

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

9/2023

Special



Design

DRITTMITTEL

Wie kommt das Geld
zum Forscher?

DUBIOSE BANDEN

Fälschung oder
Schlamperei?

RANKING

Tiermedizin: Von Corona
bis zum Bandwurm

WE ♥ LABOR

LABSOLUTIONS LIVE **BESUCHEN SIE UNSERE LABORFACHMESSEN**

Messestände namhafter Hersteller, praxisorientierte Fachvorträge mit Teilnahmezertifikat, Catering und Rahmenprogramm.
Die ganze Laborwelt an einem Tag und komplett kostenfrei für Sie.

IN HAMBURG

13. September 2023 · 9:00–15:30 Uhr
MesseHalle, Modering 1a, 22457 Hamburg-Schnelsen
Jetzt anmelden unter www.thgeyer.com/hamburg

IN STUTT GART

10. Oktober 2023 · 9:00–15:30 Uhr
Carl Benz Arena Stuttgart, Mercedesstraße 73, 70372 Stuttgart
Jetzt anmelden unter www.thgeyer.com/stuttgart

www.thgeyer.com



Liebe Leserinnen und Leser,

der Tag war heiß, mehr als 30 Grad Celsius zeigte das Thermometer. Und das über Stunden. Arbeiten in kurzer Hose. Immer wieder wird die Nähe zum Luftstrom des Ventilators gesucht. Hin und wieder weht er einzelne DIN-A4-Blätter wie Herbstlaub durchs Labor. Meist sind's kopierte Veröffentlichungen anderer. Vor dem Kühlraum bilden sich Schlangen.

Abends dann warten auf Abkühlung. Die kommt spät, sie schenkt uns 20 Grad Celsius. Nach Sonnenuntergang. Dadurch entsteht Zeit, sich äußerlich und innerlich etwas abzukühlen. Ein kühles Getränk vielleicht und die Fenster öffnen, um die Hitze des Tages herauszulassen. Aber das wird sich rächen.

Wir erkennen es sofort: Kaum liegen wir im Bett, erreicht das fiese Sirren des ersten Stechmückenweibchens unser Ohr. Erst noch von fern. Aber wir wissen natürlich, dass sie uns finden wird. Uns bleiben jetzt zwei Möglichkeiten: Wir lassen unseren eben frisch eingetroffenen Traum sausen, stehen auf, schließen das Fenster, machen Licht und jagen das Biest. Oder: Wir lassen es über uns ergehen. Sie sticht uns einmal, dann ist's ausgestanden. Die Mücke verkriecht sich in irgendeine Ecke und füttert ihre Eier mit unserem Blut. Morgen früh erwischen wir sie, und gemeinsam malen wir dann einen blutigen Fleck auf die Tapete.

Alles halb so schlimm. Zum Glück kommen sie nur nachts, machen dabei Lärm, stechen nur einmal – und übertragen dabei keine Krankheiten.

Nun, wir verbreiten ja ungern schlechte Nachrichten, aber hier kommt eine: Das mit den ebenso lästigen wie harmlosen Mücken könnte bald vorbei sein. Denn inzwischen ist die fiese Schwester der einheimischen Stechmücke zu Besuch gekommen. Per Anhalter ist die Asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*) auf einem LKW getrampt, und ausgerechnet hier in der Nähe der *Laborjournal*-Redaktion ist sie ausgestiegen. A5, Ausfahrt Freiburg-Mitte. Schön warm ist's hier, feucht, die Winter mild.

Und warum ist sie fies? Sie schert sich nicht um die deutschen Mückenregeln: Sie sticht nicht nur, wenn es kühler wird, sie sticht mehrfach, sie macht dabei keinen Krach – und sie überträgt Krankheiten. Dengue-, Zika- und West-Nil-Fieber. Bisher gab es zum Glück nur einen Dengue-Fieber-Fall. Und ob sich die Mücke gemeinsam mit den fieberverursachenden Viren ausbreitet, ist noch



abzuwarten. Panik ist nicht angesagt, aber Vorsicht. Und Maßnahmen gegen die weitere Ausbreitung sind sehr empfohlen. Die allerdings sind teuer und aufwendig. *Bacillus thuringiensis* wird eingesetzt oder sterilisierte Mückenmännchen ausgesetzt. Deren massenhafte Herstellung kostet momentan etwa 3 Cent/Männchen.

Lohnen könnte sich das aber trotzdem. Die Senckenberg Gesellschaft hat tatsächlich versucht, die weltweit durch invasive Arten verursachten Kosten in Euro auszudrücken und ist dabei auf etwa eine Billion Euro gekommen. Seit 1960. Die meisten Kosten entstehen durch „Verluste in der Land- und Forstwirtschaft, Schäden an der Infrastruktur, Belastung der Gesundheitssysteme.“

Aber die Kosten sind nicht allein in Euro auszudrücken. Die Geschichte der Verbreitung fremder Arten durch den Menschen ist alt und erschreckend. Vielleicht der schlimmste Fall ist das Einschleppen von Krankheitserregern von der Alten Welt auf den amerikanischen Kontinent. Dort starben nach Schätzungen etwa 90 Prozent der indigenen Bevölkerung ab 1518 durch Pocken, Cholera und Co. Diese Erreger trafen dort auf völlig immun-naive Menschen.

Die Zahl der vom Menschen absichtlich oder unabsichtlich eingeschleppten Organismen in ihnen fremde Habitats ist riesig. Besonders sensibel reagieren Inseln. Die Europäer brachten beispielsweise Schafe, Kaninchen und Dingos nach Australien, ebenso Ratten und Füchse. Die Dingos und die Füchse machten sich über die einheimischen Tiere her, die Schafe zertrampelten die empfindlichen Böden und die Kaninchen taten, was ein Kaninchen tun muss: sie vermehrten sich wie die Karnickel. So mancher stolze Reiter ist Down Under schon verunglückt, als sein edles Ross in einen der Millionen Kaninchen-

*Invasive Arten I: Tigermücke.
Ausbreitung verhindert*

bauten galoppiert ist und anschließend nachgeschlachtet werden musste (das Pferd, versteht sich). Auf Neuseeland gibt es inzwischen fast genauso viel invasive wie native Arten.

Auch in Deutschland gibt es jede Menge Neulinge, die entweder das Ökosystem, die Landwirtschaft oder die Infrastruktur bedrohen. Oder gleich alles zusammen. Die Asiatische Hornisse erledigt unsere Bienen, der Höckerflohkrebs frisst die Flüsse leer, der Waschbär killt bodenbrütende Vögel – falls die ausgewilderten Nerze ihm welche übrig gelassen haben – und die Quagga-Muschel setzt sich in den technischen Anlagen der Wasserwerke fest. Die Aufzählung aller Problemarten würde das gesamte *Laborjournal*-Heft füllen. Davon nehmen wir Abstand.

Können wir etwas gegen invasive Arten tun? Die meisten Fachleute verneinen das für die allermeisten Arten, höchstens regional lässt sich von Fall zu Fall noch etwas ausrichten. Prävention ist das einzige Mittel, um weiteren Schaden zu verhindern. Die Senckenberg-Forscher warnen: „Die Invasionsraten steigen weiter und wir müssen davon ausgehen, dass auch die wirtschaftlichen Kosten diesem Trend folgen.“

Die Invasionsraten in Deutschland steigen auch begünstigt durch den Klimawandel. Manch eine „alte“ invasive Art wird durch den Klimawandel vielleicht auch wieder weggeschickt. Das Drüsige Springkraut und der Riesenbärenklau etwa. Sie könnten es in Zukunft schwerer haben und verschwinden.

Darüber könnte man schon fast traurig werden.

Die größten Feinde der einheimischen Arten sind aber letztlich nicht die invasiven Arten. Vielmehr ist es der Mensch mit seinen Monokulturen, seiner Zersiedlung und seinem unersättlichen Ressourcenverbrauch.

Die Redaktion



*Invasive Arten II: Tigermücke.
Ausbreitung gestartet*



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Masken-Muskel“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Wird die Reihenfolge von Co-Erstautoren flexibilisiert?
- 11 Frisch gepreist / Frisch gefördert

HINTERGRUND



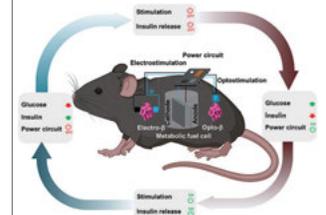
- 12 Wissenschaftler verfügen in der Regel frei über ihre Drittmittel. Bei der Verwaltung des Geldes sind allerdings ein paar Regeln zu beachten.
- 16 **Wissenschaftliches Fehlverhalten – Betrugsskandal oder Provinzposse?**

SERIEN

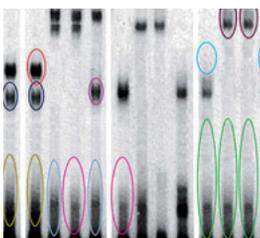


- 20 Wissenschaftsnarr (58): Zen und die Kunst, Forschungsqualität zu bewerten
- 23 Erlebnisse einer TA (164): Hallo, Servus, Moin Moin oder Tach
- 51 Wirkstoff des Monats (36): Fezolinetant
- 72 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (14): Im Assessment-Center – Teil 2

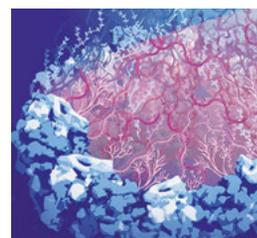
JOURNAL-CLUB



- 24 Journal Club kompakt
- 25 Schöne Biologie: Komplexität ist komplex
- 26 **Synthetische Biophysik in Mainz: Ein Donut voller Joghurt**
- 28 Biosysteme in Basel/CH: Selbst gemachter Strom
- 30 Stichwort des Monats: Exerkine



Inwieweit fördern mutmaßlich manipulierte Abbildungen die eigene Karriere, wenn sie über Jahrzehnte unentdeckt bleiben? Eine Verdachtsberichterstattung aus Hannover. Ab Seite 16.



Trotz ihrer Bedeutung für den regulierten Austausch zwischen Zellkern und Cytoplasma ist die Struktur von Kernporen bislang nur teilweise aufgelöst. Der Grund: Porenproteine sind nicht ganz einfach zu enträtseln ... Ab Seite 26.

„ Unser Titelthema: Proteindesign

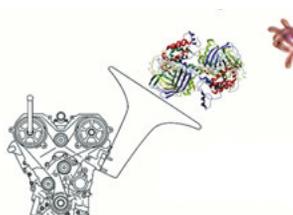
An künstlichen Proteinen mit neuen Eigenschaften versuchen sich Biowissenschaftler schon seit vier Jahrzehnten. Mit gerichteter Evolution und rationalen Techniken sind sie damit auch ein gutes Stück vorangekommen. Zum endgültigen Durchbruch dürften ihnen aber maschinelles Lernen, Sprachmodelle und künstliche Intelligenz verhelfen ... Ab Seite 36.

STATISTIK



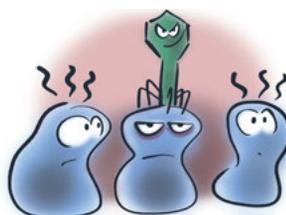
- 32 Publikationsanalyse: Tiermedizin

SPECIAL



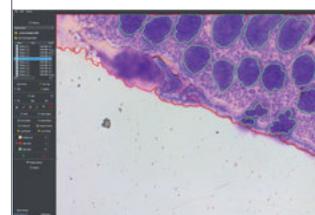
- Proteindesign**
- 36 Proteindesign mit gerichteter Evolution und künstlicher Intelligenz
 - 40 Computer-assistiertes Proteindesign – Vorstoß in unbekannte Sequenzräume
 - 44 Gerichtete Evolution von Proteinen – Wie es der Zufall will
 - 48 Firmenporträt: Exazyme (Berlin)

WIRTSCHAFT



- 50 Vereinfachtes Verfahren zur synthetischen Phagen-Produktion – Invitris-Mitgründer Kilian Vogele im Interview
- 52 Biotech- und Pharma-Industrie befürchten fatale Auswirkungen angesichts der Reformpläne zur europäischen Arzneimittelstrategie
- 54 Interview zu Chancen und Risiken von Biotech-Start-ups vor dem Hintergrund neuer EU-Regularien und mangelnden Risikokapitals
- 56 Produktübersicht: RNA-Seq-Kits
- 66 Neue Produkte

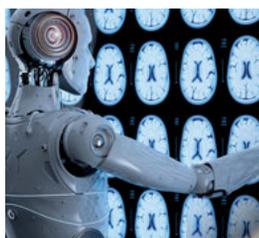
METHODEN



- 68 Neulich an der Bench: Simulate-GPT – Fragen Sie den Silizium-Arzt Ihres Vertrauens
- 70 Tipps und Tricks: Automatisierte Bildanalyse mit MIA

SONSTIGES & SERVICE

- 25 Impressum
- 31 Preisrätsel: Der ungewöhnliche Naturstoffisolierer
- 75 Kongresse
- 78 Fortbildungen
- 81 Stellenmarkt
- 82 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag



Sprachmodelle wie ChatGPT könnte man als virtuelle Experten einsetzen, die Vorhersagen zu biomedizinischen Szenarien treffen –so etwa, wie sich Wirkstoffe in Tiermodellen verhalten. Wesentlich heikler wären Prognosen bei echten Patienten. Ab Seite 68.

www.laborjournal.de



@Lab_Journal



laborjournal@mstdn.science



www.facebook.de/laborjournal

Vakuumentchnik für weniger Druck.



Ganz entspannt mit dem **Service** von Carl ROTH.



Vakuumentchnik und Filtration

by Carl ROTH



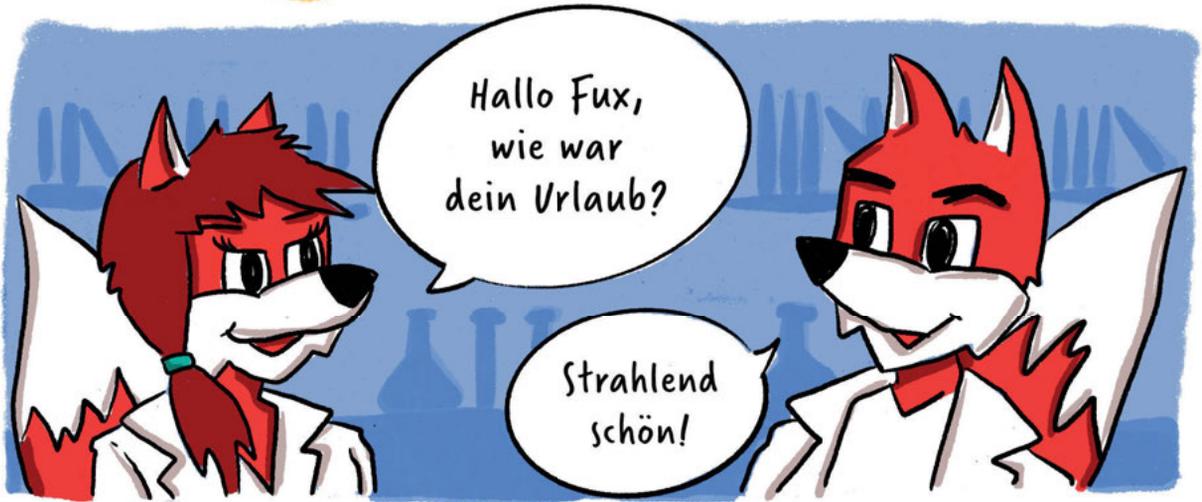
Entdecken Sie hier unsere Produkte

Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.com



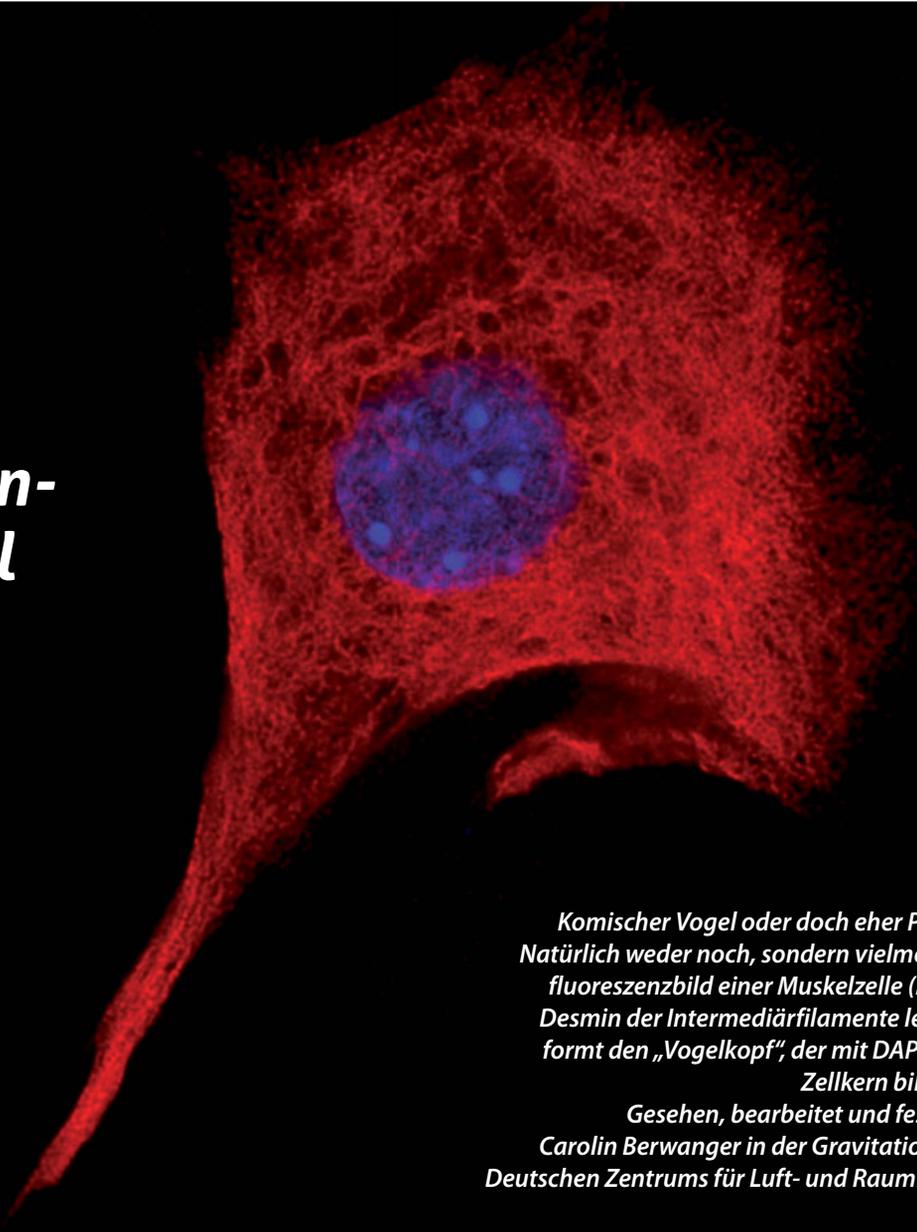
DER FUX & die Biolumineszenz **ROTH**



©goetzinger+komplizen



Masken- Muskel



Komischer Vogel oder doch eher Pestarztmaske? Natürlich weder noch, sondern vielmehr das Immunfluoreszenzbild einer Muskelzelle (Myoblast). Das Desmin der Intermediärfilamente leuchtet rot und formt den „Vogelkopf“, der mit DAPI blau gefärbte Zellkern bildet das „Auge“.
Gesehen, bearbeitet und festgehalten von Carolin Berwanger in der Gravitationsbiologie des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR).

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Fokussiert

Co-Erstautorschaften

Ist A=B dasselbe wie B=A?

Nichts ist in der Forschung eine derart heikle Angelegenheit wie die richtige Reihenfolge der Autorinnen und Autoren auf einem Paper. Wobei die ganze Angelegenheit nochmal eine Spur delikater geworden ist, seitdem sogenannte Co-Erstautorschaften rasant zugenommen haben.

Der Grund für Letzteres ist klar: Immer mehr Paper können nur noch durch die gleichwertige Kooperation mehrerer Gruppen mit jeweils verschiedener Expertise entstehen. Was nicht selten dazu führt, dass am Ende zwei oder mehr Namen auf den ersten Plätzen mit einem hochgestellten Sternchen versehen werden – zu dessen Bedeutung es dann heißt:

„* These authors contributed equally to this project and should be considered co-first authors.“

Das Dumme dabei ist jedoch, dass ein Paper mit den drei Co-Erstautoren „Maier, Müller, Schmidt“ nach liebgewonnener Forschergepflogenheit schnell zu „Maier et al.“ degeneriert. Was natürlich nicht wirklich fair ist. „Müller et al.“ oder „Schmidt et al.“ wären es aller-



Illustr.: LJ

dings genauso wenig. Fazit: Co-Erstautoren können zwar formal gleichberechtigt sein – werden aber beileibe nicht gleichbehandelt.

Es ist schon einige Zeit her, dass sich im US-Blog „Funk Doctor X“ eine interessante Diskussion zu dem Thema entwickelte. Ausgangspunkt war, dass ein zweitplatzierter, aber „per Sternchen“ gleichberechtigter Erstautor darüber sinnierte, ob er in seinem Bewerbungs-CV die Reihenfolge der Co-Erstautoren einfach zu seinen Gunsten tauschen könne. Schließlich sei ja „a=b“ dasselbe wie „b=a“.

Natürlich rieten ihm alle Diskutanten davon ab, da er den Gutachtern am Ende als unehrlich erscheinen würde. Einer schrieb etwa:

„Nein, tu das nicht! Füge das Sternchen samt Hinweis auf den gleichwertigen Beitrag ein, aber ändere niemals die Autorenliste. Denn was passiert wohl, wenn jemand tatsächlich in der Arbeit nachschaut? Du wirst als unehrlich dastehen, und mit unehrlichen Leuten will man nicht zusammenarbeiten.“

Sicher, kann so passieren. Doch was ist mit erstplatzierten Co-Erstautoren? Lassen die bei „Co-First Authorship Papers“ in ihren CVs nicht allzu gerne mal die Sternchen weg – und erwecken damit den Eindruck, sie wären vielmehr alleinige Erstautoren. Eigentlich genauso unehrlich, oder?

Insgesamt also ein schwieriges Problem, das man wohl nur endgültig lösen kann, wenn man generell den Credit für wissenschaftliche Leistungen stärker von Publikationen und Autorpositionen abkoppeln würde.

Da hilft es auch nicht wirklich, dass sich in der Zwischenzeit die allgemeine strenge Einstellung zur Flexibilität der Co-Erstautorschaft offenbar ein wenig aufzuweichen scheint. Denn so wird man es wohl werten müssen, dass man immer häufiger auf Publikationen stößt wie diese eine in *Nucleic Acids Research* (doi.org/gpm2rq), in der es explizit – und nicht ohne Augenzwinkern – heißt:

„AUTHORS' NOTE: [...] The order of co-first authors provided here was decided through a mushroom picking competition around the Sognsvann lake, Oslo, Norway. Co-first authors can prioritise their names when adding this paper's reference to their résumés.“

Order andres Beispiel (*Front. Immunol.*, doi.org/kkfh):

„AUTHOR CONTRIBUTIONS: [...] The co-first-authorship order was determined via the best of three rounds in Super Smash Bros. Both YB and BZ contributed equally and have the right to list their name first in their CV.“

Solch augenzwinkernden Umgang mit der Autorenzeile gab es allerdings schon lange, bevor Co-Erstautorschaften überhaupt eingeführt wurden. Bereits 1974 erschien im *Journal of Animal Ecology* (43(2): 567-94) ein Artikel der britischen Ökologen Michael Hassell und Robert May, in dem sie als Fußnote festhalten:

„The order of authorship was determined from a twenty-five-game croquet series held at Imperial College Field Station during summer 1973.“

Kürzlich dazu befragt, antwortete Hassell:

„Heute gibt es viel mehr Druck hinsichtlich Autorschaft, Zitate und so weiter. Damals sahen wir es einfach als großen Spaß an und freuten uns zusammenzuarbeiten, ohne der Autorschaft allzu großes Gewicht zu geben.“

So entspannt darf es ruhig wieder werden.

Ralf Neumann

Inkubiert

Vorsicht, heute wird hier etwas herumgesponnen! Die Frage im Zentrum unserer Spinnerei: Warum werden nicht alle Förderanträge offen einsehbar auf eine zentrale Plattform gestellt, aus der die Forschungsförderer sich die ihrer Meinung nach erfolgversprechendsten Projekte sichern müssen? Der Spieß wäre damit herumgedreht: Nicht die Forscher werben mit ihren Projekten bei den Förderern um Förderung, sondern die Förderer treten in den Wettbewerb um die vorgeschlagenen Projektideen. Wobei es womöglich vorkommen kann, dass sie mit ihrem Angebot noch über die veranschlagten Projektkosten hinausgehen müssen, um sich das eine oder andere Wunschprojekt tatsächlich in ihr Förder-Portfolio einzuverleiben.

Klar, hier gäbe es noch wichtige Details zu klären – aber spinnen wir erstmal einfach weiter. Wie könnte man die verschiedenen Forschungsförderer überhaupt dazu bringen, sich einem solchen Wettbewerb zu stellen? Indem man sie evaluiert. Wer selbst evaluiert – nämlich die Projekte –, sollte sich schließlich auch selbst einer Leistungskontrolle unterziehen lassen. Dazu müsste der Output der geförderten und abgeschlossenen Projekte auf die eingesetzten Fördermittel bezogen werden. Was letztlich entlang derselben Kriterien funktionieren sollte, mit denen man die Leistung einzelner Forschender evaluiert.

