst revers transkribiert, um eine doppelsträngige cDNA mit einem T7-Promoter zu erhalten. Die T7-RNA-Polymerase nutzt die cDNA als Vorlage und synthetisiert mit ihrer Hilfe RNA-Transkripte mit T7-Promotoren, die erneut revers transkribiert werden. Durch diesen bei einer Tempe-



Im Gegensatz zur PCR reicht für die isothermale Amplifikation von Nukleinsäuren zur Not auch ein Sous-Vide-Kochtopf mit einstellbarer Temperatur. Hier wurde das Wasser für den Nachweis des SARS-CoV-2-Virus mit einem LAMP-Assay auf 65 Grad Celsius aufgeheizt.

Foto: Gruppe Krumbholz

ratur von etwa 40 Grad Celsius ablaufenden Zyklus vermehrt sich die dsDNA exponentiell, bis die eingesetzten Nukleotide und Oligos verbraucht sind oder die Enzyme ihre Aktivität einbüßen.

An der akademischen Forschung ist die Anfang der neunziger Jahre entwickelte 3SR-Technik aber mehr oder weniger spurlos vorübergegangen und kaum eine Gruppe dürfte sie gegenwärtig anwenden. In der Diagnostik sieht das etwas anders aus. Die von Forschern des französischen Diagnostikspezialisten bioMérieux entwickelte NASBA-Methode (Nucleic Acid Sequence Based Amplification) funktioniert ganz ähnlich wie 3SR und wird tagtäglich weltweit in Diagnostiklaboren eingesetzt, um zum Beispiel RNA-Viren wie HIV nachzuweisen.

In der Trickkiste der isothermalen Amplifikation finden sich aber auch Nicking-Enzyme, Strang-verdrängende Polymerasen,

Strang-Rückfaltungen, Helikasen oder in den Strang eindringende Rekombinasen. Der Urvater der durch Nicking-Enzyme vermittelten isothermalen Amplifikation ist die Strand Displacement Amplification (SDA), die eine Gruppe der US-Firma Becton Dickinson 1992 erfand – zu einer Zeit also, als man noch keine Nicking-Enzyme von der Stange kaufen konnte. Aber es gab schon damals eine reiche Auswahl an Restriktionsenzymen, die man mit einem kleinen Kniff in Nicking-Enzyme umfunktionieren konnte.

Ausgetrickstes Enzym

Das Team denaturierte hierzu zunächst die doppelsträngige Ziel-DNA und gab einen Ziel-spezifischen Primer hinzu, der an seinem 5'-Ende die Erkennungssequenz für das Restriktionsenzym HincII trug. Anschließend verlängerten die US-Forscher den komplementä-

ren Strang des Primers mit einer Strang-verdrängenden Polymerase sowie dNTPs, die ein modifiziertes Adenin in das HincII-Motiv des Primer-Anhängsels einführen. Verdauten sie den hierdurch erzeugten Doppelstrang mit HincII, konnte das Restriktionsenzym nur den nicht-modifizierten Strang schneiden, es verhielt sich also wie ein Nicking-Enzym. Eine Strang-verdrängende Polymerase verlängerte hierauf den Primer an der Bruchstelle in 3'-Richtung und synthetisierte einen neuen Strang mit intaktem Erkennungsmotiv für HincII, an das erneut ein Primer binden konnte.

Inzwischen ist der etwas mühsame Umweg über die ausgetricksten Restriktionsenzyme nicht mehr nötig, der Experimentator besorgt sich für die SDA einfach ein passendes Nicking-Enzym sowie Primer mit dem entsprechenden Erkennungsmotiv. Er hat jedoch, wie bei den meisten anderen isothermalen Amplifikationsverfahren auch, die Qual der Wahl zwischen zahlreichen Varianten, die findige Forscher in den vergangenen Jahren entwickelten. So kann man zum Beispiel bei der iSDA (isothermal Strand Displacement Amplification) auf die initiale Hitzedenaturierung verzichten. Stattdessen nutzt man das „Atmen“ der DNA, bei dem sich einzelne Basenpaare kurzzeitig öffnen, um den Primer mit dem Nicking-Enzym-Motiv auf dem anvisierten Sequenzabschnitt zu platzieren. Der Rest läuft dann ähnlich ab wie bei der klassischen SDA.

Schon bald nach dem Auftauchen des CRISPR-Cas-Systems modelten Molekularbiologen dieses auch für die SDA um. Bei der CRISPR-Cas9-triggered Nicking Endonuclease-mediated Strand Displacement Amplification oder kurz CRISDA knabbert die von einer guideRNA zur Zielsequenz gelenkte Endonuclease Cas9 die nötige Lücke für das Primer-Annealing in den Doppelstrang. Da sich der CRISPR-Cas9-Komplex aber mit Vehemenz an die Zielsequenz klammert und nicht mehr von dieser ablässt, muss man ihn so positionieren, dass er die Bindung des Primers an das Template nicht behindert.

Kompliziertes Schema

Zu den isothermalen Amplifikations-Methoden, die Strang-Rückfaltungen für die schnelle Vervielfältigung von Nukleinsäuren ausnutzen, gehört insbesondere die während der Corona-Pandemie ins Rampenlicht gerückte Loop-mediated AMPLification (LAMP). Schaut man sich die komplett abgedrehte schematische Darstellung der LAMP im ursprünglichen Paper an, wundert man sich zunächst, dass dieses wilde Protokoll mit einem ganzen Zoo verschiedener Primer und Zwischenprodukte tatsächlich zu einer amplifizierten DNA-Sequenz führt (*Nucl. Acids Res.*

28(12): E63). Bei genauer Betrachtung ist das äußerst phantasievolle, von Forschern der japanischen Biotech-Firma Eiken Chemical ausgedachte LAMP-Prinzip aber nicht mehr ganz so kompliziert. Der entscheidende Trick ist die in der ersten Stufe der LAMP mithilfe eines inneren Primers sowie eines Loop-Primers hergestellte hantelförmige Zwischenstufe mit einem verlängerbaren 3'-Ende auf der einen Seite der Hantel und dem 5'-Ende auf der anderen. Die einzelsträngige Hantel-DNA wird mit einem äußeren Primer sowie einer Strang-verdrängenden Polymerase von dem Template gelöst und kann während der Amplifikations-Phase zwei unterschiedliche Wege einschlagen: Entweder verlängert eine Strang-verdrängende Polymerase das 3'-Ende oder die komplette Hantel-DNA wird mit einem inneren Primer kopiert. Im ersten Fall entsteht eine doppelsträngige DNA (dsDNA) mit einer Haarnadelschleife an einem Ende, im zweiten eine lineare dsDNA, die aufgrund der integrierten Loop-Primer erneut eine hantelförmige Struktur bildet.

Schleifen und Concatamere

Auch die nach der 3'-Verlängerung entstandene dsDNA mit Haarnadelschleife faltet sich zurück und formt hierdurch eine hantelförmige Struktur mit jetzt zwei Schleifen an einem Ende. Die dsDNA mit Hairpin wird zudem auch kopiert, wenn ein innerer Primer bindet, wodurch das ursprüngliche hantelförmige Template regeneriert wird. Bei diesem Spiel aus 3'-Verlängerung, erneuter Bildung von Hairpins durch Rückfaltung sowie Kopieren der DNA mithilfe von inneren Primern bildet sich schließlich ein riesiges Gewurstel aus Concatameren der Zielsequenz, das mit entsprechenden Verfahren detektiert wird.

Wie die PCR lässt sich auch die LAMP sehr einfach mit einer reversen Transkription verknüpfen (RT-LAMP), um neben DNA auch RNA nachweisen zu können. Am elegantesten funktioniert dies mit Polymerasen, die zusätzlich eine Reverse-Transkriptase-Aktivität aufweisen wie die Enzyme Bst 3.0 oder OmniAmp.

Im Laufe der Pandemie entwickelten Forscher gut drei dutzend LAMP-Protokolle für den Nachweis von SARS-CoV-2 und optimierten bei diesen insbesondere die Detektion der amplifizierten RNA. Klar, dass dabei auch das CRISPR-Cas-System nicht fehlen durfte. So wird die Virus-RNA bei der sogenannten DETECTR-Methode nach der Amplifikation durch LAMP mithilfe des Cas12-Enzyms aufgespürt.

Von den vielen neuen LAMP-Varianten schafften bisher aber nur wenige den Sprung aus den Versuchslaboren in die SARS-CoV-2-Testzentren. Ausnahmen sind

der in Großbritannien während der „Operation Moonshot“ in größerem Umfang eingesetzte RT-LAMP-Assay der britischen Firma OptiGene sowie der seit Mai 2022 in Neuseeland probeweise an Flughäfen verwendete LAMP-Kit der US-Firma Lucira. Letzterer soll innerhalb von dreißig Minuten ein Ergebnis liefern, das so zuverlässig ist wie ein qPCR-Test.

Rekombinase öffnet DNA

Ähnlich ausgeklügelt wie die LAMP ist auch die Recombinase Polymerase Amplification (RPA), bei der die Recombinase T4 uvsX die Bindestellen für die Primer auf dem Template freischaufelt. Dazu wird sie mithilfe des Beladungsfaktors T4 UvsY auf den Primer gehievt und von diesem zur homologen Zielsequenz geführt. Dort angekommen öffnet die Recombinase den Doppelstrang. Der Primer bindet hierauf an den homologen Strang, während der andere Strang einen D-Loop ausbildet, den Einzelstrang-bindende Proteine stabilisieren. Sobald der Primer an die Zielsequenz angedockt hat, zerfällt der Recombinase-Primer-Komplex und eine strangverdrängende Polymerase verlängert das 3'-Ende des Primers. Die beiden Stränge des Templates werden hierdurch kopiert und immer wieder in den exponentiellen Amplifikations-Zyklus eingeschleust.

Im echten Leben ist der RPA-Mechanismus aber etwas komplizierter. Die Recombinase uvsX ist für die Bindung an die Oligos auf ATP angewiesen, das während des Auseinanderfallens des uvsX-Primer-Komplexes zu ADP hydrolysiert und von einem Kreatin-Kinase/Phosphokreatin-System wieder regeneriert wird. Um das Ganze auf die Spitze zu treiben, muss man die Reaktion auch noch ein bisschen mit dem Chromatographiesäulen-Harz Carbowax20M pampern, um das Gleichgewicht in Richtung der uvsX-Beladung zu verschieben. Die RPA im Labor selbst auf die Beine zu stellen, dürfte aufgrund der verschiedenen Komponenten, die während der Amplifikation nahtlos ineinandergreifen müssen, nicht ganz einfach sein. Freuen kann sich darüber die englische Firma TwistDX, die das RPA-Verfahren entwickelt hat und entsprechende Kits verkauft.

Die unterschiedlichen Techniken und Varianten der isothermalen Amplifikation bieten sich aber dennoch für experimentierfreudige Gruppen an, die dem Thermocycler auch mal eine Pause gönnen wollen. Mit Ausnahme der RPA benötigt man für die Verfahren meist nicht viel mehr als ein paar Enzyme sowie Reagenzien, die man bei den einschlägigen Herstellern kaufen kann, und ein gut durchdachtes Protokoll.

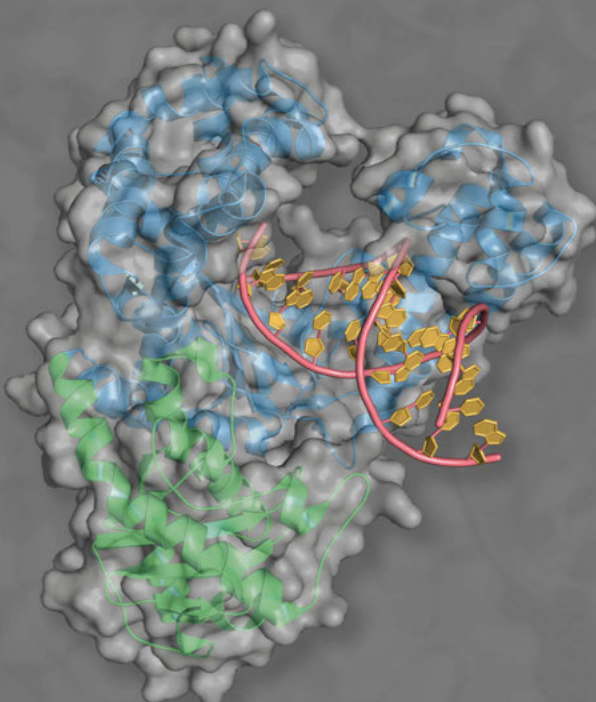
Harald Zähringer

Isothermale Amplifikation

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE METHODEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
ArcticZymes Tromsø, Norwegen www.arcticzymes.com Kontakt: contact@arcticzymes.com	IsoPol BST+ DNA Polymerase	LAMP und RT-LAMP	Entwickelt für verbesserte Amplifizierung und Toleranz gegenüber Hemmstoffen Isothermale Amplifikation bei hohen Temperaturen Optimal bei 65°C	Abhängig vom Bestellvolumen
	IsoPol SD+ DNA Polymerase	Isothermale Amplifikation bei niedrigen Temperaturen	Entwickelt für verbesserte Amplifizierung und Toleranz gegenüber Hemmstoffen Optimal bei 20–37°C	Abhängig vom Bestellvolumen
BioCat Heidelberg www.biocat.com/transfection Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 6221 7141516 info@biocat.com	LavaLAMP DNA Master Mix	(LAMP)	Thermostabiles Enzym (90°C für 5 min) Höhere Reaktionstemperatur (68–74°C) erhöht Primerspezifität und reduziert Hintergrund Auch mit Farbstoff oder als Kit	475,- (200 Rkt.)
	LavaLAMP RNA Master Mix	RNA, LAMP	Schnelle und spezifische Detektion der Ziel-RNA Ein Enzym für cDNA-Synthese & DNA-Amplifikation Auch mit Farbstoff oder als Kit	489,- (200 Rkt.)
	COVID-19 Rapid Isothermal PCR Kit	RT-LAMP	Detektion von SARS-CoV-2-RNA mit hoher Sensitivität Ergebnisse innerhalb von 30 min Nur Heizblock benötigt, pH-unabhängig	498,- (25 Rkt.) 1.053,- (100 Rkt.)
	Bst DNA Polymerase, Exonuclease Minus	SDA, WGA, MDA, NGS	Optimale Aktivität bei 65°C Geeignet für Sequenzierung von DNA mit hohem GC-Gehalt und Sekundärstrukturen	199,- (2.000 U, 8 U/µl) 508,- (10.000 U, 50 U/µl)
Bioline (Meridian Bioscience Germany / Life Science Division) Luckenwalde www.meridianlifescience.com Kontakt: Janina Burkhardt Tel. +49 15126870387 janina.burkhardt@meridianlifescience.com	Bst DNA Polymerase, MDX012	HDA, MCA und LAMP	Homolog des DNA-Polymerase-I-Large-Fragments von <i>Bacillus stearothermophilus</i> 5'-3'-DNA-Polymerase- und starke Strand-displacement-Aktivität, keine 5'-3'-Exonuklease-Aktivität	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	High-CONC. Glycerol-Free Bst, 100x	HDA, MCA und LAMP	Homolog des DNA-Polymerase-I-Large-Fragments von <i>Bacillus stearothermophilus</i> 5'-3'-DNA-Polymerase- und starke Strand-displacement-Aktivität, keine 5'-3'-Exonuklease-Aktivität	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	Bst Reaction Buffer, 10x	LAMP-Assays	Für Bst-DNA-Polymerase optimiert	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	Inhibitor-Tolerant Bst Buffer, 10x	Direct LAMP-Assays	Keine Proben-Aufreinigung Toleriert Inhibitoren in bspw. Sputum, Speichel und Blut Für Bst-DNA-Polymerase optimiert	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	Lyo-Ready LAMP Mix	DNA LAMP Assays	Vierfach konzentrierter Reaktionsmix Lyophilisierbar Flüssig oder lyophilisiert, für thermostabile Assays	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	Lyo-Ready RT-LAMP 1-Step Mix	RNA/DNA LAMP Assays	Vierfach konzentrierter Reaktionsmix Lyophilisierbar Flüssig oder lyophilisiert	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	Air-Dryable LAMP Mix	DNA LAMP Assays	Vierfach konzentrierter Reaktionsmix Schnelles Assay-Design und bis zu 50 Prozent kürzere Zeit bis zur Reaktion (Time-to-Reaction, TTR) Flüssig oder im Ofen getrocknet	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	Air-Dryable RT-LAMP 1-Step Mix	RNA/DNA LAMP-Assays	Vierfach konzentrierter Reaktionsmix Schnelles Assay-Design und bis zu 50 Prozent kürzere TTR Flüssig oder im Ofen getrocknet	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	Lyo-Ready Direct DNA LAMP Saliva	Direct DNA LAMP-Assays	Inhibitor-toleranter, isothermaler Reaktionsmix für Sputum- oder Speichelproben Point-of-Care-Diagnostik von DNA-Pathogenen Lyophilisierbar	Auf Anfrage / Mengenabhängig
	Lyo-Ready Direct RNA/DNA LAMP Saliva	Direct DNA/RNA LAMP-Assays	Inhibitor-toleranter, isothermaler Reaktionsmix für Sputum- oder Speichelproben Point-of-Care-Diagnostik von DNA/RNA-Pathogenen Lyophilisierbar	Auf Anfrage / Mengenabhängig
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Leonie Hacker Tel. +49 721 5606 1025 l.hacker@carlroth.de	dNTP-Set 1 100 mM	IMDA, LAMP, RCA, RPA, SDA, cDNA-Synthese	Nukleotid-Set aus Einzellösungen von dATP, dTTP, dGTP, dCTP (100 mM pro dNTP, pH 8,5) DNase-, RNase-, Protease- und Phosphatase-frei	109,- (4 x 25 µl) 445,- (5 x 4 x 25 µl)
	ROTIMix PCR 3	IMDA, LAMP, RCA, RPA, SDA, cDNA-Synthese	dNTP-Mix als Ready-to-use-Set (10 mM pro dNTP, pH 8,5) DNase-, RNase-, Protease- und Phosphatase-frei	25,90 (0,2 ml) 102,50 (1 ml) 419,- (5 ml)
	PCR Wasser	IMDA, LAMP, RCA, RPA, SDA, cDNA-Synthese	Frei von Nukleasen, DNA und RNA Elektrische Leitfähigkeit von ≤ 0,075 µS/cm	86,90 (10 x 1,5 ml) 167,50 (20 x 1,5 ml) 389,00 (50 x 1,5 ml)
	RÖTH poly d(T) 12-18 Primer	cDNA-Synthese	HPLC-gereinigt und lyophilisiert Zum Sequenz-unspezifischen Priming während der reversen Transkription Gemisch von 12–18meren aus d(T)	55,90 (5 Röhrchen, je 1 OD ₂₆₀ -Einheit)
	RNase Inhibitor	cDNA-Synthese	40 U/µl, DNase- und RNase-frei Rekombinantes humanes Plazenta-protein exprimiert in <i>E. coli</i> Inhibiert eukaryontische Ribonukleasen	132,50 (50 µl) 499,- (250 µl)
highQu Kraichtal, www.highQu.com Vertrieb: Th. Geyer (Kontakt siehe nächste Seite)	ALLIn Isothermal DNA Amplification Kit	LAMP, WGA, RAM-Amplifikation	Effiziente, 20-minütige isothermale DNA-Amplifikation bei Temperaturen von 55–70 °C ALLIn-Format mit Wasser und Farbstoff für schnelle Detektion in Echtzeit Robust bei komplexen und „Low-copy“-Templates (<5 Kopien)	Ab 179,50

