

LABOR JOURNAL

The background of the cover is a 3D-rendered microscopic view of cells. Two large, light-brown, irregularly shaped cells are prominent, each covered with numerous small, purple, Y-shaped receptors. A thick, pink, textured cylindrical structure, possibly a microtubule or a similar cellular component, runs horizontally across the middle. A blue, braided filamentous structure is attached to the cells and the pink structure. The overall background is a dark green gradient.

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

6/2023

Das Mikroskop des
Nobelpreisträgers

Auf den
Nanometer

OHNE VERSTÄNDNIS
Wissenschaftsnarr
zerlegt KI

STIEFKIND
Reproduktionsforschung
in der Krise

APC ÜBERTEUERT?
Editorial Board
tritt zurück

Kennen Sie schon unsere **Dossiers?**

www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php



Specials
Hintergrund
Dossiers
Rankings
Stichwort des Monats
Wirkstoff des Monats
Journalclub
Karriere
Biobiz
Online Artikel

Dossiers

Tierversuche, Grüne Gentechnik, natürlich Corona... Diese und andere Themen brennen schon länger – und werden auch noch länger heiß bleiben. Daher haben wir unsere Artikel zu diesen „Dauerbrennern“ auf unserer Website in Themen-Dossiers zusammengestellt. (www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php) Wenn Sie auf ein Thema Ihrer Wahl klicken – dann erscheinen auf der Folgeseite die Artikel, die Laborjournal dazu bislang veröffentlicht hat. Weitere Dossiers werden dazukommen. Und thematisch passende Artikel, die wir erst in Zukunft bringen, werden in die entsprechenden Dossiers integriert.



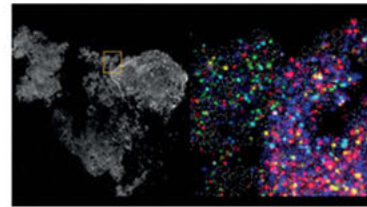
Unsere Corona-Gespräche

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



Cell Imaging

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



Transkriptom-Analyse

Die Sequenzierung von Transkriptomen ist inzwischen Routine. Viel kniffliger ist es, die einzelnen Transkripte in Zellen und Geweben exakt zu lokalisieren. ... [mehr](#)



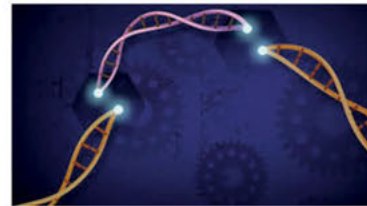
Tierversuche

Von Regularien erstickt und Tierversuchgegnern bedrängt, erklärt die Forschung gedruldig, wo Tierversuche notwendig sind – und wie sie ... [mehr](#)



Replikationskrise

Erschreckend viele Resultate biomedizinischer Studien können nicht reproduziert werden. Wie kommen wir aus dieser Replikationskrise ... [mehr](#)



Genom- und RNA-Editing

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



Mikrobiom

Die Anzahl der Publikationen mit Stichwort "Mikrobiom" ist zuletzt explodiert. Tatsächlich kam viel Interessantes heraus, jedoch erwier...



3D-Zellkultur und Organoide

Dreidimensionale Zellkulturen sind viel näher dran an natürlichen Zellstrukturen und Geweben als klassische zweidimensionale Sys...



Grüne Gentechnik

Wer in der Pflanzenforschung arbeitet, verzweifelt bisweilen angesichts der Art und Weise, wie Politik und Gesellschaft mit gentechnisch veränderten Pflanzen umha...



„Ob als Problembär
oder braun,
selbst als Gummi
zum Kaun'...
...der Bär
hats schwer!“

Foto: Natalia@Adobe

Liebe Leserinnen und Leser,

„Meine beiden Arme habe ich recht schnell hinter dem Hals verschränkt, sonst hätte mir der Bär die Wirbelsäule durchgebissen. Man nennt das Tötungsbiss. Dann biss mir der Bär noch in den Oberarm. Das war ein Geräusch! Als wäre er gebrochen. Von allen vier Fangzähnen habe ich die Löcher im Arm. Von hinten nach vorne hat er mir die Kopfhaut runtergerissen. Er zog mich über den Boden, ein, zwei Meter weit. Irgendwann ließ er von mir ab.“

Das erzählt der Tierfilmer Andreas Kieling in einem Interview mir der *Süddeutschen Zeitung* nach einer Bären-Attacke in den Karpaten. Auf die Frage, ob er denn keinen Groll gegen den Bären hege, reagiert Kieling mit Unverständnis. Ein Bär tue, was ein Bär tun muss. Das sei Instinkt, nichts Persönliches.

Die Karpaten sind ein riesiges, äußerst dünn besiedeltes Gebirge. Bären wohnen dort seit Menschengedenken, und die Einheimischen können damit umgehen – zumal der Mensch nicht auf dem Speiseplan der Pelztier steht.

Kommt ein Bär jedoch nach Deutschland, genauer nach Bayern, wird er zum Problembären. Und wenn er dann noch in den bayerischen Wahlkampf gerät, hat auch der Bär ein Problem. Im Handbuch für Demagogen und Populisten steht nämlich gleich auf Seite eins, wie man gut und billig Stimmen gewinnt: Schüre Angst und sage gleich dazu, wie Du die Angst bekämpfen willst.

Ein Beispiel. Erstmal Angst schüren: „Vor-sicht, in unseren Wäldern sind Bären! Und die

schälen Dir die Kopfhaut ab.“ Und dann Lösung anbieten: „Die Bären gehören nicht nach Deutschland, wir knallen sie einfach ab – falls Ihr uns wiederwählt.“

Und so wird der Problembär am Nasenring in die Polit-Manege geführt. Dort warten schon die anderen Angstmacher aus Söders Gruselkabinett: der Problemwolf, die Horrorwindkraft, die Ekelstromtrassen und natürlich die Hammerwärmepumpen.

Zwar ist die Wahrscheinlichkeit, auf der B12 über den Haufen gefahren zu werden, zig mal höher, als einem noch lebenden bayerischen Problembären zu begegnen – geschweige denn von ihm skalpiert zu werden. Aber im Straßenverkehr verletzt zu werden, gehört eben zum allgemeinen deutschen Lebensrisiko. Wenn ich alleine in den Wald gehe, bekomme ich Angst – wenn ich ins Auto steige, nicht.

Wie soll sich ein Bär da noch auskennen? Nicht mal Gummibären haben es noch leicht. Da bemüht man sich jahrzehntelang, Kinder froh zu machen, und Erwachsene ebenso – und dann wird einfach die Rezeptur geändert, sodass man seinen inneren Kompass verliert. Früher war Erdbeere grün. Da hatten sich alle dran gewöhnt, und es war in gewisser Weise prophetisch. Schmecken doch die foliengezogenen Säuerlinge inzwischen tatsächlich eher grün.

Jetzt aber ist das Erdbeer-Bärchen plötzlich dunkelrot. Das entspricht nicht mehr unserer Geschmackstradition und trifft zudem nicht den bleichen Farbton deutscher Supermarkt-Erdbeeren. Lange haben wir uns gefragt, wonach denn *jetzt* die grünen schmecken – unsere Geschmacksknospen kamen einfach nicht drauf. Erst eine Audienz bei ChatGPT klärte uns auf: Apfel!

Keiner hat die Gummibären gefragt, ob sie damit einverstanden sind. Sie sind einfach Opfer der industriellen Nasch-Strategie geworden. Und sie dürfen nicht einmal mehr in Würde altern und dabei hart werden. Eine Gruppe von türkischen Lebensmittelphysikern hat jetzt versucht herauszufinden, warum alternde Gummibären hart werden – und wie man den Alterungsprozess verzögern könne. Viele Mischungsverhältnisse

und unterschiedliche Zutaten testeten sie – und trugen unter anderem die Weichheit über die Zeit auf. Dazu mussten die Bärchenforscher die Gummitiere – Tierschützer jetzt mal weglesen – allerdings quetschen. Resultat: Es kommt ausschließlich auf den Abstand der vernetzten Gelierungs-Moleküle, etwa Pektin oder Gelatine, an. Egal was sonst noch drin ist, ob Zucker, Säuren oder Stärke.



Auch wenn Bärchen für diese Forschung gequält wurden, hat es sich dennoch gelohnt, dieses moralische Opfer zu bringen. Schließlich haben die Gummibärchen eine hohe Alltagsrelevanz. Auch wenn sie niemals zur Heilung von Krebs, Alzheimer oder MS beitragen werden. Und auch das Nobelpreiskomitee wird sich bei Suzan Tireki *et al.* wohl kaum melden.

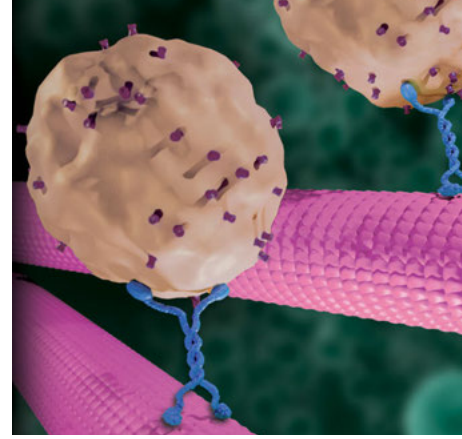
Gemeldet hatte sich das Komitee aber bekanntlich 2014 bei Stefan Hell. Zusammen mit zwei anderen bekam der Physiker den Chemie-Nobelpreis für die Entwicklung der supraauflösenden Fluoreszenzmikroskope, womit sie deren Auflösungsgrenze in den unteren Nanometerbereich gesenkt hatten. Aber Stefan Hell ist 2014 nicht stehen geblieben, er senkte die Auflösungsgrenze noch einmal um den Faktor zehn.

So werden wir optisch noch tiefer in die Natur eindringen können. Und vielleicht können wir bald sogar den Vernetzungsabstand in Gummibärchen messen, ohne sie gleich quetschen zu müssen. Wie Stefan Hell es geschafft hat, die Mikroskopie ein weiteres Mal zu revolutionieren, lesen Sie am besten ab Seite 24.

Die Redaktion



Foto: KI

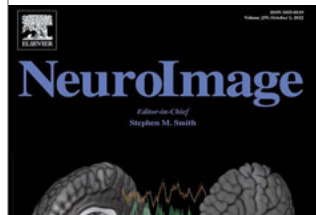


NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Patrouillen-Zunge“ / Comic: Forscher Ernst
- 9 Fokussiert: Inkubiert / Paper-Formatierungen

HINTERGRUND



- 10 Reproduktionsmedizin: Düstere Aussichten für ein wichtiges Fach?
- 14 Wissenschaftliches Publizieren: Wenn die Editorial Boards zweier Fachjournale wegen der Verlagspolitik geschlossen zurücktreten

SERIEN



- 17 Erlebnisse einer TA (163): Der Indikatorkäfer
- 18 Wissenschaftsnarr (57): KI: Kritik der schwätzenden Vernunft
- 37 Wirkstoff des Monats (35): RSV-Vakzine
- 58 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (13): Im Assessment-Center – Teil 1

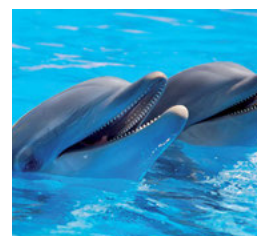
JOURNAL-CLUB



- 22 Journal-Club kompakt
- 23 Schöne Biologie: Organellen-Neulinge
- 24 Fluoreszenzmikroskopie in Göttingen und Heidelberg: Bericht und Interview mit Nobelpreisträger Stefan Hell
- 28 Sinnesphysiologie in Würzburg: Echoortung von Zahnwalen
- 30 Stichwort des Monats: Topologisch assoziierte Domänen (TAD)



Die Reproduktionsmedizin rutscht in die Krise: Die wenigen Lehrstühle erhalten kaum Fördergelder und die Berufsaussichten für den Nachwuchs sind schlecht. Das „Netzwerk Reproduktionsforschung“ hat es sich zum Ziel gemacht, diese Missstände zu ändern. Ab Seite 16



Zahnwale jagen und orientieren sich mithilfe von Echoortung. Dazu stoßen sie dröhnende, hochfrequente Laute aus. Aber wie funktioniert das in der Tiefsee, wenn kaum noch Luft in ihrer Lunge verbleibt? Ab Seite 32

„ Unser Titelthema: Fluoreszenzmikroskopie

Mit MINFLUX verbesserte die Gruppe um Nobelpreisträger Stefan Hell die Auflösungskraft der Fluoreszenzmikroskopie nochmals um eine Größenordnung. Selbst Konformationsänderungen einzelner Proteine lassen sich nunmehr nanometergenau auf der Millisekunden-Skala verfolgen. Im Interview erklärt der Biophysiker die Details und das Drumherum. Ab Seite 24.

STATISTIK



- 32 Publikationsanalyse: Tier- und Pflanzenökologie

WIRTSCHAFT



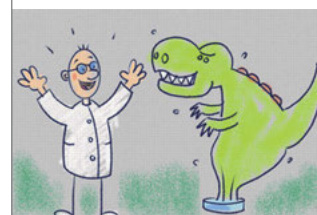
- 36 Biobusiness-News
- 38 Firmenporträt RIANA Therapeutics, Wien: Oligomer-Blockaden gegen Krebs
- 40 Bauboom in Biotech und Biopharma: Die Planung von Forschungsgebäuden ist komplex
- 43 Produktübersicht: PCR-Thermocycler
- 48 Neue Produkte

METHODEN



- 49 Neulich an der Bench: Biochromatographie im Schnellverfahren
- 52 **Methoden-Special: Epigenetische Sequenzierung**
- 56 Tipps und Tricks: In-Gel-Proteindetektion ersetzt Western Blot

SONSTIGES



- 23 Impressum
- 31 Preisrätsel: Die Fragmentverbinderin
- 67 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 61 Kongresse
- 63 Fortbildungen
- 65 Stellenmarkt



Enzymatische Tricks und Sequenzierverfahren der dritten Generation eröffnen interessante Alternativen, um an epigenetische Methylierungsmuster heranzukommen. An der Sequenzierung modifizierter RNA beißt man sich aber immer noch meist die Zähne aus. Ab Seite 56

www.laborjournal.de



@Lab_Journal

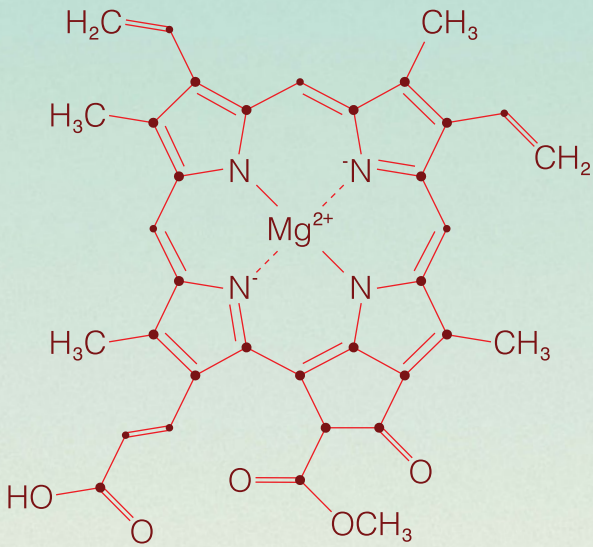


laborjournal@mstdn.science



www.facebook.de/laborjournal

Growing ideas for SCIENCE



Die Zukunft Ihres Labors kann nicht warten. Alles das, was Sie dazu brauchen, auch nicht. Wir führen zusammen, was zusammen gehört: Qualität und Schnelligkeit. Innerhalb 24 Stunden beliefern wir Sie für Ihre **Entfaltung.** — *#growwithus*

Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.de



DER FUX & das Himbeereis

ROTH

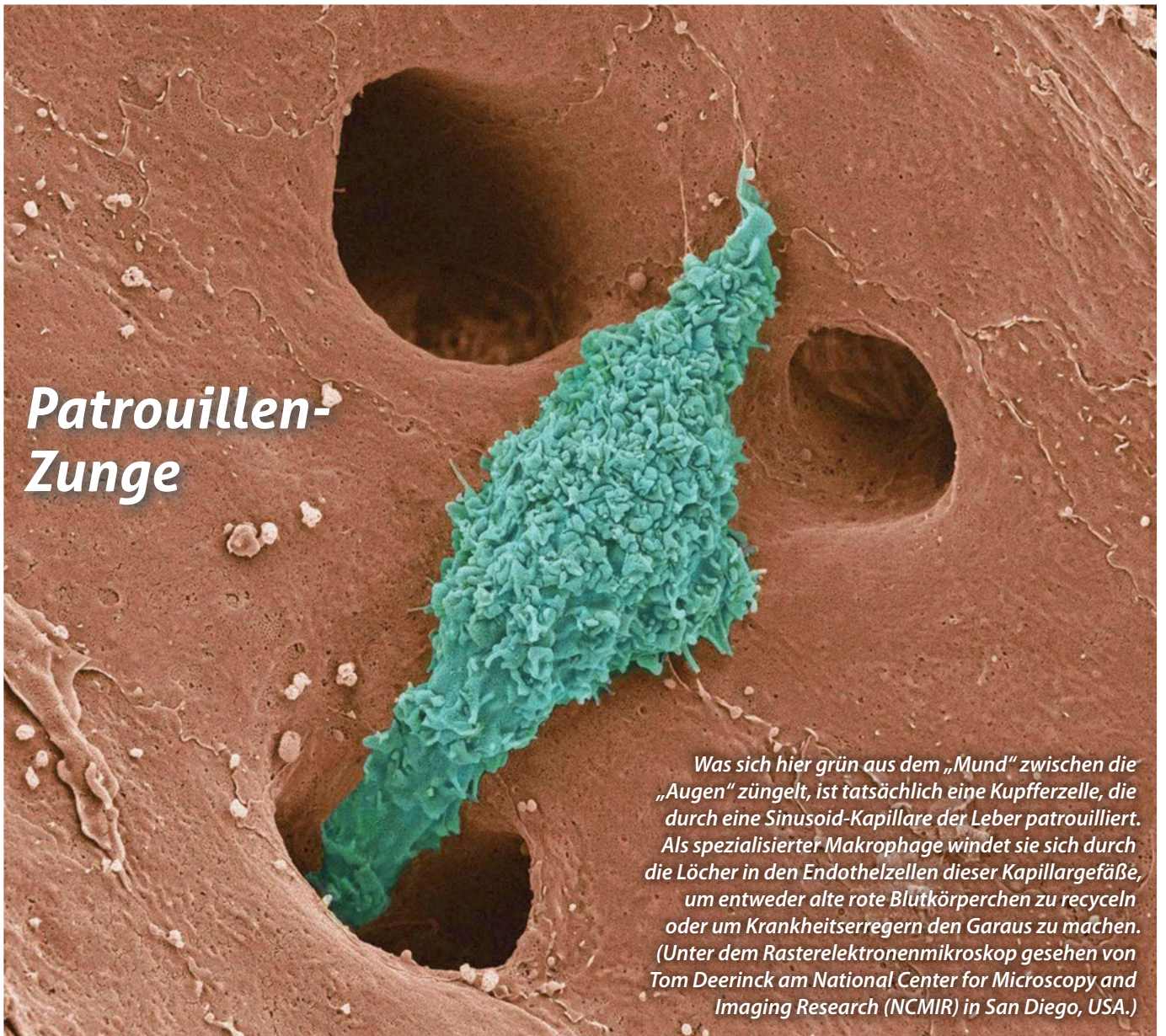


© goetzinger + komplizen



Noch mehr coole Angebote gibt es hier: carlroth.com

Patrouillen- Zunge



Was sich hier grün aus dem „Mund“ zwischen die „Augen“ züngelt, ist tatsächlich eine Kupferzelle, die durch eine Sinusoid-Kapillare der Leber patrouilliert. Als spezialisierter Makrophage windet sie sich durch die Löcher in den Endothelzellen dieser Kapillargefäße, um entweder alte rote Blutkörperchen zu recyceln oder um Krankheitserregern den Garaus zu machen. (Unter dem Rasterelektronenmikroskop gesehen von Tom Deerinck am National Center for Microscopy and Imaging Research (NCMIR) in San Diego, USA.)

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Fokussiert

Artikel-Formatierung

Nervige Verschwendung von Zeit und Geld

„Mein Vollzeitjob besteht gerade darin, abgelehnte Manuskripte für eine andere Zeitschrift neu zu formatieren – und mich dabei superproduktiv zu fühlen.“

Viele werden sich wiederfinden in diesem nicht ganz unironischen Tweet, den der Ernährungsphysiologe Katsu Funai von der University of Utah Anfang des Jahres abschickte. Und er ist bei weitem nicht der Einzige, der auf Twitter über den enormen Zeitaufwand klagt, den es kostet, wenn man ein Manuskript, das man gemäß den Anforderungen einer Zeitschrift formatiert hat, für die Zweit-einreichung bei einer anderen Zeitschrift in ein völlig anderes Format umarbeiten muss.

„Haben Sie sich schon einmal gefragt, wie lange es konkret dauert, Artikel für Zeitschrifteneinreichungen neu zu formatieren?“, fragte daher Megan Davies, Postdoc in der Epidemiologie der Universität Kopenhagen, ebenfalls auf Twitter. Und fuhr fort: „Wir haben uns das gefragt und beschlossen, darüber zu schreiben! Wir haben die verlorene Zeit und das verlorene Geld berechnet sowie Editoren und Forscher befragt – und einige neue Vorschläge für Formatierungsrichtlinien entwickelt.“

Das Ergebnis ist nachzulesen in dem Paper mit dem Titel „Saving time and money in biomedical publishing: the case for free-format submissions with minimal requirements“ (*BMC Medicine* 21: 172), bei dem Megan Davies als Co-Autorin fungiert. Demnach registrierten Seniorautor Tibor Varga und sein Team zunächst einmal unter „302 führenden biomedizinischen Fachzeitschriften [...] eine große Vielfalt an Einreichungsanforderungen“. Und stellten nachfolgend fest:

„Nach Erfassen der Durchschnittsgehälter von Forschern in der Europäischen Union und den USA sowie der Zeit, die für die Neuformatierung von Artikeln aufgewendet wird, schätzen wir, dass allein im Jahr 2021 etwa 230 Millionen US-Dollar durch die Neuformatierung von Artikeln verloren gehen. Sollte die derzeitige Praxis in diesem Jahrzehnt unverändert bleiben, könnten zwischen 2022 und 2030 rund 2,5 Milliarden US-Dollar vernich-

tet werden – und zwar allein durch die Neuformatierung von Artikeln nach einer sofortigen Editorial Desk Rejection.“ Grundlage für die Berechnung waren durchschnittlich eine Ablehnung pro publiziertem Paper sowie ein mittlerer Zeitaufwand von vier Stunden für die Neuformatierung, bei einer Spannweite von einer bis zu vierzehn Stunden.

Diese Dimensionen sind nicht neu. Im Jahr 2019 berechnete etwa ein kanadisches Autorenteam die gesamte Zeit, die nur für die Formatierungsarbeit von Manuskripten draufgeht – also für Erst- und Neuformatierungen (*PLoS ONE* 14(9): e0223116). Am Ende kam heraus, dass Forscherinnen und Forscher in den medizinischen Wissenschaften pro Jahr durchschnittlich 52 Stunden ihrer Arbeitszeit für das reine Formatieren von Manuskripten aufwenden. Dies wiederum entspricht mittleren Kosten von 477 US-Dollar pro Manuskript oder 1.908 US-Dollar pro Person und Jahr.

Kein Wunder, dass die Betroffenen hierin eine unnötige, sinnlose und vor allem auch nervige Verschwendung von Zeit und Geld sehen. Und nicht nur Forscherinnen und Forscher sehen das so, sondern inzwischen auch viele hauptamtliche Editoren. Einen von ihnen zitiert das Paper von Varga *et al.* etwa folgendermaßen: „Jede Woche haben wir neue Diskussionen über Formate und Einreichungen. Die Leute wollen, dass sie liberalisiert werden, weil es schlichtweg Zeitverschwendung ist.“

Liberalisierung also ist das Stichwort. Manuskripte in weitgehend freier Form einreichen und nur ein absolutes Minimum an Richtlinien vorgeben. Oder wie es ein anderer befragter Editor in dem Paper vorschlägt: „Schickt uns einfach euren Artikel, und wir sehen ihn uns an. Wenn er uns gefällt, geben wir ihn in den Peer-Review. Und falls er diesem standhält, bekommt ihr ihn zurück – um ihn DANN in das Format unserer Zeitschrift zu bringen. Ich denke, das gebietet der Respekt gegenüber der Zeit und dem Aufwand der Autoren.“

Das wäre doch mal ein Anfang!

Ralf Neumann



Illustr.: Dall-E2

Inkubiert

Seit jeher wird in der Forschung viel Kaffee getrunken. Anzunehmen daher, dass der Kaffeeringeffekt dort etwa genauso lange bekannt ist – wenigstens als Beobachtung. Oder haben Sie etwa noch nie die ringförmigen Ablagerungen wahrgenommen, die verschüttete Kaffeetropfen beim Trocknen auf allen möglichen Oberflächen hinterlassen? Eben! Und womöglich mag der eine oder die andere auch mal gedacht haben: „Oh, wie hübsch!“ Oder gar aufmerksam nach dem Muster: „Hey, schon irgendwie interessant, welche Muster der Kaffee hier macht“. Aber viel mehr Beschäftigung war damit lange Zeit nicht.

Das änderte sich erst Ende der 1990er, als Robert Deegan und Kollegen von der University of Chicago sich fragten, wieso die Flecken, die von getrockneten Kaffeetropfen zurückblieben, ausgerechnet an den Rändern dunkler waren – statt gleichmäßig gefärbt, wie man das eher erwarten würde. Also untersuchten sie das Phänomen und fanden, dass während der Verdunstung nach außen gerichtete Kapillarflüsse die Schwebeteilchen des Kaffeesatzes bei gleichbleibender Tropfenfläche stets nach außen treiben. Am Ende konnten sie mit ihren Kaffee-Daten sogar ein mathematisches Modell formulieren, das die Verdunstung kolloidaler Flüssigkeiten allgemeingültig beschreibt. Das von Deegan *et al.* darüber verfasste Paper wurde bis heute knapp 7.000-mal zitiert.

Nun basieren viele Anwendungen darauf, dass Flüssigkeiten gleichmäßig auf der von ihnen bedeckten Fläche eintrocknen sollen – zum Beispiel der Tintenstrahldruck. Und tatsächlich kämpften hierbei schon lange viele Ingenieure gegen die arg störenden Effekte dieses Kaffeeringeffekts. Eine echte Lösung hatten sie bis dahin jedoch nicht gefunden. Die fanden sie erst, als sich neugierige Grundlagenforscher über Kaffeeflecken gewundert hatten – und ihnen mit ihren Erkenntnissen völlig unerwartet den Schlüssel dazu lieferten.

Womit endlich auch klar geworden sein dürfte, warum wir dieses Beispiel hier derart ausbreiten: Als Warnung! Denn was würde man riskieren, wenn man der zweckfreien Grundlagenforschung immer mehr Fördergelder abzieht, um sie umso stärker der sogenannten angewandten Forschung zuzuführen? Man würde damit wohl auch den Boden für solche Kaffee-Erfolgsgeschichten immer weiter austrocknen.

Ralf Neumann

Segen und Fluch zugleich
für die Reproduktionsforschung:
In-vitro-Fertilisation



„Reproduktion ist ein laufendes Experiment ohne wissenschaftliche Begleitung“

Foto: AdobeStock / SciPro

Während sich reproduktionsmedizinische Praxen über regen Zulauf freuen, sieht es für die universitäre Forschung in diesem Fachgebiet düster aus. Die wenigen Lehrstühle erhalten kaum Fördergelder und die Berufsaussichten für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an Hochschulen oder Universitätskliniken sind schlecht. Das „Netzwerk Reproduktionsforschung“ hat es sich zum Ziel gemacht, diese Missstände zu ändern.

Das Fachgebiet der Reproduktionsmedizin wurde vor allem durch Kinderwunschbehandlungen bekannt. In Deutschland bleibt etwa jedes achte Paar ungewollt kinderlos. Durch assistierte Reproduktionstechniken (ART) wie In-vitro-Fertilisation (IVF) und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) kann vielen Betroffenen geholfen werden. Doch die Behandlungen sind physisch und psychisch belastend, und die Erfolgsquote liegt nur bei etwa 20 Prozent pro Behandlungszyklus.

Dennoch ist vor allem die Entwicklung dieser Behandlungsmethoden der Grund für die Bekanntheit des Fachgebietes. Paradoxerweise hat die Lukrativität der Kinderwunschbehandlungen aber andererseits dazu geführt, dass sich die Reproduktionsforschung in Deutschland nie wirklich umfassend entwickeln konnte. Zwar beschäftigt sich medizinisches und biologisches Fachpersonal an mehr als 130 privat geführten reproduktionsmedizinischen

Zentren mit Fragestellungen, die eng mit Unfruchtbarkeit zusammenhängen. Weiter gefasste Themen wie eine breite Ursachenforschung oder Behandlungsfolgen sind allerdings in der universitären Forschung angesiedelt. Und die wird hierzulande kaum gefördert. Folgerichtig liegt sie im weltweiten Vergleich weit abgeschlagen hinter der internationalen Spitzenforschung.

Die drei Säulen der Frauenheilkunde

Natürlich befasst sich die Reproduktionsforschung auch damit, den Ablauf von ART-Behandlungen zu verbessern. Allerdings umfasst sie weit mehr als nur Fragestellungen rund um Kinderwunschbehandlungen. Zusammen mit der gynäkologischen Endokrinologie bildet die „Reproduktionsmedizin“ vielmehr eine der drei Säulen der Frauenheilkunde. Ne-

ben den beiden prominenten Säulen „Gynäkologie und gynäkologische Onkologie“ sowie „Pränatalmedizin und Geburtshilfe“ tritt diese dritte Säule allerdings vergleichsweise in den Hintergrund. So sind an allen 38 Universitätsfrauenkliniken in Deutschland Abteilungen der beiden starken Säulen vertreten. Abteilungen der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin findet man jedoch nur an 22 dieser Standorte. Neun zusätzliche Abteilungen speziell für gynäkologische Endokrinologie kommen noch dazu. Schon dadurch ist diese dritte Säule der Frauenheilkunde im Vergleich zu den anderen beiden Fachgebieten schwächer aufgestellt. Hinzu kommt, dass auf die gesamte Summe der 31 universitären Versorgungszentren für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin nur drei besetzte Lehrstühle kommen. Im Gegensatz dazu wurde in der Geburtshilfe und Pränatalmedizin erst

2020 mit der Akademisierung der Hebammenausbildung ein triftiger Grund für den Erhalt und Ausbau der vorhandenen Abteilungen geschaffen. Die gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin ist somit im Vergleich zu den beiden anderen starken Säulen der Frauenheilkunde in der universitären Forschung und der Lehre nicht nur temporär deutlich unterrepräsentiert.

Die Defizite sind sowohl in der Krankenversorgung als auch in der Ausbildung von Fachärztinnen und Fachärzten spürbar. So können sieben Universitätskliniken keine Versorgung im Bereich der Reproduktionsmedizin anbieten. Darunter auch die Charité-Universitätsmedizin Berlin und das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. In drei weiteren Bundesländern gibt es kein universitäres Angebot: Brandenburg, Bremen und Mecklenburg-Vorpommern. Die Aus- und Weiterbildung zu Fachärztin oder Facharzt kann daher ohne die Unterstützung von privaten Zentren nicht gewährleistet werden.

Dritte Säule im Schatten

In den 1960er- bis 1980er-Jahren war die reproduktionsmedizinische Forschung in Deutschland noch federführend. Mit der Entwicklung der assistierten Reproduktionstechniken konnte ein regelrechter Boom des Forschungsgebiets verzeichnet werden. Was mit viel Schwung begonnen hatte, endete aber schon wenige Jahrzehnte später in einem Schattendasein. Nach der Emeritierung der ersten Generation in gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionswissenschaften erfolgte inner- und außerhalb der Hochschulen eine Verlagerung des Interessensge-

bietes hin zum lukrativsten Teil der Reproduktionsmedizin – den assistierten Reproduktionstechniken. Mit der Gründung von privat geführten Kinderwunschzentren wanderten schließlich auch die führenden Köpfe aus Reproduktionsmedizin und -wissenschaft aus den Universitätskliniken ab. Und mit ihnen ging die Expertise – was nachfolgend mit für die Schließungen und Kürzungen der endokrinologischen und reproduktionsmedizinischen Abteilungen sorgte.

Ungehörte Klagen

Ein Rückblick zeigt, dass schon um die Jahrtausendwende Klagen laut wurden, dass die Reproduktionsforschung in Deutschland zunehmend schwach aufgestellt sei. Im Jahr 2004 schrieben die Regensburger Ärztin Monika Bals-Pratsch *et al.* dazu im *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*: „Die gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin ist seit Jahren mit zunehmender Tendenz an deutschen Universitätsfrauenkliniken unterrepräsentiert. [...] Es besteht Handlungsbedarf.“ Im Detail prangerten sie eine auffallend niedrige Publikations-tätigkeit sowie mangelnde Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten an. Zudem enthüllte eine Befragung bereits zu diesem Zeitpunkt, dass der Fachbereich selbst dort beschnitten wurde, wo er an Universitäten oder Kliniken noch vorhanden war. So arbeiteten Fachärztinnen und Fachärzte etwa vermehrt auch in anderen Disziplinen.

Der Trend zum Abbau der endokrinologischen und reproduktionsmedizinischen Abteilungen innerhalb der universitären Strukturen hielt jedoch an. Mahnungen und Kla-

gen der Fachgesellschaften wie zum Beispiel der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) und der Arbeitsgemeinschaft universitärer reproduktionsmedizinischer Zentren (URZ) blieben ungehört.

Mangelhafte Qualität in Lehre und Versorgung

Bis heute hat sich die Situation noch weiter verschlechtert. Von den 2002 vorhandenen zwölf Lehrstühlen sind nur noch drei erhalten geblieben. Erforderliche Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten, beispielsweise im Rahmen einer Facharztausbildung, können schon seit vielen Jahren nicht mehr angemessen bereitgestellt werden. Diese werden stattdessen auch von niedergelassenen Expertinnen und Experten angeboten, die Universitäten beteiligen sich allenfalls nur noch. In einer Stellungnahme des Ordinarienkonzents von 2015 wird auch die Qualität der Patientinnen-Versorgung bemängelt: „Viele Kollegen verfügen auch nach abgeschlossener Facharztausbildung nicht über ausreichende Kenntnisse auf dem Gebiet der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, um ihre Patientinnen kompetent zu betreuen“ (*Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 75(12): 1203-5).

Ein Blick in die benachbarte Schweiz hingegen zeigt: Es geht auch besser. Dort sind die gynäkologische Endokrinologie beziehungsweise Reproduktionsmedizin an allen fünf Universitätskrankenhäusern vertreten. Zwar ist die Versorgung nicht immer mit einer Professur verbunden und die Abteilungen sind nicht immer eigenständig, aber es gibt keine flächendeckende Lücke wie es in fünf deutschen Bundesländern der Fall ist.

Welches ist wohl die schwächste der drei Säulen, auf denen die Frauenheilkunde steht?



Illustr.: vita.ch / LJ

Die Stärkung der dritten Säule der Frauenheilkunde in den universitären Strukturen ist allerdings nicht nur deshalb wichtig, weil dort auch die niedergelassenen Reproduktionsmedizinerinnen und -mediziner von morgen ausgebildet werden. Auch die Unabhängigkeit der Forschung innerhalb eines Forschungsfeldes sowie ein Einblick in dessen gesamte Breite sind wichtige Qualitätsmerkmale wissenschaftlicher Praxis. Schließlich adressiert die Reproduktionsforschung ganz generell den Erhalt oder die Wiederherstellung der reproduktiven Gesundheit. Das ist weit mehr als nur das, was im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung nötig und wichtig ist. Entsprechend bildet die Ursachenforschung bei In- oder Subfertilität nur einen Teil der Reproduktionsmedizin ab. Beispielsweise hängen auch zum Teil sehr komplexe Krankheitsbilder wie Endometriose, das polyzystische Ovariensyndrom (PCOS) oder auch Myombildungen sehr eng mit der weiblichen Fruchtbarkeit zusammen.

Ein weites Forschungsfeld

Doch nicht nur bei diesen Themen bildet die Reproduktionsmedizin wichtige Schnittmengen mit anderen Disziplinen. Gleiches gilt etwa für Aspekte wie den Zusammenhang von Ernährung und Nahrungsergänzungsmitteln auf Zykluslänge und -regelmäßigkeit oder den Einfluss von Übergewicht auf die Fruchtbarkeit. Oder für die Forschung zu den Einflüssen bestimmter Umweltgifte auf die körperliche Entwicklung im Zusammenhang mit In- oder Subfertilität. Solche Stoffe gelangen oftmals als Rückstände aus Industrie oder Landwirtschaft in die Umwelt und interagieren als sogenannte endokrine Disruptoren mit der Wirkung von fortpflanzungsrelevanten Hormonen. Bekannt sind etwa Substanzen wie Bisphenol A oder Phthalate, für die bereits eine Wirkung auf die Keimzellbildung nachgewiesen wurde. Für andere Stoffe, wie beispielsweise einige per- oder polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS), laufen die Untersuchungen noch.

Da die Reproduktionsforschung Themen entlang eines Lebenszyklus von Kinder- und Jugendgynäkologie bis hin zur Menopause umfasst, grenzt sie natürlich ebenso an weitere Fachgebiete der Frauenheilkunde an. Aber auch eine Überschneidung mit zentralen Fragen rund um die männliche Fruchtbarkeit ist gegeben. Beispielsweise ist gerade bezüglich endokriner Disruptoren oder bei der Fragestellung, wie sich Alterungsprozesse auf die Fertilität auswirken, eine vernetzte und vergleichende Forschung an beiden Geschlechtern sinnvoll.

Dazu kommt, dass es auch jenseits gynäkologischer Tumoren noch weitere Schnittstellen zur Onkologie gibt – etwa im Zusam-

menhang damit, wie Fruchtbarkeit nach oder während einer onkologischen Behandlung erhalten beziehungsweise wiedererlangt werden kann.

Und schließlich befasst sich die Reproduktionsforschung auch über den Lebenszyklus hinaus mit der Frage, welche Auswirkungen Fruchtbarkeitsbehandlungen oder assistierte Reproduktionstechniken auf das nachfolgende Leben haben könnten. Welche Einflüsse haben zum Beispiel die Nährmedien, in denen sich die Zygoten etwa fünf Tage lang bis zur Übertragung in den Uterus befinden, auf die spätere Entwicklung des Kindes? Einer solchen Fragestellung geht man etwa im Rahmen der Erforschung von embryonaler beziehungsweise fötaler Programmierung nach – einem Aspekt der reproduktionsmedizinischen Forschung, der sich demnach an die Pädiatrie und Neonatologie anschließt.

Die Komplexität des breiten Forschungsfeldes der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin macht deutlich: Eine enge Vernetzung mit angrenzenden Fachgebieten und die Einbindung in universitäre Strukturen ist sinnvoll und wichtig. Reproduktionsforschung ist in besonderem Maße interdisziplinär und hat Berührungspunkte zu vielen anderen Forschungsgebieten.

Das „Netzwerk Reproduktionsforschung“

Mit der Forderung, die bestehenden Strukturen zu verbessern und die Position der gynäkologischen Endokrinologie und der Reproduktionsmedizin zu stärken, haben sich schon in der Vergangenheit Fachverbände sowie einzelne Vertreterinnen und Vertreter des Faches zu Wort gemeldet.

Unabhängig davon schlossen sich 2019 zehn Forscherinnen und Forscher zum „Netzwerk Reproduktionsforschung“ zusammen, um mit einer Reihe von konkreten Vorhaben die Verbesserung der unbefriedigenden Lage ihres Fachgebiets voranzutreiben. Ihr Hauptziel ist die Stärkung der universitären Forschung durch Initiierung von Forschungsprogrammen sowie die Schaffung von Fördermöglichkeiten für den wissenschaftlichen Nachwuchs des Faches. Den Fokus legt das Netzwerk auf die Forschungsbereiche der reproduktiven Gesundheit und schließt dabei die interdisziplinäre Grundlagenforschung in Biologie, Veterinärwissenschaft und Medizin mit ein. Des Weiteren wollen die Mitglieder des Netzwerks die Kommunikation und den Austausch innerhalb der Forschungsgemeinde fördern und auch die Interaktion mit europäischen und internationalen Initiativen stärken. Auch die Verbesserung der Sichtbarkeit ihres Fachgebiets in der öffentlichen Debatte und

hinsichtlich politischer Entscheidungen ist ein erklärtes Ziel der Mitglieder.

„Wir müssen mit vielen alten Vorstellungen aufräumen“, sagt Jörg Gromoll vom Centrum Reproduktionsmedizin und Andrologie am Universitätsklinikum Münster und Mitbegründer des Netzwerks. „Unfruchtbarkeit ist nicht immer die Schuld der Frau, ist von der Natur nicht gewollt und betrifft nicht nur einige wenige“, so Gromoll.

Geld von BMBF und DFG

Doch wie könnte die Forschung zur reproduktiven Gesundheit gestärkt werden? Das Netzwerk Reproduktionsforschung setzt hierbei vor allem auf die Schaffung von Forschungsprogrammen und Fördermöglichkeiten für junge Forschende. Ruth Grümmer vom

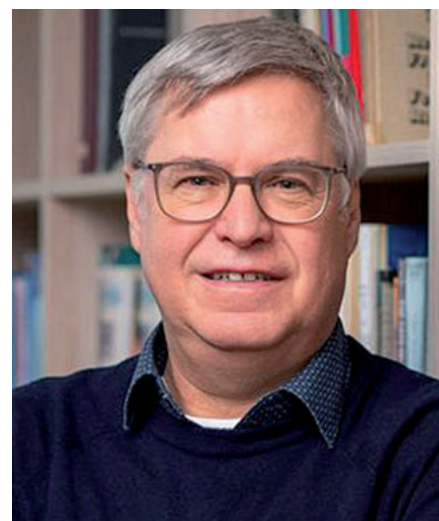


Foto: WWU / Erk Wibberg

Jörg Gromoll, Universitätsklinikum Münster:
„Wir müssen mit vielen alten Vorstellungen aufräumen.“

Institut für Anatomie des Universitätsklinikums Essen und selbst Mitglied des Netzwerks Reproduktionsforschung betont, wie wichtig die weitere Förderung im Anschluss an die Promotion ist: „Die Universität kann den jungen Menschen oft keine Perspektiven bieten. Deshalb gehen sie letztlich doch in eine IVF-Praxis.“ Folglich ist es langfristiges Ziel, einen repräsentativen und eigenständigen Fachbereich innerhalb der universitären Strukturen zu etablieren.

Zwei Erfolge kann das Netzwerk schon verbuchen: Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Errichtung von Nachwuchszentren. Die Fördermaßnahme erstreckt sich über einen Zeitraum von sechs Jahren und liegt im zweistelligen Millionenbereich. Bei der Gestaltung und der Ausschreibung der Stellen konnte das Netzwerk aktiv mitarbeiten – und so sicherstellen, dass

nachhaltig wirksame Strukturen geschaffen werden. Konkret heißt es hierzu in der Bekanntmachung des BMBF vom August 2022: „Ziel der Fördermaßnahme ist es, den Forschungsbereich der reproduktiven Gesundheit in der Universitätsmedizin zur Profilbildung strukturell zu stärken und mehr Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler nach der Promotion in diesem Forschungsbereich zu halten. [...] Um wesentliche Fragen der reproduktiven Gesundheit zu beantworten und damit die Versorgung der Betroffenen verbessern zu können, ist insbesondere ein interdisziplinärer Ansatz unter Kooperation von Forschung und Klinik wichtig.“

Gefördert werden Einzelvorhaben, die in der Regel an medizinischen Fakultäten verankert sein sollen, aber auch interdisziplinär mit anderen Wissenschaften arbeiten können.

Foto: EPNS



Ruth Grümmer, Universitätsklinikum Essen: „Die Universität kann den jungen Menschen oft keine Perspektiven bieten.“

Auch eine Vernetzung mit ethischen, rechtlichen und psychosozialwissenschaftlichen Disziplinen ist denkbar. Nicht gefördert werden Nachwuchszentren, die ausschließlich neue Verfahren zur Reproduktionstechnik entwickeln – sowie solche, die reine Grundlagenforschung ohne translationale Ausrichtung verfolgen oder den Fokus ausschließlich auf rein ethische, rechtliche und soziale Fragestellungen richten.

Die Hoffnung ist, dass es über solche Leuchtturmprojekte gelingt, die entsprechenden Forschungsgebiete neu an Universitäten anzusiedeln. „Wenn die Nachwuchsgruppen gute Ergebnisse liefern, haben die Fakultäten auch ein Interesse daran, das auszubauen. So können langfristig auch Professuren entstehen“, erklärt Gromoll.

Als weitere Fördermaßnahme für den wissenschaftlichen Nachwuchs stellte das Netz-

werk einen DFG-Antrag zur Errichtung einer Nachwuchsakademie. Der Antrag mit Fokus auf Alterungsprozesse in der Reproduktion wurde Anfang des Jahres bewilligt und schließt auch die Untersuchung von Nachkommen mit ein. Aus der Bewilligung geht hervor: Gefördert werden junge Forschende bis maximal sechs Jahre nach der Promotion im Rahmen einer FertilAGE-Nachwuchsakademie. Gewährt wird eine einjährige Anschubfinanzierung für ein konkretes Projekt. Während der Förderzeit werden die Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler von Mentorinnen und Mentoren begleitet, die sie darin unterstützen, zunehmend Selbstständigkeit zu entwickeln, um nach Ablauf der Förderung ihr Projekt eigenständig weiterzuführen. Wie die BMBF-Nachwuchszentren startet auch FertilAGE in diesem Sommer.

Reproduktionsforschung im gesellschaftlichen Kontext

Was die Förderung durch öffentliche Gelder betrifft, mussten die Mitglieder des Netzwerks feststellen, dass ihr Fach bis dahin auch für die Entscheidungsträger bei den Fördergebern wenig sichtbar war. „Zuletzt war Reproduktion weitgehend ein fortlaufendes Experiment ohne wissenschaftliche Begleitung“, kommentiert Gromoll. Demnach scheint in Gesellschaft und Politik erst seit kurzem ein Bewusstsein zu reifen, dass eine konkurrenzfähige Reproduktionsforschung tatsächlich eine Investition in die Gesundheit nachkommender Generationen ist.