Welche Konsequenzen könnten die Evaluationsergebnisse für die Forschungsförderer haben? Diesen Faden spinnen wir zu gegebener Zeit weiter. Denn eine andere prinzipielle Frage dürfte erstmal stärker interessieren – nämlich: Bei derart offener und transparenter Antragstellung, könnte sich dann nicht jede oder jeder andere mein Projekt aus der Plattform klauen und es an meiner statt durchziehen? Vor allem, wenn ich damit nicht gefördert werde?

Unwahrscheinlich. Schließlich stempele ich ja gerade mit der Offenlegung des Antrags ein Datum auf das Projekt, mit dem ich nachweisen kann, dass es ursprünglich meine Idee war. Abgesehen davon, dass für einen solchen Projektklau Gelder abgezweigt werden müssen, die jemand eigentlich für anderes erhalten hat.

Auch hier wären natürlich noch weitere Details zu klären, aber erstmal geht es um das Prinzipielle. Und schließlich haben wir ja gerade erst angefangen, die ersten Fäden um das Thema zu spinnen ...

Ralf Neumann

Preise kompakt

» **Frank Bradke**, Arbeitsgruppenleiter am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE) und Professor an der Universität Bonn, wird mit dem **Remedios Caro Almela Prize for Research in Developmental Neurobiology** ausgezeichnet. Die mit 25.000 Euro dotierte Ehrung verdient er sich vor allem mit seinen Erkenntnissen, wie Nervenzellen während der Entwicklung wachsen und wie diese Prozesse reaktiviert werden können, um eine **Nervenregeneration** im verletzten Rückenmark zu bewirken. So machte er beispielsweise das Zytoskelett als treibende Kraft für die Polarisierung früher Neuronen und das anschließende Axonwachstum aus. Seitdem geht er der Frage nach, wie Veränderungen des Zytoskeletts dazu beitragen können, das Wachstumsprogramm verletzter Axone im Zentralnervensystem zu reaktivieren.

» Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung und die Federation of European Neuroscience Societies (FENS) verleihen den **Eric Kandel Young Neuroscientists Prize 2023** an das Neurowissenschaftler-Ehepaar Mackenzie W. Mathis und Alexander Mathis, die als Assistenzprofessoren jeweils eine Arbeitsgruppe an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne (EPFL) leiten. Die mit der Ehrung verbundenen 100.000 Euro Preisgeld erhalten sie für ihre gemeinsame Entwicklung von **computergestützten Werkzeugen zur Erforschung von Tierverhalten**. Ausgehend von den theoretischen und neuronalen Grundlagen der Mechanismen, die dem adaptiven Verhalten intelligenter Systeme zugrunde liegen, entwickelten sie 2018 unter anderem das Software-Paket DeepLabCut, das mit nur wenigen Eingabedaten die Voraussage von Tierbewegungen oder deren Körperhaltungen ermöglicht.

» Den **Gips-Schüle-Nachwuchspreis 2023** in der Kategorie Lebenswissenschaften verlieh die gleichnamige Stiftung an **Rayhane Nchioua** vom Institut für Molekulare Virologie des Universitätsklinikums Ulm. Inhalt ihrer gepreisten Doktorarbeit waren die Mechanismen, wie **SARS-CoV-2** zwei Protein-basierte Virus-Abwehrmechanismen umgeht – und einen davon sogar explizit für die Infektion ausnutzt.

Frisch gefördert

» Beim Menschen entsteht die große Mehrheit der erblichen Genveränderungen in der männlichen Keimbahn. Als Folge davon steigt unter anderem das Risiko bestimmter neurologischer Erkrankungen wie etwa Autismus mit dem Alter des Vaters bei der Zeugung. Weshalb aber gerade die Spermien die meisten Mutationen an die Nachkommen weitergeben und nicht die Eizellen, ist unbekannt.

Vor diesem Hintergrund hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) **Björn Schumacher** vom Altersforschungs-Exzellenzcluster CECAD der Universität zu Köln im Rahmen ihres Reinhart-Koselleck-Programms 1,25 Millionen Euro Förderung über fünf Jahre bewilligt. Im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* hatte sein Team zuvor festgestellt, dass reife **Wurm-Spermien Genomschäden nicht reparieren können**. Erst nach der Befruchtung nimmt sich ein Reparatursystem der Eizelle der Schäden an, repariert aber sehr ungenau. Diese Kombination aus fehlender väterlicher und fehlerhafter mütterlicher Reparatur scheint auch beim Menschen die Vererbung Mutations-bedingter Genomvarianten zu verursachen. Schumachers Koselleck-Projekt zielt jetzt darauf ab, zu verstehen, warum die DNA-Reparatur in diesem Zusammenhang derart schlecht läuft, obwohl in anderen Zellen vollkommen fehlerfreie Reparatursysteme existieren.

» Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Nachwuchsgruppe der Molekularbiologin **Lena Hochrein** an



„Hefe-Verbesserin“ Lena Hochrein

der Universität Potsdam über die nächsten fünf Jahre mit 2,45 Millionen Euro. Unter dem Namen „TAILOR“ wird sie **synthetische Promotoren und Licht-sensitive Schalter** entwickeln, mit denen **Hefezellen** für die gezielte Produktion von verbessertem Biodiesel sowie bestimmten Proteinen für die Lebensmittelindustrie optimiert werden sollen. Das Projekt ist damit Teil der BMBF-Förderinitiative „Kreativer Nachwuchs forscht für die Bioökonomie“.

» „Wissenschaft muss Risiken eingehen und auch mal scheitern dürfen, um Innovation zu erzeugen“, schreibt das Land Hessen über seine Förderlinie LOEWE-Exploration. Wer hierin gefördert wird, erhält daher für zwei Jahre zwischen 200.000 und 300.000 Euro, um damit neuartigen Forschungsideen nachzugehen sowie unkonventionelle Hypothesen oder radikal neue Ansätze zu testen.

Ab Oktober fördert LOEWE-Exploration auf diese Weise neun neue derartige „Risiko-Projekte“, darunter die folgenden aus den Life Sciences:

» **„Analyse des humanen AMP Gedächtnis mit künstlicher Intelligenz als Strategie gegen mikrobielle Resistenzen“** auf Antrag von Dominik Heider und Bernd Schmeck, Universität Marburg;

» **„Ap4-all: Dadenosin-Tetraphosphat (Ap4A) – ein unterschätzter Stress-Mediator?“** auf Antrag von Gert Bange und Johannes Freitag, Universität Marburg;

» **„Entwicklung neuartiger RNA-Adjuvantien für verbesserte mRNA-Vakzine“** auf Antrag von Leon Schulte, Universität Marburg;

» **„CellDistinct – Gezielte Zelldifferenzierung durch optimal gradierte Mikrogridstrukturen“** auf Antrag von Andreas Blaeser und Oliver Weeger, Technische Universität Darmstadt.

» Ende Juni beschloss die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) die Förderung von sieben neuen Forschungsgruppen sowie einer Kolleg-Forschungsgruppe und einer Klinischen Forschungsgruppe. Letztere trägt den Titel **„BECAUSE-Y Berliner Zentrum für Diagnose, Verständnis und Behandlung von Antikörper(Y)-vermittelten neurologischen Erkrankungen“** und wird geleitet von Matthias Endres und Harald Prüß, beide Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Daneben konnten sich noch drei weitere Gruppen die Förderung mit biomedizinischen Projekten sichern:

» **„Schnelle Kartierung von quantitativen MR bio-Signaturen bei ultra-hohen Magnetfeldstärken“** mit Sprecher Armin Nagel von der Universität Erlangen-Nürnberg;

» **„Wechselwirkungen zwischen dem Stoffwechsel und der Signalübertragung in B-Zellen“** mit Sprecherin Julia Jellusova von der Technischen Universität München;

» **„Dynamische Regulation der protonenmotorischen Kraft in der Photosynthese“** mit Sprecher Michael Hippler von der Universität Münster. Die Gruppe wird gemeinsam mit dem Schweizerischen Nationalfonds (SNF) gefördert.



**SENSITIV.
FLEXIBEL.
ZUVERLÄSSIG.**

CLARIOstar[®] Plus

Der CLARIOstar[®] Plus Multi-Mode Microplate Reader vereinfacht Assay-Entwicklung und Validierung durch die Kombination von Monochromator-Flexibilität mit klassenbesten Sensitivität.

- LVF-Monochromatoren™ mit der höchsten Sensitivität
- Optimale Messeinstellungen durch EDR-Technologie
- Spezielle Detektoren für Lumineszenz und rote Fluoreszenz
- Beste Performance bei TRF, TR-FRET, FP und AlphaScreen[®] Assays
- Kontrollierbare CO₂ & O₂ Atmosphäre mit Gasrampen-Funktion
- Made in Germany



www.bmglabtech.com

©2023 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.

**BMG LABTECH**
The Microplate Reader Company

FORSCHUNGSFÖRDERUNG

Wie fließen die Drittmittel zum Forscher?

Die für ein gefördertes Projekt verantwortlichen Wissenschaftler verfügen in der Regel frei über ihre Drittmittel. Verwaltet wird das Geld an Unis oder Forschungsinstituten aber zentral. Und es gibt ein paar Regeln zu beachten.



Foto: AdobeStock / eyegelb

Wer in den Lebenswissenschaften forschen will, braucht in der Regel Drittmittel. Denn das, was die Forschungseinrichtungen an Hausmitteln beisteuern, reicht insbesondere an den Unis nicht für größere Anschaffungen außer der Reihe. Auch für Doktoranden- und Postdoc-Stellen greifen Arbeitsgruppen gerne auf Projektförderungen zurück.

Wir haben uns gefragt: Welchen Weg nimmt das Geld eigentlich, ausgehend vom Forschungsförderer bis hin zu seiner eigentlichen Bestimmung? Und müssen die Geförderten dann noch einmal intern bei der Verwaltung anknöpfen, wenn sie diese bereits genehmigten Mittel auch abrufen wollen? Denn schließlich sind es die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler selbst, die sich hierfür ins Zeug legen: Die Professorin, die den Schreibtisch voller Antragsformulare hat und die Gutachter überzeugt; oder der Doktorand, der sich um ein Stipendium bewirbt.

DFG für alle Karrierephasen

Auf der anderen Seite ist natürlich klar, dass das Geld normalerweise nicht ohne weitere Kontrolle einfach dem einzelnen Forscher zugesteckt werden kann. Und: Zumindest den

Geldgebern gegenüber sollte die Arbeitsgruppe ja begründen, wofür sie die Unterstützung am Ende tatsächlich ausgegeben hat.

Der Meeresforscher Hans-Otto Pörtner hat uns persönliche Einblicke gewährt in seine Erfahrungen mit der Forschungsförderung. Die kennt er von beiden Seiten, einmal als Antragsteller, dann aber auch als Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) oder für den Europäischen Forschungsrat bei der Vergabe der ERC-Grants. Pörtner leitet die Sektion Integrative Ökophysiologie am Alfred-Wegener-Institut, Helmholtz-Zentrum für Polar- und Meeresforschung (AWI).

Hierzulande dürfen wir uns glücklich schätzen mit der DFG, findet Pörtner. „Ich habe natürlich auch eine persönliche Geschichte durch DFG-Förderungen hinter mir, angefangen mit meiner Doktorandenzeit über Stipendienzeiten im Ausland bis jetzt zu meiner Arbeit als Senior-Wissenschaftler. Es hat eigentlich immer gut funktioniert, und es war in jeder Phase meines Werdegangs möglich, Mittel zu bekommen.“ Sicher, räumt Pörtner ein, seien die Vorhaben auch kritisch hinterfragt und begutachtet worden. „Ich habe aber nie das Gefühl gehabt, unfair behandelt zu werden.“ Erstaunlich, dass Pörtner ausgerechnet

den Forschungsförderer aus Deutschland als eher unbürokratisch beschreibt – wo Deutschland doch sonst als formularfreudig und paragraphenaffin gilt. Bei anderen Förderern auf EU-Ebene seien Anträge auf Drittmittel seiner Erfahrung nach nämlich oft mit deutlich höherem Aufwand verbunden. Hinzu komme, dass dabei auch die Chancen auf Bewilligung mitunter deutlich geringer seien. „Es gab auf europäischer Ebene Förderprogramme mit Erfolgsquoten von nur zehn oder fünf Prozent – da hat man dann eher das Gefühl, dass man Lotto spielt.“ Hier brauche es schon mal mehrere Anläufe bis zum Erfolg, und entsprechend viel Zeit verbringe man dann mit Anträgen.

Wissenschaftler entscheiden über Drittmittel

Wenn dann Gelder fließen, dürfen die Wissenschaftler selber über deren Verwendung bestimmen, betont Pörtner – natürlich nur im Rahmen des bewilligten Vorhabens. Die Unis und anderen Einrichtungen unterhalten zwar eigene Finanzverwaltungen für die Bewirtschaftung dieser Mittel, haben aber kein grundsätzliches Mitspracherecht. Manchmal aber gibt es dann doch Formalitäten, die mit

Landes-, Bundes- oder auch EU-Recht zu tun haben. „Vor allem sind das Vergaberichtlinien“, nennt Pörtner einen Punkt bei der Beschaffung von Laborgeräten. Je nachdem muss die Anschaffung dann national oder EU-weit ausgeschrieben werden. „So etwas ist mir auch schon begegnet, und es stimmt: Das Vergaberecht ist da manchmal relativ starr.“ Oder: „Eine Stelle, die länger als ein Jahr läuft, muss man ausschreiben!“ Hierüber solle man sich im Vorfeld Gedanken machen, damit man alles gut begründen und gegen Kritik verteidigen kann. „Da muss man sich eben manchmal auf Diskussionen einlassen“, so Pörtner.

Was speziell das Einwerben von DFG-Mitteln betrifft, ist Pörtners Institut als Helmholtz-Einrichtung allerdings limitiert, denn neben der Max-Planck-Gesellschaft, der Fraunhofer-Gesellschaft und der Leibniz-Gemeinschaft ist die Helmholtz-Gemeinschaft eine der vier großen außeruniversitären Forschungsorganisationen in Deutschland. „Die DFG versteht sich aber vor allen Dingen als Förderer der Universitäten“, erklärt Pörtner hierzu. Eine Helmholtz-Einrichtung kann daher meistens nur dann von der DFG profitieren, wenn sie mit universitären Gruppen zusammenarbeitet. „Es gibt nur wenige Programme, in denen die Helmholtz-Wissenschaftler gleichberechtigt sind, weil eben die Anfangsvermutung immer lautet, dass unsere Grundausstattung besser ist als die der Unis.“ Pörtner zeigt hierfür aber Verständnis: „Im Durchschnitt stimmt das auch, und ich finde es richtig, die Töpfe der universitären Forschung zu schützen.“

Vom Förderer erstmal aufs Uni-Konto

Einen Vorteil, den die großen außeruniversitären Forschungsorganisationen genießen, ist der Pakt für Forschung: Bund und Länder stellen ein Budget bereit, das sich jährlich um drei Prozent erhöht. Allein durch den Bund, so schreibt es das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) auf seiner Website, seien in den Jahren 2016 bis 2020 zusätzliche 3,9 Milliarden Euro für Forschung bereitgestellt worden. Die DFG ergänzt hierzu per E-Mail, dass es keinen vergleichbaren Mittelzuwachs bei der Grundfinanzierung der Universitäten gebe. Die DFG müsse zurechtverteilungsgemäße

Grenzen einhalten und richte ihr Förderhandeln bei den außeruniversitären Forschungseinrichtungen nicht einfach nach Vermutungen aus, sondern nach den direkten Mitteln, die bereits dorthin fließen.

Doch zurück zum Fluss der Drittmittel: Die Forschenden bestimmen also über das Geld, das sie selber eingeworben haben, auch wenn es ein paar Regeln zu beachten gilt. Hierzu konnten wir mit Jurij von Kreisler sprechen, dem Abteilungsleiter der Zentralverwaltung bei der DFG.

Zunächst einmal schränkt von Kreisler ein, dass es keine pauschalen Antworten gibt, die für jeden Einzelfall gültig sind. „Wir nehmen jetzt mal die Universität als Regelfall“, so von Kreisler. Die DFG überweist das bewilligte Geld dann auf das Konto der Uni. „Es gibt zwei Ausnahmen“, ergänzt er: „Bei medizinischen Projekten kann auch das Universitätsklinikum als selbstständige Einrichtung auftreten, und dann werden die Mittel auf ein Konto des Universitätsklinikums überwiesen. In Einzelfällen kann auch ein universitäres Institut rechtlich eigenständig sein und bekommt die Mittel dann auf das eigene Konto.“

Wie zuvor Pörtner betont auch von Kreisler: „Über die Verwendung der Projektmittel entscheiden grundsätzlich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler!“ Bei einer über Drittmittel finanzierten Stelle nimmt das Geld allerdings noch mal einen Umweg, bis es in der Tasche des Mitarbeiters landet – meistens über eine Landesbesoldungsstelle. Diese zahlt das Gehalt dann an die mit Drittmitteln beschäftigte Person aus. „Das zentrale Landesamt geht dann auf die Universität zu und holt sich den finanziellen Ausgleich – und die Universität rechnet diese Ausgabe dann zulasten der DFG-Förderung ab.“

Geht es um Reisekosten, die im Rahmen eines mit Drittmitteln geförderten Projekts anfallen, wird auch hier die Universität die Abrechnung übernehmen, und dabei gelten ganz unabhängig von wissenschaftlichen Fragen die Reisekostengesetze der einzelnen Bundesländer. „Sie stellen bei Ihrer Uni einen Dienstreiseantrag und müssen die Tickets vielleicht auch über ein innerhalb Ihrer Einrichtung vorgegebenes Verfahren kaufen, wobei Sie als Finanzierungsquelle dann die DFG-Bewilligung ankreuzen“, schildert von Kreisler ein typisches

Vorgehen. „Dann bucht die Uni das wiederum in ihrer internen Buchhaltung zulasten des DFG-Projekts.“ Aber auch hier gilt: Die Verwaltung kann diese durch eingeworbene Drittmittel ermöglichte Reise nicht einfach ablehnen, denn die Forscher haben das Projekt ja vom Förderer genehmigt bekommen.

Keine Grundausstattung aus DFG-Mitteln

Ein Mitspracherecht hat die Universität allerdings überall dort, wo bauliche Voraussetzungen erfüllt sein müssen. Kompliziert werden kann es dann noch einmal, wenn es um die konkrete Art der Anschaffung geht. Für den laufenden Betrieb der Unis sind, so ergibt es sich aus dem Grundgesetz, nämlich die Länder zuständig. Die DFG trägt sich aber auch aus Bundesmitteln. Hierzu von Kreisler in aller Kürze: „Die DFG darf nichts finanzieren, was zur sogenannten Grundausstattung einer Forschungseinrichtung oder Universität gehört.“ Doch was genau nun zu dieser Grundausstattung zählt, darüber lässt sich im Einzelfall streiten. Von Kreisler blickt zurück und bemerkt, dass sich diese Liste „nicht-abrechenbarer Kosten“ über die Jahre auch ändern kann. „Vor 40 Jahren hätten Sie sicher noch einen Computer beantragen können, heute muss die Uni dafür aufkommen.“ Auch Büromöbel und gebäudebauliche Maßnahmen wird man nicht aus DFG-Mitteln zahlen können, ebenso wenig Heizkosten. Außerdem zählen Verwaltung und Buchhaltung zu den Grundkosten einer Universität.

Allerdings berücksichtigt die DFG bei den meisten Förderungen eine Programmpauschale von 22 Prozent als Overhead, die an die Verwaltung der Empfängereinrichtungen fließt. „Über die Verwendung dieser Programmpauschale entscheidet die Einrichtung, also etwa die Universitätsleitung, und dafür gibt es gesonderte Regeln.“ Diese Pauschale wird aber nicht von der Förderung abgezogen, sondern zusätzlich oben drauf gezahlt. Den Forschern steht das tatsächlich bewilligte Geld also im vollen Umfang zur Verfügung.

Weiter interessierte uns, ob auch Mittel vom Forschungsförderer zurückgefordert werden können. „Das kommt manchmal vor und betrifft überwiegend Verstöße gegen Verwen-



info@agct-consulting.de

Beratung gentechnischer Anlagen und Arbeiten
Seminare zum Erwerb von Projektleiterscheinen

(staatlich anerkannt und bundesweit gültig)



dungsrichtlinien“, erklärt von Kreisler, stellt zugleich aber klar: „Mir sind keine krassen Missbrauchsfälle bekannt!“ Von Kreisler rät dazu, sich bei Unsicherheiten und Rückfragen vorab an die DFG zu wenden. „In den meisten Fällen finden wir eine Lösung“, so seine Erfahrung. Zu den Pflichten der Geförderten zählt natürlich, dass sie gegenüber der DFG durch Berichte Rechenschaft zum Projektablauf ablegen. War ein bestimmtes Gerät von den Gutachtern nicht genehmigt worden, wird aber trotzdem aus den Mitteln bezahlt, so würde die DFG dieses Geld zurückverlangen. Fallstricke gegen das Vergaberecht werden beim Kauf größerer Geräte aber dadurch vermieden, dass die Anschaffung ohnehin von der DFG organisiert wird. „Es hängt vom Programm und dem Kostenumfang ab“, so von Kreisler, „aber für teure wissenschaftliche Geräte führt die DFG das Vergabeverfahren durch und lässt das Gerät an die Uni liefern.“

Flexibel im Einzelfall

Pörtner hatte berichtet, dass sich die DFG flexibel zeige, wenn ein Projekt anders läuft als geplant. Auch von Kreisler bestätigt das, mahnt aber dazu, nicht auf eigene Faust umzuplanen, sondern diese Schritte mit der DFG abzusprechen. Problematisch wird es nämlich, wenn ein Vorhaben zu stark von der ursprünglichen Idee abweicht; oder falls man angespartes Fördergeld in einem späteren Folgeprojekt einsetzen will. „Wir müssen ja einen ehrlichen, fairen und qualitätsorientierten Wettbewerb sicherstellen“, begründet von Kreisler, „und wenn Sie sich im Wettbewerb mit dem Projekt A durchgesetzt haben, können Sie das Geld nicht einfach für ein Projekt B nutzen, das nie begutachtet wurde und niemals im Wettbewerb stand“.

Bleibt Geld zum Ende der Projektlaufzeit übrig, kann man in vielen Fällen aber eine sogenannte „kostenneutrale Laufzeitverlängerung“ beantragen. „Dann bekommen Sie nicht mehr Geld, aber mehr Zeit, um das Geld im selben Projekt auszugeben.“ Insbesondere während der Corona-Pandemie kam dieses Instrument verstärkt zum Einsatz. „Wir haben das in diesem Fall pauschal und in der Fläche zugestanden, ohne dass jeder hierzu eine Begründung hätte schreiben müssen“, so von Kreisler, „denn es wäre natürlich unnötige Bürokratie gewesen, hätte ich mir 10.000-mal aufschreiben lassen, dass es gerade eine Corona-Pandemie gibt“.

Ohne Papier und Antragsformulare geht es natürlich trotzdem nicht, und maßgeblich sind die Verwendungsrichtlinien, ein 89 Seiten starkes Papier mit den „Allgemeinen Bedingungen für Förderverträge mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft“ ([dfg.de/formulare/2_00/](https://www.dfg.de/formulare/2_00/)). Das sei sehr umfangreich, räumt von Kreisler ein. „Dort sind aber eben auch alle denkbaren Szenarien zu allen möglichen Konstellationen geregelt – ob Sie an einem kleinen Institut tätig sind, ob Sie beschäftigt sind nach TV-L oder TV-öD oder nach einem Haustarifvertrag“, nennt er Beispiele. „Die Verwaltungen sehen aber sofort, was speziell für Sie gilt, und dann ist das Regelwerk aus meiner Sicht vergleichsweise klar und kompakt und erlaubt große Flexibilität.“

Unbefristet aus Drittmitteln theoretisch möglich

Im Zusammenhang mit der Debatte um eine Reform des Wissenschaftszeitvertragsgesetzes hatte die DFG im Frühjahr betont, dass Drittmittel auch zur Finanzierung von Dauerstellen eingesetzt werden dürfen (siehe *LJ* 5/2023 ab S. 12). Das sei aber Sache der einzelnen Unis, erklärt von Kreisler hierzu, und vermutlich gebe es dazu in Deutschland dann auch je nach Bundesland unterschiedliche Regelungen. „Wir als DFG wissen nicht, ob jemand befristet oder unbefristet beschäftigt wird. Dazu bekommen wir im Einzelfall Rückmeldungen, aber das erheben wir nicht systematisch – gerade weil wir ja bürokratisch schlank bleiben wollen; und für die Durchführung des Projekts ist das ja nicht relevant. Relevant und sogar unbedingt erforderlich ist allerdings, dass die eingestellte Person auch in dem Projekt arbeitet und für diese Arbeit qualifiziert ist“.

Weil DFG-Projekte aber zeitlich befristet sind, wird eine Uni diese Mittel wohl nur dann für unbefristete Verträge einsetzen, wenn das Institut finanziell sehr gut aufgestellt ist und vielleicht darüber hinaus auch regelmäßige Aufträge aus der Industrie hat. „Das ist eine Frage der Finanzsteuerung und des Risikomanagements, und es geht ja auch um ein Ausfallrisiko“, so von Kreisler, „an der Stelle kommt natürlich auch die Uni-Verwaltung ins Spiel“.