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE METHODEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Vertrieb: Th. Geyer Renningen www.thgeyer.de Kontakt: Tel. +49 7159 16 37 165 pmls@thgeyer.de	ALLin Isothermal 1Step RNA Amplifi- cation Kit	RT-LAMP	Effiziente, 30-minütige Einschritt-RNA-Amplifikation bei Temperaturen von 55–70 °C ALLin-Format mit Wasser und Farbstoff Robust bei komplexen und „Low-copy“-Templates (<5 Kopien) Virus-RNA-Detektion, SARS-CoV-2-Detektion	Ab 215,50
Jena Bioscience Jena www.jenabioscience.com Kontakt: Tel. +49 3641 6285000 info@jenabioscience.com	Saphir Bst Polymerase	LAMP	Bst-Polymerase für isothermale DNA-Amplifikation Nachweis des Zielgens in 10–30 min	82,90 (2.000 U) 331,70 (5 x 2.000 U)
	Saphir Bst Turbo Polymerase	LAMP	Bst-Polymerase für isothermale DNA-Amplifikation Nachweis des Zielgens in 5–10 min	124,40 (2.000 U) 497,50 (5 x 2.000 U)
	Saphir Bst Green- Master / highROX	LAMP	Mastermix mit grünem Fluoreszenzfarbstoff Nachweis des Zielgens in 10–30 min Auch mit ROX erhältlich	89,70 (2 x 1,25 ml) 359,- (10 x 1,25 ml)
	Saphir Bst Turbo GreenMaster / highROX	LAMP	Mastermix mit grünem Fluoreszenzfarbstoff Nachweis des Zielgens in 5–10 min Auch mit ROX erhältlich	134,60 (2 x 1,25 ml) 538,40 (10 x 1,25 ml)
	Saphir Bst Green- Master Lyophilisate	LAMP	Gefriergetrockneter Mastermix mit grünem Fluoreszenzfarbstoff Nachweis des Zielgens in 10–30 min	108,17 (192 Rkt. x 20 µl) 432,68 (960 Rkt. x 20 µl)
	Saphir Bst Turbo GreenMaster Lyophilisate	LAMP	Gefriergetrockneter Mastermix mit grünem Fluoreszenzfarbstoff Nachweis des Zielgens in 5–10 min	151,44 (192 Rkt. x 20 µl) 605,46 (960 Rkt. x 20 µl)
Merck Sigma-Aldrich Chemie Taufkirchen www.merckgroup.com Kontakt: Tel. +49 800 6271150 technischerservice@ merckgroup.com	Custom LAMP- Primers	LAMP und RT-LAMP	Für Forschung oder kommerzielle Anwendungen Spezifikationen nach Absprache mit Kunden Spezielles Reinigungsverfahren gewährleistet hohe Primer-Qualität Mehr Infos: www.sigmaaldrich.com/DE/de/technical-documents/technical-article/genomics/pcr/custom-lamp-primers	Auf Anfrage
myPOLS Biotec Konstanz www.mypols.de Kontakt: order@mypols.de Tel. +49 7531 122 965 00	MedixMDx Fast Bst Polymerase	LAMP, WGA, MDA	Rekombinante DNA-Polymerase Hohe Strangverdrängungs-Aktivität Ohne 5'-3'-Exonuklease-Aktivität	78,- (1.600 U) 309,- (8.000 U)
	MedixMDx Fast Bst Mix	LAMP, WGA, MDA	Gebrauchsfertige Mischung Hohe Strangverdrängungs-Aktivität Tolerant gegenüber Inhibitoren	202,- (100 Rkt.) 811,- (500 Rkt.)
	MedixMDx Fast Bst RT Mix	RT-Lamp, MDA	Reverse Transkription und Amplifikation der Ziel-RNA Schnelle und konsistente Ergebnisse Enthält RNase-Inhibitor	253,- (100 Rkt.) 1.015,- (500 Rkt.)
	MedixMDx Fast Bst Polymerase mit Fluoreszenz 8U/ul	LAMP, WGA, MDA	Rekombinante DNA-Polymerase Ohne 5'-3'-Exonuklease-Aktivität Interkalierender Farbstoff für qPCR-Anwendungen	95,- (1.600 U) 358,- (8.000 U)



(RT)-LAMP? Wir haben die Lösung!

Profitieren Sie von NEBs exzellenter Qualität und Performance:

Von den praktischen „ready-to-use“ Kits mit Fluoreszenz oder Farbumschlag bis hin zu kundenspezifischen Sonderformulierungen im industriellen Maßstab – bei uns finden Sie die passende (RT)-LAMP-Lösung!



Erfahren Sie mehr unter:
www.neb-online.de/LAMP

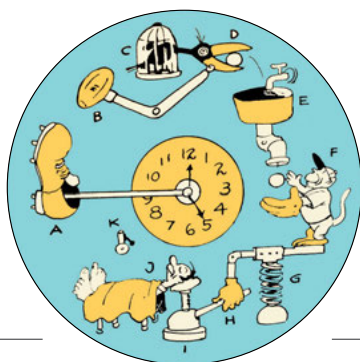


analytica
21.–24. JUNI | 2022 | MÜNCHEN
Halle A3 | Stand 321

Isothermale Amplifikation

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	GEEIGNETE METHODEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de/ isothermal Kontakt: Tel. +49 69 305 23140 0800 BIOLABS (246 5227) info.de@neb.com	WarmStart Multi-Purpose LAMP/RT-LAMP 2X Master Mix (with UDG)	LAMP	Zuverlässige Amplifikation von DNA- oder RNA-Targets Mastermix mit Warmstart <i>Bst</i> 2.0, Warmstart RTx, UDG, dNTPs inkl. dUTP Kompatibel mit vielen Detektionsmethoden Online-Tool erleichtert LAMP-Primerdesign (www.lamp.neb.com)	264,- (100 Rkt.) 1.057,- (500 Rkt.)
	WarmStart Colorimetric LAMP 2X Master Mix with UDG	LAMP	Deutlicher Farbumschlag von Pink nach Gelb Warmstart-Technologie aktiviert <i>Bst</i> 2.0 und RTx bei der Reaktionstemperatur von 65°C UDG vermeidet Übertragskontamination	277,- (100 Rkt.) 1.107,- (500 Rkt.)
	SARS-CoV-2 Rapid Colorimetric LAMP Assay Kit	LAMP	Sensitiver Nachweis von SARS-CoV-2-Nukleinsäure auf PCR-Niveau Inklusive Warmstart-Colorimetric-LAMP-2x-Mastermix, Primersets und Positivkontrolle Flexible und schnelle Durchführung	698,- (96 Rkt.)
	<i>Bst</i> 2.0 WarmStart DNA Polymerase	LAMP, SDA, NEAR (Nicking Enzyme Amplification Reaction)	Hochprozessive, salztolerante und thermostabilere Large-Fragment-Variante der <i>Bst</i> -DNA-Polymerase mit starker Strangverdrängung und ohne 5'-Exonukleaseaktivität WarmStart-Aptamere inhibieren <i>Bst</i> 2.0 unterhalb von 50°C	83,- (1.600 U) 327,- (8.000 U)
	WarmStart RTx Reverse Transcriptase	LAMP, SDA, NEAR	RT mit RNase-H-Aktivität, kompatibel mit RNA- und DNA-Primern WarmStart-Funktion verbessert Reproduzierbarkeit und Spezifität	68,- (50 Rkt.) 270,- (250 Rkt.)
	<i>Bst</i> 3.0 DNA Polymerase	LAMP	<i>Bst</i> -Large-Fragment mit verbesserter Inhibitortoleranz Starke Polymeraseaktivität, für RT-LAMP geeignet	73,- (1.600 U) 291,- (8.000 U)
	Antarctic Thermolabile UDG (Uracil DNA Glycosylase)	LAMP	UDG verdaut DNA-Amplikons, die mit dUTP hergestellt wurden und verhindert so deren Reamplifikation Hitzeinaktiviert bei 50°C, keine Beeinträchtigung der jeweils aktuellen Amplifikation	80,- (100 U) 324,- (500 U)
	Nicking-Endonukleasen	SDA, NEAR	Sequenzspezifische Nicks in der DNA eröffnen Angriffstellen für gerichtete isothermale Amplifikation Größte Auswahl an natürlichen und synthetischen Nicking-Enzymen	74,- (1.000 U) 298,- (5.000 U)
	IsoAmp II Universal tHDA Kit	HDA (Helicase-dependent Amplification)	Helikase separiert DNA-Stränge und ersetzt die thermische Denaturierung Amplifikation kurzer diskreter DNA-Abschnitte, definiert durch zwei Primer Kombinierbar mit reverser Transkriptase	445,- (50 Rkt.)
	Tte UvrD Helicase	LAMP, HDA, RPA (Recombinase Polymerase Amplification)	Additiv für isothermale Amplifikationsassays zur Verbesserung der Spezifität Unterstützt die Entwindung der DNA, erleichtert die Primerbindung Teil der Enzymes-for-Innovation-Initiative	75,- (50 Rkt.)
	Bsu DNA Polymerase, Large Fragment	RPA, SDA	DNA-Polymerase mit Strand-Displacement-, ohne 5'-Exonukleaseaktivität Optimale Aktivität bei 37°C, noch 50 Prozent Aktivität bei 25°C	70,- (200 U) 279,- (1.000 U)
	T4 Gene 32 Protein	RPA	Bindet und stabilisiert einzelsträngige DNA Verbessert Ausbeute und Spezifität isothermaler und PCR-Assays sowie reverser Transkription	82,- (100 µg) 332,- (500 µg)
	phi29 DNA Polymerase	WGA, MDA	Starke Proofreading-Funktion Sehr prozessiv, generiert lange DNA-Fragmente Prä-Amplifikation geringster Mengen genomischer DNA	60,- (250 U) 241,- (1.250 U)
	T7 Endonuclease I	WGA, MDA	Schneidet strukturspezifisch verzweigte, nicht-helicale DNA Verzweigte WGA- oder MDA-Amplikons werden in lineare Fragmente geschnitten Ermöglicht Oxford-Nanopore-Sequenzierung	73,- (250 U) 293,- (1.250 U)
	Pyrophosphatase, Inorganic (yeast)	WGA, MDA	Löst das Nebenprodukt Pyrophosphat in Amplifikationsreaktionen auf Verhindert Produktinhibition und ermöglicht höhere Ausbeuten	71,- (10 U) 286,- (50 U)
T7 RNA Polymerase	NASBA (Nucleic Acid Sequenced Based Amplification), TMA (Transcription Mediated Amplification)	RNA-Polymerase vervielfacht Amplikons basierend auf abwechselnder Transkription und cDNA-Synthese Auch in konzentrierter Formulierung erhältlich Thermostabilere Variante Hi-T7-RNA-Polymerase für spezifischere Transkription erhältlich	70,- (5.000 U) 282,- (25.000 U)	
Thermostable RNase H	NASBA, TMA	RNase H verdaut RNA-Strang im RNA/DNA-Hybrid nach cDNA-Synthese Ermöglicht Zweitstrang-Synthese in NASBA- oder TMA-Assays	148,- (250 U)	
AMV Reverse Transcriptase	NASBA, TMA	DNA-Synthese von RNA oder ssDNA Geeignet für gleichzeitige Erst- und Zweitstrangsynthese in NASBA- oder TMA-Assays	76,- (200 U) 305,- (1.000 U)	
Tecan Deutschland Crailsheim www.tecan.com Kontakt: Tel. +49 79 51 94 17 0 info-de@tecan.com	Revelo RNA-Seq High Sensitivity	Single Primer Isothermal Amplification (SPIA)-Boost	Human, Maus, nach Kundenwunsch	79,25 (je Probe)
	Crescendo cDNA Synthesis for qPCR	SPIA	Kleine Ausgangsmengen, degradierte Proben	20,13 (je Probe)
	Trio RNA-Seq Library Preparation Kit	SPIA	Kleine Ausgangsmengen, Proben mit schlechter Qualität, Detektion seltener Transkripte	100,59 (je Probe)
	Ovation RNA-Seq System V2	SPIA	Kleine Ausgangsmengen, degradierte Proben	84,24 (je Probe)



Neue Produkte

GENOMEDITING

Nuklease

Name und Hersteller:

Gibco CTS TrueCut Cas9 Protein von Thermo Fisher Scientific

Technik: Das nach GMP-Richtlinien hergestellte Protein erzielt eine konsistent hohe Editiereffizienz in Zelllinien sowie eine Effizienz von über 90 Prozent in humanen primären T-Zellen.



Vorteile: Die Nuklease ist insbesondere für das CRISPR-Cas9-Editing von CAR-T-Zellen geeignet.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2304 932 890

www.thermofisher.com

IMAGING

Softwareupdate

Name und Hersteller:

cellSense-Software 4.1 von Evident

Technik: Die cellSens-Standard-Software ermöglicht Aufnahmen jenseits von Einzelbildern und bietet erweiterte Bildaufnahmeprozesse wie Zeitraffer sowie die Kontrolle von motorischen und codierten Mikroskopkomponenten.

Vorteile: Mit der Plattform lassen sich die Anzeige und Anordnung von Symbolen, Symbolleisten und Steuerelementen kontrollieren. Die Software kann weiterentwickelt und an wachsende Anforderungen angepasst werden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 800200444242

www.olympus-lifescience.com/



PRIMÄRE ZELLEN

Lagerlösung

Name und Hersteller:

MACS Cell Storage Solution von Miltenyi Biotec

Technik: Gebrauchsfertiges, Serum- und Tierkomponenten-freies Medium für die Lagerung frischer, suspendierter, primärer Zellen bei zwei bis acht Grad Celsius. Das Medium wurde für Suspensionen verschiedener primärer Zellen validiert, etwa humane T-Zellen und Monozyten sowie periphere mononukleäre Zellen.



Vorteile: Das Medium ist ideal geeignet für das kurzzeitige Lagern oder Versenden primärer Zellen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2204 8306 0

www.miltenyibiotec.com

ZELLKULTUR

Bioreaktoren

Name und Hersteller:

CellMaker „Airlift“ von Cellexus International

Vertrieb:

Dunn Labortechnik

Technik: Die sterilen Bioreaktorbeutel mit 4, 8 oder 50 Litern Kulturvolumen und weiteres Zubehör für das Monitoring sowie die Prozesssteuerung finden in temperierbaren Reaktorgehäusen Platz. Die Systeme ermöglichen die Überwachung von Temperatur, Druck und Gelöstsauerstoffgehalt beziehungsweise zusätzlich des pH-Wertes und weiterer Gasflüsse.

Vorteile: Die Einweg-Bioreaktorbeutel sind aus mehrlagigen, hochwertigen Kunststoffen gefertigt, gasdicht und herstellereits bereits mit allen erforderlichen Anschlüssen sowie einem Sparger versehen. Ihr spezielles Design erlaubt einen schnellen Ein- und Ausbau ohne zusätzliche Reinigung oder Sterilisation.

Mehr Informationen:

Tel. +49 26 83 4 27 76

www.dunnlab.de





Illustration: Wyss Institute

Methoden-Special: Neue DNA-Synthesetechniken und -Datenspeicher

Bits und Bytes aus DNA

Noch wird DNA zumeist mit der althergebrachten Phosphoramidit-Synthese auf chemischem Weg hergestellt. Neuentwickelte enzymatische Verfahren sind umweltfreundlicher und ein Hoffnungsträger für die Datenspeicherung mit DNA. Dafür muss der Preis pro synthetisierter Base aber noch erheblich sinken.

Wir leben in einer von Daten gesteuerten Welt: Täglich produzieren wir 2,5 Trillionen Bytes an Daten. Bei gleichbleibender Wachstumsrate sind das 175 Zettabytes im Jahr 2025. Der Präfix Zetta leitet sich vom italienischen Wort für die Zahl sieben ab und steht für eine unermesslich große Zahl mit 21 Nullen. Würde man diese Datenmenge auf DVDs speichern und diese dann übereinander stapeln, könnte man die Strecke zwischen Mond und Erde ganze 23-mal zurücklegen.

Der stetig wachsende Datenfluss droht die technischen Speicherkapazitäten zu sprengen, denn die Informationsdichte magnetischer Bänder, die aktuell für die langfristige Speicherung großer Datenmengen verwendet werden, nähert sich bald der theoretischen Grenze. Zudem müssen die Daten nach einigen Jahrzehnten auf neue Bänder kopiert werden.