Deswegen noch ein paar Details dazu: In Deutschland entstanden seit der Geburt des ersten deutschen IVF-Babys 1982 in Erlangen mehr als 100.000 Kinder durch künstliche Befruchtungen. Das reproduktionsbiologisch fortgeschrittene Alter der werdenden Eltern und veränderte Lebensgewohnheiten und Umwelteinflüsse führen in unserer Gesellschaft dazu, dass der Anteil der Kinderwunschbehandlungen stetig ansteigt. In Deutschland liegt er derzeit bei etwa vier Prozent. Statistisch gesehen verteilen sich die Fertilitätsstörungen mit rund 30 bis 40 Prozent gleichmäßig auf Mann und Frau; in den verbleibenden Fällen liegt die Ursache bei beiden Partnern, oder es kann keine Ursache gefunden werden. Die Aufklärung über reproduktive Gesundheit hingegen ist mangelhaft. So ist den meisten jungen Frauen nicht klar, dass ihre Fruchtbarkeit bereits ab dem dreißigsten Lebensjahr abnimmt. Auch die Fruchtbarkeit des Mannes nimmt mit dem Alter ab. Etwa ab dem vierzigsten Lebensjahr stellt man im Schnitt eine abnehmende Spermienproduktion und -qualität fest.

„Vielleicht müssen wir uns selbst ankreiden, dass wir nicht in Lage sind, solche Dinge

zu kommunizieren“, greift sich Gromoll an die eigene Nase. Wissenschaftskommunikation ist aber immer ein Zusammenspiel von verschiedenen Akteuren. In Frankreich wird beispielsweise gerade ein breit angelegtes regierungsförderndes Aufklärungs- und Forschungsförderprogramm etabliert. „Dazu gehören Aufklärungsaktivitäten in der Schule, aber auch Förderung von Forschung“, erklärt Gromoll.

Gesellschaftliche Aufklärung hat daher auch für das Netzwerk Reproduktionsmedizin einen wichtigen Stellenwert. „Unfruchtbarkeit ist eine Volkskrankheit, die nun erstmals in der Menschheitsgeschichte auch vererbt werden kann“, so Gromoll. Er hat Recht. Die Kinder von Eltern, die sich nicht auf natürlichem Wege fortpflanzen konnten, sind nun selbst im fortpflanzungsfähigen Alter. Schon allein deshalb sollten wir anfangen, Unfruchtbarkeit als gesellschaftliche Thematik und nicht als Einzelschicksal zu betrachten. Und wir sollten uns auch mit den Folgen der Behandlungen für die Nachkommen beschäftigen. Ruth Grümmer sagt dazu: „Wie komplex Reproduktionsforschung ist und was man damit vielleicht auch in den Folgegenerationen auslösen kann, das ist in der Gesellschaft nicht präsent.“

Aufklärungskampagnen können helfen, die Wahrnehmung für die Problematik zu schärfen und die Ausgrenzung Betroffener zu verhindern. Denn leider wird Fruchtbarkeit immer noch mit Leistungsgedanken verknüpft, sodass Unfruchtbarkeit bei Frauen und Männern gleichermaßen zu dem Gefühl führt, versagt zu haben. Das müsste nicht so sein, wenn ein breiteres Wissen über die Gründe von Infertilität existieren würde.

Vernetzung als Ziel

Neben den Vorhaben, universitäre Forschung und Lehre zu fördern sowie Gesellschaft und Politik bezüglich reproduktiver Gesundheit zu informieren und zu sensibilisieren, steht aber auch die Vernetzung der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler selbst auf der Agenda des Netzwerks für Reproduktionsforschung. Hierzu soll perspektivisch ein Deutsches Zentrum für reproduktive Gesundheit (DZRG) errichtet werden. Da Unfruchtbarkeit als Volkskrankheit zu sehen ist, liegt es nahe, solch ein koordinierendes Zentrum zu schaffen. Für Infektionskrankheiten sowie Tumor-, Herz-Kreislauf- und andere Erkrankungen gibt es sie schließlich schon länger.

Für die Reproduktionsmedizin ist es bis dahin jedoch noch ein langer Weg, auf dem die Akteure des Netzwerks die Unterstützung aus der Politik sowie den Fachverbänden und -gesellschaften sicher gut gebrauchen können.

Carolin Sage

WISSENSCHAFTLICHES PUBLIZIEREN

Das Preisschild am Wissen

Wenn das Editorial Board eines Fachjournals geschlossen zurücktritt, sind verschiedene Auslöser denkbar – etwa Verlagsentscheidungen gegen die ethischen Standards der Wissenschaftsgemeinde, eine unangemessene Beeinflussung der wissenschaftlichen Integrität der Fachzeitschrift oder eine mangelnde Unterstützung des Editorial Boards. Was davon spiegelt der folgende Fall wider?

Am 17. April 2023 erklärten die Editorial Boards der Elsevier-Journale *NeuroImage* und *NeuroImage: Reports* – insgesamt also 42 Handling Editors, Associate Editors, Senior Editors und Editors-in-Chief – geschlossen ihren Rücktritt. Ihre Begründung: Elsevier verlangt exorbitante Artikelgebühren, die die Unkosten des Verlags bei Weitem übersteigen und unethisch sind. Vorausgegangen war eine monatelange Diskussion um deren Höhe.

Die Fakten: Die 1992 gegründete Fachzeitschrift *NeuroImage* ist mit etwa eintausend Artikeln pro Jahr und überdurchschnittlichen Zitationsmetriken ein führendes Journal für bildgebende Neurowissenschaften. Im Jahr 2020 stellte Elsevier die Fachzeitschrift vollständig auf Open Access (OA) um. Jeden Artikel lässt sich das Verlagshaus seitdem mit Article Processing Charges (APC) in Höhe von 3.150 Euro vergüten. *NeuroImage: Reports* ist eine 2021 aufgelegte OA-Begleitzeitschrift, die Nullbefunde und registrierte Berichte veröffentlicht. Pro Artikel veranschlagt sie 1.640 Euro.

„Unsere Rücktrittsentscheidung fiel uns schwer“, erklärt Til Ole Bergmann, der schon während seiner Promotion Manuskripte für *NeuroImage* begutachtete, seit 2019 dort als Handling Editor und seit 2022 als Editor-in-Chief von *NeuroImage: Reports* tätig war. Hauptberuflich erforscht Bergmann als Associate Professor für Neurostimulation am Neuroimaging Center der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz die Funktion neuronaler Oszillationen des menschlichen Gehirns. Im Juni 2022 hatten die Editoren von *NeuroImage* Elsevier erstmalig angeschrieben: „Über Monate versuchten wir, das Verlagshaus zu überzeugen, die APCs nicht weiter zu erhöhen, sondern zu halbieren. Ansonsten können Zeitschriften wie *NeuroImage* auf Dauer keinen Erfolg haben, da sich Forscher zunehmend gegen unangemessene Kosten für Veröffentlichung und Zugang wehren.“

Doch vergeblich: Elsevier lehnte eine Reduzierung der Artikelgebühren kategorisch ab. Schließlich „gibt der Markt die derzeitigen APCs her und Autoren sind bereit, diese Gebühren zu zahlen“, fasst Bergmann Elseviers Argumentation zusammen. Als Konsequenz wiesen die Editoren den Wissenschaftsverlag im März 2023 darauf hin, aus ethischen Grün-



Seit 2016 war Til Ole Bergmann im Editorial Board des Elsevier-Journals *NeuroImage* tätig. Geschlossen zieht die Redaktion jetzt unter neuem Namen zu einem anderen Verlag um. Foto: T.O. Bergmann

den zurücktreten und eine eigene Zeitschrift gründen zu müssen. Erneut war Elsevier nicht zur Diskussion bereit.

Exorbitante Artikelgebühren?

Beim niederländischen Wissenschaftsverlag und weltweiten Marktführer Elsevier klingt das anders. Sein Vizepräsident für Globale Kommunikation Andrew Davies schrieb *Laborjournal*: „We are disappointed with the decision of the *NeuroImage* Editorial Board to step down from their roles, especially as we have been engaging constructively with them over the last couple of years [...]“. Warum Gebühren nicht verringert werden, erklärt er so: „The *NeuroImage* APC is in line with our policy of providing above average quality for below market price. [...] The fee [...] is below that of the nearest comparable journal in its field (based on FWCI).“

Was ist dran an dieser Behauptung?

FWCI steht für Field-Weighted Citation Impact und ist eine von SciVal, Elseviers Analyseplattform für wissenschaftliche Produktivität, berechnete Zitationsmetrik, die auf die Daten von Elseviers Recherche- und Zitationsdatenbank Scopus zurückgreift. FWCI-Werte gewichten die Anzahl und Qualität von Zitationen eines Journals entsprechend der durchschnitt-

lichen Zitationsrate in einem bestimmten Forschungsfeld. Werden Publikationen häufiger als der Durchschnitt zitiert, resultiert ein höherer FWCI-Wert. Relativ selten zitierte Publikationen erbringen einen niedrigeren FWCI-Wert. Der Indikator trägt somit disziplinären Unterschieden zwischen Forschungsfeldern Rechnung. Seine genaue Berechnungsmethode ist allerdings ein proprietäres Verfahren von Elsevier und nicht öffentlich zugänglich. Wie alle bibliometrischen Indikatoren ist auch er kein wirkliches Maß für Forschungsqualität.

Vor allem hängt er aber davon ab, mit welchen Schlagwörtern ein Forschungsfeld definiert wird. Für *NeuroImage* kommen zwei Alternativen in Betracht: kognitive Neurowissenschaften und Neurologie. Im ersten Forschungsfeld belegt die Fachzeitschrift laut Scopus Platz 5 von 107 Journalen; in der zweiten Disziplin Platz 9 von 170 Journalen. Auf den Plätzen 4 und 6 in den kognitiven Neurowissenschaften finden sich Springer-Natures Fachzeitschrift *Translational Neurodegeneration* und Elseviers *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. Sie verlangen APCs von 2.630 Euro beziehungsweise 3.170 Euro. Die Gebühr von *NeuroImage* in Höhe von 3.150 Euro ist entgegen Elseviers Aussage also nicht „below that of the nearest comparable journal in its field“. Da sieben der ersten zehn Plätze überdies von Elsevier-Journalen belegt werden, deren APCs der Verlag zentral steuert, hat eine solche Aussage ohnehin wenig Aussagekraft.

Auf den Plätzen 8 und 10 in der Disziplin Neurologie stehen *General Psychiatry* der BMJ Publishing Group sowie Wiley-Blackwells *Neuropathology and Applied Neurobiology*. Ersteres erhebt keinerlei Einreichungs-, Farb- oder Seitengebühren. Letzteres verlangt APCs in Höhe von 3.700 US-Dollar. Elseviers Aussage ist also korrekt – insofern sie sich selektiv auf Wiley-Blackwells Fachzeitschrift bezieht. Welche Daten Elsevier für die Einordnung von *NeuroImage* im Detail verwendet, beantwortete Elseviers Andrew Davies gegenüber *Laborjournal* nicht.

Die jeweils 15 Fachzeitschriften ähnlichen Renommées beider Forschungsfelder verlangen gegenwärtig durchschnittlich 3.078 beziehungsweise 3.317 Euro für ihre Publikations-

dienste. *NeuroImage* rangiert preislich in deren Mittelfeld. Unter Elseviers 769 OA-Journalen (elsevier.com/about/policies/pricing; Stichtag 14. April 2023) sind nur 35 Zeitschriften teurer als *NeuroImage*. Es zählt zu den fünf Prozent der preisintensivsten Titel des Wissenschaftsverlags. Mit einer „policy of setting our APCs competitively below the market average relative to quality“, wie von Davies beansprucht, stimmt *NeuroImage* kaum überein.

Was der Markt hergibt

Im Einklang steht es aber mit Elseviers grundlegender Sichtweise des Publikationsgeschäfts: „We publish more articles and at higher quality relative to other major publishers, yet our average list price per subscription article remains lower (by 2-3 times) than that of others.“ (elsevier.com/about/policies/pricing). Mit der Realität hat diese Marketingaussage wenig gemein. Zum einen ist wissenschaftliche Qualität schwer quantifizierbar. Zitationsmetriken wie der Journal-Impact-Faktor taugen nicht dazu (siehe *Laborjournal* 10/2022: 30-31). Zum anderen basiert die Aussage auf einem Vergleich mit drei anderen Wissenschaftsverlagen. Um welche Verlage es sich dabei allerdings handelt, verrät Elseviers Website nicht. Auch Andrew Davies wollte es auf Nachfrage nicht preisgeben. Dafür findet sich der Vergleich auf Elseviers Website unter der Überschrift „Transparent price setting“.

Vor allem nimmt das Verlagshaus mit seinen 2.645 Open-Access- und Hybrid-Zeitschriften (elsevier.com; Stichtag 14. April 2023) durchschnittlich 2.679 Euro (180 Euro bis 9.030

Euro) pro Artikel ein. Die anderen zwei veröffentlichten stärksten Wissenschaftsverlage Springer-Nature und Wiley-Blackwell lassen sich ihre Dienstleistungen in Deutschland im Rahmen der Projekt-DEAL-Verträge mit 2.750 Euro pro Artikel vergüten. Der OA-Marktführer MDPI verdient durchschnittlich 1.303 Euro pro Artikel. Von zwei- bis dreimal günstiger als die Konkurrenz kann bei Elsevier also nicht die Rede sein.

Im Zeichen des Profits

Aussagen zu Einnahmen veröffentlicht keiner der Wissenschaftsverlage. Doch bereits Übersichtsrechnungen beeindrucken: Für die 702.311 (Elsevier), 447.372 (Springer-Nature), 301.236 (MDPI) und 255.580 (Wiley-Blackwell) im Jahr 2022 laut der Artikeldatenbank Scilit publizierten Artikel ergeben sich rein rechnerisch Einnahmen von 1.811 (Elsevier), 1.230 (Springer Nature), 703 (Wiley-Blackwell) und 393 (MDPI) Millionen Euro. Bekannt ist außerdem: Der Marktführer Elsevier erwirtschaftet bei einem Umsatz von weltweit drei Milliarden Euro jedes Jahr einen Gewinn von einer Milliarde Euro. Seine Muttergesellschaft RELX meldete laut ihres Umsatzberichts vom 16. Februar 2023 für letztes Jahr bei einem Umsatz von 9,7 Milliarden Euro einen Betriebsgewinn von 3,05 Milliarden Euro.

Auch die Gründe für derartige Gewinnmargen von dreißig Prozent sind hinreichend bekannt. Erstens beschäftigen Verlagshäuser Forschungstreibende als Autoren und Gutachter, bezahlen sie für ihre Tätigkeit aber nicht. Auch Editoren erhalten laut Bergmann zumindest

bei *NeuroImage* nur eine begrenzte Aufwandsentschädigung von 1.500 bis 2.000 US-Dollar pro Jahr, der Editor-in-Chief 8.000 US-Dollar pro Jahr. Zweitens verlangen Wissenschaftsverlage von Autoren die Urheberrechte an ihren mit Steuergeldern finanzierten Manuskripten und lassen die Artikel dann entweder von Universitätsbibliotheken im Rahmen von Subskriptionsverträgen zurückkaufen oder sich für die Veröffentlichung mit APCs bezahlen. Wie sich Open Access im Vergleich zu Subskriptionsverträgen als Geschäftsmodell etabliert und was große Wissenschaftsverlage im Hintergrund anstreben, beschreibt *Laborjournal* 05/2022: 22-25.

Nur die Spitze des Eisbergs?

Warum kehrt die Wissenschaftsgemeinde diesem Hamsterrad nicht seit Jahren den Rücken zu? Sicher stimmen die meisten Forschungstreibenden prinzipiell zu, dass die Preise für Artikel und Zeitschriften sinken sollten. Doch ihre Realität aus Konkurrenz um Arbeitsplätze, Festanstellungen, Stipendien und beruflichem Aufstieg bedeutet, dass sie Manuskripte in den angesehensten Zeitschriften veröffentlichen müssen. Sich Wissenschaftsverlagen verweigern, heißt für sie, die eigene Zukunft zu trüben. Der Preis einer Zeitschrift ist da zweitrangig.

Wer kann es sich also leisten, den Stein hin zu einem Publikationswesen ohne Bezahlschranken ins Rollen zu bringen? Anekdoten einzelner Autoren und Gutachterinnen, die das Gewinnstreben von Wissenschaftsverlagen nicht länger unterstützen, mehren sich



zwar. Dennoch sind das nur Einzelfälle. Vielleicht gelingt es ja den Ex-Redaktionsteams von *NeuroImage* und *NeuroImage: Reports* einen Präzedenzfall zu schaffen?

Schon zuvor waren Editorial Boards infolge von Kontroversen um das Geschäftsgebaren von Wissenschaftsverlagen zurückgetreten. So legte beispielsweise 2019 die Redaktion von Elseviers *Journal of Informetrics* einstimmig ihr Amt nieder und gründete die Fachzeitschrift *Quantitative Science Studies*. Ihre Begründung: Fachzeitschriften dürfen nicht länger im Besitz kommerzieller Verlage sein. Zeitschriften und Zitationsdaten müssen frei zugänglich sein. Das neu gegründete Journal hinkt Elseviers Zeitschrift in der Anzahl veröffentlichter Artikel und der Güte bibliometrischer Indikatoren noch ganz knapp hinterher. Dafür veranschlagt es nur eine APC von 1.090 Euro – zwei Drittel weniger im Vergleich zu Elseviers 3.610 Euro.

Im Jahr 2015 trat das 37-köpfige Redaktionsteam von Elseviers Linguistikjournal *Lingua* zurück, um gegen die Geschäftspraktiken des Verlags zu protestieren. Während die Editoren eine neue OA-Fachzeitschrift namens *Glossa* gründeten, führte Elsevier *Lingua* unter neuer Leitung fort. Sowohl in der Anzahl veröffentlichter Manuskripte als auch hinsichtlich von Zitationsmetriken sind beide Journale mittlerweile gleichwertig. *Lingua* verlangt eine APC von 2.640 Euro; *Glossa* veranschlagt 500 Euro.

Weitere Beispiele: Nach dem Tod des Open-Access-Aktivisten Aaron Swartz 2013 trat die Redaktion von Taylor & Francis' *Journal of Library Administration* zurück. Ihre Begründung: Die Zeitschrift nimmt Autoren das Urheberrecht an ihrer öffentlich finanzierten Forschungsarbeit. Im Jahr 2006 trat das Editorial Board von Elseviers Mathematik-Journal *Topology* zurück – wieder aus den gleichen Gründen – und hob zusammen mit der gemeinnützigen London Mathematical Society das *Journal of Topology* aus der Taufe. Die Liste setzt sich weiter fort.

Präzedenzfall Biomedizin

Diesem Schema aus Rücktritt, Neugründung eines gemeinnützigen OA-Journals und Kostenverringerung folgen auch Bergmann und seine Redaktionskollegen. Mit der Fachzeitschrift *Imaging Neuroscience* ist es ihr erklärtes Ziel, *NeuroImage* als führendes Journal in den bildgebenden Neurowissenschaften abzulösen. Als zukünftiger Redakteur der Neugründung sagt Bergmann: „Bei eintausend Publikationen im Jahr sind professionelle Betreuung und IT-Systeme zur Manuskriptprozessierung nötig. Deren Lizenzgebühren sowie die Kosten fürs Korrekturlesen, das Zeitschriftenlayout, die Website sowie die Redak-

tion müssen natürlich gedeckt werden. Auch verstehen wir, dass kommerzielle Verlage einen gewissen Gewinn erzielen müssen. Die Ära extremer Gewinne geht trotzdem zu Ende.“

In Kooperation mit dem US-Universitätsverlag MIT Press ist nun zunächst eine APC von 1.600 US-Dollar vereinbart worden – also weniger als die Hälfte der APC von *NeuroImage*. Mithilfe von Sponsoren hoffen die Editoren, die APC von *Imaging Neuroscience* zukünftig unter 1.000 US-Dollar drücken zu können. Außerdem planen die Herausgeber, Forschern aus Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen die Gebühren zu erlassen. „Inwieweit wir Gutachtertätigkeit vergüten können, müssen wir in ein paar Jahren sehen“, ergänzt Berg-



Eine der letzten Ausgaben von *NeuroImage* unter dem alten Editorial Board. Illustr. ScienceDirect

mann. Denn vorerst sieht sich das neue alte Redaktionsteam keiner leichten Aufgabe gegenüber. „Hinsichtlich von Zitationsmetriken fangen wir bei null an und müssen einerseits die Qualität und Leistung eines kommerziellen Verlags gewährleisten und uns andererseits gegen die etablierten Journale der Verlagsbranche durchsetzen“, ist sich Bergmann bewusst. Nicht selten misslingt das.

Und *NeuroImage*? Elsevier stellt die Fachzeitschrift unterdessen auf ein Hybridmodell um, bei dem ein internes Redaktionsteam Manuskripte bewertet. Laut Bergmann bleibt dem Verlagshaus auch nichts anderes übrig: „Die wissenschaftliche Community steht hinter unserer Entscheidung. Wir haben ausschließlich positives Feedback erhalten. *NeuroImage* ist nicht länger in der Forschungsgemeinde verankert. Für *Imaging Neuroscience* haben sich dagegen bereits über eintausend Wissenschaftler als Gutachter registriert.“ Elseviers Kommunikationsmanager Davies sieht das anders: „We do not anticipate any major

impact.“ Auf die von Elsevier ausgeschriebenen Vollzeitstellen für Editor-in-Chief und Senior Scientific Editors haben sich laut LinkedIn bereits 18 beziehungsweise 28 Personen beworben (Stichtag 12. Mai 2023). „Das sind keine aktiv forschenden Fachkollegen“, vermutet Bergmann, „sondern professionelle Editoren ohne fachlichen Hintergrund oder aus der aktiven Wissenschaft ausgestiegene Personen. Nur sie haben die Zeit für Vollzeitstellen.“ Kann ein internes Redaktionsteam anstelle akademischer Bildungsexperten *NeuroImage* weiterführen?

Eine Frage der Unterstützung

Die Grundsatzfrage bei all dem lautet schließlich: Was macht eine Fachzeitschrift aus? Ein Verlag und seine Redaktions-, Layout-, IT-, Vermarktungs- und Vertriebsteams? Oder die Fachexpertise seines Editorials Boards und nachgeschalteter Gutachter? Bergmann fällt die Antwort leicht: „Eine Fachzeitschrift sind seine Autoren, seine Gutachter und seine Editoren. Ein Verlag hat keinerlei intellektuellen Anteil daran. Ihm gehört nur der Name – den wir deshalb nicht mitnehmen können. Unterm Strich zieht nur das Herz und die Seele von *NeuroImage* unter dem Namen *Imaging Neuroscience* zu einem anderen Verlag um.“ Ab Juli 2023 sollen Einreichungen über die Plattform der MIT Press möglich sein. Schon seit dem 15. Mai 2023 nimmt das Redaktionsteam Einreichungen unter janeway.imaging-neuroscience.org entgegen.

Doch Bergmanns Hoffnungen hegen schon andere vor ihm. Als das Editorial Board von Elseviers Mathematik-Journal *Topology* 2006 zurücktrat, schrieb die American Mathematical Society: „The resignation of the *Topology* board could have a big impact if it were to set off a wave of resignations of boards of other commercially published journals.“ Eine solche Welle an Rücktritten erwartet Bergmann nicht. „Andere Journale und Verlage beobachten natürlich genau, ob unser Geschäftsmodell bei einem nicht-kommerziellen Verlag funktioniert. Nur wenn wir erfolgreich und nachhaltig sind, finden wir Nachahmer“, ist er sich sicher. „Es liegt jetzt nicht unbeträchtlich an unseren Autoren und Autorinnen, *Imaging Neuroscience* konkurrenzfähig zu machen. Hoffentlich achten sie weniger auf den Impact-Faktor, sondern darauf, wer sich in der Wissenschaftsgemeinde tatsächlich im Sinne der Wissenschaftsgemeinde engagiert.“ Und noch einen Schritt weiter: Was genau soll es eigentlich so unmöglich machen, dass deutsche Universitäten ähnlich der MIT Press oder der Oxford University Press Publikationsbelange in die eigenen Hände nehmen?

Henrik Müller



Erlebnisse einer TA

Der Indikatorkäfer

Es gibt Labortage, da sitzt man an seiner Bench und pipettiert einfach rum. Heute ist nicht so ein Tag! Quasi aus dem Nichts hat sich eine wissenschaftliche Kollegin neben mich gebeamt. Gut, dass sie die richtigen Koordinaten hatte, sonst hätte sie mich womöglich noch vom Hocker geschubst. Wow, kann die sich leise teleportieren!

„Schau mal, was ich entdeckt habe?“, sprudelt es aus ihr heraus. Und prompt habe ich eine offene Packung mit Chamber Slides unter meiner Nase. Höflich bitte ich die Forscherin, die Packung auf die Bench zu stellen. Gleich im ersten Chamber Slide erspähen meine Augen ein kleines, rundes, schwarzes aber doch prominentes ... Ding.

„Ist das ein Käfer?“, frage ich in Richtung der Entdeckerin.

Die erhellende Erklärung folgt sofort: „Ja! Ich hab' die Packung geöffnet und den süßen kleinen Käfer gleich darin entdeckt. Vielleicht ist das ja ein Indikatorkäfer!“, flötet es.

„Ein was bitte soll das sein?“, poltert es aus mir heraus.

Ihr Ehrgeiz ist geweckt: „Die Chamber Slides sind doch steril, richtig?“

Ich nicke diese Aussage ab.

„Dann gibt es eine logische Erklärung“, fährt sie fort. „Ein grüner Käfer wird in die Verpackung gesetzt – und beim Sterilisieren wird er schwarz. Ein Farbwechsel wie beim Autoklavierband, nur nachhaltiger und umweltfreundlicher. So ein Käfer ist doch biologisch abbaubar. Das ist doch mal innovativ von der Firma!“

Ich schaue mich um und suche verzweifelt nach der versteckten Kamera. Nix zu sehen. Sie meint diese Geschichte wirklich ernst!

Doch je mehr ich darüber nachdenke, desto lustiger finde ich die Nummer. Ich stelle mir eine Indikatorkäfer-Farm irgendwo im Nirgendwo vor.

Dort werden dann rote, grüne, gelbe oder neonfarbene Indikatorkäferchen gezüchtet und in kleinen Schächtelchen an Firmen versendet.

Ich komme also zu dem Schluss, dass ich meine nachhaltige Kollegin nicht gleich ihrer Illusionen berauben sollte – und entgegen ihr halbwegs professionell: „Hört sich interessant an. Lass mir mal diese Packung da, ich telefoniere mal mit der Firma. Nimm dir einfach eine neue. Und falls du wieder einen Indikatorkäfer findest, bitte melden!“

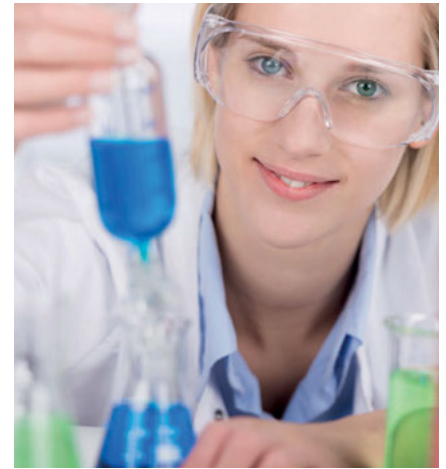
Voller Stolz verlässt sie den Indikatorbereich.

Eine Idee für ein Start-up?

Ich suche also die Nummer des zuständigen Außendienstlers heraus. Es ist der, den ich wegen seiner strahlend weißen Kauleiste unter „Zahnmann“ abgespeichert habe. Nummer eingegeben, es klingelt, und Herr Zahnmann ist am anderen Ende. Wie immer werden erst die üblichen Höflichkeitsfloskeln ausgetauscht. Dann komme ich zum eigentlichen Punkt: dem Indikatorkäfer-Fund. Ich kann förmlich spüren, wie das strahlend weiße Lächeln sich zu einem matten grauen Mundwinkelzucken verzieht. Es fallen Begriffe wie „Reinraum“, „Qualitätskontrolle“ und „Darf nicht passieren!“ Anschließend sichert mir der Zahnmann eine sofortige Ersatzlieferung zu und entschuldigt sich tausendfach. „Das mit der innovativen Firma hat sich wohl erledigt“, denke ich noch bei mir.

Aber vielleicht könnten meine teleportierende Wissenschaftlerin und ich ein Start-up daraus machen und unsere Indikatorkäfer in alle Himmelsrichtungen beamten. Träumen ist doch wohl noch erlaubt!

Ute Ipe



FERNSTUDIUM B. SC. CHEMIE

für Chemielaborant/-innen
und CTAs

Das Fernstudium Bachelor Chemie ist für Chemie- Laborant/-innen, CTAs und PTAs der optimale Start für mehr Erfolg im Beruf. Und das Schöne ist: Ihre Ausbildung und Berufstätigkeit fließen in das Studium direkt mit ein, denn diese werden mit 30 ECTS-Punkten anerkannt.

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

Die nächsten Studiengruppen starten im Oktober 2023 und April 2024.

Nutzen Sie gerne unsere **kostenlose Studienberatung**.

Kontaktieren Sie uns per Mail unter fernstudium@springer.com oder finden Sie ausführliche Informationen auf unserer Website.

Jetzt informieren!





Einsichten eines Wissenschaftsnarren (57)

KI: Kritik der schwätzenden Vernunft

Kann künstliche Intelligenz (KI) wirklich intelligent sein? Macht man sich klar, was Intelligenz überhaupt ausmacht, dann lautet die Antwort: Nein!

Künstliche Intelligenz (KI) und kein Ende: Täglich wird gewarnt, beruhigt, abgewägt. Sind ChatGPT *et al.* nun ein Segen für die Menschheit oder der Anfang von der Herrschaft der Maschinen? In der Berichterstattung werden dabei jede Menge Metaphern und Vergleiche benutzt, die die Leistungen von KI mittels Analogien vermenschlichen: Intelligenz, Lernen, Sprechen, Denken und Verstand, (Selbst-)Bewusstsein, Urteilen, Schließen, Entscheiden, Generalisieren, Fühlen, Kreativität, Irren, Halluzinieren, neuronale Netze und vieles mehr. Gleichzeitig werden Funktionen des menschlichen Gehirns mit Begriffen wie Computer, Memory, Speicher, Code, Algorithmus und so weiter beschrieben. Ebenso fehlt der Hinweis nicht, dass doch auch im menschlichen Gehirn elektrischer Strom fließt – ganz wie im Computer. Besonders das Feuilleton, benebelt von den mittlerweile verblüffenden Leistungen der schwätzenden und malenden Bots, treibt deshalb die Frage um, ob wir es bei der generativen KI nun schon mit „echter“ Intelligenz zu tun haben – gleichwohl die Frage im Namen doch eigentlich schon entschieden schien.

»Kann ein Computer mit Nullen und Einsen denken, kann er sich mittels KI zu einem geistigen Subjekt entwickeln?«

Warum gibt jetzt auch der Narr noch seinen Senf dazu? Weil er glaubt, dass die KI-Debatte voll am Thema vorbeigeht. Das Lager derer, die KI für intelligent halten, belegt dies mit einer Batterie von Leistungen, die alle ziemlich intelligent aussehen. Die Zweifler aber

überzeugt das nicht, ihnen fehlen immer noch bestimmte „Funktionalitäten“ von Intelligenz, die sie dann aus dem Ärmel ziehen – frei nach Teslers Theorem: „Intelligenz ist, was KI noch nicht gemacht hat.“ Die Diskussion bewegt sich bloß an der Oberfläche, statt sich mit der Frage zu befassen, was eigentlich Intelligenz, Denken, Sprache, Bewusstsein *et cetera* sind, um die KI daran zu messen.

Zum Glück hat sich vor über zweihundert Jahren schon mal jemand ganz grundsätzliche und sehr schlaue Gedanken zu eben diesen Geistestätigkeiten gemacht, welche die Debatte zurück auf eine inhaltliche Ebene führen können. Und das war nicht, wie der Titel dieser Zeilen vermuten ließe, Immanuel Kant, sondern sein Kritiker Georg Wilhelm Friedrich Hegel. Leider hat er seine Gedanken in eine für uns heutzutage schwer verdauliche Sprache verpackt, deshalb sind sie keine einfache Lektüre. Aber allemal gutes Material für den Narren, der im Folgenden versuchen wird, etwas zu leisten, was – Spoiler-Alarm! – KI eben nicht kann: Aus den Begriffen von Sprache und Denken abzuleiten, warum KI nicht sprechen und denken kann. Und zwar ganz prinzipiell nicht.

Die Kernfrage unserer Betrachtung lautet: Kann ein Computer mit Nullen und Einsen denken, kann er sich mittels KI zu einem geistigen Subjekt entwickeln – oder hat er das vielleicht sogar schon? Handelt es sich um einen „Verstand“, der möglicherweise drauf und dran ist, sich erkennend einen Begriff von der Welt zu machen? Und der dann anfängt, Gutes, aber vielleicht auch gar Schreckliches für und mit uns zu tun?

Beginnen wir auf der Ebene des Computers, genauer gesagt auf derjenigen der Transistoren. Ein Wort ist für den Computer – und damit für die KI – nichts als eine Folge von zwei physikalischen Zuständen: dem „Ein“ oder „Aus“ eines Schalters auf einem Halbleiter. Menschen, die die betreffenden Chips gebaut und programmiert haben, haben diesen beiden Zuständen Symbole zugewiesen: nämlich 0 und 1. Zahlen deshalb, weil man damit rechnen kann. Dies ist auch der Grund,

warum das Ding Computer heißt: Weil es, wie übrigens auch Ihr Handy, nichts anderes ist als eine programmierbare Rechenmaschine.

Der Programm-Code weist nun bestimmten Abfolgen dieser Symbole in vielen Zwischenschritten Worte zu, die nur für uns Menschen Bedeutung haben. Die Bezeichnung der dafür genutzten Algorithmen als „neuronale Netze“ ist nichts als ein gigantischer Marketing-Trick, genauso effektiv und falsch wie der Begriff künstliche „Intelligenz“ selbst. Tatsächlich sind künstliche neuronale Netzwerke nichts als mathematische Formeln, die mit begriffslosen Symbolen rechnen und durch

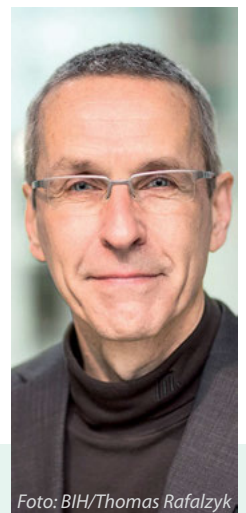


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

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

sehr einfache und veraltete Modellvorstellungen von „echten“ Neuronen inspiriert wurden.

Hinter all dem, was da so gerechnet wird, kann folglich ganz prinzipiell keine Vorstellung oder ein Begriff der Sache stehen, die von der KI erfasst wurde. Auch wenn die KI noch so geschliffen argumentiert – es sind für sie inhaltsleere physikalische Zustände, codiert in Nullen und Einsen. Noch offensichtlicher wird das natürlich bei der Repräsentation von Bildern im Computer – auch deren Pixel sind für die KI nichts als binäre, gegenstandslose Schaltzustände von Transistoren.

»In der Bestimmung von mentalen Aktivitäten als „Fähigkeiten“ liegt die Erbsünde der fehlgeleiteten KI-Diskussionen.«

Damit ist eigentlich schon alles gesagt, warum KI nicht intelligent sein kann – und damit auch nicht sprechen, denken oder urteilen. Lassen Sie uns aber trotzdem noch ein bisschen weitermachen und den Fragen nachgehen, was Sprechen, Denken und Urteilen eigentlich sind. Dabei wird dann endgültig klar, warum das nicht durch Rechnen mit Nullen und Einsen geht.

Bei der Begriffsklärung dieser Geistesleistungen helfen leider keine der auch so populären, „funktionalen“ Bestimmungen weiter. Stellvertretend für die Schwäche solcher Definitionen sei hier diejenige von Intelligenz erwähnt, die die Konsensusgruppe führender internationaler Psychologen bevorzugt: „Intelligenz ist eine sehr allgemeine geistige Fähigkeit, die – unter anderem – die Fähigkeit zum schlussfolgernden Denken, zum Planen, zur Problemlösung, zum abstrakten Denken, zum Verständnis komplexer Ideen, zum schnellen Lernen und zum Lernen aus Erfahrungen umfasst.“ Das ist in Wahrheit keine Definition, sondern eine recht willkürliche Aufzählung von Fähigkeiten. Sie sagt nicht, was Intelligenz ist, sondern lediglich wozu man sie (möglicherweise) nutzen kann.

Ähnlich ist es bei der Definition von Sprache als „kommunizierende Verhaltensweise“. Oder wenn es über das Denken heißt: „Eine Form des Erkenntnisgewinns und der Erkenntnisnutzung; es ist etwas Dynamisches, das in der Zeit abläuft“.

Solche weithin durchgesetzten Un-Definitionen finden sich in Textbüchern der Psychologie oder auch bei einer Google-Suche. So kommen wir der Sache – also dem Begriff von Intelligenz, Sprechen und Denken – allerdings nicht näher. Denn genau in der Bestimmung von mentalen Aktivitäten als „Fähigkeiten“ liegt die Erbsünde der fehlgeleiteten KI-Diskussionen. Was ganz zwangsläufig dazu führt, dass man bei der geschmäckerischen Suche nach solchen Fähigkeiten in den Produkten der KI stecken bleiben muss.

Lassen wir zunächst jene zu Wort kommen, die glauben, dass der Rubikon nun endlich überschritten sei, und die Large Language Models (LLM) generelle und menschenähnliche Intelligenz besitzen. In Reinkultur findet sich die falsche Vorstellung vom intelligenten Computer in dem kürzlich veröffentlichten 155-seitigen Preprint „Sparks of Artificial General Intelligence: Early experiments with GPT-4“ (alle Links unter <http://dirnagl.com/lj>). Mit geradezu kindlicher Freude berichten die Wissenschaftler der Microsoft-Forschungsabteilung über ihre „Experimente“ mit einer Reihe von LLMs. Mit dabei natürlich GPT-4, der derzeitige Klassenprimus. Die Bots bekommen dabei Fragen und Aufgaben gestellt – und siehe da, die Resultate sehen doch ganz so aus, als ob die LLMs urteilen, empathisch und kreativ sind (schließlich malen sie und machen Musik!) sowie Selbstbewusstsein und „Theory of Mind“ besitzen. Natürlich attestieren die Forscher den LLMs noch einigen Verbesserungsbedarf: Manchmal, „halluzinieren“ sie, oder machen grobe Fehler, und das sogar bei simpelster Arithmetik. Ausgerechnet GPT-4 fällt beispielsweise in Mathe durch, weil es bei $7 \times 4 + 8 \times 8 = 88$ ausgibt. Aber eigentlich gilt den Autoren auch dies als Intelligenzbeweis nach dem Motto „Wie menschlich, wie allzu menschlich!“.

»Vielmehr haben sie genau das nicht geleistet, was eine der wesentlichen Leistungen menschlicher Intelligenz ist.«

Die Microsoft-Forscher berauschen sich förmlich an der sauberen Grammatik der LLMs und deren überaus höflichen Sprachstil, der mühelos zwischen Rap, Shakespeare und Py-

thon wechseln kann. Doch weil sie sich vor und während ihrer Spielereien keinen Begriff von ihrem (Forschungs-)Gegenstand gemacht haben, übersehen sie das Wesentliche. Das ist doppelt tragisch, denn die Autoren kommen deshalb nicht nur zu einem falschen Schluss (Computer = intelligent). Vielmehr haben sie darüber hinaus genau das *nicht* geleistet, was eine der wesentlichen Leistungen menschlicher Intelligenz ist – nämlich „sich einen Begriff von der Sache“ (hier also von der KI) zu machen. Schließlich macht man sich einen Begriff, indem man sich erkennend zur Welt stellt. Indem man also bestimmt, was die Sache *wirklich ist* – und nicht, wie sie einem vorkommt: Man benennt, was notwendig und wesentlich ist – und nicht, was nur zufällig und äußerlich ist.

»Die einzige Intelligenz, die hierbei im Spiel war, ist die menschliche, die die Software programmiert hat.«

Nur mit oberflächlichen Analogien argumentierend – eben Äußerlichkeiten statt Wesentlichem – liegen die Microsoftler deshalb voll daneben mit ihrem Schluss, dass sie es bei den LLMs mit allgemeiner oder irgendeiner anderen Form von Intelligenz zu tun haben. Sie erkennen nicht, dass die einzige Intelligenz, die da im Spiel war, die menschliche ist, die die Software programmiert hat – möglicherweise also ihre eigene! Wozu dann natürlich noch die geballte historische Intelligenz kommt, die für das Training verwendet wurde. Ebenfalls eine menschliche Intelligenz, die sich außerhalb und unabhängig von der KI betätigt hat – und so die Grundlage dafür geschaffen hat, dass die KI Erkennen, Verstehen und Entscheiden begriffslos simulieren kann, indem sie aus dem Material früherer Zuordnungen wiederum neue rein statistisch extrapoliert.

Der KI-Algorithmus stellt nämlich lediglich statistische Bezüge und Korrelationen zwischen Merkmalen der Eingabe her, egal ob diese aus Tweets von Elon Musk, Goethes Faust oder Wikipedia-Einträgen bestehen. Diese Bezüge zwischen den Inhalten des Trainingsmaterials sind rein stochastisch, sie beruhen nicht auf physikalischen, logischen oder inhaltlichen

Zusammenhängen. Entgegen anders lautender Behauptungen generalisieren die KI und ihr Sprachmodell dabei nicht, sondern schaffen bloß begriffslose Kennzeichnungen, Klassifizierungen und Regeln. Und diese beruhen eben nicht auf allgemeinen Bestimmungen, sondern sind lediglich das Resultat statistischer Ähnlichkeiten von Einzelfällen mit den Trainingsdaten.

»Das Resultat dieser Leistung der Intelligenz ist es, Sache und Namen im Denken eins werden zu lassen.«

Ein schönes Beispiel für diese Semantik-, Begriffs- und Inhaltslosigkeit der KI ist, dass sie Sprachen perfekt übersetzen kann, ohne die Vokabeln und die Grammatik von auch nur einer dieser Sprachen zu kennen oder zu verstehen – sie also sprechen zu können. Bei uns Menschen ist Letzteres aber die Grundvoraussetzung des Erlernens einer Fremdsprache. Entgegen landläufiger Meinung *lernt* die KI dabei auch nicht – es sei denn, man versteht wie viele Psychologen unter Lernen lediglich Konditionierung, Imitation oder Habituation. Nach dieser Definition ist Lernen jedoch lediglich stumpfsinniges Repetieren („Pauken“). Echtes Lernen bedeutet aber ein Erfassen des Lerngegenstandes durch Nachdenken oder Nachvollziehen – oder noch abstrakter und für KI unerreichbar: ein Erfassen der allgemeinen Bestimmungen einer Sache.

Das zeigt sich auch beim Spracherwerb. Ein Kind lernt nicht Sprechen durch das Abhören von Milliarden von Texten und nachfolgender statistischer Analyse. Es erlernt eine Sprache – und dabei gleichzeitig komplexes Denken, aber davon gleich! –, indem es aus eigener Erfahrung und Anschauung Vorstellungen im Gedächtnis „speichert“, und diese mit Sprachzeichen und Wörtern, die es hört, in eine feste Verbindung bringt. Das können demnach auch die Gebärden sein, die Taubstumme sehen und als ihre Sprache erlernen.

Dafür benötigt ein Kind erstaunlich wenig Material, auf jeden Fall keine Terabytes Weltliteratur. Das Gehirn des Kindes erlernt die Sprache durch deren Nutzung nach dem gehörten Vorbild und eignet sich deren grammatikalische Regeln an, ohne je eine Grammatik zu Rate zu ziehen. Das Resultat dieser Leistung der Intelligenz ist es, im Namen (zum Beispiel ein Wort oder Begriff) eine Sache zu erkennen und dabei beides – also Sache und Namen – im Denken eins werden zu lassen. Man muss sich keinen Baum mehr vorstellen, um beim Wort „Baum“ zu verstehen, was damit gemeint

ist – man könnte salopp auch sagen, das Wort „Baum“ ist im Gehirn zum Baum geworden. Wie das ein Gehirn mit einem synaptischen elektrochemischen Gewitter zustande bringt, ist gänzlich unbekannt. Aber wir müssen das auch gar nicht wissen, weil dieses neurobiologische Wissen nichts Zusätzliches beiträgt, es würde ja „nur“ die materiellen (physiologischen) Grundlagen des Denkens beschreiben – und nicht seinen Begriff, also was die Sache selbst ist.

In diesem „Embodiment“, dem Einswerden von Sache und Namen im Gehirn beim Denken, liegt auch der Grund, warum man mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) Hirnoxxygenierungsmuster „auslesen“ kann, die während dem Sprechen von Wörtern, dem Blick auf Bilder oder dem reinen Imaginieren von Bildern oder Gesprochenem auftreten. Diese Muster, die ihre Bedeutung im vorangegangenen Training mit eben diesen Bildern oder Worten zugewiesen bekommen haben, erlauben es dann, diese Wörter oder Bilder wieder teilweise zu rekonstruieren – allerdings nur im identischen, trainierten Individuum sowie auch nur mit hoher Fehlerrate. Das sind fantastische Ingenieurs- und Programmierleistungen, die auch für eine rudimentäre Kommunikation mit Gelähmten taugen könnte, die sich motorisch nicht mehr ausdrücken können (Brain-Computer-Interface), ist aber weder Gedankenlesen noch macht es die Maschine in irgendeiner Weise intelligenter: Der Computer findet inhaltsleere Muster, der Inhalt (= die Bedeutung) wird vom Menschen zugewiesen.

Durch die Sprache können wir über Dinge nachdenken, und dies auch ohne einen inneren Monolog zu führen. Das geht natürlich auch, manchmal mag es sogar hilfreich sein, insbesondere wenn wir komplexe Gedanken wälzen – wie gerade hier über Sprache und Denken. Doch auch ohne einen solchen Monolog beruht das Denken, mit dem wir die Welt verstehen lernen und mit dem wir dieses Wissen im täglichen Leben – wie auch gerade in der Wissenschaft – noch erweitern, auf Sprache.