Förderquoten schwer vergleichbar

Von Kreisler bestätigt recht hohe Bewilligungsquoten bei der DFG, möchte sich hierzu aber nicht auf konkrete Zahlen festlegen. „Sie können das einfach schwer miteinander vergleichen, denn wir haben zum Beispiel für einige Förderprogramme mehrstufige Verfahren.“ Dabei startet die Projektleiterin mit einer unbürokratischen Skizze, und die DFG fordert die Forscherin dann gegebenenfalls zu einem vollständigen Antrag auf, falls das Vorhaben erfolgversprechend erscheint. „Wenn Sie dann nur auf diese letzte Stufe im Verfahren schauen, fällt die Quote natürlich hoch aus, weil es

ja schon einen Vorfilter gab!“ Der Nachteil eines mehrstufigen Verfahrens sei, dass es bis zur Entscheidung über eine Bewilligung länger dauert. Daher kommt dieser Weg vor allem bei großen Projekten wie etwa einem Sonderforschungsbereich (SFB) vor. Von Kreisler nennt eine, wie er sagt, „überspitzt formulierte“ Faustregel: „Wenn man wenig Geld sehr schnell braucht, ist ein einstufiges Verfahren die attraktivere Option.“

Den direkten Vergleich ziehen zu anderen Staaten will von Kreisler nicht, wenn es um die Chancen auf Bewilligung geht – auch wenn diese bei der DFG im internationalen Vergleich wohl höher seien. „Sie müssen aber immer auch die dahinterstehenden Wissenschaftssysteme anschauen“, differenziert von Kreisler und weist darauf hin, dass Forschungseinrichtungen anderer Länder zum Beispiel eine andere finanzielle Grundausstattung haben können. „Daher warne ich davor, allein auf die Quoten zu schauen.“

Gemeinschaftsprojekte

Bekannt ist die DFG auch für ihre SFBs und die Durchführung des Wettbewerbs um Exzellenzcluster im Rahmen der Exzellenzstrategie. Hier können sich auch mehrere Forschungsinstitute unterschiedlicher Standorte zusammenfinden. Die Entscheidungen werden in programmeigenen Gremien getroffen. „Innerhalb dieser Gremien entscheiden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler selbst darüber, wofür die Geldmittel zum Einsatz kommen“, so von Kreisler. Die DFG überweist das Geld in diesem Fall nicht jedem einzelnen Standort, sondern zentral auf das Konto der mittelverwaltenden Universität – bei den SFBs ist das in der Regel die Sprecher-Universität. Eine andere Förderlinie ist die vom Wissenschaftsrat koordinierte Exzellenzuniversität. „Da stehen dann die einzelnen Universitäten als Ganzes im Fokus“, erklärt von Kreisler.

Von Kreisler erklärt weiter, dass sich Professorinnen und Professoren nicht die eigene Vergütung durch die DFG finanzieren lassen können, denn für deren Besoldung ist die Universität zuständig. Anders sieht es wiederum aus bei Stipendien und besonderen Initiativen, speziell für Forschende in Karrierephasen vor der Professur, zum Beispiel dem Emmy-Noether-Programm. „Eine Stipendiatin oder ein Stipendiat bekommt das Geld von der DFG unmittelbar auf das eigene Konto überwiesen“, ergänzt von Kreisler. Dabei entfallen folglich die 22 Prozent an Verwaltungs-Overhead. Stipendien über den Umweg des Uni-Kontos vermeidet die DFG inzwischen, das sind laut von Kreisler Auslaufmodelle. Insgesamt gebe die DFG in ihrem Förderhandeln mittlerweile Stellen den Vorrang. „Weil wir Wert darauf

legen, dass die im Projekt Beschäftigten sozialversicherungspflichtige Beschäftigungsverhältnisse bekommen.“

Wirtschaftlich und sparsam

Die obigen Beispiele betreffen speziell die DFG, doch auch das BMBF verfährt recht ähnlich beim Ausschütten seiner Drittmittel. Eine Sprecherin des Ministeriums erklärt uns hierzu, dass die Forscherinnen und Forscher im Antrag zwar ihr Projekt beschreiben, „gleichwohl sind sie rechtlich betrachtet nicht selbst Antragsteller, sondern die Einrichtung, für die sie im Rahmen eines Arbeits- oder Dienstverhältnisses tätig sind. Die jeweilige Einrichtung ist dann die Empfängerin der Zuwendung.“ Weil die Projektmittel aber einer Zweckbindung unterliegen, dürfen sie auch nur für das Projekt genutzt werden. Die Verwaltung kann also nicht beliebig mitentscheiden. Dennoch, so schreibt uns das BMBF: „Gleichzeitig gilt der Haushaltsgrundsatz, dass Haushaltsmittel immer wirtschaftlich und sparsam zu verwenden sind.“ All das werde auch nachgeprüft, an den Hochschulen zum Beispiel im Zusammenhang mit der regulären Rechnungsprüfung durch die eigene interne Revision und die Jahresabschlussprüfung.

Auch das BMBF gewährt zusätzliche Pauschalen als Kompensation für den administrativen Aufwand der Hochschulverwaltungen bei Projektförderungen. Ebenso erlauben Förderungen durch das BMBF eine gewisse Flexibilität: „Führen Arbeiten (z. B. die Durchführung eines Experiments) zu einem anderen Ergebnis als ursprünglich erwartet, so wird dieser Umstand daher zumeist keine Auswirkungen auf die Zuwendung haben, da der Zuwendungs-

zweck in der Regel erhalten bleibt. Sind Forschungsarbeiten aufgrund neuerer Erkenntnisse aber beispielsweise nicht mehr durchführbar, dann entfällt der Verwendungszweck. Damit stünde ein Widerruf der Zuwendung (mit Wirkung für die Zukunft) im Raum.“ Das sei in der Praxis aber unwahrscheinlich, da die Forschenden „als Experten auf ihren Arbeitsgebieten eine klare Vorstellung davon haben, welche Arbeiten sie mit welcher Zielsetzung durchführen wollen“.

Zur Verwendung von Drittmitteln für die Finanzierung von Dauerstellen schreibt uns das BMBF, dass diese Entscheidung bei den Hochschulen liege. „Nach hiesiger Kenntnis setzen Einrichtungen, die verlässlich drittmittelstarke Forschungsbereiche haben, Drittmittel auch zur Finanzierung von unbefristeten Stellen ein. Aus Sicht des BMBF erscheint es sinnvoll, wenn sich diese Vorgehensweise noch breiter in der Forschungslandschaft etablieren würde.“

Die Nachbarn

Zu guter Letzt werfen wir noch einen Blick in die deutschsprachige Nachbarschaft, stoßen dort aber auf vergleichbare Regelungen. Der für die akademische Förderung von Grundlagenforschung zuständige Österreichische Wissenschaftsfonds FWF schreibt uns, dass die Zuwendungen zunehmend über die Forschungseinrichtungen laufen. „Das heißt, die Forschungseinrichtungen sind die Geldempfänger, Forschende können über ihre Forschungseinrichtungen auf die Fördergelder zugreifen.“ Auch hier gilt, dass die Verwaltung nur buchhalterisch tätig ist. „Der FWF setzt voraus, dass die Forschenden sowohl über die Mittel frei verfügen können als auch frei die

Forschungsausrichtung innerhalb des Projektrahmens bestimmen können.“

Auch der FWF zahlt Overhead-Beiträge für den Verwaltungsaufwand. Die eigentliche Förderung darf dann aber nur für die Forschung zum Einsatz kommen. „Die Projektabrechnung beim FWF erfordert, dass nur projekt-spezifische Kosten abgerechnet werden können, Administrationskosten werden vom FWF nicht anerkannt.“

Aus der Schweiz schreibt uns die Pressestelle des Fonds National Suisse (FNS): „Das Geld wird direkt an das Institut überwiesen. Im Falle von Stipendien erhalten es die begünstigten Personen direkt auf ihr persönliches Konto.“ Und auch hier bekommen die Geförderten das tatsächlich bewilligte Geld zur eigenen Verfügung. „Auf den Förderbeiträgen darf kein Verwaltungsaufwand der Institutionen belastet werden. Der SNF bezahlt den Institutionen zusätzlich Overhead-Beiträge.“

Das Geld, wenn es denn einmal beim Forschungsförderer freigegeben ist, scheint also seinen Weg zu den Wissenschaftenden zu finden. Es gibt etliche große und kleine Stiftungen und Förderer im In- und Ausland, die wieder eigene Bedingungen haben – wir können hier also nur die typischen Fälle skizzieren. Klar ist, dass die notwendigen Projektanträge trotzdem nerven können. Eine anekdotische Rückmeldung seitens einer Forscherin erreichte uns, wonach es nach einem einjährigen Antragsverfahren eine Ablehnung gab, was verständlicherweise recht frustrierend ist. Diese Entscheidungen aber passieren, bevor sich das Geld auf den Weg macht – und das wäre wieder ein anderes Thema.

Mario Rembold



Die neue 96-Kanal-Pipette Klein, leicht, kostengünstig

Halbautomatisches Befüllen und Mischen von 96/384 Well-Platten

Kompaktes, tragbares Design: 216 × 190 × 320 mm (L × B × H)

Drahtlose Konnektivität: iPad im Lieferumfang enthalten

Besondere Funktionen: Berührungsloser Spitzenabwurf – Präzise Geschwindigkeitskontrolle – Programmierbare Pipetteneintauchtiefe – etc.

► www.mt.com/Rainin-MicroPro

METTLER TOLEDO

WISSENSCHAFTLICHES FEHLVERHALTEN

Betrugsskandal oder Provinzposse?

Inwieweit fördern mutmaßlich manipulierte Abbildungen die eigene Karriere, wenn sie über Jahrzehnte unentdeckt bleiben? Eine Verdachtsberichterstattung aus Hannover.

Das Internet vergisst nicht – wovon natürlich auch wissenschaftliche Aufzeichnungen nicht ausgeschlossen sind. So wies Claire Francis Anfang Juni 2023 *Laborjournal* auf eine PubPeer-Diskussion potenzieller Bildmanipulationen in jahrzehntealten Publikationen einer Hannoveraner Wissenschaftlerin hin.

Hinter dem Pseudonym „Claire Francis“ verbirgt sich eine Tippgeberin oder ein Tippgeber oder eine Gruppe von Tippgebern, die seit 2010 unermüdlich auf mutmaßliche Plagiate und Manipulationsfälle aufmerksam macht. Einige ihrer Beanstandungen führten anschließend zu Korrekturen und Retractionen veröffentlichter Manuskripte. Die Identität, das Geschlecht und der Beruf der Fälschungsanklägerin „Claire Francis“ sind unbekannt.

PubPeer ist eine US-amerikanische Website, die es ihren Nutzern im Sinne eines Post-Publication-Peer-Review erlaubt, Unstimmigkeiten in Forschungsartikeln aufzudecken. Mehrfach führte das in der Vergangenheit zu Vorwürfen wissenschaftlichen Betrugs.

Beispielsweise bestätigte der US-Zellbiologe Shoukhrat Mitalipov nach einer PubPeer-Diskussion unbeabsichtigte Mängel in seiner 2013er-Publikation zu den ersten geklonten menschlichen Embryonen

(*Cell*. doi.org/mkn). Auch beschrieben PubPeer-Kommentatoren Merkwürdigkeiten in 20 Studien der Bremer Diabetesforscherin Kathrin Mädler. Im Jahr 2016 zog die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) daraufhin ihre Heisenberg-Professur aufgrund wissenschaftlichen Fehlverhaltens zurück. Aber wohl gemerkt: Nicht alle Anschuldigungen auf PubPeer sind zutreffend.

Bei der Hannoveraner Wissenschaftlerin schließlich handelt es sich um Privatdozentin Renate J. Scheibe. Seit ihrer Dissertation 1988 erforscht sie mit ihrer Arbeitsgruppe am Zentrum Biochemie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) Fragestellungen rund um den Skelettmuskel und seiner Fasertypen. Insgesamt trug sie zu 35 wissenschaftlichen Publikationen bei. Von 2008 bis 2020 förderte die DFG ihr Projekt zur „Funktionellen Analyse der Wirkungsmechanismen der fasertypspezifischen Genregulation im Skelettmuskel“ mit einer Sachbeihilfe.

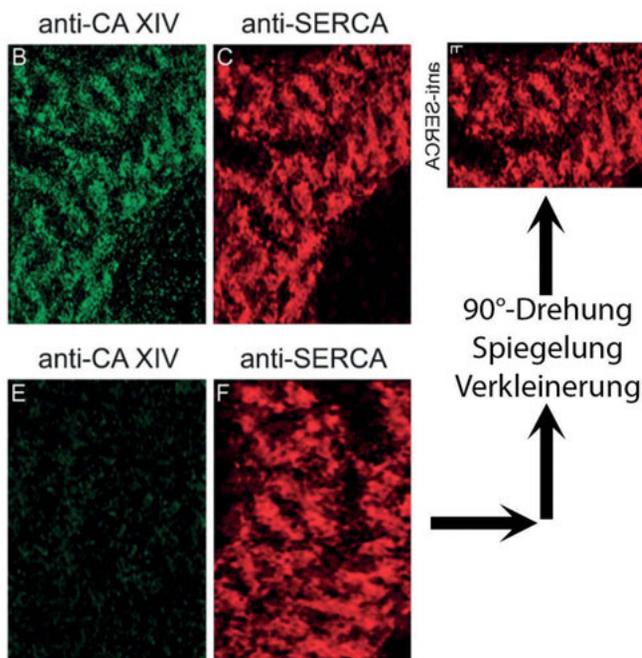
Außerdem ist Scheibe für das Modul „Molekulare Signalregulation im Skelettmuskel und Herz“ des MHH-Masterstudiengangs Biochemie verantwortlich. Die Hochschule zeichnete die Blockkurse der AG Scheibe jedes Jahr zwischen 2017 und 2021 mit ersten und zwei-



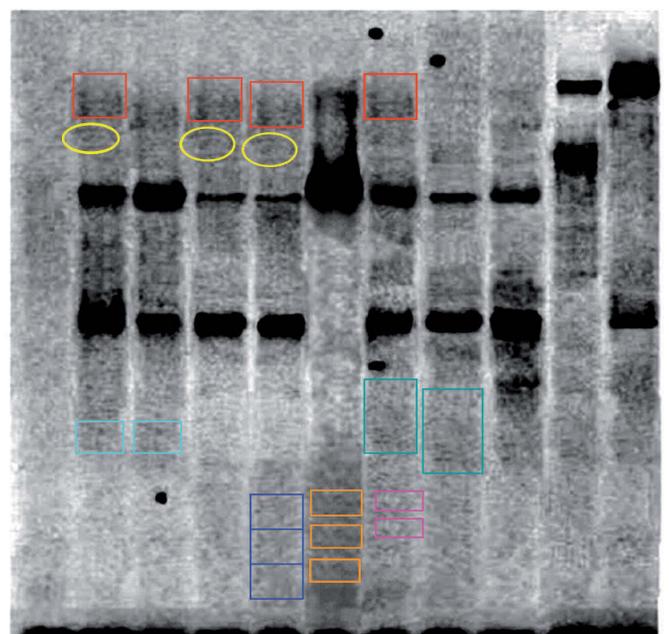
Renate J. Scheibe erforscht an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) den Skelettmuskel und seine Fasertypen.

ten Plätzen als beste Wahlpflichtmodule der MHH aus. Eine Professur blieb der Privatdozentin bisher verwehrt.

Warum stehen gleich elf Publikationen der Hannoveraner Muskelphysiologin aus den Jahren 1996 bis 2013 auf PubPeers Prüfstand? Weil sich Auffälligkeiten in ihnen häufen: Mal erscheinen identische Banden in unterschiedli-



Laut Abbildung 5 in Scheibe et al., 2006 (doi.org/bbg258) zeigt die obere Reihe Kardiomyozyten von Wildtyp-Mäusen, die untere Reihe Kardiomyozyten von α -Carboanhydrase-XIV-Knockout-Mäusen. Nach Drehung und Spiegelung erscheinen Teile der Abbildungen identisch.



Im Western Blot von Abbildung 5A in Meissner et al., 2011 (doi.org/fvht3) zeigt das Hintergrundrauschen an mehreren Stellen identische Muster. Sichtbar sind sie erst nach Kontrasterhöhung.

chen Northern Blots, Western Blots und Electrophoretic Mobility Shift Assays, mal findet sich das identische Hintergrundrauschen in unterschiedlichen Spuren von Immunoblots, mal sind diese aus mehreren Experimenten zusammenkopiert, mal scheinen Fluoreszenzmikroskopie-Bilder aus Bildabschnitten mehrerer Aufnahmen zusammengesetzt (Details in der Tabelle rechts). Auffällig dabei: Alle Bildanomalien erinnern an das Ergebnis von Kopier- und Klonpinseln gängiger Bildbearbeitungsprogramme.

Natürlich verbieten die Autorenrichtlinien aller seriösen Fachzeitschriften jegliche Art von Flickschustereien. Stellvertretend erklärt das *Journal of Biological Chemistry*: „No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. [...] Any re-use of the same images in more than one panel or figure must be disclosed and justified. This applies equally to any protein, DNA, or RNA bands and/or microscopy image. [...] Image manipulation to unfairly enhance or eliminate or otherwise obscure data, is misconduct and will be addressed as such.“ Die Grenze zu ernsthaftem Fehlverhalten ist also klar gezogen.

Eine löchrige Verteidigung?

Wie reagierte Renate J. Scheibe auf die PubPeer-Nachfragen zu ihren Publikationen? Für sechs von 22 fraglichen Abbildungen präsentierte sie deren Originalaufnahmen. Teilweise überzeugten diese die Kommentatoren, teilweise warfen sie neue Fragen auf. Zu den restlichen 16 Abbildungen erklärte sie sich nicht. Auch gegenüber *Laborjournal* wollte sie sich nicht äußern.

An ihrer Stelle ergriff Gerolf Gros das Wort, der über 30 Jahre die Arbeitsgruppe Vegetative Physiologie an der Medizinischen Hoch-

Tabelle: Auf PubPeer diskutierte Publikationen von Renate J. Scheibe.

Bildanomalie	Referenz	Jahr
identische Banden in selbem Western Blot	Exp Cell Res. doi.org/fpb4zt	1996
	Oncogene. doi.org/fgrjkgf	1997
	Mol Cell Biol. doi.org/f42j7j	2013
identische Banden in unterschiedlichen Northern Blots oder Western Blots	Biochem J, 338: 561-8	1999
	J Cell Physiol. doi.org/dwmn7b	2000
	Nucleic Acids Res. doi.org/fvhxt3	2011
Molekulargewichts-Bereiche in Northern Blot zusammenkopiert	J Physiol. doi.org/bk8zrx	2001
identische Banden im Electrophoretic Mobility Shift Assay	J Biol Chem. doi.org/cstgv5	2007
identisches Hintergrundrauschen im Western Blot	Nucleic Acids Res. doi.org/fvhxt3	2011
identische Zellstrukturen in Fluoreszenzmikroskopie-Aufnahmen	J Histochem Cytochem. doi.org/bbg258	2006
	Am J Physiol Cell Physiol. doi.org/cfqrq4	2008
	PlosOne. doi.org/chnmmc	2010

schule Hannover leitete. Insgesamt publizierten beide 18-mal gemeinsam. Auf PubPeer erklärte der seit 2008 emeritierte Professor, keine Abbildung sei manipuliert worden. Manche Fluoreszenzaufnahmen seien zwar ähnlich, aber nicht identisch. Schließlich würden höchst regelmäßige Muskelstrukturen abgebildet. Lehrbücher und Reviews seien reich an derartigen Ähnlichkeiten. Als die PubPeers ihn baten, Beispiele für sich wiederholende identische Merkmale in Veröffentlichungen anderer Labore zu nennen, reagierte er nicht mehr.

Unrecht hat er indes nicht. Natürlich können sich Banden in Immunoblots ähneln. Ebenso können Mikroskopieaufnahmen ähnliche Zellstrukturen zeigen. Doch wie lassen sich identische Körnungsmuster im Hintergrundrauschen von Abbildungen erklären?

Könnten sich vielleicht alle Auffälligkeiten auch einfach als unglückliche Kombination von Schlampigkeit und harmlosen Artefakten infolge von beispielsweise Bildkompressionen erweisen?

Auffällige Publikationen?

Insgesamt trat Renate J. Scheibe in ihrer Forschungskarriere sechsmal als Erstautorin in Erscheinung, 20-mal in mittlerer Position einer Autorenliste, achtmal als Letztautorin. Die auffälligen elf Publikationen aus den Jahren 1996 bis 2013 umfassen sieben ihrer acht Letztautorschaften und zwei ihrer sechs Erstautorschaften, aber nur eine von 20 Publikationen mit ihrem Namen in mittlerer Position. Die Auffälligkeiten scheinen also mit



DISPENDIX I.DOT

Der I.DOT ist ein intuitiver und hochwertiger Liquid Handler der neuesten Generation. Ausgestattet mit der modernsten Software und Technologie kann dieses Gerät Volumina von nur 8 nL kontaktlos in jedes SBS-Format dispensieren. Dadurch reduzieren Sie den Reagenzien-, aber auch den Kunststoffverbrauch in Ihrem Labor drastisch, da Sie keine Pipettenspitzen benötigen. Ganz gleich, ob Sie Zellen, Enzyme, Beads, Compounds oder Puffer für die Assay-Entwicklung, das Hochdurchsatz-Screening oder für NGS und qPCR dispensieren, der I.DOT bietet beispiellose Präzision und Benutzerfreundlichkeit für das Liquid Handling. Die patentierte Drop Detection Technologie bietet ein beispielloses Maß an Prozesssicherheit in der mikrofluidischen Dispensiertechnologie. Wünschen Sie eine Vorführung? Nehmen Sie Kontakt mit uns auf!

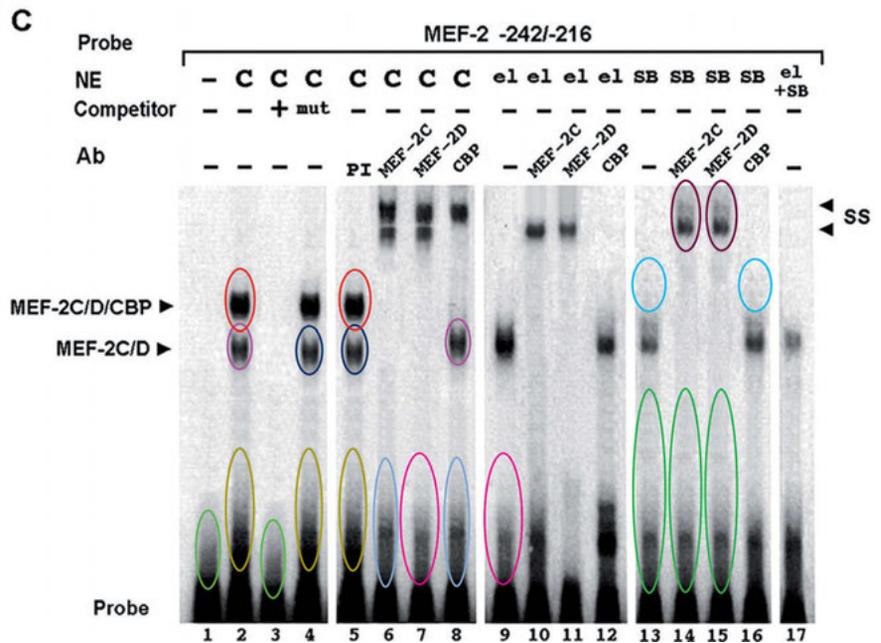
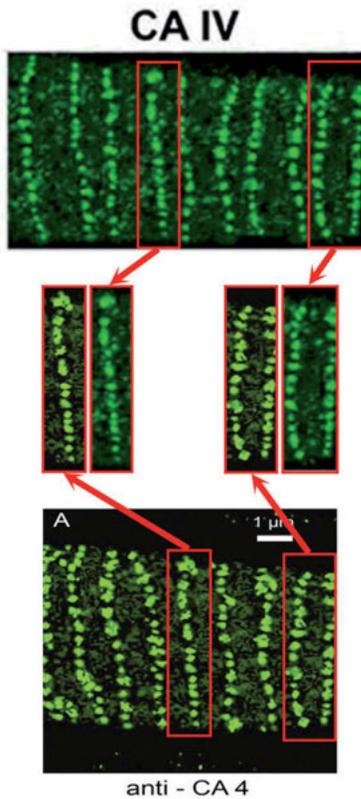





www.nbsscientific.de


+49 (0) 6221 352 1050


info@nbsscientific.de



Oben: Im Electrophoretic Mobility Shift Assay von Abbildung 4C in Meissner et al., 2007 (doi.org/cstgv5) zeigen viele Banden identische Schwärzungsmuster.

Links: Fluoreszenz-markierte Carboanhydrasen in den Plasmamembranen von Muskelfasern folgen in Abbildung 3 von Scheibe et al., 2008 (doi.org/cfqqr4) (siehe obere Reihe) und Abbildung 1 von Hallerdei et al., 2010 (doi.org/chnmmc) (siehe untere Reihe) dem identischen Verteilungsmuster (siehe mittlere Reihe) – manchmal.

dem Einfluss zu korrelieren, den Scheibe auf Manuskripte hatte. Besteht ein kausaler Zusammenhang?

Drei der vier restlichen unauffälligen Erstautorschaften publizierte Renate J. Scheibe am Anfang ihrer Forschungskarriere 1991 und 1992. Die erste Windows-Version der vielleicht bekanntesten Bildbearbeitungssoftware des US-Softwareherstellers Adobe kam Ende 1992 auf den Markt. Zuvor war Bildbearbeitung nur eingeschränkt möglich. Ist das nur Zufall?

Könnte eine andere Autorin oder ein anderer Autor vielleicht für die Bildanomalien verantwortlich sein? Scheibes häufigster Koautor war Joachim Meißner, der in seiner MHH-Arbeitsgruppe Kardiomyozyten charakterisiert.