Um mit dem enormen Datenfluss Schritt zu halten, sind neuartige Datenspeicher nötig, die die Zettabytes auf kleinstem Raum unterbringen können. Neben einer hohen Informationsdichte sind auch eine lange Lebensdauer und niedrige Energiekosten bei der Lagerung wichtige Faktoren. Der vielversprechendste Kandidat ist deshalb DNA. Bei einer maximalen Informationsdichte von zwei Bits pro Basenpaar könnte man theoretisch 455 Trillionen Bytes in

nur einem Gramm DNA speichern (*Science* 337(6102): 1628). Das ist ein Vielfaches der Informationsdichte konventioneller Datenspeicher. Außerdem kann DNA bei entsprechender Lagerung Jahrhunderte, wenn nicht sogar Jahrtausende überdauern, wie die erfolgreiche Extraktion intakter DNA aus uralten Fossilien belegt (*Proc. Biol. Sci.* 279(1748): 4724-33). Die Aufbewahrung von DNA erfordert zudem bis zu achtmal weniger Energie als die traditioneller Speichermedien (*Nature Commun.* 13: 352). DNA ist nicht nur langlebig. Im Gegensatz zu längst überholten Datenspeichern wie zum Beispiel Disketten ist sie auch zukunftsfähig. Schließlich nutzen lebende Organismen DNA seit Jahrtausenden zur Speicherung ihrer genetischen Baupläne.

Doch wie speichert man Daten mithilfe von DNA? Zunächst übersetzen Computeralgorithmen die digitalen Informationen in DNA-Sequenzen, die dann synthetisiert und gespeichert werden. Zum Abruf der Daten wird die DNA-Bibliothek sequenziert und die Information wieder in digitale Daten übersetzt.

Die DNA-Datenspeicherung profitiert hierbei von neuen Techniken bei der Synthese (Schreiben) und dem Sequenzieren (Lesen) von DNA. Die meisten bisherigen DNA-Datenspeicher nutzen für das Schreiben der Informationen die Phosphorami-

dit-Synthese – eine klassische chemische Methode zur Oligonukleotid-Synthese, die in den 1980er-Jahren etabliert wurde. Bei dieser Technik wird der DNA-Strang Nukleotid für Nukleotid synthetisiert. Hierfür werden modifizierte Nukleotide verwendet, die mit Schutzgruppen versehen sind, um die Bildung unerwünschter Homopolymere zu verhindern. Nachdem ein Nukleotid an den wachsenden DNA-Strang angefügt wurde, wird die Schutzgruppe mithilfe einer Säure entfernt und ein weiteres Nukleotid kann in einem neuen Zyklus hinzugefügt werden. Die Synthese erfolgt meist in 3'-5'-Richtung, also entgegen der biologischen Syntheserichtung.

Automatisierte Array-Verfahren

Seit ihrer Einführung wurde die Methode technologisch verfeinert. Die Synthese auf einem festen Träger in Form einer Säule oder eines Arrays ermöglichte zum Beispiel die Automatisierung und Skalierung der Oligonukleotid-Synthese auf größere Maßstäbe. Bei der Array-basierten Synthese wird die DNA auf dem Array fixiert, die Oberfläche danach zyklisch mit den entsprechenden Reagenzien geflutet. So können parallel hunderte von DNA-Strängen gleichzeitig synthetisiert werden. Mit verschiedenen Techniken steuern Forscher präzise, welche Basen zu welchen Strängen hinzugefügt werden. Bei der elektrochemischen Phosphoramidit-Synthese enthält jeder Spot auf dem Array eine Elektrode. Legt man eine Spannung an, entsteht an der Anode eine Säure, die die Nukleotid-Schutzgruppe entfernt. Um die Säurebildung lokal zu begrenzen, ist die Anode von vier Kathoden umgeben, die zur Neutralisation eine Base generieren. Der elektrochemische Prozess setzt punktgenau ein Nukleotid für den nächsten Syntheseschritt frei. Dieses im vergangenen Jahr von einem Team der University of Washington zusammen mit Microsoft entwickelte Verfahren ermöglicht die gleichzeitige DNA-Synthese an unterschiedlichen Stellen des Arrays für die Datenspeicherung (*Sci. Adv.* 7: eabi6714).

Um einen höheren Durchsatz bei der DNA-Synthese zu erzielen, kann einerseits die Fläche des Arrays und somit die Anzahl der Spots vergrößert oder die Größe der Spots verkleinert werden. Um kleinere Spots weiterhin präzise ansteuern zu können, müssen die technischen Systeme, die die Reaktionen automatisieren, ebenfalls verfeinert werden. „Dazu waren nicht mehr chemische, sondern eher chemisch-technische Innovationen nötig“, erklärt der Chemiker Richie Kohman, der zusammen mit George Church in Harvard an Methoden zur DNA-Datenspeicherung arbeitete. „Es ist wirklich bemerkenswert, dass sich auf der Grundlage einer so alten Chemie bei der DNA-Synthese so viel getan hat“, schwärmt Kohman, der seit 2021 Chief Scientific Officer am Wyss Center in Genf ist. Denn während die chemischen Aspekte der Methode seit Jahrzehnten etabliert sind, sei inzwischen ein technologisches Wettrennen im Gange, bei dem es um die kleinste Spot-Größe und die größte Spot-Dichte gehe.

Die chemische DNA-Synthese hat allerdings auch Nachteile, etwa toxische und umweltschädliche Abfallprodukte – „es ist keine besonders grüne Chemie“, konstatiert Kohman. Eine weitere Einschränkung ist die Länge der synthetisierten DNA. Bei der Entfernung der Schutzgruppen mithilfe von Säure kann es zur spontanen Depurinierung der DNA kommen. „Die kleinen Fehler summieren sich, bis ein Punkt erreicht ist, an dem man keine reine DNA mehr herstellen kann. Die Chemie stößt an ihre Grenzen“, stellt Kohman achselzuckend fest. Derzeit liegt diese bei einer Länge von 200 bis 300 Nukleotiden.

Könnte die Biologie Abhilfe schaffen? Schließlich haben DNA-synthetisierende Enzyme schon Jahrtausende der Evolution hinter sich: „Sie sind wie Nanomaschinen, die für die Reaktion

optimiert wurden“, erklärt Thomas Ybert, Gründer und CEO der französischen Firma DNA Script. Das 2014 im Süden von Paris gegründete Start-up hat sich zum Ziel gesetzt, die DNA-Synthese mithilfe von Enzymen zu revolutionieren.

Bei der enzymatischen DNA-Synthese nutzen Forscher die Terminale Desoxyribonukleotidyl-Transferase (TdT), die DNA ohne Vorlage synthetisiert. Welche Base sie zum wachsenden DNA-Strang addiert, kann man ganz einfach durch schrittweise Zugabe der entsprechenden Nukleotide steuern: „Will man ein Adenin (A) anfügen, gibt man dem Enzym nur As. Will man ein Thymin (T) anhängen, stellt man nur Ts zur Verfügung“, erklärt Kohman. Nach jedem Schritt werden nicht eingebaute Nukleotide entfernt, bevor der Zyklus von vorne beginnt.

Doch wie verhindert man, dass das Enzym das gleiche Nukleotid mehrfach einfügt? Die Strategie, die DNA Script hierzu verfolgt, erinnert an die chemische Synthese. Die einzubauenden Nukleotide sind reversibel mit kleinen chemischen Gruppen modifiziert, die ein weiteres Wachstum des DNA-Stranges verhindern. Erst nachdem die reversiblen Modifikationen entfernt sind, kann die TdT-Polymerase das nächste Nukleotid anfügen und der Zyklus beginnt von vorn. „Da die schützenden reversiblen Terminator-Nukleotide keine natürlichen Substrate für die Polymerase sind, mussten wir die Polymerase stark verändern“, offenbart Ybert.

Das kalifornische Start-up Ansa Biotechnologies, das Sebastian Palluk nach seiner Doktorarbeit an der TU Darmstadt mitgründete, verzichtet hingegen auf das Enzym-Engineering (siehe hierzu auch *Laborjournal* 9-2018, Seite 68). Stattdessen nutzen die Forscher eine bereits an das Nukleotid gekoppelte TdT-Polymerase für die

Now in LARGE scale!

PlasmidFactory
The Minicircle Company

Minicircle DNA
„Size matters!“

Zuverlässiges Produkt zur optimalen Genexpression:
Bewährt u.a. in AAV- & CAR-T-Produktion
Superspiralisiert | Reduzierte DNA-Toxizität
Ohne bakterielle Rückstände

The better way to DNA!

PlasmidFactory.com
PlasmidFactory GmbH & Co. KG
Meisenstraße 96 | D-33607 Bielefeld | Germany | Fon +49 521 2997 350

grafing GmbH | Visuals: stock.adobe.com

Synthese. Die Polymerase hängt das Nukleotid an das 3'-Ende des naszierenden DNA-Strangs an und verbleibt dort, wodurch sie das Hinzufügen weiterer Nukleotide verhindert. Die TdT erfüllt eine doppelte Funktion – sie ist sowohl Polymerase als auch Schutzgruppe. „Aus theoretischer und intellektueller Sicht ist das eine sehr spannende Herangehensweise“, lobt Ybert die Konkurrenz. „Aber vom praktischen Standpunkt aus gesehen, bietet es einen Freiheitsgrad weniger, um das System zu steuern.“ Denn die Kopplung von Nukleotid und Polymerase legt das stöchiometrische Verhältnis der Reaktion fest und blockiert eine Stellschraube, die man bei der Optimierung der Reaktion verändern könnte. Ybert ist skeptisch: „Man wird die Polymerase verändern müssen. Ich glaube nicht, dass ein Ansatz, bei dem man die Polymerase zu keinem Zeitpunkt anfassen will, erfolgreich sein wird.“ Laut Ybert müsse man die Polymerase vielleicht nicht notwendigerweise zum Einbau der Nukleotide modifizieren, aber zum Beispiel, um ihre Stabilität zu verbessern oder für die Durchführung der Reaktion unter bestimmten physikalischen Bedingungen. Welches Verfahren sich



Richie Kohman vom Wyss Center in Genf geht davon aus, dass die großen DNA-Synthese-Firmen die Entwicklungen bei der enzymatischen DNA-Synthese sehr genau verfolgen.

Foto: Wyss Center

letzten Endes durchsetzen wird, bleibt noch abzuwarten. „Der Gewinner wird derjenige sein, der ein kommerzielles Produkt mit höherem Reinheitsgrad für weniger Geld verkauft“, prognostiziert Kohman.

Die enzymatische DNA-Synthese steckt noch in den Kinderschuhen, doch sie schlägt bereits hohe Wellen. Anfang des Jahres verkündete Twist Bioscience, ein wichtiger Akteur der chemischen DNA-Synthese, in die enzymatische DNA-Synthese einsteigen zu wollen. Sehr zur Freude von Ybert, denn die Nachricht sei eine Bestätigung dafür, auf das richtige Pferd, beziehungsweise Enzym, gesetzt zu haben. „Es bedeutet, dass wir eindeutig etwas in der Hand haben“, freut er sich. Auch Kohman beobachtet gespannt die „auf der Lauer liegenden“ Technologie-Riesen Twist Bioscience und IDT: „Ich glaube, sie warten nur darauf, ob die Technologie mit der chemischen Methode konkurrieren oder sie übertreffen kann, und werden dann wahrscheinlich das beste Unternehmen aufkaufen.“

Während es in den Biowissenschaften bei der DNA-Synthese sowohl um Effizienz als auch um Genauigkeit geht, ist dies bei der Datenspeicherung nicht so entscheidend. Es spielt keine Rolle, ob ein, zwei oder mehrere gleiche Nukleotide an den wachsenden DNA-Strang angefügt werden. Die Teams von Richie Kohman und George Church entwickelten eine Methode, bei der die Daten nicht direkt in der DNA-Sequenz, sondern in den Übergängen zwischen den einzelnen Nukleotiden gespeichert werden (*Nature Commun.* 11: 5246). Wichtig ist also lediglich die Reihenfolge der

verschiedenen Nukleotide – wie viele gleiche Nukleotide direkt hintereinander auftauchen, ist unerheblich. So encodiert die Sequenz AACCTTGG zum Beispiel die selbe Information wie die kürzere Sequenz ACTG. Der Vorteil dieser sogenannten Block-Transition-Methode ist, dass man für die Synthese direkt den TdT-Wildtyp verwenden kann und sich hierdurch das Enzym-Engineering spart.

Mithilfe von Cobalt-Ionen, die als Cofaktoren für die TdT-Polymerase essenziell sind, parallelisierte die Gruppe den Prozess. Sie schloss die Cobalt-Ionen dazu in lichtempfindliche molekulare Käfige ein. Durch gezieltes Beleuchten brachen die Forscher die Käfige auf, die freigesetzten Ionen aktivierten daraufhin das Enzym an dem angestrahlten Punkt auf der verwendeten Flow Cell. Die Nukleotide werden hierdurch an den anvisierten Stellen auf der Flow Cell eingefügt. Da die Länge des Lichtblitzes die Dauer der enzymatischen Aktivität bestimmt, muss man die richtige Balance finden. Dauert die Bestrahlung zu lange, fügt das Enzym viele gleiche Nukleotide an den wachsenden DNA-Strang an, wodurch sich die Informationsdichte der gespeicherten DNA verringert. Ein zu kurzer Lichtblitz birgt hingegen das Risiko, dass gar kein Nukleotid hinzugefügt wird. Die Folge kann ein falscher Nukleotid-Übergang und damit ein Fehler beim Encoding der Daten sein. „Man muss das optimale Zeitfenster finden“, fasst Kohman den Knackpunkt der Methode zusammen.

Wie viele Daten sich mit der Block-Transition-Technik speichern lassen, ist laut Kohman noch unklar. In der Proof-of-Concept-Studie sei es zunächst darum gegangen, ihre prinzipielle Eignung für die Datenspeicherung zu zeigen. Im Gegensatz zur DNA-Datenspeicherung mittels Nukleotidsequenz ist die Informationsdichte beim Block-Transition-Verfahren geringer. „Die Dichte ist weniger optimal, aber die Synthese ist einfacher“, so Kohman. Denn man nutzt die Vorteile der enzymatischen Synthese aus, ohne das Enzym in einem aufwendigen Prozess verändern zu müssen. Die Anwendung im industriellen Maßstab stehe zwar noch aus. „Die Automatisierung sollte aber“, so Kohmann, „aus industrieller Sicht ziemlich einfach sein. Es geht nur um die Steuerung der Fluidik und des Lichts.“

Gezielter Zugriff auf DNA-Speicher

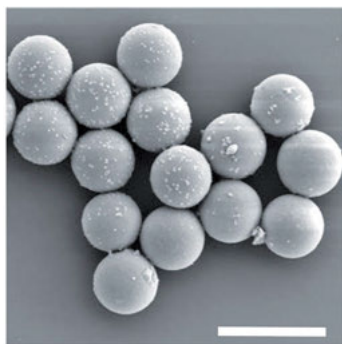
Die DNA-Daten zu speichern, ist aber nur eine Seite der Medaille, die Daten müssen auch lesbar sein. Um nicht bei jedem Zugriff alle gespeicherten Daten lesen zu müssen, ist eine Random-Access-Methode nötig, die beliebige Elemente in einer Datensammlung aufruft. Schließlich will man auch kein gesamtes Wörterbuch durchhackern, wenn man nur ein Wort nachschlagen möchte.

Eine Gruppe der University of Washington entwickelte zusammen mit Microsoft Research eine PCR-basierte Technik für den Random Access. Beim Schreiben der DNA-Daten werden an die Nukleotidsequenz, die die Nutzdaten enthält, beidseitig Index-Sequenzen angefügt. Diese Indices können mittels PCR für den gezielten Abruf der Daten verwendet werden (*Nature Biotechnol.* 36: 242-8).

Die größte Herausforderung beim PCR-gesteuerten Random Access sind die Primer, die nur an die gewünschte Sequenz binden dürfen. Bei kleinen Datenmengen ist das unproblematisch, bei großen, etwa für die Datenspeicherung, sieht es anders aus: „Die Schlüssel-Schloss-Analogie für die PCR funktioniert nicht mehr so gut, sobald eine große DNA-Menge vorliegt“, erklärt James Banal, Gründer der Firma Cache DNA, die sich der DNA-Datenspeicherung verschrieben hat. Außerdem zerstört die PCR-Methode nichtamplifizierte Daten, denn diese gehen dem DNA-Datenpool verloren. Um dies zu vermeiden, entwickelte Banal während seiner Zeit als

Postdoc in Mark Bathes Gruppe am Massachusetts Institute of Technology (MIT) eine alternative Random-Access-Methode für DNA-Daten (*Nature Materials* 20: 1272-80). „Wir haben die Hauptdatei physisch von den Metadaten getrennt. Man operiert nur auf der Ebene der Metadaten-Barcodes“, erklärt Banal. Jede DNA-„Datei“ ist in eine kugelförmige Glaskapsel eingeschlossen, deren Oberfläche mit einzelsträngigen DNA-Barcodes versehen ist. Die Barcodes geben Aufschluss über den Inhalt der Kapsel – ähnlich wie die Ordner auf einem Computer. Um eine DNA-Datei gezielt herauszufischen, werden mit Fluorophoren markierte Primer verwendet, die an den entsprechenden Barcode binden. Alle anderen Dateien bleiben unberührt im DNA-Datenpool zurück.

In den DNA-Dateien speicherte die Gruppe die Informationen von Bildern. Für die Barcodes verwendete sie eine Bibliothek aus 240.000 bereits getesteter Sequenzen. Mit vier Barcodes pro DNA-Datei könnte man 10^{20} Dateien ein-eindeutig kennzeichnen und die riesige Datenmenge von einem Exabyte (10^{18} Bytes)



Jedes einzelne Glaskügelchen enthält eine DNA-Sequenz, die ein Bild encodiert. Der Zugriff auf die Bilder erfolgt über einen DNA-Barcode auf der Hülle der Kügelchen.