»Wenn die KI dies dann ausgibt, vielleicht auch noch mit sonorer Stimme, scheint das manchem intelligent zu sein.«

Im Vergleich dazu die KI: Sie kann (oft) fehlerlos und umfassender als mancher Mensch „sagen“, was ein Baum ist. Aber sie spricht oder denkt dabei nicht. Denn die KI bedient sich nur beim Eintrag einer lexikalischen Liste von für

sie ansonsten inhaltslosen Bestimmungen, die sie für das Sprachzeichen „Baum“ aus Myriaden von Quellen zusammengesucht hat. Wenn die KI dies dann ausgibt, vielleicht auch noch mit sonorer Stimme, scheint das manchem intelligent zu sein. Aber die gleiche Person hält doch auch Wikipedia nicht für intelligent, nur weil man – wie auch die KI – in ihr beim Eintrag „Baum“ richtige Bestimmungen findet.

Es gibt also viele Gründe, warum eine KI nicht urteilen und Begriffe bilden kann. Diese liegen ganz grundsätzlich darin, dass die Welt in ihr in begriffsleeren Symbolen repräsentiert ist. Deshalb kann die KI auch nicht sprechen – und was uns als gesprochene Sprache verkauft wird, ist lediglich die Umsetzung von Zeichen in Töne. Weil aber schon das Zeichen für die KI keinen Inhalt hat, kann der daraus generierte Ton natürlich auch keinen haben. Und weil die KI nicht sprechen kann, kann sie auch nicht denken, denn die Sprache ist das Mittel des begrifflichen Denkens.

»Am Ende ist damit klar, dass KI keinen freien Willen entwickeln kann – und uns somit auch nicht an den Kragen gehen kann.«

Deshalb klappt es bei der KI dann auch nicht mit dem Urteilen, denn mit Sprache trennt die Intelligenz im Urteil das Subjekt von dessen Bestimmung, dem Prädikat (beispielsweise „Die Rose ist wohlriechend“, „Der Computer ist eine programmierbare Rechenmaschine“). Im Schluss beweisen wir daraufhin die Identität von Subjekt und Prädikat, womit man – wenn der Schluss richtig war – die Substanz einer Sache ausgemacht hat: Man hat sie erklärt, man hat sie unterschieden von dem, wie sie bloß erscheint oder vorkommt. Hegel würde sagen, man *hat* den Begriff der Sache, man *erfasst* die Realität im Gedanken. Wir Menschen können das – die KI nicht. Tiere übrigens auch nicht, weil sie zwar denken können, aber keine Sprache haben. Genügend Material für einen weiteren Artikel des Narren!

Am Ende ist damit ebenso klar, dass KI keinen freien Willen entwickeln kann – und uns somit auch nicht an den Kragen gehen kann, wie die KI „SkyNet“ im Film „Terminator“. Allerdings heißt das nicht, dass KI nicht gefährlich sein kann. Ihre schon länger genutzte Anwendung in der Militärtechnik beweist das ebenso wie die Fahrzeuge von Tesla, die im Autopilot-Modus manchmal ihre Eigner und dazu noch ein paar Fußgänger töten. Aber hier ist immer der Mensch das Subjekt, also der Gefährder. Ebenso wie bei Deep Fakes, Plagiaris-

mus und anderen kriminellen Aktivitäten, für die Menschen KI trefflich einsetzen.

Aus dem Bisherigen sollte daher klar geworden sein, dass sich alle bislang entwickelten KIs nur auf „next-word-“ oder „next-pixel-prediction“ verstehen – und damit kein neues Wissen schaffen können. KI schmeißt alles zusammen, was Menschen in eine digitale Form gebracht haben, vorausgesetzt dass es via Internet oder proprietäre Datenbanken verfügbar ist. Da findet die KI Richtiges und Nützliches, aber noch mehr Unsinniges, Unklares und Falsches. Damit repliziert KI natürlich auch alle existierenden Vorurteile. Weshalb Horden von Programmierern die resultierenden Unflätigkeiten, Volksverhetzungen, Gewaltaufrufe et cetera durch Zensur der KI wieder ausbügeln müssen. Oder gleich versuchen, diese Probleme durch Zensur auf der Ebene des kommunizierenden Menschen zu klären. Man verbietet der KI ganz einfach, zu antworten.

Mittels KI konfrontieren wir uns also mit den Leistungen und Auswüchsen unserer eigenen Intelligenz. Deshalb ist KI auch keine „künstliche Dummheit“, wie so mancher Kritiker glaubt. Auch deswegen, weil es für Dumm-

heit, die ja nichts anderes als der falsche Einsatz von Intelligenz ist, eine gute Portion Intelligenz braucht – und an der mangelt es der KI komplett.

»KI führt uns vor, wie geistlos viele unserer beruflichen Tätigkeiten sind. Und diese werden wohl tatsächlich durch KI ersetzt.«

KI taugt damit hervorragend zum Schreiben von Besinnungsaufsätzen und Gedichten. Und zu allem, bei dem menschliche Intelligenz auch nichts anderes macht als Muster zu erkennen, zu codieren, zu sortieren oder zu klassifizieren. Davon indes gibt es eine ganze Menge – in der Medizin, auf dem Amt, im Journalismus, beim Programmieren, dem Übersetzen oder auf dem Schlachtfeld. Da führt uns KI nur vor, wie geistlos doch viele unserer beruflichen Tätigkeiten letztlich sind. Und diese werden in nächster Zukunft wohl tatsächlich durch KI ersetzt.

Aber warum warnen eigentlich ausgerechnet die Vermarkter und Profiteure von KI so medienwirksam vor ihren eigenen Produkten? Und fordern Leute wie Elon Musk gar eine Trainingspause für ihre besten LLMs, „weil sie die Kontrolle über unsere Zivilisation übernehmen könnten“? Oder vergleichen sich selbst – wie Sam Altman, der Gründer von OpenAI – mit den „Vätern der Atombombe“? Zum einen wohl, weil sie selbst keinen Begriff von dem haben, was KI wirklich ist. Offenbar glauben sie tatsächlich, dass ihre LLMs generelle Intelligenz besitzen. Aber noch viel wichtiger: Sie präsentieren sich im Vorgriff auf staatliche Regulierung als verantwortungsbewusste Menschheitsbeglückter – und legen dabei den Turbogang im Hype um ihre Produkte ein.

Womit das Fazit klar wäre: An KI beunruhigt mich einzig die menschliche Intelligenz, die sie einsetzt, aber nicht die Aussicht, womöglich von Computern unterjocht zu werden.

Der Wissenschaftsnarr dankt Andreas Schneider für anregende Diskussionen. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.



SIE SIND DOCH KEIN ROBOTER ...

BEFREIEN SIE SICH VOM ROUTINE-PIPETTIEREN

NEU: D-ONE
EINKANAL-PIPETTIERMODUL

INTEGRA



ASSIST PLUS automatisiert Pipetten

Automatisch durchgeführte Verdünnungsreihen, Reagenzzugaben, Probenumformatierungen, Normalisierungen und Hit-Picking sind damit für jedes Labor **erschwinglich**.



D-ONE – Einkanal-Pipettiermodul



VIAFLO - Elektronische Pipetten



VOYAGER - Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

www.integra-biosciences.com

KI & Co.

» Proteine werden mithilfe von Fluoreszenzfarbstoffen oder radioaktiv nachgewiesen. Das ist kostspielig und zeitaufwändig. Vor allem lässt sich nie ausschließen, dass die Markierungen nicht doch die Proteinfunktion beeinflussen. Ein markierungsfreies Nachweisverfahren von Biomolekülen ist die interferometrische Streuungsmikroskopie (iSCAT), die die Masse und Form von Proteinen sowie ihre Konformationsänderungen aus dem Interferenzmuster zwischen gestreuten Lichtstrahlen und einem Referenzstrahl ableitet. Jedoch ist ihre Empfindlichkeit bisher auf Polypeptide größer als 40 Kilodalton beschränkt. Ein Team vom Erlangener MPI für die Physik des Lichts und der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg um **Vahid Sandoghdar** und **Harald Köstler** änderte das mithilfe von zwei maschinellen Lernverfahren: Mit dem neuronalen Netz FastDVDnet entfernten sie das Rauschen in Mikroskopiebildern. Mit iForest, einem Algorithmus zur Aufdeckung von Anomalien, clusterten sie die von FastDVDnet extrahierten, räumlich-zeitlichen Merkmale untersuchter Proteine und verringerten die Empfindlichkeitsgrenze so auf zehn Kilodalton. Es scheint nur eine Frage der Zeit, bis selbst Oligopeptide unter einem Kilodalton – also mit weniger als zehn Aminosäureresten – lichtmikroskopisch untersucht werden können (Nat Methods. doi.org/grw66x).

» Die Klassifizierung von Bildern ist in der Biomedizin wahrscheinlich die am weitesten verbreitete Einsatzmöglichkeit von KI. Forschende um **Claus-Christian Glüer** am Campus Kiel des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein und **Carsten Meyer** von der Universität Kiel entwickelten eine Software, die Osteoporose nicht nur auf Computertomografie (CT)-Bildern erkennt, sondern auch prognostisch bewertet. Im Vergleich zu radiologischem Fachpersonal entdeckt die Software bisher 90 Prozent aller Frakturen. Der Vorteil: CTs zum Beispiel des Brustkorbs werden meist aus anderen Gründen aufgenommen und Wirbelfrakturen im Klinikalltag oft übersehen. Als eine Art Frühwarnsystem für Osteoporose könnte die KI-Software also im Hintergrund laufen (Proc. SPIE. doi.org/gr6x32). -HM-

Graz

Billigere mRNA-Vakzine

Auch der mRNA-Vakzin-Hersteller Curevac hat es mittlerweile eingesehen: Nur mithilfe modifizierter Nucleoside wie Pseudouridin entkommen mRNA-Impfstoffe den Toll-like Rezeptoren der angeborenen Immunantwort. Der Nachteil: Die chemische Synthese von Pseudouridin umfasst bis zu acht Prozessschritte und macht eine Kühlung auf -20 Grad Celsius notwendig. Abhilfe schaffen **Bernd Nidetzky**, **Martin Pfeiffer** und **Andrej Ribar** vom Institut für Biotechnologie und Bioprozesstechnik der TU Graz, indem sie Pseudouridin biokatalytisch erzeugen – in nur einem Prozessschritt mit vier parallel laufenden Reaktionen bei Raumtemperatur (Nat Commun. doi.org/gr6c84): Zu-

erst spaltet eine Uridin-Phosphorylase bereitgestelltes Uridin in Ribose-1-Phosphat und Uracil. Eine Phosphopentose-Mutase verstoffwechselt das Ribose-1-Phosphat zu Ribose-5-Phosphat, das durch eine Pseudouridin-Monophosphat-Glucosidase dann mit Uracil zu Pseudouridin-5-Phosphat verknüpft wird. Eine Phosphatase spaltet schließlich den Phosphat-Rest ab. Alle vier Enzyme können in *E. coli* einfach überexprimiert werden. Die Ausbeute liegt im Vergleich zu den maximal 50 Prozent der chemischen Synthese bei über 90 Prozent. Die Grazer hoffen, die Herstellungskosten von mRNA-Impfstoffen so weiter drücken zu können. -HM-

Saarbrücken

microRNA als Altersmarker?

Was lässt unsere Organe altern? Die Arbeitsgruppe von **Andreas Keller**, dem Leiter der Abteilung Klinische Bioinformatik am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland, kartierte die Expression von microRNA (miRNA) in 16 Organen von Mäusen im Alter von einem bis 27 Monaten (Nat Biotechnol. doi.org/j9f9). miRNA sind kurze nicht-codierende Nucleinsäuren, die die Genexpression regulieren, indem sie die Transkription und Translation von mRNA beeinflussen. Insgesamt identifizierten die Saarländer über 200 meist gewebespezifische miRNA-Moleküle, deren Häufigkeiten positiv oder negativ mit

dem Lebensalter korrelieren. Besonders die mit zunehmendem Alter erhöhte Expression von miR-29c-3p weckte ihr Interesse. Denn miR-29c-3p reduziert die V(D)J-Rekombination, die das Repertoire des Immunsystems prägt. Inwieweit liegt es also an der Überexpression dieser miRNA, dass höheres Lebensalter mit immunologischer Seneszenz einhergeht? Auch nimmt die Konzentration von miR-29c-3p im Blutplasma von Mäusen mit deren Lebensalter zu. Ist diese miRNA vielleicht sogar ein systemischer Regulator von Alterungsprozessen und könnte somit als altersspezifischer Biomarker dienen? -HM-

Berlin

Unberechenbare DNA-Ringe

Extrachromosomale zirkuläre DNA-Stränge (ecDNA) schwimmen zu Hunderten im Zellkern. Obwohl bereits vor mehr als 50 Jahren entdeckt, sind weder ihre Entstehung noch ihre Funktion bekannt. Klar ist: Ein Drittel aller Tumorzellen trägt DNA-Ringe, die Medikamentenresistenzen vermitteln und das Tumorstadium beschleunigen. Manche DNA-Ringe können aber auch harmlos sein. Was unterscheidet sie? Per Einzelzellsequenzierung von ecDNA-Molekülen und ihren Transkriptomen (scEC&T-seq) in Neuroblastom-Zellen erkannte ein internationales Forschungsteam unter Leitung von **Anton Hensen** an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Max-Delbrück-Centrum mehrerlei (Nat Genet. doi.org/gr7pg9): Keine Krebszelle ist wie die andere. In manchen schwimmen 100 DNA-Ringe, in anderen können es 2.000 sein. Auch unter-

scheidet sich die Größe der ecDNA-Moleküle. Sie bestehen aus 30 bis über einer Million Nucleotiden. Vor allem die großen und häufigen ecDNAs enthalten Onkogene. Anhand des Krebsgens MYCN, dessen Proteinprodukt N-Myc zur Entstehung von besonders aggressiven Neuroblastomen führt, zeichneten die Berliner Onkologen die Evolution von DNA-Ringen nach: Zu Beginn des Tumorstadiums löste sich MYCN aus seinem Heimat-Chromosom und zirkularisierte. Zwei solcher Ringe verschmolzen und verloren schließlich zwei Sequenzabschnitte. Erst dieser DNA-Ring brachte einen Selektionsvorteil mit sich, denn nur er war in vielen Zellen des Neuroblastoms zu finden. ecDNA evolviert also offensichtlich über einen Mechanismus zirkulärer Rekombination. Damit umgeht sie die klassischen Gesetze der Genetik – und wird unberechenbar. -HM-



Schöne Biologie

Organellen-Neulinge

Nach welchen Kriterien gilt eine Zellstruktur als Organell – und eine andere nicht? Im Internet bekommt man dazu als Definition nahezu durchweg Sätze wie diesen: „Organellen sind strukturell abgegrenzte Kompartimente einer Zelle, die spezialisierte Aufgaben ausführen.“ Manchmal wird dann noch unterschieden zwischen membranumschlossenen Organellen wie etwa Mitochondrien, Plastiden und Co. sowie membranlosen Organellen wie Ribosomen, Geißeln usw. Genauere Kriterien sucht man in den Definitionen von Organellen vergeblich.

Kein Wunder sind daher die Grenzen zwischen Organell und Nicht-Organell ziemlich „fuzzy“. Einige wenige Puristen beharren etwa darauf, dass eine funktionelle Zellstruktur zwingend durch eine Membran vom Rest der Zelle abkompartimentiert sein muss, damit sie als Organell gelten kann. Für sie gehören daher etwa Ribosomen, Phagosomen und Proteasomen gar nicht wirklich dazu. Dem gegenüber steht jedoch die große Mehrheit derer, denen das Kriterium „Membran oder nicht“ egal ist – Hauptsache es ist eine räumlich abgegrenzte Struktur, die eine klar spezialisierte Funktion erfüllt. Womit Ribosom *et al.* wieder dazugehören.

Noch mehr verschwimmt das Ganze, wenn man den Faktor Zeit dazunimmt. Sicher – Kern, Mitos und Co. beherbergt eine Zelle in aller Regel ihr ganzes Leben lang. Doch insbesondere durch die immer ausgefeilteren Methoden zur Beobachtung lebender Einzelzellen wurde zuletzt klar: Manche „abgegrenzte Struktur mit spezialisierter Funktion“ bildet sich in ihrem Innern nur vorübergehend – und/oder nur unter bestimmten physiologischen Bedingungen.

Nicht zuletzt deshalb wurden in den letzten Jahren deutlich mehr „neue Organellen“ postuliert als in der ganzen Zeit davor. Unter den vielen Beispielen seien kurz die folgenden sehr frischen erwähnt:

» „Kontraktomere“ – bewegliche und kontraktile Aktomyosin-Strukturen, die laut einem Team der University of Illinois die Geo-

metrie und Ausrichtung von Epithelzellen mechanisch instand halten (*J. Cell Biol.* 221 (5): e202011162).

» „Frodosomen“ – klecksartige Kondensate, die eine US-Gruppe von der Princeton University in Knochenkrebszellen fand, wo sie offenbar den Übergang ins metastasierende Zellstadium mitsteuern (*Nat. Cell Biol.* 23: 257-67).

» „Multivesikuläre Transducosen“ – membranumhüllte Bläschen, die eine schwedische Forscher-Crew in Riechzellen der Maus aufspürte und als Speicher und Transportvehikel für Proteine charakterisierte, die in olfaktorischen Signalketten mitwirken (*Nat. Commun.* 13, 6889).

Sicher, alle drei Neulinge spielen lediglich bei sehr speziellen Funktionen in ganz bestimmten Zellarten mit – im Gegensatz zu den altbekannten Mitochondrien oder Ribosomen, die grundlegende Aufgaben zum Funktionieren jeder eukaryotischen Zelle übernehmen. Wer daraus aber schließt, dass man nur noch solche „Spezialfälle“ findet, liegt falsch. Eben erst haben beispielsweise Genetiker der Rockefeller University in New York ein Organell im Darm von *Drosophila* entdeckt, das sie vorerst „PXo-Körper“ taufte (*Nature*, doi.org/gr7fdm). Dessen ovale Struktur besteht aus mehreren Membranschichten, durch die das PXo-Protein anorganisches Phosphat ins Innere transportiert. Dort wird es in Phospholipide umgewandelt – die Hauptbausteine der Zellmembranen. Mangelte es den Fliegen allerdings an Phosphat, brachen die PXo-Körper auseinander und setzten die Lipide frei – woraus die New Yorker schlossen, dass diese als Phosphatspeicher den zytosolischen Phosphatspiegel stabil halten.

Angesichts der zwingenden Abhängigkeit vieler universeller Zellprozesse von Phosphat würde es nicht wundern, wenn nicht nur Fliegen-Darmzellen das essentielle Molekül in PXo-Körpern speichern würden.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal
30. Jahrgang | Heft 6/2023

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,90 Euro

Verlag und Herausgeber:

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

Druck & Lithos:

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

Anzeigen:

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

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

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

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Henrik Müller,
Ralf Neumann, Ulrich Sillmann

Redaktion:

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

Titelbild:

Foto: Love Employee
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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

Was nie ein Mensch zuvor gesehen hat

GÖTTINGEN/HEIDELBERG: Den Entwicklern der superauflösenden Fluoreszenzmikroskopie verlieh die Königlich Schwedische Akademie den Nobelpreis für Chemie 2014. Mit MINFLUX verbesserte Preisträger Stefan Hell deren Auflösungskraft seitdem um eine weitere Größenordnung. Selbst Konformationsänderungen einzelner Proteine lassen sich nunmehr nanometergenau auf der Millisekunden-Skala verfolgen. Im Interview erklärt der Biophysiker, wie.

Haben Sie Proteinen schon einmal bei der Arbeit zugeschaut? Nein, nicht etwa photometrisch in einem enzymatischen Assay, sondern in echt? Weder ein herkömmliches noch ein konfokales Mikroskop wird dafür genügen. Denn aufgrund der Beugung von Licht hat das Auflösungsvermögen normaler Lichtmikroskope physikalisch vorgegebene Grenzen von 200 bis 300 Nanometern. Die Größe von Proteinen liegt jedoch im unteren Nanometerbereich. Das grün fluoreszierende Protein (GFP) mit seinen 238 Aminosäuren und 28 Kilodalton beispielsweise misst nur 4,2 Nanometer mal 2,4 Nanometer.

Liegen mehrere Moleküle darüber hinaus beisammen, verschwimmen ihre Konturen. Sie dann inmitten uninteressanter Moleküle sichtbar zu machen, ist der wesentliche Vorteil von Fluoreszenzmikroskopie. Doch erneut ist die Aussagekraft begrenzt: Auf kleinem Raum, etwa innerhalb des Zellkerns, erscheinen auch Fluorophor-markierte Moleküle nur als leuchtende Wolke. Diese verrät zwar, was das Lieblingsorganell eines Moleküls ist, doch ob es sich rege bewegt, mit anderen Zellkomponenten interagiert oder nur faul herumliegt, bleibt unbekannt.

Die Entwicklung der Stimulated Emission Depletion (STED)-Mikroskopie durch die Arbeitsgruppe des Göttinger Physikers Stefan Hell um das Jahr 2000 änderte das. STED läutete die Ära der superauflösenden Fluoreszenzmikroskopie ein, zu der auch das ein paar Jahre später beschriebene und unter den Bezeichnungen Photoactivated Localization Microscopy (PALM) beziehungsweise Stochastic Optical Reconstruction Microscopy (STORM) bekannte Verfahren zählen. Da STED und PALM/STORM mit ihrer Auflösung von 20 bis 30 Nanometern die sichtbare Detailtreue um den Faktor zehn verbesserten, wurden ihre Entwickler mit dem Chemienobelpreis 2014 gewürdigt.

Beiden Techniken liegt zugrunde, dass Fluoreszenzsignale gezielt an- und abgeschaltet werden können. PALM/STORM sammelt dafür die Signale einzelner Fluorophore und konstruiert daraus ein Mikroskopiebild. STED unterbindet hingegen das Leuchten fluoreszenzfähiger Moleküle abseits eines fokussierten Mittelpunkts, indem ein ringförmiger Laserstrahl um den Mittelpunkt herum intensives Licht einer energieärmeren Wellenlänge einstrahlt. Sowohl STED als auch PALM/STORM sind darauf angewiesen, möglichst viele Photonen von Fluorophoren einzusammeln. Währenddessen vergeht Zeit, in der sich Moleküle bewegen und Fluorophore irreversibel ausbleichen können.

Seinen Trick mit dem ringförmigen „Donut“-Laserstrahl entwickelte Stefan Hell natürlich weiter und stellte mit seiner Arbeitsgruppe im Jahr 2017 schließlich Minimal Photon Fluxes (MINFLUX) vor (*Science*. doi.org/f9kgvq). Auch MINFLUX lokalisiert Fluorophor-markierte Moleküle. Erneut rastert ein „Donut“-Laser dafür eine flächige Probe ab, sucht diesmal aber nach möglichst schwachen Fluoreszenzsi-

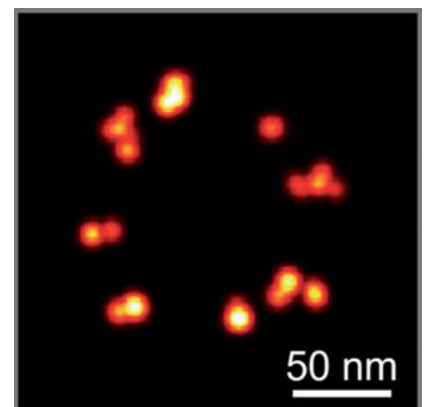
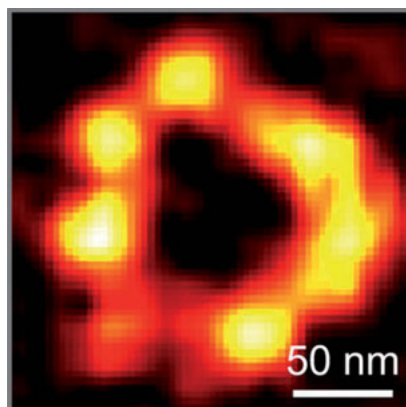
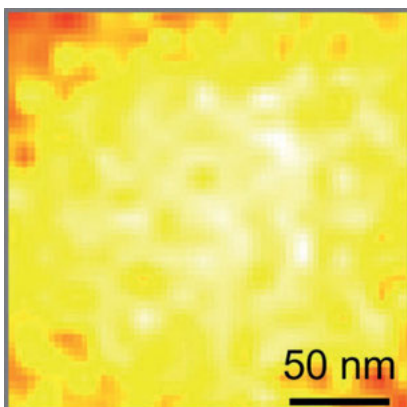
gnalen. Aus den Fluoreszenzdaten erkennt das MINFLUX-System iterativ, in welcher Richtung und mit welcher Schrittgröße sich das Anregungsminimum des Lasers weiter an ein fluoreszierendes Molekül herantasten muss, bis es schließlich ein minimales Fluoreszenzsignal – im besten Fall das Hintergrundniveau – detektiert. Denn dann fällt das zentrale Anregungsminimum des „Donut“-Lasers punktgenau mit dem Fluorophor zusammen. Aus der bekannten Position des Lasers lässt sich auf die Position des Fluoreszenzmoleküls rückschließen.

Der Vorteil ist klar: Während PALM/STORM nach Signalmaxima sucht, schont MINFLUX Fluorophore. Photobleichung ist kein Thema mehr. Im Vergleich zu PALM/STORM reichen für die gleiche Lokalisationsgenauigkeit hundertmal weniger Photonen aus. Ist die Position eines Fluorophors bereits nanometergenau bekannt, kommt MINFLUX sogar mit 20 bis 40 Photonen aus, um jede weitere Positionsveränderung auf den Nanometer genau zu detektieren. Das macht ein Einzelmolekül-Tracking nicht nur hundertmal schneller als bisher, sondern verringert das Auflösungslimit nochmals um einen Faktor zehn auf die molekulare Skala von ein bis drei Nanometern.

Superauflösung 2.0

Kein Ende in Sicht

Natürlich war die Gruppe von Stefan Hell, der als Direktor an den beiden Max-Planck-Instituten für multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen und für medizinische Forschung in Heidelberg tätig ist, auch seit 2017



Der Vergleich von konfokaler Fluoreszenzmikroskopie (links) mit STED (Mitte) und MINFLUX (rechts) zeigt eindrucksvoll, welche Auflösungs-Durchbrüche die Arbeitsgruppe von Stefan Hell in den letzten zehn Jahren erzielt hat. Gegenwärtig liegt die Detailschärfe im Bereich weniger Nanometer.

Abb.: AG Hell/GPI-NAT

nicht untätig. Ihre aktuelle MINFLUX-Variante (*Science*. doi.org/j95s) verwendet anstelle des „Donut-Lasers“ drei orthogonale Strahlenpaare, die Proben entlang aller drei Raumrichtungen in immer feiner werdenden Schritten abtasten. Ein Blick unter ihre Motorhaube: Mit Hilfe von Phasen- und Amplitudenmodulatoren wird ein 640-Nanometer-Laserstrahl so geformt, dass ein Strahlenpaar mit einer definierten Phasendifferenz entsteht. Deren destruktive Interferenz erzeugt ein Intensitätsmuster mit einem nicht Donut-, sondern linienförmigen Minimum in der Brennebene. Zwei solcher Strahlenpaare decken die x- und die y-Richtung ab. Für 3D-Aufnahmen kommt noch ein Strahlenpaar in z-Richtung hinzu. Durch Änderung der Phasendifferenzen können alle Anregungsminima mit einer Genauigkeit im Ångström-Bereich verschoben werden.

Was macht linienförmige Anregungsminima gegenüber dem „Donut“-Laser überlegen? Die Genauigkeit, mit der MINFLUX eine Struktur lokalisieren kann, wird durch die Steilheit des Intensitätsübergangs an der Grenze von fluoreszierendem Molekül und Hintergrundrauschen bestimmt. Ist diese Grenze abrupt und dazu die Hintergrundintensität niedrig, ist der Übergang steil. Und eben das ist der Vorteil des aktuellen MINFLUX-Mikroskops: Seine linienförmigen Anregungsminima liefern von Haus aus eine höhere Steilheit im Vergleich zu Donut-basierten Systemen. Dadurch ist der nichtangeregte Mittelpunkt des Lasers präziser definiert und Fluorophore können schärfer unterschieden und lokalisiert werden.

Das Ganze funktioniert sogar, wenn die scannenden Laser einem beweglichen Fluoreszenzmolekül hinterherlaufen. Entsprechend eignet sich MINFLUX zur reinen Lokalisierung eines Moleküls ebenso wie zum Molekül-Tracking. Hell ergänzt: „Der Imaging-Modus verwendet aktivierbare Farbstoffe und liefert schärfere Bilder als PALM/STORM oder STED. Dafür können beim Molekül-Tracking nicht-schaltbare Fluorophore verwendet werden, die mehr Photonen abgeben“.

Gamechanger

Den erneuten Auflösungsgewinn tut Stefan Hell indes lapidar ab: „Ja, unser interferometrisches MINFLUX bringt im Vergleich zum 2017er-Gerät nochmal eine etwa 30-prozentige Verbesserung“. Der wesentliche Punkt ihrer aktuellen Publikation bestünde aber darin, der Wissenschaftsgemeinde das Anwendungspotenzial von MINFLUX zu demonstrieren. Hell sagt: „Die Detailliertheit der Mikroskopiebilder ist einzigartig. Ein Gamechanger! Erstmals lassen sich sogar Konformationsänderungen von Proteinen beobachten“. Hells Worte schwingen vor Begeisterung. Die Wahl



Stefan Hell: Chemienobelpreisträger 2014, Erfinder von STED und MINFLUX, Direktor am MPI für multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen (MPI-NAT) und am MPI für medizinische Forschung in Heidelberg (MPIImF).

Abb.: AG Hell/MPI-NAT

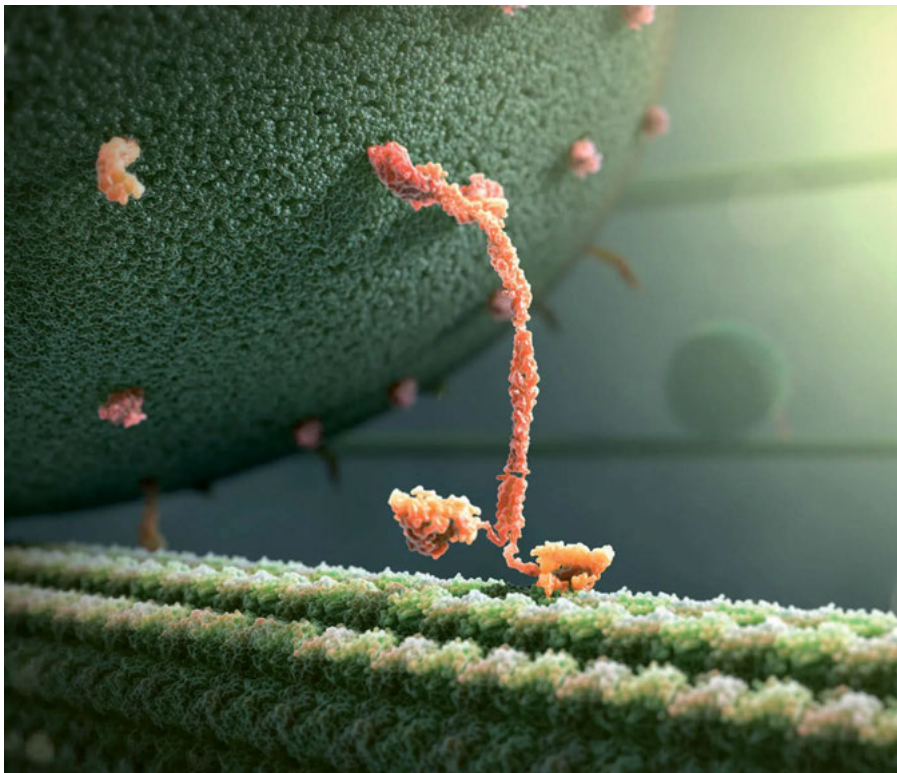
eines geeigneten Demo-Objekts schien beinahe Nebensache. „Lass uns das Verfahren auf irgendwas anwenden“, sagte er seinen Leuten in der Arbeitsgruppe. Am Ende fiel die Wahl auf das Motorprotein Kinesin-1, das für die Bewegung von Organellen, Vesikeln und anderen Zellbestandteilen entlang von Mikrotubuli im Zellinneren verantwortlich ist. Kinesin-1 liegt als Dimer vor. Jedes Monomer umfasst eine Kopfregion, die Mikrotubuli bindet und eine katalytische Domäne enthält, sowie einen langen Stiel und einen Schwanzteil, der mit der zu transportierenden Fracht interagiert. Durch Hydrolyse von ATP verändert sich die Konformation der Kopf- und Halsbereiche und das Motorprotein tätigt einen acht Nanometer langen Schritt.

Die Publikation der Hell-Gruppe (*Science*. doi.org/j95s) erschien zeitgleich mit einem Artikel der Arbeitsgruppe von Jonas Ries vom EMBL in Heidelberg, die die Kinesin-1-Bewegung ebenfalls mit MINFLUX untersuchte (*Science*. doi.org/kbgn). „Das hat sich rein zufällig so ergeben, obwohl beide Gruppen in Heidelberg ansässig sind“, erinnert sich Hell. „Wir haben die thematische Überlappung erst gemerkt, als die Arbeit schon weit fortgeschritten war und uns entschieden, die Manuskripte am selben Tag beim selben Journal einzureichen. Die konkreten Inhalte haben wir gegen-

seitig nicht voneinander gekannt, aber wir haben ein gutes Verhältnis, auch wenn es keine Kooperation war.“ Während Hells Gruppe am Heidelberger MPI die Bewegung des Motorproteins *in vitro* mithilfe ihres interferometrischen MINFLUX und etablierten Fluoreszenzfarbstoffen untersuchte, arbeitete Ries' Gruppe am EMBL mit Lebendzellen, dem „Donut“-Laser-MINFLUX und einem weiterentwickelten Fluorophor. Die Ergebnisse beider Projekte bestätigen sich gegenseitig.

Neue Maßstäbe

Was genau umfasste Hells Projekt? Die Experimentatoren um die Erstautoren Jan Otto Wolff und Lukas Scheiderer markierten unterschiedliche Aminosäurereste von Kinesin-1 per Maleimid-Kopplung mit dem rot emittierenden Fluoreszenzfarbstoff Atto647N. Da der Fluorophor über Cysteinreste bindet, von denen Kinesin-1 fast ein Dutzend besitzt, war es nötig, diese zu mutieren beziehungsweise künstliche Cysteinreste an ausgewählten Positionen einzubringen. Fluoreszenz-markiertes Kinesin-1 gaben die Heidelberger schließlich zu Mikrotubuli, die sie auf Deckgläschen immobilisiert hatten. Wie erwartet bewegte sich Kinesin-1 in Gegenwart von ATP mit acht Nanometer langen Schritten vorwärts. Das war



Demonstrationsobjekt und eigentlicher Held der Show: Kinesin-1 transportiert Vesikel und Zellorganellen entlang von Mikrotubuli-Filamenten. Mithilfe von MINFLUX entschlüsselten die Labore von Stefan Hell und Jonas Ries die genaue Arbeitsweise des Motorproteins erstmals unter physiologischen ATP-Konzentrationen sowohl in vitro (Science. doi.org/j95s) als auch in lebenden Neuronen und Krebszellen (Science. doi.org/kbgn). Illustr.: J. Liebler/The Inner Life of the Cell

wenig überraschend. Außergewöhnlich an den Experimenten der Heidelberger ist, dass MINFLUX erstmals Beobachtungen unter physiologischen ATP-Konzentrationen im Bereich von einem Millimolar ermöglichte. Denn bislang musste das Nucleotid stark verdünnt werden, um das Lauftempo von Motorproteinen durch Energiemangel zu drosseln und überhaupt etwas beobachten zu können. Da MINFLUX aber so wenige Photonen benötigt, kann es auch schnelle Bewegungen aufzeichnen. Damit liegt der neue Rekord räumlich-zeitlicher Auflösung bei 1,7 Nanometern pro Millisekunde. „Das ist 50- bis 100-mal schneller, als es bisher möglich war“, jubelt Hell.

Abgesehen von Geschwindigkeitsrekorden beantworteten die Experimente auch die seit langem offene Frage, wann das Motorprotein ATP bindet und hydrolysiert. In seinem 1HB-Zustand ist Kinesin-1 nur mit seinem führenden Kopf an Mikrotubuli gebunden. Im 2HB-Zustand wechselwirken die Köpfe beider Dimere mit ihren jeweiligen Mikrotubuli-Bindungsstellen. Mithilfe eines langsam hydrolysierbaren ATP-Analogs (ATP_γS) erreichte Hells Arbeitsgruppe einen 36-fachen Zeitlupeneffekt und erkannte: ATP bindet im 1HB-Zustand, wenn sich der ungebundene Kopf zwischen der vorherigen und der nächsten Bindungsstelle befindet. Die ATP-Hydrolyse findet erst statt, nachdem sich der ungebundene Kopf zu seiner nächsten Bindungsstelle bewegt hat.

Kommerzielle MINFLUX-Geräte sind neben dem EMBL auch an Forschungsinstituten in Jena, Shanghai und Peking im Einsatz. In den US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) stehen sogar zwei Geräte. „Die Publikationszahlen schnellen in die Höhe. MINFLUX ist eines der heißesten Mikroskopie-Verfahren derzeit“, erklärt Stefan Hell mit einem Augenzwinkern. Und auch über weitere Details gab er *Laborjournal* bereitwillig Auskunft.

Laborjournal: 2021 publizierte Ihre Arbeitsgruppe, wie sich ein Fluoreszenzmikroskop im Eigenbau zu einem MINFLUX-Gerät aufstocken lässt (Nat Commun. doi.org/gjnkp7). Wäre das auch mit Ihrem neuen Interferometrie-Konzept möglich?

Stefan Hell » In meinem Heidelberger MPI-Labor steht ein selbst gebautes System, mit dem wir physikalische Grenzen erforschen. Ich rate Anwendern aber zur Neuanschaffung eines Komplettsystems. Das herkömmliche Beobachten der Probe zum Beispiel über Okulare, wie es bei einem kommerziellen System vorgesehen ist, macht das Probenhandling und damit die MINFLUX-Experimente leichter.

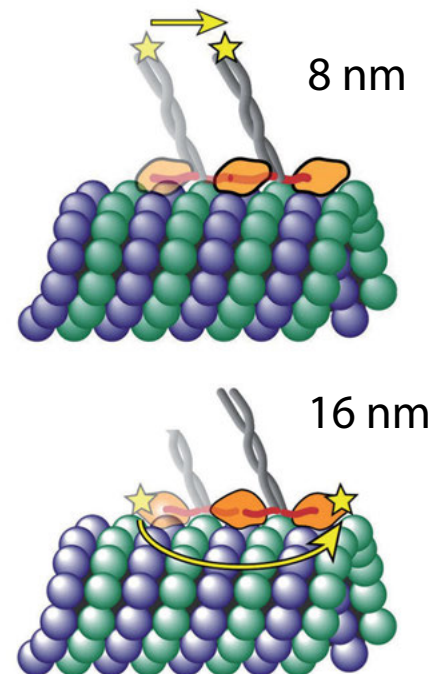
Beim 3D-Interferometrie-MINFLUX scannen Laserpaare eine Probe in x-, y- und z-Richtung ab. Passiert das gleichzeitig oder nacheinander? Arbeiten beide Herangehensweisen unterschiedlich schnell?

Hell » In unserer zuletzt publizierten Arbeit (Science. doi.org/j95s) machen wir das nacheinander. Das ist unproblematisch, denn das Umschalten von einer zur nächsten Richtung findet in Bruchteilen von Millisekunden statt. Das kommerzielle MINFLUX-System lokalisiert dagegen gleichzeitig entlang aller drei Richtungen. Es gibt gute Argumente für beide Vorgehensweisen.

Ist die Autofluoreszenz biologischer Proben – auch im Vergleich zu konventioneller Fluoreszenzmikroskopie – ein Problem? Muss bei der Probenvorbereitung irgendetwas besonders berücksichtigt werden?

Hell » Für Proben gelten die generellen Anforderungen der Fluoreszenzmikroskopie. Wenn man Imaging macht, braucht man photoaktivierbare oder schaltbare organische Fluorophore. Verfolgt man nur die Position eines vereinzelt Moleküls, braucht der Fluorophor nicht schaltbar zu sein. Da kann man jeden guten Fluorophor nehmen, wobei Fluorophore im orangenen und roten Emissionsspektrum wegen der Autofluoreszenz bei blauer und grüner Anregung zu bevorzugen sind. Zusätzliche Anforderungen gibt es nicht.

Firmen erwähnen selten die Nanometer-Dimensionen ihrer Fluoreszenzfarbstoffe. Kann und sollte diese Angabe standardmäßig hinzugefügt werden?



Die scheinbare Schrittweite von Kinesin-1 beträgt acht Nanometer, wenn die Fluoreszenz-Markierung an der C-terminalen Schwanzdomäne angebracht ist, und 16 Nanometer, wenn sie an einer N-terminalen Motordomäne hängt. Illustr.: AG Ries

Hell » Fluoreszenzfarbstoffe liegen im „Durchmesser“ um die ein bis zwei Nanometer. Wichtig ist, dass sich ein Anwender klar darüber ist, dass ein Fluoreszenzmikroskop nur Fluorophore imaged und tracked. Es kann keine Moleküle sehen, die nicht fluoreszieren – also auch nicht das Biomolekül, an dem man als Biologe letztendlich interessiert ist. Als Anwender eines Mikroskops mit einem bis fünf Nanometer Auflösung ist es daher wichtig, sich klarzumachen, wie groß der Abstand zwischen Fluoreszenzmolekül und Biomolekül ist, um die richtigen biologischen Schlüsse zu ziehen.

Vereinfacht könnte man das mit einem Fahrradrücklicht bei Nacht vergleichen? Da leuchtet etwas, doch wohin und wie weit man ausweichen sollte, weiß man nicht?

Hell » Genau. Das Licht könnte von einem Rennrad genauso gut wie von einem Mountainbike stammen. Nur wenn man weiß, wie sich die Rücklichter eines Rennrads von dem eines Mountainbikes unterscheiden, kann man darauf schließen, was man vor sich hat. Die Fahrräder selbst sieht man nie.

Macht es dann überhaupt Sinn, noch kleinere Fluorophore entwickeln zu wollen? Schließlich bringen schon ihre Linker eine gewisse Größe und somit Unschärfe ein. SNAP- und HALO-Tags beispielsweise sind bereits zwei bis drei Nanometer lang. Sollte man besser nach möglichst starren Linkern suchen, die nicht zappeln und somit eine Bewegung des verlinkten Proteins vorgaukeln?

Hell » Fluorophore sind klein genug. Die Linker sollte man aber tatsächlich minimieren. Wir haben bei Kinesin-1 eine Maleimid-Kopplung verwendet. Die ist wesentlich kürzer als ein Labelling mit Antikörpern, deren Fluorophore gut fünf bis zehn Nanometer entfernt sein können. Wer markierte Antikörper verwendet, muss sich im Klaren sein, dass er sein Zielmolekül aus einer gewissen Distanz beobachtet.

Die kleinsten derzeitigen Fluorophore sind im Durchmesser etwa einen Nanometer groß. Kann es noch kleinere geben?

Hell » Kaum. Eine molekulare Struktur, die fluoreszieren kann, hat eine Größe von etwa ein bis zwei Nanometern, was der Physik der delokalisierten Leuchtelektronen im organischen Fluorophor geschuldet ist.

Sehen Sie also Optimierungsbedarf eher bei den Fluoreszenzfarbstoffen oder bei ihren Verknüpfungstechnologien?

Hell » Definitiv bei Letzteren. Früher ging es um möglichst superhelle Fluorophore. Das ist durch MINFLUX nicht mehr unbedingt ein

wichtiges Kriterium. Das Abstandsproblem ist aufgrund der hohen Auflösung aber plötzlich prominent.

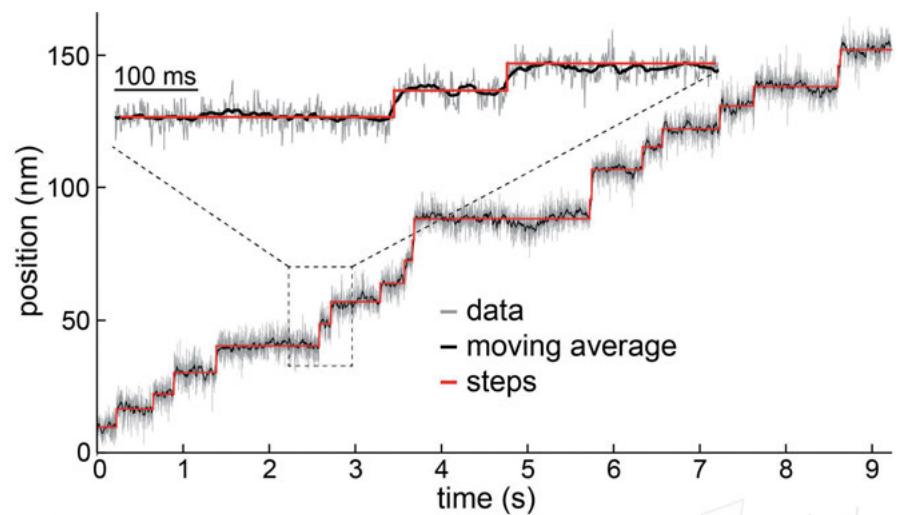
Beim MINFLUX darf nur ein einziges Molekül im beobachteten Bereich eine Fluoreszenzmarkierung tragen. Rechnet man die dafür nötige Verdünnung einfach äquimolar aus?

Hell » Beim Imaging passiert die Verdünnung durch das Photoaktivieren und Deaktivieren der Fluorophore. Es ist immer nur eines angeschaltet, benachbarte stören da nicht. Der Aktivierungsstrahl sorgt für die richtige Dosierung. Kommerzielle MINFLUX-Systeme sind außerdem so ausgelegt, dass die Vereinzelung

kas Scheiderer auch tausende Spuren von Kinesin-1 aufgenommen, um die Biologie von dessen Bewegung zu verstehen.