Zu acht der elf fragwürdigen Publikationen trug er bei, fünfmal als Erstautor. Keine seiner 23 anderen Publikationen steht jedoch auf PubPeer in der Kritik. Gegenüber *Laborjournal* wollte sich Meißner nicht äußern. Zu fünf von Scheibes elf fragwürdigen Publikationen trug zwischen 2001 und 2011 außerdem Gero Gros bei. Auf die umstrittenen Abbildungen in den Artikeln davor und danach hatte er keinen Einfluss. Auf vier Publikationen aus den Jahren 1996 bis 2000 findet sich der Name des seit 2005 emeritierten MHH-Professors Walter Heinz Müller. Auf die Abbildungen im Jahrzehnt danach hatte er keinen Einfluss. Neben Renate J. Scheibe gibt es also also keine Personalie, die Zugriff auf die Bild-

daten aller auffälligen Publikationen gehabt haben könnte.

Warum stammt ihre jüngste auf PubPeer kritisierte Publikation aus dem Jahr 2013? Im Jahrzehnt danach trug sie nur zu sechs Publikationen bei – als Mittelautorin. Niemals war sie seitdem federführend als Erst- oder Letztautorin beteiligt. Wären Scheibes Erst- und Letztautor-Manuskripte vor 2013 auch ohne die kritisierten Abbildungen von Journalen zur Publikation angenommen worden? Dieses Urteil können nur Fachexperten und -expertinnen fällen.

Fakt ist: Auch ohne Publikationserfolge im letzten Jahrzehnt finanziert die MHH die Arbeitsgruppe von Privatdozentin Scheibe wei-

Kontroversen an der Medizinischen Hochschule Hannover

Wissenschaftsskandale sind der Medizinischen Hochschule Hannover nicht fremd. So stellte die MHH beispielsweise 2016 fest, dass die damalige Verteidigungsministerin und derzeitige Präsidentin der Europäischen Kommission Ursula von der Leyen in ihrer Doktorarbeit nachweislich plagiiert hatte. Doch von der Leyen durfte ihren Dokortitel behalten, da ihre Dissertation „wissenschaftlich neu, valide und von praktischer Relevanz“ sowie nur 20 Prozent der Arbeit fehlerhaft seien. Auch begann der Fälschungsbetrüger Paolo Macchiarini seine Karriere in der Luftröhrentransplantation an der MHH. Als Chefarzt der Klinik für Thorax- und Gefäß-

chirurgie im Klinikum Hannover Heidehaus habilitierte er sich 1999, bevor er 2005 über Barcelona ans schwedische Karolinska-Institut wechselte. Nach mehreren ethisch nicht zu rechtfertigenden Operationen mit Todesfolge stellten internationale Gremien 2016 wissenschaftlichen Betrug in Macchiarinis Veröffentlichungen fest. Im Zuge des Wissenschaftsskandals traten der Generalsekretär des Nobelkomitees Urban Lendahl sowie die Vizekanzler des Karolinska-Instituts Anders Hamsten und Harriet Wallberg-Henriksson zurück. Doch an der MHH firmierte Macchiarini als außerplanmäßiger Professor weiter. Zwar erklärte die Medizinische Hochschule Hannover, keine der desaströsen Lungen-OPs unterstützt zu haben; der MHH-Professorentitel war für Macchiarinis Karriere aber sicher nicht hinderlich.

Henrik Müller

ter – seit nunmehr durchgehend dreißig Jahren. Scheibe war nie an einem anderen Institut tätig – zumindest hat eine eventuelle Tätigkeit außerhalb der MHH keinerlei Spuren in ihrer Publikationsliste hinterlassen. Auf allen ihren Artikeln zwischen 1996 und 2016 – egal ob auf PubPeer diskutiert oder nicht – taucht erst durchgehend MHH-Professor Walter Heinz Müller, dann durchgehend MHH-Professor Gerolf Gros unter gleicher Adresse auf. Wie beeinflusste deren Patronat die offensichtliche Stellensicherheit der Privatdozentin?

Wer klärt auf?

Gros war der einzige von 37 Koautoren der elf fragwürdigen Publikationen, der sich auf PubPeer neben Scheibe zu Wort meldete. Gegenüber *Laborjournal* erklärte er Mitte Juni 2023: „Die PubPeer-Analysen sind bereits Gegenstand einer Ombudsuntersuchung der MHH. Bevor diese Untersuchungen abgeschlossen sind, können noch keine Aussagen dazu gemacht werden.“

Auch Beate Schwinzer, die Leiterin der Geschäftsstelle Ombudswesen der MHH, konnte aus Gründen der guten wissenschaftlichen

Praxis (GWP) und des Umgangs mit Verdachtsfällen wissenschaftlichen Fehlverhaltens keinerlei Auskunft geben.

In der vorletzten Juniwoche 2023 teilte Schwinzer *Laborjournal* mit: Eine Vorprüfung von Verdachtsfällen sei gemäß § 13 der GWP-Richtlinien der MHH binnen zwölf Wochen abzuschließen. Im aktuellen Fall ergibt das Mitte September 2023. Eine sich eventuell anschließende „förmliche Untersuchung“ solle dann „möglichst zügig“ durchgeführt werden. Wie lange das dauere, sei aber „individuell sehr unterschiedlich“. Auch würde von Fall zu Fall entschieden, inwieweit die Öffentlichkeit informiert würde. Wahrscheinlich hat die MHH bei Verdachtsfällen wissenschaftlichen Fehlverhaltens hinzugelert. Akademische Kontroversen sind ihr schließlich nicht unbekannt (siehe Infokasten auf Seite 18).

Der Vorsitzende der GWP-Kommission an der MHH ist übrigens Matthias Gaestel, der Direktor des MHH-Zentrums Biochemie – und somit Renate J. Scheibes direkter Vorgesetzter. Auf der jüngsten auf PubPeer kritisierten Publikation von Scheibe findet sich Gaestel als Koautor. Bereits der Forschungsbericht 2008 der MHH führt beide als Kooperationspartner auf.

Außer bei der MHH fragte *Laborjournal* auch bei den elf betroffenen Fachzeitschriften nach, inwieweit sie sich mit den auf PubPeer geäußerten Verdachtsfällen auseinandersetzen. Bis zum Redaktionsschluss reagierten nur drei von elf Verlagen. Von der PubPeer-Diskussion wusste nur eine Fachzeitschrift, nämlich *The Journal of Physiology*. Alle drei Journale beteuerten allerdings, jegliche geäußerten Bedenken äußerst ernst zu nehmen und den höchsten Standards der Publikationsethik verpflichtet zu sein. Mit Verweis auf die Richtlinien des Committee on Publication Ethics (COPE) konnten sie jedoch keine Auskunft zu ihren Maßnahmen geben. Es bleibt also abzuwarten, wie Arbeitgeber und Fachzeitschriften Scheibes Publikationen bewerten. Muss sie sich Sorgen machen?

Hinweis: Die Zellbiologin Renate J. Scheibe an der MHH ist nicht zu verwechseln mit der Pflanzenwissenschaftlerin Renate Scheibe von der Universität Osnabrück, die seit 2017 dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) eingesetzten Gremium „Ombudsman für die Wissenschaft“ angehört.

Henrik Müller



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**.



NEU

D-ONE - Einkanal-Pipettiermodul



VIAFLO - Elektronische Pipetten



VOYAGER - Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

www.integra-biosciences.com



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (58)

Zen und die Kunst, Forschungsqualität zu bewerten

„Forschungsqualität“ ist das Hauptkriterium in der Beurteilung von Wissenschaft. Folglich entscheidet sie wesentlich über Wohl und Wehe bei Anträgen, Publikationen und Karriere. Nur, wie definiert man Forschungsqualität?

Schon häufig hat der Narr auf diesen Seiten über mangelnde Qualität in der Wissenschaft gemäkelt. Auch ist er Sekretär eines Preises, bei dem eine internationale, hochkarätig besetzte Jury jährlich eine halbe Million Euro an Individuen, Gruppen, Institutionen und auch junge Wissenschaftler vergibt, die herausragend zur Verbesserung von Qualität in der Wissenschaft beigetragen haben – nämlich des „Einstein Foundation Award for promoting of quality in research“ (Links wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>). Auf seinem Kreuzzug für mehr Forschungsqualität ist der Narr jedoch keineswegs allein, auch ist das Thema nicht wirklich neu. Bereits 1830 griff etwa Charles Babbage, ein Multitalent und Erfinder des Vorläufers der modernen Computer, in seinen „Reflections on the Decline of Science in England, and on Some of Its Causes“ das wissenschaftliche Establishment, die Universitäten und die britische Royal Society scharf an. Unter anderem prangerte er darin selektive Datenanalyse („Trimming“), unsaubere Statistik („Cooking“) und Wissenschaftsbetrug („Forging“, „Hoaxing“) an. Die Qualität von Wissenschaft steht also schon recht lange auf dem Prüfstand.

Doch nicht nur Kritiker des Wissenschaftssystems interessieren sich für „Forschungsqualität“. So muss Forschung von hoher Qualität sein, um überhaupt gefördert oder publiziert zu werden – wobei der Peer Review als weithin akzeptierte Qualitätskontrolle fungiert. Qua-

lität bildet folglich zusammen mit Originalität und Exzellenz die Trias der wesentlichen Kriterien, die über Antragserfolg, Publikation oder Karriere entscheiden.

Aber wüssten Sie, „Forschungsqualität“ zu definieren? Falls Sie damit Schwierigkeiten haben, sind Sie nicht allein. Erst kürzlich hat sich beispielsweise ein Gremium hochkarätiger Wissenschaftler aus den verschiedensten Disziplinen auf Einladung der Einstein Stiftung (die auch den oben erwähnten Preis vergibt) mit der Frage auseinandergesetzt, wie man Forschungsqualität definieren oder gar messen kann und ob es hierfür womöglich disziplinäre Standards gibt. In Bezug auf diese Fragen herrschte am Ende jedoch keineswegs Einigkeit.

»Qualität kann man nur erkennen, wenn man eine Definition hat, was das sein soll.«

Dabei ist die Definition von „Forschungsqualität“ keine rein theoretische Angelegenheit. Schließlich ist sie *das* Hauptkriterium in der Beurteilung von Wissenschaftlern und deren Produkten. Folglich sollte man eigentlich ziemlich genau wissen, mit welchem Maßstab man da urteilt. Denn sonst wird das Urteil willkürlich beziehungsweise geschmäckerlich ausfallen – frei nach dem häufig gehörten Spruch: „Qualität erkennt man, wenn man sie sieht“. Damit macht man sich selbst zur Autorität in dieser Frage, jedoch ohne seine Karten auf den Tisch zu legen. In vielen Begutachtungen, die ich in den letzten Jahrzehnten mitgemacht habe, ist genau dies passiert.

Qualität kann man aber tatsächlich nur dann erkennen, wenn man einen Begriff oder – praktisch gesprochen – eine Definition davon hat, was das sein soll. Es ist eben nicht wie bei Gefühlen, wie zum Beispiel Ärger oder Glückseligkeit – die erkennt man tatsächlich, wenn man sie hat. Wie also könnten wir Qualität in der Forschung stattdessen definieren?

»Rankings machen die Gutachter in der Wissenschaft zwar auch. Nur auf welcher Grundlage?«

Wenn wir über Gegenstände des täglichen Lebens nachdenken, haben wir damit meist keine Schwierigkeiten. Welche Qualität hat eine Matratze? Eine Kaffeemaschine? Profis in solchen Fragen sind Organisationen wie etwa die Stiftung Warentest. Sie definieren Qualität anhand klarer Kriterien wie Güte der Verarbeitung, Haltbarkeit, heutzutage auch Nachhaltigkeit – sowie natürlich dem Nutzen für den Gebrauch (Wie schläft sich's drauf? Wie lange dauert es, bis die erste Tasse Kaffee rauskommt? ...) oder dem Preis-Leistungs-Verhältnis. Auf die-

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.



Foto: BH/Thomas Ratajzyk

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

ser Basis kann man letztlich sogar quantifizieren, verschiedene Produkte vergleichen und für diese ein Ranking erstellen.

Rankings machen die Gutachter in der Wissenschaft zwar auch. Nur auf welcher Grundlage? Wenn Qualität eines der Kriterien dabei ist, wie fassen wir sie? Und warum tun wir uns da so schwer?

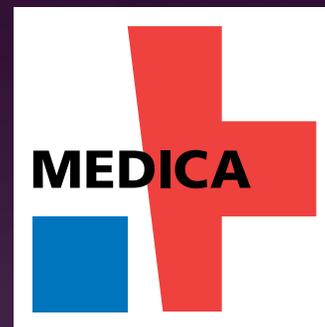
»Qualität kann viele Dimensionen und Bedeutungen haben. Der einzige gemeinsame Nenner: Sie haben alle eine positive Konnotation.«

Die Definition von „Qualität“, etwa bei Wikipedia, wonach Qualität die Summe beziehungsweise Güte aller Eigenschaften eines Objektes, Systems oder Prozesses sei, hilft uns angesichts ihrer Allgemeinheit nicht weiter. Robert M. Pirsig dagegen neutralisiert in seinem Buch „Zen und die Kunst, ein Motorrad zu warten“, einem Klassiker der philosophischen Betrachtung des Qualitätsbegriffs, seine rationale Betrachtung des Gegenstandes am Ende wieder mit einem subjektiven, Zen-artigen „Im-Moment-Sein“ – und dies wollten wir in der Forschungsbewertung ja gerade hinter uns lassen.

Nützlicher fand ich da Peter Dahler-Larsens Abhandlung „Quality – from Plato to performance“. Darin listet er die vielen Dimensionen und Bedeutungen auf, die „Qualität“ haben kann – und findet nur einen einzigen gemeinsamen Nenner all dieser Definitionen: dass sie nämlich alle eine positive Konnotation haben. Qualität will man haben, sie ist etwas Gutes; wenn es dagegen an Qualität mangelt, haben wir ein Problem. Ausgehend von der Multidimensionalität des Begriffes betrachtet er dann verschiedene „Perspektiven“, unter denen man Qualität definieren oder analysieren kann: Qualität als Nützlichkeit, Qualität als Expertenmeinung, Qualität als Compliance mit Standards, Qualität als Impact, Qualität als Exzellenz und so weiter.

»Von der Stiftung Warentest können wir lernen, dass Qualitätskriterien transparent sein müssen.«

Und siehe da, wir finden da alle Verwendungen (Perspektiven!) des Qualitätsbegriffes in der Beurteilung von Wissenschaft wieder. Sie sind Experte? Dann wissen Sie, was Qualität ist! Sie finden, dass Wissenschaft exzellent sein muss? Dann können Sie als „Experte“ ohne weitere Bestimmung Qualität und Exzellenz in eins fallen lassen – und ihr Urteil gleich „al gusto“ fällen. Sie halten den Impact-Faktor für ein gutes Kriterium für die Relevanz einer Publikation? Dann haben Veröffentlichungen in Journalen wie *Nature*, *Cell* oder dem *New England Journal of Medicine* logischerweise eine sehr hohe Qualität. Letzteres hat auch



Member of  MEDICAlliance

DÜSSELDORF
GERMANY

13–16
NOVEMBER
2023

Smarte
Einblicke
entdecken.

Erlebe
LAB & DIAGNOSTICS,
eine der fünf
Erlebniswelten
der MEDICA.



Messe
Düsseldorf

gleich den Vorteil, dass Sie Wissenschaftler ganz einfach ranken können, wie Matratzen oder Kaffeemaschinen bei der Stiftung Warentest.

Wir halten also fest: Der Qualitätsbegriff in der Wissenschaftsbewertung ist eine unausgesprochene, unreflektierte und damit intransparente Mischung aus diversen nicht näher definierten Perspektiven auf das, was als Forschungsqualität verstanden werden könnte. Und damit wenig brauchbar.

Von der Stiftung Warentest könnten wir lernen, dass Qualitätskriterien transparent sein müssen. In Bezug auf „Forschungsqualität“ bedeutet dies, dass wir eine Definition und daraus abgeleitete Kriterien brauchen, die offen kommuniziert und auf alle Kandidaten oder Anträge eines Verfahrens gleichermaßen angewendet werden.

Auch aus der Leitlinienentwicklung in der klinischen Medizin können wir einiges lernen. Moderne Medizin ist schließlich evidenzbasiert. Nur wo es belastbare Evidenz dafür gibt, dass der Nutzen einer Behandlung deren Risiken übersteigt, darf sie eingesetzt werden. Kommissionen von Experten sichten dafür die hinsichtlich einer Therapie jeweils verfügbaren Forschungsergebnisse, bewerten sie nach international konsentierten Kriterien – und sprechen dann eine Empfehlung aus, die auch negativ sein kann. Je nach Güte der vorhandenen Evidenz (zum Beispiel kleine Studien von zweifelhafter Qualität oder große randomisierte kontrollierte Studien) wird die Stärke beziehungsweise die Verbindlichkeit der Empfehlungen auch noch quantifiziert. Diese sogenannte GRADE-Methodik (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) wird von über hundert Organisationen (einschließlich der Weltgesundheitsorganisation WHO) befürwortet und/oder verwendet, um die Qualität von Evidenz und die Stärke von Empfehlungen im Gesundheitswesen zu bewerten.

»Zunächst müsste man sich einigen, was man unter Forschungsqualität verstehen möchte.«

Wie wäre es angesichts dessen also, wenn sich Institutionen und Fördergeber auf einen transparenten und vergleichbaren Ansatz zur Bewertung von Forschungsqualität einigen könnten? Zunächst müsste man sich einigen, was man unter Forschungsqualität verstehen möchte. Trotz der oben geschilderten Multidimensionalität und Vielfalt von Perspektiven glaube ich, dass dies, zumindest in den Lebenswissenschaften, eine ziemlich gradlinige Sache wäre. Und auch konsensfähig.

Wenn wir uns ganz grundsätzlich darauf verständigen können, dass Wissenschaft verantwortungsvoll sein muss, könnten wir dies als unsere Perspektive festlegen. Hier gleich ein Vorschlag für relevante Dimensionen, die sich hieraus ableiten ließen:

- » Robustheit der Ergebnisse,
- » Transparenz im Forschungsdesign und in der Veröffentlichung der Ergebnisse,
- » Nützlichkeit für die Wissenschaft oder die Gesellschaft,
- » Ethik für Mensch und Tier.

Für jede dieser Dimensionen lassen sich einfach und zwanglos Bewertungskriterien ableiten, die selbstverständlich kontextabhängig sein müssen. Also beispielsweise in Teilen anders für Grundlagenforscher und deren Produkte als für Psychologen oder klinische Forscher.

Robust sind Forschungsergebnisse, wenn sie von hoher interner und externer Validität sind. Wenn sie also zum Beispiel in der präklinischen Forschung randomisiert und verblindet durchgeführt wurden, dazu mit hoher methodischer Kompetenz und am besten in verschiedenen Spezies oder experimentellen Settings.

Wenn die Studien- und Analysenprotokolle überdies noch präregistriert werden, sind sowohl das Vorgehen wie auch die Auswertung *transparent* festgelegt. Praktiken wie selektive Datenanalyse („Cherry

picking“), Hypothesenbildung nach Erhalt der Ergebnisse („HARKING“) oder statistische Trickereien („p-Hacking“) werden damit erschwert.

Nützlich ist Forschung für die Wissenschaft, wenn ihre Daten zur Nachnutzung veröffentlicht werden; und *nützlich* ist sie für die Gesellschaft (in unserem Fall die Patienten), wenn die klinischen Forscher sie in die Planung ihrer Studien involvieren.

»Forschung niedriger Qualität kann keine relevanten Ergebnisse erzielen. Da hilft es auch nichts, wenn sie originell ist.«

Ethisch ist Forschung für Patienten dann, wenn Nutzen und möglicher Schaden für sie in klinischen Studien im Gleichgewicht stehen. Und sie ist es für Tiere, wenn deren Leid minimiert wird oder gleich ganz auf ihre Verwendung verzichtet wird (3R-Regel).

Und schon hätten wir ein Set von Kriterien, mit denen die Forschungsqualität einer Studie oder eines Antrages (in Bezug auf die Vorarbeiten und das Arbeitsprogramm) bewertbar wird. Genauso wie das Oeuvre einer Forscherin oder eines Forschers. Und zwar mit transparenten und überprüfbaren Kriterien, die auf die gesamte Bewerberchaft oder die Anträge eines Verfahrens angewendet werden können. Ähnlich wie bei der GRADE-Methode könnte man dann die einzelnen Dimensionen in einer „Bewertung“ zusammenfassen – von „Höchste Qualität“ in allen Domänen über „Unklare/fragwürdige Qualität“ bis hin zu „Nicht beurteilbar“.

Antragsteller, Anträge oder Artikelsubmissionen niedriger Qualität könnte man dann sofort aussortieren, und bräuchte sie gar nicht mehr nach Originalität oder Relevanz zu befragen. Denn Forschung niedriger Qualität kann keine relevanten Ergebnisse erzielen. Da hilft es auch nichts, wenn sie originell ist oder wenn die Antragsteller schon mal in ganz tollen Journalen publiziert haben.

»Um Qualität zu bewerten, müsste man den Antrag oder das Paper gelesen haben.«

Überhaupt sind Originalität und Relevanz Kategorien, die sich viel stärker einer Operationalisierung entziehen und somit wesentlich subjektiver bewertet werden müssten als Forschungsqualität. Hinzu kommt, dass Relevanz eine zeitliche Dimension hat, die ihre Bewertung nahezu unmöglich macht. Was heute als irrelevant erscheint, kann schon morgen hochrelevant werden, die Wissenschaftsgeschichte liefert hierfür unzählige Beispiele. Das Gleiche gilt natürlich auch umgekehrt für gehypte Projekte, für die sich nach wenigen Jahren niemand mehr interessiert. Die Bewertung von Originalität ist hingegen sogar noch subjektiver – und diskriminiert letzten Endes Ergebnisse, die rein konfirmativ sind. Nicht zuletzt deshalb bekommen wir viel zu wenige davon.

Die von mir hier angebotene Definition von Forschungsqualität dagegen operationalisiert und objektiviert diese, wodurch sie in eine konkrete und bis zu einem gewissen Grad sogar messbare Form gebracht wird. Es braucht dafür nicht mehr als ein einfaches Formular. Einen gravierenden Nachteil hat mein Vorschlag aber: Um Qualität mithilfe des Formulars zu bewerten, müsste man den Antrag oder das Paper gelesen haben. Querlesen mit Blick auf die Affiliation (Harvard? Stanford?) oder auf die Namen der Journale hilft nicht weiter. Weshalb er wohl leider niemals umgesetzt wird.

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



Erlebnisse einer TA

Hallo, Servus, Moin Moin oder Tach

Immer wenn ich morgens so durchs Institut schlendere, schlägt meine gute Erziehung durch. Meist flöte ich ein freundliches „Hallo“ durch die Räumlichkeiten, und im Regelfall flattert ein ebenso freundliches „Mogään“ zu mir zurück. Wie man in den Wald hineinruft, so schallt es eben auch heraus.

Allerdings scheint es auch Wälder ohne Rückschall beziehungsweise mit abgewandeltem Rückschall zu geben. Das trifft insbesondere auf Forscher und Forscherinnen zu. Die folgenden fünf Typen habe ich in den Jahren meiner Arbeit zu unterscheiden gelernt:

1) Der Hey-grüßende Wissenschaftler

Dieser lässt es sich nicht nehmen, bei jeder Begegnung mit einem Labormenschen ein „Hey“ von sich zu geben. Prinzipiell eine schöne Sache – wenn das pro Person nur einmal am Tag vorkommt und nicht bei wirklich jeder einzelnen Begegnung. Ich werte das einfach mal als übermotivierter Höflichkeit. Oder hat es womöglich was mit Vergesslichkeit oder gar Zerstreuung zu tun?

2) Der langsamig grüßende Wissenschaftler

Dieser ist besonders wortgewandt und verweilt gerne auf ein längeres Pläuschchen. Dabei wird er nicht müde zu erwähnen, dass er total viel zu tun hat und unter immensem Zeitdruck steht. Also dann: Hopp, hopp – und wieder ran an die Pipette!

3) Die nuschelnd grüßende Wissenschaftlerin

Diese ist besonders leise und unscheinbar auf den Laborfluren unterwegs und man kann ein zartes „Hallo“ allenfalls erahnen. Ich vermute, dass ihre Stimme am Morgen noch nicht ganz wach und das Nuscheln demnach alles ist, was ihre Stimmbänder gerade hergeben.

3) Die kryptisch grüßende Wissenschaftlerin

Diese scheint mit dem Hier und Jetzt etwas überfordert (Hat sie etwa immer allzu diffizile Experimente am Laufen?). Deshalb schafft sie es irgendwie nicht, die Buchstaben so aneinanderzureihen, dass sie ein ordentliches Wort ergeben. Das Resultat sind irgendwelche rauhen und unverständlichen Laute. Na ja, wenigstens etwas.

4) Der stumm grüßende Wissenschaftler

Dieser ist nur in der Lage, eine dezente Kopfbewegung in meine Richtung auszuführen. Mit viel Fantasie lässt sich das als Kopfnicken interpretieren. Da fehlen dann auch mir meist die Worte.

Und last but not least läuft eigentlich noch außer Konkurrenz:

5) Der überhaupt nicht grüßende Wissenschaftler

Das ist mein absoluter Liebling. Wenn es gut läuft, erwidert er mein Grüßen mit einem leeren oder einem starren, mich durchbohrenden Blick. Läuft es dagegen schlecht, wird mir nicht einmal diese eher zweifelhafte Ehre zuteil. Würde ich Böses denken, läge die Vermutung nahe, dass dieser Typus einfach unhöflich ist. Da ich aber nie etwas Böses denken würde, ist meine Theorie, dass das Hirn dieses Typus so mit Nobelpreis-verdächtiger Wissenschaft beschäftigt ist, dass Zeit und Raum vollständig an Bedeutung verloren haben. Es herrscht Ausnahmezustand! Mein freundliches „Hallo“ wirkt da wahrscheinlich wie nicht von dieser Welt.