Foto: Gruppe Bathe

speichern, selbst wenn man nur einen Byte pro Kapsel speichern würde. Banals Random-Access-Methode ist sogar für Boolesche Logik geeignet: Für den Zugriff auf eine DNA-Datei, die das Bild eines Tigers encodiert, würde man zum Beispiel Primer verwenden, die mit Barcodes für „Katze“ und „wild“ hybridisieren; wohingegen das Bild einer Hauskatze über die DNA-Barcodes „Katze“ und „zahn“ abgerufen werden könnte.

Die PCR beim Datenzugriff zu umgehen, bietet vor allem im Hinblick auf die Skalierung der Technik Vorteile, so Banal: „Im Labor ist es einfach, Temperaturzyklen durchzuführen. Im großen Maßstab ist es eine technische Herausforderung. Denn man muss sehr schnell auf 95 Grad Celsius aufheizen und wieder abkühlen. Mit einer kleinen Flüssigkeitsmenge ist das sehr einfach – mit mehreren Litern Flüssigkeit aber nicht.“

Basierend auf seinen Arbeiten am MIT gründete Banal Ende 2021 das Start-up Cache DNA. Aktuell sucht das Team nach alternativen Strategien für die Kügelchen, die die DNA-Dateien umgeben. Das Verhältnis von Siliciumdioxid zu DNA sei noch zu hoch. Ein weiteres Ziel sei die Beschleunigung des Prozesses: „Die Herstellung der Glaskügelchen dauert etwa vier Tage. Es gibt viele Möglichkeiten, den Prozess zu beschleunigen, etwa durch andere Chemikalien für die Verkapselung“, erklärt Banal.

Hat man die gewünschte DNA-Datei aus dem Datenpool herausgefischt, ist der letzte Schritt das Lesen beziehungsweise Sequenzieren der DNA. Dafür setzen Forscher neben der Illumina-Sequenzierung zunehmend auch die Nanoporen-Sequenzierung ein. Bei Letzterer wird die DNA durch eine Nanopore geschleust, wodurch es zu Spannungsänderungen an der Pore kommt, die spezifisch für jede der vier Nukleobasen sind. Die aktuellen Fehlerraten der Nanoporen-Technologie sind zwar noch relativ hoch. Sie ist aber für die DNA-Datenspeicherung interessant,

weil die Daten in Echtzeit ausgelesen werden. Die sequenzierte Nukleotid-Abfolge wird anschließend mithilfe von Computeralgorithmen in die Nullen und Einsen der digitalen Welt zurückübersetzt.

Welche Daten eignen sich für die DNA-Datenspeicherung? „Man wird seinen Computer oder sein Handy nicht auf DNA-Hardware laufen lassen“, erklärt Kohman. Auch Banal meint, dass DNA traditionelle Medien wie Festplatten nicht vollständig ersetzen wird. Die Forschungsbemühungen richten sich vielmehr auf DNA als Speichermedium für wertvolle Daten, auf die nicht häufig zugegriffen werden muss. Banal nennt Rechenzentren als Beispiel: „Die erstellen Back-ups. Von zehn Back-ups könnte vielleicht eines für die Notfallwiederherstellung aus DNA bestehen und die anderen aus Silicium.“ Auch Daten, die aus rechtlichen Gründen über lange Zeiträume hinweg gespeichert werden müssen, sind gute Kandidaten.

Noch zu teuer und zu langsam

Um DNA als Datenmedium praktikabel zu machen, muss aber noch einiges geschehen. Das größte Nadelöhr ist die DNA-Synthese. Derzeit kostete es laut Banal eine Billion US-Dollar, um ein Petabyte (eine Million Gigabyte) DNA-Daten zu synthetisieren – viel zu teuer, um den gängigen Speichermedien Konkurrenz zu machen. „Hätte ich einen Zauberstab, würde ich die Kosten der DNA-Synthese mindestens um fünf bis sechs Größenordnungen reduzieren“, träumt Banal und erwartet, dass dies in den nächsten zehn bis zwanzig Jahren passieren werde.

Die Kosten müssen runter und die Geschwindigkeit muss sich um ein Vielfaches erhöhen. Schätzungen zufolge liegt der Durchsatz beim Schreiben von DNA gegenwärtig in der Größenordnung von Kilobytes pro Sekunde (*Nature Rev. Genetics* 20: 456-66). Um mit gängigen Cloud-Speichersystemen mithalten zu können, müsste er auf Gigabytes pro Sekunde ansteigen. Auch das Sequenzieren, laut Kohman, „das ultimative Aushängeschild für technologischen Fortschritt“, muss schneller werden – mindestens um zwei bis drei Größenordnungen.

Die DNA-Datenspeicherung ist noch sehr jung, betont Banal: „Ich sage den Leuten immer, dass wir uns noch in einem sehr frühen Stadium befinden. Man kann nicht erwarten, dass wir alle Lösungen schon parat haben. Es ist noch eine Menge zu tun.“ Doch das enorme Potenzial von DNA als Speichermedium ist offensichtlich: „Als ich zum ersten Mal von DNA-Datenspeicherung hörte, war ich erstaunt“, erinnert sich Kohman. „Die Menschen sprachen von der chemischen Einfachheit der DNA. Aus Sicht eines Synthetischen Chemikers musste ich dem widersprechen. Strukturell gesehen ist es ein komplexes Molekül.“

Die DNA-Datenspeicherung profitiert aber von den enormen Fortschritten bei der Synthese sowie der Sequenzierung von DNA in den vergangenen Jahrzehnten und hat zudem einen beinahe unschlagbaren Vorteil. Kohman veranschaulicht das mit einem alternativen Speichermedium: „Man könnte zum Beispiel Daten in Form von synthetischen Polymeren speichern. Wir haben Plastik in den Ozeanen, das wir nicht mehr loswerden. Was spricht also dagegen, Daten in Plastik zu speichern? – Dass man sie nicht so einfach lesen kann und können wird wie DNA-Daten.“

Die in DNA-Datenspeichern enthaltene Information lässt sich im Gegensatz zu anderen Speichermedien auch in ferner Zukunft noch auswerten, darin sind sich Kohman und Banal einig.

Mihaela Bukova



NEULICH AN DER BENCH (213): CORONAVIREN-IMAGING

Umgebautes Viren-Fließband

Wenn Coronaviren eine Zelle kapern, wird das endoplasmatische Retikulum umstrukturiert und die Zelle trennt doppelsträngige von einzelsträngiger viraler RNA. Forscher schauten mit einem supraauflösenden Mikroskop dabei zu.

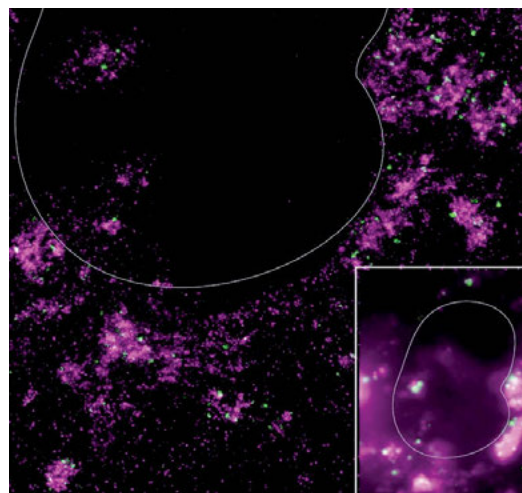
Inzwischen kennen wir alle die Animationen von Coronaviren, die mithilfe ihrer Spike-Proteine an Zellen andocken. Virale Lipidhülle und Zellmembran verschmelzen, die Virus-RNA gelangt in die Wirtszelle. Dort wird das virale Erbgut repliziert, zugleich dient die RNA als Vorlage zur Translation viraler Proteine. Neue Viren entstehen, bis die Zelle schließlich zugrunde geht und die Viruspartikel nach außen gelangen.

Was in der Animation simpel aussieht, können Forscher im Labor aber nicht so ohne weiteres beobachten, bestätigt der Biochemiker Leonhard Möckl. Vielmehr entscheiden sie sich in jedem einzelnen Experiment für wenige Details, die sie zeigen oder nachvollziehen möchten. „Man schaut sich dieselben Prozesse aus unterschiedlichen Blickwinkeln an“, erklärt er und nennt als Beispiele biochemische Verfahren, Sequenzieren, Massenspektrometrie oder die Rekonstruktion von Nachbarschaften zwischen einzelnen Molekülen.

„Und natürlich ist auch das Imaging ein wirkungsvoller Ansatz, um dieses Puzzle schrittweise zu lösen.“ Seit 2020 leitet Möckl eine Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts in Erlangen. „Wir verwenden Licht, um biologische Systeme zu untersuchen und zu beeinflussen“, beschreibt er den roten Faden seiner Arbeit. Dazu gehört auch die supraauflösende Lichtmikroskopie, mit der sich die Beugungsgrenze von 200 Nanometern austricksen lässt.

Vereinte Kräfte

Als die Pandemie begann, war Möckl noch Postdoc im Labor von William E. Moerner an der Stanford University. Moerner ist einer der Pioniere der supraauflösenden Fluoreszenzmikroskopie. Zusammen mit Stefan Hell und Eric Betzig erhielt er 2014 den Nobelpreis für Chemie. Ebenfalls in Stanford leitet L. Stanley Qi ein Labor, das spezialisiert ist auf Genome Engineering und synthetische Biologie. Beide Gruppen vereinten ihr Know-how, um die



Die magenta gefärbte genomische RNA des Coronavirus HCoV-229E ist in der infizierten Zelle immer von der grün markierten doppelsträngigen Virus-RNA getrennt. Foto: Jiarui Wang

RNA von Coronaviren mithilfe fluoreszierender Proben in menschlichen Zellen zu beobachten (*Cell Rep. Methods* 2(2): 100170).

Das Forscherteam rekrutierte allerdings nicht SARS-CoV-2 für die Versuche, sondern das bereits in der menschlichen Population endemische Coronavirus HCoV-229E. „Das hatte praktische Gründe“, meint Möckl, denn während man für SARS-CoV-2 die Sicherheitsstufe 3 benötigt, reicht für das weniger gefährliche HCoV-229E Stufe 2 aus. Der Aufwand für die Experimente ist damit geringer. „Beim Andocken an die Zelle und der Replikation sind sich beide Viren aber recht ähnlich“, so Möckl. Als Wirtszellen verwendeten die Wissenschaftler fibroblastische Lungenzellen aus der Zellkulturlinie MRC5.

Das Genom von Coronaviren besteht aus einzelsträngiger RNA in positiver Polarität ((+) ssRNA) die direkt wie eine mRNA translatiert werden kann. Dies geschieht auch unmittelbar nach der Infektion mit den Abschnitten ORF1a und ORF1b, die etwa zwei Drittel des Virus-Genoms ausmachen, beginnend am 5'-Ende. Beide ORFs werden jeweils zusam-

menhängend translatiert, anschließend werden die Polyproteine in einzelne funktionelle Proteine zerschnitten. Auf der genomischen Virus-RNA ist auch ein RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp)-Abschnitt zu finden. Diese zwischen ORF1a und ORF1b überlappende Region codiert für verschiedene Proteine, die in einem Komplex vereint für die Replikation der Virus-RNA notwendig sind. Neben der genomischen RNA entstehen in infizierten Zellen aber auch kürzere Stücke viraler RNA, die sogenannten subgenomischen RNAs.

Um die genomische RNA sichtbar zu machen, setzte die Gruppe FISH-Sonden (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) gegen die genomische RdRp-Sequenz ein, die nur auf der genomischen RNA vorkommt und nicht in den subgenomischen RNAs enthalten ist. FISH-Sonden sind Oligonukleotide mit Fluorophor-Anhängsel, die ihr Ziel auf einer RNA über komplementäre Basenpaarung finden. Für RdRp benötigte das Team 48 FISH-Sonden, um ein möglichst starkes Fluoreszenzsignal zu erhalten.

Während der Replikation der viralen RNA entstehen auch doppelsträngige Zwischenstufen. Diese dsRNA machten die Forscher mit einem Antikörper sichtbar, der doppelsträngige RNA erkennt, die länger ist als vierzig Basenpaare.

Umstrukturiertes ER

Das endoplasmatische Retikulum (ER) wird während der Infektion mit Coronaviren stark verändert. Auch das schaute sich die Gruppe unter dem Mikroskop genauer an und fusionierte hierzu das ER-spezifische Protein Sec61B in MRC5-Zellen mit GFP. Für die Experimente wählte das Team fixierte Zellen. Mit diesen konnte es zwar die Replikation nicht in Echtzeit verfolgen, dafür aber die räumlichen De-

tails sehr gut auflösen. Die Forscher wollten den einen genau verfolgen, wo die RNA in der Zelle verteilt ist, und zum anderen einzelne Kopien genomischer RNA aufspüren. Lebende Zellen wären da einem enormen Stress ausgesetzt. Hinzu kommt, dass FISH-Sonden und Antikörper für die Markierungen in die Zellen gelangen müssen – auch das ist alles andere als schonend.

Das Team aus Stanford arbeitete sowohl mit der beugungslimitierten Konfokalmikroskopie als auch mit supraauflösender dSTORM-Mikroskopie. Mit dSTORM kann man die Positionen einzelner sichtbarer Moleküle auf einige Nanometer genau eingrenzen. Eigentlich ist ein optisches Mikroskop dazu nicht in der Lage, denn unterhalb von 200 Nanometern schwimmt die räumliche Information. „Wenn man stattdessen aber immer nur ein einzelnes Molekül betrachtet, lässt sich dessen Intensitätsmaximum bestimmen. Auf diese Weise kann man das Molekül mit einer Unsicherheit von vielleicht plus/minus fünf Nanometern lokalisieren“, erläutert der Nanoskopie-Experte.

Voraussetzung dafür sei aber, so betont Möckl, dass man sich wirklich sicher ist, nur ein einziges Molekül zu sehen. Darin liegt der Trick von dSTORM: Zwar können markierte Moleküle auch enger als 250 Nanometer beieinanderliegen, doch ein einzelnes Fluorophor leuchtet nicht permanent im Anregungslicht, sondern blinkt nur gelegentlich kurz auf. Es ist also unwahrscheinlich, dass zwei benachbarte Fluorophore genau zur selben Zeit leuchten.

„Wenn in der Probe immer nur ganz wenige Moleküle eingeschaltet sind, kann ich sie auch räumlich voneinander trennen“, fährt Möckl fort. „Man nimmt einen Film auf, in dem jeder Frame nur ein kleines Subset von Molekülen zeigt; wenn ich diese Lokalisationen dann plote, bekomme ich ein Bild, das nicht mehr der Beugungsgrenze unterliegt.“

Einfaches Prinzip

In der Theorie klingt die Sache simpel. Man sucht ein geeignetes Fluorophor aus, das sich „zum Blinken“ anregen lässt, und platziert es auf einer FISH-Sonde oder einem Antikörper. Alternativ können die Strukturen, die man sehen will, auch mit einem Molekül markiert sein, das in einer späteren Reaktion ein Fluorophor bindet. Die Gruppe verwendete zum Beispiel für die Lokalisationsmikroskopie einen Nanobody gegen GFP, um das ER auch in Superauflösung sehen zu können. „Die Labeling-Konditionen muss man aber optimieren, und wir lassen immer auch Negativkontrollen mitlaufen“, erklärt Möckl. Die Sonden oder Antikörper könnten ja auch unspezifisch binden und ein Hintergrundsignal erzeugen. „Bei Super-Resolution ist das besonders wichtig, weil

wir auf dem Level einzelner Moleküle sind“, mahnt der Erlanger Forscher. All diese Kontrollen und Optimierungen seien ein Schlüsselteil der Arbeit gewesen – auch wenn dieser Aufwand nicht in den bunten Abbildungen zu sehen ist. „Die FISH-Proben sind extrem spezifisch“, lobt Möckl das Team des FISH-Spezialisten Qi. „In Abwesenheit des Targets binden die extrem selten, die Zelle ist dann wirklich zapenduster.“

Getrennte RNA

Die fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen bestätigen, dass sich das ER infizierter Zellen umfaltet, die Forscher beschreiben die ER-Membran daher als „convoluted“. Die genomische virale RNA bildet größere Cluster, in direkter Nachbarschaft davon sitzen Punkte doppelsträngiger RNA. Dennoch bleiben einzel- und doppelsträngige RNA räumlich voneinander getrennt.

Doppelsträngige RNA fand das Team auch in Doppelmembran-Vesikel verpackt, die offenbar aus dem ER hervorgehen. Allerdings zeigen diese Vesikel kein Sec61B-Signal, wie es für das ER charakteristisch wäre. Doch die Dimension dieser 100 bis 500 Nanometer großen runden dsRNA-Kleckse sowie Daten aus elektronenmikroskopischen Aufnahmen vergangener Arbeiten legen nahe, dass sie von einer Doppelmembran umgeben sind. Dass der ER-Marker nicht anschlägt, könnte an der stärkeren Krümmung der Vesikel-Oberfläche liegen, oder daran, dass das Virus das ER stark modifiziert hat.

Offenbar trennt die vom Virus gekaperte Zelle die genomische RNA von doppelsträngigen Intermediär-Produkten und speichert sie in verschiedenen Kompartimenten. Darüber hinaus fand die Gruppe etwa 70 Nanometer kleine Punkte aus genomischer RNA, die aufgrund ihrer Größe aus einzelnen Kopien bestehen könnten. Möglicherweise werden diese wieder zu neuen Virionen verpackt.