Wie Kinesin-1 an Mikrotubuli entlangwandert, wissen Sie nun. Welche weiteren Projekte streben Sie an?

Hell » Unsere Studie hat gezeigt, was in der Erfassung von Proteindynamiken heute geht und was man alles rausbekommen kann. Aber die Chancen für die Biologie tun sich gerade erst auf. Ich vertraue den Biologen und Biologinnen, dass sie selbst am besten wissen, welche Fragen man mit Nanometer-genauer Mikroskopie auf der Millisekunden-Skala beantworten kann. Ich freue mich



Aus den Positions-Zeit-Diagrammen einzelner MINFLUX-Spuren von Fluoreszenz-markierten Kinesinen lassen sich sowohl die Schrittgröße der Motorproteine als auch die Geschwindigkeit ihrer konformationellen Änderungen ablesen.

Abb.: AG Ries

im Aufnahmealgorithmus integriert ist, sodass man sich als Anwender keine großen Gedanken machen muss. Im Tracking-Modus muss man die Verdünnung dagegen empirisch ermitteln, sodass immer nur genau ein Molekül im betrachteten Ausschnitt liegt.

Kann sich ein Protein so ungünstig falten, dass es seine Fluoreszenzmarkierung abschirmt? Schließlich erfassen MINFLUX-Messungen ja nur wenige Photonen in einem kleinen Bereich ...

Hell » Ja, das lässt sich nicht ausschließen. Das Problem besteht aber generell und ist nicht MINFLUX-typisch.

Wie viele verschiedene Positionen eines Proteins sollten für eine verlässliche Lokalisation Fluoreszenz-markiert werden?

Hell » Prinzipiell genügt eine Position. Bei Einzelmolekülstudien sollte man aber verschiedene Positionen markieren, um eine aussagekräftige Statistik zu bekommen. Deshalb haben meine Doktoranden Otto Wolff und Lu-

auf jede Entdeckung, die andere damit machen werden. Vielleicht holt eine heute noch unbekannte Forscherin oder Forscher damit sogar einen Nobelpreis.

Inwieweit hat Ihr Nobelpreis Ihren Weg als Wissenschaftler beeinflusst? Bestimmt hat sich für Sie vieles geändert wie zum Beispiel überlaufene Vorlesungen und unzählige Bewerbungen von Doktoranden?

Hell » Ich kann mich besser als vorher auf die Wissenschaft konzentrieren und habe viel Zeit für meine Arbeitsgruppe. Das ist mir sehr wichtig. Vorlesungen halte ich ehrlich gesagt keine. Für Bürokratie, lange Vortragsreisen und das Begutachten von Anträgen nehme ich mir die Freiheit, sie höflich abzulehnen. Ich hatte Glück, dass ich recht jung war, als ich den Nobelpreis bekam. So konnte ich mit meinen Leuten noch etwas draufsetzen. Als der Nobelpreis vergeben wurde, war die Auflösungsgrenze bei 20 Nanometern. Jetzt liegt sie bei ein bis zwei Nanometern. Das macht wirklich Spaß.

Text und Interview: Andrea Pitzschke



Foto: Pixabay

Sonar in der Nase

HANNOVER: Zahnwale jagen und orientieren sich mithilfe von Echoortung. Dazu stoßen sie dröhnende, hochfrequente Laute aus. Aber wie funktioniert das in der Tiefsee, wenn kaum noch Luft in ihrer Lunge verbleibt?

Zahnwale wie Schweinswale, Schwertwale, Pottwale und Delfine sind versierte Jäger. Ihre Beute spüren sie unter Wasser selbst in Finsternis auf. Dazu benutzen sie ein Echoortungssystem, wie es auch von Fledermäusen bekannt ist: Die Wale produzieren hochfrequente und energiereiche Klicklaute, die von der Melone – einem Organ aus verschiedenen Fettgewebsschichten hinter ihrer Stirn – gebündelt und ins Wasser abgegeben werden. Im Wasser breiten sich die Ultraschallwellen mit hoher Geschwindigkeit aus, bis sie auf ein Hindernis stoßen und als Echo zurückgeworfen werden. Die Schallwellen des Echos nehmen die Wale über Fettgewebe im Unterkiefer auf, das sie an ihr Innenohr weiterleitet. Das Walgehirn berechnet aus den Echos dann eine Karte der Umgebung. Daneben nutzen Zahnwale ihre Stimme auch für die Kommunikation mit Artgenossen. Diese Kommunikationslaute sind tiefer und leiser als ihre Ortungslaute.

Ursula Siebert, Leiterin des Instituts für Terrestrische und Aquatische Wildtierforschung (ITAW) der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover erforscht unter anderem den anthropogenen Einfluss auf den Gewöhnlichen Schweinswal (*Phocoena phocoena*). Dieser lebt als einziger Wal Deutschlands in Nordsee und Ostsee und ist in letzterer akut vom Aussterben bedroht. Zum Verhängnis wird ihm vor allem sein feines Gehör: Anthropogene Geräuschemissionen – beispielsweise Lärm von Schiffsschrauben, Bohrungen am Meeresboden und im schlimmsten Fall Sprengungen von Weltkriegsbomben – schädigen das Gehör der Meeressäuger und lassen sie orientierungslos zurück (siehe auch *LJ*-Ausgabe 6/2022, S. 32-33).

„Um die Effekte anthropogener Aktivitäten einschätzen und reduzieren zu können, müssen wir die grundlegende Akustik der Wale besser verstehen“, ist Siebert überzeugt und

hat deshalb in jahrelanger Arbeit gemeinsam mit zwei dänischen Kollegen Methoden entwickelt, um die Lauterzeugung bei Zahnwalen zu untersuchen. Die Ergebnisse hat das Team aus Siebert sowie dem Walbiologen Peter Teglberg Madsen von der Universität Aarhus, an der Siebert eine Gastprofessur innehat, und Coen Elemans, der an der Universität Süddänemark die Lautproduktion von Vögeln und Säugetieren erforscht, nun prominent veröffentlicht (*Science*. doi.org/grvqh7).

Akuter Luftmangel

Seit vierzig Jahren ist bekannt, dass Zahnwale für die Lauterzeugung eine spezielle Struktur nutzen, die in ihrer Nase sitzt und

den menschlichen Stimmlippen ähnelt, wie Siebert zusammenfasst: „Physikalisch funktioniert das Lauterzeugungssystem von Zahnwalen wie der Kehlkopf von Menschen, aber auch wie der Stimmkopf von Vögeln. Auch Wale nutzen also Luft, um Töne zu erzeugen.“ Der Säugetier-Kehlkopf besitzt paarig angeordnete, elastische Stimmlippen, die der Strom der Atemluft in Schwingung versetzt. Dadurch entstehen Töne, die durch die Verkürzung der Stimmlippen mithilfe von Muskeln in ihrer Höhe moduliert werden.

Zahnwale stehen hier aber vor einem Problem: Ihre Beute finden sie in Wassertiefen von bis zu 3.000 Metern. „Bereits in tausend Metern Tiefe ist der Druck so hoch, dass die Luft in den Lungen der Wale auf ein Prozent des Volumens zusammengepresst wird, das sie an der Oberfläche hat“, verdeutlicht die Tierärztin. Wie Zahnwale unter diesen Bedingungen einen ausreichenden Luftstrom erzeugen, war lange rätselhaft. Auch das deutsch-dänische Forschungsteam musste zehn Jahre an ihrer Technik feilen, um die Bewegung der Zahnwal-Stimmlippen mithilfe eines Endoskops und einer Hochgeschwindigkeitskamera aufzeichnen zu können.

Schwingende Lippen

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, wie die Stimmlippen in Schwingung versetzt werden können: Entweder werden sie von schnellen Muskelbewegungen angetrieben oder sie werden passiv durch den Luftstrom bewegt. Im Kehlkopf der Säugetiere geschieht Letzteres; bei hohem Umgebungsdruck wie etwa in der Tiefsee ist das aber schwierig. Aktive Muskelbewegungen wären dagegen vom Luftdruck in der Lunge unabhängig. Um den Einfluss von Muskelaktivität und neuronaler



Ursula Siebert leitet das Institut für Terrestrische und Aquatische Wildtierforschung (ITAW) an der Tierärztlichen Hochschule Hannover (TiHo). Seit Oktober 2022 ist sie außerdem Vizepräsidentin für Forschung an der TiHo.

Foto: Martin Bühler

Kontrolle auszuschließen, präparierten die Forscher zuerst den Stimmlippenapparat toter Großer Tümmler (*Trusiops truncatus*). In deren Nasenraum erzeugten sie dann künstlich einen hohen Luftdruck, der die Stimmlippen in Bewegung versetzte, die sie wiederum mit einer Hochgeschwindigkeitskamera aufzeichneten. Bei sechs Individuen konnten sie auf diese Weise tatsächlich hochfrequente Klicklaute auslösen. Die Kameraaufnahmen zeigten, dass der Luftstrom die Stimmlippen in eine selbsterhaltende Schwingung versetzte. Die Klicks waren immer dann hörbar, wenn die Stimmlippen zusammentrafen, aber nicht, wenn sie sich öffneten. Auch zur Weiterleitung der beim Zusammentreffen der Stimmlippen erzeugten Druckwellen an die Melone und die Aussendung ins Umgebungswasser erwies sich Muskelaktivität als unnötig. Lautstärke und Klickrate ließen sich allein über den Luftdruck in der Nase steuern.

Unterschiedliche Stimmlagen

Weitere Untersuchungen an trainierten Großen Tümmlern in Gefangenschaft und verschiedenen Arten frei schwimmender Zahnwale zeigten, dass die Meeressäuger mit ihrem Stimmapparat neben hochfrequenten Echoortungslaute auch tiefe Kommunikationslaute erzeugen, die wie eine Mischung aus Pfeif-, Grunz- und Knallgeräuschen klingen. Ihre Stimmlippen können also wie die des Menschen in verschiedenen Registern vibrieren. Die Grundvoraussetzung dafür ist eine unterschiedliche Steifheit verschiedener Gewebeschichten, die die Forscher bei den Stimmlippen der Wale nachweisen konnten.

„Bisher war diese Fähigkeit außer beim Menschen nur von Krähen bekannt“, sagt Siebert. Bei Zahnwalen existieren drei Register:

(1) In der Strohbassfunktion sind ihre Stimmlippen kurz, dick und maximal entspannt. Sie schwingen schon bei geringem Luftstrom. Dies geschieht mit niedriger Frequenz, kurzen Öffnungszeiten und langen Schließphasen. Das Resultat sind tiefe, knarrende Geräusche.

(2) In der Modalfunktion schwingen ebenfalls die gesamten Stimmlippen, sind aber etwas langgezogen. Auch sind die Verschluss- und die Öffnungsphasen eher ausgeglichen. Die erzeugten Schwingungen sind hochfrequenter als in der Strohbassfunktion, aber der Luftstrom ist noch immer gering.

(3) Zusätzlich gibt es noch die Falsettfunktion, bei der die Stimmlippen der Wale deutlich langgezogen und steifer sind. Sie schwingen nicht mehr als Ganzes, sondern nur noch an ihren Rändern. Auch ist die Öffnungsphase stets länger als die Schließphase und der Luftstrom ist deutlich erhöht.

Die Kommunikationslaute in der Modalfunktion entsprechen im Wesentlichen der Bruststimme des Menschen, die für normales Sprechen und Singen verwendet wird. „Zum Jagen setzen die Wale dagegen die Strohbass-Stimm Lage ein“, verweist Siebert auf ein wesentliches Ergebnis der Studie. Deren Grundfrequenz ist typischerweise niedrig, aber das Frequenzspektrum reicht bis in den Ultraschallbereich. „Für den Strohbass müssen die Wale ihre Stimmlippen nur kurz öffnen, sodass nur wenig Luft zur Erzeugung des Tons benötigt wird. Für die Jagd in großen Tiefen ist das ideal“

Laute(r) Vorteile

Tatsächlich ist der Lautbildungsapparat so effizient, dass weniger als 50 Mikroliter Luft ausreichen, um einen Klick zu erzeugen. Ein Mindestmaß an Luft muss jedoch stets zur Verfügung stehen. Auch hierfür haben die Wale eine Lösung gefunden: „Die Luft kommt nicht

Lufträume der Nase sind dagegen durch Knochenstrukturen vor mechanischer Einwirkung geschützt. „Bei den Echoortungslaute können Zahnwale deshalb einen Druck erzeugen, der fünfmal so hoch ist wie der eines Trompeters“, bringt Siebert einen Vergleich.

Infolgedessen sind Klicklaute allerdings auch sehr laut. Kann das für die empfindlichen Ohren von Zahnwalen nicht zu Problemen führen? „Das könnte es“, stimmt die Walforscherin zu. Doch erneut ist die Verlagerung des Lauterzeugungssystems in die Nase von Vorteil. Denn die Schallquelle ist somit so angeordnet, dass der Schall gebündelt nach vorn abgegeben wird und die geräuschempfindlichen Ohren geschützt sind. Weil der Mundraum frei bleibt, können die Wale während der Echoortung außerdem zeitgleich Beute fangen und fressen. Und da an beiden Seiten der Nase je ein paariges Stimmlippensystem sitzt, können die Tiere sogar gleichzeitig Echoortungs- und Kommunikationslaute produzieren – ähnlich wie Vögel mit ihrem Stimmkopf gleichzeitig



Schweinswale (*Phocoena phocoena*) gehören zusammen mit Delfinen und Gründelwalen zur Überfamilie der Delfinartigen unter den Zahnwalen. In der Ostsee sind sie stark gefährdet. Auf dem Foto obduziert Veterinärmedizinerin Ursula Siebert ein Exemplar

Foto: ITAW/TiHo

wie bei uns oder bei Vögeln aus der Lunge“, weiß Siebert. „Stattdessen stammt sie aus Luftsäcken, die sich in der Nase der Zahnwale befinden. Sobald die Lunge bei großem Umgebungsdruck kollabiert, sammelt sich die Luft in den nasalen Muskelsäcken und kann für die Echoortung genutzt werden.“ Dieses System hat noch einen weiteren Vorteil, wie die Walforscherin erklärt: „Durch die Nutzung nasaler Luftsäcke kann ein wesentlich höherer Druck bei der Lauterzeugung aufgebaut werden, als wenn die Lunge beteiligt wäre.“ Denn zu hoher Druck könnte die Lunge schädigen. Die

zwei unterschiedliche Töne erzeugen können. Die einzigartige Akustik der Zahnwale hat also sicher dazu beigetragen, dass die Meeressäuger in Tiefen vordringen, in denen ansonsten nur speziell angepasste Wirbellose und einige Fische überleben. Dadurch konnten sie sich neue Nahrungsquellen erschließen. Heutzutage sind sie dort allerdings nicht mehr sicher, mahnt Siebert. Denn inzwischen ist mit dem Menschen ein weiteres Säugetier in die Tiefsee vorgedrungen, vor dessen Lärm sich Wale nicht schützen können.

Larissa Tetsch



Stichwort des Monats

Topologisch assoziierte Domänen (TAD)

Gene sind die alleinigen Bausteine der Evolution? Nicht ausschließlich. Eine Anpassung an Umweltbedingungen findet nicht nur statt, wenn codierende DNA-Sequenzen mutieren und damit die Häufigkeiten bestimmter Allele in einer Population verändern. Auch die Regulation von Genen ist Spielball evolutionärer Kräfte. Regulatorische Elemente liegen im Genom oft auf demselben Chromosom wie das von ihnen kontrollierte Gen – meist nur wenige Kilobasen stromabwärts oder stromaufwärts. Silencer und Enhancer können aber auch Hunderte Kilobasen von „ihren“ Promotoren entfernt vorkommen und benötigen dann eine präzise Chromatinfaltung, um zu interagieren. Entsprechend sind Genome im Nucleus nicht per Zufall gepackt. Ihre 3D-Struktur ist ebenfalls evolutionären Prozessen unterworfen.

Ordnung ist das halbe Leben, ...

Die meisten Chromosomen von Metazoen enthalten selbst-interagierende Regionen, sogenannte topologisch assoziierte Domänen (TAD), deren DNA-Sequenzen physikalisch häufiger miteinander wechselwirken als mit Sequenzen außerhalb der TAD. Sie können Tausende bis Millionen Nucleotide lange Sequenzen umfassen. Vermutlich sind sie die Basis für Replikationsdomänen, also jenen Regionen des Genoms, die während der S-Phase der Zellteilung gleichzeitig repliziert werden (*Nature*. doi.org/f6rh48).

TADs entstehen durch einen scheinbar in allen Eukaryoten konservierten Mechanismus der Schleifen-Extrusion. Eine zentrale Rolle spielen dafür Kohäsine, also jene Proteinkomplexe, die die Schwesterchromatiden während der Replikation der DNA in der Mitose als auch die homologen Chromosomen bei der Tetradenbildung der Meiose aneinanderbinden. Jedes Kohäsins besteht – ähnlich wie Handschellen – aus zwei verbundenen Ringen. Wird eine Chromatinfaser durch beide Ringe gefädelt und bewegen sich die Ringe dann in entgegengesetzter Richtung auf der DNA entlang, wächst zwischen ihnen eine DNA-Schleife. Immer weiter entfernte Loci

der linearen DNA gelangen so nacheinander in räumliche Nähe. Die Schleifenbildung stoppt, sobald beide Untereinheiten des Kohäsins auf CCCTC-bindende Faktoren (CTCF) treffen. Entsprechend interagieren DNA-Loci, die durch CTCF-Bindungsstellen voneinander getrennt sind, weniger häufig miteinander. Oder anders ausgedrückt: CTCF-Bindungsstellen stellen TAD-Grenzen dar.

Doch ganz so einfach ist es nicht: Zum einen interagieren auch aufeinanderfolgende CTCF-Stellen untereinander und können an TAD-Grenzen charakteristische „Eckschleifen“ bilden, die die stromaufwärts und stromabwärts einer TAD gelegenen Sequenzbereiche verbinden. Zum anderen liegen TADs in einer superspiralisierten Topologie vor, was die intra-TAD-Kontakte weiter erhöht. Vermutlich ist es auch ein Supercoiling, das den Schleifenbildungsmechanismus steuert. Außerdem sind allein für das Zink-Finger-Protein CTCF knapp 80.000 unterschiedliche CTCF-Bindungsstellen in 19 humanen Zelllinien bekannt (*Genome Res.* doi.org/f37scm). Und neben CTCF tragen weitere multifunktionale Transkriptionsfaktoren wie etwa Ying Yang 1 (YY1) zur Schleifenbildung bei. Einen aktuellen Überblick erlaubt ein 2023 erschienenes Review von Rafael Acemel und Darío Lupiáñez vom Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (*Curr Opin Genet Dev.* doi.org/gr4sgp).

... doch Unordnung macht kreativ

Wahrscheinlich existieren TADs oder TAD-ähnliche Organisationsstrukturen im gesamten Baum des Lebens von Prokaryonten bis hin zu Pflanzen und Tieren. In manchen Stämmen und Unterstämmen des Tierreichs wie etwa den Ringelwürmern, den Plattwürmern, den Tausendfüßern und den Spinnentieren fehlen sie aber auch. Zumindest existieren keinerlei Studien, die ihr Vorhandensein dort belegen. Dennoch setzt sich der Großteil heutiger Genome vermutlich aus TADs unterschiedlichen Alters zusammen. In Wirbeltieren sind etwa 40 Prozent aller TADs konserviert; etwa 60 Prozent haben sich im Laufe der Evolu-

tion verändert. Nur ein Prozent aller humanen TADs sind nicht in mindestens einem anderen Säugetier vorhanden (*BMC Biol.* doi.org/j877).

Ein solcher Konservierungsgrad lässt es schon ahnen: Genomische Umstrukturierungen der TAD-Organisation können tiefgreifenden Einfluss auf Organismen haben. Werden TADs verlagert, entwickeln weibliche Maulwürfe beispielsweise Ovotestes, also Keimdrüsen, deren ovarieller Teil funktionstüchtige Eizellen produziert, während der Hodenteil den Testosteronspiegel erhöht (*Science*. doi.org/grprk6). In Rochen dagegen erklärt eine evolutionäre Umorganisation von TADs die Morphologie ihrer umhangartigen Brustflossen (*Nature*. doi.org/j5w3). In Mäusen und Menschen wiederum sind Immunitätsgene für Transkriptionsfaktoren, Cytokine und Immunrezeptoren häufig von genomischen Umstrukturierungen betroffen, die bisherige TAD-Grenzen durcheinanderbringen und fremden Enhancer-Elementen Einfluss auf weit entfernte Genompositionen gestatten (*Cell Rep.* doi.org/j88s). Trägt eine Neuorganisation von TADs vielleicht dazu bei, dass sich Immunitätsgene schneller entwickeln als die meisten anderen Gene?

Wenn TAD-Grenzen verloren gehen, können aber auch Negativfolgen resultieren. So kann ihre Neuorganisation Entwicklungsstörungen verursachen wie etwa Polydaktylie, also die Missbildung von Gliedmaßen (*Trends Genet.* doi.org/f8h9n4). Auf eine Neuordnung von TAD-Grenzen können außerdem Wachstumsvorteile für Krebsarten wie Gliome (*Nature*. doi.org/gd2x6q), Darmkrebs (*Nature*. doi.org/f9gw69) und T-Zell-akuter lymphatischer Leukämie (*Science*. doi.org/f3s2s5) folgen.

Wie häufig TAD-Umlagerungen indes Phänotypen evolvieren lassen, ist unbekannt. Sicher ist: Veränderungen der 3D-Chromatinfaltung tragen weniger zu einem sprunghaften Entstehen neuer Eigenschaften bei als zur Feinabstimmung von mRNA-Spiegeln und Transkriptionszeitpunkten. Für das Feld der Evolutionsgenomik eröffnen sie vielleicht dennoch eine neue Ära von Entdeckungen.

Henrik Müller



Kennen Sie sie?

Die Fragmentverbinderin

Ihre Promotionsarbeit legte die Basis für den Nobelpreis ihres Chefs – und ebnete den Weg zu einem millionenschweren Biotech-Patent.

Vor vierzehn Jahren veröffentlichten zwei US-Forscherinnen gleichen Vornamens in einem führenden Forschungsblatt die Ergebnisse einer Studie, für die sie Daten aus internationalen Mathematikwettbewerben ausgewertet hatten. Ihre Kernfrage, die sie zu der Studie motivierte: Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in den mathematischen Leistungen zwischen Männern und Frauen? Tatsächlich ergab die Auswertung der Daten, dass im weltweiten Schnitt Männer besser in Mathematik abschnitten als Frauen. Allerdings, so betonten die beiden Autorinnen, handele es sich dabei, „weitgehend um ein Artefakt veränderlicher soziokultureller Faktoren und nicht um angeborene und unveränderliche biologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern.“ Wo ein hohes Maß an Gleichberechtigung zwischen beiden Geschlechtern herrscht, fanden sie die mathematischen Leistungsunterschiede zwischen Männern und Frauen nahezu aufgehoben. Und auch wo dies eher nicht der Fall ist, korrelierte das Ausmaß des Geschlechterunterschieds auffallend mit dem Grad der generellen gesellschaftlichen Gleichberechtigung.

Drei Jahre später analysierte eine der beiden Autorinnen zusammen mit ihrem Ehemann, einem Professor für Mathematik und Computerwissenschaft, weitere Daten zu dem selben Thema. Wiederum der gleiche Schluss: „Geschlechtergerechtigkeit und andere soziokulturelle Faktoren [...] sind die wichtigsten Determinanten für die Mathematikleistung sowohl für Jungen als auch für Mädchen.“ Biologische Faktoren würden hingegen keine signifikante Rolle bei den Unterschieden zwischen den Geschlechtern spielen.

Dass die Autorin dieses Artikels zu diesem Zeitpunkt Professorin für Onkologie an einer Universität im nördlichen Mittleren Westen der USA war, wurde wohl nur am Rande

wahrgenommen. Und dass sie gar in den frühen 1970ern eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung der Kernmethoden zur Herstellung rekombinanter DNA gespielt hatte, dürfte in diesem Zusammenhang erst recht kaum jemand auf dem Schirm gehabt haben.

Aufgewachsen in New York City besuchte sie dort eine auf Naturwissenschaften spezialisierte High School. Am Ende war es James Watsons Buch „Molecular Biology of the Gene“, das in ihr den Wunsch weckte, selbst in die Forschung über die chemischen Grundlagen des

Lebens einzusteigen. Aufgrund ihrer ausgeprägten Begabung konnte sie denn auch tatsächlich einen Studienplatz an einer der wenigen hochrangigen US-Hochschulen ergattern, die damals Frauen zuließen. Schon dort begeisterte sie sich vornehmlich für Viren – nicht nur, um zu untersuchen, wie sie Zellen transformieren können, sondern auch, weil sie in ihnen ein System sah, das

sich zum Studium der Genregulation in höheren Organismen einsetzen ließ.

Mit aus diesem Grund wählte sie für ihre Doktorarbeit einen Mentor, der an einer Edel-Universität an der US-Ostküste ähnliche Ziele verfolgte. Und der gab ihr gleich ein Pionier-Projekt: Drei bestimmte DNA-Fragmente aus einem Bakterium, einem Virus und einem Bakteriophagen sollte sie neu in einem System vereinen, um es dann Bakterienzellen als funktionales und genetisch selbstständiges Element wieder zuzuführen.

Wenige Monate später hatte unsere Gesuchte die drei DNA-Stücke hergestellt. Es fehlte nur noch eine Methode, um sie zusammenzufügen. Doch ausgerechnet dann drückte ihr Chef die Stopp-Taste. Ein Kollege hatte gewarnt, dass das finale Ergebnis des Versuchs ungeahnte Gefahren bergen könnte. Und auch wenn das hypothetische Risiko in der Praxis gering erschien, entschied ihr Chef, das Projekt vorerst einzufrieren.

Also wandte sich unsere Doktorandin wieder den molekularen Vorgängen der Virus-Infektiosität zu – nur um von dort erneut auf das gleiche methodische Problem zu stoßen:

Wie lassen sich DNA-Fragmente miteinander verbinden? Als sie in diesem Zusammenhang schließlich als Erste überhaupt erkannte, dass die von ihr verwendeten Schneidewerkzeuge die DNA nicht glatt zerschnitten, sondern dabei vielmehr eine Art molekularen Überhang erzeugten, war das Problem praktisch gelöst.

Ein Jahr später gelang zwei Kollegen erstmals ein Bakterien-Experiment, wie es unserer Doktorandin ohne die Stopp-Anweisung ihres Chefs wohl längst prinzipiell gelungen gewesen wäre. Schließlich erwiesen sich gerade ihre Erkenntnisse als zentrale Voraussetzung für das Gelingen des Experiments. Wodurch unsere Gesuchte zugleich die Basis für das Multimillionen-Patent geschaffen hatte, das die beiden Kollegen sich mit ihrem Experiment sicherten – wie auch für den Nobelpreis, den ihr Chef neun Jahre darauf entgegennahm.

Sie selbst landete nach einem Postdoc-Aufenthalt in England, wo sie das *Xenopus*-Oocyten-Expressionssystem mitentwickelte, an der eingangs erwähnten US-Universität. Dort hat sie bis heute wichtige Beiträge zum Verständnis verschiedener Viren, zur Steuerung der Säugetier-Genexpression und zur Rolle des Östrogenrezeptors bei Brustkrebs geleistet. Wie auch zu den mathematischen Leistungen von Männern und Frauen.

Wie heißt sie?

Ralf Neumann

Na, wer ist's?

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

In LJ 4/2023 suchten wir **Thressa Stadtman**. Gewonnen haben **Gabriele Rodrian** (Erlangen) und **Manfred Focke** (Karlsruhe).

Auflösung aus LJ 5/2023:

„Der Gefrierschadenbeseitiger“ ist **Christopher Polge**, der als „Vater der Kryokonservierung“ gilt, da ihm als Erstem das funktionelle Einfrieren und Auftauen von Zellen und Gewebe gelang.



Publikationsanalyse 2012 – 2021: Tier- und Pflanzenökologie

Klimawandel bringt Zitate

Offenbar finden Ökologen und Biodiversitätsforscher durch die globalen Veränderungen heute mehr Gehör. Zumindest in Sachen Zitierzahlen müssen sie sich jedenfalls nicht hinter Onkologen und Sequenzier-Nerds verstecken.

Die meisten unserer Publikationsvergleiche dominieren Forscher und Paper mit medizinischem Bezug. Sprechen wir etwa über Krebs oder haben Genomiker die Finger im Spiel, dann geht es weit rauf mit den Zitierzahlen. Dieses Mal aber ist die Tier- und Pflanzenökologie an der Reihe, weshalb man klinische Artikel und Krebsforscher vergebens suchen wird. Umso mehr fallen daher die hohen Zitierzahlen der meistzitierten Köpfe ins Auge.

Yakov Kuzyakov von der Universität Göttingen erforscht die Rhizosphäre, interessiert sich also für die Interaktionen von Pflanzen mit Pilzen und Mikroorganismen am Wurzelwerk. Und er ist Experte für die Stickstoff- und Kohlenstoffverfügbarkeit in Böden. Kuzyakov führt die Liste der meistzitierten Köpfe mit deutlich über 17.000 Zitierungen an. So weit keine große Sache, schließlich kommt es recht häufig vor, dass weit oben ein paar Ausreißer mit dickem Zitatekonto stehen. Um aber gerade noch in den Top 30 der „Köpfe“-Liste aufzutauchen, brauchte der Wildtierökologe Marten Winter vom Deutschen Zentrum für Integrative Biodiversitätsforschung (iDiv) am Standort Leipzig annähernd 9.000 Zitierungen. Selbst die hinteren Plätze bringen al-

so ordentlich Gewicht auf die Waage. Zudem gibt es keine größeren Sprünge zwischen den einzelnen Positionen.

Vergleichen wir diesen Befund zunächst mit einer Disziplin aus der jüngeren Vergangenheit, in der viele Krebsexperten vertreten waren – nämlich mit der Lungen- und Atemwegsforschung. Deren Publikationsaktivitäten hatten wir in einer vergleichbaren Schaffenszeit von 2011 bis 2020 betrachtet (LJ 11/2022: S. 32 ff.). Der Erstplatzierte lag zwar bei fast 38.000 Zitierungen, für Platz 30 hingegen reichten „nur“ 8.196 Erwähnungen.

Überraschend hohe Zitierzahlen

Im Ranking vom April betrachteten wir die Hals-Nasen-Ohren-Forscher sogar im selben Zeitfenster wie die Ökologen im vorliegenden Heft. Die Zitierzahlen bewegen sich zwischen 1.648 auf Platz 30 und 9.387 auf Platz 1 (LJ 4/2023: S. 34 ff.). Trotz starkem Bezug zur Medizin hat also der am höchsten zitierte HNO-Autor kaum mehr Erwähnungen als die hinteren Plätze in den Ökologen-Top-30. Lediglich die Molekulargenetiker und Genomiker waren zuletzt mit einer Spanne von 13.469

Zitierungen auf Platz 30 und 71.898 Zitierungen auf Platz 1 für einen zehnjährigen Analysezeitraum deutlich eindrucksvoller unterwegs (LJ 9/2022: S. 34 ff.).

Nun haben wir die Kriterien für unseren aktuellen Vergleich zur Tier- und Pflanzenökologie so eng gefasst, dass Zitierungen in sequenzlastigen Papern praktisch keine Rolle spielen. Im Gegenteil, wir klammern hier bewusst die reinen Mikrobiologen aus, und auch bei jenen Forschern, die Allel-Sequenzen und Verwandtschaft einzelner Populationen unter die Lupe nehmen, sind wir streng geblieben – unter anderem, da die meisten von ihnen ohnehin in Journalen zur Evolutionsforschung publizieren und somit ihren eigenen Publikationsvergleich bekommen.

Relevant war für uns vielmehr eine handverlesene Auswahl von Journalen, in denen insbesondere jene Ökologen ihre Ergebnisse platzieren, die sich explizit für Tiere oder Pflanzen interessieren – im Gegensatz zu denjenigen, die Mikroorganismen oder Plankton auf der Agenda haben. Natürlich gab es auch hier einzelne Grenzfälle, aber es fehlt der Bezug zu Medizin, Onkologie und Genomik, der sonst solch hohe Zitierzahlen erklärt.

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

Das große Interesse an den Artikeln aus der Community dürfte wohl im Klimawandel und all den anderen menschengemachten Veränderungen unserer Biosphäre begründet sein, deren Relevanz man mehr und mehr anerkennt. Damit einhergehend rücken Biodiversität und auch die Zukunft der Landwirtschaft zunehmend in den Fokus, und zwar weit über die Grenzen einzelner klischeehafter Wald- und Wiesenforscher hinweg.

Mehr Artikel als die Genomik

Um diese Zunahme an Relevanz zu belegen, haben wir im Web of Science nach Artikeln gesucht, die wortwörtlich das Stichwort „Climate Change“ enthalten. Bis in die 1980er-Jahre hinein gab es hierzu nur einzelne Publikationen pro Jahr. 1990 waren es 97 Artikel, ein Jahr später schon 248. Ab dem Jahr 1999 erschienen jährlich über eintausend Fachartikel mit diesem Schlagwort, das Jahr 2012 riss erstmals die 10.000er-Marke, und 2020 gab es 30.583 Veröffentlichungen im Format eines „Articles“, die „Climate Change“ erwähnen. Das Thema ist also gemessen an der Zahl der Veröffentlichungen immer wichtiger geworden unter den Forschern. Zum Vergleich: Das Stichwort „Cancer“ ist nach wie vor deutlich ergiebiger und liefert für 2020 über 140.000 Treffer. Anders die „Genomic*“ (das Sternchen ist ein Platzhalter für beliebige Zeichenfolgen im Anschluss), die im selben Jahr auf „nur“ 21.599 Artikel kommt – und damit hinter dem Suchbegriff „Climate Change“ zurückbleibt.

Unsere 30 meistzitierten „Köpfe“ haben im Analysezeitraum insgesamt 4.020 Publikationen in der Kategorie „Article“ herausgebracht. 798 davon, also rund zwanzig Prozent, enthalten „Climate Change“ als Schlagwort. Wie gesagt, gesucht hatten wir nur nach dieser einen wortwörtlichen Phrase, nicht nach verwandten Begriffen wie „Global Warming“ oder „Biodiversity“.

Übrigens wiesen auch die Meeres- und Frischwasserforscher zuletzt beachtliche Zitierzahlen vor, nämlich von 4.426 auf Platz 30 bis 23.517 auf Platz 1. Der Analysezeitraum lag zwischen 2011 und 2020 (LJ 6/2022: S. 40 ff.). Auch hier gibt es die Schnittstelle zur Ökologie, dem Einfluss des Menschen auf die Lebensräume – derzeit mit einem großen Interesse an Mikroplastik und natürlich ebenfalls an der Erderwärmung.

Die Grenze zur Landwirtschaft stecken hingegen einige dezidierte Agrarökologen ab, zum Beispiel Teja Tscharnke (2.) von der Universität Göttingen, der auch zur Pflanzenbestäubung veröffentlicht hat. Apropos Pflanzenbestäubung: Die Rolle wildlebender Bienen hierbei untersucht auch die Landschafts-

ökologin Alexandra-Maria Klein (29.) an der Uni Freiburg. Biodiversität und der Einfluss invasiver Arten zieht sich ebenfalls als roter Faden durch die Publikationen der Top-30-„Köpfe“. Hier sei beispielhaft Franz Essl (19.) von der Uni Wien genannt, der auch den am neunthäufigst zitierten Artikel mitverfasst hat. Demnach nimmt die Invasion fremder Arten weiter zu, Hinweise auf Sättigungseffekte gibt es keine.

Auf Platz 1 der meistzitierten Artikel landete schließlich eine Publikation zur Kollinearität. Weil Ökologie heutzutage nicht ohne Statistik geht und weil verschiedene Forscher daran mitgeschrieben haben, die wir laut der einschlägigen Kriterien den Tier- und Pflanzenökologen zuschreiben, haben wir sie in den Vergleich mit aufgenommen. Zumal der Fokus auf die Auswertung ökologischer Datensätze liegt. Statistik-Publikationen ohne diesen expliziten Bezug zu unserem Thema blieben aber draußen. Als führender Statistik-Experte sei an dieser Stelle der Erstautor dieses meistzitierten Papers genannt: Carsten Dormann von der Uni Freiburg auf Platz 13 der meistzitierten „Köpfe“.

Pflanzenforscher haben's schwerer

Geht es um Böden und Stoffkreisläufe, mussten wir ebenfalls genauer hinschauen, um thematisch nahe genug an den Tieren und Pflanzen zu bleiben. Folglich tauchen keine Artikel zur Bodenchemie in den Tabellen auf. Auch meteorologische Publikationen, die sich dem Klimawandel widmen, waren uns zu weit von der Biologie entfernt, um die es hier schließlich gehen soll. Gerade noch hängen geblieben ist auf diese Weise eine Arbeit, für die das Autorenteam Satellitendaten zur irdischen Vegetation ausgewertet hatte. Sie belegt Platz 6 der Artikel-Tabelle.

Rund um die Gefährdung der Versorgungsketten durch den Klimawandel gibt es ebenfalls etliche Paper, die uns aber thematisch zu sehr in andere Disziplinen jenseits der Lebenswissenschaften abdriften. Auch hier aber keine Regel ohne Ausnahme, denn im Artikel auf Platz 8 widmen sich die Autoren konkret dem Soja und dem Mais sowie, welche Auswirkungen Dürren auf deren Produktion ausüben. Hier stehen wir thematisch also an der Grenze zur Landwirtschaft und Sozioökonomie, aber immerhin mit dem Schwerpunkt auf zwei Kulturpflanzen.

Tolerant in der „Köpfe“-Liste waren wir bei jenen Wissenschaftlern, die zwar auch mikrobielle Gemeinschaften untersuchen, aber eben aus den Reihen der Pflanzenforscher kommen. Marcel van der Heijden (26.) von der Uni Zürich ist einer von ihnen, der unter anderem Mikrobiome von Pflanzen untersucht, dabei aber eben auch die Merkmale und Funktionen der Pflanzen selbst in den Blick nimmt. Erwähnt sei hierzu, dass die Pflanzenforscher zwar ein eigenes Ranking haben, sonst aber kaum die Chance bekommen, in unseren medizinisch und bestenfalls zoologisch dominierten Rankings aufzufallen.

Und wo wir in dieser Rubrik gerade bei unseren grünen Mitgeschöpfen sind, wollen wir noch auf eine Datenbank des bereits erwähnten Deutschen Zentrums für Integrative Biodiversitätsforschung (iDiv) hinweisen: „Plant Trait Database“ heißt das Projekt, kurz: TRY (try-db.org), und sammelt Daten rund um die Morphologie, Anatomie und Biochemie von Pflanzen. Zu TRY gibt es einige Publikationen, an denen auch Autoren der Köpfe-Liste mitgewirkt haben. Der meistzitierte TRY-Artikel stammt aus dem Jahr 2020, kommt aber nur auf 630 Zitierungen und verpasst damit die Tabelle der meistzitierten „Articles“ (*Glob. Change Biol.* 26(1): 119-88). Allerdings finden wir den TRY-Koordinator Jens Kattge vom Max-Planck-Institut für Biogeochemie in Jena auf Platz 7 der meistzitierten „Köpfe“.

Was das Geschlechterverhältnis betrifft, ist die Biodiversitätsforschung ganz und gar nicht divers aufgestellt: Nur vier weibliche Vornamen finden sich in der „Köpfe“-Liste. Auch die Ökologie ist also, wenn es um die Beteiligung an hochzitierten Papern geht, männlich dominiert. Damit unterscheidet sie sich in diesem Punkt ebenso wenig von den medizinischen Disziplinen wie in Sachen Zitierzahlen.

Im regionalen Vergleich liegt Zürich oben, fünf der „Köpfe“ haben im Analysezeitraum dort gewirkt. Mit den Standorten Fribourg, Birmensdorf und Bern ist die Schweiz insgesamt sogar achtmal vertreten. Göttingen taucht viermal als Adresse in der „Köpfe“-Tabelle auf. Das iDiv hingegen verbindet die drei Standorte Halle, Leipzig und Jena. Würde man diesen Cluster als einzelnen regionalen Spot werten, so käme man auf sieben Erwähnungen.

Mario Rembold

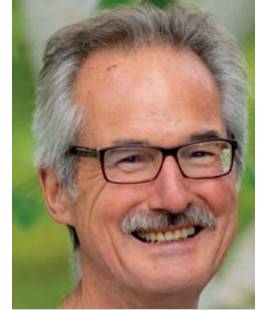
Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via www.laborjournal.de/ranking

Tier- und Pflanzenökologie

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. **Dormann, CF**;...; [+ 17 Ko-Autoren, darunter 10 aus D und CH, z.B.: **Bacher, S**]
Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance.
ECOGRAPHY 36(1): 27-46 (JAN 2013) 5.109
2. **Newbold, T**;...; **Kattge, J**;...; **Kleyer, M**;...; **Purvis, A**
Global effects of land use on local terrestrial biodiversity.
NATURE 520(7545): 45-50 (2 APR 2015) 1.967
3. **Diaz, S**;...; [+ 34 Ko-Autoren, darunter 10 aus D, z.B.: **Kattge, J**]
The global spectrum of plant form and function.
NATURE 529(7585): 167-71 (14 JAN 2016) 1.468
4. **Hallmann, CA**; **Sorg, M**;...; **Schwan, H**; **Stenmans, W**; **Müller, A**; **Sumser, H**; **Hörren, T**;...; **de Kroon, H**
More than 75 percent decline over 27 years in total flying insect biomass in protected areas.
PLOS ONE 12(10): e0185809 (18 OCT 2017) 1.450
5. **Garibaldi, LA**;...; [+ 49 Ko-Autoren, darunter 13 aus CH und D, z.B.: **Klein, AM**; **Tscharntke, T**; **Steffan-Dewenter, I**]
Wild Pollinators Enhance Fruit Set of Crops Regardless of Honey Bee Abundance.
SCIENCE 339(6127): 1608-11 (29 MAR 2013) 1.383
6. **Zhu, ZC**;...; **Arneth, A**;...; **Pugh, TAM**; **Stocker, BD**;...; **Zaehle, S**; **Zeng, N**
Greening of the Earth and its drivers.
NAT CLIM CHANGE 6(8): 8 Pages: 791-95 (AUG 2016) 1.265
7. **Poloczanska, ES**;...; **Kiessling, W**;...; **Richardson, AJ**
Global imprint of climate change on marine life.
NAT CLIM CHANGE 3(10): 919-25 (OCT 2013) 1.231
8. **Wang, CY**;...; **Tian, JF**;...; **Ren, GY**
Impacts of Drought on Maize and Soybean Production in Northeast China During the Past Five Decades.
INT J ENV RES PUB HE 17(7): 2459 (APR 2020) 1.129
9. **Seebens, H**;...; [+ 44 Ko-Autoren, darunter 19 aus D und A, z.B.: **Kühn, I**; **Kreft, H**; **Essl, F**]
No saturation in the accumulation of alien species worldwide.
NAT COMMUN 8: 14435 (15 FEB 2017) 1.093
10. **Reichstein, M**;...; [+17 Ko-Autoren, darunter 14 aus A, CH, D, z.B.: **Buchmann, N**]
Climate extremes and the carbon cycle.
NATURE 500(7462): 287-95 (15 AUG 2013) 1.078



Yakov Kuzyakov, Göttingen (li., 1.),
Teja Tscharntke, Göttingen (re., 2.)



Matthias Rillig, Berlin (li., 6.),
Markus Fischer, Bern (re., 8.)



Nico Eisenhauer, Leipzig (li., 12.),
Ingolf Kühn, Halle (re., 15.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. **Poorter, H**; **Niklas, KJ**; **Reich, PB**; **Oleksyn, J**; **Poot, P**; **Mommer, L**
Biomass allocation to leaves, stems and roots: meta-analyses of interspecific variation and environmental control.
NEW PHYTOL 193(1): 30-50 (JAN 2012) 1.659
2. **Tscharntke, T**;...; [+25 Ko-Autoren, darunter 10 aus D, z.B.: **Dorman, CF**; **Holzschuh, A**; **Steffan-Dewenter, I**]
Landscape moderation of biodiversity patterns and processes – eight hypotheses.
BIOL REV 87(3): 661-85 (AUG 2012) 1.248
3. **Seidl, R**; **Thom, D**; **Kautz, M**; **Martin-Benito, D**;...; **Lexer, MJ**;...; **Reyer, CPO**
Forest disturbances under climate change.
NAT CLIM CHANGE 7(6): 395-402 (JUN 2017) 1.135



Holger Kreft, Göttingen (li., 24.),
Marcel van der Heijden, Zürich (re., 26.)

Publikationsanalyse 2012 – 2021

Von Mario Rembold



Markus Reichstein, Jena (li., 3.),



Almut Ameth, Karlsruhe (re., 4.)



Christoph Müller, Potsdam (li., 9.),



Nina Buchmann, Zürich (re., 10.)



Franz Essl, Wien (li., 19.),



Ingolf Steffan-Dewenter, Ort (re., 20.)