Das war er nunmehr, mein kleiner Ausflug in die Welt der grüßenden (und nicht grüßenden) Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen. In diesem Sinne dann: Tschüss, macht's gut und auf Wiedersehen!

Ute Ipe

FERNSTUDIUM BIOLOGIE

für labortechnische
Fachkräfte in
biomolekularen Berufen

Passgenau auf Sie zugeschnitten

- Sie studieren nebenberuflich - Ihr Fernstudium hat nur wenige Präsenzphasen.
- Ihre Labor-Ausbildung und -Tätigkeit wird Ihnen als Leistung mit 40 ECTS-Punkten angerechnet.
- Sie werden während Ihres Fernstudiums intensiv durch Tutoren und das Springer-Campus Team betreut.
Die Abbruchquote beim Fernstudium Biologie ist deshalb äußerst gering.

Eine Umfrage unter 167
Absolventen und derzeitigen
Teilnehmern ergab,
dass 97% der Befragten
das Fernstudium Biologie
weiterempfehlen würden!

Im Dezember 2023 startet eine weitere Online-Studiengruppe für das Fernstudium Biologie. Sie können sich ab sofort für einen Platz in dieser oder einer der kommenden Online-Studiengruppen bewerben!

Jetzt
informieren!



springernature-campus.de

00KIX | image: kasto / stock.adobe.com

KI & Co.

» Welche Substrate ein Enzym in welche Produkte umsetzt, ist schwer vorhersagbar – zumindest bisher. Ein Forschungsteam um **Martin Lercher** der Arbeitsgruppe Computergestützte Zellbiologie an der **Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** entwickelte eine Deep-Learning-basierte Methode (esp.cs.hhu.de), die vorhersagt, ob ein beliebiges Enzym einen beliebigen Ausgangsstoff für die von ihm katalysierte Reaktion verarbeiten kann. Momentan arbeitet es zu 91 Prozent korrekt (Nat Commun. doi.org/gr85bx).

» Wie lernt das Gehirn räumliche Informationen? Niemand weiß es. Bekannt ist: Nervenzellen im Hippocampus codieren die räumliche Umgebung. Bewegt sich eine Person, feuern spezifische Ortszellen je nach eingeschlagener Route. Im Schlaf lässt der Hippocampus zurückgelegte Wege dann in Form der jeweiligen Aktivitätsmuster Revue passieren. Die Neuroinformatiker **Nicolas Diekmann** und **Sen Cheng** konstruierten an der **Ruhr-Universität Bochum** ein maschinelles Lernmodell, das dieses sogenannte Replay rekapituliert. Ihre Haupteckenerkenntnis: Die KI lernt Rauminformationen schneller, wenn sie sich an die Reihenfolge der Nervenzellaktivitäten des Hippocampus hält, statt sie zufällig zu wiederholen (eLife. doi.org/gr7tm4). Warum und wie bleibt vorerst unbekannt.

» Proteine in Kryo-Elektronen-Tomogrammen von Zellen zu identifizieren, ist infolge geringer Signal-Rausch-Verhältnisse und der Überfüllung des zellulären Raums mühevoll. Für qualitativ hochwertige Aussagen müssen sie per Hand identifiziert werden, was Tage bis Wochen pro Datensatz in Anspruch nimmt. Schneller sind maschinelle Lernalgorithmen, die aber für jedes Protein extra anhand Tausender Beispiele trainiert werden müssen. Abhilfe schafft das Deep-Metric-Learning-basierte Open-Source-Tool TomoTwin aus der Arbeitsgruppe von **Stefan Raunser** vom **MPI für molekulare Physiologie in Dortmund**. Es lokalisiert unbekannte Proteine > 150 Kilodalton auch ohne vorheriges spezifisches Training und läuft sogar auf lokalen Computern (Nat Methods. doi.org/gr8gvc). -HM-

Göttingen

Prionen in Tränen

Nach Diagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) – einer Form der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) in Menschen – bleiben Patienten nur Monate bis zum Tod. Medikamentöse Therapien existieren nicht. Eine frühzeitige Diagnostik ist entsprechend wichtig. Biochemische Nachweismethoden beruhen – ähnlich einer PCR von Nukleinsäuren – auf der Amplifikation des pathologischen Prionoproteins (PrP^{Sc}) im Untersuchungsmaterial durch Zugabe von rekombinantem PrP. Ein solcher Nachweis von PrP^{Sc} in Körperflüssigkeiten ist bisher aber nur im Liquor cerebrospinalis möglich, der durch eine unangenehme Lumbalpunktion entnommen werden muss und neben wenig PrP^{Sc} störende Faktoren wie

etwa Blutzellen enthält. Die Arbeitsgruppe von **Inga Zerr** am Nationalen Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien an der **Universitätsmedizin Göttingen** erweiterte ihre Amplifikationsmethode, die Real Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC), deshalb auf Tränenflüssigkeit. In einer Pilotstudie diagnostizierten sie 16 von 19 CJK-Patienten korrekt. Bei 94 Betroffenen mit anderen neurologischen Erkrankungen blieb der Test negativ (N Engl J Med. doi.org/khf9). Vielleicht wird die Analyse von Tränenflüssigkeit in Zukunft auch bei weiteren neurodegenerativen Erkrankungen wie etwa den Parkinson- und Alzheimer-Krankheiten Bedeutung gewinnen. -HM-

Bremen

Archaeen, die Erdöl fressen

Umweltkatastrophen als Folge von Unfällen bei der Förderung oder dem Transport von Erdöl machen eine Notfallvorsorge unerlässlich. In Gegenwart von Sauerstoff bauen Mikroorganismen Alkane als die Hauptbestandteile von Erdöl schnell ab. Organismen, die das ohne Sauerstoff schaffen, sind indes weitgehend unerforscht. **Hanna Zehnle** und ihre Kollegen der Arbeitsgruppen von **Gunter Wegener** am **MPI für Marine Mikrobiologie** und am Zentrum für Marine Umweltwissenschaften (MARUM) der **Universität Bremen** wiesen erstmals in Laborkultur nach, wie Archaeen der Gattung *Candidatus Alkanophaga* aus dem zwei Kilometer tiefen Guaymas-Becken

im Golf von Kalifornien Alkane unter anaeroben Bedingungen abbauen: Sie verwenden eine Variante der Methyl-Coenzym-M-Reductase (MCR) – also des Schlüsselenzyms aller methanogenen und methanotrophen Archaeen –, die neben Methan auch längerkettige Alkane mit fünf bis 14 Kohlenstoffatomen zu CO₂ oxidieren kann (Nat Microbiol. doi.org/khg6). Ganz allein schaffen die Archaeen den Erdölabbau allerdings nicht. Frei werdende Elektroden übertragen sie dabei auf Sulfat-reduzierende Bakterien der Gattung *Thermodesulfobacterium*. Ärgern oder erfreuen die miteinander kooperierenden Mikroorganismen die Ölindustrie? -HM-

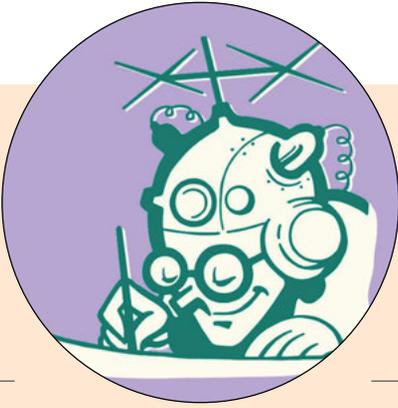
München

Einzelzell-Atlas der menschlichen Lunge

Einzelzelltechnologien verändern unser Verständnis menschlicher Gewebe – erfassen gleichzeitig aber nur eine begrenzte Anzahl von Proben. Die Variabilität der Bevölkerung spiegeln sie nicht wider. Ist die Methodik dennoch reif, ein gesamtes menschliches Organ auf Einzelzellebene zu charakterisieren?



Die Antwort ist ja: Forschende um **Fabian Theis** vom **Helmholtz Zentrum München** und der **Technischen Universität München** haben in einem Gemeinschaftsprojekt von 60 internationalen Instituten 2,4 Millionen Zellen von 486 Personen aus 49 Datensätzen des menschlichen Atmungssystems zum öffentlich zugänglichen Human Lung Cell Atlas (*humancellatlas.org*) vereint (Nat Med. doi.org/khg8). Neben einer Neuannotation aller – teilweise unbeschriebener – Zelltypen mit passenden Marker-Genen zeigt er, wie sich die Lungenzellen einzelner Individuen je nach Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index für zehn verschiedene Lungenkrankheiten von einer gesunden Lunge unterscheiden. Ein vollständiger Human Cell Atlas ist wohl nur eine Frage der Zeit... -HM-



Schöne Biologie

Komplexität ist komplex

Es gibt Begriffe, die fristen ein schwieriges Dasein in der Biologie. Einer davon ist „Komplexität“.

Die ganze Crux fängt schon damit an, wie man die Komplexität von Lebewesen definieren soll. Oder anders gefragt: Welches sind die Kriterien, nach denen sie sich im Grad ihrer Komplexität unterscheiden?

Stephanie Keep vom US-National Center for Science Education persiflierte das Dilemma einmal mit folgendem Beispiel (tinyurl.com/yckzn2zw): „Seegurken beispielsweise müssen uns doch ansehen und denken; Diese armen Kreaturen. Können nicht mal ihre eigenen Eingeweide ausspucken. Was für Einfaltspinsel.“

Okay, zugegeben: Deutlich mehr Witz als Nutz! Ein ernster Kern steckt dennoch darin. Denn was macht uns Menschen tatsächlich insgesamt komplexer als Seegurken, auch wenn uns die eine oder andere von deren Qualitäten offensichtlich fehlt?

Dazu wird Stephanie Keep an anderer Stelle konkreter: „Das Problem ist, dass wir dazu neigen, ‚komplexer‘ mit ‚besser‘ gleichzusetzen. [...] Aber was ist eigentlich Komplexität? Reden wir von Komplexität in Bezug auf die Anzahl oder die Art der Zellen? Ich vermute zwar, dass ein Tier komplexer ist als ein Bakterium, aber wenn wir von Komplexität im Sinne von schierer Anzahl, Vielfalt, Fortpflanzungsfähigkeit oder allgemeiner weltweiter Vorherrschaft sprechen, dann werden die Bakterien jedes Mal gewinnen.“

Gut, geschenkt! In einem werden Bakterien allerdings niemals gewinnen: wenn man als Kriterium für Komplexität nimmt, wie viele verschiedene Zelltypen ein diskreter Organismus bildet und funktionell integriert. Zwar immer noch etwas wachsw weich, aber aktuell wohl das am breitesten akzeptierte Komplexitäts-Kriterium.

Noch schwieriger wird es mit der Komplexität aber im Zusammenhang mit Evolution. Klar hat über die ewig lange Zeitspanne der biologischen Evolution die Komplexität der Lebewesen im Mittel zugenommen.

Und klar haben nach dem großen Dino-Sterben alle anderen Wirbeltiere die Lücke sofort genutzt, um in der Folgezeit größer und irgendwie auch komplexer zu werden. Aber alleine daraus zu folgern, dass die Evolution die Entwicklung immer höherer Komplexität als klares Ziel verfolgt, geht zu weit.

Schließlich ist Komplexität für ein Lebewesen „energiepolitisch“ vor allem eines: teuer. Nicht zuletzt deswegen versucht die Evolution stetig, Überflüssiges gnadenlos herauszuselektieren und damit gleichsam Komplexität zu reduzieren, sofern es dem Fortpflanzungserfolg nicht schadet. Unzählig sind die Beispiele für solch ein Komplexitäts-Eliminieren, um die energetische Kosten-Nutzen-Bilanz zu verbessern: Augen bei Dunkelhöhlen-Bewohnern, Chloroplasten bei unterirdischen Orchideen, ganze Stoffwechselwege bei Parasiten, ... Und bei uns Menschen ist aktuell die Gallenblase auf evolutionärem Rückzug – genauso wie wir gerade rund einhundert überflüssig gewordene Gene verlieren (*Am. J. Human Gen.* 84(2): 224-34).

Offensichtlich gibt es in der Evolution demnach vielmehr den gegenteiligen Trend: Komplexität wieder herunterzufahren – und zwar immer dann, wenn man gewisse Qualitäten nicht mehr zwingend zur Bewältigung seiner Umwelt braucht.

Das lässt einen dann doch etwas stocken bei der Bewertung von Komplexität in der Biologie. Zumal mittlerweile auch klar ist, dass über ganze Stammbäume gesehen mit zunehmender Komplexität bestimmte Qualitäten quasi universell abnehmen. Etwa die Regenerationsfähigkeit. Oder die Kapazität, neue Gene via horizontalem Gentransfer aufzunehmen – was immerhin einen zentralen Mechanismus im Rahmen der generellen Evolvierbarkeit von Organismen darstellt (*Genome Biol. Evol.*, doi.org/gsc3dt).

Es spricht also vieles dafür, dass es schwierig bleiben wird mit dem Begriff der Komplexität in der Biologie.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 30. Jahrgang | Heft 9/2023

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:

Leonid Andronov, Maryna Olyak (beide Adobe); Bearbeitung: 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

Ein Donut voller Joghurt

MAINZ: Trotz ihrer Bedeutung für den geregelten Austausch zwischen Zellkern und Cytoplasma ist die Struktur von Kernporen bislang nur teilweise aufgelöst. Der Grund: Porenproteine, die nicht ganz einfach zu enträtseln sind ...

Im Zellkern lagert das Kostbarste, das ein Organismus besitzt – das Erbgut und damit die eigene Identität. Dessen Schutz hat für die Zelle höchste Priorität: Bei Eukaryoten hält die doppelte Hüllmembran des Zellkerns alles draußen, was im Kern nichts zu suchen hat. Gleichzeitig darf die Abriegelung nicht hermetisch sein. Auf der einen Seite müssen Transkripte ins Cytoplasma zu den Ribosomen wandern können, auf der anderen Seite herrscht auch im Zellkern Bedarf an Metaboliten und neu synthetisierten Proteinen, etwa für Replikation und Transkription. Den geregelten Austausch zwischen Kern und Cytoplasma vermitteln rund 2.000 Kernporen. Kleine Moleküle durchqueren die Kanäle in der Kernmembran alleine durch Diffusion; größere Moleküle benötigen Unterstützung. So müssen sich Proteine, die in den Zellkern gelangen wollen, mit einem „Passwort ausweisen“ – der Kernlokalisationssequenz. Gebunden an Transportproteine können sie dann die Pore passieren und werden im Inneren des Kerns unter Energieverbrauch freigesetzt.

Kernporen gehören mit ihren 120 Megadalton und gut eintausend verschiedenen Proteinen zu den komplexesten molekula-

ren Strukturen, die bislang bekannt sind. Ihr Gerüst ist strukturell zwar bereits recht genau aufgelöst. Anders sieht es jedoch mit der Transportmaschinerie im Inneren der Pore aus. Dort wird die eigentliche Transportbarriere von sogenannten FG-Nukleoporinen (FG-NUP) gebildet. FG steht für die Aminosäuren Phenylalanin und Glycin, die in den FG-NUPs in hoher Anzahl vorkommen. Vor allem Phenylalanin ist wichtig für den Transportvorgang, da Proteine an dessen aromatischen Ring binden können. Zwar ist jede einzelne Bindung nur schwach. Da in der Pore aber unzählige Phenylalanine vorliegen, können sich die Transportproteine an ihnen entlanghangeln, indem sie für jede gebrochene Bindung eine neue knüpfen. Wie die FG-NUPs in der Pore angeordnet sind, war bislang allerdings nicht bekannt. Denn sie gehören zur Gruppe der intrinsisch ungeordneten Proteine (IDP), die keine oder nur kurzzeitig ausgeprägte Sekundär- und Tertiärstrukturelemente besitzen. Aufgrund ihrer strukturellen Flexibilität lassen sich IDPs mit gängigen Methoden zur Strukturbestimmung nicht abbilden.

Auf Unordnung fokussiert

Auf die Erforschung von IDPs hat sich Edward Lemke spezialisiert, der seit Anfang 2018 die Professur für Synthetische Biophysik ungeordneter Proteine am Institut für Molekulare Biologie (IMB) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz innehat. „Immerhin fast ein Drittel aller Proteine bei Eukaryoten sind IDPs“, weiß der Chemiker. „Viele von ihnen sind an der Entstehung von Krankheiten beteiligt, weil sie aufgrund ihrer flexiblen Struktur leicht aggregieren.“ Wenig überraschend spielen IDPs deshalb vor allem bei Alterserkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer eine Rolle, die mit der Bildung von amyloiden Plaques einhergehen (siehe dazu auch „Intrazelluläre Irläufer“ und „Noch ein Amyloid“ auf [LJ online](#)). Weil IDPs methodisch schwer greifbar sind, stehen ihrer Erforschung viele Hürden im Weg. „Wir bezeichnen sie deshalb gern als das ‚dunkle Proteom‘“, schmunzelt Lemke.

Doch mithilfe von Fluoreszenz-basierten Werkzeugen macht Lemkes Arbeitsgruppe die flexiblen Proteine zeitlich und räumlich aufgelöst sichtbar – und bringt so im wahren Sinne des Wortes Licht ins dunkle Proteom: „Uns interessieren die Funktionen der IDPs und ihre evolutiven Vorteile“, erklärt der Mainzer. „IDPs kommen bei Prokaryoten nur

selten vor; es muss also einen Grund haben, warum die Natur sich dafür ‚entschieden‘ hat, sie im Laufe der Evolution anzureichern.“ Vermutlich spielt ihre Vielseitigkeit eine Rolle, betont Lemke: „In ein flexibles Protein kann man mehr Funktionen einprogrammieren als in einen festen Baustein.“

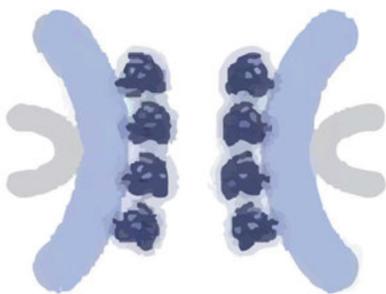
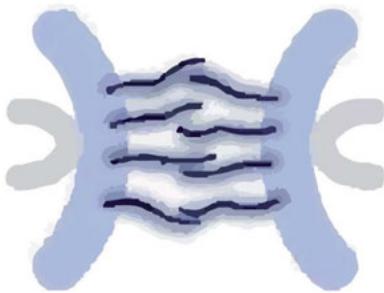


Der Mainzer Biophysiker Edward Lemke ist auch Sprecher des DFG-Schwerpunktprogramms „Molekulare Mechanismen funktioneller Phasenseparation“. Foto: T. Hartmann/IMB

Als Forschungsobjekte dienen den Mainzern molekulare Maschinen, in denen IDPs mitwirken. Für ihre aktuelle Studie ([Nature](#). doi.org/gr6pc3) fiel die Wahl auf die Kernpore, deren Gerüststruktur mithilfe von Kryo-Elektronentomographie bis fast auf Aminosäurelevel aufgelöst ist. In der Mitte des Strukturmodells klapft aber noch immer ein Loch von 30 bis 60 Nanometern Durchmesser. „Dieses Artefakt entsteht dadurch, dass die FG-NUPs im Inneren der Pore für die Kryo-Elektronentomographie unsichtbar sind“, erklärt Lemke. Mit einer Kombination aus Förster-Resonanzenergietransfer (FRET)-Analysen ist es seiner Arbeitsgruppe nun gelungen, dieses Loch zu stopfen – mit Marie Skłodowska-Curie Postdoc Fellow Miao Yu als Erstautorin und in Zusammenarbeit mit Gerhard Hummer, Direktor am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt am Main.

Vorstoß ins dunkle Proteom

Einzelmolekül-FRET ermöglicht es, die Struktur von Proteinen in Lösung zu untersuchen. Dazu wird ein Polypeptid mit zwei verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen markiert, die bei räumlicher Nähe miteinander wechselwirken: Ein Farbstoff fungiert als Donor, der an-

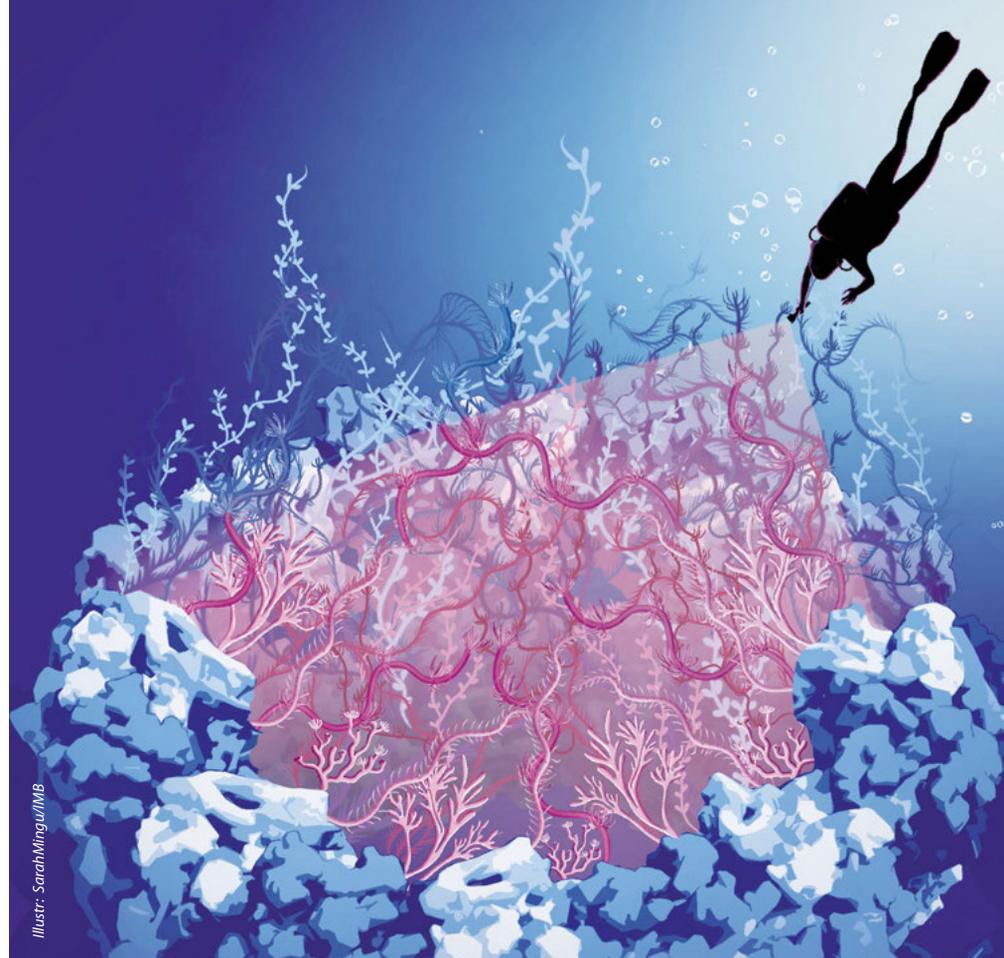


Innerhalb von Kernporen kann FG-NUP98 ein breites Spektrum an Konformationen einnehmen – von dichtgedrängten Polymerbürsten (oben) bis hin zu kollabierten Domänen (unten).
Illustr.: Aus Abb.3 von [Nature](#), doi.org/gr6pc3.

dere als Akzeptor für eine Energieübertragung. Nimmt die Donorfluoreszenz ab oder die Akzeptorfluoreszenz zu, liegen die markierten Aminosäuren im Protein nah beieinander. Der Energietransfer kann durch verschiedene Methoden gemessen werden. Lemkes Team verwendet die Fluoreszenzlebensdauer-Bildgebung (FLIM), bei der eine Verkürzung der Fluoreszenzzeit des Donors gemessen wird. Diese ist unabhängig von Konzentrationsschwankungen der Fluorophore, wodurch FLIM weniger fehleranfällig ist als Methoden, die die Fluoreszenzintensität messen.

Für ihre Analyse konzentrierten sich die Mainzer auf NUP98, da es für die Transportprozesse in der Kernpore essenziell ist: „Ein Ausfall von NUP98 ist letal“, sagt Erstautorin Yu. „Mutationen in ihm führen zu verschiedenen Alterskrankheiten sowie mehreren Arten von Blutkrebs.“ Im ersten Schritt erstellten Lemkes Biophysiker 18 NUP98-Konstrukte, bei denen eine Fluoreszenz-Markierung immer an der gleichen Stelle saß, die andere an unterschiedlichen Positionen im Protein – und damit unterschiedlich weit entfernt von der ersten Markierung. Als Negativkontrollen dienten verschiedene NUP98-Varianten, die jeweils nur eine Markierung an den 19 ausgewählten Positionen trugen. Sie alle zeigten vergleichbare Fluoreszenz. Auch stellten die Biophysiker sicher, dass Donor und Akzeptor nur innerhalb des selben Proteins miteinander wechselwirkten.