Möckl ordnet die verschiedenen Beobachtungen zu einem Gesamtbild: „Das Virus befallt die Zelle, die RNA wird repliziert. Während neu entstandene RNA vielleicht schon zu Virionen verpackt wird, wird andere RNA zeitgleich abgelesen. All das geschieht kontinuierlich. Die Zelle wird zu einem Viren-Fließband. Ein sehr produktives Fließband – leider.“

Obwohl vieles gleichzeitig passiert, sind bestimmte Prozesse voneinander separiert. „Es gibt eine räumliche Ordnung, die die virale Replikation begünstigt: Wir finden Strukturen assoziiert mit dem endoplasmatischen Retikulum, wir sehen die sehr starke Anti-Korrelation zwischen doppelsträngiger und einzelsträngiger RNA, und wir beobachten separierte Punkte an wieder anderen Stellen.“

Mario Rembold

neofroxx
Für ein grüneres Labor

Es kommt **nicht**
auf die Größe an!

9 ^{3/4} kg oder

2,750 Liter

Abfüllung nach
Wunsch!



www.neofroxx.com



Ich kenne da einen Trick...

Elektrooptische Membran-Analyse

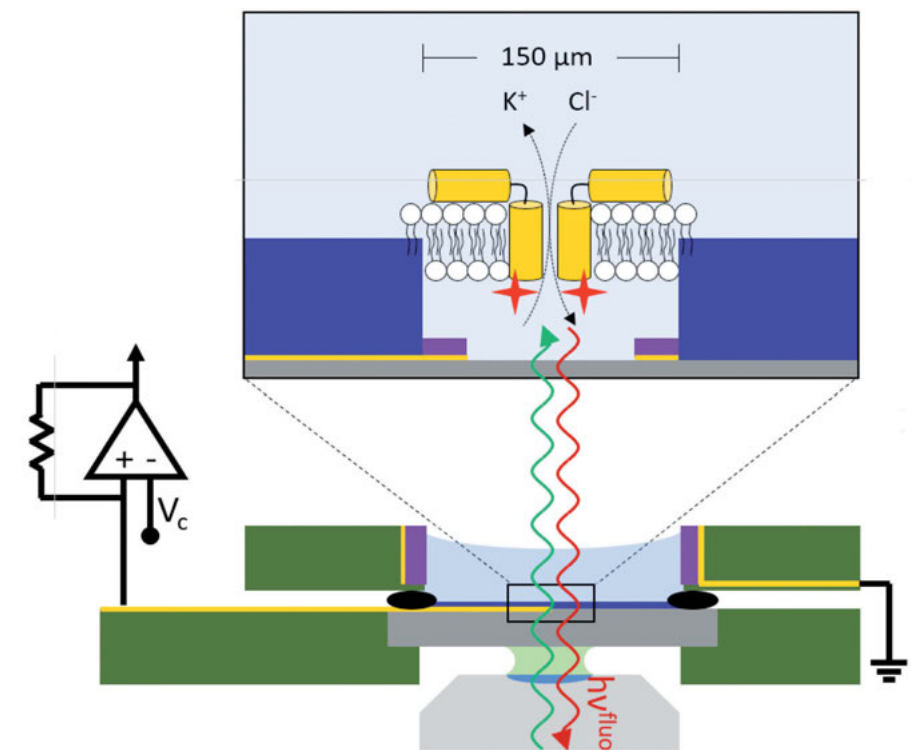
Bisher konnten Membranforscher ihre Proben entweder elektrophysiologisch mit Voltage-Clamp-Systemen untersuchen oder visuell mit einem Mikroskop. Mit dem MECA-Opto-Chip aus Freiburg geht beides gleichzeitig.

Physiologen beschäftigen sich häufig mit der Charakterisierung biologischer Membransysteme. Sie interessieren sich dabei insbesondere für die physikochemischen Eigenschaften der Membranen und der darin integrierten Proteine. Neben klassischen elektrophysiologischen Methoden verwenden Membranforscher für ihre Untersuchungen zunehmend auch hochauflösende Varianten der Fluoreszenzmikroskopie. Die Elektrophysiologie ermöglicht eine gezielte Stimulation des Membransystems durch Veränderung des Transmembranpotentials und erlaubt hierdurch präzise Messungen der Leitfähigkeit und Kapazität der gesamten Membran (Voltage-clamp). Mit den optischen Methoden kann der Experimentator das System ortsaufgelöst beobachten – eine einfache *In-situ*-Stimulation ist mit ihnen aber per se nicht möglich.

Unsere Arbeitsgruppe Membranphysiologie und -Technologie am Physiologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg hat ein Chip-basiertes System entwickelt, mit dem man eine Membran elektrophysiologisch untersuchen und gleichzeitig optisch analysieren kann (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2022.04.18.488685). Die Kombination beider Methoden liefert neue Einblicke in die Struktur-Funktionsdynamik von Membransystemen.

Aufgespannte Membran

Herzstück der Versuchsanordnung ist der MECA-Opto-Chip des Freiburger Start-ups Ionera Technologies. MECA steht für Micro-Cavity-Electrode-Array. Der Chip enthält vier kreisförmige Vertiefungen (Mikrokavitäten), die mithilfe von Dünnschicht-Techniken (Lithographie) in ein Glassubstrat mit hoher optischer Güte eingearbeitet werden. Jede Kavität ist zwanzig Mikrometer tief und definiert eine Apertur von 150 Mikrometern Durchmesser. Über den vier Aperturen kann jeweils ei-



Schematischer Aufbau des über einem Mikroskop positionierten MECA-Opto-Systems. Die über der Apertur (blau) gespannte Membran sowie darin eingelagerte Proteine (gelb) werden elektrisch über Elektroden (lila) stimuliert. Gleichzeitig können mit Fluoreszenzfarbstoffen (rot) markierte Membranproteine optisch analysiert werden.

Illustration: Gruppe Behrends

ne einzelne, frei stehende Bilipidschicht aufgespannt werden, wodurch vier unabhängige cis-Kompartimente sowie ein gemeinsames trans-Kompartiment entstehen. Um die Kosten gering zu halten und dennoch ein gutes Handling zu gewährleisten, ist das Glassubstrat in die Struktur eines gedruckten Schaltkreises (PCB) integriert, der den eigentlichen Chip bildet.

Für die elektrophysiologische Charakterisierung beziehungsweise Stimulierung ist ein elektrischer Spannungsgradient über der Lipiddoppelschicht notwendig. Im MECA-Op-

to-Chip wird das Spannungsgefälle mit Mikroelektroden erzeugt, die in Ring- oder Hufeisenform auf dem Boden der Kavitäten angeordnet sind. Sie werden gegen eine gemeinsame große Ringelektrode auf der trans-Seite betrieben, die in ein Flüssigkeitsreservoir über dem Glassubstrat eintaucht. Die Elektroden lassen sich mit Messverstärkern, etwa dem ORBITmini von Nanion Technologies, ansteuern beziehungsweise auslesen. Die Versuchsanordnung ist quasi ein elektrophysiologisches Labor im Hosentaschenformat, das auf den meisten Mikroskopen Platz findet.

Das MECA-Opto-System zielt aber nicht darauf ab, alle Membranen in den vier Kavitäten gleichzeitig optisch-elektrisch zu analysieren. Die vier Kavitäten sollen vielmehr die Erfolgsrate der Experimente erhöhen und die Frustration des Experimentators senken. Die Chance, eine elektrisch stabile Membran mit einem eingebauten Fluoreszenz-markierten Protein oder einem Peptid in der gewünschten Dichte zu finden, ist in dem vierfachen Ansatz größer als bei einer einzelnen Membran. Und sollte zum Beispiel eine Membran reißen, kann man den ORBITmini auf dem Mikroskopisch verschieben und das Experiment ohne großen Aufwand mit der nächsten Kavität fortsetzen oder neu beginnen.

Robustes System

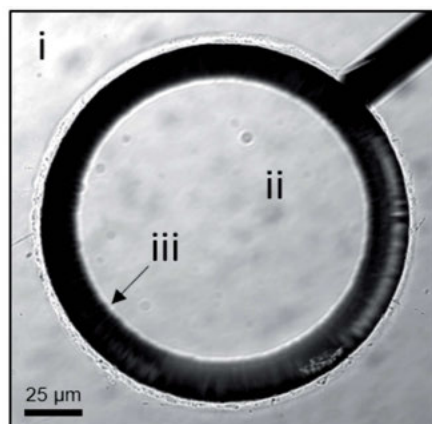
In konventionellen Systemen sind die frei stehenden Bilipidschichten von Membranen sehr fragil und lassen sich kaum unter dem Mikroskop beobachten. Mit dem MECA-Opto-Chip ist dies jedoch möglich. Die Chipoberfläche wird von dem wässrigen Elektrolyten zum einen gut benetzt. Sie interagiert aber gleichzeitig auch sehr stark mit den hydrophoben Molekülen der Bilipidschicht und stabilisiert hierdurch die künstliche Membran. Die mit 150 Mikrometern Durchmesser relativ großen Membranen sind so robust, dass man das gesamte System problemlos über mehrere Meter transportieren kann, ohne die frei stehende Bilipidschicht zu beschädigen. Gleichzeitig gewährleisten die Ring- beziehungsweise Hufeisenelektroden die Transmission der Lichtstrahlen durch die Membranen.

Wir verwendeten den MECA-Opto-Chip auf einem konfokalen Mikroskop mit hoher numerischer Apertur, um Diphytanoyl-sn-glycero-phosphocholin(DPhPC)-Membranen zu charakterisieren, die mit einer fluoreszierenden Lissamin-Rhodamin-Phosphatidylethanolamin-Lösung gelabelt waren.

Gekrümmt statt planar

Mithilfe einer angelegten Dreiecksspannung bestimmten wir kontinuierlich die Kapazität der Membran und damit auch ihre Dicke. Bisher ging man davon aus, dass derartige Membranen vollständig planar sind. Wir beobachteten jedoch, dass sie deutliche Kurvaturen aufweisen können. Die Krümmung einer Membran und damit ihre effektive Fläche hat einen direkten Einfluss auf die Einbaukinetik von Membranproteinen beziehungsweise von Membran-aktiven Peptiden.

Zudem untersuchten wir mit dem DPhPC-Membran-System ein Fluoreszenz-mar-



Mikrokavität mit transparenter Chipoberfläche (i), Glasboden (ii) sowie Ringelektrode (iii) zur elektrischen Stimulation.

Foto: Gruppe Behrends

kiertes Ceratotoxin-A-Peptid, das unter elektrischer Spannung transiente Poren ausbildet. In der Natur schützt das antibakterielle Peptid die Eier weiblicher Mittelmeerfruchtfliegen (*Ceratitis capitata*). Es ist aber auch ein wichtiger Wirkstoff-Kandidat für die Tumorbehandlung und wird im Kampf gegen multiresistente Pathogene eingesetzt. Für die Wirkstoffforschung ist es zwingend notwendig, den genauen Insertionsmechanismus zu kennen.

Regulierte Porenbildung

Um die dynamische Ausbildung transienter Toxin-Poren verfolgen zu können, kombinierten wir zwei orthogonal polarisierte Einzelphotonen-Detektoren mit der hochauflösenden Elektrophysiologie. Anhand der auftretenden Fluoreszenz-Anisotropie beobachteten wir, dass zwar sehr viele Moleküle des Peptids an der Membran anhaften, jedoch nur ein geringer Anteil dazu tendiert, Poren zu bilden. Für den erfolgreichen Einbau von Ceratotoxin-A in eine DPhPC-haltige Membran ist also eine sehr hohe Konzentration des Toxins notwendig. Im biologischen System könnte dies bedeuten, dass die Porenbildungs-Aktivität von Ceratotoxin-A vom Typ der Membran abhängt. Möglicherweise schützt dies die Mittelmeerfruchtfliege vor der Selbstintoxikation.

Tobias Ensslen

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!)

LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

Sogar
Clark Kent
den
Laborjournal-
Newsletter

Der ist gar
nicht so
bad, man!



laborjournal.de

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (4)

Ich möchte Projektmanager werden



Obwohl viele Absolventen gerne einen Job als Projektmanager hätten, fühlen sie sich beim Lesen der betreffenden Stellenanzeigen schnell überfordert. Manchmal hat man den Eindruck, dass es so viele Definitionen von Projektmanagern gibt, wie auch Stellenausschreibungen dazu veröffentlicht werden. So ganz trägt diese Wahrnehmung nicht. Wir klären auf.

Was ist überhaupt ein Projekt?

Viele promovierte Absolventen – so auch ich damals – gehen ja davon aus, dass sie sehr gut für eine Stelle als Projektmanager in Frage kommen. Immerhin haben sie ja schließlich auch ihre Promotion – die ja wohl eindeutig ein großes Projekt ist – erfolgreich gemanagt. Aber ist eine Promotion tatsächlich ein Projekt im engeren Sinne?

Im Alltag wird eine Vielzahl von Vorhaben sehr schnell als Projekt bezeichnet. Schaut man sich die Definitionen aus Lehrbüchern oder von Fachgesellschaften an, merkt man schnell, dass einige dieser „Projekte“ diese Bezeichnung im engeren Sinne gar nicht verdient haben. Laut International Project Management Association gilt folgende Definition: „Ein Projekt ist ein einmaliges, zeitlich befristetes, interdisziplinäres, organisiertes Vorhaben, um festgelegte Arbeitsergebnisse im Rahmen vorab definierter Anforderungen und Rahmenbedingungen zu erzielen.“

Viele dieser Parameter treffen – zumindest auf den ersten Blick – auch auf die Forschungsvorhaben im Rahmen von Doktorarbeiten zu. Wenn man aber genauer hinschaut, lassen sich häufig doch nicht alle Parameter auf Doktorarbeiten anwenden. Vor allem Forschungsvorhaben aus der Grundlagenforschung lassen sich nicht eins zu eins durch diese Art von Projektdefinition beschreiben. Das muss aber gar nicht negativ bewertet werden. Im Rahmen der Grundlagenforschung ist es eben so, dass die Fragestellung zwar vorher feststeht, die Ergebnisse aber so neuartig und unerwartet sein können, dass diese im weiteren Verlauf des „Projektes“ erweitert, angepasst oder ganz aufgegeben werden muss. Oder sogar komplett neu hinterfragt gehört. Grundlagen-

forschung muss sogar offen und flexibel auf Ergebnisse reagieren, ansonsten würde man Bekanntes immer nur feiner beschreiben und niemals etwas wirklich Neues entdecken können. Dadurch ziehen sich Forschungsvorhaben häufig stärker in die Länge, als man vorher angedacht hatte (zum Leidwesen vieler Doktoranden). Verständlich, da man eben gerade nicht auf ein vorher exakt definiertes Endergebnis hinarbeiten kann, da dieses noch gar nicht bekannt ist.

Im Kontext des klassischen Projektmanagements passen Forschungsprojekte aus der Grundlagenforschung also nicht so recht zur Definition von „Projekt“, denn weder die „Arbeitsergebnisse“ noch der Zeitplan können im Vorhinein exakt beschrieben und geplant werden.

Auch sind Promotionsprojekte nicht immer interdisziplinär aufgestellt beziehungsweise beschäftigen häufig nicht mehrere Personen oder Gruppen. Es gibt nicht mehrere Stakeholder oder mehrere Projektmitarbeiter, die von einem Projektmanager gemanagt werden müssen. In der Regel organisiert man als Doktorand „nur“ sich selbst sowie seine Aufgaben und hat vielleicht noch eine TA oder einen Masterstudenten zur Unterstützung. Ein Lehrstuhl konzentriert sich dabei auf ein zentrales Forschungsthema, dessen unterschiedliche Aspekte von mehreren Doktoranden bearbeitet werden. Zwar fließen am Ende die Ergebnisse aus den verschiedenen Arbeiten zum Gesamtthema zusammen, aber die einzelnen Promovierenden arbeiten im Alltag meist parallel und relativ unabhängig voneinander. Selbstverständlich hält man den Arbeitsgruppenleiter und die Promotionskollegen in den Arbeitsgruppensitzungen auf dem Laufenden, und der Arbeitsgruppenleiter fügt alles zu ei-

nem großen Ganzen zusammen, aber im operativen Alltag unterliegt man meist keinem gemeinsamen Projektmanagement im klassischen Sinne. Noch mal: Die Beschreibung dieser Unterschiedlichkeit hat keinerlei negative Konnotation. Es ist nur einfach so, dass sich die Durchführung von Projekten in der universitären Grundlagenforschung vom Projektmanagement industrieller (Groß-)Projekte unterscheidet und auch unterscheiden muss, da beide Bereiche unterschiedliche Zielsetzungen haben.

Was ist denn nun Projektmanagement?

Projektmanagement umfasst alle Maßnahmen der Initiierung, Planung, Steuerung und Überwachung, die notwendig sind, um ein Projekt erfolgreich zum Abschluss zu bringen. Dabei werden vor Projektbeginn in Form von sogenannten Lasten- und Pflichtenheften die Anforderungen an das Produkt oder die Dienstleistung detailliert beschrieben, die Kosten kalkuliert und die zu erzielende Qualität festgelegt. Darüber hinaus müssen im Rahmen einer vorab stattfindenden Risikoabschätzung (Risk Assessment) Risiken identifiziert, antizipiert und durch sinnvolle Maßnahmen begrenzt sowie abgedeckt werden. Gleichzeitig müssen Chancen erkannt und positiv für den Projekterfolg genutzt werden.

Der Projektmanager begleitet das Projekt von der Initiierung bis zum Abschluss und ist für die erfolgreiche Umsetzung und Steuerung verantwortlich. Hierbei muss er die dem Projekt zugedachten Ressourcen – Personen, Sach- und Geldmittel – sinnvoll einsetzen. Gleichzeitig verantwortet er auch die finale Qualität des Produktes oder der Dienst-

leitung (natürlich zusammen mit dem Qualitätsmanagement) und muss sicherstellen, dass Produkt oder Dienstleistung den im Lasten- und Pflichtenheft definierten Anforderungen entspricht.