Mark van Kleunen, Konstanz (li., 28.),



Alexandra-Maria Klein, Freiburg (re., 29.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Yakov Kuzyakov, Pflanzenleistung in Land- & Forstwirtsch. Univ. Göttingen	17.453	428
2. Teja Tschardt, Nutzpflanzenwiss. Univ. Göttingen	16.339	203
3. Markus Reichstein, Biogeometr. Integr. MPI f. Biogeochem. Jena	16.298	139
4. Almut Ameth, Geographie & Geoökologie KIT Karlsruhe	16.146	153
5. Sönke Zaehle, Biogeochem. Signale MPI f. Biogeochemie Jena	15.525	119
6. Matthias C. Rillig, Biologie Freie Univ. Berlin	14.563	230
7. Jens Kattge, Funkt. Biogeogr. MPI f. Biogeochem. Jena	13.901	124
8. Markus Fischer, Pflanzenwiss. Univ. Bern	13.286	192
9. Christoph Müller, Potsdam-Inst. f. Klimafolgenforsch. (PIK)	13.044	123
10. Nina Buchmann, Umweltsystemwiss. ETH Zürich	12.428	208
11. Niklaus E. Zimmermann, Landschaftsdyn. & Dyn. Makroökol. WSL Birmensdorf	12.161	129
12. Nico Eisenhauer, iDiv Halle-Jena-Leipzig & Univ. Leipzig	11.607	247
13. Carsten F. Dormann, Biometrie & Umweltsystemanal. Univ. Freiburg	11.393	81
14. Wolfgang W. Weisser, Terrestr. Ökol. TU München	11.347	209
15. Ingolf Kühn, Biozönoseforsch. Helmholtz Zentr. f. Umweltforsch. UFZ Halle	11.161	105
16. Nicolas Gruber, Umweltsystemwiss. ETH Zürich	10.876	107
17. Sven Bacher, Biologie Univ. Fribourg	10.796	63
18. Helge Bruelheide, IBIol. Univ. Halle-Wittenberg	10.714	222
19. Franz Essl, Botanik & Biodiv.-forsch. Univ. Wien	10.703	196
20. Ingolf Steffan-Dewenter, Tierökol. & Tropenbiol. Univ. Würzburg	10.550	143
21. Andrew Hector, Evol.-biol. & Umweltstudien Univ. Zürich (seit 2012 Oxford)	10.330	77
22. Dagmar Haase, Geographie Humboldt-Univ. Berlin	10.143	145
23. Bernhard Schmid, Geographie Univ. Zürich	9.823	166
24. Holger Kreft, Biodiv., Makroökol. & Biogeograph. Univ. Göttingen	9.718	151
25. Tobias Kümmerle, Geographie Humboldt-Univ. Berlin	9.496	151
26. Marcel G. A. van der Heijden, Pflanzen- & Mikrobielle Biologie Univ. Zürich	9.356	93
27. Stefan Scheu, J. F. Blumenbach-Inst. f. Zool & Anthropol. Univ. Göttingen	9.164	245
28. Mark van Kleunen, Biologie Univ. Konstanz	9.093	161
29. Alexandra-Maria Klein, Naturschutz- & Landschaftsökol. Univ. Freiburg	9.077	122
30. Marten Winter, iDiv Synthesezentrum & iDiv BioDivForsch. Leipzig	8.996	76

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2012 bis 2021 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 19. Mai 2023.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2012 und 2021 bevorzugt in Fachblättern zu Tier- und Pflanzenökologie oder Biodiversität – 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

Invitris, Garching

Befreite Bakterienkiller

Invitris wird von INCATE mit 250.000 Euro gefördert. Damit plant das Garchinger Start-up, seine bislang ausschließlich experimentell getesteten Phagen in Richtung Anwendung zu bringen.

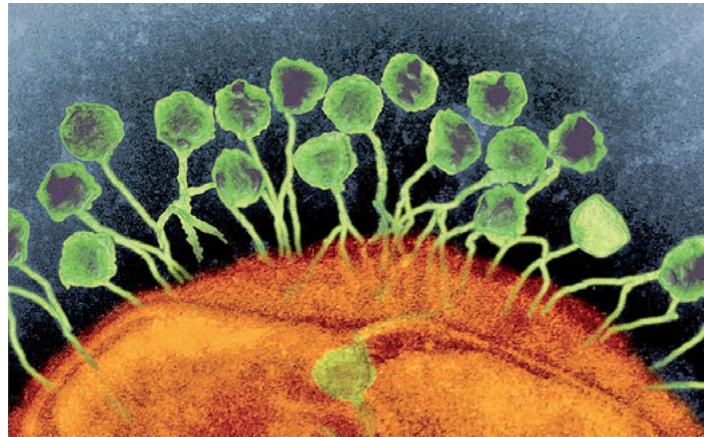
Das Konsortium INCATE (Incubator for Antibacterial Therapies in Europe) aus akademischen, industriellen und öffentlichen Partnern hat es sich zum Ziel gesetzt, die Entwicklung neuer Antibiotika und Wirkstoffe gegen tödliche Infektionskrankheiten zu fördern. Dafür überbrücken sie – auch finanziell – die Lücke zwischen akademischer Forschung und der Vermarktung einer Technologie in der Biotech- und Pharma-Industrie.

Im Januar 2022 wurde Invitris für eine INCATE-Phase-I-

Förderung ausgewählt und erhielt in der Folge Beratungen, etwa wie sie die Phagen-Produktion skalieren und die Unternehmensgründung vorantreiben können. Jetzt geht es in die Phase II, in der das Konsortium dem Start-up 250.000 Euro zur Verfügung stellt.

Mit dieser Finanzspritze wollen die Entwicklerinnen und Entwickler von Invitris ihre Technologie auf das nächste Level heben – vom experimentellen zum industriellen An-

satz. Der Fokus liegt auf Bakteriophagen, also Viren, die Bakterien selektiv infizieren und töten. Damit sind die Viren ein Hoffnungsträger im Kampf gegen multiresistente Bakterien.



Invitris entwickelt im zellfreien System Bakteriophagen, die Bakterien töten, ohne je zuvor Kontakt mit ihnen gehabt zu haben.

Foto: Graham Beard

Bislang sind für die Vermehrung von Phagen bakterielle Wirtszellen nötig. Weil Phagen wirtsspezifisch sind, sind das in der Regel die pathogenen Bakterien, die sie auch später in der Therapie bekämpfen sollen. Diese Pathogene zu kultivieren, erfordert strenge Sicherheitsvorkehrungen im Labor. Für eine GMP-konforme Produktion als Therapeutikum sind die Anforderungen dementsprechend hoch.

Kernstück von Invitris' Technologie ist ein zellfreies Expressionssystem, das eine saubere, zielgenaue und modulare Komposition der Wunschphagen ohne den Einsatz pathogener Bakterien ermöglicht. Dafür kommen Zellextrakte aus einem biotechnologisch optimierten *E.-coli*-Laborstamm zum Einsatz. Enzyme im Zellextrakt basteln aus DNA-Vorlagen funktionelle Bakteriophagen, die niemals zuvor ein Bakterium „gesehen“ haben.

Doch Bakteriophagen sind nicht alles. Auch Endolysine und andere antimikrobielle Proteine möchte das Start-up entwickeln.

Invitris ist ein Spin-off von Phactory, einem studentischen Projekt der Technischen Universität München (TUM) und der Ludwig-Maximilians-Universität

(LMU). Das Team nahm im Jahr 2018 erfolgreich an der International Genetically Engineered Machine (iGEM) Competition teil und entwickelte in diesem Rahmen ihre Technologie zur zellfreien Produktion von Phagen. Beim Projektfinale im Oktober 2018 gewannen die Gründer und Gründerinnen etliche Preise, unter anderem den für „Best in Entrepreneurship“. Als Unternehmen eingetragen ist Invitris seit Oktober 2022.

Sigrid März

Tubulis, München

Milliardenschwere Verkopplung

Es läuft für das Biotech-Unternehmen Tubulis: Erst im Mai 2022 hatten die Münchner eine Serie-B-Finanzierung über 60 Millionen Euro abgeschlossen, zwei Jahre zuvor brachte die Serie-A-Runde 10,7 Millionen Euro ein. Jetzt beteiligt sich Bristol Myers Squibb an Tubulis. Konkret erhält der Pharmagigant die Exklusivrechte für den Zugang zur Tubulis-eigenen Plattform, mit deren Hilfe sie maßgeschneiderte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate für die Krebstherapie entwickeln können.

Dieser Zugang ist Bristol Myers Squibb bereits im Voraus 22,75 Millionen US-Dollar wert. Es könnten Entwicklungs-, Zulassungs- und Meilensteinzahlungen in Höhe von mehr als einer Milliarde US-Dollar folgen sowie Tantiemen auf Produkte, die in den kommenden Jahren entstehen. Klingt viel – ist es auch. Tubulis dürfte damit endgültig den Start-up-Schuhen entwachsen sein.

Basis der Vereinbarung ist die P5-Konjugations- und Tubulecan-Plattform von Tubulis. Sie erlaubt es, Fallstricke bisheriger Antikörper-Wirkstoff-Konjugate zu umgehen. Krebs-selektive Antikörper bringen zytotoxische Fracht an ihr Ziel, also Tumorzellen. Allerdings ist es bisweilen schwierig, diese Wirkstoffe an definierten Stellen des Antikörpers zu packen. Außerdem sind Antikörper wasser-

löslich, während ihre Fracht oft hydrophob ist – das passt nicht immer optimal zusammen.

Tubulis nutzt die Fähigkeit der Tubulin-Tyrosin-Ligase, an einer Peptid-Erkennungssequenz der Mikrotubuli-Untereinheit alpha-Tubulin posttranslational ein Tyrosin einzubauen. Fusioniert man dieses Peptid nun an einen Antikörper, baut das Enzym ein im Antikörper einzigartiges Tyrosin-Derivat ein. An diesen spezifischen Anker können die Entwickler gezielt Wirkstoffe koppeln. Das i-Tüpfelchen: Das Derivat erzeugt lokal ein hydrophiles Milieu und puffert dadurch hydrophobe Effekte des Wirkstoffs ab.

Dass eine Technologie wie diese ein milliardenschweres Potenzial birgt, hat wohl auch Bristol Myers Squibb erkannt. Der Markt für Antikörper-Wirkstoff-Konjugate umfasst jetzt bereits rund fünf Milliarden US-Dollar jährlich. Für die kommenden fünf Jahre prognostizieren Marktforscher einen Zuwachs auf am Ende rund 21 Milliarden US-Dollar.

Tubulis wurde 2019 als Spin-off aus dem Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München aus gegründet.

Sigrid März

Exazyme, Berlin

Optimale Proteine? KI-nderspiel!

Zwei Millionen Euro Startkapital erhält das Berliner Start-up Exazyme und möchte damit seine Plattform zur KI-unterstützten Proteinentwicklung weiter vorantreiben.

Exazyme nutzt künstliche Intelligenz (KI), um Proteine mit optimalen Eigenschaften zu identifizieren. Welche das sind, ist abhängig von der zukünftigen Anwendung. Denkbar sind Enzyme, die ihre Reaktionen noch schneller und effizienter katalysieren oder die bei besonders hohen Temperaturen arbeiten. Oder Antikörper, die noch spezifischer an ihr Ziel

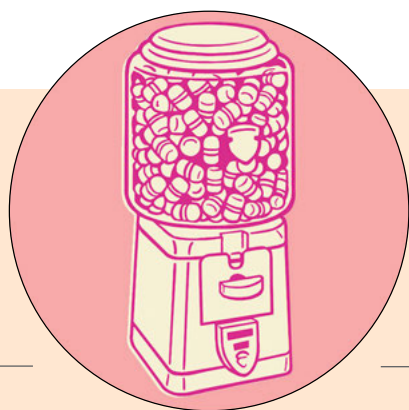
binden. So etwas im Labor zu entwickeln und zu testen, kostet viel Zeit und noch mehr Geld.

Der Algorithmus von Exazymes Technologie sucht aus Milliarden Optionen das – potenziell – perfekte Funktion-Anwendungs-Pärchen heraus. Um das entscheiden zu können, ermittelt die KI konkrete Vorhersagen zu den Eigenschaften bestimmter Aminosäure-Sequenzen. Das hat sie in langen Trainingssequenzen gelernt, und sie lernt stetig hinzu. Dafür füttern die Entwickler den Algorithmus mit Datensätzen bereits optimierter Proteinvarianten.

Dass dieser Ansatz funktioniert, hat Exazyme bewiesen: Das Start-up entwickelte etliche Proteine, die besser funktionieren als solche, die mit der bisherigen Standardmethode der Directed Evolution hergestellt wurden – und das gelang ihnen auch noch deutlich schneller.

Exazyme wurde 2022 von Ingmar Schuster, Philipp Markert und Jelena Ivanovska gegründet. Die Seed-Finanzierung stemmten die Risikokapitalgeber AIX Ventures und Atlantic Labs.

Sigrid März



Wirkstoff des Monats

RSV-Vakzine

Seit SARS-CoV-2 in der Welt ist, stehen mRNA-Impfstoffe im Zentrum von Forschung und öffentlicher Aufmerksamkeit. Doch aktuell sorgt eine Protein-Vakzine für Aufsehen. Sie schützt vor lebensbedrohlichen Erkrankungen, die eine Infektion mit dem respiratorischen Syncytialvirus, kurz RSV, auslösen kann. Obwohl das behüllte RNA-Virus schon lange bekannt ist – es wurde erstmals 1955 aus Schimpansen isoliert – wurde erst jetzt der erste Impfstoff zugelassen.

In erster Linie wird RSV kleinen Kindern und Senioren gefährlich. Genaue Zahlen gibt es zwar nicht, doch nimmt man an, dass knapp sieben Prozent der in den USA verstorbenen Ein- bis Zweijährigen einer RSV-Infektion zum Opfer gefallen sind. Für Senioren ist RSV in etwa so gefährlich wie das Influenzavirus.

Die Suche nach einem schützenden und sicheren Impfstoff hat eine lange und auch traurige Geschichte. Bereits in den 1960er-Jahren hatte man einen Kandidaten mit durch Formalin inaktivierten Viren geprüft. Im Rahmen einer klinischen Studie impfte man Kinder erst und infizierte sie dann gezielt mit RSV, um zu sehen, wie gut der Schutz ist. Die Studie endete mit einem Fiasko: viele Kinder entwickelten so schwere Atemwegsentzündungen, dass sie im Krankenhaus behandelt werden mussten; zwei Kinder starben sogar. Die Entwicklung des Impfstoffs wurde sofort eingestellt, stattdessen betrieb man Ursachenforschung. Es war offensichtlich, dass abgetötete RSV-Partikel nicht vor einer Infektion schützen. Die Kinder hatten weder Antikörper noch CD8-positive T-Zellen gebildet, sondern nur CD4-positive T-Zellen. Diese Zellen und eine starke Cytokinantwort verursachten die drastischen klinischen Symptome.

Die folgenden Jahrzehnte suchte man nach einem ungefährlichen Impfstoff. Der Weg dorthin war steinig, denn RSV entpuppte sich als ein überaus „trickreiches“ Virus. Was war das Problem?

Auf der Oberfläche des Virions sitzen vier Moleküle, eines davon ist das F-Protein. Es ist für den Erreger essentiell, denn es koordiniert die Verschmelzung der Virushülle mit der Membran der Wirtszelle. Antikörper gegen dieses F-Protein zeigten sich weniger wirksam, als man sich erhofft hatte. Die Ursache dafür liegt im Verhalten des Proteins. Es kommt nämlich in zwei Konformationen vor: in einem metastabilen Zustand, den das Protein vor der Fusion von Virus und Zelle einnimmt, sowie in einer viel stabileren Version, die sich nach der Fusion bildet. Die hergestellten und getesteten Antikörper richteten sich gegen diese stabilere Form – klar, die weniger stabile Variante hatte man vermutlich nicht isolieren können, da man sie zunächst gar nicht kannte. Doch diese Antikörper konnten die Verschmelzung von Virus und Zellmembran nicht verhindern und schützten somit nicht oder nur wenig vor einer Erkrankung.

Dagegen waren die meisten Antikörper, die man von erfolgreich Genesenen isolieren konnte, gegen die metastabile Variante gerichtet. Sie neutralisierten auch tatsächlich das Virus. Als dies erkannt worden war, analysierten Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen die Struktur der antigenen Domäne dieser Variante im Detail und stabilisierten sie in dem F-Protein derart, dass die Impfstoffforscher damit arbeiten konnten. Dieses Design-F-Molekül ist die Basis des neuen Impfstoffes Arexvy, den Glaxo Smith Kline entwickelte und der nun zur Impfung von über Sechzigjährigen in den USA zugelassen wurde. Es ist davon auszugehen, dass Europa bald nachzieht. Auch Pfizer entwickelte einen Protein-Impfstoff, mit dessen Zulassung man in Kürze rechnet. Es gibt auch einen mRNA-Impfstoffkandidaten: er kommt aus der Entwicklungsabteilung von Moderna und wird derzeit von der US-Zulassungsbehörde FDA in Augsburgenommen.

Karin Hollricher

FIRMENPORTRÄT: RIANA THERAPEUTICS, WIEN

The Murder of Mr. Hyde

Das Pharma-Start-up RIANA Therapeutics screent und entwickelt Inhibitoren, die eine Oligomerisierung des Transkriptionsfaktors STAT5 verhindern sollen. Im Gegensatz zu ihren dimeren STAT5-Pendants gelten die Oligomere nämlich als krebbsauslösend.

Zielgerichtete Krebstherapeutika, also Targeted Cancer Drugs, sind längst in der Onkologie angekommen. Sie inhibieren zum Beispiel Kinasen, blockieren Rezeptoren, stimulieren das Immunsystem – alles, um Tumorzellen gezielt zu töten. Damit ergänzen sie die klassische Chemotherapie um so manch hilfreiches Werkzeug.

Verhältnismäßig neu im Fokus der Krebsforscher sind Protein-Protein-Interaktionen (PPI). Dabei gilt es zu verstehen, welchen Einfluss auf ihre Aktivität es hat, wenn sich Proteine zu Multimeren zusammenlagern. Manchmal verbinden sich Moleküle mit ihren eineiigen Zwillingen zu Homodimeren, manchmal schnappen sich zwei zueinander ähnliche oder sogar komplett fremde Moleküle und werden so zum Heterodimer. Wieder andere treiben es bunt und bilden oligomere Konglomerate.

Spannend dabei ist: Je nach Bindungspartner und Multimerisierungsgrad kann sich die Funktion eines Komplexes ändern – und wie Krebsforscher wissen: nicht immer zum Guten.

Besonders eine Proteingruppe erregte in den vergangenen Jahren das Interesse der Krebsforscher: STAT, Signal Transducer and Activator of Transcription. Der Name ist Programm, denn die Protagonisten der STAT-Proteinfamilie sind genau das: Transkriptionsfaktoren. Über Bindungspartner – in der Regel Kinasen – erhalten sie ein ATP, werden also phosphoryliert, und dimerisieren. Derart aktiviert wandern sie zur DNA und regulieren dort die Expression ihrer Zielgene.

Kinasen sind nicht alles

Über ein Mitglied der Familie, STAT5, ist bekannt, dass es in Lymphomen und bei Leukämien, aber auch soliden Tumoren überaktiv ist. Und noch etwas zeichnet STAT5 aus – es ist eine Art Flaschenhals. Kinasen gibt es viele verschiedene. „Aber sie durchlaufen normalerweise alle einen bestimmten Transkriptionsfaktor“, sagt Anna Orlova, CEO von RIANA Therapeutics. Zum Beispiel STAT5.

Anna Orlova kam vor zwölf Jahren aus Kyjiw nach Wien, um dort an der Uni Molekularbiologie und molekulare Medizin zu studieren. Im Labor für Funktionelle Krebsgenomik

der Veterinärmedizinischen Universität Wien (Vetmeduni) traf sie nicht nur auf Arbeitsgruppenleiter Richard Moriggl, sondern auch das erste Mal auf STAT5.

Moriggl beschäftigte sich bereits seit mehr als zwanzig Jahren mit diesem Transkriptionsfaktor. Orlova erinnert sich: „Er hat Unmengen an Daten produziert und gut veröffentlicht, aber er dachte immer: Das kann nicht alles sein.“ Er habe die Daten auch anwenden wollen, sagt sie, um etwas Nützliches für Krebspatienten zu entwickeln. Das Ziel: Ein Molekül, das die krebsfördernden Eigenschaften von STAT5 blockiert.

Im Jahr 2018 stellten Orlova und Moriggl ihr STAT5-Inhibitoren-Projekt unter dem Titel „Targeting STAT5 oligomerization in leukemia“ bei der VetIdeas Challenge der Wiener Vetmeduni vor – mit Erfolg. Mitte 2019 erhielt Anna Orlova ein Spin-off-Fellowship der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft (FFG), mit dem Ziel, die Technologie in Richtung Anwendbarkeit weiterzuentwickeln.

Die Idee, den STAT5-Signalweg zu stören, ist nicht neu, viele Forscher weltweit arbeiteten und arbeiten daran. Allerdings konzentrieren sich die meisten Versuche auf die Kinasen, die in der Signaltransduktion weiter oben greifen.

Ein Beispiel ist die Tyrosinkinase FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3), die direkt eine Ebene über STAT5 agiert. Aktivierende FLT3-Mutationen gelten als Auslöser für etwa die akute myeloische Leukämie (AML). In der EU sind mit beispielsweise Gilteritinib und Midostaurin bereits Tyrosinkinase-Inhibitoren zugelassen, die den FLT3-Rezeptor-abhängigen Signalweg hemmen und so dafür sorgen, dass Tumorzellen sterben. Allerdings wirken Inhibitoren nicht dauerhaft, denn die Kinase kann mutieren, sodass Tumorzellen resistent gegen die Hemmung werden.

Das bereits seit 2001 in der EU zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) zugelassene Krebsmedikament Imatinib gehört ebenfalls zu den Kinase-Inhibitoren. Es blockiert die ATP-Bindungsstellen verschiedener Tyrosinkinasen, etwa ABL1. In neun von zehn CML-Patienten gibt es aber eine genetische Aberration, das sogenannte Philadelphia-Chromosom. Statt ABL1 exprimieren die Zellen eine Art Fusions-Kinase BCR-ABL, de-

ren Kinaseaktivität um ein Vielfaches höher liegt als die von ABL1.

Imatinib blockiert auch diese Variante und kann damit die unkontrollierte Vermehrung weißer Blutkörperchen stoppen. Allerdings beobachteten Forscher, dass bei BCR-ABL-positiven Patienten unter Imatinib-Behandlung die Expression von STAT5 steigt und auch unabhängig von BCR-ABL phosphoryliert werden konnte. Die Krebszelle macht sich also unabhängig von dieser Kinase.

So entwickeln Tumorzellen unterschiedliche Strategien, um die Hemmung einzelner Kinasen zu umgehen. Die Idee von Moriggl und Orlova greift weiter unten an, nämlich direkt bei STAT5, um den Tumorvarianten ihren Umweg abzuschneiden und damit die Entwicklung von Resistenzen im Keim zu ersticken.

Keine Oligomere aus Dimeren

Nun kann man STAT5 aber nicht einfach aus dem Signalweg entfernen. Denn der Flaschenhals spielt nicht nur bei Tumorerkrankungen eine Rolle, er ist lebensnotwendig. STAT5 überwacht beispielsweise die Entwicklung von T-Zellen und Natürlichen Killerzellen und somit die Funktion des Immunsystems. Versuche, STAT5 mit Protein-Degradern wie PROTACs zu Leibe zu rücken, seien deshalb zum Scheitern verurteilt, sagt Orlova. Entsprechende Versuche in anderen Laboren mussten abgebrochen werden – die Nebenwirkungen wären viel zu gravierend gewesen. „STAT5-spezifische PROTACs töten Krebszellen effizient“, sagt die Molekularbiologin, „aber sie töten eben auch alle anderen Zellen“.

RIANA Therapeutics hingegen macht sich eine besondere Eigenschaft des Transkriptionsfaktors zunutze. Denn STAT5 dimerisiert im phosphorylierten Zustand und kann nur dann an DNA binden, um die Genexpression zu beeinflussen. Nur Dimere sind also aktiv. Wobei – das ist nur die halbe Wahrheit, wie Moriggl und sein Team aufdeckten. Denn STAT5 lagert sich mitunter auch zu Oligomeren zusammen, etwa Tetramere. Die sind auch aktiv – und treten hauptsächlich in Tumorzellen auf. „Wir haben bei STAT5 also eine hyperaktive Untergruppe mit onkogenem Potenzi-



al gefunden“, sagt Orlova. Sie und ihre Kollegen bezeichnen STAT5 und vergleichbare Protein-Protein-Interaktionen deshalb gern als Dr. Jekyll und Mr. Hyde.

Diese Beobachtung brachte den Durchbruch. Der Gedanke: Wenn man verhindert, dass sich die Dimere zu Oligomeren zusammenlagern, könnten onkogene Signalwege zielgerichtet gekappt werden, während die harmlosen und lebenswichtigen Dimere ihre Arbeit ungehindert weiterführen können. Also Mr. Hyde ausschalten, ohne Dr. Jekyll zu schaden.

Da kam es passend, dass die Oligomerisierung über andere Proteinabschnitte stattfindet als die Bindung zweier Monomere. Letztere findet über Src-homology(SH)-2-Domänen der Proteine statt – Motive, die in zahlreichen Signalwegen eine Rolle spielen. Sie zu blockieren, wäre deshalb ebenfalls schwierig geworden. Haben sich aber zwei STAT5-Moleküle mithilfe ihrer SH2-Domänen zu einem Zwilling vereint, lagern diese sich unter bestimmten Bedingungen über Oligomerisierungsdomänen aneinander. Diese Motive wiederum sind einzigartig und deshalb prädestiniert für spezifische Inhibitoren.

Sie zu finden, war der nächste Schritt. Potenzielle Wirkstoffe in Form von Small-Molecule-Bibliotheken gibt es reichlich. Um sie im Hochdurchsatz-Verfahren testen zu können, entwickelten Moriggl, Orlova und ihr Team eine zellbasierte Screening-Plattform.

„Wir nutzen bei Wirkstofftests mit hohem Durchsatz die Lebensfähigkeit von Zellen als phänotypisches Merkmal“, beschreibt Orlova. In Hunderten Multiwell-Platten finden dafür ganz bestimmte Zellen ihren Platz: Die künstlich hergestellte Zelllinie ist darauf angewiesen, dass ihr STAT5 in Oligomeren vorliegt. Hindert ein Molekül die Oligomere daran, sich zu formen, sterben die Zellen. Das lässt sich wunderbar beobachten, vor allem aber – *automatisch* beobachten. Mithilfe von Kooperationspartnern screeneten die Entwickler von RIANA Therapeutics so mehr als 90.000 Substanzen. Spannend sind Kandidaten, die die Zelllinie in die Knie zwingen.

Screening geht weiter

Erste Proof-of-Concept-Studien – auch im Tiermodell – zeigten: Ja, der molekulare Mechanismus hinter den Oligomerisierungs-Inhibitoren hält, was er verspricht. Der nächste – logische – Schritt war, eine Firma zu gründen. Das taten die beiden wissenschaftlichen Gründer Richard Moriggl und Anna Orlova dann auch. Seit Anfang 2023 ist Orlova offiziell CEO von RIANA Therapeutics.

Kurz vor der Firmengründung floss Startkapital. An der Seed-Finanzierung beteiligten sich neben Risikokapitalgebern die Austria Wirtschaftsservice (AWS) Gesellschaft. Rund eine Million Euro kam so zusammen, freut sich Orlova. Genug Geld, um die junge Firma mit

ihren aktuell drei Mitarbeitern durch das erste Jahr zu bringen.

„Unser größtes Ziel für dieses Jahr ist es, ein weiteres großes Substanz-Screening zu machen und noch mehr spannende Hits zu identifizieren“, sagt Orlova. Mit den „heißesten“ Kandidaten ginge es 2024 dann weiter: chemische Analyse, pharmakokinetisches Profil, Toxizität und natürlich Wirksamkeit. „Außerdem wollen wir testen, wie unsere Inhibitoren sich mit anderen Hemmern kombinieren lassen.“

Denn Zweck der Oligomerisierungs-Inhibitoren sei nicht, zugelassene Medikamente zu ersetzen. Orlova sieht sie eher als sinnvolle Ergänzung. Man könne sie beispielsweise in einer Kombi-Therapie mit einem Kinasehemmer anwenden und damit einen bestimmten Signalweg an gleich zwei Stellen ausschalten. Das würde die Effizienz einer solchen Therapie erhöhen und gleichzeitig – so die Hoffnung – die Nebenwirkungen reduzieren. Denn durch den Doppelschlag könnten die Wirkstoffe niedriger dosiert eingesetzt werden.

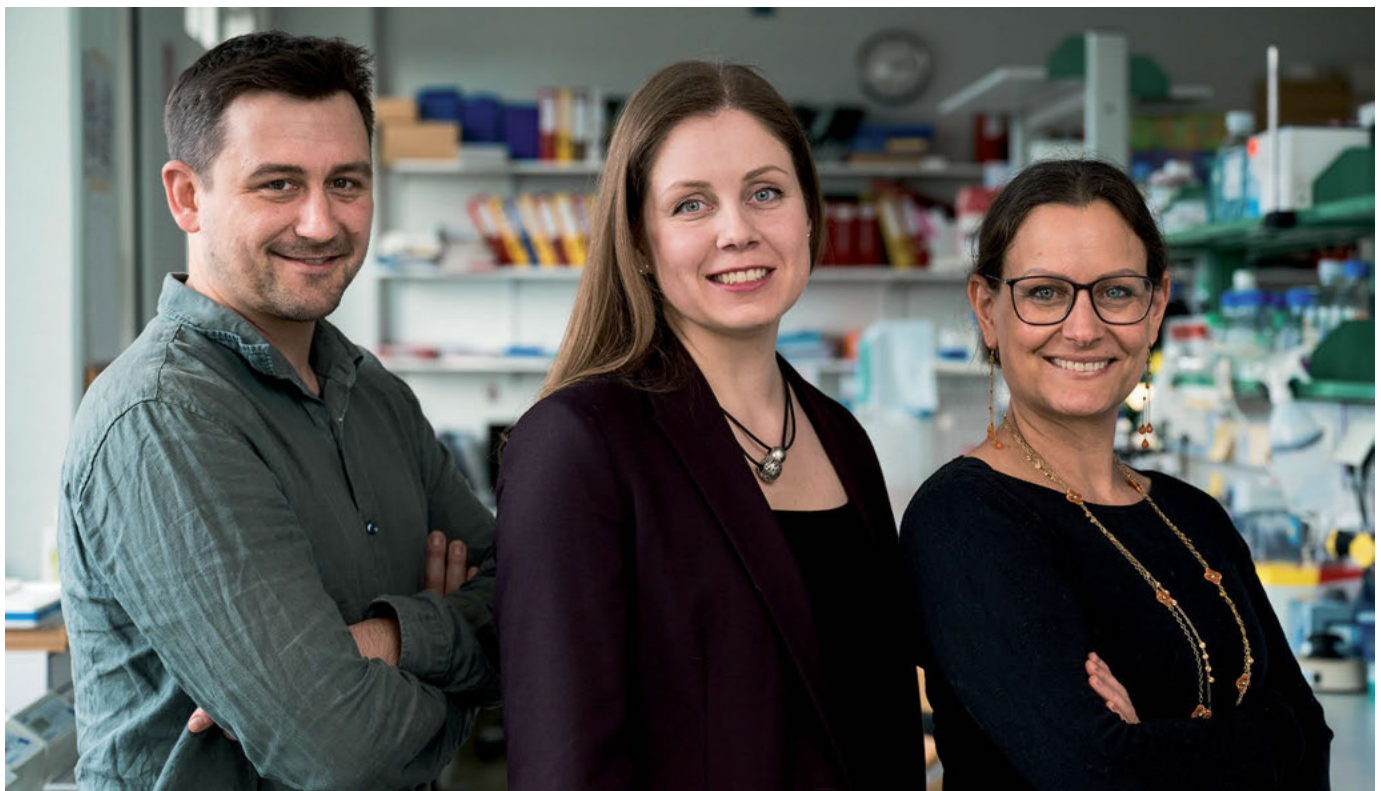
Damit würde RIANA Therapeutics nicht nur Mr. Hyde den Garaus machen, sondern seinem umtriebigen Kollegen eine Etage höher gleich mit.

Sigrid März

Auf unserer Webseite verrät Anna Orlova im Interview weitere Details über RIANAs Oligomerisierungs-Inhibitoren – sowie, was es mit dem Firmennamen auf sich hat.

Erst seit kurzem mit RIANA Therapeutics am Start (v.l.n.r.): Thomas Suske, Anna Orlova und Christine Ruckebauer

Foto: Thomas Suchanek



LIFE-SCIENCE-IMMOBILIENPLANUNG

Von Goldgruben und grünen Wiesen

Mainz soll Biotech-Standort werden – und profitiert bei diesem Vorhaben vor allem von den Milliarden-Umsätzen des dort ansässigen Biotech-Wunderkinds BioNTech. Überall im Stadtgebiet wird gebaut, geplant und „innoviert“. Der private Mainzer Bauplaner Karrié Projektentwicklung berichtet, welche Besonderheiten es bei solchen Projekten wie dem Life-Science- und Tech-Campus „LiS/Q“ zu beachten gibt.

Der Straßenname war Programm. „An der Goldgrube 12“ residiert im Mainzer Stadtteil Oberstadt BioNTech, das 2008 gegründete Biotech-Wunderkind der letzten zehn, ach was, fünfzig Jahre in Deutschland. Und trotz Börsengang im Jahr 2019 sowie mittlerweile 14 weltweiten Standorten und Milliarden-Umsätzen – Corona-Impfstoff sei Dank! – ist und bleibt BioNTechs Hauptsitz „An der Goldgrube“.

Das alleine ist schon eine schöne Geschichte. Aber sie endet hier nicht. Denn an BioNTech hängt auch die unglaubliche Geschichte der Stadt Mainz, oder wie der Mainzer Finanzdezernent Günter Beck es jüngst nannte: „Das Wunder von Mainz“.

Bis vor kurzem war die Landeshauptstadt von Rheinland-Pfalz hoch verschuldet. Dann kam Corona, und BioNTech hatte beim globalen Impfstoff-Wettrennen dank des richtigen Riechers die Nase vorn. Das machte sich natürlich beim Umsatz bemerkbar: 19 Milliarden im Jahr 2021, 17 Milliarden im Folgejahr, bereits 1,3 Milliarden im ersten Quartal des laufenden Jahres. Das bedeutete: Gewerbesteuererinnahmen für Mainz, und das nicht zu

knapp. Rund eine Milliarde Euro soll BioNTech an seine Heimatstadt gezahlt haben.

Allein im Jahr 2022 liegt der geschätzte Überschuss im Mainzer Haushalt bei rund einer Milliarde Euro. Davon geht zwar einiges in den Topf für den Länderfinanzausgleich, aus dem Mainz selbst jahrelang Geld bezog. Aber es bleibt noch reichlich übrig. Und so fließt das Geld in die Stadt, soll in Schulen und Kitas, Freizeitbäder und Wohnungen investiert werden – allein 2022 waren es rund 50 Millionen Euro.

In Mainz wird geklotzt

Behertzt konnte die Landeshauptstadt zudem den Gewerbesteuer-Hebesatz von 440 auf 310 Prozentpunkte zu senken. Das finden zum einen die bereits vorhandenen Unternehmen gut. Aber Mainz möchte damit vor allem attraktiver werden für neue Firmen, für Industrie und für Start-ups. Denn Mainz hat einiges vor. Zum Zentrum für Biotechnologie soll die Stadt am Rhein werden, zumindest wenn es nach den Stadtobereen geht.

Für das „Zukunftsprojekt BioTechHub“ sollen rund 30 Hektar Bauland und Geld für die

Infrastruktur bereitgestellt werden; neue Laborflächen für das bestehende Technologie-Zentrum Mainz (TZM) sollen ebenso entstehen wie 5.000 neue Arbeitsplätze. Platz scheint reichlich vorhanden zu sein. BioNTech darf sich jedenfalls weiter in der Oberstadt ausbreiten. Überdies spendiert die Stadt neue bebaubare Flächen rund um die Hochschule. Hier soll auf 18 Hektar Fläche ein Biotech-Campus wachsen. Und irgendwo wird auch noch ein Plätzchen für den geplanten Innovationspark Mainz sein.

Weiter geht's mit der Universitätsmedizin Mainz, die für zwei Milliarden Euro komplett erneuert werden soll. Die Technologietransfergesellschaft TRON (*Translational Oncology*) freut sich über einen neuen Labor- und Forschungsneubau. Dafür gibt es 200 Millionen Euro.

Das klingt nicht nur nach Cluster-Bildung, sondern ist es auch. Am Rhein schwimmt Mainz auf der BioNTech-Welle zum zukünftigen Biotechnologie-Cluster Rheinland-Pfalz, zum BioTech-Valley. „In der Biotechnologie soll national und international langfristig niemand an unserem Standort vorbeikommen“, sagte

Der Life-Science-Immobilienmarkt wächst. Ein größeres Projekt ist etwa das „LiS/Q“ in Mainz (hier eine Computergrafik). Doch gerade Bauprojekte für Life-Science-Unternehmen müssen gut geplant sein.

Grafik: Karrié Projektentwicklung



Ministerpräsidentin Manu Dreyer selbstbewusst bei einem Pressetermin Ende April 2023. „In Mainz werden wir jetzt richtig klotzen.“

Das bedeutet aber auch, dass in verhältnismäßig kurzer Zeit sehr viele Bauprojekte umgesetzt werden müssen. Und da ist es gut, wenn die Stadt das nicht alles allein managen muss. Private Bauprojektentwickler helfen gern aus.

Eines dieser Projekte nennt sich „LiS/Q“. „LiS steht für Life Science, Q für Quartier, wir fanden das schön griffig“, sagt Carsten Müller, Geschäftsführer und Mitgründer der Karrié Projektentwicklung aus Mainz. Der Bauingenieur und sein Team haben sich auf Gewerbeimmobilien spezialisiert. Karrié Projektentwicklung formt den Life-Science- und Tech-Campus mit, der auf dem Lerchenberg im Mainzer Südwesten wächst. Auf 38.000 Quadratmetern sollen 1.100 neue Arbeitsplätze entstehen. Geplanter Einzug erster Unternehmen: Anfang 2026.

Rund ein halbes Jahr lang haben drei Mitarbeiter von Müller LiS/Q geplant, Machbarkeitsstudien durchgeführt und architektonische Entwürfe gesichtet. Die Vision ist ein großes Laborgebäude: 6.000 Quadratmeter Labore, 7.500 Quadratmeter Büros, alles zur Miete erhältlich. Denn Karrié als privates Unternehmen hat das Grundstück erworben. „Am Anfang haben wir noch keine konkreten Kunden“, sagt Müller. „Wir gehen also finanziell erst einmal ins Risiko, wenn wir ein Grundstück kaufen und ein Bauprojekt planen.“

Eine Investition in die Zukunft nennt der Bauingenieur das. Bauchschmerzen, dass der Projektentwickler auf den Laboren und Büros sitzen bleibt, hat er aber nicht. Man sei bereits mit potenziellen Mietern im Gespräch.

Das hat Vorteile – für beide Seiten. Core & Shell – Kern und Schale – lautet die Prämisse. Das heißt, dass Karrié zwar das komplette Gebäude mit zentralen Elementen wie Treppenhäusern und – nun ja – einer Außenhülle plant. Beim Innenausbau können potenzielle Kunden aber mitreden und so die Pläne an ihre individuellen Bedürfnisse anpassen.

Das ist auch dringend nötig. Im Vergleich zu Wohnungen und Büros haben Gebäudekomplexe wie LiS/Q spezielle bautechnische Anforderungen: Lastenaufzüge und komplexe Belüftungssysteme zum Beispiel. Dazu alles, was Projektentwickler unter Spezialflächen zusammenfassen: Kühlanlagen, Sicherheitsbereiche, Entsorgungsvorrichtungen, Reinräume.

„Wir müssen solche Gebäude immer mit einer gewissen Grundflexibilität denken“, sagt Carsten Müller. Denn auch wenn solch ein Campus Life Science und Tech unter einem Dach vereint, können die Technologien äußerst heterogen sein – und so auch ihre Anforderungen. Standardlösungen gibt es da nicht.

Es sei schon eine gewisse Kunst, Dinge mitzudenken, bevor der potenzielle Mieter

überhaupt wisse, dass er sie benötigt, sagt Müller. Oft gehe es um Änderungen in der Zukunft. Der Bauingenieur nennt als Beispiel Deckenhöhe und -unterbauten. Man verzichte dann bisweilen auf sogenannte Unterzüge – deckenstabilisierende Konstruktionen, die zum Beispiel tragende Wände ersetzen – und nutze stattdessen alternative, meist teurere Lösungen. Der Vorteil? Mehr Deckenhöhenräume, in die nachträglich etwa Lüftungssysteme



Carsten Müller:

„Es braucht auch politische Lösungen.“

teme eingezogen werden können, wenn aus einem S1- später doch einmal ein S2-Labor wird. „Das führt dazu, dass wir anfangs vielleicht mehr investieren müssen als bei Standard-Gebäuden“, sagt Müller. Am Ende zahle sich diese Flexibilität aber aus.

Vor allem, wenn nicht nur solche – vergleichsweise – Kleinigkeiten angepasst werden müssen. Was ist, wenn ein Industriezweig nach 15 oder 20 Jahren schrumpft und durch eine ganz andere Technologie-Branche ersetzt wird? „Wo früher Medienunternehmen geplant wurden, ziehen heute Life Science und Biotech ein“, sagt Müller. Vor solchen Veränderungen sind auch Mainz und der aktuelle Biotech-Boom nicht gefeit. Wohl dem, der damals flexibel plante. Der spart sich heute immense Sanierungs- und Umbaukosten.

Vielfältige Planungen

Dass sie so flexibel planen und agieren können, liegt auch daran, dass Karrié Projektentwicklung ein Privatunternehmen ist. Die Entscheidungsketten seien kompakter als bei Bauprojekten der öffentlichen Hand, dadurch schneller und mitunter unkomplizierter, sagt Müller. Er ergänzt jedoch gleich: „Natürlich kochen wir aber auch nur mit Wasser.“ Bei Sicherheitsaspekten und relevanten Genehmigungen gebe es keine Abkürzungen, die durchlaufe das Unternehmen wie alle anderen Bau-träger auch.

Dennoch benötigen Vorhaben wie LiS/Q manchmal reichlich Vorstellungskraft. Gut daher, wenn vonseiten der Stadt die Grenzen

nicht zu eng gezogen werden. Müller fordert an planungsrelevanten Stellen Flexibilität, um beispielsweise Möglichkeiten zur Skalierung der Gebäude zu erhalten und um Architekten gestalterische Freiräume bieten zu können.

Ein Start-up zum Beispiel benötigt kurzfristig relativ kleine Flächen und optimalerweise einen Standort in der Nähe der Alma Mater. Das erleichtert den meist noch regen Austausch von Gedanken und die weitere Mitnutzung millionenschwerer Geräte. Wenn aus dem Start-up aber mit der Zeit ein erfolgreiches Unternehmen werden soll – und hier schieben wir erneut in Richtung BioNTech – muss es wachsen können. BioNTech konnte zwar auch innerhalb von Mainz expandieren. Allerdings sind ebenso Produktionsstandorte zunächst über die Landes- und mittlerweile auch über die Bundesgrenze hinaus entstanden. Andere Unternehmen ziehen möglicherweise irgendwann um, wenn Platz und Arbeitsbedingungen nicht mehr passen.

Gleichzeitig wollen die Firmen gerne in die Zentren großer Städte oder zumindest in deren Nähe, fanden die Immobilienberater Colliers International gemeinsam mit dem auf Wissenschaftsparks spezialisierten Immobilienunternehmen European Science Park Group (ESPG) Anfang 2023 für ihren Bericht über den Life-Sciences- & Tech-Immobilien-Markt in Deutschland heraus.

Kurze Wege statt stundenlangem Pendeln, vielfältige Freizeitaktivitäten und Kulturveranstaltungen statt Dorfdisko, Stadtflair statt grüner Wiese. Haben Modelle wie Boehringer Standort im Niemandsland bei Biberach oder Münchens Biotech-Speckgürtel in Martinsried also ausgedient? „Natürlich ist es nicht immer realistisch, direkt in der Stadt ein großes Unternehmen unterzubringen“, sagt Carsten Müller. In vielen Städten fehle schlichtweg der Platz, um zentrumsnah Gebäude und Biotech-Parks hinzusetzen. Für das eher kleine Mainz mit seinen gut 200.000 Einwohnern sieht er kein Dilemma, sei doch – fügt er augenzwinkernd hinzu – automatisch alles in der Nähe des Stadtzentrums. Wie eben LiS/Q am Lerchenberg, wo übrigens ja auch das ZDF sitzt.

Trotzdem muss der vorausschauende Blick immer eine ausreichende Infrastruktur beinhalten, auch in einer Stadt wie Mainz. „Wenn man ein Unternehmen für tausend Arbeitnehmer plant, müssen die alle vom Wohnort zur Arbeit und wieder zurück kommen“, sagt Müller. Das jedoch ist nicht Aufgabe der Planungsbüros, sondern der Stadt.

Klar ist: Wenn die Stadt Unternehmen in die Region und die wiederum Fachkräfte anlocken möchten – Müller spricht hier vom „War for Talents“ –, müssen Infrastruktur und das gesamte Drumherum stimmen. Der Ingenieur nennt das ein Jobpaket, das es zu verhan-

deln gelte. „Wenn ein Forscher aus Boston nach Mainz kommt, weil dort die Forschung stattfindet, die ihn interessiert“, nennt er ein Beispiel. „dann wird er fragen: Wo kann ich wohnen? Wo können meine Kinder zur Schule gehen? Wo kann meine Partnerin arbeiten? Und wie ist das überhaupt mit der Sprache?“ Das sei Ansiedlungspolitik, eine Aufgabe, die von der Stadt und vom Land früh mitgedacht und dann auch umgesetzt werden müsse, ist Müller überzeugt. Sein Eindruck ist inzwischen, dass sich in Mainz diesbezüglich einiges tut.

Mit dem Planen von städtischen Schulen und Kindergärten ist es aber nicht getan. So zitierte der SWR Ende September 2022 den damaligen Mainzer Oberbürgermeister – und jetzigen Innenminister von Rheinland-Pfalz – Michael Ebling, dass Mainz gerne mehr in Schulen, Kitas und „öffentliches Grün“ investieren wolle. Allerdings seien Architekten oder Ingenieure, die beispielsweise einen Schulneubau planen und errichten könnten, derzeit nicht zu bekommen. Bevor nun also Forscher mit ihren Familien nach Mainz kommen, braucht die Stadt erst Menschen, die die Lebensbedingungen für ebendiese bereiten. Ob das klappt, wird sich zeigen. Mainz wäre nicht die erste Stadt, in der eine dringend benötigte Grundschule erst fertig ist, wenn die ursprünglich betroffenen Kinder Abitur machen.

Bleibt zudem die Frage, wie lange der Biotech-Boom in Mainz andauert. Deutschland hat als Life-Science- und Biotech-Standort durchaus Nachholbedarf, auch wenn Corona zu einem kurzzeitigen Höhenflug führte. „Uns fehlt ein Finanzierungs-Ökosystem für junge Unternehmen und Gründungen“, sagte beispielsweise die Geschäftsführerin von BIO

Deutschland Viola Bronsema vor dem Wirtschaftsausschuss am 1. März 2023. „Wir werden nie eine große Biotech-Nation sein, da haben wir den Zug verpasst“, wird Andreas Eckert, Geschäftsführender Gesellschafter der Eckert Wagniskapital und Frühphasenfinanzierung, von der gleichen Veranstaltung zitiert. Die Branche sei extrem international und reagiere sehr fluide – Unternehmen verlegten ihre Standorte sehr schnell dorthin, wo es die für sie besten Bedingungen gebe. Und die sind offenbar oftmals nicht in Deutschland.