Um die Fluoreszenzmarkierungen so anzubringen, dass sie NUP98 möglichst wenig beeinflussen, musste Lemkes Arbeitsgruppe indes in ihre Trickkiste greifen. Die Forscher ersetzten Codons an den gewünschten Stellen durch das Stoppcodon TAG und programmierten eine Translationsmaschinerie, um das Stoppcodon in die nicht-kanonische Aminosäure trans-Cyclooct-2-en-L-Lysin (TCO*A) zu übersetzen. „Die Grundlagen dieser Methode entwickelte Peter Schultz bereits vor 20 Jahren“, erklärt Lemke. „Sie erzeugt aber einen recht großen Hintergrund, weil etwa ein Fünftel der zellulären Proteine mit dem Amber-Stoppcodon enden und dann eben auch zum Teil markiert werden.“ Die Lösung besteht aus einem künstlichen Organell, das auf dem Prinzip der Phasenseparation beruht und der Außenseite der Mitochondrienmembran aufsitzt. In diesem Proteintropfen befinden sich die Komponenten für die maßgeschneiderte Translation – also mit TCO*A beladene tRNAs mit zum Stoppcodon passenden Anticodons plus eine t-RNA-Synthetase mit passender Bindetasche für die nicht-kanonische Aminosäure. Die Forschenden dirigierten die NUP98-mRNA spezifisch in dieses Organell und konnten das NUP98-Protein auf diese Weise spezifisch fluoreszenzmarkieren. „Nach zwei Metho-



Illustr.: SarahWingw/MB

den-Publikationen in *Science* (doi.org/gkbzmt) und *Cell* (doi.org/gpvk2p) konnten wir jetzt die erste spannende Anwendung für unser System publizieren“, freut sich Lemke (mehr zum *Science*-Paper in „Das Leben neu erfinden“ in *LJ* 06/2020 ab S. 18).

Wie weichgekochte Spaghetti

Tatsächlich erlaubte es diese trickreiche Methodik den Forschern, die konformationelle Flexibilität des NUP98-Proteins zu vermessen. Typisch für ein IDP liegt es in der Kernpore extrem entspannt und gelöst vor. Doch als Lösungsmittel dienen ihm nicht etwa nur die Karyolymphe, sondern die FG-NUPs selbst. Aufgrund ihrer hohen Konzentration in den Kernporen interagieren sie gerne und vielfach miteinander – hauptsächlich über π - π -Wechselwirkungen ihrer aromatischen Phenylalanin-Ringe. „Interessant ist“, fügt Lemke hinzu „dass wir uns dabei in der Nähe der Phasengrenze befinden.“ Bei schlechterer Löslichkeit verknäult das Protein und klebt im Wesentlichen am Porengerüst. Bei besserer Löslichkeit wird NUP98 dagegen zu flexibel. „In beiden Fällen geht seine Barrierefunktion verloren.“

Das Verhalten von NUP98 bei unterschiedlichen Löslichkeiten leiteten die Biophysiker aus Moleküldynamik-Simulationen ab, die die Arbeitsgruppe um Gerhard Hummer durchführte. „Für unsere Simulationen sind Lemkes Messungen aus Mainz ein Glücksfall“, freut sich der Physiker. Denn die Kernpore wird zwar seit 20 Jahren modelliert, doch bestand bisher keine Möglichkeit, Simulationsergebnisse mit der

Realität abzugleichen. „Jetzt verfügen wir aber über Messwerte, die wir in unsere Simulationen einsetzen können und bekommen damit eindeutige Ergebnisse“, erklärt Hummer. Das Ergebnis des Kooperationsprojekts lautet zusammengefasst so: NUP98 ist über einen gefalteten Teil mit dem Porengerüst verbunden. Sein flexibler Teil ragt wie gekochte Spaghetti in langgestreckter Konformation und ständiger Bewegung ins Innere der Donut-ähnlichen Pore – und bildet damit eine Barriere, die für einen gleichzeitig selektiven und schnellen Transport bestens geeignet ist.

Ein wenig komplexer ist die Situation allerdings. Denn in der Pore liegen rund zehn NUP-Varianten mit durchschnittlich 32 Kopien vor. „Das ist eine riesige Menge an Proteinen, die eine dickflüssige Joghurt-artige Konsistenz erzeugen“, so Lemke. Die Arbeit an den FG-NUPs soll deshalb in Mainz weitergehen – und auch in Asien: Postdoc Yu hat derzeit die Auswahl zwischen zwei Professuren in China und Singapur und möchte dort zukünftig zwei IDPs untersuchen, die bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und der Frontotemporalen Demenz (FTD) eine Rolle spielen. Lemke selbst bleibt NUP98 treu. Aber auch die anderen FG-NUPs der Kernpore stehen auf seiner To-do-Liste. „Wir haben erstmals eine Methode gefunden, um die Struktur von IDPs in einer lebenden Zelle abzubilden. Diese Methode können wir nun auf alle IDPs ausweiten“, ist der Chemiker überzeugt. „Und wenn es dann darum geht, wie die Prozesse der Kernpore reguliert werden, haben wir noch Arbeit für die nächsten Jahrzehnte.“ Larissa Tetsch

Selbst gemachter Strom

BASEL: Bioingenieure konstruieren eine implantierbare Brennstoffzelle, die aus Blutglucose Strom gewinnt und in Zukunft medizinische Geräte wie Insulinpumpen versorgen könnte.

„Ich beneide immer die Pokémons“, sagt Martin Fussenegger. „Diese Fantasiewesen sind in meiner Familie gerade sehr beliebt und da gibt es welche, die Photosynthese betreiben können – das wäre ein großer Traum.“ In der Realität ist der menschliche Organismus auf metabolische Energie angewiesen, die er über seine heterotrophe Ernährung bezieht – oft genug allerdings zu viel davon: Zucker- und fettreiches Essen ist bei unserer modernen Lebensweise ständig verfügbar, während Bewegung meist Mangelware ist. Übergewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes sind die Folgen.

Wie die überschüssige metabolische Energie sinnvoll genutzt werden kann, fragten sich Fussenegger und seine Arbeitsgruppe am Baseler Department Biosysteme der ETH Zürich. Optimal wäre es, sie in diejenige Energieform umzuwandeln, die unsere Gesellschaft heute hauptsächlich verwendet – Elektrizität. Schließlich hat diese auch in der Medizin grundlegende Bedeutung: „Immer mehr elektronische Geräte werden für medizinische Zwecke verwendet und häufig auch implantiert“, erläutert Fussenegger. Beispiele dafür sind Herz- und Hirnschrittmacher, Hörgeräte und Insulinpumpen. Deren Energiebedarf über elektrische Energie zu decken, die direkt am oder im Körper erzeugt wird, würde Betroffenen das Leben erleichtern. Wenn Patienten nämlich ständig daran denken müssen, die Akkus ihrer medizinischen Geräte aufzuladen, oder gar deren Batterien häufig ausgetauscht werden müssen, schränkt das ihre Bewegungsfreiheit und ihre Sicherheit ein.

Energie aus Zucker

Zur Verwirklichung ihrer Idee kamen für die Baseler Bioingenieure mehrere körpereigene Energieträger infrage. Den Einfall, Körperwärme zu nutzen, verwarf Fussenegger, da sich die Körpertemperatur in einem engen

Fenster bewegt und keine Energieentnahme zulässt. Fette schieben ebenfalls aus, weil ihre molekulare Struktur zu divers ist. Außerdem könnte es Stoffwechselprobleme verursachen, dem Körper selektiv Fette zu entziehen, da diese auf vielfältige Weise in den Metabolismus eingebunden sind. Fusseneggers Arbeitsgruppe konzentrierte sich deshalb auf Glucose, deren Menge in unserer Ernährung häufig zu hoch ist.

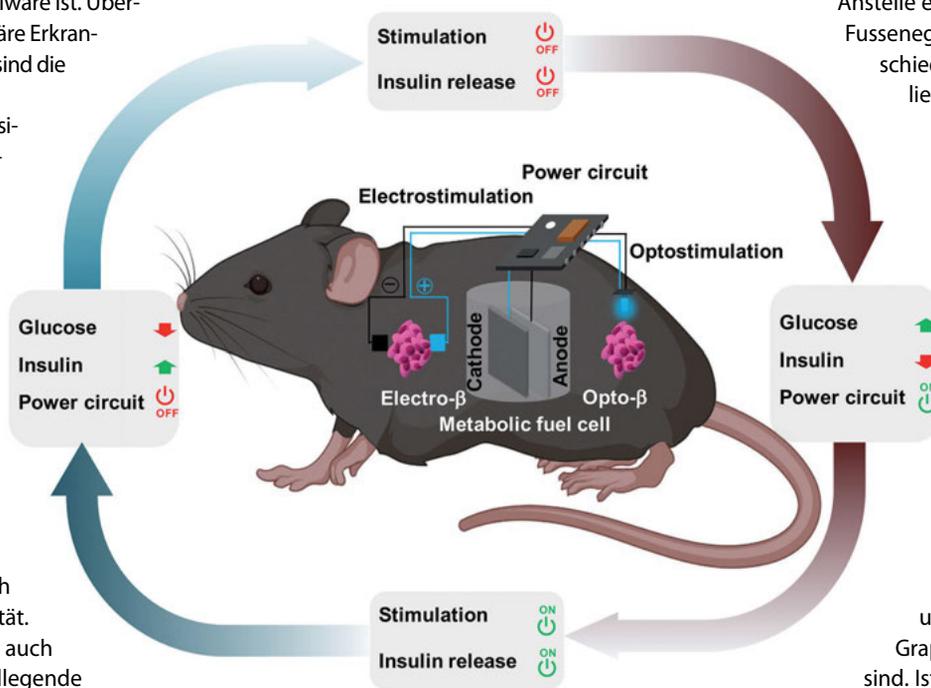
spiel das Enzym Glucose-Oxidase, um metabolische in elektrische Energie umzuwandeln. Allerdings ist diese Methode mit Problemen behaftet, die von der begrenzten Lebensdauer der verwendeten Enzyme über deren Sauerstoffverbrauch bis hin zu einer notwendigen unphysiologisch hohen Glucosekonzentration reichen.

Im Inneren der Brennstoffzelle

Anstelle einer Biokatalyse setzte Fusseneggers Gruppe auf verschiedene Nanomaterialien, die sie dreidimensional zusammensetzten. Die Anode ihrer neu konstruierten Brennstoffzelle besteht aus mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren, die mit Kupferoxid-Nanopartikeln beschichtet, mit Poly-(3,4-Ethylendi-oxothiophen)-Poly(styrolsulfonat) (PEDOT-PSS) gefüllt und in einen flexiblen Graphit-Filz eingebettet sind. Ist die Brennstoffzelle in Betrieb, katalysiert das Kupferoxid die Umwandlung von Glucose zu Gluconsäure. Dabei werden Elektronen freigesetzt, die von den Kohlenstoffröhren und deren leitfähiger Füllung aus PEDOT-PSS abtransportiert werden.

In der Kathode hingegen fungieren auf Carbon-Black aufgebrauchte Platin-Nanopartikel als Katalysator und reduzieren freigesetzte Protonen mit Sauerstoff zu Wasser. Ein Überzug aus Nafion, einem sulfonierten Tetrafluorethylen-Polymer (PTFE), leitet selektiv die an der Anode frei werdenden Protonen zur Kathode. Der Grundstoff Carbon-Black – im Prinzip elementarer Kohlenstoff – unterstützt diesen Prozess.

Anode und Kathode sind über isolierte Kupferdrähte an einen Stromkreis angeschlossen, mit dessen Hilfe der Glucoselevel bestimmt und die Stromerzeugung ab einer Konzentration von zehn Millimol pro Liter angeschaltet wird. Der erzeugte Strom lädt



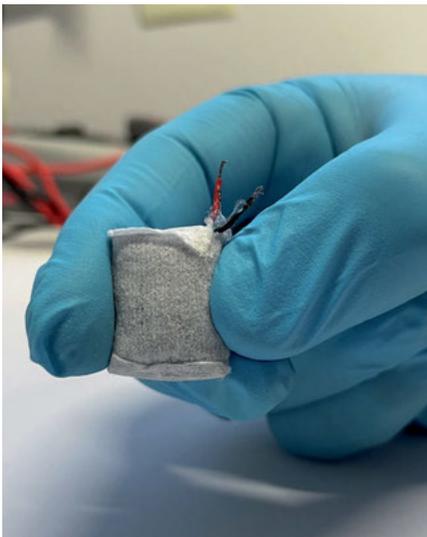
Der Regelkreis für die Steuerung der Glucosekonzentration im Blut mittels einer implantierbaren Brennstoffzelle. Illustr.: AG Fussenegger

Der Glucosespiegel im Blut steigt nach den Mahlzeiten stark an, und genau diese Höchstwerte wollte Fussenegger abgreifen: „Das ist wie bei einem Hybridauto. Wenn man da aufs Gaspedal drückt, wird ein Teil der Verbrennungsenergie abgezweigt und in elektrische Energie umgewandelt.“ Ähnlich könne man sich das bei einer körpereigenen Brennstoffzelle vorstellen, erklärt Fussenegger: „Man isst ein Stück Sahnetorte, der Glucosespiegel geht hoch, und ein Teil von dessen chemischer Energie wird in elektrische Energie umgewandelt. So kommt im Metabolismus gar nicht die Sahnetorte an, sondern etwas Vernünftiges.“ Derartige Brennstoffzellen auf Basis von Glucose gibt es bereits. Sie verwenden zum Bei-

schließlich einen Kondensator. Über ein kabelloses Interface können Reaktionsparameter ausgelesen und Einstellungen verändert werden.

Treibstoff für β -Zellen

Um die Brennstoffzelle *in vivo* zu validieren, implantierten die Bioingenieure einen Prototypen in Mäuse mit Typ-1-Diabetes. Zwar erzeugten die Geräte unter deren Haut nur die Hälfte ihrer Leistungsdichte. Ihre Spitzenspannung sank jedoch nie unter 0,42 Volt. Darüber hinaus konnte die volle Funktionalität der Brennstoffzelle selbst nach längeren Implantationszeiten durch ein einfaches Waschen und Erhitzen des Geräts wiederhergestellt werden. Um die Brennstoffzelle besser vor Störungen zum Beispiel infolge von Fibrose zu schützen und ihre Biokompatibilität zu erhöhen, betete Fusseneggers Arbeitsgruppe sie in medizinisch zugelassenes Alginat ein. Ihre Leistungswerte beeinflusste das nicht.



In ein Alginat-Vlies eingepackt und etwas größer als ein Daumnagel: der Prototyp der Brennstoffzelle, die zukünftig beispielsweise am Körper sitzende medizinische Geräte wie Insulinpumpen betreiben soll. Foto: AG Fussenegger

Einer therapeutischen *In-vivo*-Anwendung stand somit nichts mehr im Weg. Erneut bot sich den Bioingenieuren Typ-1-Diabetes als Demonstrationsbeispiel an, da die Krankheit aufgrund eines Insulinmangels dauerhaft erhöhte Blutzuckerwerte verursacht und so kontinuierlich den Treibstoff für die Brennstoffzelle liefert. „Als Ingenieure glauben wir, dass eine Therapie nicht nur dann zielführend ist, wenn wir Insulin-produzierende β -Zellen wieder zum Leben erwecken“, erklärt Fussenegger. Stattdessen sei jedes System hilfreich, das die Glucosekonzentration messen und entsprechend Insulin produzieren kann.

Bereits in früheren Studien hatte Fusseneggers Arbeitsgruppe pankreatische β -Zellen durch konstitutive Expression spannungabhängiger Calcium- und Kaliumkanäle so programmiert, dass sie als Reaktion auf eine Membrandepolarisation Insulin ausschütten (*Science*. doi.org/gk8388). Diese Electro- β -Zellen verkapselten die Baseler nun ebenfalls in Alginat und transplantierten sie zusammen mit ihrer Brennstoffzelle in Mäuse mit Typ-1-Diabetes. Wie erhofft sprang die Brennstoffzelle sofort an, sobald der Glucosespiegel im Blut der Mäuse anstieg. Binnen 30 Minuten schütteten die Electro- β -Zellen daraufhin Insulin aus, und zwar nicht nur einmalig, sondern während wiederholter Phasen hoher Glucosespiegel.

In einer parallelen Testreihe brachte Fusseneggers Team mit dem Strom aus der Brennstoffzelle eine subkutan in Mäusen implantierte blaue LED-Lampe zum Leuchten. Deren Licht regte in lichtsensitiven $i\beta$ -Zellen den transgen in der Zelllinie exprimierten G-Protein-gekoppelten Rezeptor Melanopsin an. Dies führte ebenfalls zur Depolarisation der Zellmembran und infolgedessen zur Ausschüttung des in den $i\beta$ -Zellen produzierten Insulins. Erneut erreichten die Bioingenieure eine Normalisierung des Blutglucosespiegels ihrer Testtiere. Entscheidend dabei ist, dass die Brennstoffzelle tatsächlich ausreichend Strom zum Betrieb einer LED-Lampe erzeugt. „Das heißt, unser System funktioniert nicht nur konzeptionell, sondern auch praktisch. Man kann es tatsächlich anschalten und sehen“, freut sich Fussenegger.

Implantierbare Lichtquellen, die mit Energie aus Blutglucose im Körper leuchten, klingen ein bisschen nach Science Fiction. Dabei ist die Optogenetik bereits heute eine naheliegende Anwendungsmöglichkeit für die Brennstoffzelle, so Fussenegger: „Alle, die klinische Versuche mit Optogenetik machen, könnten anstatt mit Batterien oder drahtloser Stromübertragung mit unserem System arbeiten.“ Das wäre vorteilhaft, da LEDs so viel Strom verbrauchen, dass ihre Batterien jede Nacht geladen werden müssen. Eine Brennstoffzelle mit kontinuierlicher Stromproduktion wäre hingegen ein Fortschritt.

Regelkreise

Egal, ob elektro- oder optogenetisch reguliert, beide Brennstoffzellensysteme schalten sich wieder ab, sobald ein physiologischer Glucosespiegel erreicht wird. Schließlich dürfen die Brennstoffzellen dem Blut nicht zu viel Glucose entziehen. Die Freisetzung von Insulin stoppt nach Versiegen der Stromversorgung. Unterm Strich ist es Fusseneggers Arbeitsgruppe somit gelungen, einen geschlossenen Regelkreis zu konstruieren, der den Glucosespie-



Im Jahr 2008 wechselte Martin Fussenegger nach Basel, um das Department für Biosysteme der ETH Zürich (D-B SSE) aufzubauen.

Foto: D-B SSE/ETH

gel im Blut der Mäuse autonom kontrolliert. Auch zur dynamischen Regulation anderer metabolischer Krankheiten wäre er einsetzbar. Klinische Versuche als der nächste Schritt hin zu einer Therapie von Diabetes-Patienten sind für Fussenegger indes schwer zu realisieren. Dafür benötigt seine Arbeitsgruppe nach seiner Aussage die Unterstützung von Start-ups oder Industriepartnern, die die dafür erforderlichen Kompetenzen mitbringen.

Unterdessen ist Fussenegger davon überzeugt, dass Regelkreise in der Medizin extrem wichtig sind. Therapien sollten nach dem Vorbild der Natur Stoffe wiederverwerten und Regelkreise schließen. Entsprechend steht auch sein Brennstoffzellensystem in der Tradition früherer Projekte seiner Arbeitsgruppe, in denen beispielsweise ein genetischer Regelkreis für den Abbau von Harnsäure und damit die Therapie von Gicht etabliert wurde.

Wird es in Zukunft vielleicht sogar möglich sein, die Stoffwechselenergie des eigenen Körpers zum drahtlosen Aufladen externer Geräte zu benutzen? „Vielleicht“, meint Fussenegger, „denn allein über die Körperwärme strahlt der menschliche Organismus schon 100 Watt ab, womit man heutzutage viel machen kann.“ Sicher ist es nicht möglich, diese Energie vollständig umzusetzen, befindet der Bioingenieur. „Eine Tesla-Batterie können wir mit einer metabolischen Brennstoffzelle natürlich nicht aufladen; für alle Geräte, die wir so mit uns herumtragen, also Handy, Uhr und Laptop, könnten 100 Watt aber reichen.“ Mit dieser Aussage schließt sich auch der Kreis zu den in Fusseneggers Familie so beliebten Pokémon: Manche unter ihnen betreiben nämlich nicht nur Photosynthese, sie erzeugen auch elektrische Felder.

Angela Magin



Stichwort des Monats

Exerkine

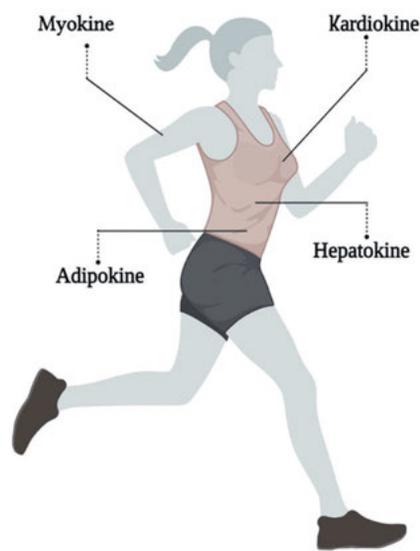
Sport ist die beste Medizin, heißt es. Laut WHO sollten Erwachsene pro Woche 2,5 bis 5 Stunden mäßig oder 1,5 bis 2,5 Stunden intensiv Sport treiben (*Br J Sports Med.* doi.org/ghmpgt). Denn bekanntermaßen verbessert körperliche Ertüchtigung die kardiovaskuläre, metabolische und neurologische Gesundheit und beugt Fettleibigkeit und Erkrankungen des Alters vor. Niemand würde widersprechen. Unklarheit herrscht allerdings darüber, wie der menschliche Körper Sport biomechanistisch in erhöhte Fitness und Widerstandskraft übersetzt. Schon eine einzige Trainingseinheit verändert die Expression von 10.000 molekularen Analyten im Körperkreislauf (*Cell.* doi.org/gg2d78). Entsprechend unzureichend sind Wirkmechanismen erforscht.

Vielfältige Exerkine...

Bekannt ist: Training verändert die Gewebekommunikation über Exercise-derived Factors, kurz Exerkine. Dabei handelt es sich um keine klar definierte Klasse an Biomolekülen, sondern um einen Oberbegriff für alle humoralen Faktoren, die Gewebe als Reaktion auf akute oder chronische Belastung freisetzen und die über autokrine, parakrine oder endokrine Signalwege wirken. Derzeit sind über 300 Exerkine bekannt. Zu ihnen zählen – je nach Art der Kategorisierung – Cytokine, Metaboliten, Hormone und Neurotransmitter sowie Peptide, Lipide, microRNA, mRNA und mitochondriale DNA. Exerkine können direkt in den Blutkreislauf sezerniert oder durch extrazelluläre Vesikel wie etwa Exosomen transportiert werden.

Das erste, im Jahr 2000 entdeckte Exerkine war das Cytokin Interleukin-6 (IL-6), dessen Konzentration im Blut nach körperlicher Betätigung rasch ansteigt (*J Physiol.* doi.org/c3nqw6). Es wird durch Muskelkontraktion freigesetzt und kontrolliert zusammen mit den Myokinen Interleukin-7 und Myostatin die Muskelmasse und dessen Reparatur. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), Angiopoietin 1 und Interleukin-8 wiederum regulieren die Gewebeanangiogenese und den Blutfluss. Die Myokine Irisin und

Myonectin hingegen modulieren den Stoffwechsel von Leber, Fett- und Immunsystem. Auch die Myokine Musclin, Interleukin-15, Apelin, Decorin und Lactat werden als Reaktion auf körperliche Betätigung sezerniert und lenken die mitochondriale Biogenese sowie die myocytäre Substratverwertung. Apelin wirkt außerdem dem mit fortschreitendem Alter zunehmenden Abbau von Muskelmasse und Muskelkraft entgegen.



Illustr.: Nach Abb. 1 in Int. J. Environ. Res. Public Health. doi.org/kk5x

Doch Skelettmuskeln sind nicht die einzigen Sekretionsorgane von Exerkinen. Neben den Myokinen der Muskulatur setzt das Herz Kardiokine frei, die Leber Hepatokine, das Nervensystem Neurokine und die weißen und braunen Fettgewebe Adipokine beziehungsweise Batokine. Entsprechend dieser Vielfalt finden sich Rezeptoren für Exerkine im gesamten Körper von der Skelettmuskulatur über Leber, Bauchspeicheldrüse, Herz, Knochen, Epithel-, Binde- und Fettgewebe bis hin zu Immun- und Nervenzellen. So vermitteln die Adipokine TNF- α , Adiponectin, Viscfatin, Omentin-1 und Leptin beispielsweise die positive Wirkung körperlicher Aktivität bei Personen mit Übergewicht und Fettlei-

bigkeit (*Obes Rev.* doi.org/ghc8gk). Die Myokine Irisin und Cathepsin B, das im Knochen freigesetzte Osteocalcin, die Adipokine Leptin und Adiponectin sowie die Hepatokine FGF-21 und IGF-1 fördern hingegen die Neurogenese – selbst bei Erwachsenen – und beeinflussen die synaptische Plastizität und die Gesundheit des Gehirns (*Int Rev Neurobiol.* doi.org/hqt2). Schon ein siebenwöchiges Laufprogramm vergrößerte den Hippocampus und verbesserte die Gedächtnisleistung von Versuchsteilnehmern fortgeschrittenen Alters (*PNAS.* doi.org/dmzvzm). Im Fettgewebe wiederum fördern Exerkine die Lipolyse, die Freisetzung von Fettsäuren und den Glucosestoffwechsel. In der Leber verbessern sie die Fettsäureaufnahme, in der Bauchspeicheldrüse die Insulinsekretion. Die aufgeführten Beispiele stellen nur eine Teilmenge der bekannten Organokine und ihrer Wirkorte dar. Mehr Details verrät der im letzten Jahr veröffentlichte Review „Exerkines in health, resilience and disease“ (*Nat Rev Endocrinol.* doi.org/gpqhqh).