Auch die Einhaltung des Terminplans und des kalkulierten Budgets obliegt seiner Verantwortung. Stets muss er das sogenannte magische Dreieck des Projektmanagements im Blick haben (siehe Illustration auf Seite 67). Dieses verdeutlicht, dass die Entitäten „Qualität“, „Kosten“ und „Zeit(-plan)“ in engster Abhängigkeit zueinanderstehen. So verursacht zum Beispiel eine Erhöhung der Qualität des Produkts automatisch höhere Kosten. Auch eine Verkürzung der Timeline führt zu höheren Kosten, da man zum Beispiel eine größere Anzahl an Mitarbeitern an die Aufgabe setzen muss, um diese schneller zu bewältigen. Wenn man Kundenprojekte betreut, trifft man meist auf folgenden Anspruch des Kunden: „Ich möchte ein Produkt von höchster Qualität, zum geringstmöglichen Preis und in kürzester Zeit entwickelt und hergestellt haben.“ Hier gilt es als Projektmanager diplomatisch dem Kunden verschiedene Optionen darzulegen und zu erläutern, dass alle drei Parameter selten gleichzeitig zu erfüllen sind.

Die Definitionen sind eindeutig, die Realität ist verwirrend

Nun haben wir uns sehr genau angeschaut, was man im klassischen Sinne unter den Begriffen Projekt und Projektmanagement versteht. Uns als Naturwissenschaftlern scheint zunächst alles klar zu sein, denn unsere Gehirne lieben eindeutige Definitionen. Nur leider kreuzt irgendwann die Realität auf und sorgt nicht selten für Verwirrung. Zwei häufig gestellte Fragen: Warum unterscheiden sich Projektmanager-Stellenanzeigen so extrem? Und wie so kommt es einem so vor, dass nicht klar und deutlich formuliert wird, was man auf der Position denn nun wirklich tun soll?

Zur ersten Frage sei gesagt: Die Stellenbeschreibungen unterscheiden sich so stark, weil sich die Realität nicht exakt an die Lehrbuch-Definitionen hält. Es gibt eine Menge Vorhaben und Prozesse in der Industrie, die gemanagt werden müssen, aber nicht als ein klassisches Projekt-Definition eingestuft werden können. Oder manchmal entspricht das Projekt tatsächlich der Lehrbuch-Definition,

aber das Unternehmen möchte die Verantwortung für dessen Management aufteilen. In einem solchen Szenario kommt oft ein Team zusammen, das aus einem Scientific Project Manager, einem Communication Project Manager und einem Financial Project Manager besteht.

Der Scientific Project Manager kümmert sich um die konkrete Planung und Einhaltung der Zeitlinie sowie die Planung und Umsetzung der Arbeitspakete.

Der Communication Project Manager hingegen ist eine kommunikative Schnittstelle und Advokat des Kunden. Er sorgt dafür, dass zu jedem Zeitpunkt alle Stakeholder über sämtliche wichtigen Informationen verfügen. Dafür organisiert er in regelmäßigen Abständen Meetings und Telefonkonferenzen, schreibt und versendet Protokolle und sorgt dafür, dass die Projektdokumentation geführt wird und vollständig vorhanden ist. Schließlich bereitet er auch die Übergabe an den Kunden oder den Prozesstransfer an ein anderes Unternehmen vor, das den nächsten Schritt im Gesamtprojekt bearbeiten soll.

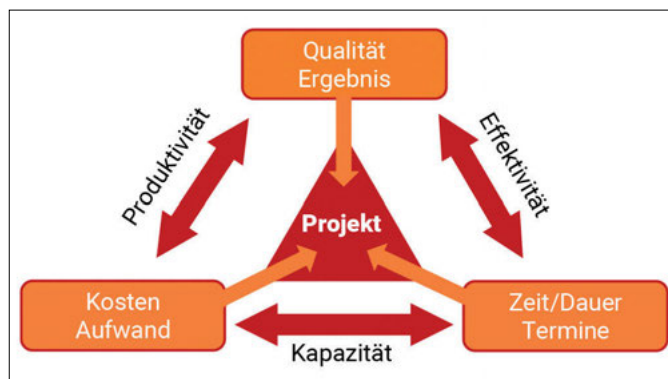
Der Financial Project Manager schließlich kalkuliert das Budget und überwacht dessen Einhaltung. Leider wird in manchen Stellenanzeigen im Titel nicht gut genug differenziert und alle drei Positionen firmieren unter dem Titel „Project Manager“. Übrigens gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten, wie die Verantwortlichkeiten unter verschiedenen Teilprojektmanagern aufgeteilt werden können.

Und dann war da noch die Frage, wieso es einem so vorkommt, dass die Positionsbeschreibung nicht klar und deutlich formuliert wird? Tatsächlich verfassen einige Firmen ihre Stellenanzeigen eher unkonkret, gerade wenn es um Projektmanagerpositionen geht. Teils versteht man als Absolvent aber auch einfach nur das Wording nicht gut genug und kann es deshalb nicht einordnen. Nach der Lektüre dieses Artikels sollte aber hoffentlich einigermaßen klar sein, was auf den verschiedenen

Positionen von Ihnen erwartet wird – selbst wenn der Titel der Stellenanzeige einfach nur „Projektmanager“ lautet.

Take-Home-Message oder: Welche dieser Projektmanager-Stellen sind für mich als Absolvent geeignet?

Als Faustregel gilt: Steht in der Stellenausschreibung, dass man vollverantwortlich für Zeitplan, Ressourcen (Budget) und die Erreichung der Projektziele ist, handelt es sich meist um eine vollumfängliche Projektmanagerstel-



Das magische Dreieck des Projektmanagements.

Illustr.: Hox

le. Für diese sollte man auf jeden Fall Berufserfahrung in der Industrie mitbringen, denn für diese Position trägt man tatsächlich viel Verantwortung und muss alle Zusammenhänge gut kennen und überblicken.

Lesen Sie aber Sätze wie: „Sie agieren als Schnittstelle zwischen Kunde und Unternehmen“, „Sie unterstützen bei der Einhaltung der Timeline“, „Sie sind verantwortlich für die Organisation von Meetings und dem Schreiben von Protokollen“, „Sie stellen die Vollständigkeit der Projektdokumentation sicher“, – dann agiert man eher als kommunikative Schnittstelle und Unterstützer für den hauptverantwortlichen Projektmanager. Diese Stellen sind perfekt für Absolventen geeignet, weil man als Teil des Projektmanagement-Teams schon wichtige Aufgaben übernimmt, aber gleichzeitig auch die Zeit bekommt, von sattelfesten Projektmanagern zu lernen. Diese Erfahrung hilft enorm dabei, nach und nach in die Rolle eines vollumfänglichen Projektmanagers hineinzuwachsen.

Morna Gruber

Kongresse, Tagungen, Symposia

2022

21.6.–24.6. München
Analytica 2022 – Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie |
 Info: www.analytica.de

25.6.–1.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Intrinsically Disordered Proteins: The Functional Role of Disorder in Biological Systems |
 Info: www.grc.org/find-a-conference

27.6.–29.6. Tübingen
Stem Cells for Disease Modeling and Regeneration – A Meeting for Postdocs and Junior Faculty |
 Info: <https://stemcellwinterschool.com>

28.6.–1.7. Mainz
Epigenetics of Ageing: Responses to Adversity across Scales – A Joint Conference by the Institute of Molecular Biology (IMB) | Info: www.imb.de/seminars-meetings/meetings

29.6.–1.7. Heidelberg
EMBL Conference: Timing Mechanisms in Linking Development and Evolution | Info: www.embl.de/training/events/2022/TMD22-01

30.6.–1.7. Berlin
Super(?)foods and Supplements – Risky or Healthy? Joint Meeting of the German Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL) and the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) |
 Info: www.bvl.bund.de/superfoods

1.7.–2.7. Freiburg
Neuronal Representation: From Synapses & Microcircuits to Behaviour – International Symposium | Info:
<https://symposium-neurorep-2022.de>

1.7.–2.7. Kiel
Precision Medicine in Chronic Inflammation – 8th International Clinical Symposium | Info:
<https://inflammationmedicine.live>

BASEL

Dienstag, 28. Juni, 19:00 Uhr
 Vortragsreihe: „Einblicke Biozentrum“, Biozentrum, Spitalstrasse 41, Maurice E. Müller Saal
Christoph Dehio (Basel): Antibiotikaresistenz – Wege aus der Krise



Wirksame Antibiotika sind die Basis der modernen Medizin – ohne sie werden schon medizinische Routineeingriffe wie Operationen oder Krebstherapien zum unkalkulierbaren Risiko. Infektionen mit multiresistenten Keimen sind im klinischen Alltag eine zunehmende Bedrohung, mit der die klassische Wirkstoffentwicklung nicht mehr Schritt halten kann. Das hat zur Konsequenz, dass wirksame Behandlungsoptionen zunehmend fehlen. Wie der Nationale Forschungsschwerpunkt „AntiResist“ in der Schweiz versucht, mithilfe eines Patienten-zentrierten Forschungsansatzes neue Strategien zur Bekämpfung resistenter Keime zu entwickeln, erläutert Christoph Dehio am 28. Juni in Basel.

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

3.7.–7.7. Ascona (CH)
International Genome Graph Symposium (IGGSY 2022) |
 Info: <https://iggsy.org>

4.7.–6.7. Heidelberg
Mechanobiology in Evolution – ISME Conference | Info: www.imse.uni-heidelberg.de/MIE2022.html

6.7.–8.7. Würzburg
1st Summer Symposium on Systems Immunology: Networks Across Scales |
 Info: www.systems-immunology.com

6.7.–10.7. Davos (CH)
16th World Immune Regulation Meeting – Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a Special Focus on Autoimmunity and Allergy | Info: www.wirm.ch

6.7.–10.7. Salzburg (AT)
How Evolution Learnt to Learn – Symposium about Epigenetics of Experienced Context |
 Info: <https://evolution-learns.at>

11.7.–12.7. Frankfurt/M.
Bakteriophagen in Wissenschaft und klinischer Anwendung – Symposium des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) |
 Info: www.dzif.de/de/veranstaltungen

11.7.–13.7. Heidelberg/Online
EMBL Conference: Microfluidics – Designing the Next Wave of Biological Inquiry | Info: www.embl.org/events

12.7.–14.7. Darmstadt/Online
Curious2022 – Future Insight conference | Info:
www.curiousfutureinsight.com

12.7.–15.7. Bergisch Gladbach
41st Annual Meeting of the German Society for Protozoology (including RNAseq Workshop) | Info:
<https://tagung.protozoologie.de>

12.7.–15.7. München
TransAlp Conference on Human and Animal Parasitic Diseases: 22nd Drug Design & Development Seminar (DDDS) of the German Society for Parasitology (DGP) | Info: www.congresscenter.philosophie.uni-muenchen.de/kongresse/ddds/index.html

16.7. Erlangen
50 Years of Virology: A Scientific Symposium in Honor of Bernhard Fleckenstein | Info: www.virologie.uk-erlangen.de/en/symposium

16.7.–22.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Flow and Transport in Permeable Media: Interactions Between Fluids, Elements, Materials, Energy & Life in Porous & Fractured Media |
 Info: www.grc.org/find-a-conference

17.7.–20.7. Berlin
15th International Neurotrauma Symposium – Improving Lives After Neurotrauma Through Research |
 Info: www.neurotrauma2022.com



DEUTSCHER KONGRESS FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN 2022

»LABORATORIUMSMEDIZIN BEGLEITET LEBEN«

17. Jahrestagung der DGKL e.V. und 4. Fachtagung für Biomedizinische Analytiker/-innen des DVTA e.V.

13.–14. Oktober 2022
 CC Rosengarten, Mannheim

Kongresspräsidium:
 Prof. Dr. med. M. Nauck
 Christiane Maschek M.A.



www.laboratoriumsmedizin-kongress.de

17.7.–20.7. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Innate Immunity in Host-Pathogen Interactions | Info: www.embl.org/events

17.7.–21.7. Berlin
6th International Conference on Plant Vascular Biology 2022 | Info: www.pvb2022.org

20.7. Online
Microbiological Adaptation in Times of Ecological Disturbance and Disruption – Congress of the International Union of Microbiological Societies (IUMS 2022) | Info: <https://iums2022.com>

20.7.–24.7. Potsdam
Life at the Edge: The Nuclear Envelope and Nucleocytoplasmic Transport – Meeting of the German Society for Cell Biology (DGZ) | Info: <https://zellbiologie.de/life-at-the-edge-2022>

29.7.–31.7. Hamburg
Wissen schafft Nachhaltigkeit – Sommersymposium 2022 der Junior-GBM | Info: <https://sommersymposium.gbm-online.de/sommersymposium-der-junior-gbm.html>

1.8.–5.8. München
World Congress of Malacology (WCM 2022) | Info: www.wcm2022.bio.lmu.de

8.8.–12.8. Wien (AT)
5th International Congress on Invertebrate Morphology (ICIM 5) | Info: <https://icim5-2020.univie.ac.at>

14.8.–19.8. Lausanne (CH)
18th International Symposium on Microbial Ecology | Info: <https://isme18.isme-microbes.org>

22.8.–26.8. Frankfurt/M.
Achema 2022 – Weltforum und Internationale Leitmesse der Prozessindustrie | Info: www.achema.de

25.8.–29.8. Bern (CH)
18th European Meeting on Complement in Human Disease | Info: www.emchd2021.com

27.8.–30.8. Heidelberg/Online
EMBL Conference: Transcription and Chromatin | Info: www.embl.org/events

28.8.–1.9. Bonn
Botanik-Tagung: International Conference of the German Society for Plant Sciences (DBG) | Info: www.botanik-tagung.de

Workshops

2022

27.6.–29.6. Tübingen
Stem Cells for Disease Modeling and Regeneration | Info: <https://stemcellwinterschool.com>

29.6.–2.7. Davos
SIB Summer School on Genetic Epidemiology (Swiss Institute of Bioinformatics) | Info: www.sib.swiss/training/course/20220629_SSGEP

30.6. Berlin/Online
BBB-Workshop „Einführung in die Pharmakokinetik“ – Workshop des Biotechnologieverbands Berlin-Brandenburg | Info: <https://biotech-verbund.de/veranstaltungen>

30.6.–2.7. Potsdam
Translational Immunology Schools (TIS) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school>

4.7.–6.7. Heidelberg
Mechanobiology in Evolution – Workshop of the Institute for Molecular Systems Engineering (IMSE) | Info: www.imse.uni-heidelberg.de/MIE2022.html

4.7.–15.7. Heidelberg
EMBL Lautenschlaeger Summer School 2022: Visualising Life – Interdisciplinary Approaches to Biology | Info: www.embl.org/events

17.7.–20.7. Ascona (CH)
EMBO Workshop: The Yin and Yang of Chromosomal and Extra-chromosomal DNA | Info: www.embo.org/events

27.7.–29.7. Goslar
Virus Species Determinants and Transmission – 1st Workshop of the GfV study group „One Health and Zoonotic Viruses“ | Info: www.zoonosen.net/veranstaltungen/aktuelle-veranstaltungen

1.8.–4.8. Frankfurt/M.
EMBO Workshop: Molecular Biology of Archaea | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-archaea>

15.8.–18.8. Bad Herrenalb
Summer School Biotransformations 2022 | Info: <https://dechema-dfi.de/Biotransformations2022.html>

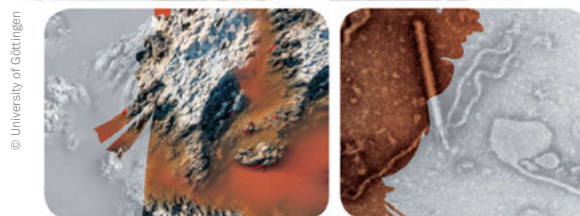
17.8.–21.8. Engelberg (CH)
EMBO Workshop: Ribosome Synthesis | Info: www.embo.org/events

22.8.–26.8. Arolla (CH)
EMBO Workshop: Cell and Developmental Systems | Info: www.embo.org/events

25.8. Berlin/Online
BBB-Workshop „Grundlagen der Fallzahlplanung“ – Workshop des Biotechnologieverbands Berlin-Brandenburg | Info: <https://biotech-verbund.de/veranstaltungen>

31.8.–3.9. Berlin
From Target to Market – The GLA (Akademie Gläsernes Labor) Biotech and Pharma Summer School | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma

25–28 SEPTEMBER
 GÖTTINGEN | GERMANY



© University of Göttingen

ProkaGENOMICS 2022
 From Small Viruses to Complex Communities

Main Topics

- Structure & Function of Microbiomes
- Biocatalysts & Molecules from Microbes or Microbial Assemblages
- Bacterial & Archaeal Viruses

www.prokagenomics.org



Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

5.9.–12.9. Hamburg
EMBO Practical Course: Membrane Protein Expression, Purification and Characterization (mPEPC2) |
 Info: www.embl.org/events

11.9.–18.9. Heidelberg
EMBO Practical Course: Synthetic Biology in Action – Beyond Standard Metabolism | Info: www.embl.org/events

BIOTECHNOLOGIE

7.9.–15.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: GMP (Good Manufacturing Praxis) Basic Course Biotechnology (English) & ATPMs | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/gmp_english

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

5.8.–12.8. Basel (CH)
EMBO Practical Course: Structure, Dynamics and Function of Biological Macromolecules by NMR |
 Info: www.embl.org/events

19.9.–21.9. Köln
GDCh-Präsenzkurs: Grundlagen der Massenspektrometrie – Messtechnik und Interpretation von Massenspektren | Info:
<https://gdch.academy/c/319/22>



Termine 2022

22.06., 19:00 Uhr: Oldenburg
 („Alte Aula“ der Universität)
 13.07., 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)
 22.07., 19:00 Uhr: Ludwigsburg
 (Central Filmtheater)
 06.09., 19:30 Uhr: Wilhelmshaven
 (Kulturzentrum Pumpwerk)
 Mehr Infos: www.scienceslam.de

IMMUNOLOGIE

23.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Therapeutische Antikörper |
 Info: www.lab-academy.de

11.7.–15.7. Online
EMBL-EBI Training: Bioinformatics for T-Cell Immunology | Info:
www.ebi.ac.uk/training/live-events

30.8. Online
Lab-Academy-Crashkurs: ELISA I – Technologie und Optimierung |
 Info: www.lab-academy.de

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

6.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie I – Grundlagen |
 Info: www.lab-academy.de

7.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung |
 Info: www.lab-academy.de

8.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie III – Mechanismen |
 Info: www.lab-academy.de

12.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Western Blot – Optimierung und Qualitätssicherung | Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

22.6. Online
EMBL-EBI Training: An Introduction to the COVID-19 Data Portal | Info:
www.ebi.ac.uk/training/live-events

12.9.–16.9. Heidelberg
EMBO Practical Course: Mathematics of Life – Modelling Molecular Mechanisms | Info: www.ebi.ac.uk/training

KARRIERE

24.6. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

KAISERSLAUTERN

Montag, 11. Juli, 17:15 Uhr, Kolloquium
 TU, Fachbereich Biologie, Gottlieb-Daimler-Straße,
 Raum 52-207

Janine Kirstein (Bremen): Chaperone-mediated regulation of the folding and spreading of amyloid proteins

Fehlgefaltete und aggregierte Proteine sind eine ernste Gefahr für die Gesundheit von Zellen oder Organismen. In Menschen verursachen sie verschiedene Krankheiten, darunter auch die Bewegungsstörung Chorea Huntington. Molekulare Chaperone können die Verklumpung von Proteinen verhindern oder sie sogar rückgängig machen. So unterdrückt zum Beispiel ein trimerer Chaperon-Komplex die Bildung von Huntingtin-Fibrillen oder löst sie wieder auf. Wie der Chaperon-Komplex dazu mit mutiertem Huntingtin interagiert, erklärt **Janine Kirstein** am 11. Juli in Kaiserslautern.