Mängel in Sachen Infrastruktur

Passend dazu hat BioNTech Anfang des Jahres einen Teil seiner Krebsforschung nach England ausgelagert, statt in Deutschland zu bleiben. Nicht nur zwischen den Zeilen klingt als ein Grund dafür durch, dass dort die besseren Bedingungen für die Entwicklung von Arzneimitteln herrschen. Und auch generell sieht das Zentrum für Europäische Wirtschaftsforschung Deutschland als großen Verlierer im Standortwettbewerb, verglichen mit Nordamerika, Westeuropa und Skandinavien. Anfang 2023 nannte es als Gründe: „Insbesondere in den Bereichen Regulierung, Steuerbelastung und Energie wird Deutschland ungünstig bewertet. Beim Thema Infrastruktur vergrößert sich zudem der Abstand zu den Spitzenstandorten.“ Als Folge rutschte Deutschland vier Plätze weiter runter, auf Platz 18 unter den 21 bewerteten Industriestaaten.

„Energie ist schon ein Thema“, sagt auch Müller. Gerade Firmen, die viel Energie verbrauchen, seien am Stöhnen. Natürlich seien Nachhaltigkeitskonzepte Teil jeder Gebäude-

planung. „Die Solaranlage ist mittlerweile obligatorisch“, sagt er. „Aber sie rettet eben auch nicht alles“. Gerade in energieintensiven Branchen wie Life Science und Tech sei das Energiedilemma allein durch eine nachhaltige Planung nicht lösbar. Gleichzeitig könnten besonders betroffene Unternehmen ihre Preise nicht einfach drastisch erhöhen. „Hier müssen auf politischer Ebene dringend Lösungen gefunden werden“, sagt Müller.

Und als ob das nicht schon reicht, warnte der Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA) vor wenigen Wochen davor, dass der Zenit der Pharmaindustrie in Deutschland erst einmal überschritten sei. Der Verband prognostiziert, dass der Umsatz der Pharmabranche um rund fünf Prozent fallen würde, was Unternehmen zu Rationalisierungsmaßnahmen zwingen und zudem die Investitionsbereitschaft der Kapitalgeber bremsen würde. Trotz dieser Unsicherheiten ist Müller dennoch optimistisch: „Ich nehme es als positiv wahr, dass die Stadt investiert und dass Mainz wächst.“ Letztlich tue das dem Standort gut.

Colliers und ESPG stellten in ihrem Bericht denn auch fest, dass der deutsche Life-Science-Immobilienmarkt wächst. Im Jahr 2022 betrug der Flächenumsatz in diesem Sektor mit 302.000 Quadratmetern rund 70 Prozent mehr als noch 2018. Das Investitionsvolumen habe in den vergangenen fünf Jahren mehr als 1,8 Milliarden Euro betragen, davon allein 1,1 Milliarden Euro in den Jahren 2021 und 2022.

Ob es nun wirklich 70 Prozent mehr seien, weiß Bauingenieur Carsten Müller nicht. Aber er ist sicher: „Ja, der Bedarf ist gestiegen und steigt weiter.“ Und das wohl nicht nur in Mainz.

Sigrid März

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

Sie wollen gerne darüber schreiben?

Sie sind neugierig?

Und Sie haben Interesse an freier Mitarbeit?

Bei uns können Sie reinschnuppern in die Welt des Journalismus!

redaktion@laborjournal.de



PRODUKTÜBERSICHT: PCR-THERMOCYCLER

Plasmonen-Heizung statt Miniwärmepumpe

Im Labor sind Peltier-basierte Blockcycler noch immer Standard. In tragbaren Thermocyclern findet man aber immer öfter auch alternative Heizkonzepte.

Ohne PCR kann man in den Biowissenschaften keinen Blumentopf mehr gewinnen. Thermocycler zählen daher zur absoluten Grundausstattung in jedem Labor und sind meist genauso stark frequentiert wie die Kaffeemaschine im Pausenraum. Um den Andrang am Thermocycler dennoch nicht allzu groß werden zu lassen, sollten die Geräte die PCR-Cyclen möglichst fix abspulen und die PCR-Proben entsprechend schnell aufheizen und kühlen. Die allermeisten Cycler sind dazu mit Aluminium- oder Silberblöcken ausgestattet, die mit Peltierelementen zyklisch temperiert werden. Thermocycler mit Alublöcken schaffen meist Heizraten von vier bis sechs Grad Celsius pro Sekunde. Wer nicht so lange warten will, muss schon etwas tiefer in die Taschen greifen und sich nach Instrumenten mit Silberblöcken oder vergoldeten Silberblöcken umschauen, die Heizraten von bis zu zehn Grad Celsius pro Sekunde erreichen.

Halbleiter transportieren Wärme

Die meisten Käufer von Thermocyclern werfen meist auch einen kritischen Blick auf die Temperaturhomogenität der Metallblöcke, die fast wichtiger ist als die Heizrate, weil sie die Genauigkeit der PCR beeinflusst. Entscheidend für die Homogenität der Temperaturverteilung ist aber weniger das Design des Alu- oder Silberblocks als vielmehr die Positionierung der Peltierelemente unter dem mit Bohrungen für die PCR-Gefäße versehenen Heizblock. Peltiermodule bestehen aus vielen kleinen durch eine Reihenschaltung elektrisch miteinander verbundenen würfelförmigen Halbleiter-Elementen. Wie in einem Sandwich sitzen die Halbleiter zwischen zwei dünnen quadratischen Keramikplatten, die keinen Strom, dafür aber umso mehr Wärme leiten. Fließt ein Strom durch die Heizelemente, funktionieren sie wie kleine Miniwärmepumpen, die Wärme von einer Seite des Peltierelements auf die andere transportieren – welche Seite sich erwärmt oder abkühlt, hängt von der Richtung des Stromflusses ab.

Damit die thermische Energie möglichst effektiv auf den Heizblock übertragen wird, müssen die Keramikplatten mit maximalem Kontakt auf der Oberfläche des Metallblocks fixiert werden. Viele Peltierelemente enthalten dazu in der Mitte der beiden Platten eine durchgehende Bohrung, die als Verankerungspunkt dient. An dieser Stelle fehlt jedoch ein Heizelement. Bei einer alternativen Bauweise ragen die Platten an zwei gegenüberliegenden Seiten etwas über die Halbleiterelemente hinaus und können hier mit dem Metallblock verbunden werden. Da die Heizelemente aber nicht bis an den Rand der Platte reichen, ist die Wärmeübertragung in diesem schmalen Streifen deutlich schlechter als im Zentrum des Peltierelements. Dieser sogenannte Kanteneffekt führt zu einer inhomogenen Temperaturverteilung im Heizblock des Thermocyclers, die sich letztendlich negativ auf die Güte der PCR

auswirkt. Einige Thermocycler-Hersteller bevorzugen daher gelochte Peltiermodule und fixieren sie so unter dem Heizblock, dass die Befestigungspunkte möglichst zwischen den Bohrungen für die PCR-Gefäße liegen und nicht genau darunter.

Wie „gesund“ sind die Peltierelemente?

Langfristig macht sich auch eine hochwertige Qualität der Peltierelemente bezahlt, denn trotz ihrer Robustheit nagt auch an ihnen der Zahn der Zeit. Die Produzenten garantieren in der Regel, dass ihre Peltierelemente mehr als 500.000 Zyklen überstehen – wie gut sie während dieser Zeit tatsächlich funktionieren, kann der Nutzer des Thermocyclers aber nicht erkennen. Paul Figueroa

Expanding horizons


qTOWERiris

EXTENDED FEATURES – NEW DESIGN

Real-time PCR-Thermocycler

Hochpräzise Technologie trifft auf zukunftsichere Flexibilität: Mit einem umfassenden Spektrum von UV bis NIR in einem Gerät, bietet der neue qTOWER iris zuverlässige Ergebnisse und das beste Preis-Leistungs-Verhältnis auf dem Markt.

Geringe Geräuschemission, erweiterte Netzwerkanbindung und einfache Handhabung schaffen ein angenehmes Arbeitsumfeld.



www.analytik-jena.de

analytikjena
An Endress+Hauser Company



Im Mittelalter mischten die Glasmaler feine Goldflitter in Glasschmelzen, um Kirchenfenster rot zu kolorieren. Die rote Farbe wird durch die Oberflächenplasmonen-Resonanz von Goldnanopartikeln erzeugt, mit der man auch PCR-Ansätze aufheizen kann.

Foto: The Met

Cotorogea und Giuseppe Marino von der Martinsrieder Firma inheco dachten sich deshalb zusammen mit der Mathematikerin Stefanie Vogl von der Hochschule München University of Applied Sciences verschiedene auf künstlicher Intelligenz aufbauende Algorithmen aus, die den „Gesundheitszustand“ von Peltierelementen in einem Thermocycler überwachen (*SLAS Technology* 27: 319-26).

Von früheren Analysen der inheco-Forschungsabteilung wussten Cotorogea und Marino, dass die internen Widerstände der Peltierelemente ein guter Indikator für ihren Zustand sind. Die drei erfassten daher den Stromfluss und die Spannung der Module während des Betriebs und maßen gleichzeitig die Temperatur an verschiedenen Punkten des Heizblocks. Mit diesen Daten trainierten sie verschiedene maschinelle Lernprogramme, die voll funktionsfähige von bereits schwächelnden oder schon defekten Peltiermodulen unterscheiden sollten. Tatsächlich gelang es allen Programmen, den Gesundheitszustand der Peltierelemente mit einer Genauigkeit von über 89 Prozent zu diagnostizieren.

Ein entsprechendes auf künstlicher Intelligenz basierendes Überwachungsprogramm für Peltierelemente in den laufenden Routinebetrieb eines Thermocyclers zu integrieren, dürfte aber nicht ganz einfach sein. Diese Verrenkungen bei der Optimierung von Blockcyclern kann man sich sparen, wenn man von vornherein auf die Metallblöcke verzichtet und stattdessen alternative Heizkonzepte einsetzt. In kommerziellen Thermocyclern sind diese aber noch immer selten zu finden. Zu den wenigen Ausnahmen zählen ein Instrument mit magnetischer Induktionsheizung, ein mikrofluidisches System mit unterschiedlich beheizten Flusszonen sowie ein Gerät, in dem ein dünner PCR-Streifen ähnlich wie in einem Waffeleisen zyklisch zwischen vortemperierten Heizplatten eingeklemmt wird.

Plasmonen-Thermocycler

Weit experimentierfreudiger als die etablierten Hersteller von PCR-Thermocyclern sind viele akademische Arbeitsgruppen, die beständig neue Konzepte für möglichst kleine und extrem schnelle Thermocycler entwerfen, die insbesondere die Vorort-Diagnostik (Point-of-Care, POC) erleichtern und beschleunigen sollen. Viele Teams bevorzugen für die Mini-Cycler Photonen-Heizungen, die häufig auf der sogenannten lokalisierten Oberflächen-Plasmonenresonanz (LSPR) von Goldnanopartikeln (AuNP) basieren. Die LSPR entsteht, wenn freie Elektronen im Leitungsband der Goldnanopartikel durch Licht oder andere elektromagnetische Strahlung dazu angeregt werden, gemeinsam zu oszillieren. Schwingen die Elektronen mit der Frequenz des Anregungslichts, erwärmen sich die Goldnanopartikel sehr stark und heizen die unmittelbare Umgebung in Sekundenbruchteilen auf.

Eines der ausgereiftesten POC-Systeme mit integriertem Plasmonen-Thermocycler stellte Ki-Hun Jeongs Gruppe vom Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST) im März in *ACS Nano* vor (17 (7): 6507-18). Die Südkoreaner ätzen dazu winzige 180 Nanometer hohe Noppen aus einem dünnen Glasplättchen heraus und bedampften ihre Spitzen und Seiten mit einer dünnen Schicht aus Goldnanopartikeln. Anschließend überdeckte das Team die Noppen mit einer 500 Nanometer dicken Schicht aus Siliziumdioxid und brachte auf dessen Oberfläche hauchdünne Platinelektroden unter, die die Temperatur in dem Glaschip messen. Wenige Millimeter unterhalb der goldbeschichteten Noppen platzierten die Forscher und Forscherinnen eine LED-Lampe, die genügend Strahlungsenergie liefert, um die Elektronen der Goldnanopartikel zum Schwingen zu bringen. Fehlte nur noch ein passendes Gefäß für die PCR-Proben. Dazu konstruierte die Gruppe eine hauchdünne Wegwerfkartusche aus Plastik, in die die PCR-Ansätze pipettiert werden. Die Kartusche schmiegt sich lückenlos an das Glasplättchen mit dem integrierten Plasmonen-Thermocycler an. Eine Aluminiumfolie auf der Unterseite der Kartusche dient als Wärmesenke, die für die Kühlung der PCR-Ansätze während der Zyklen sorgt.

Jeongs Mannschaft gab sich aber nicht mit einem simplen Thermocycler für die Endpunkt-PCR zufrieden. Seine Mitarbeiter installierten ein superflaches Fluoreszenzmikroskop mit speziellen Mikrolinsen über der Kartusche, um die Amplifikation der PCR-Produkte quantitativ und in Echtzeit verfolgen zu können. Das qPCR-System mit Plasmonen-Thermocycler packten Jeong und Co. schließlich zusammen mit einem kleinen Raspberry-Pi-Computer, der die Steuerung des Systems und die Auswertung der Daten übernimmt, in ein kaum handteller großes Plastikgehäuse.

Der südkoreanische POC-Thermocycler heizt PCR-Ansätze mit einer Rate von knapp 19 Grad Celsius pro Sekunde auf und kühlt sie mit einer Geschwindigkeit von etwa 9 Grad Celsius pro Sekunde ab. Da ist es kein Wunder, dass der Nachweis von SARS-CoV-2 mit dem gerade mal fünfhundert Gramm schweren Instrument kaum zehn Minuten dauert – inklusive fünfminütiger reverser Transkription der Viren-RNA.

Zumindest in kleinen tragbaren Thermocyclern für die Point-of-Care-Diagnostik setzen sich alternative Heizkonzepte, etwa mit Plasmonen, immer häufiger durch. Ob sie allerdings auch die Heizblöcke in größeren Thermocyclern eines Tages verdrängen können, ist schwer zu prognostizieren. Im Moment tun sie sich gegen die übermächtigen Blockcycler noch ziemlich schwer.

Harald Zähringer

PCR-Thermocycler

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BLOCK- KAPAZITÄT	HEIZRATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
7BioScience Neuenburg www.7bioscience.com Kontakt: contact@7bioscience.com Tel. +49 7631 793 7980 <i>Hersteller:</i> Molecular Biology Systems ¹ , BlueRay Biotech ²	NextGenPCR ¹	96 384	--	Schnelle PCR mit 2 oder 3 Protokoll-Schritten Genotypisierung in 2 Minuten Plattenversiegelungs-Gerät erforderlich	13.455,-
	TurboCycler II ²	96	Max 5,5 °C/s 3,3 °C/s (Kühlen)	Gradienten-Thermocycler Für PCR-Platten, -streifen und -einzelgefäße	5.556,-
	TurboCycler Lite ²	96	Max 3,0 °C/s 2,0 °C/s (Kühlen)	s.o.	3.334,-
Agilent Technologies Waldbronn www.agilent.com Kontakt: instruments.germany@agilent.com Tel. +49 7243 602 0	Aria DX	96	6 °C/s	6 modulare Filter erhältlich 1-5 Targets pro Well Temperaturgenauigkeit ±0,2 °C	ca. 21.700,- (Basispreis)
	Aria MX	96	6 °C/s	6 modulare Filter erhältlich 1-5 Targets pro Well Temperaturgenauigkeit ±0,2 °C	ca. 17.100,- (Basispreis)
Analytik Jena Jena www.analytik-jena.de Kontakt: sales@analytik-jena.com Tel. +49 3641 777 444	Biometra TOne	96-Well-Mikrotiterplatten oder 8-Well-Streifen, 96 x 0,2-ml-Gefäße	4 °C/s	Lineare Gradienten-Option Grafische und tabellarische Programmerstellung Quick-Start-Funktion, flüsterleise Optionale Thermocycler-Management-Software	Auf Anfrage
	Biometra TAdvanced	384-Well; 96-Well / 8-Well oder 2 x 48-Well / 2 x 6 x 8-Well; 96 x 0,2 ml, 60 x 0,5 ml, 2 x 30 x 0,5 ml oder 2 x 48 x 0,2 ml	Max. 8 °C/s	12 verschiedene, sekundenschnell austauschbare Blockmodule Erweitertes Benutzermanagement, Protocol Wizard Flüsterleise, optionale Thermocycler-Management-Software	Auf Anfrage
	Biometra TRIO	3 x 48-Well-Mikroplatten, 3 x 6 x 8-Well-Streifen, 3 x 30 x 0,5 ml, 3 x 48 x 0,2 ml, 3 x 18 x 0,5 ml	Max. 5 °C/s	Drei unabhängige Blöcke, drei verschiedene Modelle Erweitertes Benutzermanagement, Protocol Wizard Flüsterleise, optionale Thermocycler-Management-Software	Auf Anfrage
	Biometra TRobot II	Modellabhängige Platten/Streifen: 384-Well oder 96-Well / 8-Well 96 x 0,2-ml-Gefäße	Max. 5 °C/s	Automatisierter Thermocycler, drei Modelle „Smart Tune“-Deckel mit automatischem Anpressdruck Plattenentnahme durch Plattenheber Programmbibliothek und Bedienssoftware	Auf Anfrage
Avantor/VWR Darmstadt www.vwr.com Kontakt: kompetenzteam.lifescience@vwr.com Tel. +49 6151 39720	UNO 96	96 (0,2 ml) Röhrchen / Platten oder 48 (0,5 ml) Röhrchen	Max. 5 °C/s	Homogenität des Blocks: ±0,2 °C bei 72 °C, Regelgenauigkeit: ±0,1 °C Universalblock (0,2ml u. 0,5ml) Kostenlose Vorführung im Labor	7.660,- (Individuelle Angebote)
	UNO96 Gradient	s.o.	Max. 5 °C/s	Homogenität: ±0,2 °C bei 72 °C, Regelgenauigkeit: ±0,1 °C Gradientenfunktion Kostenlose Vorführung im Labor	9.280,-
	UNO96 HPL	96 (0,2 ml) / 48 (0,5-ml) Röhrchen	Max. 5 °C/s	Homogenität: ±0,2 °C bei 72 °C, Regelgenauigkeit: ±0,1 °C High-Pressure-Lid Kostenlose Vorführung im Labor	9.040,-

neoFroxx

Für ein grüneres Labor

एक नया सदस्य परिवार का विस्तार करता है।

(Ek naya sadasya parivar ka vistaar karta hai.) - „Ein neues Mitglied erweitert die Familie.“

Nach einem mutigen Sprung von Indien nach Deutschland bin ich der Neuzugang bei neoFroxx. In unserem breit gefächerten Sortiment behalte ich den Durchblick und bewahre stets Ruhe. Mit meinem umfassenden HiMedia-Fachwissen unterstütze ich dich gerne in den Bereichen Mikrobiologie, Molekularbiologie, Zellkultur und Laborequipment. Gemeinsam finden wir eine Lösung und verleihen deinem Forschungsprojekt neuen Schwung!



Satish Bansode,
 Area Sales Manager bei neoFroxx
 - vereint die Vielfalt zweier Kulturen

PCR-Thermocycler

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BLOCK- KAPAZITÄT	HEIZRATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Avantor/VWR (Fortsetz.) Kontakt siehe Seite 45	UN096 HPL Gradient	96 (0,2 ml) / 48 (0,5-ml) Röhrrchen	Max. 5 °C/s	Homogenität: ±0,2 °C bei 72 °C High-Pressure-Lid, Gradientenfunktion Kostenlose Vorführung im Labor	10.700,-
	UNO 384	384	Max. 5 °C/s Max. 5 °C/s (Kühl.)	Homogenität: ±0,2 °C bei 72 °C, Regelgenauigkeit: ±0,1 °C Kostenlose Vorführung im Labor	9.670,-
	DOPPIO	2 x 48 (0,2 ml) Röhrrchen oder 2 x 24 (0,5 ml) Röhrrchen	Max. 5 °C/s	Homogenität: ±0,2 °C bei 72 °C, Regelgenauigkeit: ±0,1 °C Universaldoppelblock (0,2 ml u. 0,5 ml) Kostenlose Vorführung im Labor	8.580,-
	DOPPIO Gradient	s.o.	Max. 5 °C/s	Homogenität: ±0,2 °C bei 72 °C, Regelgenauigkeit: ±0,1 °C Gradientenfunktion Kostenlose Vorführung im Labor	10.330,-
	XT ⁹⁶	96 (0,2ml) Röhrrchen oder 96-Well-PCR-Platten	Max. 4 °C/s	8 Peltier-Elemente pro Block, B x T x H: 220 x 330 x 310 mm Deckel mit automatischer Höhenanpassung Kostenlose Vorführung im Labor	4.250,-
	XT ⁹⁶ Gradient	s.o.	Max. 4 °C/s	s.o.	4.600,-
	XTender ⁹⁶	96 (0,2 ml) Röhrrchen oder 96-Well-PCR-Platten	Max. 4 °C/s	8 Peltier-Elemente pro Block, B x T x H: 220 x 330 x 190 mm Ohne Display, Steuerung über PC oder XT ⁹⁶ /XT ⁹⁶ Gradient Kostenlose Vorführung im Labor	3.610,-
	XTender ⁹⁶ Gradient	s.o.	Max. 4 °C/s	s.o.	3.930,-
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Frank Mäschtig info@bio-budget.de Tel. +49 2151 6520 830	Labcyler	48, 96 oder 384	Bis zu 4,2 °C/s 3,6 °C/s (Kühlen)	5 Jahre Garantie Platz- und energiesparend, leise, intuitiver Touchscreen Nachrüstbar mit Gradientenfunktion	5.875,-
	Labcyler gradient	48, 96 oder 384	Heizrate: 4,2 °C/s 3,6 °C/s (Kühlen)	5 Jahre Garantie Platz- und energiesparend, leise, intuitiver Touchscreen Gradient von bis zu 40 °C (±20 °C) über den gesamten Temperaturbereich	6.575,-
	Labcyler triple	3 x 21	2,5 °C/s 2,2 °C/s (Kühlen)	Drei unabhängig voneinander steuerbare Blöcke 5 Jahre Garantie Platz- und energiesparend, leise, intuitiver Touchscreen	6.920,-
	Labcyler in-Situ-Block	Flach, für Objektträger geeignet	4,2 °C/s 3,6 °C/s (Kühlen)	Flacher, für Objektträger geeigneter Block 5 Jahre Garantie Platz- und energiesparend, leise, intuitiver Touchscreen Nachrüstbar mit Gradientenfunktion	5.675,- 6.275,- (mit Gradient)
	Labcyler IVD	96	4,2 °C/s 3,6 °C/s (Kühlen)	Zertifiziert für <i>In-Vitro</i> -Diagnostik (98/79/EC) Platz- und energiesparend, leise, intuitiver Touchscreen Nachrüstbar mit Gradientenfunktion 5 Jahre Garantie	6.375,- 7.075,- (mit Gradient)
	Labcyler compact	48	3,5 °C/s 3,2 °C/s (Kühlen)	5 Jahre Garantie Kompakt Energiesparend und leise; nachrüstbar mit Gradientenfunktion	2.895,-
	Labcyler compact gradient	48	3,5 °C/s 3,2 °C/s (Kühlen)	Gradientenfunktion von bis zu 20 °C (+/- 10 °C über den gesamten Temperaturbereich) 5 Jahre Garantie Kompakt	3.095,-
	Labcyler compact silver	48	>5 °C/s >5 °C/s (Kühlen)	Vergoldeter Silberblock, homogene Temperatur 5 Jahre Garantie Energiesparend und leise, intuitiver Touchscreen; nachrüstbar mit Gradientenfunktion	3.445,-
	Labcyler compact silver gradient	48	>5 °C/s >5 °C/s (Kühlen)	Vergoldeter Silberblock, homogene Temperatur, Gradientenfunktion von bis zu 20 °C (±10 °C über den gesamten Temperaturbereich) 5 Jahre Garantie Energiesparend und leise, intuitiver Touchscreen	3.595,-
Biozym Scientific Hess. Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Denise Kleiner support@biozym.com Tel. +49 5152 9020	GeneExplorer 96	96	5 °C/s	Gradientenfunktion Ferrotec High-Performance Peltier-Elemente Farbgrafik-Touchscreen-Interface, USB, LAN, WLAN und Mobile-Phone-App	Ab 3.495,-
	GeneExplorer 48/48 Gradient	2 x 48	6 °C/s	s.o.	Ab 3.995,-
	GeneTouch Thermal Cycler	96, 2 x 48, 384, 48/30, 4 Objektträger	4 °C/s	Deckel-Anpressdruck stufenlos justierbar Gradientenfunktion (96-Well) Ferrotec High-Performance Peltier-Elemente, extrem leise	Ab 3.995,-
	LifeTouch Thermal Cycler	96	4 °C/s	s.o.	Ab 2.995,-
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: info@carlroth.de Tel. +49 721 5606 1025	Thermocycler Alpha	96 oder 384	3,4 °C/s	Hohe Temperaturhomogenität Einzelblock-, Zweierblock- oder Viererblock-System Automatische Protokoll-Optimierung mit Program Wizard	Ab 5.059,-

Produktübersicht

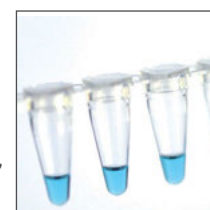
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BLOCK- KAPAZITÄT	HEIZRATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Eppendorf Wesseling-Berzdorf www.eppendorf.de Kontakt: vertrieb@eppendorf.de Tel. +49 2232 418 0	Mastercycler X50 s	96 (0,1/0,2 ml) PCR-Gefäße und 96er PCR-Platten	Max. 10 °C/s	2-D Gradient (horizontal & vertikal) Intuitiver Touchscreen Verbinden von bis zu 50 Eco-Geräten, gesteuert mit CycleManager-X50-Software	10.530,-
	Mastercycler X50 a	s.o.	Max. 5 °C/s	s.o.	9.603,-
	Mastercycler X50 h	384 für alle Typen von 384er PCR-Platten	Max. 5 °C/s	Hochdruckdeckel 2-D-Gradient (horizontal & vertikal) Intuitiver Touchscreen	10.530,-
	Mastercycler nexus GX2	64 & 32 (0,1/ 0,2/0,5 ml) PCR-Gefäße / teilbare PCR-Platten	Max. 3 °C/s	Zwei unabhängige Blöcke Horizontaler Gradient (30–99 °C) Flexlid-Technologie zur Reduktion der Evaporation	10.910,-
LGC Biosearch Technologies Berlin www.biosearchtech.com Kontakt: genomics.emea@lgcgroup.com Tel. +49 30 5304 2200	Hydrocycler2	--	--	Wasserbad-Thermocycler für Endpunkt-PCR 16 Halterungen für 1.536-Platten mit einer Kapazität von bis zu 24.576 Proben pro Lauf (Dauer etwa 1 Stunde) Wasserbäder für hohe Temperatur, niedere Temperatur und Hot-Start	91.259,-
LTF Labortechnik Wasserburg/B. www.labortechnik.com Kontakt: info@labortechnik.com Tel. +49 8382 9852 0	TurboLite	96 (0,2 ml)	3,0 °C/s	Gradient-Block Beheizbarer Deckel Kühlrate: 2,0 °C/s	4.090,-
	Turbo2	96 (0,2 ml)	5,5 °C/s	Gradient-Block Beheizbarer Deckel Speichert mehr als 4.000 Protokolle, CSV-Datei via USB Flash-Drive	5.590,-
	MiniTurbo	8 (0,2 ml)	5,5 °C/s	Präzise Ergebnisse Tragbar, Deckel beheizbar Vollständig programmierbar	2.390,-
Nippon Genetics Europe Düren www.nippongenetics.de Kontakt: info@nippongenetics.de Tel. +49 2421 554960	FastGene Ultra Cycler Gradient	96	5 °C/s	Gradientenfunktion über 12 Stufen Einfache Bedienung durch Assistentenfunktion Platzsparend: 180 x 285 x 190 mm (B x T x H)	5.670,-
SensoQuest Göttingen www.sensoquest.de Kontakt: info@sensoquest.de	Labcyler Basic/ Gradient	48 (0,5 ml) 96 (0,2 ml) 384	4,2 °C/s (3,6 °C/s Kühlrate)	Elektrogeformtes vergoldetes Silber (429 W/mK), Block-Wechsel-System Stromverbrauch max. 350 Watt, geringe Geräuschbelastung Auch als IVD-Geräte verfügbar	5.000,- bis 7.500,-
	Labcyler Triple	Triple Block, 3 x 21 Wells (0,2 ml)	2,5 °C/s 2,2 °C/s Kühlrate)	3 unterschiedliche PCR-Läufe gleichzeitig oder zeitversetzt Kondensationsschutz durch passive Heizdeckel Grafische Darstellung aller 3 Läufe	5.200,- bis 7.000,-
	Labcyler 48 Gradient	48 (0,2 ml)	3,5 °C/s 3,2 °C/s Kühlrate)	TFT-Touchscreen Temperaturrange von minus 5 °C bis zu plus 99,9 °C Instant Inkubation & Gradient	2.500,- bis 3.500,-
	Labcyler 48s Gradient	48 (0,2 ml)	5,0 °C/s 5,0 °C/s Kühlrate)	Elektrogeformtes vergoldetes Silber (429 W/mK) Stromverbrauch max. 180 Watt, geringe Geräuschbelastung	3.000,- bis 4.000,-

GeneExplorer

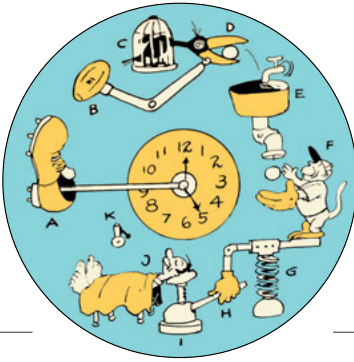
New Generation Thermal Cycler



Passende Consumables und Kits



- Inkl. Gradientenfunktion
- 96 Well Format oder Dualblock 48/48
- Kommunikation über USB, LAN, WiFi und Mobile Phone App



Neue Produkte

ZELLKULTUR

Kollagen

Name und Hersteller:

Kollagen Typ I aus Rattenschwanz oder Rind von ibidi

Technik: Die Kollagene weisen eine hohe Reinheit und Qualität auf und gewährleisten damit reproduzierbare Experimente. Im Gegensatz zu anderen Kollagenen werden sie mit Säure extrahiert und nicht mit Pepsin. Der sehr schonende Herstellungsprozess bewahrt die maximale Nativität des Kollagens.



Vorteile: Die Kollagene vom Typ I können in vielen Zellkulturanwendungen eingesetzt werden. Sie sind ideal geeignet für den Aufbau von 3D-Gerüsten für Organoiden und Sphäroide, die Erstellung biologischer extrazellulärer Matrices (ECM) für die 3D-Zellkultur sowie für die Förderung der Zelladhäsion durch eine Kollagenbeschichtung.

Mehr Informationen:

Tel. +49 89 520 46 17 0
www.ibidi.com

AUTOMATISIERUNG

Liquid Handler

Name und Hersteller:

Firefly von SPT Labtech

Technik: Das kompakte Design vereint Technologien wie Pipettieren, Dispensieren, Inkubieren und Schütteln auf einer kleinen Grundfläche. Die Plattform vereinfacht insbesondere Liquid-Handling-Workflows bei der Herstellung von Bibliotheken für das Next-Generation-Sequencing (NGS).

Vorteile: Die intuitive Benutzeroberfläche ermöglicht die Automatisierung von Workflows ohne umfassende Programmierkenntnisse. Mehrere Benutzerebenen garantieren eine sichere Anwendung für unterschiedliche Nutzer. Zudem ist ein vollständig transparentes Audit-Trail integriert. Protokolle können über ein cloudbasiertes Peer-to-Peer-Netzwerk ausgetauscht werden.

Mehr Informationen:

Tel. +44 1223 627555
www.sptlabtech.com/products/firefly



PCR

Master-Mixe

Name und Hersteller:

ROTI-Pol-Master-Mixe von Carl Roth

Technik: Die Master-Mixe bestehen aus einer rekombinanten Taq-Polymerase, dNTPs und dem Reaktionspuffer. Für die PCR müssen die Mixe lediglich mit den Proben und den Proben-spezifischen Primern ergänzt werden. Sie sind mit verschiedenen Taq-Polymerasen erhältlich: ROTI Pol TaqS für die Standard-PCR, ROTIPol Hot TaqS für die besonders sequenzspezifische PCR oder ROTI Pol TaqHY für eine hohe Ausbeute oder für die Amplifizierung GC-reicher DNA. Die Master-Mixe sind farblos oder mit Kresolrot angefärbt.



Vorteile: Mit den Master-Mixen entfallen einige Pipettierschritte, außerdem wird das Kontaminationsrisiko erheblich vermindert.

Mehr Informationen:

Tel. +49 721 5606 0
www.carlroth.de

qPCR

qPCR-Thermocycler

Name und Hersteller:

qTOWERiris von Analytik Jena

Technik: Die Multicolor-LED-Lichtquelle sowie passende Filtermodule ermöglichen eine optimale Auflösung der einzelnen Farbkanäle und liefern zuverlässige qPCR-Ergebnisse beim Multiplexing von bis zu 6 Targets. Das Wellenlängenspektrum reicht von UV bis NIR. Das System ist durch frei konfigurierbare Farbfilter offen für alle qPCR-Verbrauchsmaterialien und Reagenzien.

Vorteile: Die hochwertige Probenblocktechnologie gewährleistet exzellente thermische Well-to-Well-Uniformität und schnelle Ramping-Raten. Die Smart-Software-Benutzeroberfläche erlaubt die Steuerung mehrerer Geräte.

Mehr Informationen:

Tel. +49 36 41 77 70
www.analytik-jena.de





NEULICH AN DER BENCH (222): BIOCHROMATOGRAPHIE

Kurz angebunden oder anhänglich

Die Chromatographie ist eine Standardmethode in den Biowissenschaften. Tüftler entwickeln sie jedoch beständig weiter oder passen sie an individuelle Zwecke an – indem sie zum Beispiel Säulen selber drucken oder komplexe Analyten vor der Chromatographie modifizieren.



Selbst in Zeiten computergesteuerter UHPLC-Geräte mit superfeinem Säulenmaterial und aberwitzig hohen Drücken findet man in manchen Laboren noch selbst gebastelte Chromatographie-Aufbauten wie diese mit einer Peristaltikpumpe betriebene Superdex-Säule für die FPLC.

Foto: Norelle Wildburger

Früher nannte man sie High Pressure Liquid Chromatography, heute heißt sie High Performance Liquid Chromatography oder kurz HPLC. Eigentlich sind beide Bezeichnungen korrekt, denn sie beschreiben anschaulich in nur vier Wörtern, was bei der HPLC passiert: Die Probe wird in einer Flüssigkeit gelöst und danach mit hohem Druck durch eine stationäre Phase gepresst, die die enthaltenen Analyten mit optimaler Leistung trennt. Die HPLC

wird meist mit automatisierbaren Instrumenten durchgeführt, die sich in angeschlossene Arbeitsabläufe einbinden lassen – etwa die direkte Weiterleitung der aufgetrennten Komponenten in ein Massenspektrometer ohne weitere Aufarbeitung per Hand.

Der besondere Kniff der HPLC sind wie bei allen Flüssigchromatographien die chemischen oder physikalischen Wechselwirkungen der mobilen Flüssigkeitsphase mit der stationären Phase des Säulenmaterials. Moleküle, die mit der stationären Phase intensiv interagieren, sind länger in der Säule unterwegs als solche, die mit ihr nur wenig wechselwirken. Die unterschiedlichen Retentionszeiten, die die aufgetragenen Substanzen vom Einspritzen in die Säule bis zum Wiederaustritt benötigen, nutzt man aus, um Stoffgemische zu trennen. Die Wahl des Säulenmaterials hängt von der Art des Analyten und seinen erwarteten

nären Phase des Säulenmaterials. Moleküle, die mit der stationären Phase intensiv interagieren, sind länger in der Säule unterwegs als solche, die mit ihr nur wenig wechselwirken. Die unterschiedlichen Retentionszeiten, die die aufgetragenen Substanzen vom Einspritzen in die Säule bis zum Wiederaustritt benötigen, nutzt man aus, um Stoffgemische zu trennen. Die Wahl des Säulenmaterials hängt von der Art des Analyten und seinen erwarteten

ten Interaktionen mit der stationären Phase ab. Zu den wichtigsten Kriterien zählen zum Beispiel Größe, Ladung, Polarität sowie Fett- oder Wasserlöslichkeit.

Bei der Ionenaustausch-Chromatographie sind elektrostatische Interaktionen zwischen Anionen und Kationen ausschlaggebend für den Trennerfolg. Die stationäre Phase ist mit geladenen Gruppen modifiziert, die den Fluss gegenteilig geladener Moleküle in der mobilen Phase bremsen.

Bei der Größenausschluss-Chromatographie (Size Exclusion) spielt die physikalische Beschaffenheit der stationären Phase eine wichtige Rolle. Je nachdem, wie porös das Säulenmaterial ist, verfangen sich kleinere Moleküle darin stärker als größere und sind hierdurch deutlich länger in der Säule unterwegs.

Mit der Affinitätschromatographie reinigt und analysiert man vor allem Proteine. Dabei nutzt man die hohe Affinität bestimmter Proteine zu geeigneten Partnern an der stationären Phase. Ein Beispiel sind Immunglobuline, die mit Protein-A-dekoriertem Säulenmaterial interagieren und von diesem zurückgehalten werden.

Auch hydrophobe oder hydrophile Eigenschaften kann der Analytiker gezielt ausnutzen, um Substanzen zu trennen. Wählt er ein polares Lösungsmittel als mobile Phase und füllt die Säule mit einem unpolaren Säulenmaterial, spricht man von einer Umkehrphasen- oder Reversed-Phase-Chromatographie – die Chromatographie mit apolarer mobiler und polarer stationärer Phase wird hingegen als Normalphasen-Chromatographie bezeichnet.

Für die Flüssigchromatographie muss der Experimentator immer eine mobile Phase mit der dazu passenden stationären Phase kombinieren. Simone Dimartino von der School of Engineering der Universität Edinburgh möchte dabei nicht von Chromatographie-Säulen kommerzieller Anbieter abhängig sein. Seine Gruppe stellt die stationären Phasen daher mithilfe von 3D-Druckern kurzerhand selbst her. Das Säulenmaterial aus dem 3D-Drucker enthält aber nicht die üblichen kleinen Kügelchen beziehungsweise Beads – es besteht aus einem einzigen Monolithen mit poröser Struktur und feinen Kanälchen. Die Details zur Produktion des 3D-gedruckten Säulenmaterials kann man in der Doktorarbeit von Ursula Simon nachlesen, die bei Dimartino promovierte und inzwischen bei Merck arbeitet (DOI: 10.7488/era/1196; *J. Sep. Sci.* 44: 1078-88).

Säulenmaterial aus einem Guss

„Die Idee ihrer PhD-Arbeit war, ein für die Chromatographie geeignetes Säulenmaterial zu finden, das jeder im Labor mit dem 3D-Drucker selbst herstellen kann“, erklärt Dimarti-

no. „Man gibt das Material in den 3D-Drucker und das Gerät produziert daraus eine fertig gepackte Chromatographie-Säule.“ Oft riskiert man mit selbst gepackten Säulen eine geringe Reproduzierbarkeit, weil es sehr vom individuellen Geschick und der Erfahrung des Experimentators abhängt, ob die Beads letztendlich mehr oder weniger dicht gepackt in der Säule sitzen. Der 3D-Drucker liefert hingegen eine Säule aus einem Guss mit der exakt vorgegebenen Feinstruktur. „Man braucht dieses ganze Pack-Prozedere nicht mehr“, freut sich Dimartino.

Die Herausforderung bestand für Simon darin, ein für den 3D-Drucker kompatibles Material zu finden, das sich chemisch modifizieren lässt. Es muss zunächst flüssig sein, während des Druckvorgangs aber schnell polymerisieren und aushärten. „Der 3D-Druck ver-



Für ihre Doktorarbeit im Labor von Simone Dimartino (r.) an der Universität Edinburgh entwickelte Ursula Simon eine mit dem 3D-Drucker herstellbare monolithische Ionenaustauschersäule.

Foto: S. Dimartino

langt ein mechanisch robustes Material. Für die Chromatographie sind hingegen die chemischen Eigenschaften ausschlaggebend“, stellt Dimartino fest. „Ursula hat beides kombiniert und entwickelte ein Säulenmaterial, das sowohl mit dem 3D-Druck als auch mit der Chromatographie kompatibel ist.“

Der Anwender erhält ein „Kochrezept“, das auf günstigen Ausgangssubstanzen basiert. „Man muss nichts aufwändig selbst synthe-

tisieren, sondern mischt ein paar Chemikalien in einem Gefäß und gibt die Mischung in den 3D-Drucker. Die Idee ist, eine Chromatographie-Säule in einem Schritt zu drucken“, beruhigt Dimartino.

Noch nicht ganz perfekt

Er zeigt einige Muster aus dem 3D-Drucker, darunter ein großer Würfel mit zwei bis drei Millimeter breiten Poren und Kanälen. Ein anderes Klötzchen sieht glatt und dicht aus. „Es hat aber die exakt gleiche Geometrie wie der Würfel, nur auf einer kleineren Skala mit vielleicht 500 Mikrometern“, erläutert Dimartino und spricht danach eine noch bestehende Limitierung des 3D-Drucks an. „Wir können größere Objekte nicht zugleich mit hoher Geschwindigkeit und extrem guter Auflösung drucken. Für die Chromatographie brauchen wir aber möglichst schnell große Säulen in hoher Auflösung.“

Dimartino blickt jedoch optimistisch in die Zukunft und ist sicher, dass die 3D-Drucktechnik auch hier in absehbarer Zeit große Fortschritte machen wird: „Denken Sie mal zehn Jahre zurück. Damals existierte der 3D-Druck im Alltag noch gar nicht – heute gibt es 3D-Drucker, die Häuser drucken!“

Noch nicht ganz für den 3D-Druck geeignet sind die Riesensäulen im Labor von Kevin Pagel. „Bei uns steht zum Beispiel eine zwei Meter hohe Größenausschluss-Säule, die wir selber gepackt haben – das dauert bei dieser Größe sehr lang“, gibt Pagel einen Einblick in sein Equipment. Pagel leitet an der Freien Universität Berlin eine Arbeitsgruppe, die auf die Analyse von Zuckern spezialisiert ist.

Zuckerstrukturen können komplex sein und stellen das Team immer wieder vor Herausforderungen. „Zucker sind sehr polar. Die klassische Umkehrphasen-Technologie, die man aus der Proteomik kennt, funktioniert mit ihnen nicht“, erläutert Pagel. Welche Arten von Zuckern in einer Probe zu erwarten sind, hängt von ihrer Herkunft ab. „Bei höheren Organismen ist das noch relativ überschaubar. In diesen findet man die drei Hexosen Glucose, Galactose und Manose. Dazu kommen die N-acetylierten Hexosen GlcNAc und GalNAc, die als Bausteine vorkommen. Denkt man aber an Pflanzen, Bakterien oder Pilze, dann gibt es unglaublich viele Isomere, und da wird es beliebig kompliziert.“

Pagels Gruppe setzt meist auf eine mehrdimensionale Chromatographie, die HPLC dient dabei als Vorbereitung für die massenspektrometrische Analyse. Ein typisches Experiment zur Zuckeranalytik beginnt im Pagel-Labor mit einer Größenausschluss-Chromatographie. Anschließend nimmt sich das Team eine isolierte Fraktion vor, etwa die Zehn- oder Zwölfmere.

„Die sind extrem divers und unterscheiden sich in Stereochemie und Sulfatierung“, meint Pagel. Danach ist die Ionenaustausch-Chromatographie an der Reihe. „Anhand der Elution im Ionenaustauscher können wir ganz gut abschätzen, wie viele Ladungen auf den Zuckermolekülen sitzen, und bekommen eine Idee, wie diese sulfatiert sind – die am höchsten sulfatierte Spezies kommt immer ganz zum Schluss. Darauf folgt noch eine PGC-SPE-Kartusche, um alles zu entsalzen“. Die SPE beziehungsweise Festphasen-Extraktion reichert eine Fraktion an, mit PGC sind graphitische Kohlenstoffpartikel gemeint, die auf polare Eigenschaften hin selektieren.

Um zu guter Letzt auf die Strukturformel schließen zu können, benötigt man in der Regel noch eine Tandem-Massenspektrometrie. Zu den Ausnahmen zählen einige N-Glycane: „Weil da die Moleküle so gut bekannt sind, dass man die Massenspektrometrie nicht unbedingt braucht“, so Pagel.

Polarität erschwert Trennung

Auf Standardsäulen aus dem Chromatographie-Katalog kann sich Pagels Gruppe also nicht verlassen. „Wenn man mit Zuckern arbeitet, muss man das methodisch weiterentwickeln, weil die Moleküle die für uns unangenehme Polarität haben. Wir verwenden relativ viel Zeit für Derivatisierungs-Strategien an den Zuckern.“ Die Modifikationen erleichtern später die Analyse, denn von Haus aus bringen Zuckerverbindungen nur wenig mit, was man gut vermessen kann. „Zucker absorbieren ja kein UV und fluoreszieren nicht, da muss man erst irgendetwas reinbringen, um sie vernünftig detektieren zu können“, sagt Pagel und fährt fort: „Die Fluoreszenzlabel synthetisieren wir zum Teil selbst oder stellen isotope markierte Label her.“

Vor der HPLC müssen die Moleküle zunächst markiert werden. Hier kann man laut Pagel aber recht gut kontrollieren, wo eine zusätzliche Gruppe eingefügt wird. „Das ist das Schöne bei den Zuckern – die haben eigentlich immer nur ein reaktives Ende, nämlich ein Aldehyd. Damit können wir so ziemlich alles an Aldehyd-Chemie machen, was man sich vorstellen kann.“

Zucker sind wichtige Modifikationen auf Proteinen und beeinflussen deren Funktion. Das spielt auch eine Rolle für biopharmazeutische Anwendungen. „Antikörper sind glycosyliert, das kann einen deutlichen Einfluss auf



Kevin Pagels Team schreckt bei der Analyse von Zuckern vor nichts zurück – auch nicht vor dem Packen einer zwei Meter langen Größenausschluss-Säule, die so zerbrechlich aussieht wie eine Neonröhre.