...im gesamten Körper

Alle Organokine interagieren miteinander und beeinflussen sich wechselseitig. Doch nicht nur dieses Interaktionsnetzwerk macht die Untersuchung von Exerkinen zur Mammutaufgabe. Die Literatur ist voll von Studien, die gegenteilige Wirkungen bestimmter Exerkine aufzeigen – und das meist auf Unterschiede in der Art, Intensität und Dauer der absolvierten Trainingseinheiten zurückführen. Auch beeinflussen die Fitness und der Ernährungszustand von Studienteilnehmern ihre jeweilige Exerkine-Ausschüttung. Nichtsdestotrotz genießen Exerkine den Ruf, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems wie etwa koronare Herzkrankheiten und des Stoffwechsels wie etwa Typ-2-Diabetes oder Fettleibigkeit positiv beeinflussen zu können. Vielleicht erlauben sie es sogar, „Trainingspillen“ zu entwickeln, die den Effekt körperlicher Betätigung simulieren – ohne dass dessen schweißtreibender Aufwand nötig wäre. Sport wäre dann nicht länger die beste Medizin.

Henrik Müller



Kennen Sie ihn?

Der ungewöhnliche Naturstoffisolierer

Als Wissenschaftler muss man nicht nur für die Anerkennung seiner Ergebnisse und Überzeugungen kämpfen, sondern mitunter auch für seine Rechte oder um sein Leben. Vor allem, wenn man wie unser Gesuchter die „falsche“ Hautfarbe hat.

Unser Gesuchter und seine fünf Geschwister wurden im Zentrum der US-Bürgerrechtsbewegung als Enkel eines Sklaven geboren. Die Schule für Afroamerikaner, in die er dort ging, endete bereits mit der achten Klasse. Nur mit der Hilfe eines Lehrers, der sein Talent erkannte, konnte er ein kleines „liberaleres“ College weiter nördlich besuchen. Dort waren Farbige zwar nicht wirklich willkommen, aber immerhin wurden sie geduldet – auch wenn sie nicht auf dem College-Gelände wohnen durften.

Im Alter von 21 Jahren machte unser Student dort seinen Bachelor in Chemie. Zwei Jahre später erhielt er ein Promotionsstipendium für Harvard, wo er jedoch nur einen Master in Organischer Chemie machen konnte, weil ihm die Universität die für seinen Unterhalt wichtige Assistentenstelle entzog. Man befürchtete, dass sich die Studenten weigern würden, von einem Afroamerikaner unterrichtet zu werden.

Der so Ausgebremste nahm daher eine Dozentenstelle an der führenden afroamerikanischen Universität in Washington DC an. 1929 erhielt er dann ein Rockefeller-Promotionsstipendium und ging damit in das Labor eines berühmten Alkaloidforschers in Wien. Obwohl damals in Europa gerade der Faschismus aufkam, konnte unser Gesuchter dort – wie viele andere farbige Intellektuelle mit ihm – an dem lebendigen kulturellen Leben teilnehmen, das es „zu Hause“ nur für Weiße gab.

1931 promovierte er über ein Alkaloid aus dem Hohlen Lerchensporn. Sein Wiener Doktorvater erklärte später, er habe nie einen Studenten gesehen, der so talentiert gewesen sei wie dieser ungewöhnliche junge Mann.

Zwar kehrte er anschließend auf die Leitung des Instituts für Chemie an dem Colle-

ge in Washington zurück, doch musste er seine Professorenstelle bald wegen schmutziger Anfeindungen wieder aufgeben. Retter in der Not war ein Förderer an dem kleinen College, an dem alles angefangen hatte – und in dem er ihm jetzt eine Stelle in der dortigen Chemie anbot. Im Wettrennen mit einem späteren britischen Nobelpreisträger gelang es ihm, ausgehend von einem Anilin-Derivat ein Alkaloid herzustellen, das bis dahin mühsam aus einer seltenen afrikanischen Bohne isoliert werden musste – und das bis heute als wirksames Antidot bei verschiedenen Vergiftungen und Erkrankungen eingesetzt wird.

Spätestens damit war unser Gesuchter einer der besten organischen Chemiker seiner Zeit. Doch trotz dieser Leistung, die später von der American Chemical Society als „National Historic Chemical Landmark“ ausgezeichnet wurde, blieb ihm die verdiente Professorenstelle wegen seiner Hautfarbe weiterhin versagt – was ihn letztlich „bewog“, sich in der Industrie zu bewerben. Aber auch hier handelte er sich zahlreiche Absagen wegen seiner Hautfarbe ein, wie etwa die folgende von DuPont: „Wir wussten ja nicht, dass sie ein Schwarzer sind!“

Schließlich machte ihn Glidden, damals der größte Lackhersteller der USA in Cleveland, Ohio, doch noch zum Forschungsdirektor seiner Soja-Sparte – unter anderem, weil er aufgrund seiner Promotion in Wien fließend Deutsch sprach. Auf der Suche nach neuen Verwendungsmöglichkeiten für Soja isolierte er zunächst Sojaprotein aus Sojaschrot, einem Abfallprodukt bei der Ölherstellung. Nachfolgend entwickelte er zahlreiche technische Anwendungen für Sojaprotein – berühmt wurde das Feuerlöschmittel „Air-O-Foam“ – und half dadurch mit, die USA zum Hauptproduzenten von Soja zu machen.

Eines Tages drang aufgrund eines „Unfalls“ (Serendipity!) während der Sojaöl-Herstellung Wasser in das System, woraufhin sich ein weißer Schlamm bildete, in dem weiße Kristalle schwammen. Unser Gesuchter identifizierte diese sofort als ein Steroid, das er bereits als Nebenprodukt von der afrikanischen Bohnen-

Alkaloidsynthese her kannte. Damit konnte man das Steroid plötzlich ganz einfach und in großen Mengen aus Sojabohnen isolieren – was es wiederum ermöglichte, Steroidhormone wie zunächst Progesteron pfundweise und billig herzustellen.

Auch die Herstellung einer direkten Vorstufe von Cortison gelang unserem Soja-Experten. Was wiederum in ein großes Wettrennen um die Erstsynthese mündete, als dessen großes therapeutisches Potenzial bei Patienten mit rheumatoider Arthritis klar wurde.

Als Glidden 1954 seine Pharmazie-Sparte aufgab, gründete unser Gesuchter seine eigene Firma. Hier isolierte er unter anderem das Steroid Diosgenin aus der mexikanischen Yamswurzel, das ebenfalls als Ausgangssubstanz für viele weitere Steroide genutzt werden konnte. Zu dieser Zeit war unser Unternehmer einer der reichsten Afroamerikaner der USA und lebte in einem Reichen- und damit Weißenviertel von Chicago. Dennoch ereilte ihn fast das gleiche Schicksal wie Martin Luther-King, als ein Brand- und ein Sprengstoffanschlag auf das Haus der Familie verübt wurden.

Vielfach wurde er noch ausgezeichnet. So wurde er kurz vor seinem Tod erst als zweiter Afroamerikaner überhaupt in die US-National Academy of Sciences aufgenommen. Bis heute sind es nicht viel mehr geworden.

Wie heißt er?

Jörg Klug

Na, wer ist's?

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

In LJ 5/2023 suchten wir **Christopher Polge**. Gewonnen haben **Ulrike Naumann** (Erlangen) und **Karin Müller** (Berlin).

Auflösung aus LJ 6/2023:

„Die Fragmentverbinderin“ ist **Janet E. Mertz**, die erkannte, dass das Restriktionsenzym EcoR1 DNA mit überhängenden Enden schneidet, über die sich separate DNA-Fragmente zusammenfügen lassen.



Publikationsanalyse 2012 – 2021: Tiermedizin

Was Tierärzte über Viren wissen

Triggerwarnung: Tierärzte sind auch schon mal Corona-Experten. Zoonosen und Veterinärmedizin liegen nämlich nah beieinander.

Auf den nicht immer ganz so sozialen Online-Medien gehören Beschimpfungen zum Alltag, und gerade in Corona-Zeiten blieb kaum eine Person des öffentlichen Lebens davon verschont. Ziel des Spottes war unter anderem auch Lothar Wieler, von 2015 bis 2023 Präsident des Robert-Koch-Instituts (RKI). „Da predigt jemand, wie wir Menschen uns einem Virus gegenüber verhalten sollen, um uns zu schützen – und was hat der für Kompetenzen? Tierarzt!“

Wer ein bisschen näher dran ist an Forschung und Medizin, weiß indes: Es sind gerade die Veterinärmediziner, die in Sachen Zoonosen den Durchblick haben. Sucht eine neue Pandemie die menschliche Population heim, so gab es zuvor meist ein tierisches Reservoir. Welche Erreger gibt es im Tierreich, die dem Menschen gefährlich werden können? Nicht zuletzt gehen dieser Frage demnach Tiermediziner auf den Grund.

Tatsächlich waren hier speziell Coronaviren bereits vor dem März 2020 im Fokus, wie in diesem Publikationsvergleich das Paper auf Platz 6 der meistzitierten Artikel belegt: Es erschien 2013 und widmete sich dem MERS-Coronavirus in Kameltieren. Nicht nur Protagonisten wie Christian Drosten aus klassisch virologischen Instituten haben mitgeschrieben,

sondern auch Norbert Nowotny von der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Ihn finden wir auf Platz 25 der meistzitierten „Köpfe“.

Der schlagfertige Verschwörungsideologe wird nun kontern, das alles sei ja der Beweis, wie lange im Voraus Pandemien geplant würden. Wer faktennäher im Leben steht, dürfte inzwischen aber mit etwas mehr Demut auf Publikationen der Veterinär-Community schauen – auch im Hinblick auf mögliche künftige Pandemien.

Erreger aus dem Tierreich

Zumal es nicht nur Viren gibt, die uns Menschen über den Weg vom Tier schaden können, sondern auch jede Menge eukaryotischer Parasiten. Bandwürmer zum Beispiel, wie sie Hund und Katze mitbringen, wenn sie draußen unterwegs sind und nicht regelmäßig entwurmt werden. 2020 zum Beispiel hatte uns Peter Deplazes von der Uni Zürich über die Rückkehr des Fuchsbandwurms in die Städte berichtet (*siehe LJ online: „Parasiten vor der Stadt“; 14.09.2020*). Sein Team erforscht unter anderem die zum Glück seltene Echinokokkose beim Menschen, ausgelöst durch ebenjenen Fuchsbandwurm. In der „Köpfe“-Liste verfehlt Deplazes diesmal allerdings knapp einen

Platz unter den ersten dreißig, dafür steht sein Name aber auf dem am siebthäufigsten zitierten Artikel – und klar, es geht um Bandwürmer. Um einen parasitologisch tätigen Forscher aus den Top 30 zu nennen, sei Paul Torgerson (21.) erwähnt, der an der Uni Zürich unter anderem *Echinococcus* oder Toxoplasmose erforscht.

Veterinär-Expertise ist auch gefragt, wenn es um Lebensmittelsicherheit geht: Speisen, die mit krankheitserregenden Bakterien kontaminiert sind, gehören zwar nicht auf den Tisch, aber durchaus ins Labor von Stefan Schwarz (5.), der im Analysezeitraum über Bakterien wie *Staphylococcus*, *Enterococcus* oder *E. coli* publiziert hat und am Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Freien Universität Berlin tätig ist. Reine Lebensmittelwissenschaftler ohne jeden Bezug zum Tier haben wir aber ausgeklammert.

Dieser kurze Rundumschlag, der eine Verbindung von Haus-, Nutz- und Wildtieren zur menschlichen Gesundheit zieht, führt uns aber auch schon zum wesentlichen Stolperstein der aktuellen Publikationsanalyse: Wir haben jeweils eigene Vergleiche für Virologie, Parasitenforschung und Mikrobiologie. Das ist auch der Grund, warum Namen wie Victor Corman oder Christian Drosten in der „Köpfe“-Liste fehlen, obwohl sie in den Autorenlisten der meist-

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

zitierten Artikel aufploppen. Denn wir wollten eben nicht die klassischen Virologen präsentieren, sondern einen Querschnitt durch die tiermedizinische Forscherwelt abbilden.

Andererseits ist bei Weitem nicht jeder „Kopf“ aus den Top 30 ein gelernter Tierarzt. Dieser Hintergrund ist zwar ein wichtiges Merkmal und sorgt im Zweifelsfall dafür, dass wir die Kandidatin oder den Kandidaten mit in die Liste aufnehmen, aber im Web of Science können wir nicht systematisch nach beruflichem Werdegang filtern. Für uns relevant ist daher die Institutsbezeichnung. Eine „tierärztliche“ Einrichtung oder das Adjektiv „veterinärmedizinisch“ sind klare Indizien dafür, dass jemand, der dort arbeitet, auch mit einer tierärztlichen Community identifiziert werden möchte.

Mit SARS-CoV-2 auf die 1

Dennoch können wir häufig nicht anhand der aktuellen Adresse festmachen, dass jemand veterinärmedizinisch geprägt ist, aber wir sehen, dass in den Suchergebnissen regelmäßig entsprechende Adressen genannt sind. So war es beim Platz 1 der meistzitierten „Köpfe“: Das Deutsche Primatenzentrum in Göttingen beherbergt Versuchstiere (wie etliche biologische Forschungsinstitute), aber es gibt eben nicht die typischen Bezüge zu Zoonosen, Tierkrankheiten, Nutztierhaltung und Ernährung. Wissenschaftler betreiben dort Grundlagenforschung mit starkem Bezug zu klinischen und medizinischen Fragestellungen. Auch die Erstplatzierte unseres Zitationsvergleichs, die Tierärztin Nadine Krüger, arbeitet heute dort, war zuvor jedoch in Hannover an der Tierärztlichen Hochschule (TiHo) zuhause und publizierte im Analysezeitraum einen Großteil ihrer Arbeiten von dort aus.

Im letzten Publikationsvergleich zur Tiermedizin aus dem Jahr 2017 landete Martin Beer vom Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) auf der Insel Riems noch souverän auf der Pole Position. Dieses Mal kam er mit insgesamt 423 Artikeln und 11.605 Zitierungen auf Platz 3. Wie schaffte es Nadine Krüger, mit „nur“ 22 Artikeln Beer vom Thron zu stoßen? Sie war Mit-Autorin des meistzitierten Corona-Artikels überhaupt aus unserem Verbreitungsgebiet über den Zelleintritt von SARS-CoV-2 mittels ACE2 (*Cell* 181(2): 271-80; siehe auch LJ online: „Plötzlich Corona-Forscher“, 26.06.2023). Allein diese Beteiligung brachte ihr mehr als 11.000 Zitierungen. Aus demselben Grund landete Georg Herrler von der TiHo Hannover gleich dahinter auf Platz 2 des Siegertreppchens.

Diese beiden Ausreißer zeigen auf ein Neues, dass Zitierzahlen keine pauschale Aussagekraft haben. Das besagte Corona-Paper selbst hatte in diesem Fall nämlich keinen veterinär-

medizinischen Hintergrund, sehr wohl aber die beiden Forscher. Eine Tierärztin in der Wissenschaft schreibt eben nicht nur Artikel über Parasiten im Hundedarm oder Zoonosen, sondern sie kann ihre Fühler weit ausstrecken zur Zellbiologie, Toxikologie oder sogar bis in die Neuropharmakologie. Letztere stellt etwa das Betätigungsfeld von Wolfgang Löscher (24.) dar, ebenfalls von der TiHo Hannover; seine Arbeiten widmen sich zum Beispiel antiepileptischen Wirkstoffen.

Wir haben daher nicht jedes Paper, auf dem ein Autor mit veterinärbezogener Adresse steht, automatisch als tiermedizinische Publikation eingeordnet. Andererseits: Im Zweifelsfall werten wir eine virologische Arbeit – wie die Artikel auf Platz 6 oder 8 oder die Parasitenstudie auf Platz 7 – als passend zum „Genre“, sofern einer der Autoren auch für die „Köpfe“-Liste qualifiziert wäre. Beim meistzitierten Artikel wiederum gibt es in der Autorenliste überhaupt keine tiermedizinische Beteiligung, thematisch aber fügt sich die Genomik des Schweins sehr wohl in diese Publikationsanalyse ein.

Weggelassen haben wir für die Artikelliste Publikationen, in denen zwar Tiere vorkamen, aber lediglich als Modellorganismus dienten. Auch wenn ein Name aus der Riege der Tiermedizin vertreten war, sind wir in diesen Fällen streng geblieben. Insbesondere Maus-Studien gehen ja normalerweise grundlegenden molekulargenetischen oder physiologischen Fragestellungen nach und haben nicht viel mit veterinärwissenschaftlicher Forschung zu tun. Auch das Tracking von Wildtieren zur Erfassung der Biodiversität sollte hier nicht Thema sein – das ist Sache der Ökologen.

Namensvetter und falsche IDs

Neben fachlichen Abwägungen stehen wir beim Erstellen der „Köpfe“-Listen aber auch vor ganz anderen Herausforderungen: Manchmal gibt es Namensvetter in derselben Stadt, oder derselbe Autor verwendet unterschiedliche Vornamen. Steht im Ausweis „Nikolaus“, aber in einzelnen Publikationen wird auch mal „Klaus“ verwendet, so hätten wir natürlich keine Chance, über das Vornamenkürzel „N“ auf diese Arbeiten zu stoßen und sie für die Zitate zu berücksichtigen. Im besagten Fall gab es zum Glück einen Identifikator, der uns aus der Patsche half – und am Ende waren die Zitier-

zahlen dann ohnehin zu niedrig für die vorderen dreißig Plätze.

Ist ein Identifikator wie die ORCID aber nicht vorhanden oder kommt er nur gelegentlich zum Einsatz, stehen wir mitunter ziemlich ratlos da. Etwa, wenn „Rainer G. Ulrich“ vom FLI in Riems plötzlich mit gleicher Adresse scheinbar „Reiner“ heißt. Ein Schreibfehler? Das sehen wir oft! Dank persönlicher Nachfrage erfuhren wir jedoch: Es gab am FLI tatsächlich einen Reiner G. Ulrich. Aber nur bei Rainer mit „a“ kamen genügend Zitate für die Top 30 zusammen – konkret für Platz 18. Dass wir aus dutzenden Kandidaten der engeren Auswahl nicht jeden Zweifelsfall telefonisch klären können, dürfte klar sein.

Wer als Forscherin oder Forscher also gefunden und korrekt zugeordnet werden möchte, sollte in jedem Fall einen eindeutigen Identifikator pflegen und gelegentlich die Einträge prüfen. Denn selbst die ORCID landet immer wieder mal auf der Publikation eines Namensvetters. Solche Fehler in der Datenbank fallen uns mit etwas Glück auf, aber hier sind unsere Möglichkeiten trotz aller Sorgfalt begrenzt.

Vier Hotspots

Zu guter Letzt noch die geografische Verteilung: TiHo Hannover und das FLI Riems liegen mit je sechs Erwähnungen gleichauf. Zählen wir noch die Standorte Braunschweig und Neustadt-Mariensee mit, käme das FLI achtmal in der Tabelle vor. Wertet man die Vetsuisse mit Bern und Zürich als einen Standort, so kommen sieben Köpfe zusammen, die im Analysezeitraum dort tätig waren. Die veterinärmedizinische Universität in Wien ist fünfmal vertreten. TiHo, FLI, Vetsuisse und Wien sind also die vier Hotspots der Tiermedizin in unserem Verbreitungsgebiet.

Um den Kreis zu schließen: Lothar Wieler belegt Platz 29 der meistzitierten „Köpfe“, fällt aber in seiner Publikationsaktivität weniger durch Corona als vielmehr durch mikrobiologische Themen auf. Dafür dürfen sich die mitlesenden Social-Media-Schreihälse heute mal über eine Frau ärgern (eine von nur dreien übrigen): Jene Tierärztin, die Platz 1 belegt und außerdem am meistzitierten SARS-CoV-2-Paper aus dem deutschsprachigen Raum beteiligt war. Virus-Expertise und Tiermedizin passen nämlich sehr gut zusammen!

Mario Rembold

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

Tiermedizin

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Groenen, MAM;...; Stadler, P;...; Tafer, H;...; Schook, LB
Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution.
NATURE 491(7424): 393-8 (15 NOV 2012) 953
2. Hampson, K;...; Freuling, CM;...; Muller, T;...; Zinsstag, J; Dushoff, J
Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies.
PLOS NEGLECT TROP D 9(4): e0003709 (APR 2015) 910
3. Wang, XL; Wurmser, C; Pausch, H; Jung, S; Reinhardt, F; Tetens, J; Thaller, G; Fries, R
Identification and Dissection of Four Major QTL Affecting Milk Fat Content in the German Holstein-Friesian Population.
PLOS ONE 7(7): e40711 (11 JUL 2012) 661
4. Hoffmann, B; Scheuch, M; Höper, D; Jungblut, R; Holsteg, M; Schirrmeier, H; Eschbaumer, M; Goller, KV; Wernike, K; Fischer, M; Breithaupt, A; Mettenleiter, TC; Beer, M
Novel Orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011.
EMERG INFECT DIS 18(3): 469-72 (MAR 2012) 548
5. Daetwyler, HD;...; Pausch, H;...; Fries, R; Hayes, BJ
Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle.
NAT GENET 46(8): 858-65 (AUG 2014) 541
6. Reusken, CBEM;...; Nowotny N;...; Koopmans, MPG [+6 Autoren um Drogen C]
Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study.
LANCET INFECT DIS 13(10): 859-66 (OCT 2013) 511
7. Tsai, IJ;...; Deplazes, P;...; Parkinson, J;...; Berriman, M
The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism.
NATURE 496(7443): 57-63 (4 APR 2013) 495
8. Drexler, JF;...; Ulrich, RG;...; Drosten, C [+ diverse weitere Virologen aus D]
Bats host major mammalian paramyxoviruses.
NAT COMMUN 3: 796 (APR 2012) 453
9. Van Boeckel, TP; Pires, J;...; Zhao, C;...; Criscuolo, NG;...; Laxminarayan, R
Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries.
SCIENCE 365(6459): eaaw1944 (20 SEP 2019) 433
10. Erbe, M;...; Goddard, ME
Improving accuracy of genomic predictions within and between dairy cattle breeds with imputed high-density single nucleotide polymorphism panels.
J DAIRY SCI 95(7): 4114-29 (JUL 2012) 402



Nadine Krüger, Göttingen (li., 1.),
Georg Herrler, Hannover (re., 2.)



Eckhard Wolf, München (li., 6.),
Volker Thiel, Bern (re., 7.)



Sven Rottenberg, Bern (li., 12.),
Veronika Sexl, Wien/Innsbruck (re., 14.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. du Sert, NP;...; Dirnagl, U;...; Würbel, H
The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research.
BRIT J PHARMACOL 177(16): 3617-24 (AUG 2020) 1.562
2. Havelaar, AH;...; Torgerson, PR;...; Devleesschauwer, B
World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010.
PLOS MED 12(12): e1001923 (DEC 2015) 993
3. Costa, F;...; Torgerson, P;...; Abela-Ridder, B; Ko, AI
Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review.
PLOS NEGLECT TROP D 9(9): e0003898 (SEP 2015) 842



Wolfgang Baumgärtner, Hannover (li., 22.),
Jussi M. Hepojoki, Zürich (re., 23.)

Publikationsanalyse 2012 – 2021

Von Mario Rembold



Martin Beer, Insel Riems (li., 3.),



Stefan Schwarz, Berlin (re., 5.)



Roger Stephan, Zürich (li., 8.),



Lukas Kenner, Wien (re., 9.)



Jakob Zinsstag, Basel (li., 15.),

Thomas C. Mettenleiter, Insel Riems (re., 17.)