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



KARRIERE

14.7. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungen nach Österreich – (Bleibe-)Verhandlungen in Deutschland | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

23.8. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliche Karriere und Selbstpräsentation | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

1.9. Online
DHV-Online-Seminar: Berufung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften |
 Info: www.dhvseminare.de

5.9. Online
DHV-Online-Seminar: Antragstellung für EU-Forschungsprojekte |
 Info: www.dhvseminare.de

5.9.–6.9. Online
MPIPZ-Fortbildung: Disputations-training | Info: www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender

13.9. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliche Integrität: Grundsätze und Verfahren an Hochschulen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

LABOR-MANAGEMENT

22.6.–24.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2022-online>

1.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/design>

6.7.–8.7. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-online>

12.7.–15.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

20.7.–22.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

30.8.–2.9. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

LABOR-MANAGEMENT

6.9.–7.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

20.9.–23.9. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-offline>

21.9.–22.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-research>

MIKROBIOLOGIE

22.6.–23.6. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

29.7./5.8./12.8./19.8. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Fachkompetenz Mikrobiologie (4 Tage, immer freitags) | Info: www.lab-academy.de

1.8. Online
Springer-Zertifikatskurs: Allgemeine und Medizinische Mikrobiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

ONLINE

MARTINSRIED, Dienstag, 5. Juli, 19:00 Uhr, Vortrag
 Vortragsreihe „Was Wissen schafft“, Campus Martinsried
Nicolai Siegel (München): Kleine Verwandlungskünstler – wie Parasiten unser Immunsystem austricksen

Wenn Krankheitserreger den menschlichen Körper befallen und eine Infektion auslösen, ist häufig zu beobachten, dass die einzelnen Erregerzellen nicht identisch sind. Durch variierende Oberflächenproteine tricksen Erreger das menschliche Immunsystem aus und verhindern, dass sie gleichzeitig eliminiert werden. Der einzellige Parasit *Trypanosoma brucei* ist einer dieser Verwandlungskünstler, der seine Oberflächenproteine ständig austauscht und hierdurch langanhaltende Infektionen hervorruft. Warum die Anordnung der DNA im Zellkern des Parasiten hierbei eine wichtige Rolle spielt, erzählt Nicolai Siegel am 5. Juli in Martinsried.

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



MIKROSKOPIE

8.7.–15.7. Online
EMBL Practical Course: Super-Resolution Microscopy: Time-Resolved STED Nanoscopy | Info: www.embl.org/events

21.8.–29.8. Heidelberg
EMBL Practical Course: Advances in Cryo-Electron Microscopy & 3D Image Processing | Info: www.embl.org/events

19.9.–24.9. Heidelberg
EMBL Course: Imaging Down to Single-Molecule Resolution – STED and MINIFLUX Nanoscopy | Info: www.embl.org/events

MOLEKULARBIOLOGIE

21.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Genome Editing mit CRISPR | Info: www.lab-academy.de

26.8./2.9./9.9./16.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Fachkompetenz Molekularbiologie (4 Tage, immer freitags) | Info: www.lab-academy.de

15.9.–16.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Auswertung und Analyse von Proteinen mit Western Blot | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

16.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Genome Editing mit CRISPR | Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

22.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Molekularbiologie I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

NEUROBIOLOGIE

25.7.–29.7. Mainz
Transcranial Brain Stimulation in Research and Clinic: Best Practice – NWG-Methodenkurs | Info: <https://nwg-info.de/aktivitaeten>

PCR

24.6./1.7./8.7./15.7. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Fachkompetenz PCR-Analytik (4 Tage, immer freitags) | Info: www.lab-academy.de

22.8.–23.8. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: RealTime PCR und Digital PCR Kurs | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr

15.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: PCR | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

17.7.–23.7. Heidelberg
EMBO Practical Course: C. elegans – From Genome Editing to Imaging | Info: www.embl.org/events

4.9.–13.9. Heidelberg
EMBO Practical Course: Current Methods in Cell Biology | Info: www.embl.org/events

15.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

20.9.–23.9. Heidelberg
EMBO Practical Course: Integrative Analysis of Multi-omics Data | Info: www.embl.org/events

ZELLEN UND GEWEBE

21.9. Online
Lab-Academy-Kurs: Zellkultur – Qualitätssicherung und Troubleshooting | Info: www.lab-academy.de

SONSTIGES

27.6.–28.6. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

1.7. Online
Springer-Zertifikatskurs: Tierphysiologie für Laborfachkräfte, Teil 1 (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.7. Online
Springer-Zertifikatskurs: Tierphysiologie, Teil 2, und Versuchstierkunde für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.8. Online
Springer-Zertifikatskurs: Tierphysiologie, Teil 2, und Versuchstierkunde für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

14.9. Lahr
Klinkner-Fortbildung: Exakt pipettieren und Pipetten richtig prüfen | Info: <https://buchung.klinkner.de>

22.9. Gießen
Klinkner-Fortbildung: Exakt wägen und Waagen richtig prüfen | Info: <https://buchung.klinkner.de>

22.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für Einsteiger | Info: www.lab-academy.de

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, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

Stellenanzeigen



University of
Zurich^{UZH}

ETH zürich

The call of the Life Science Zurich Graduate School is open!

Who are we? The Life Science Zurich Graduate School consists of several highly competitive PhD programs each focusing on a different research area. We are run jointly by the ETH Zurich and the University of Zurich. Our international programs offer research and education opportunities in a stimulating international environment for ambitious students who wish to work towards a PhD degree.

What you need to bring: You must hold or anticipate receiving a Master's degree or equivalent from a university in a relevant field before starting the PhD program.

How you will be funded: All research groups within the Life Science Zurich Graduate School provide financial support in accordance with the PhD student salary set by the Swiss National Science Foundation (between CHF 47'040.- to CHF 50'040.-).

Why should you join? We offer you a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform cutting-edge research. As a PhD student you are part of a vivid scientific and social community and get the opportunity to work with the leading scientists in your field of interest. Not convinced yet? Let our doctoral students give you more reasons!

How you can apply: Our web pages provide detailed information for submission of application: <http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html>

Our application deadlines are 1 July and 1 December.

Contact details:

Dr. Susanna Bachmann
Life Science Zurich Graduate School
University of Zurich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zurich
Switzerland
Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)
<http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en.html>



Anzeigenschlusstermine Serviceteil (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

Anzeigenschluss

Ausgabe 7/8-2022 (erscheint am 15.7.2022)	01.07.2022
Ausgabe 9-2022 (erscheint am 6.9.2022)	22.08.2022
Ausgabe 10-2022 (erscheint am 7.10.2022)	22.09.2022

Im Serviceteil gilt ein späterer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's knapp ist: Rufen Sie einfach an (0761-2925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



Die **Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn** ist eine internationale Forschungsuniversität mit einem breiten Fächerspektrum. 200 Jahre Geschichte, rund 35.000 Studierende, mehr als 6.000 Beschäftigte und ein exzellenter Ruf im In- und Ausland: Die Universität Bonn zählt zu den bedeutendsten Universitäten Deutschlands und wurde als Exzellenzuniversität ausgezeichnet.

In der Fachgruppe Biologie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bonn werden **5 Dauerstellen** neu eingerichtet. Die Anstellung erfolgt als

Wissenschaftliche*r Mitarbeiter*in (100 %)

Ihre Aufgaben:

- Betreuung von grundständigen Praktikums-Modulen des Bachelorstudiums Biologie und Beteiligung an grundständigen Lehrveranstaltungen (Lehr-export) für andere Fachgruppen und Fakultäten mit Umfang von 8 SVWS,
- Konzepte zu didaktischen Innovationen und zur Digitalisierung in der Lehre,
- Administrative Aufgaben in der Fachgruppe Biologie, wie Personal- und Finanzmanagement, Master- und Promotions-Studiengangsmanagement, IT-Management und Evaluationswesen.

Im Rahmen der Dienstaufgaben der Stelleninhaber*innen sind 50 % der Arbeitszeit in einem der mit L1-L5 spezifizierten Lehrgebiete und 50 % in einem der mit A1-A5 spezifizierten administrativen Bereiche zu leisten. Die eigenständige Durchführung wissenschaftlicher Forschungsprojekte ist nicht vorgesehen. Die Stellen ermöglichen die Weiterqualifizierung im Bereich Didaktik der wissenschaftlichen Lehre und Lehrverwaltung.

Die Lehraufgaben bestehen vornehmlich in der Organisation und Durchführung der grundständigen Pflichtmodule

- L1 BIO-04** (Morphologie und Anatomie der Pflanzen) und **BIO-13** (Physiologie und Molekularbiologie der Pflanzen),
- L2 BIO-02** (Morphologie und Evolution der Tiere) und **BIO-07** (Ökologie mit Bestimmungsübungen – zoologischer Teil),
- L3 BIO-06** (Biodiversität der Pflanzen) und **BIO-07** (Ökologie mit Bestimmungsübungen – botanischer Teil),
- L4 BIO-12** (Physiologie der Tiere) sowie Organisation und partielle Durchführung des Pflichtmoduls **BPL-17** (Biologie des Menschen),
- L5 BIO-11** (Genetik) und **BIO-14** (Molekulare Zellbiologie und Entwicklungsbiologie).

In Abhängigkeit von der jeweiligen Qualifikation ist darüber hinaus eine Beteiligung an den Modulen **BIO-01** (Grundlagen der Zellbiologie), **BIO-10** (Biochemie) sowie grundständigen Lehrveranstaltungen (Lehrexport) für andere Fachgruppen und Fakultäten vorgesehen.

Die administrativen Aufgaben bestehen in den folgenden Bereichen:

- A1** Budget- und Personalmanagement der Fachgruppe (Personalmatrix, Mittelverteilung, QM-Mittelbewirtschaftung)
- A2** Koordination der Masterstudiengänge (PO, BASIS, HiS-in-one), BIGS Graduiertenschule
- A3** Evaluationswesen der Fachgruppe (Paper-Pencil-Evaluation, Auswertung und Statistik, Evaluationsberichte)
- A4** IT-Management (IT-Beauftragter der Fachgruppe, Außendarstellung, insbesondere Entwurf und Pflege der Internetpräsenz)
- A5** Studieneingangsmanagement, Zulassungsverfahren und ERASMUS

Ihr Profil:

- Hochschulstudium (Master) und Promotion in Biologie, Biochemie, Agrarwissenschaften oder anderen relevanten Fächern,
- Fokus auf den jeweiligen Lehrbereich,
- Lehrererfahrung in Praktika im jeweiligen Lehrbereich,
- hohes Engagement für Angelegenheiten von Lehre und Studium,
- sehr gute Fähigkeiten in Koordination, Kommunikation und Kooperation,
- gute Kenntnisse der deutschen Sprache,
- engagiert, flexibel, teamorientiert und fortbildungsinteressiert.

Wir bieten:

- eine abwechslungsreiche und anspruchsvolle Tätigkeit bei einem der größten Arbeitgeber der Region,
- betriebliche Altersversorgung (VBL),
- zahlreiche Angebote des Hochschulsports,
- eine sehr gute Verkehrsanbindung bzw. die Möglichkeit, ein VRS-Großkundenticket zu erwerben oder kostengünstige Parkangebote zu nutzen,
- Entgelt nach Entgeltgruppe 13 TV-L.

Nähere Informationen zu den verschiedenen Lehrbereichen entnehmen Sie der Webseite der Fachgruppe Biologie, dem Vorlesungsverzeichnis der Universität Bonn oder erfragen Sie bei den jeweiligen Modulverantwortlichen.

Die Universität Bonn setzt sich für Diversität und Chancengleichheit ein. Sie ist als familiengerechte Hochschule zertifiziert. Ihr Ziel ist es, den Anteil von Frauen in Bereichen, in denen Frauen unterrepräsentiert sind, zu erhöhen und deren Karrieren besonders zu fördern. Sie fordert deshalb einschlägig qualifizierte Frauen nachdrücklich zur Bewerbung auf. Bewerbungen werden in Übereinstimmung mit dem Landesgleichstellungsgesetz behandelt. Die Bewerbung geeigneter Menschen mit nachgewiesener Schwerbehinderung und diesen gleichgestellten Personen ist besonders willkommen.

Senden Sie bitte Ihre **vollständigen und aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen** (Zeugnis kopien, wissenschaftlicher Werdegang, eine Beschreibung bisheriger Lehrererfahrung sowie eine Beschreibung ihrer Lehrphilosophie, evtl. Vorkenntnisse in den Bereichen A1-5) bis zum **30.06.2022** unter **Angabe der Kennziffer 09.22.331** zusammengefügt in einer **einzigen PDF-Datei** per E-Mail an die Vorsitzende der Fachgruppe Biologie, Prof. Dr. Ute Vothknecht, Endenicher Allee 11-13, 53115 Bonn (fgbiol@uni-bonn.de). Geben Sie bei der Bewerbung an, auf welche der Lehrbereiche Sie sich bewerben.

Mit rund 8.000 Beschäftigten ist das Universitätsklinikum mit seinen Tochtergesellschaften einer der größten Arbeitgeber Düsseldorfs und entwickelt sich permanent weiter. Durch seine Größe und optimale Ausstattung sowie die Verbindung zu Forschung und Lehre bietet das Universitätsklinikum ein breitgefächertes Aufgabenspektrum, das den Arbeitsalltag äußerst vielfältig gestaltet. Aus diesem Grunde suchen wir motivierte Menschen, die sich den Veränderungsprozessen stellen und darin eine persönliche Herausforderung sehen.

Die Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) an der Heinrich-Heine-Universität (HHU), geleitet von Herrn Prof. Dr. Arndt Borkhardt, ist eines der größten klinischen Zentren für die Diagnose und Behandlung von Krebs bei Kindern in Deutschland. Die Klinik gehört zum Universitätsklinikum (UTZ) am UKD und zum von der Deutschen Krebshilfe geförderten Zentrum für Integrative Onkologie Aachen-Bonn-Cologne-Düsseldorf (CIO-ABCD). Sie ist Gründungspartner des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) Essen-Düsseldorf und beteiligt an internationalen Forschungskonsortien und -studiengruppen. Die Klinik betreibt ein voll ausgestattetes Forschungslabor (Sicherheitsstufe 1 und 2 nach Gentechnik-/Biostoffverordnung, einschließlich einer GMP-, Next Generation Sequencing-, Durchflussszytometrie-, Life cell imaging-, und Hochdurchsatz-Medikamententestungs-Einrichtung) mit 5 Arbeitsgruppen und >30 Mitarbeitern die interdisziplinär an den Grundlagen für Krebs im Kindesalter und im Bereich Therapie- Optimierung arbeiten.

An der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie sind zum nächstmöglichen Zeitpunkt zwei Stellen für

Promovierte Akademische Mitarbeiter*innen (w/m/d) (Biologie, Computerbiologie, Humangenetik oder verwandte Bereiche)

zunächst befristet für 2 Jahre mit der Option auf Verlängerung (WissZeitVG gemäß § 2 Abs. 2) für Forschung im Bereich der genetischen Prädisposition für Krebserkrankungen des Kindesalters sowie für die Untersuchung der klonalen Evolution von Tumoren zu besetzen.

Unsere Klinik führt eine prospektive, fortlaufende Studie („Keimbahnstudie“) zur Untersuchung von Krebsprädispositionssyndromen mittels SNP-Array, Trio-Whole-Exome (NextSeq550, Illumina)- bzw. Long Read Whole Genome (Sequel II, PacBio)-Sequenzierung und Whole Genome Mapping (Saphyr, Bionano Genomics) betroffener Kinder und deren Eltern durch. Ziele der Studie sind die Gewinnung neuer Erkenntnisse zur Krebsentstehung bei Kindern, die Identifizierung und funktionelle Charakterisierung von neuen Krebsprädispositionssyndromen, sowie die Nutzung der Daten für die Entwicklung neuer bioinformatischer Algorithmen im Bereich Big Data Science. Zusätzlich untersuchen wir die klonale Evolution und Zusammensetzung von Tumoren, um präzisere, personalisierte Therapien zu entwickeln.