Foto: Kevin Pagel

ihre Aktivität haben“, nennt der Chemiker ein Beispiel. Deshalb sei die Zuckeranalytik auch ein wichtiger Baustein in der Qualitätskontrolle verschiedener biotechnologischer Produkte.

Standardisierte Analyse- und Chromatographie-Verfahren sind hingegen für den Anti-Dopingforscher Mario Thevis am Institut für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln besonders wichtig. Er untersucht Blut- und Urinproben von Sportlern und fahndet darin nach verbotenen Substanzen und deren Metaboliten. Seine Ergebnisse müssen absolut reproduzierbar und mit denen anderer Analytiklabore vergleichbar sein. Die Welt-Anti-Doping-Agentur führt daher auch regelmäßig Ringtests durch. „Bei den Ringtests, wie auch bei jeder Routine-Dopingkontrollprobe, müssen wir die Vergleichbarkeit der analytischen Ergebnisse belegen“, betont Thevis, dessen Team nie weiß, wann es sich um einen Qualitätstest handelt. „Es gibt auch zweifach verblindete Proben, von denen wir nicht wis-

sen, dass es Tests sind. Das macht die Überprüfung noch objektiver. Die HPLC nutzen wir als Trennverfahren, um optimale Ergebnisse mit der massenspektrometrischen Analyse im direkten Anschluss zu ermöglichen“, erläutert Thevis. Damit lasse sich auch die Nachweisgrenze drücken. „HPLC und Massenspektrometrie operieren kombiniert und sind direkt über eine Auslasskapillare hinter der Trennsäule miteinander verbunden. Die HPLC liefert mit der Retentionszeit einen kritischen Parameter, der direkt in die Auswertung mit einfließt.“

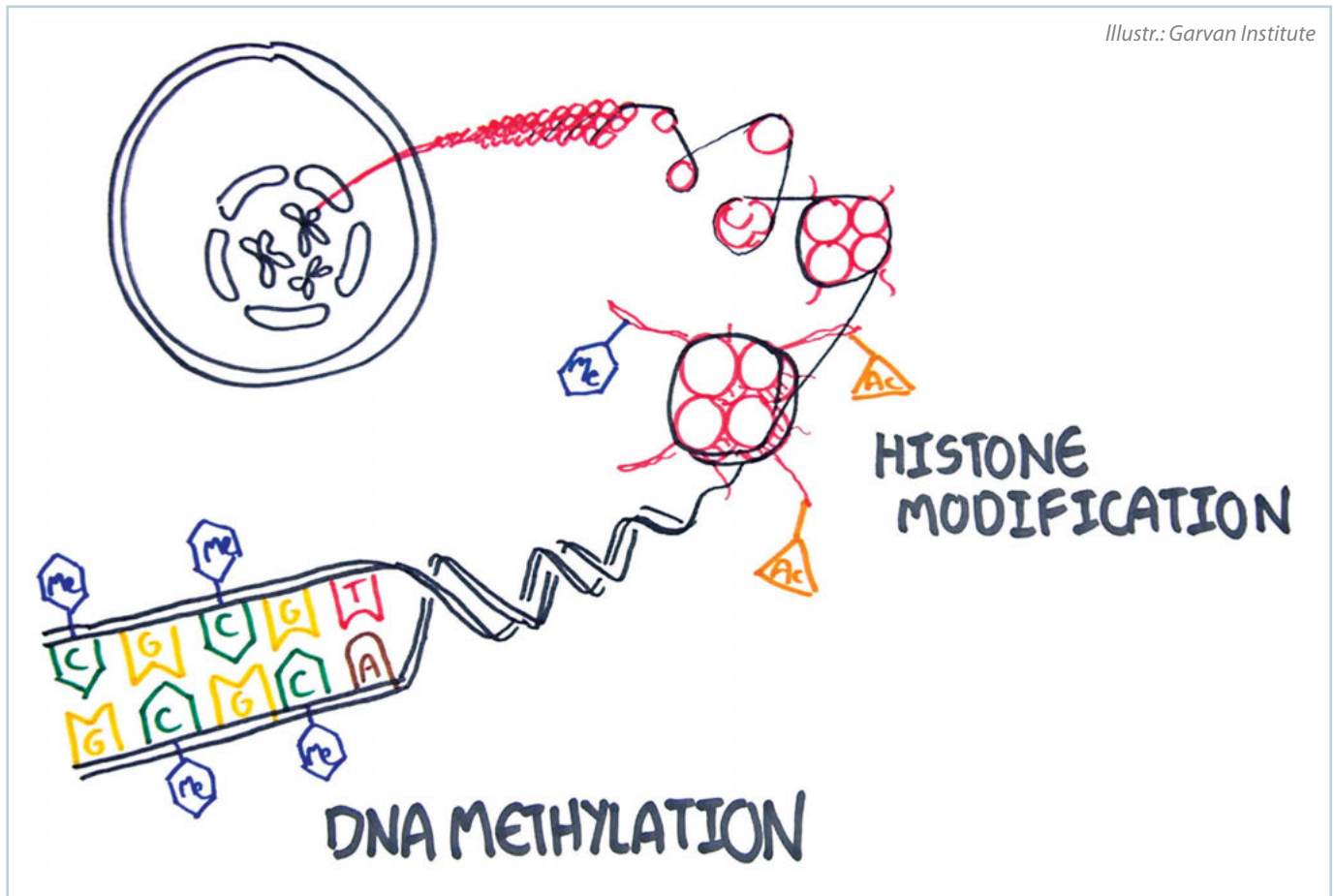
Verräterische Metaboliten

Sportler, die verbotene Substanzen einsetzen, stehen im ständigen Wettrüsten mit den Kontrolleuren und Analytikern. Thevis erforscht mit seinem Team, wie verschiedene Substanzen verstoffwechselt werden, und wie sich das in den Signaturen aus HPLC und Massenspektrometrie niederschlägt. „Wenn ein anaboles Steroid für die Einnahme in Tablettenform vorgesehen ist, jedoch aufgelöst und durch Resorption über die Haut verabreicht wird, sehen wir andere Abbauewege und andere Metaboliten im Urin“, nennt der Biochemiker ein Beispiel. Allerdings machen es die zunehmend sensibleren Verfahren den dopenden Athleten immer schwerer, unter dem Radar zu bleiben.

Diese Fortschritte können aber auch den ehrlichen Sportlern zugute kommen, weil die Probenentnahmen mit weniger Aufwand verbunden sind. So testet die Kölner Gruppe etwa, ob sich auch getrocknete Bluttröpfchen für einen Dopingtest eignen. „Vielleicht sind künftig gar nicht mehr zwei Milliliter Vollblut aus der Vene nötig, und stattdessen reichen zwanzig oder vierzig Mikroliter Kapillarblut“, wagt Thevis einen Ausblick in die Zukunft.

Übrigens kann sich ein Sportler nicht generell darauf berufen, dass eine bestimmte Substanz heute noch nicht verboten ist. „Die Verbotlisten der Welt-Anti-Doping-Agentur enthalten einen Zusatzpassus, wonach chemisch-pharmakologisch verwandte Verbindungen ebenfalls verboten sind, auch wenn sie nicht gemeinsam mit namentlich aufgeführten Substanzen genannt werden“, mahnt der Forscher. Eine archivierte Probe könnte also auch noch Jahre später erneut analysiert werden. Oder man hat sogar die Signaturen aus HPLC und Massenspektrometrie noch gespeichert und kann diese erneut auf modernere Substanzen hin auswerten.

Mario Rembold



Methoden-Special: Epigenetische Sequenzierung

Auslesen übergeordneter Informationen

Die Bisulfit-Sequenzierung war lange Zeit die einzige Möglichkeit, um an epigenetische Methylierungsmuster heranzukommen. Enzymatische Tricks und Sequenzierverfahren der dritten Generation eröffnen jedoch interessante Alternativen. An der Sequenzierung modifizierter RNA beißt man sich aber immer noch meist die Zähne aus.

Modifikationen von Nukleotiden tragen bei Eukaryoten entscheidend zur Kontrolle der Transkription und somit zum Phänotyp eines Organismus bei. Sie steuern nicht nur die Entwicklung eines Organismus, sondern können auch Krankheiten wie Adipositas und Krebs beeinflussen. Pflanzen begrenzen mit ihnen beispielsweise das Umherspringen von Transposons.

Einige epigenetische Markierungen sind stabil und werden vererbt. Ein prominentes Beispiel dafür ist das epigenetische Gedächtnis, das von Müttern, die während der Schwangerschaft hungerten, an ihre Nachkommen weitergegeben wird. Epigenetische Varianten könnten also zur Adaptation und Evolution beitragen.

An der C5-Position methyliertes Cytosin

(5-Methyl-Cytosin, 5mC) ist die bei Mäusen und Menschen am häufigsten anzutreffende epigenetische Variante eines Nukleotids. Schon 1992 fand Rudolf Jänischs Gruppe am Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge, USA, heraus, dass sie überlebenswichtig ist – schaltet man die für die Methylierung benötigte Methyltransferase aus, stirbt der Embryo (*Cell* 69(6): 915-26). Andererseits beobachtet man bei Säugetieren eine drastische DNA-Demethylierung der Genome junger Embryonen. Bei Pflanzen ist eine aktive DNA-Demethylierung Voraussetzung für die sexuelle Vermehrung, ohne sie entstehen keine funktionalen Pollen.

Den Methylierungs-Zustand des gesamten Genoms oder von Genen in einzelnen Zellen zu bestimmten Zeitpunkten zu untersu-

chen, ist technisch aber nicht trivial. Die klassische Methode, methylierte Cytosine nachzuweisen, ist die Bisulfit-Sequenzierung. Behandelt man DNA zunächst mit Bisulfit und deaminiert anschließend die nicht-methylierten Cytosine zu Uracil, wird die Base in der darauffolgenden PCR als Thymin erkannt. Im komplementären Strang wird daher Adenin statt Guanin eingebaut. Vergleicht man die Sequenzen der so behandelten DNA mit den Daten eines Referenzgenoms, lässt sich anhand der Unterschiede feststellen, welche Cytosine methyliert waren und welche nicht. Tatsächlich wurden mit dieser Methode bereits ganze Genome analysiert. Um aber sicher sein zu können, dass ein mit der Bisulfit-Sequenzierung identifiziertes 5mC tatsächlich ein methyliertes Cytosin war und kein Einzelnukleotid-Po-

lymorphismus (SNP) des Genoms, muss man eine zweite „normale“ Sequenzierung durchführen, die zusätzliches Geld kostet.

Kostengünstiger als die Bestimmung des gesamten Methyloms ist die Analyse der CpG-Dinukleotide, die die meisten methylierten Cytosine enthalten. Man kann dazu Chips verwenden, doch diese decken maximal 860.000 CpG-Dinukleotide ab – das sind nur drei Prozent von rund dreißig Millionen CpGs im Genom.

Mit entsprechenden Techniken kann man die Bisulfit-Sequenzierung auch auf einzelne Zellen anwenden. Diese Analyse sei allerdings „herausfordernd“, sagte Peter Laird vom Van Andel Research Institute (USA) in einem Technology Feature von *Nature Methods* (20: 634-38). Laird muss es wissen, er forscht seit fast dreißig Jahren an der DNA-Methylierung. Die harschen Reaktionsbedingungen vernichten so viel des eh schon geringen Ausgangsmaterials, dass man Daten von bestenfalls zwanzig Prozent des Genoms einer einzelnen Zelle erhält – meist sind es noch weniger. Aber es kün-

digd sich eine Lösung des Problems an. Jedenfalls berichtet Laird, sein Labor habe die Methode so weit verbessert, dass man auf fünfzig Prozent Abdeckung pro Zelle käme.


Unterschiedliche Muster

Im Januar publizierte eine israelische Gruppe zusammen mit der US-amerikanischen Krebsdiagnostik-Firma GRAIL sowie weiteren Forschern aus Schweden, Kanada und den USA erstmals einen „DNA-Methylierungsatlas normaler menschlicher Zelltypen“ (*Nature* 613: 355-64). Die Überschrift des Artikels ist bewusst gewählt, denn die Methylierungsmuster unterscheiden sich je nach Zelltyp, Alter, Geschlecht und physiologischem Zustand. Das internationale Team analysierte die DNA von 39 Zelltypen, die es per FACS-Zellsortierung aus 205 gesunden Gewebeproben isoliert hatte.

Ein Ergebnis der gewaltigen Anstrengung sind Zelltyp-spezifische Methylierungs-Marker beziehungsweise ganze Methylierungs-Blöcke.





Es stellte sich heraus, dass Gene in diesen Regionen oft zelltypische Funktionen übernehmen. In überwiegend hypomethylierten Abschnitten fanden die Forscher und Forscherinnen Enhancer und Bindestellen für Transkriptionsfaktoren.

„Leider eignet sich die Bisulfit-Methode nicht für lange Reads, die man mit den neuesten Third-Generation-Sequencing-Technologien erzielt, etwa mit der Nanoporen- oder der SMRT-Sequenzierung“, sagt Markus Müller, Experte für epigenetische Sequenzierverfahren in Thomas Carells Arbeitsgruppe an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Bisulfit-Sequenzierung geht nicht gerade sanft mit der DNA um – einer Untersuchung zufolge werden 15 kB lange Fragmente dabei auf durchschnittlich 800 bp gestutzt. Die langen Reads hätte man aber gerne, um beispielsweise das aktuelle Methylierungsmuster einer einzelnen Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmen zu können. Außerdem lassen sich lange Reads den Genom-Abschnitten genauer zuordnen. Bei kurzen Sequen-



THE Epigenetics COMPANY™

Methylation Analysis Made Simple.

<p>Sample Collection</p>  <p>DNA/RNA Shield™</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nucleic Acid Stabilization ✓ Complete Pathogen Inactivation for Safe Handling ✓ Streamlined Purification - No Buffer Removal 	<p>DNA Extraction</p>  <p>Quick-DNA™ (Plus) Kits</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ NA Extractions from any Sample Type ✓ High-Quality DNA ✓ Suitable for any Sensitive Downstream Application 	<p>Bisulfite Conversion</p>  <p>EZ DNA Methylation-Lightning® Kits</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Compatible with NGS-based workflows ✓ Fast & highest effective Bisulfite Conversion with minimal Sample Loss ✓ Consistent Recovery from Fragmented or Degraded Inputs 	<p>Next Gen Sequencing</p>  <p>Zymo-Seq™ Library Prep Kits</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Unbiased Methylation Calling and Reproducible CpG Coverage ✓ Streamlined Workflow ✓ NGS Libraries for any kind of Analysis (RRBS, ATAC, WGBS, cfDNA WGBS, RRHP 5-hmC)
--	--	--	---

N LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

Sogar
Clark Kent
den
Laborjournal-
Newsletter

Der ist gar
nicht so
bad, man!



laborjournal.de



Markus Müller versucht an der Ludwig-Maximilians-Universität München, RNAs mit modifizierten Nukleosiden zu sequenzieren.

Foto: LMU

zen gestaltet sich das schwieriger, weil durch die Konversion fast alle Cytosine aus der Sequenz verschwinden.

„Inzwischen existieren aber verschiedene enzymatische und chemische Verfahren, die mit weniger drastischen Versuchsbedingungen funktionieren“, erklärt Müller. Das Enzym A3A (Apolipoprotein-B-mRNA-Editing-Enzym, APOBEC3A) wandelt zum Beispiel Cytosin in nur einem Reaktionsschritt zu Uracil um. Wie bei der Bisulfit-Sequenzierung werden die Cytosine nach der PCR als Thymin gelesen. Eine TET-Oxidase oxidiert methyliertes Cytosin zu 5-carboxy-Cytosin (5caC), das A3A nicht zu Uracil konvertieren kann – in diesem Fall werden also die nicht-modifizierten Cytosine als Thymin gelesen. Diese auf Enzymen basierende Vorgehensweise nennt sich Enzymatische Methyl-Sequenzierung (EMseq). Alternativ kann man 5caC-Moleküle mit Pyridinboran zu Uracil deaminieren und nach einer PCR als Thymin lesen – dann heißt das Verfahren TET-assistierte Pyridinboran-Sequenzierung (TAPS). Die genannten Methoden können jedoch 5mC nicht von 5-Hydroxymethyl-Cytosin (5hmC) unterscheiden. Dazu ist eine Glykosyltransferase nötig, die nur 5hmC verzuckert und die Base hierdurch vor der Oxidation mit TET oder der Reaktion mit Pyridinboran schützt.

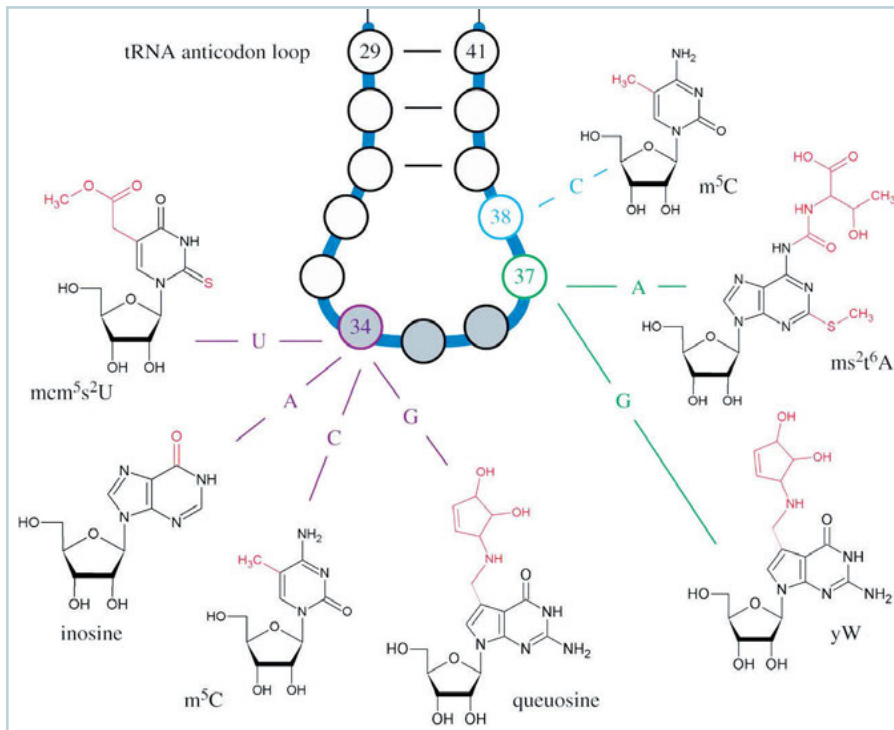
Die Konversion von Cytosin ist aber nicht immer nötig, auch mit selektiven Derivatisierungen lassen sich Varianten erkennen. Per Klick-Chemie kann man zum Beispiel 5mC

und 5hmC mit Ferrocen- oder Adamantyl-Anhängseln ausstatten, die im Vergleich zu den Basen riesig sind. Über einen Umweg lässt sich damit auch 5hmC selektiv chemisch markieren. Den enzymatischen Weg dafür eröffnet die Beta-Glykosyltransferase, die nur 5hmC glykosyliert. Diese Methoden sind auch für lange Reads geeignet, denn die modifizierten Nukleotide generieren eindeutig identifizierbare Signale – bei der Nanoporen-Sequenzierung ändert sich der Ionenfluss, beim SMRT-Verfahren die Geschwindigkeit der Polymerase. Auch Formyl- und Carboxyl-Varianten des Cytosins lassen sich damit direkt detektieren.

Eine Technik, mit der man in einem einzigen Experiment sowohl die modifizierten als auch die mutierten Cytosine (SNPs) identifizieren kann, stellten ein Team der Firma Biomodal (vormals Epigenetix) aus Cambridge sowie Forscher der dortigen Universität vor (*Nature Biotech.* doi.org/kb42). „Das Konzept ist wirklich superschlau“, findet Müller. „Statt die DNA zweimal zu sequenzieren, kann man damit genetische und epigenetische Basen in einem Sequenzier-Durchgang lesen. Theoretisch sind bis zu 16 verschiedene Signale identifizierbar.“ Im Routine-Labor ist man da allerdings noch nicht angekommen: in der Publikation ist von maximal sechs Nukleotiden die Rede, nämlich A, C, G, T, 5mC und 5hmC.

Alles in einem Aufwasch

Was ist so superschlau an dem Verfahren? Ausgangspunkt ist ein Einzelstrang-Fragment, das an einem Ende einen Hairpin-Linker enthält. Davon ausgehend synthetisiert man den zweiten, komplementären Strang. Da in dem Reaktionsmix kein 5mC enthalten ist, werden in diesem nur nicht-methylierte Cytosine eingebaut. Danach schützt man die methylierten Cytosine auf dem Original-Strang enzymatisch und deaminiert alle übrigen Cytosine zu Uracilen. Der Doppelstrang enthält hierdurch falsch gepaarte Basen: Die Uracile paaren sich mit Guaninen statt wie vorher mit den nicht-methylierten Cytosinen. Anschließend denaturiert man den Doppelstrang und sequenziert von beiden Enden bis zum Hair-



In Eukaryoten sind die Ribonukleoside an der Wobble-Position (34) der tRNA-Anticodon-Schleife besonders häufig modifiziert. Markus Müller interessiert insbesondere die Funktion des sehr seltenen Nucleosids Queuosin.

Illustr.: Frank Lyko

pin. Uracil wird wie Thymin gelesen. Aus den G-T- beziehungsweise T-G-Mismatches ergibt sich eindeutig, wo nicht-methylierte Cytosine waren – nämlich an den als Guanin identifizierten Positionen. Auf ähnliche Weise kann man spezifisch 5hmC identifizieren. „Der Ansatz ist exakt, erfordert einen geringen DNA-Input, hat einen simplen Arbeitsablauf und eine einfache Analysepipeline“, schreiben die Autoren der Studie.

Die Arbeitsgruppe Carell arbeitet an der Detektion von 5-Formyl-Cytosin, der dritten Oxidationsstufe der Methyl-Cytosine. „Das funktioniert prinzipiell schon“, sagt Müller, „wir optimieren aktuell die chemische Modifikationsmethode, und trainieren unsere Algorithmen.“ Publiziert hat Carells Team die Technik aber noch nicht.

Sehr spannend findet der Biologe die vielen Modifikationen von RNA-Molekülen – in Mäusen und Menschen tauchten bisher über 150 verschiedene auf. „Wir würden die epigenetischen Sequenziermethoden gerne auf RNA übertragen. Aber leider geht das in vielen Fällen noch nicht“, bedauert Müller. Die Modifikationen hinterlassen entweder kein eindeutiges Signal an den für das Sequenzieren verwendeten Polymerasen, oder die Enzyme kommen damit überhaupt nicht klar und können den Strang nicht kopieren. Erfolgreich war in dieser Hinsicht bisher nur die Nanoporen-Sequenzierung. „Nanoporen können die RNA direkt auslesen. Das Problem ist aber, die Algorithmen zu trainieren, da es sehr schwer ist, Kalibrations-Standards bezie-

hungsweise Trainingssets bereitzustellen“, erklärt Müller und hofft darauf, dass „an dieser Stelle die Chemiker helfen können.“

Rätselhaftes RNA-Nucleosid

Ein Molekül, das Müller besonders fasziniert, ist das nicht-kanonische RNA-Nucleosid Queuosin. Es kommt an Position 34 in der Anticodon-Schleife von tRNAs vor, die für Tyr, His, Asn oder Asp codieren – also an der Wobble-Position. Menschen können Queuosin nicht bilden, es wird von Mikroorganismen im Darm synthetisiert. Das seltene Nucleosid könnte an der Entstehung von degenerativen Erkrankungen beteiligt sein, bisher weiß man aber nur, dass es in die Translationseffizienz eingreift. Mit der epigenetischen RNA-Sequenzierung könnte man seine Funktion besser analysieren.

Offensichtlich existiert auch ein Zusammenhang zwischen der DNA-Methylierung und post-translationalen Modifikationen (PTMs) an Histonen. „Diese Mechanismen kommunizieren miteinander, es gibt Überschneidungen“, betont Laird in dem *Nature-Methods*-Feature. Um sie zu entschlüsseln, müssen allerdings auch Histon-Experten und Methylierungs-Fachleute, die bisher wenig miteinander zu tun hatten, gemeinsam über diese Mechanismen sprechen. Zu entdecken gäbe es in der Welt der epigenetischen Modifikationen für Wissenschaftler beider Disziplinen sicher genug.

Karin Hollricher



MGI is a leading producer of

NGS sequencers & Automation platforms

with a vision to lead life science through intelligent innovation.



We're ready to support you to increase your sequencing capacity!

Contact us to find out more:





Ich kenne da einen Trick...

Konkurrenz für Western Blot

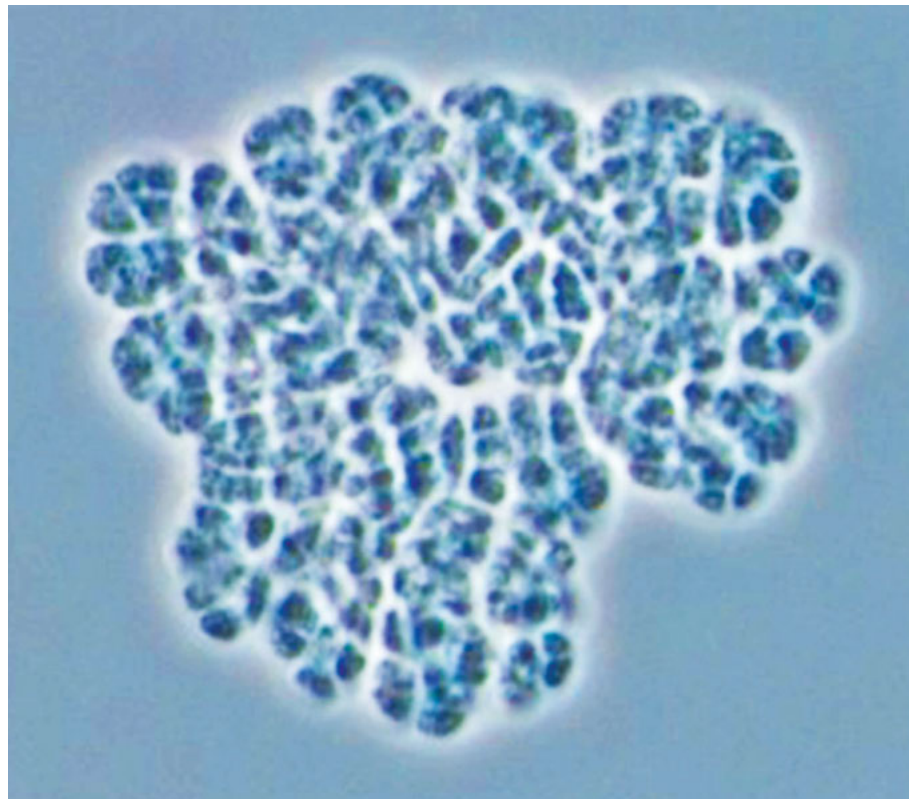
Das Enzym Connectase schneidet Proteine reversibel an einer spezifischen Erkennungssequenz und verbindet sie dort wieder. Es ist damit wie geschaffen für die direkte Detektion von Proteinen in Polyacrylamid-Gelen.

Der Western Blot ist auch 45 Jahre nach seiner Einführung noch immer die Standardtechnik, um Proteine nach der Trennung mit der Polyacrylamid-Gelelektrophorese (PAGE) zu identifizieren und zu quantifizieren. Die vielen Einzelschritte von der Elektrophorese über den Transfer der Proteine auf eine Blotmembran bis zum Nachweis mit Primär- und Sekundär-Antikörpern sind aber nicht nur zeit- und arbeitsintensiv – sie erhöhen auch die Variabilität des Protokolls zwischen verschiedenen Laboren, was sich in einer schlechten Vergleichbarkeit der Blots niederschlägt. Hieran ändern auch die kleinen Peptid-Anhängsel oder Tags nichts, die Biowissenschaftler mit entsprechenden Techniken an rekombinante oder endogene Proteine anhängen, um sie mit Tag-spezifischen Antikörpern besser detektieren zu können.

Viel einfacher wäre es, wenn man ganz auf den Transfer der Proteine auf die Blotmembran verzichten könnte und sie direkt im Elektrophorese-Gel nachweisen würde. Mit His-getagten Proteinen ist dies tatsächlich möglich, man benötigt dazu jedoch spezielle auf Nitrilotriessigsäure basierende Chelatoren, die mit einem Fluorophor verknüpft sind.

Von Ligasen abgeleitete Nachweis-Systeme für Proteine sucht man bisher jedoch vergebens – die wenigen Ligase-Enzyme, die man kennt, etwa Sortasen oder Butelasen, sind dafür zu unspezifisch. Das könnte sich mit einer außergewöhnlichen Protein-Ligase ändern, die Adrian Fuchs und seine Kollegen am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen in dem Methan bildenden Archaeon *Methanosarcina mazei* gefunden haben (PNAS 118 (11): e2017871118).

Fuchs ist Postdoc in Andrei Lupas Gruppe in Tübingen, zu seinen Mitstreitern des PNAS-Papers gehörten die beiden Gruppenleiter in Lupas Abteilung Marcus Hartmann und Jörg Martin sowie die Direktorin des Instituts für Allgemeine Mikrobiologie der Universität Kiel Ruth Schmitz-Streit, die schon seit über zwanzig Jahren an *M. mazei* forscht. Abgerundet wurde die illustre Gruppe von dem



Das Methan bildende Archaeon *Methanosarcina mazei* fühlt sich in Klärschlamm oder am Grund von Teichen wohl. Für Anwendungen im Labor ist insbesondere das aus dem Archaeon isolierte Enzym Connectase interessant.

Foto: Andrea Ulbricht

Biochemiker und Patentanwalt Moritz Ammelburg, der 2012 bei Lupas promoviert hatte.

Unbekannte Funktion geklärt

Bei der Suche nach Homologen des Prokaryonten-Proteasoms in *M. mazei* war Ammelburg eine auf den ersten Blick nur weitläufig mit dem Proteasom verwandte Proteindomäne aufgefallen, die in Datenbanken bisher unter der Bezeichnung „Domäne mit unbekannter Funktion“ oder kurz DUF2121 geführt wurde.

Im Verlauf der umfangreichen Experimente zur Klärung der Struktur und Funktion von DUF2121 fand Fuchs schließlich heraus, dass

die Domäne Proteine sequenzspezifisch verbindet und nannte sie daher Connectase (Cnt).

Das natürliche Substrat der Connectase in *M. mazei* ist die Methyltransferase A (MtrA). Cnt erkennt das Sequenzmotiv KDPGA, das zusammen mit zehn weiteren C-terminal von diesem Motiv gelegenen Resten die katalytische Domäne von MtrA mit der Transmembran-Domäne verbindet. Die Connectase schneidet die Amidbindung zwischen Aspartat (D) und Prolin (P) des Motivs und bindet mit der eigenen N-terminalen Aminogruppe an das frei gewordene Aspartat. Aus dem N-terminalen Fragment des Substrats sowie der Connectase entsteht hierdurch das Fusionsprotein N-Cnt. Das aus PGA und den zehn wei-

teren Aminosäure-Resten bestehende C-terminale Fragment des Substrats (CnTag) wird hingegen herausgeschnitten.

Mit diesem Mechanismus allein könnte man aber noch nicht viel anfangen. Interessant wird das Ganze erst durch die Reversibilität der Reaktion: Die Connectase zerschneidet das Substrat fortlaufend und fügt die beiden Teile immer wieder zusammen. Statt des ursprünglichen CnTag-Fragments kann man ihr während der Ligase-Rückreaktion ein fremdes mit einem CnTag versehenes Substrat unterjubeln – etwa ein Cn-getaggttes Protein, das man in einem Gel nachweisen will.

Entsprechend simpel gestaltet sich die von Fuchs im Alleingang ausgearbeitete Proteindetektion mit der In-Gel-Fluoreszenz-Technik (*Nature Commun.* 14: 2505).

Im ersten Schritt des Protokolls stellt man ein fluoreszierendes N-Cnt-Fragment her. Dazu belädt man die Connectase mit einem fluoreszenzmarkierten, zwanzig Aminosäuren langen Peptid, das die Erkennungssequenz KDPGA aus MtrA inklusive der zehn weiteren Aminosäuren enthält. Das Zielprotein verknüpft man im nächsten Schritt N-terminal mit einem CnTag, der aus den drei Aminosäuren PGA des Erkennungsmotivs sowie zehn weiteren Aminosäuren besteht. Anschließend mischt man das Cn-getaggte Zielprotein mit dem fluoreszierenden N-Cnt und inkubiert die Lösung mindestens fünf Minuten bei Raumtemperatur. Die entstandene Fusion aus dem fluoreszierenden N-terminalen MtrA-Fragment und dem Cn-getaggtten Zielprotein trennt man schließlich in einem Polyacrylamid-Gel von den restlichen Proteinen des Zellextrakts und weist sie im Gel anhand der Fluoreszenz-Signale mit einem Fluoreszenz-Imager oder einem Scanner nach.

Fuchs testete die In-Gel-Fluoreszenz-Detektion mit zahlreichen Cn-getaggtten Proteinen, darunter auch Proteinkomplexe wie GroES sowie Membranproteine, etwa OmpLA, und konnte diese zuverlässig nachweisen. Seine Technik funktioniert sowohl in Puffern mit hohen Harnstoff-Konzentrationen als auch in



Adrian Fuchs nutzt die reversible und äußerst spezifische Ligasereaktion der Connectase für die In-Gel-Fluoreszenz-Detektion von Proteinen.

Foto: MPG

einem denaturierenden RIPA-Puffer (1% NP-40, 0,5% Deoxycholat, 0,1% SDS), der häufig als Zellyse-Puffer eingesetzt wird. Tatsächlich erhöhte sich die Labelling-Rate im RIPA-Puffer sogar um das Doppelte gegenüber einem Puffer ohne Detergenzien.

Sehr sensitive Detektion

Den RIPA-Puffer setzte Fuchs auch ein, um die Sensitivität von In-Gel-Fluoreszenz-Technik und Western Blot zu vergleichen. Dazu transfigierte er HEK293-Zellen mit Plasmiden, die für cMyc- oder Cn-getaggte Proteine codierten, lysierte die Zellen in einem RIPA-Puffer und analysierte den Zellextrakt mit einem Western Blot oder mit der In-Gel-Fluoreszenz-Methode. Bei letzterer konnte Fuchs die Zielproteine noch in einem Zellextrakt nachweisen, der nur fünf Nanogramm Protein enthielt – im Western Blot waren dazu fünfhundert Nanogramm nötig.

Und wie sieht es bei der In-Gel-Fluoreszenz mit der Quantifizierung der detektier-

ten Banden aus? Fuchs vermutete, dass zwei Cn-getaggte Proteine, etwa ein Referenzprotein und das Zielprotein, um das N-Cnt-Substrat konkurrieren würden und sich ihre Signalstärken daher proportional zu ihrer jeweiligen Konzentration verhalten müssten. Um seine Annahme zu prüfen, mischte er eine konstante Menge (125 Femtomol) eines Referenzproteins mit unterschiedlichen Mengen des Zielproteins und analysierte nach der Elektrophorese die Bandenintensität. Tatsächlich beobachtete er einen linearen Zusammenhang zwischen Proteinkonzentration und Signalstärke.

Trug er das Verhältnis der Signalstärke gegen die Proteinkonzentration auf, erhielt er für jedes Zielprotein eine Gerade mit einer anderen Steigung beziehungsweise einem anderen k-Wert. Das war im Grunde auch zu erwarten, denn das Signal eines mit einem Protein verknüpften Fluorophors wird von dem Protein mitbeeinflusst – etwa durch Verstärkung oder Auslöschung (Quenching). Aus dem Verhältnis der Signalstärken lässt sich daher nicht nur die relative Menge des Zielproteins berechnen, sondern auch die absolute. Dazu muss man lediglich den k-Wert für das jeweilige Protein-Paar ermitteln, indem man die Signalstärken der Banden in einer 1:1-Mischung aus Referenz- und Zielprotein misst.

Fuchs denkt bereits über weitere Optimierungen seines Verfahrens nach. So schweben ihm zum Beispiel vorgefertigte fluoreszierende N-Cnt-Fragmente vor, die das Protokoll beschleunigen würden, oder auch CnTag-spezifische Antikörper, die man etwa für Affinitäts-Reinigungen verwenden könnte.

Harald Zähringer

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!)

1 Shirt & 1 Sack

20 €

laborjournal.de ⇄ service ⇄ shop

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (13)

Wie überzeuge ich im Assessment-Center für Trainee-Programme?



Teil 1: Erstinterview und Selbstpräsentation

Bereits mehrfach ging es hier um die Vorteile von Trainee-Programmen in der Pharmaindustrie. Für Pharmaunternehmen sind diese Programme kein Selbstzweck, sondern dienen der systematischen Ausbildung zukünftiger Fach- und Führungskräfte. Dem Auswahlprozess, meist durch Assessment-Center organisiert, wird daher viel Wert beigemessen. Doch wie läuft ein solches Assessment-Center ab? Durch konkrete Beispiele aus der Pharmawelt möchte ich Ihnen nicht nur eine theoretische, sondern auch eine greifbare Vorstellung davon geben. Da das Thema jedoch sehr umfassend ist, ist es in drei Teile gesplittet: (1) Erstinterview und Selbstpräsentation, (2) die Business-Case-Übung, (3) Gruppendiskussion, Rollenspiel und Postkorbübung. Hier und heute kommt also Teil 1.

Was ist ein Assessment-Center?

Auch wenn ich so praxisnah wie möglich über Assessment-Center berichten möchte, müssen wir uns zunächst eine klare Begriffsdefinition anschauen: Was genau ist also ein Assessment-Center? Und welche Vorteile erhoffen sich Pharmaunternehmen von dieser Art des Auswahlverfahrens?

Ein Assessment-Center ist eine Methode, die von Unternehmen angewendet wird, um die fachliche und persönliche Eignung von potenziellen Mitarbeitern für eine bestimmte Position zu beurteilen. Es besteht meist aus mehreren Elementen wie Erstinterview, Selbstpräsentation, Gruppendiskussionen, Rollenspielen, Präsentation eines Business Case, Interviews und manchmal auch psychometrischen Tests. Diese Übungen werden von den Unternehmen sorgfältig ausgewählt und konkret auf die Anforderungen der offenen Position abgestimmt, um ein möglichst aussagekräftiges Bild von den Fähigkeiten, Kenntnissen und Verhaltensweisen der Kandidaten zu erhalten. Ziel eines Assessment-Centers ist es, die besten Bewerber und Bewerberinnen für die jeweils konkrete Stelle zu finden und sicherzustellen, dass sie mit den Anforderungen des Jobs erfolgreich umgehen können.

Das Ziel von Trainee-Programmen wiederum ist es, zukünftige Leistungsträger und Führungskräfte zu entwickeln und zu fördern. Daher nutzen Unternehmen die Erkenntnisse aus Assessment-Centern auch, um den Entwicklungsbedarf der Kandidaten und Kandidatinnen in verschiedenen Bereichen zu erkennen und langfristige Weiterbildungs- und Fördermaßnahmen für ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter gezielt zu planen und umzusetzen.

Das Erstinterview

Starten wir nun unser Gedankenexperiment: Sie haben sich auf eine Trainee-Position beworben und nun eine E-Mail erhalten, dass Sie zu einem Erstinterview eingeladen sind. Das Erstinterview dient dazu, eine Vorauswahl von geeigneten Kandidaten für das Assessment-Center zu treffen, indem sowohl fachliche Qualifikationen, Motivation, Soft Skills und der sogenannte Cultural Fit – die Übereinstimmung mit der Unternehmenskultur des Arbeitgebers – bewertet werden. Es ermöglicht beiden Parteien, ihre Erwartungen an das Trainee-Programm und die Zusammenarbeit zu klären und zu evaluieren, ob ein weiterer Kennenlernprozess von beiden Seiten gewünscht wird.

Man kann sich dieses Erstinterview sehr ähnlich einem „normalen Vorstellungsgespräch“ vorstellen. Es läuft häufig noch eher nach dem traditionellen Frageschema ab, in dessen Rahmen nach Werdegang, Motivation sowie Stärken und Schwächen gefragt wird. Die Frage nach den Stärken und Schwächen wird mittlerweile häufig – und glücklicherweise – durch eine sinnvollere Fragestellung ersetzt. Die Formulierungen sind dann beispielsweise: „Welches war Ihr größter Erfolg, und was hat Ihnen geholfen diesen zu erreichen?“ Oder äquivalent dazu „Welches war Ihre größte Niederlage, und wie sind Sie damit umgegangen?“ Ein besonders wichtiger Fragenkomplex ist: „Warum möchten Sie das Trainee-Programm bei unserem Unternehmen absolvieren, und wo sehen Sie sich in fünf Jahren?“

Wir wollen uns hier auf diesen zuletzt genannten Fragenkomplex konzentrieren – und empfehlen, die Antwort auf diese komplexe Frage in zwei Teile zu strukturieren:

(1) Warum dieses spezifische Unternehmen?

Schauen Sie sich die „Vision & Mission“ und die postulierten Werte des Unternehmens auf dessen Website an und erklären Sie, in welcher Hinsicht diese Sie ansprechen. Anschließend erläutern Sie, wie Sie persönlich mit Ihren Kenntnissen, Fähigkeiten und Persönlichkeitsmerkmalen das Unternehmen bei der Verwirklichung seiner „Vision & Mission“ sowie dem Ausleben der Unternehmenswerte unterstützen können. Werden Sie dabei sehr konkret und gehen Sie auf die Indikationsgebiete, die Medikamentengruppen und die Forschungs-Pipeline ein. Berücksichtigen Sie auch Projekte, die zeigen, dass das Unternehmen seiner sozialen Verantwortung und seinen Werten gerecht wird. Heben Sie hervor, für welche Bereiche Sie sich besonders interessieren und wie dies mit Ihren Kenntnissen korreliert. Beschreiben Sie, in welcher Hinsicht eine Übereinstimmung Ihres eigenen Wertesystems mit dem Wertekodex des Unternehmens besteht. Vermeiden Sie generische Aussagen wie „Ich bin von dem guten Ruf Ihres Unternehmens und der Qualität Ihrer Produkte beeindruckt“.

(2) Warum ein Trainee-Programm, und wo sehen Sie sich in fünf Jahren?

Viele Ratgeber empfehlen Bewerbern, ihre Karriereziele zu beschreiben und darauf hinzuweisen, dass das Trainee-Programm dabei helfe, diese zu erreichen. Überdies raten sie oftmals, man soll unbedingt betonen, dass man eine Führungsposition anstrebe, um als motiviert und ambitioniert wahrgenommen zu werden. Dies mag in anderen Branchen wie Banken und Consulting ein guter Rat sein. Ich persönlich empfehle jedoch, etwas bescheidenere Ziele zu verfolgen, ohne dabei allzu defensiv zu wirken. Meiner Meinung nach ist es besser zu erläutern, dass man zwar bereits eine hohe fachliche Expertise als Wissenschaftlerin oder Wissenschaftler erlangt habe, man sich

jedoch bewusst sei, dass es an betriebswirtschaftlichem Wissen und Praxiserfahrung in der Industrie noch fehle. Genau diese Wissenslücke möchte man mithilfe des Trainee-Programms zügig und systematisch schließen. Anschließend ist es wichtig zu betonen, dass man verstehe, dass das Trainee-Programm eine Investition der Firma in einen selbst darstelle und dass man bestrebt sei, durch engagierte Arbeiten schnell einen „Return on Investment“ zu bieten.

Nehmen wir ein Beispiel, damit Sie sich eine bessere Vorstellung davon machen können, wie man die gerade beschriebenen Tipps konkret umsetzt. Wäre ich momentan Absol-

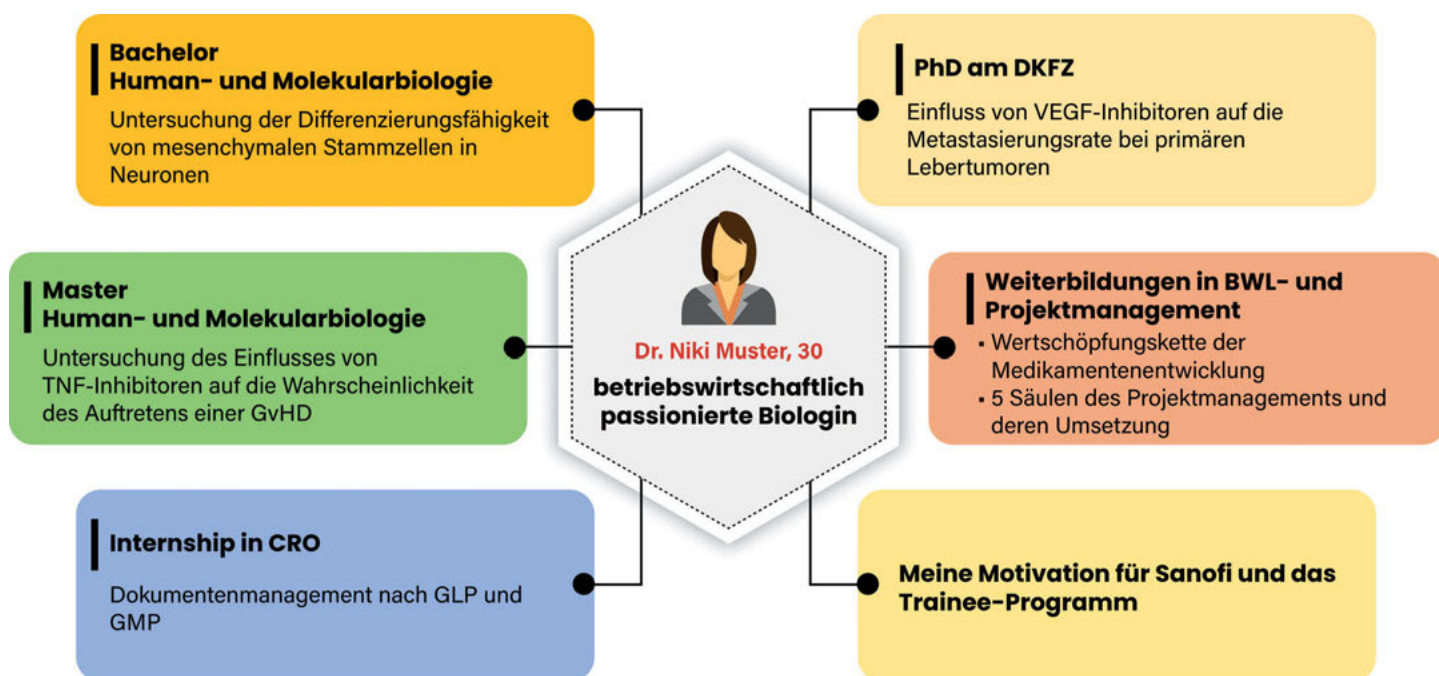
ventin und hätte ich mich bei Sanofi auf ein Trainee-Programm beworben, würde meine Antwort etwa folgendermaßen lauten:

„Sanofi ist mir natürlich schon lange als Marktführer in der Diabetestherapie ein Begriff. Aufgrund meines Hintergrunds in den Neurowissenschaften interessiere ich mich besonders für Sanofis Forschungen zu Multipler Sklerose (MS) und Amyotropher Lateralsklerose (ALS). Ich bin aber auch sehr beeindruckt von der Pipeline in den Feldern Onkologie und Immunologie. Insbesondere faszinieren mich die Forschungen zu TNF-Inhibitoren, da dieses Zytokin auch in meinen wissenschaftlichen Projekten eine Rolle spielte. Da ich eine große soziale Verantwortung für unsere Gesellschaft empfinde, finde ich es besonders bemerkenswert, dass Sanofi sich auch im Bereich der Orphan Drugs engagiert. Neben meiner Leidenschaft für Naturwissenschaften habe ich auch stets Interesse an betriebswirtschaft-

lichen Themen gehabt und mich diesbezüglich neben meiner akademischen Ausbildung weitergebildet. Daher freue ich mich darauf, in Zukunft beides zu vereinen und sowohl zur Entwicklung von marktreifen Medikamenten wie auch zum betriebswirtschaftlichen Erfolg von Sanofi beizutragen.

Selbstverständlich fehlt mir noch ein wenig Industrieerfahrung, aber ich bin fest davon überzeugt, dass ich durch ein derart strukturiertes Trainee-Programm wie dasjenige von Sanofi meine Erfahrungslücken hinsichtlich des allgemeinen Pharmamarktes und betriebswirtschaftlicher Prozesse in einem Pharmaunternehmen rasch schließen kann. Mein Ziel ist

men weiterhin praktiziert wird: Das Erstinterview wird nicht persönlich durchgeführt, sondern über eine Plattform/Software, die die Fragen schriftlich präsentiert und die Antworten über eine Webkamera aufzeichnet. Diese Art „Interview“ dauert insgesamt etwa 10 bis 20 Minuten und beinhaltet eine Selbstpräsentation sowie 8 bis 10 Fragen. Für jede Frage hat der Bewerber oder die Bewerberin eine vorher festgelegte Zeit – meist etwa eine Minute – zur Verfügung, wobei eine Uhr auf dem Bildschirm runterzählt und so die verbleibende Zeit anzeigt. Am Ende wird einfach abgeschaltet, und man bleibt alleine vor dem Bildschirm zurück.



es, Sanofi baldmöglichst das in mich investierte Vertrauen durch engagierte und verlässliche Arbeit zurückzugeben.

Die Frage, wo ich mich in fünf Jahren sehe, ist nicht einfach zu beantworten, da ich erst noch im Rahmen des Trainee-Programms konkrete Erfahrungen in der Pharmaindustrie sammeln muss. Allerdings erhoffe ich mir von Sanofi, dass wir im steten Austausch bleiben und gemeinsam herausfinden, in welcher Position und mit welchen Aufgaben ich sowohl Sanofi als auch meine eigene berufliche Entwicklung am besten voranbringen kann.“

Wenig überraschend ist diese Situation besonders stressig, da die ablaufende Uhr Druck erzeugt und zusammen mit dem Fehlen eines Gegenübers das Gefühl verstärkt, keine Fehler oder Pausen zum Nachdenken machen zu dürfen. Daher ist es ratsam, sowohl die Selbstpräsentation als auch Antworten auf gängige Interviewfragen vorzubereiten und alles vor dem Spiegel und unter Zeitdruck mit runterlaufender Uhr zu üben. Dabei sollte man allerdings im Hinterkopf behalten, dass die Antworten später nicht auswendig gelernt wirken sollen.

Nach Bestehen dieses „ersten Tests“ erhält man meist eine Einladung zu einem persönlichen Telefonat, in dem man persönliches Feedback und Informationen zum weiteren Prozess erhält. Dieser zweite Schritt ist also oftmals persönlicher gestaltet, weshalb man die Teilnahme am ersten „Plattform-Test“ trotz allem nicht kategorisch verweigern sollte. Denn jetzt kann man selbst Fragen stellen und da-

Erstinterview in der Post-Corona-Moderne

Hinweisen möchte ich noch auf eine – meiner Meinung nach – eher unangenehme Besonderheit, die während der Corona-Pandemie entstanden ist und von einigen Unterneh-

men weiterhin praktiziert wird: Das Erstinterview wird nicht persönlich durchgeführt, sondern über eine Plattform/Software, die die Fragen schriftlich präsentiert und die Antworten über eine Webkamera aufzeichnet. Diese Art „Interview“ dauert insgesamt etwa 10 bis 20 Minuten und beinhaltet eine Selbstpräsentation sowie 8 bis 10 Fragen. Für jede Frage hat der Bewerber oder die Bewerberin eine vorher festgelegte Zeit – meist etwa eine Minute – zur Verfügung, wobei eine Uhr auf dem Bildschirm runterzählt und so die verbleibende Zeit anzeigt. Am Ende wird einfach abgeschaltet, und man bleibt alleine vor dem Bildschirm zurück.

Nach Bestehen dieses „ersten Tests“ erhält man meist eine Einladung zu einem persönlichen Telefonat, in dem man persönliches Feedback und Informationen zum weiteren Prozess erhält. Dieser zweite Schritt ist also oftmals persönlicher gestaltet, weshalb man die Teilnahme am ersten „Plattform-Test“ trotz allem nicht kategorisch verweigern sollte. Denn jetzt kann man selbst Fragen stellen und da-

bei etwa auch prüfen, wie der Umgang mit Bewerbern und Mitarbeiterinnen tatsächlich aussieht.

Die Selbstpräsentation

Für die Selbstpräsentation erhält man meist nur ein Zeitfenster von zehn Minuten. Um diese in der kurzen Zeit erfolgreich zu gestalten, bedarf es sorgfältiger inhaltlicher und sprachlicher Vorbereitung sowie Übung. Meist darf oder soll man eine Powerpoint-Präsentation verwenden, jedoch besteht auch häufig die Vorgabe, nur eine Folie nutzen zu können. In diesem Fall empfehle ich ein Kachel-System (siehe Abbildung Seite 59) zur Strukturierung der Folie, um alle wichtigen Stationen im Leben kompakt und entlang eines roten Fadens darzustellen. Es ist wichtig, die Informationen prägnant, aber dennoch ausreichend detailliert mit der Persönlichkeit und Motivation des Vortragenden zu verknüpfen, um einen nachhaltigen Eindruck beim Publikum zu hinterlassen und in Erinnerung zu bleiben.

Am besten gebe ich direkt wieder ein konkretes Beispiel, das Übertragen auf den eigenen Werdegang und die eigene Persönlichkeit übernehmen Sie dann selbst (Anmerkung: Es handelt sich um einen erfundenen Lebenslauf):

„Da es mir wie Goethes Faust ging und ich immer schon daran interessiert war zu verstehen, was die Welt im Innersten zusammenhält, war für mich klar, dass ich eine Naturwissenschaft studieren wollte. Die Frage war nur Physik, Chemie oder Biologie. Weil ich mich auch stark für medizinische Fragestellungen interessiere, entschied ich mich für die Biologie mit Schwerpunkt auf Human- und Molekularbiologie. Schon während der ersten Semester war klar, dass diese Kombination perfekt für mich war. In der Humanbiologie konnte ich über das Prinzip ‚Struktur und Funktion‘ alles über anatomische und physiologische Prozesse im menschlichen Körper lernen und in der Molekularbiologie konnte ich diese Prozesse sogar auf einer noch feineren Beschreibungsebene verstehen.“

Im Rahmen meiner Bachelorarbeit durfte ich einer Doktorandin bei Ihrem Forschungsprojekt zur Differenzierungsfähigkeit von mesenchymalen Stammzellen in Neurone unterstützen. Wir haben verschiedene Differenzierungsmedien miteinander verglichen und am Ende meiner Versuchsreihe konnte ich nachweisen, dass das erfolgreichste Medium die mesenchymalen Stammzellen mit 81-prozentiger Erfolgsrate in voll funktionsfähige Neurone entwickelte. Mit diesem Medium wollte die Abteilung dann weiterarbeiten.

Für den Master hatte ich mir – ehrlich gesagt – noch nicht so viele strategische Gedanken gemacht, sondern ich wollte einfach noch

viel mehr lernen und mir weiteres Wissen aneignen. Deshalb blieb ich auch bei der gleichen Fächerkombination, hatte mir aber vorgenommen, stärker an *In-vivo*-Modellen zu arbeiten. Deshalb habe ich im Rahmen meiner Masterarbeit an einem immundefizienten Mausmodell nach Möglichkeiten gesucht, das Risiko einer Graft-versus-Host-Disease-Reaktion zu reduzieren. Unter anderem haben wir dazu Versuche mit TNF-Inhibitoren durchgeführt. Leider haben sich zum Zeitpunkt der Abgabe meiner Arbeit aber noch keine eindeutigen Aussagen ableiten lassen.

Meine Doktorarbeit wollte ich unbedingt an einem translational ausgerichteten Thema machen, weswegen ich mich um eine Promotionsstelle am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg bewarb. Da ich sieben Monate Leerlauf hatte, bis die Gelder bewilligt waren, bewarb ich mich kurzfristig auf einen Werkstudierenden-Job bei einer Contract Research Company – und bekam ihn auch. Dieses Unternehmen führte im Kundenauftrag Implantationsstudien an Schweinen durch. Leider durfte ich nicht praktisch mit den Schweinen arbeiten. Dennoch habe ich viel gelernt. So musste ich etwa die Unterlagen, die später Eingang in das Zulassungsdossier finden sollten, auf Vollständigkeit überprüfen und habe mir dadurch einige Kenntnisse über GLP- und GMP-gerechtes Arbeiten sowie über Zulassungsregularien erworben. Auch habe ich alles aufgesaugt, was mit betriebswirtschaftlichen Themen und Kundenbetreuung zu tun hatte. Vor allem aber wurde mir dabei täglich vorgelebt, wie wichtig es ist, Timelines und Budgets einzuhalten – ebenso wie die Notwendigkeit einer effizienten und zielführenden Kommunikation.

Am DKFZ durfte ich dann am Mausmodell Mechanismen untersuchen, die die Metastasenbildung bei Lebertumoren beeinflussen. Unter anderem habe ich in diesem System einen neuen Kandidaten getestet, der als Hemmstoff des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) angesehen wurde und damit das Einwachsen neuer Blutgefäße in den Tumor unterbinden könnte. Ich konnte feststellen, dass Mäuse mit Lebertumoren im Stadium 1 um 27 Prozent seltener Metastasen bildeten, wenn sie mit diesem VEGF-Blocker behandelt wurden.

Neben meiner akademischen Ausbildung habe ich auch immer schon die Nähe zu betriebswirtschaftlichen Themen aus der Industrie gesucht. So habe ich etwa die Forschungsthemen und Pipelines der größeren Pharma- und Biotechunternehmen verfolgt und auch Fortbildungen zu BWL- und Projektmanagement-Themen absolviert. Auf diese Weise erhielt ich unter anderem einen Einblick in die Wertschöpfungskette der Medikamentenentwicklung, in das Zusammenspiel der verschie-

denen Business-Units eines Pharmaunternehmens sowie in den Pharmamarkt als Ganzes.

Passend dazu habe ich mich in einer Studierendeninitiative engagiert, die Kontakte zu Unternehmen herstellt – zum Beispiel haben wir Betriebe besichtigt und Vorträge von Unternehmensvertretern organisiert. Auch dabei erwarb ich relevantes Wissen über die Branche und konnte mich überdies in der Kundenbetreuung üben. Konkret fungierte ich etwa im Rahmen der von uns organisierten Jobmessen als Hauptansprechpartnerin unseres Kooperationspartners Novartis.

Die Summe meines erworbenen Wissens und der praktischen Erfahrungen, die ich sammeln durfte, haben schließlich dazu geführt, dass ich mich auf die Trainee-Stelle im Segment ‚Industrial Affairs‘ bei Sanofi beworben habe und deshalb nun hier vor Ihnen stehe. Sanofis Pipeline in den Feldern Immunologie und Onkologie beeindruckten mich außerordentlich – weswegen mich die Chance sehr reizt, hier innerhalb von zwei Jahren einen strukturierten und detaillierten Überblick über Fertigung und Produktion, über Qualitätssicherung, regulatorische Anforderungen und Lieferkettenmanagement wie auch über das Management von ‚Health, Security and Environment‘ (HSE) zu erlangen und anschließend in einem dieser Felder Sanofi mit dem erworbenen Wissen unterstützen zu können.

Momentan denke ich, dass mich der Übergang vom Labor- in den Industriemaßstab und das Innovationsmanagement besonders interessieren, aber ich denke, dass kann sich mit dem erworbenen Wissen im Trainee-Programm auch noch ändern. Von daher bin ich bereit, mich zukünftig an der Position einzubringen, an der Sanofi mich braucht und an der ich mit meinen Fähigkeiten und Kenntnissen am besten zu Sanofis betriebswirtschaftlichem Erfolg beitragen kann.“

Take-Home-Message

Bei Erstinterview und Selbstpräsentation gilt es, die Balance zwischen authentischem Selbst und beruflich-funktionaler Rolle zu finden. Man sollte sich nicht in generischen Allgemeinplätzen verlieren, sondern immer den Bezug zu den eigenen Kenntnissen, Fähigkeiten und der eigenen Persönlichkeit sowie zu dem betreffenden Unternehmen und den spezifischen Inhalten des Trainee-Programms herstellen. Sollten Sie sehr aufgeregt sein, machen Sie sich einfach bewusst, dass der Auswahlprozess in beide Richtungen geht: Nicht nur das Unternehmen sucht nach passenden Kandidaten und Kandidatinnen, Sie selbst prüfen auch, ob das Unternehmen mit seinem Trainee-Programm zu Ihren Zukunftsvorstellungen passt. Ansonsten gilt: Vorbereitung ist alles!

Morna Gruber

Kongresse, Tagungen, Symposia

2023

24.6.–27.6. Hamburg
40th Blankenese Conference – Evolutionary Medicine |
 Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences

26.6.–30.6. Berlin
MPS World Summit 2023 (Microphysiological Systems) |
 Info: <https://mpsworldsummit.com/mps-world-summit-2023>

27.6.–30.6. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: New Approaches and Concepts in Microbiology | Info: www.embl.org/events

27.6.–1.7. Würzburg
CRISPR 2023: Conference on the Biology and Applications of CRISPR-Cas |
 Info: www.crispr2023.info

28.6.–29.6. Halle (Saale)
Fortschritte in der Hirnforschung – Gemeinsames Symposium der Koreanischen Akademie der Wissenschaften und Technologie (KAST) und der Leopoldina | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3064

28.6.–29.6. München
18th Medical Chemical Defense Conference | Info: <https://mcdc-munich.de/frontend/index.php>

29.6.–1.7. Seeon
15th Seeon Conference: Microbiota, Probiotics and Host |
 Info: www.dghm.org/seeon

30.6.–1.7. Berlin
Serotonin 20 Years After |
 Info: www.mdc-berlin.de/de/serotonin-20-years-after

1.7.–7.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Related Motor Neuron Diseases | Info: www.grc.org/find-a-conference

3.7.–4.7. Heidelberg
Development and Morphogenesis: Symposium in Honour of Maria Leptin | Info: <https://meetings.embo.org/event/23-leptin-symposium>

3.7.–4.7. Gatersleben
Plant Science Student Conference 2023 | Info: <https://meetings.ipk-gatersleben.de/pssc-2023>

5.7.–8.7. Davos (CH)
17th World Immune Regulation Meeting (WIRM 2023) – Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a Special Focus on Allergy and Autoimmunity |
 Info: www.wirm.ch

7.7. München
Ion Channels and Gene Therapy – Internationales Leopoldina Symposium | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3079

9.7.–13.7. Hamburg
10th Congress of European Microbiologists – FEMS 2023 (Federation of European Microbiological Societies) |
 Info: www.fems2023.org

14.7. Brandenburg
Tumor Immunology Meets Infectious Diseases (TIMID-Meeting 2023) |
 Info: <https://dgfi.org/termine>

15.7.–21.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Inhibition in the CNS |
 Info: www.grc.org/find-a-conference

18.7.–21.7. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Theory and Concepts in Biology |
 Info: www.embl.org

19.7.–21.7. Frankfurt/M.
SCI-COM-E: Network – European Meeting on Science Communication |
 Info: <http://sci-com.org>

21.7.–23.7. Münster
Summer Symposium of the Junior GBM | Info: <https://sommersymposium.gbm-online.de>

14.8.–20.8. Bielefeld
Behaviour 2023 Conference | Info: www.uni-bielefeld.de/behaviour2023

23.8.–25.8. Zürich (CH)
Epigenetic Inheritance Symposium – Impact for Biology and Society |
 Info: www.epigenetic-inheritance-zurich.ethz.ch

23.8.–25.8. Darmstadt
International Conference on Drug Conjugates for Directed Therapy |
 Info: www.uni-bielefeld.de/drugconjugates

23.8.–26.8. Gießen
26. Tagung der Sektion Biodiversität und Evolutionsbiologie der Deutschen Botanischen Gesellschaft (DBG) | Info: www.deutsche-botanische-gesellschaft.de/sektionen

28.8.–30.8. Gießen
Tuft Cells – Von Behring-Röntgen und Leopoldina-Symposium | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen

4.9.–6.9. Jena
ICON Europe 2023 – 4th International Conference On Nanoscopy |
 Info: www.icon-europe.org

4.9.–8.9. Kassel
115th Annual Meeting of the German Zoological Society (DZG) |
 Info: <https://dzg-meeting.de>

5.9.–6.9. Frankfurt/M.
GBM Compact Conference: Focus on Proteomics | Info: <https://gbm-compact.org/gbm-compact-2.html>

6.9.–8.9. Mainz
60. Wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS) und 21. Fortbildungveranstaltung der IGTP |
 Info: www.embl.org/events

6.9.–10.9. Heidelberg/Online
EMBL Conference: Protein Synthesis and Translational Control |
 Info: www.embl.org/events

8.9.–10.9. Würzburg
YARE 2023 /10th ESE Young Endocrinologists & Scientists (EYES) Meeting | Info: www.eyes-2023.com

9.9.–11.9. Berlin
Wildlife Research and Conservation 2023 (WRC2023) | Info: www.izw-berlin.de/en/wildlife-research-and-conservation-sept-2023.html



WE ♥ LABOR

SAVE THE DATE
LABSOLUTIONS LIVE

LABORFACHMESSE
 13.09.2023 • MESSEHALLE HAMBURG-SCHNELSEN
 10.10.2023 • CARL BENZ ARENA STUTTGART

Der Treffpunkt für Laborexpertinnen und -experten: Es erwarten Sie namhafte Aussteller mit interessanten Produktneuheiten sowie praxisrelevante Fachvorträge.

Eintritt, Catering und Parken kostenfrei

www.thgeyer.com 

MARTINSRIED

Dienstag, 4. Juli 2023, 17:15 Uhr

Seminar, LMU Biocenter, Institut für Mikrobiologie, Großhaderner Str. 2–4, Hörsaal B 01.027

Fabian M. Commichau (Hohenheim):

The evolution of glyphosate resistance in bacteria uncovers essential genes and metabolic bypasses



Glyphosat wird weltweit für die Abtötung unerwünschter Pflanzen eingesetzt. Das Totalherbizid hemmt die Enoyl-Shikimat-3-Phosphat-(EPSP)-Synthase des Shikimat-Stoffwechselwegs, der die Vorstufen für die Biosynthese von Aminosäuren, Chinonen und Folaten bereitstellt. Die Hemmung der EPSP-Synthase führt zum Entzug der Vorstufen und zum Absterben des Organismus. Bakterien können sich hingegen auf vielfältige Weise an Glyphosat anpassen. Offensichtlich hängt die Glyphosat-Resistenz mit Besonderheiten des Shikimat-Stoffwechselwegs in einigen Bakterien zusammen. Genauer dazu erklärt Fabian M. Commichau am 4. Juli in Martinsried.

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

10.9.–13.9. Göttingen
Annual Conference of the Association for General and Applied Microbiology (VAAM) | [Info: www.vaam-kongress.de](http://www.vaam-kongress.de)

11.9.–14.9. Freising
9. Tagung für Arznei- und Gewürzpflanzenforschung | [Info: www.dfa-aga.de/tagung.html](http://www.dfa-aga.de/tagung.html)

11.9.–16.9. Dresden
XVI. EUCARPIA Fruit Breeding and Genetics Symposium | [Info: https://gpz-online.de/events/xvi-eucarpia-fruit-breeding-and-genetics-symposium](https://gpz-online.de/events/xvi-eucarpia-fruit-breeding-and-genetics-symposium)

12.9.–14.9. Rüdelsheim
From Molecular Mechanisms to High-Performance Systems – Beilstein Enzymology Symposium 2023 | [Info: www.beilstein-institut.de/en/symposia/enzymology](http://www.beilstein-institut.de/en/symposia/enzymology)

12.9.–14.9. Hamburg
German Conference on Bioinformatics (GCB2023) | [Info: https://gcb2023.de](https://gcb2023.de)

12.9.–15.9. Dresden
16th Dresden Symposium of Auto-antibodies | [Info: www.gfd-ev.de](http://www.gfd-ev.de)

12.9.–16.9. Leipzig
52nd Annual Meeting of the Ecological Society of Germany, Austria and Switzerland (GfÖ) – The Future of Biodiversity: Overcoming Barriers of Taxa, Realms and Scales | [Info: www.gfoe-conference.de](http://www.gfoe-conference.de)

13.9. Hamburg
Laborfachmesse Labsolutions Live (Th. Geyer) | [Info: www.thgeyer.com/de/news-events/events/labsolutions-live-hamburg](http://www.thgeyer.com/de/news-events/events/labsolutions-live-hamburg)

14.9.–15.9. Frankfurt/M.)
ZOWIAC-Konferenz Wildtierforschung (Zoonotische und Wildtier-ökologische Auswirkungen Invasiver Carnivoren) | [Info: https://zowiac.eu/Konferenz](https://zowiac.eu/Konferenz)

14.9.–19.9. Lehesten (Thüringen)
Exkursionstagung, Mitgliederversammlung und wissenschaftliche Vortragstagung der Deutschen Gesellschaft für Mykologie | [Info: www.dgfm-ev.de/veranstaltungen-und-foerderpreise/tagungen/2023-lehesten](http://www.dgfm-ev.de/veranstaltungen-und-foerderpreise/tagungen/2023-lehesten)

17.9.–21.9. Berlin
14th European Congress of Chemical Engineering and 7th European Congress of Applied Biotechnology | [Info: https://ecce-ecab2023.eu](https://ecce-ecab2023.eu)

18.9.–20.9. Freiburg
7th Annual SynBio Conference of the German Association for Synthetic Biology (GASB 7) & Designer Biology | [Info: https://gasb.de/conference](https://gasb.de/conference)

18.9.–20.9. Köln
From Concepts to Clinic: a New Era of Nucleic Acid Therapeutics – Center for Molecular Medicine Cologne (CMCC) Symposium 2023 in Molecular Medicine | [Info: www.cmcc-uni-koeln.de/events/cmcc-symposium-2023](http://www.cmcc-uni-koeln.de/events/cmcc-symposium-2023)

18.9.–20.9. Lübeck
75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) | [Info: www.dghm.org/veranstaltungen/dghm-jahrestagungen](http://www.dghm.org/veranstaltungen/dghm-jahrestagungen)

18.9.–22.9. Köln
Jahrestagung 2023 der Deutschen Gesellschaft für Limnologie (DGL) | [Info: www.dgl-ev.de](http://www.dgl-ev.de)

20.9.–22.9. Würzburg
Microbiology 2023: From Single Cell to Microbiome and Host (Interacademy Conference) | [Info: https://microbiology2023.de](https://microbiology2023.de)

20.9.–22.9. Saarbrücken
International VAAM Symposium: Biology of Bacterial Natural Producers | [Info: https://vaam.hips-wordpress.helmholtz-hzi.de](https://vaam.hips-wordpress.helmholtz-hzi.de)

20.9.–23.9. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Human Microbiome | [Info: www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

21.9.–23.9. Berlin
102nd Annual Meeting of the German Physiological Society – Joint Meeting with the Austrian Physiological Society & Life Sciences Switzerland Physiology | [Info: www.dpg2023.de](http://www.dpg2023.de)

Workshops

2023

22.6.–24.6. Ettal
Translational Immunology School | [Info: https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school](https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school)

28.6.–29.6. Seeon
5th Summer School: Microbiota, Probiotics and Host | [Info: www.dghm.org/seeon](http://www.dghm.org/seeon)

28.6.–30.6. Lugano (CH)
EMBO Workshop: Imaging the Immune System | [Info: www.imaging-immune-system.usi.ch](http://www.imaging-immune-system.usi.ch)

3.7.–7.7. Dresden
EMBO Workshop: Physics of Living Systems – From Physical Principles to Biological Function | [Info: www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

5.7.–6.7. Gatersleben
Workshop on Activating Plant Genetic Resources in the Crosshairs of Plant Breeding | [Info: https://gpz-online.de](https://gpz-online.de)

6.7.–8.7. Hamburg
International DEEP-DV Summer School: High Resolution Virology: Imaging – Omics – Data Science | [Info: https://deep-dv.org/wp/international-deep-dv-summer-school-2023](https://deep-dv.org/wp/international-deep-dv-summer-school-2023)

11.7.–14.7. Heidelberg/Online
EMBO Workshop: Predicting Evolution | [Info: www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

17.7.–19.7. Frankfurt/M.
European Summer School on Science Communication | [Info: http://sci-com.org](http://sci-com.org)

27.7.–28.7. Göttingen
New Horizons in Signal Transduction – Research School | [Info: https://gbm-online.de](https://gbm-online.de)

30.8.–2.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: From Target to Market – The GLA Biotech and Pharma Summer School | [Info: www.glaesernes-labor-akademie.de](http://www.glaesernes-labor-akademie.de)

3.9.–7.9. Les Diablerets (CH)
EMBO Workshop: DNA Topology and Topoisomerases in Genome Dynamics | [Info: www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

4.9.–8.9. Berlin
7th Berlin Summer School: NGS Data Analysis – Introduction to RNA-Seq Data Analysis DNA Variant Calling | [Info: www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

12.9.–15.9. Heidelberg/Online
EMBO Workshop: Developmental Metabolism – Flows of Energy, Matter and Information | [Info: www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

18.9.–21.9. München
EMBO Workshop: Stroke-Immunology Conference | [Info: www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

18.9.–22.9. Göttingen
EMBO Workshop: Mechanisms of Membrane Fusion | [Info: www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

1.8.–31.10. Online
Springer-Zertifikatskurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte – Proteine (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.9.–31.12. Online
Springer Campus: Biochemie und Zellbiologie für Laborfachkräfte (4 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

7.9.–8.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Proteinanalyse | Info:
www.glaesernes-labor-akademie.de/de/analyse-von-proteinen

BIOTECHNOLOGIE

1.9.–30.11. Online
Springer Campus: Industrielle Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.9.–30.11. Online
Springer Campus: Pharmazeutische Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

27.6. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Flüssigkeitschromatographie – Basiswissen HPLC |
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

28.6. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Gaschromatographie – Spezialwissen GC |
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

29.6. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Flüssigkeitschromatographie – Aufbauwissen HPLC |
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

IMMUNOLOGIE

22.6.–21.9. Online
Springer Campus: Immun- und Genetherapie (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

12.7.–13.7. Online
Lab-Academy-Kurs: Spezielle und angewandte Immunologie | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

IN SILICO

24.7.–4.8. Heidelberg
EMBL Course: Plasticity in Developing Systems | Info: www.embl.org/events

KARRIERE

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

28.6. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

29.6. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

5.7. Online
DHV-Online-Seminar: Neue Wege des wissenschaftlichen Publizierens |
 Info: www.dhvseminare.de

7.7. Online
DHV-Online-Seminar: Karriere im Wissenschaftsmanagement |
 Info: www.dhvseminare.de

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

13.7. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungsziele & -erfolge in Berufungsverhandlungen | Info: www.dhvseminare.de

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

KARRIERE

21.7. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

28.7. Online
DHV-Online-Seminar: Karrierewege zur Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

31.7. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

3.8. Online
DHV-Online-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1 | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

11.8. Online
DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

17.8. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

18.8. Online
DHV-Online-Seminar: Übernahme einer Professurvertretung |
 Info: www.dhvseminare.de

28.8. Online
DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Career Paths and Application for a Professorship in Germany | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

29.8. Online
DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Appointment Negotiations for a Professorship in Germany | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

4.9. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungsziele und -erfolge in Berufungsverhandlungen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

LABOR-MANAGEMENT

27.6.–28.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

28.6. Hamburg
Geniu-Weiterbildung: Lean Management im Labor: Grundlagen, Techniken und Vorgehen | Info:
www.geniu.com/de/veranstaltungen/lean-management-im-labor-2

28.6.–30.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2023-online>

5.7.–6.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/sci-integrity>

11.7.–14.7. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-offline>



Termine 2023

23.06., 19:00 Uhr: Göttingen
 (Altes Rathaus Göttingen)

28.06., 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)

07.07., 20:00 Uhr: Halle
 (Universitätsplatz Halle)

12.07., 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)

21.07., 19:00 Uhr: Ludwigsburg
 (Central Filmtheater)

16.08., 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

GATERSLEBEN / ONLINE

Dienstag, 11. Juli 2023, 14:00 Uhr
 Hybrid-Vortrag, Leibniz-Institut für Pflanzengenetik
 und Kulturpflanzenforschung (IPK), Corrensstr. 3,
 Lecture Hall
 Thomas Dresselhaus (Regensburg):
 The plant egg cell



Aus Ultrastruktur-Analysen sowie Studien des Cytoskeletts schließen Forscher, dass die Eizelle von Blütenpflanzen eine nichtspezialisierte, in tausenden von Zellen des Fruchtknotens eingebettete Parenchymzelle ist. Dennoch ist die Eizelle für die Pflanze offensichtlich eine sehr spezielle und wertvolle Zelle, denn ein ausgeklügeltes Regelnetzwerk aus Hormonen und nicht-codierenden RNAs sorgt dafür, dass in den Samenanlagen jeweils nur eine einzige Eizelle existiert. Rund um die Entwicklung der Eizelle sind noch viele Fragen offen: Welcher Mechanismus legt zum Beispiel die Spezifizierung der Eizelle fest, und hat dieser auch etwas mit dem Schicksal der beiden Synergid-Zellen, den Geschwisterzellen der Eizelle, zu tun? Antworten auf diese und viele weitere Fragen zu pflanzlichen Eizellen gibt **Thomas Dresselhaus** am **11. Juli** vor Ort in Gatersleben und im virtuellen Raum.

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

LABOR-MANAGEMENT

12.7.–13.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/sci-integrity>

18.7.–20.7. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-offline>

25.7.–27.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-online>

24.8.–8.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists (24./25.8 und 8.9.) | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-neg-online-2023-2>

7.9.–8.9. Online
Klinkner-Fortbildung: Kommunikation und Führung | Info: <https://buchung.klinkner.de>

12.9.–13.9. Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft: Motivierend – Zielführend – Wirksam (2täglich) | Info: www.dhvseminare.de

MIKROBIOLOGIE

26.6.–30.6. Altomünster
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de/termine.html

1.7.–31.8. Online
Springer Campus: Allgemeine und Medizinische Mikrobiologie (2 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

12.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Virologie | Info: www.lab-academy.de/termine.html

12.9.–13.9. Altomünster
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de/termine.html

MIKROSKOPIE

10.7.–15.7. Heidelberg
EMBL Course: Fluorescence Imaging Beyond Intensity | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/mic23-03

4.9.–15.9. Magdeburg
EMBO Practical Course: LINDoscope – Neuroimaging and Data | Info: <https://meetings.embo.org/event/23-lindoscope>

MIKROSKOPIE

10.9.–15.9. Heidelberg
EMBL Course: Advanced Methods in Bioimage Analysis | Info: www.embl.org/events

MOLEKULARBIOLOGIE

3.7.–7.7. Altomünster
Lab-Academy-Kompaktfortbildung Molekularbiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de/termine.html

15.7.–14.10. Online
Springer Campus: Genetik und Molekularbiologie (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

16.7.–21.7. Heidelberg
EMBL Course: Drosophila Genetics and Genomics | Info: www.embl.org/events

21.8.–1.9. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Fachkraft Molekularbiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de/termine.html

1.9.–30.11. Online
Springer Campus: Genetik und Molekularbiologie (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

7.9.–8.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Auswertung und Analyse von Proteinen mit Western Blot | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

PCR

10.7.–11.7. Altomünster
Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

PCR

11.9.–12.9. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: PCR Basiswissen für die Praxis – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

17.7.–21.7. Altomünster
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Zellkultur – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

SONSTIGES

23.6. Online
Akademie Gläsernes Labor: Weiterbildungstag 4.0 für Technische Angestellte und Laborant*innen | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

26.7. Online
AGCT-Consulting-Workshop Nagoya-Protokoll – Umgang mit genetischen Ressourcen in Unternehmen und Forschungseinrichtungen | Info: <https://agct-consulting.de/kurse/agct-workshop-nagoya-protokoll>

1.8.–31.10. Online
Springer-Zertifikatskurs: Pflanzenphysiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.8.–31.10. Online
Springer-Zertifikatskurs: Organische Chemie und Labormethoden (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

15.8.–14.10. Online
Springer-Zertifikatskurs: Tierphysiologie 1 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigung 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

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

Online-Stellenmarkt

Auch auf unserem Online-Stellenmarkt können Sie gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.



Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 730,-/Monat *

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

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 499,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 400 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

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

Anzeigenschlusstermine Printausgaben

Ausgabe 7/8-2023 (erscheint am 14.07.2023) **30.06.2023**

Ausgabe 9-2023 (erscheint am 08.09.2023) **25.08.2023**

Im Serviceteil gilt ein späterer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's knapp ist: Rufen Sie einfach an (+49 7612925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).

Berlin Cures GmbH ist ein Life-Science Unternehmen mit Sitz in Berlin. Als gemeinsames Spin-Off aus der Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem Max Delbrück Centrum für molekulare Medizin (MDC) hat die Berlin Cures GmbH das Ziel, Aptamere als neue Wirkstoffkandidaten gegen die Autoantikörper-induzierte dilatative Kardiomyopathie und für andere Autoantikörper-assoziierte Erkrankungen in die klinische Anwendung zu bringen. Unser Kandidat BC 007 befindet sich in Phase-2 der klinischen Prüfung.

Für unseren Laborstandort in Berlin-Buch suchen wir eine/einen:

Technischer Assistent, Lab Technician, MTA, BTA, CTA (m/w/d)

Aufgaben

- Präparation und Kultivierung primärer Rattenkardiomyozyten
- Antikörperpräparation aus humanen Seren
- Probenmanagement
- Dokumentation von Ergebnissen entsprechend Qualitätssicherungssystems
- Sonstige laborrelevante Tätigkeiten

Qualifikationsprofil

- Sie sind MTA, BTA, CBTA oder haben Berufserfahrung in einem verwandten Bereich
- Vorzugsweise Erfahrung mit zellbasierten Verfahren
- Qualifiziert in Versuchstierkunde (z.B. FELASA)

Wir bieten

- Leistungsgerechte Vergütung
- Gründliche Einarbeitung
- Chancen und Möglichkeiten zur persönlichen und beruflichen Weiterentwicklung
- Offene und lebendige Kommunikation
- Vielseitige Aufgabenbereiche mit hoher Selbstständigkeit und Eigenverantwortung in einem zukunftsorientierten Unternehmen
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Kollegen und Kolleginnen in einem kleinen, hochmotivierten Team
- Unterstützung in einer ausgewogenen Work-Life-Balance
- Teilzeit ist möglich

Ihre Bewerbung mit CV richten Sie bitte an jobs@berlincures.de



amedes 

Job mit Purpose gesucht? Komm in unser Team!

Wir suchen dich als Medizinische Technolog*in (m/w/d)

Die amedes-Gruppe bietet an deutschlandweiten Standorten wie z.B. Halle, Kassel, Raunheim, Hamburg, Göttingen und viele weitere spannende Job-Chancen.

Deine Benefits bei amedes



Tarifvertrag



Familienfreundliches Unternehmen



Weiterentwicklungsmöglichkeiten



Betriebliche Altersvorsorge



Gesundheitsfördernde Maßnahmen



Corporate Benefits

SCAN ME FOR A NEW JOB.



Du hast Lust, mit uns durchzustarten?

Scanne einfach den QR-Code und bewirb dich jetzt mit deinem Lebenslauf online! **Wir freuen uns auf dich!**

www.amedes-group.com

Finden Sie hier Ihren Traumjob in der pharmazeutischen Industrie



www.hox.de/stellenportal



Regulatory Affairs Labor Produktion
Qualitätsmanagement F&E Pharmakovigilanz



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 25.04.2023 eingegeben:

Technische Laborleitung, TA (w/m/d) – Histologie- und Forschungslabore

Aufgaben: Technische Leitung des Histologielabors/Lehre – einschließlich Instandhaltung der Infrastruktur und Geräte, Inventarisierung, Bestellungen / Organisation und Erstellen von histologischen Präparaten für die mikroskopische Anatomie/Lehre / Einarbeiten und Anleiten von studentischen Hilfskräften und Mitarbeiter:innen aus der Lehre beim Erstellen von Histopräparaten / Technische Leitung des Forschungslabors – einschließlich Inventarisierung, allgemeine Verbrauchs-Bestellungen... *mehr*

MSH Medical School Hamburg
Hamburg 28.04.2023

Mitarbeiter (m/w/d) in der Qualitätssicherung

Aufgaben: Planung und Durchführung von Qualifizierungs-, Validierungs- und regelmäßigen Requalifizierungsmaßnahmen innerhalb und außerhalb von Reinräumen der Klasse C und D / Mitarbeit bei der Methodenentwicklung im Herstellungsprozess /

Mitarbeiter (m/w/d) in der Qualitätssicherung

Aufgaben: Planung und Durchführung von Qualifizierungs-, Validierungs- und regelmäßigen Requalifizierungsmaßnahmen innerhalb und außerhalb von Reinräumen der Klasse C und D / Mitarbeit bei der Methodenentwicklung im Herstellungsprozess /

Anzeigenpreise Serviceteil (Stellen, Kongresse, Kurse)

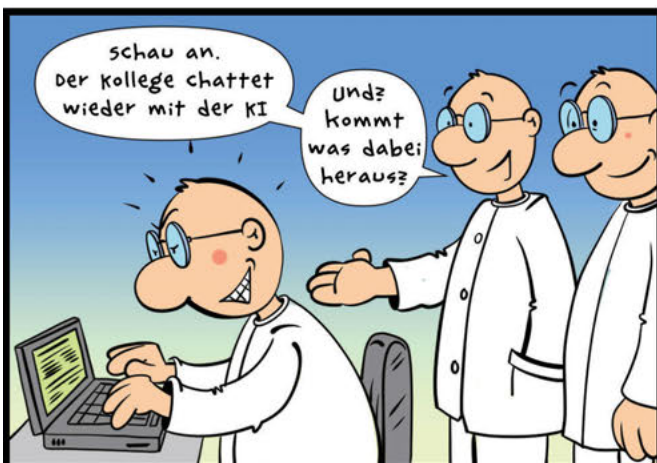
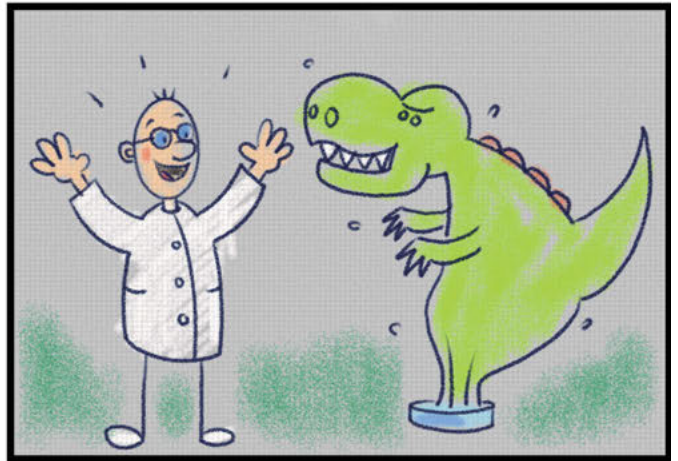
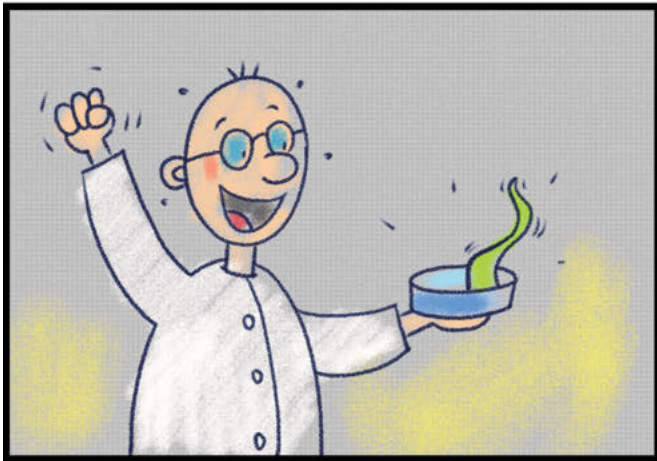
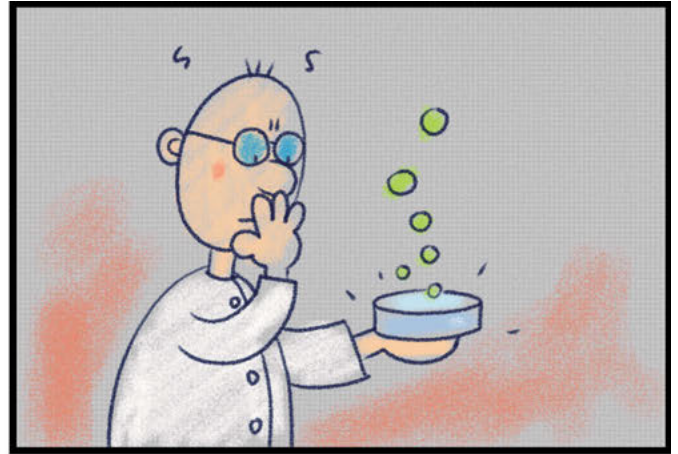
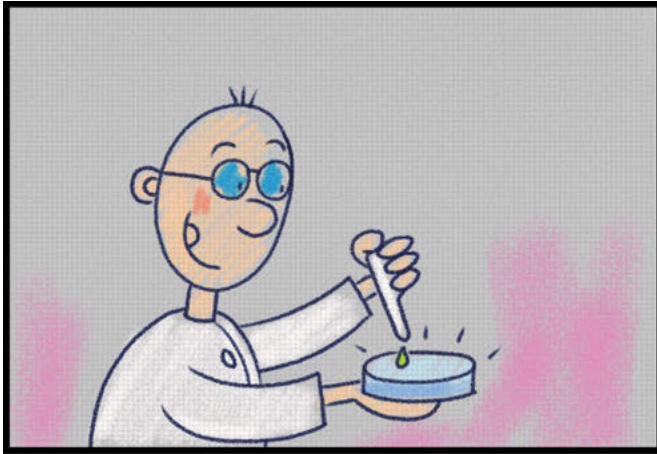
» Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 3.260,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.299,-	€ 1.840,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.490,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 790,-	€ 1.150,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 499,-	€ 740,-

Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,75	€ 11,30
185 mm breit	€ 15,50	€ 22,60

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 +49 761 2925885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de



Heads up!

Die bessere Alternative zur Bisulfit-Sequenzierung:

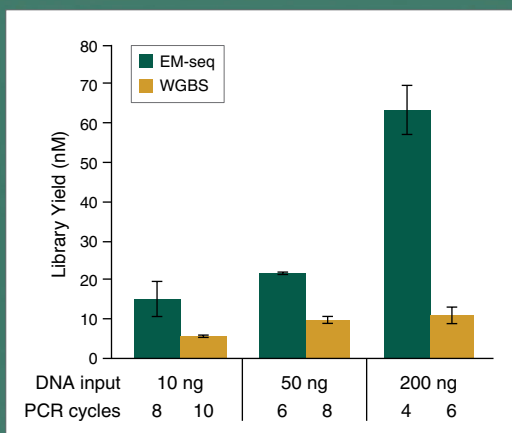
NEBNext[®] Enzymatic Methyl-seq (EM-seq[™])

Ihre Vorteile:

- Erhöhte Sensibilität, längere Inserts und größere Mapping Efficiency dank Bisulfit-freier, enzymatischer DNA-Konvertierung
- Verbesserte Uniformität der GC- und Dinukleotid-Verteilung
- Detektieren Sie mehr CpGs mit weniger Reads
- Genießen Sie einen schnellen, hoch-effizienten Library Prep Workflow
- Bereits auf verschiedenen Plattformen automatisiert



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



WGBS = Whole Genome Bisulfite-sequencing
Für weitere Details besuchen Sie www.neb.com/E7120



Bitte besuchen Sie

www.neb-online.de/em-seq

für weitere Informationen und ein kostenfreies Testmuster!*

* Solange der Vorrat reicht. Angebot ist begrenzt.