Wir suchen erfahrene, promovierte Wissenschaftler/innen mit einschlägiger Erfahrung insbesondere in Humangenetik und humangenetischen Labortechniken, sowie in Big Data Science/Sequenzierung der nächsten Generation, insbesondere Einzelzellsequenzierung, als Unterstützung für unser interdisziplinäres Forschungsteam aus Biologen, Medizinern und Bioinformatikern.

Die Aufgabengebiete umfassen: Koordination der Keimbahnstudie im Zusammenspiel mit Mediziner, Biologen, Bioinformatikern und Technischen Assistenten / Generierung, Prozessierung und Analyse der in der Studie generierten Daten in Zusammenarbeit mit Bioinformatikern / Durchführung und Planung von funktionellen Studien zur Charakterisierung von neuen Krebsprädispositionssyndromen / Vorbereitung, Einzelzellsequenzierung und -Datenanalyse / Anleitung von Technischen Assistenten und Master-/PhD-Studenten / Verfassen von Publikationen zum Thema / Erstellung eigener Forschungsanträge / Präsentation der Ergebnisse auf internationalen Konferenzen und Meetings / Kollaboration mit intramuralen, nationalen und internationalen Kooperationspartnern

Ihr Profil: Promotion in Naturwissenschaften und Postdoc-Erfahrung in verwandtem Aufgabengebiet / Ausgezeichnete englische und deutsche Sprachkenntnisse in Wort und Schrift / Sehr gute mündliche und schriftliche Kommunikationsfähigkeit / Sehr gutes Organisationsvermögen / Projektmanagement-Erfahrung / Motiviertes und selbständiges Arbeiten / Kooperationsbereitschaft und Teamfähigkeit / Erfahrungen in Statistik, R-Programmierung und Programmiersprachen wie Python vorteilhaft

Wir bieten: Anspruchsvolle und abwechslungsreiche Aufgaben in einem engagierten, interdisziplinärem Team / Attraktive Weiterbildungs- und Entwicklungsmöglichkeiten

Die Vergütung erfolgt nach TV-L in die Entgeltgruppe 13 unter Anrechnung aller Vorzeiten. Der Arbeitsvertrag wird mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geschlossen. Bewerbungen von Frauen sind ausdrücklich erwünscht. Frauen werden bei gleicher Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung bevorzugt berücksichtigt, sofern nicht in der Person eines Mitbewerbers liegende Gründe überwiegen. Schwerbehinderte Bewerber*innen werden bei gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Mit der Übersendung der Bewerbungsunterlagen wird das Einverständnis gegeben, dass diese in das Eigentum des Universitätsklinikums Düsseldorf übergehen und aus Kostengründen nicht zurückgesandt werden.

Wir freuen uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung! Bewerbungen bitte senden an Frau Dr. Ute Fischer, E-Mail: ute.fischer@med.uni-duesseldorf.de and Triantafyllia.Brozou@med.uni-duesseldorf.de



Seit 2006 produziert und vertreibt die Active Bioscience GmbH rekombinante Proteine wie Chemokine, Zytokine und Wachstumsfaktoren für die Zellkultur, sowie Antikörper und Enzyme. Bisher waren wir überwiegend im OEM-Bereich tätig. Für den Auf- und Ausbau unserer Vertriebsaktivitäten unter unserem eigenen Label in der DACH-Region suchen wir zum 01.09.2022 oder früher einen erfahrenen

Vertriebsmitarbeiter / Sales Manager (m/w/d)

Vollzeit/Teilzeit (mind. 30 Std./Woche)

im kombinierten Innen- und Außendienst an unserem Vertriebsstandort in Hamburg.

Wir erwarten von Ihnen ein ganzheitliches Kundenmanagement, umfangreiche Neuaquise, sowie die Pflege und den Ausbau des Vertriebsnetzes im Vertriebsgebiet. Sie erreichen oder übertreffen die jährlichen Umsatzziele durch Fokussierung auf den Grundumsatz und das Ergreifen spezifischer Vertriebschancen. Sie sind ein fachlich versierter Partner für ihre Kunden und nehmen an Fachkongressen und Ausstellungen zur Förderung der Marke Active Bioscience sowie unserer Produkte teil.

Idealerweise haben sie Erfahrungen im Vertrieb sowie in der Zellkultur und im Laborbetrieb. Sie arbeiten eigenständig, kundenzentriert und verfügen über klare, prägnante Kommunikations- und Präsentationsfähigkeiten in Deutsch und Englisch. Eine unternehmerische Denkweise ist von Vorteil.

Wir bieten Ihnen einen flexiblen Arbeitsplatz mit Entwicklungschancen in einem kleinen kompetenten Team. Ein Basisgehalt mit attraktiver Umsatzbeteiligung und ein Firmenwagen sind selbstverständlich.

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung unter bewerbung@active-bioscience.de

Active Bioscience GmbH – Oberaltenallee 8 – D-22081 Hamburg
www.active-bioscience.de

PREISE FÜR STELLENANZEIGEN

» Printausgabe

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.250,-	€ 2.990,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.200,-	€ 1.690,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 950,-	€ 1.390,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 680,-	€ 1.010,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 460,-	€ 670,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,10	€ 10,40
185 mm breit	€ 14,20	€ 20,80

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfrage erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

“Tierpfleger*in Präklinische Studien”

 M/W/D

Die Entwicklung neuer Medikamente erfordert die Durchführung von präklinischen und klinischen Studien. Zur Realisierung von Studien an Makaken suchen wir für unseren Kunden Tierpfleger*innen, die bei der Durchführung der Studien assistieren und gleichzeitig fürsorglich auf das Wohlergehen der Tiere achten.



✉ Michael.Merli@hox.de
☎ +49 698700664 19


www.hox.de

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem **Online-Stellenmarkt**

Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.



DIE PREISE

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 660,-/Monat

Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit, Teaser auf der Startseite www.laborjournal.de (monatlich ca. 7.000 Page Impression); maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat.

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 460,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 250 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de. Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885 oder E-Mail: stellen@laborjournal.de

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

LABOR JOURNAL newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,

hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 07.05.2022 eingegeben:



Technische Assistenz (TA) (gn*)

Zu den Kernaufgaben im Labor gehören Tätigkeiten in den Bereichen Molekularbiologie, Zellkultur, Mausexperimente und die Präparation von Lentiviren. Erfahrung in diesen Bereichen ist von Vorteil, aber nicht in allen Bereichen zwingend erforderlich. Insbesondere gehört zu diesen Aufgaben auch die Präparation von primären Mausexperimenten, sodass ein entsprechendes Zertifikat (FELASA o. Ä.) von Vorteil ist. Weiterhin unterstützt die TA die Organisation des Labors. Wochenendarbeit ist... **mehr**

Universitätsklinikum Münster

Münster

20.05.2022



Technische/r Assistent/in (MTA/BTA/CTA) in Vollzeit/Teilzeit

Wir erwarten ein sicheres Verständnis der theoretischen Grundlagen der Molekularbiologie. Ebenso sind praktische Erfahrungen mit den klassischen Methoden dieses Arbeitsbereiches (z. B.: Nucleinsäure Präparation und Analyse, Zellkultur, Gewebeschnitte, Histologie, Immunfluoreszenzfärbung, Mikroskopie) wünschenswert. Auch werden gute Kommunikations- und Organisationsfähigkeiten vorausgesetzt, sowie eigenverantwortliches Arbeiten und Teamfähigkeit... **mehr**

Technische Universität München / DZNE / SyNergy

München

19.05.2022



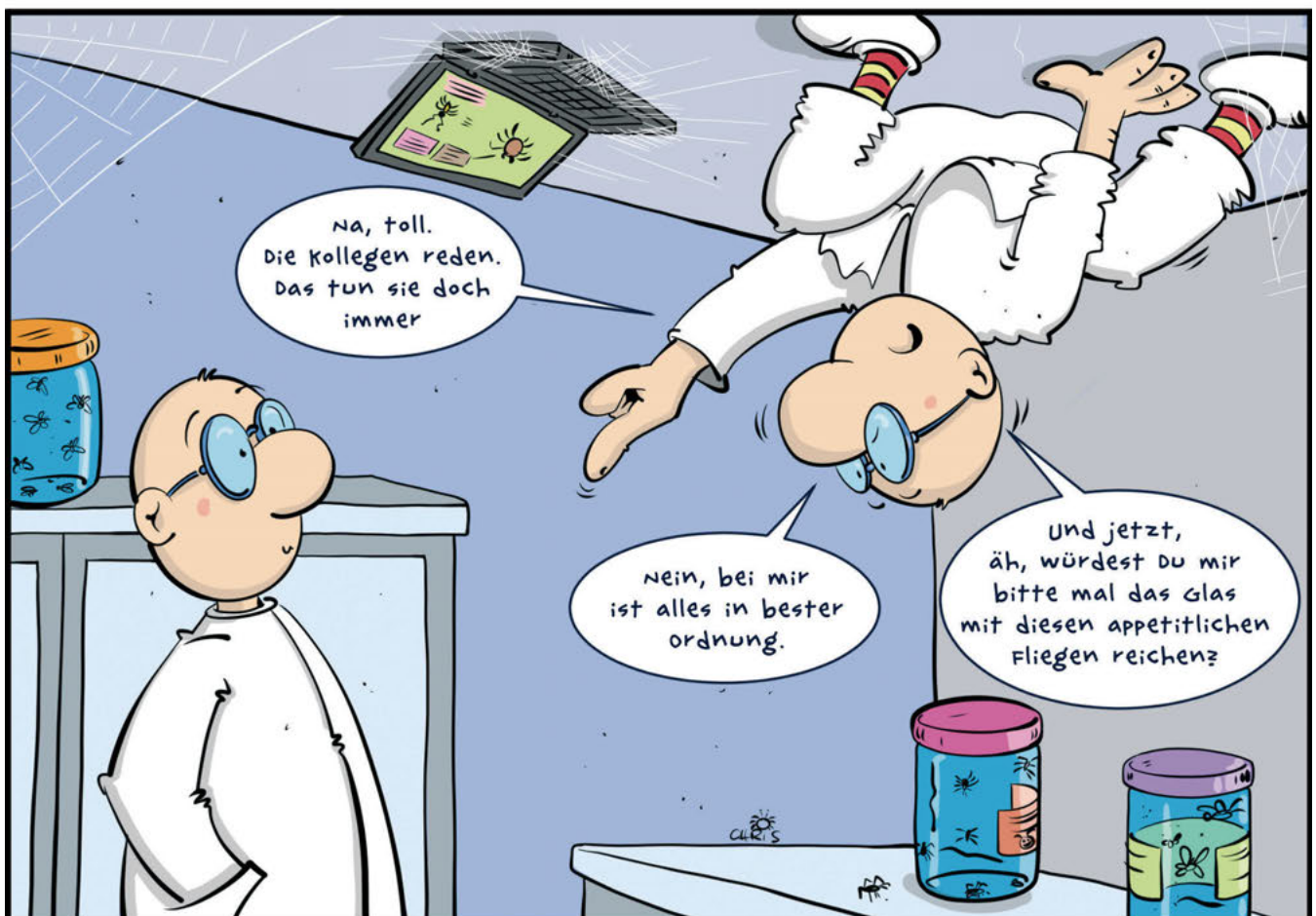
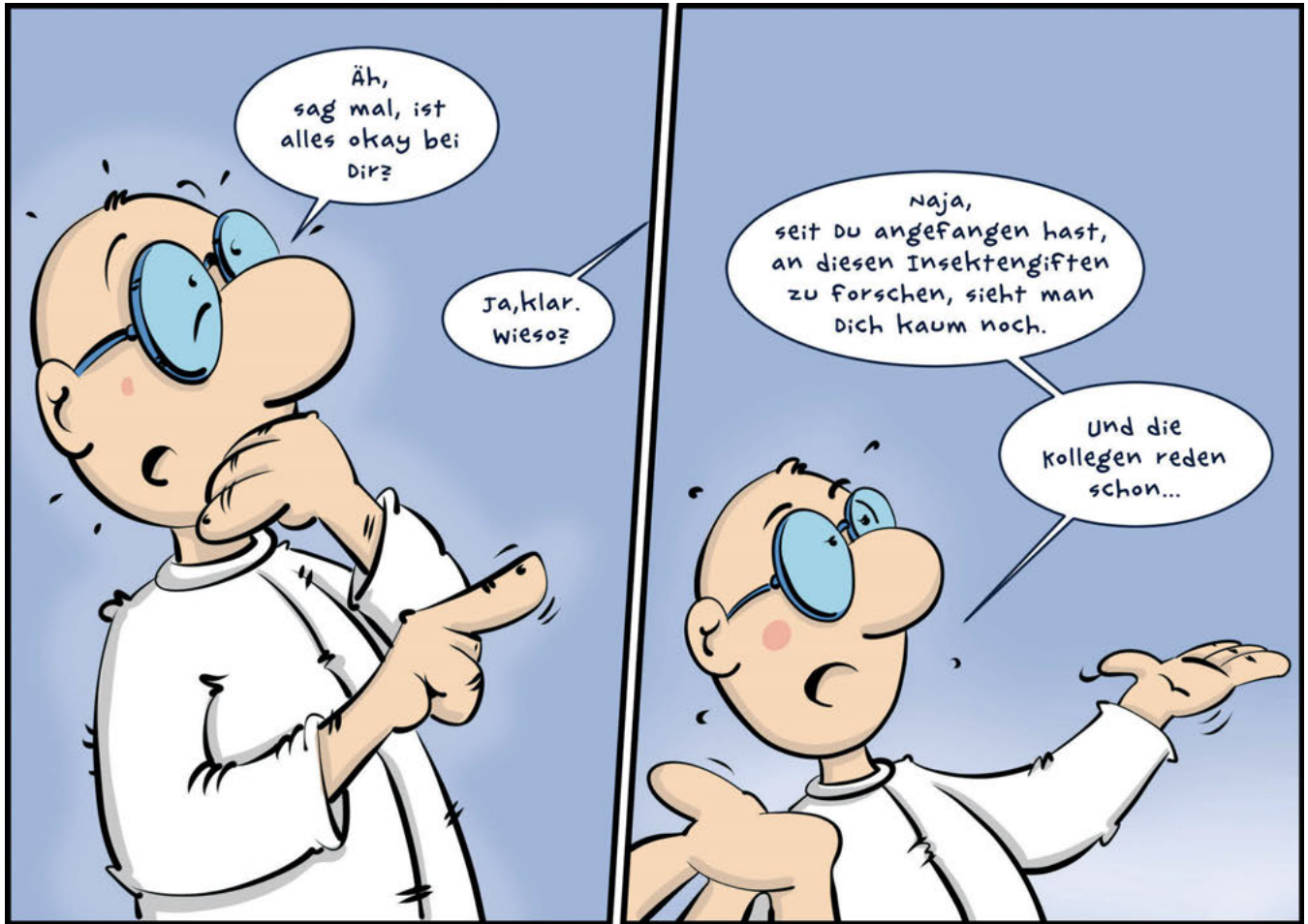
Technical Assistant – Genomics

Typical Tasks: Development and execution of complex library preparation protocols (manually and/or with automated robotic systems) / Optimization and testing of new protocols, e.g. single-cell sequencing, and epigenome profiling / Troubleshooting of technical problems in the sample preparation and sequencing workflows / Contribution to lab management, ordering reagents, training of new lab members, and getting involved in scientific projects / Coordination of the Genomics... **mehr**

Technische Universität München / LMU / SyNergy

München

19.05.2022





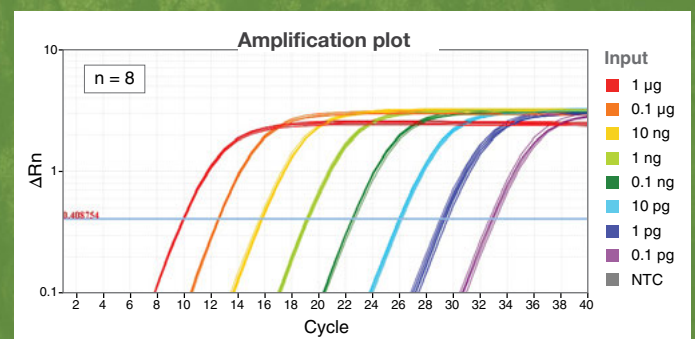
Lighting the way.™

Luna® Universal qPCR & RT-qPCR Produkte.

Ihre Luna-Vorteile:

- Einfaches Reaktions-Setup & schnelle Protokolle
- Höchste Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit
- Exzellente Sensitivität und Genauigkeit auf allen Templates (egal ob AT-reich, GC-reich,...)
- Kompatibel mit allen gängigen qPCR-Maschinen (inkl. ROX) und verfügbar für farbstoff- oder sondenbasierte Detektion
- Ein inerter blauer Farbstoff im Luna-Mastermix dient Ihnen als Schutz vor Pipettierfehlern

NEBs Luna-Kits für RT-qPCR nutzen eine einzigartige „Designer“ Reverse Transkriptase und bieten Ihnen unerreichte Sensitivität, Reproduzierbarkeit und qPCR-Performance.



RT-qPCR gegen humane GAPDH RNA mittels Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit** über 8-log Verdünnungsstufen der Input-RNA (0,1 pg – 1 µg Jurkat Gesamt-RNA) und 8 Replikaten pro Verdünnung, Reaktionsansatz und Temperaturzyklus nach Protokollangaben, inklusive einem 10-minütigen RT-Schritt bei 55°C für die thermostabile Luna WarmStart® Reverse Transkriptase. NTC = Kontrolle ohne RNA-Input.

**RTase auch für Two-Step-Protokolle als praktisches LunaScript® RT SuperMix Kit separat erhältlich!

One or more of these products are covered by one or more patents, trademarks and/or copyrights owned or controlled by New England Biolabs, Inc. For more information, please email us at gbd@neb.com. The use of these products may require you to obtain additional third party intellectual property rights for certain applications.

Informieren Sie sich noch heute und bestellen Sie Ihr kostenfreies Testmuster unter:

www.neb-online.de/qPCR