Norbert Nowotny, Wien (li., 25.),

Lothar H. Wieler, Berlin/Potsdam (re., 29.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Nadine Krüger , D. Primatenforsch.-zentr. (DPZ) Göttingen (zuvor TiHo Hannover)	12.510	22
2. Georg Herrler , Virol. TiHo Hannover	12.457	48
3. Martin Beer , Virusdiagn. Friedrich-Loeffler-Inst. (FLI) Insel Riems	11.605	423
4. Nai-Huei Wu , zeitweise Virol. TiHo Hannover	11.285	14
5. Stefan Schwarz , Mikrobiol. & Tierseuch. FU Berlin (bis 2016 FLI Neustadt-Mariensee)	8.614	230
6. Eckhard Wolf , Genzentr. & Mol. Tierzucht u. Biotechnol. LMU München	6.797	238
7. Volker Thiel , Vetsuisse Univ. Bern	6.078	76
8. Roger Stephan , Dekanat Vetsuisse Univ. Zürich	5.812	291
9. Lukas Kenner , Pathol. Vet.-med. Univ. Wien	5.426	138
10. Bernd Hoffmann , Virusdiagn. Friedrich-Loeffler-Inst. (FLI) Insel Riems	5.335	167
11. Rupert Palme , (Patho-)Physiol. & exp. Endokrin. Vet.-med. Univ. Wien	5.161	276
12. Sven Rottenberg , Tierpathol. Vetsuisse Univ. Bern	5.049	47
13. Dirk Höper , Virusdiagn. Friedrich-Loeffler-Inst. (FLI) Insel Riems	4.613	135
14. Veronika Sexl , Pharmakol. & Tox. Vet.-med. Univ. Wien (jetzt Rektorin Univ. Innsbruck)	4.451	98
15. Jakob Zinsstag , Swiss TPH Schweiz. Tropen- u. Publ. Health-Inst. Univ. Basel	4.427	154
16. Hanno Würbel , Tierschutz Vetsuisse Univ. Bern	4.417	61
17. Thomas C. Mettenleiter , Friedrich-Loeffler-Inst. (FLI) Insel Riems	4.411	169
18. Rainer G. Ulrich , INNT Friedrich-Loeffler-Inst. (FLI) Insel Riems	4.255	150
19. Hans-Joachim Gabius , Physiol. Chem. Vet.-med. Univ. München († 2021)	4.197	150
20. Martin H. Groschup , INNT Friedrich-Loeffler-Inst. (FLI) Insel Riems	4.109	173
21. Paul R. Torgerson , Epidemiol. Vetsuisse Univ. Zürich	4.101	106
22. Wolfgang Baumgärtner , Neuropathol. TiHo Hannover	4.095	243
23. Jussi M. Hepojoki , Veterinärpathol. Univ. Zürich	3.968	53
24. Wolfgang Löscher , Pharmakol., Toxikol. & Pharmaz. TiHo Hannover	3.940	125
25. Norbert Nowotny , Virologie Vet.-med. Univ. Wien	3.913	111
26. Tosso Leeb , Genet. Vetsuisse Univ. Bern	3.904	191
27. Paul Becher , Virol. TiHo Hannover	3.901	93
28. Thomas Rüllicke , Labortierkunde Vet.-med. Univ. Wien	3.823	95
29. Lothar H. Wieler , 2015 bis 2023 Präsident RKI Berlin (seit 2023 Univ. Potsdam)	3.691	119
30. Sven Dänicke , Tierernährung (ITE) Friedrich-Loeffler-Inst. (FLI) Braunschweig	3.529	256

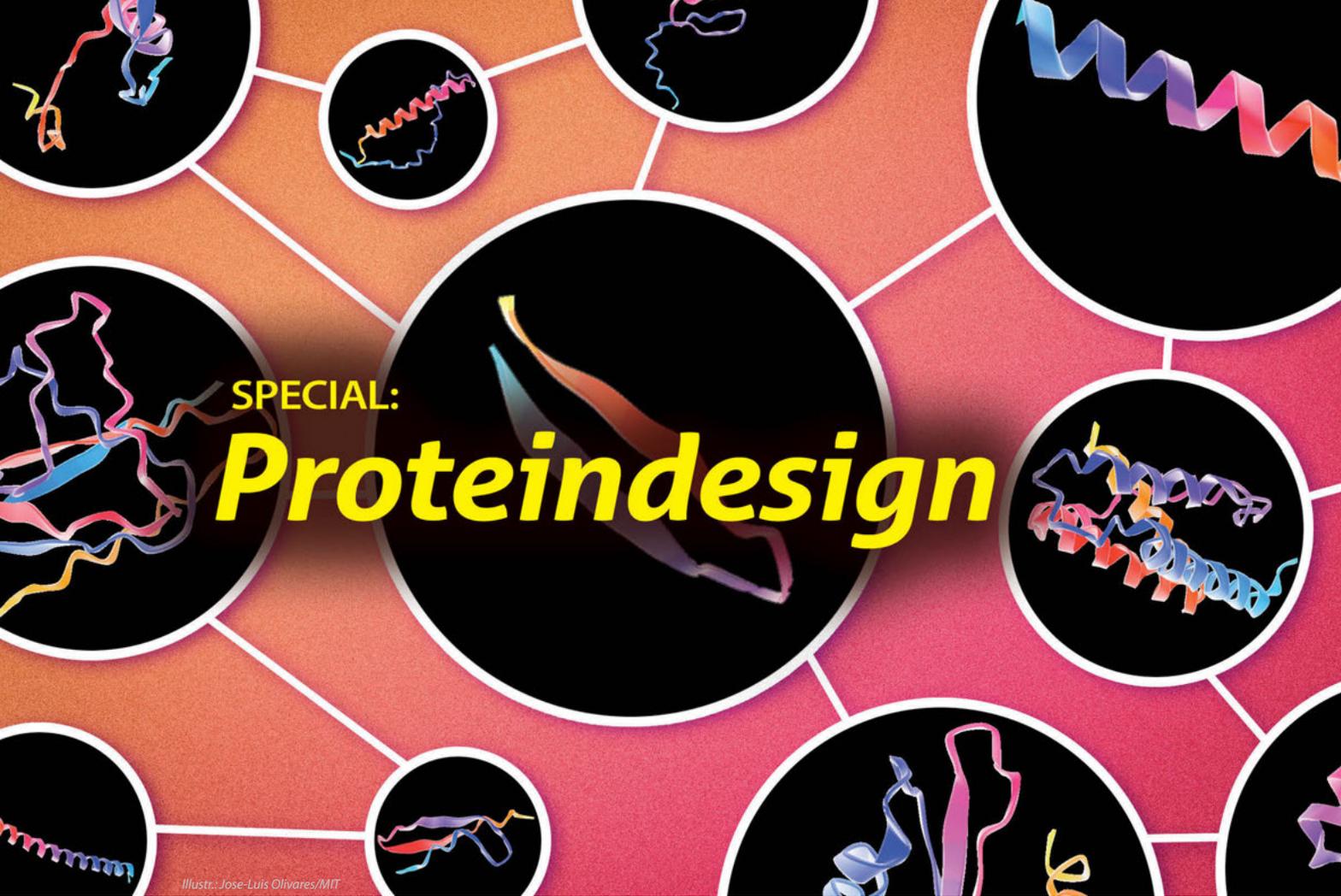
So entstehen unsere Tabellen

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 25. Juli 2023.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2012 und 2021 bevorzugt in Fachblättern zur Veterinärmedizin – 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



Illustr.: Jose-Luis Olivares/MIT

PROTEINDESIGN MIT GERICHTETER EVOLUTION UND KÜNSTLICHER INTELLIGENZ

Aufbruchstimmung in der Proteinarchitektur

An künstlichen Proteinen mit neuen Eigenschaften versucht sich die Biowissenschaft schon seit vier Jahrzehnten. Mit gerichteter Evolution und rationalen Techniken ist sie dabei ein gutes Stück vorangekommen. Zum endgültigen Durchbruch dürften ihr aber maschinelles Lernen und Sprachmodelle verhelfen.

Proteine sind die Träger der Erbinformation – das war die Annahme, bevor Avery, MacLeod und McCarty 1944 diese Hypothese mit ihrem Experiment zur Transformation von Bakterien widerlegten. Dass stattdessen DNA für die Informationsweitergabe verantwortlich sein sollte, war für viele Wissenschaftler schwer zu schlucken, erschien DNA gegenüber der Vielfalt der Proteine doch vergleichsweise simpel.

Genau dies erwies sich jedoch als Glücksfall für die Forschung: DNA-Sequenzierungen dauern heute nur noch Stunden. Kommerzielle Anbieter synthetisieren Nukleinsäuren schnell und preisgünstig – und dank des genetischen Codes wissen wir, welche Aminosäuresequenz am Ende herauskommt. Ob das erzeugte Protein allerdings die gewünschten Eigenschaften hat, steht auf einem anderen Blatt.

An diesem Punkt setzt das Proteindesign an, das schon in den Achtziger- und Neunzigerjahren auch in Deutschland seinen Anfang nahm. Arne Skerra, Ordinarius am Lehrstuhl für Biologische Chemie der Technischen Universität München, begegnete dem Proteindesign zum ersten Mal in seiner Doktorarbeit am Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München: „Das Ziel war, Proteine gezielt zu verändern und dabei einerseits etwas zu lernen über Struktur-Funktions-Prinzipien, aber andererseits auch neue Eigenschaften zu kreieren“, erinnert er sich.

In Andreas Plückthuns Labor beschäftigte sich Skerra zunächst mit Antikörpern und deren gezielter Modifikation. Mit seiner eigenen Gruppe gelang es ihm einige Jahre später, neue Proteine zu designen, die die Grundstruktur des Lipocalins mit antikörperähnlichen Bin-

dungseigenschaften vereinen. Acht dieser sogenannten Anticaline werden bereits in klinischen Studien an Asthma-Patienten getestet.

1991 stellten Skerra und einige Kollegen einen DFG-Antrag, bei dem der Begriff „Proteindesign“ schon im Titel stand, 1994 gründete er in der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) die Studiengruppe „Protein Engineering und Design“.

Zu dieser Zeit befassten sich in Deutschland nur wenige Arbeitsgruppen mit dem Thema. „In diesem DFG-Schwerpunktprogramm waren vielleicht zehn bis fünfzehn maßgebliche Wissenschaftler dabei, von denen aber letztlich nur die Hälfte aktiv an Protein Engineering gearbeitet hat. Andere beschäftigten sich hauptsächlich mit Röntgenstrukturanalyse oder NMR“, berichtet Skerra. Damals war die Idee ganz neu, das gedankliche

Konzept der organischen Chemie auf Proteine zu übertragen, also ausgehend von einem Grundkörper Seitenketten auszutauschen. Die Gentechnik steckte noch in den Kinderschuhen. Künstliche DNA-Sequenzen oder synthetische Gene, heute mal eben schnell bestellt, erforderten monate- oder jahrelange Vorarbeiten. Auch die Daten zu Proteinstrukturen waren rar: „Zu Beginn meiner Doktorarbeit 1986 hatte die Proteindatenbank etwa 200 Einträge“, erzählt Skerra. Inzwischen enthält sie rund 208.700 Strukturen (www.rcsb.org, Stand 18.08.2023).

Hilfe von Strukturdaten

Wie damals helfen grafische Darstellungen auch heute, den Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion von Proteinen zu verstehen. NMR-Spektroskopie und Kryoelektronenmikroskopie ergänzen die klassische Röntgenkristallographie. Bei Detailfragen, etwa zur Dynamik, setzen die Forschenden eher die NMR ein; mithilfe der Kryoelektronenmikroskopie lassen sich dagegen größere Komplexe aufklären, sagt Skerra: „Dabei greift man oft auf Strukturen der kleineren Komponenten zurück, die man schon aus der Röntgenkristallographie kennt und die man dann hinein modelliert.“ Vor allem zu Feinheiten wie Wechselwirkungen bei der Ligandenbindung liefere diese Herangehensweise die präziseren Informationen.

Strukturdaten dienen auch als wichtige Grundlage für das computerassistierte Protein-design. Dessen Ursprung liegt ebenfalls schon eine Weile zurück: Skerra erinnert sich an den ersten Kurs zum Proteindesign am Computer, den Chris Sander 1996 am EMBL in Heidelberg leitete. Die Programme, mit denen sich der Austausch von Aminosäuren modellieren ließ, waren damals ganz neu. Und ihre Möglichkeiten wuchsen mit der Anzahl bekannter Proteinstrukturen ebenso wie mit der Weiterentwicklung in den Computerwissenschaften. David Bakers Institut an der University of Washington war und ist einer der Hotspots, was die Softwareentwicklung im Proteindesign angeht.

Nicht so einfach wie gedacht

Gustav Oberdorfer von der TU Graz kam 2010 während seiner Doktorarbeit das erste Mal in Bakers Labor. „Meine Vorstellung war, dass ich dem Computer das Problem darlege, Enter drücke und dann kommt eine Woche später etwas heraus, das zu testen wäre. Aber tatsächlich war das noch sehr empirisch basiert. Man hat sich die im Computer generierten Vorhersagen angeschaut und ganz hoch kuratiert aufgrund der eigenen chemischen

Intuition oder dem unterliegenden Verständnis des chemischen Prozesses, und so die Ergebnisse verfeinert – im Wesentlichen mit der Hand und dem damals ‚most powerful processor‘, den es gegeben hat.“ Er tippt sich an die Stirn und lacht.

Seither habe der Einfluss von Machine Learning stark zugenommen. Die rationale Optimierung bekannter Strukturen mithilfe von Software Tools wie dem aus David Bakers Labor stammenden Rosetta, werde zunehmend abgelöst durch KI-basierte Systeme. 2018 revolutionierte AlphaFold die Strukturvorhersage: Das Programm dominierte beim 13. Critical-Assessment-of-Structure-Prediction (CASP)-Wettbewerb und zog den Fokus auf die Nutzung von KI für das Proteindesign.

AlphaFold hat längst Konkurrenz bekommen: ESMFold wurde anhand von Sequenzen auf Strukturvorhersage trainiert – heute wird es auch für das Proteindesign eingesetzt. Andere Systeme basieren auf sogenannten Transformern wie ChatGPT oder Stable Diffusion. „Meine Annahme ist, dass es da eine zugrundeliegende Grammatik gibt. Wenn ich mir genug Vollängensequenzen anschau, die für eine bestimmte Entität codieren, dann muss ich implizit die Grammatik gelernt haben und kann damit dann sinnvolle Sätze konstruieren, ohne dass ich je eine 3D-Struktur gesehen habe“, sagt Oberdorfer.

Mit diesen Möglichkeiten sei Proteindesign heute auch ohne detailliertes Wissen über Interaktionen innerhalb von Proteinen anwendbar und in der Mitte der Biowissenschaften angekommen. Natürlich seien nach wie vor Feedback Loops entscheidend, denn meist funktionieren die ersten Designs nicht so gut. Daher findet die Arbeit sowohl am Computer als auch im Labor statt. Bessere Charakterisierung und Wiederholung liefern das gewünschte Ergebnis. Dank günstiger DNA-Synthese ist es mittlerweile möglich, für relativ kleines Geld mehrere tausend Sequenzen zu testen, wo es früher nur für eine Handvoll reichte.

Die Fragestellungen, an denen gearbeitet wird, gehen laut Oberdorfer weg von den methodengetriebenen Ansätzen hin zur Anwendung: „Die Methodik ist gut genug und die DNA-Synthese ist billig – wir probieren jetzt, echte Probleme zu lösen und nicht Beispielpunkte am Computer zu verfeinern.“ Die reine Methodenentwicklung wird seiner Ansicht nach künftig wenige hochspezialisierte Labore beschäftigen. Unabhängig davon glaubt Oberdorfer: „Es wird meiner Meinung nach immer einen Platz geben für klassische Molecular-Mechanics-Simulationen, sei es um in der Retrospektive etwas zu interpretieren, was man in der Natur sieht, oder um neue Dinge zu modellieren, für die es noch keine neu-

ronalen Netze oder Algorithmen gibt. Aber das Brot-und-Butter-Modellieren von Proteinstrukturen ist von Machine Learning übernommen worden, und das wird immer besser werden.“

In seiner eigenen Arbeitsgruppe beschäftigt sich Oberdorfer zum Beispiel mit *de novo* designten Proteinen, die an ein kleines fluoreszierendes organisches Molekül binden und dieses vor dem Ausbleichen bewahren. Ziel der Entwicklung ist es, mit diesen Konstrukten die sogenannte Downconverting-Filter-schicht in LED-Lampen zu ersetzen, die bislang aus seltenen Erden besteht und durch Verschiebung der Wellenlängen aus blauem Licht weißes macht. „Das ist der erste Sprung von unserem Labor zu einem ganz konkreten Anwendungsbeispiel, wie man Proteindesign verwenden kann.“ Die idealisierte Struktur von *de novo* designten Proteinen sorgt für die nötige Stabilität: „Mehr als 90 Prozent der Aminosäuresequenzen, die wir herstellen, haben eine Stabilität von über 95 Grad Celsius in Wasser.“ Eine LED-Lampe ist eine unerwartete Umgebung für ein Protein – und genau das reizt Oberdorfer. Er will sich künftig weiterhin auf die Interaktion von Proteinen mit anderen Molekülen konzentrieren und darauf, Proteine aus dem physiologischen Kontext heraus- und in neue Umgebungen hineinzubringen.

Eingebauter Katalysator

An der Universität Groningen beschäftigt sich Clemens Mayer ebenfalls damit, Proteine mit ungewöhnlichen Eigenschaften zu erzeugen: „Wenn es schwierig ist, eine Reaktion X mit einem Protein durchzuführen: Ist es dann nicht besser, wir nehmen einen Katalysator, der diese Reaktion beschleunigt, bauen ihn in das Protein ein und verändern das Protein, um die Katalyse zu verbessern?“, erklärt Mayer seinen Ansatz. Mithilfe von Metallkatalysatoren entstehen so artifizielle Metalloenzyme.

Die Schwierigkeit ist, mit designten Enzymen eine hohe katalytische Aktivität zu erzielen. Da hilft auch computerassistiertes Proteindesign nicht weiter, betont Mayer: „Unser Verständnis von Enzymkatalyse ist auf einem quantitativen Level quasi nicht vorhanden. Qualitativ natürlich – aktives Zentrum, Wasserstoffbrückenakzeptor oder -donor, katalytische Reste – aber ob eine Änderung von 0,1 Angström links oder rechts das Enzym dann zehnmal besser oder zehnmal schlechter macht, wissen wir nicht.“

Bislang sei der erfolgreichste Ansatz, eine gut bekannte Beispielreaktion wie die Diels-Alder-Reaktion zu analysieren und aus den Daten des Übergangszustandes das Enzym mit der Konfiguration zu berechnen, das diesen am besten stabilisiert. „Und die Antwort ist: Ja, das funktioniert – es funktioniert nicht



Auf Arne Skerras (v.l.), Gustav Oberdorfers und Clemens Mayers Wunschzettel für die Zukunft des Proteindesigns ganz oben stehen erweiterte enzymatische Tests, schnellere Proteinsynthese-Techniken sowie verbesserte Hochdurchsatz-Screenings.

Fotos: Magdalena Jobbs/TUM, TU Graz, Universität Groningen

gut, aber es funktioniert.“ Der Turnover ist sehr langsam, statt „pro Sekunde“ müsse man hier eher mit „pro Stunde“ rechnen.

In der Kristallstruktur dieser Enzyme zeige sich der Unterschied zwischen Theorie und Praxis: „Was wir finden, ist, dass die ganzen aktiven Taschen, die wir berechnen, oft komplett anders ausschauen.“ Deswegen verwendet er seit seiner Promotion, die er von 2009 bis 2014 in Donald Hilverts Labor an der ETH Zürich anfertigte, die gerichtete Evolution für das Protein design. Denn die erzeugt Proteine, die funktionieren, und bügelt Fehler bei der Konstruktion aus. „Evolutionäre Techniken werden immer relevant bleiben für die Biotechnologie.“

Die Technik der gerichteten Evolution wurde maßgeblich von Frances Arnold entwickelt, die dafür 2018 den Nobelpreis für Chemie erhielt. Sie teilte ihn mit den beiden Erfindern des Phagen-Displays George Smith und Gregory Winter. Seit Mitte der Achtzigerjahre werden diese Techniken im Protein Engineering eingesetzt. Essentiell dafür sind die Erzeugung von Diversität und die Suche nach Proteinvarianten, die den Anforderungen am besten entsprechen.

Langwierige Evolution

Letzteres ist vor allem bei Enzymen eine frustrierende Aufgabe – vor allem, wenn im Labor kein Roboter vorhanden ist, um die Messung der Enzymaktivität zu automatisieren. Dann dauert eine Runde gerichtete Evolution auch mal einen ganzen Monat, erklärt Mayer. Er setzt daher darauf, die fragliche Reaktion für *E. coli* „interessant“ zu machen. Dafür wählt er

Moleküle mit ähnlicher Struktur wie die des Zielmoleküls – zum Beispiel Pestizide, die das Enzym abbauen soll – und koppelt diese mit einer Aminosäure-ähnlichen Funktionalität, sodass sie zu nichtnatürlichen Aminosäuren umgebaut werden können. Über Stopp-Codon-Suppression sorgt er dafür, dass diese nichtkanonischen Aminosäuren wiederum in Antibiotikaresistenz-Marker integriert werden.

Die Selektion läuft *in vivo* ab: Je effizienter der Umbau des Zielmoleküls zur Aminosäure verläuft, desto stärker ist die Resistenz, auf die Mayer in kontinuierlichen Kultursystemen selektiert. „Das baut auf sehr etablierten Methoden wie Antibiotika-Resistenz und Stopp-Codon-Suppression auf. Der Rest ist dann: Wie kann man Enzyme dazu bringen, eine interessante Reaktion zu katalysieren und dabei eine nichtnatürliche Aminosäure zu erzeugen?“

Automatische Selektion

Vier industriell relevante Enzymklassen hat sein Labor bereits bearbeitet. Die Selektion innerhalb großer Bibliotheken funktioniert damit quasi von alleine, denn die Evolution sorgt dafür, dass nur die Bakterien mit den besten Varianten bei steigender Antibiotika-Konzentration hochwachsen: „Survival of the fittest ist ein starkes Argument.“ Die Fitness Landschaft der so neu generierten Enzyme könne dann zu einem besseren Verständnis der Enzymkatalyse beitragen.

In Zukunft, so die Überzeugung von Mayer, werden immer mehr Firmen chemische Reaktionen durch die effizientere Biokatalyse ersetzen. Die Palette industriell interessanter Reaktionen ist aber größer als die der von natürli-

chen Enzymen katalysierten Reaktionen. Enzyme mit neuen Eigenschaften stehen daher hoch im Kurs. Gerichtete Evolution sieht der Biotechnologe jedoch nicht auf Proteine beschränkt – die Prinzipien lassen sich auch auf andere Moleküle anwenden. So untersucht er zum Beispiel makrozyklische Peptide, um neue Therapeutika zu entwickeln.

Kombinierte Ansätze

Generell hält Mayer es für eine gute Idee, die unterschiedlichen Ansätze im Protein design zusammenzubringen: „Die Kombination von Directed Evolution, Analyse und Machine Learning hat tatsächlich das Potenzial, dass wir in Zukunft mal sagen können, wir haben jetzt ein qualitatives und quantitatives Verständnis von Enzymkatalyse, und wir können voraussagen: Das ist ein gutes Enzym.“ Arne Skerra beobachtet ebenfalls, dass die Herangehensweisen oft kombiniert werden. „Der Erfolg von kombinatorischen, molekularbiologischen Selektionsmethoden profitiert auch stark von einem guten Computermodell.“

Gustav Oberdorfer sieht das ähnlich: „Diese zwei Dinge ergänzen sich sehr gut: Mit Directed Evolution kann ich recht effizient Sequenzräume sampeln und erforschen, aber das kann ich nur machen, wenn ich schon einen Startpunkt habe. Und diesen Startpunkt kann ich wiederum viel leichter über computerbasiertes, rationales Design herstellen als durch das Durchforsten von Sequenzdatenbanken und das Testen von Tausenden verschiedenen Sequenzen. Sobald ich den Startpunkt habe und einen guten Assay, kann ich dann mit Directed Evolution viel optimieren.“

Wenn es eine Wunschliste für Proteindesigner gäbe, was stünde dann darauf? Oberdorfer wünscht sich, dass Proteindesign ähnlich wie Protein Engineering den Weg in den industriellen Kontext findet – verbunden mit integrierten Pipelines und Hochdurchsatz-Experimenten. Auf seiner Liste stehen auch eine einfache Proteinsynthese-Technik, um anstelle von DNA direkt Proteinsequenzen kostengünstig herstellen zu können, sowie höhere Rechenkapazitäten: „Hier würde ich mir wünschen, dass es für die akademische Wissenschaft eine günstige Möglichkeit gäbe, auch mal nur kurzzeitig Ressourcen zur Verfügung zu haben, mit denen man ein großes Modell trainieren kann.“

Effektivere Enzymtests

Skerra erhofft sich bessere Möglichkeiten zum Testen enzymatischer Aktivität. Vereinzelt seien zwar gekoppelte Substrate nutzbar, aber „in der Regel hat man es mit diffusiblen Substraten oder Produkten zu tun, die nicht am Enzym gebunden bleiben und zur Selektion genutzt werden können.“ Selbst mit einem Roboter wie in seinem Labor ist die Ma-

ximalzahl der Tests beschränkt. Miniaturisierte Technik, wie sie in der DNA-Technologie genutzt wird, könnte Abhilfe schaffen.

Hochdurchsatz-Screening und -Selektion stehen auch auf Mayers Wunschzettel, um damit den komplexen Sequenzraum besser erfassen zu können. Vor allem Screeningmethoden, die breit einsetzbar wären, fände er nützlich, und: „Was uns im Enzyme Engineering fehlt, sind die Datensätze.“ Am besten sollten diese qualitativ kategorisiert sein, um darauf basierend die Evolution weiterführen zu können. „Mein Argument ist immer, wir müssen verstehen, wie gerichtete Evolution funktioniert, warum wir diese Wege gehen und nicht andere.“

Was hat sich in den letzten Jahren getan? „Proteindesign ist heute zu einer Realität geworden. Es wird gemacht und zwar mit Erfolg“, sagt Skerra. Die Methoden zur Erzeugung von Diversität und zur gerichteten Evolution haben sich erheblich verbessert, analysiert Mayer. Ein großer Fortschritt sei beispielsweise die Verwendung der Ortsgerichteten Mutagenese anstelle der Error-prone PCR. Auch ein höherer Durchsatz ist möglich, und durch die Standardisierung sei die Arbeit einfacher geworden: „Was früher eine PhD-Thesis war, schafft heu-

te ein Bachelorstudent oder eine Bachelorstudentin“, stellt Skerra fest. Er sieht aber auch Schwierigkeiten auf junge Arbeitsgruppen zukommen, denn ein methodisch so breit aufgestelltes Labor aufzubauen wie sein eigenes sei heute nahezu unmöglich. „Wer sich heute im Proteindesign etabliert, muss sich viel genauer überlegen, was seine Fragestellung ist – die Forschungsgebiete sind viel enger geworden. Und er muss sein Instrumentarium und die Methoden darauf konzentrieren und es entsprechend finanzieren. Da bleibt wenig Spielraum für andere Projekte.“

Spannende Entwicklung

Dennoch erlebt Oberdorfer das Proteindesign als extrem dynamisches Feld: „Das ist einerseits superspannend, aber auch nervenzerfetzend, wenn man morgens in die *Archives* reinschaut, wer da wieder etwas veröffentlicht hat.“ Aber vor allem empfindet er eine große Aufbruchstimmung: „Eigentlich haben wir einen goldenen Hammer, mit dem man alles einschlagen kann – die Frage ist nur, was sind die Nägel, die sich einzuschlagen lohnt?“

Angela Magin

 FORMULATRIX®

ALL-ROUNDER INSTRUMENT

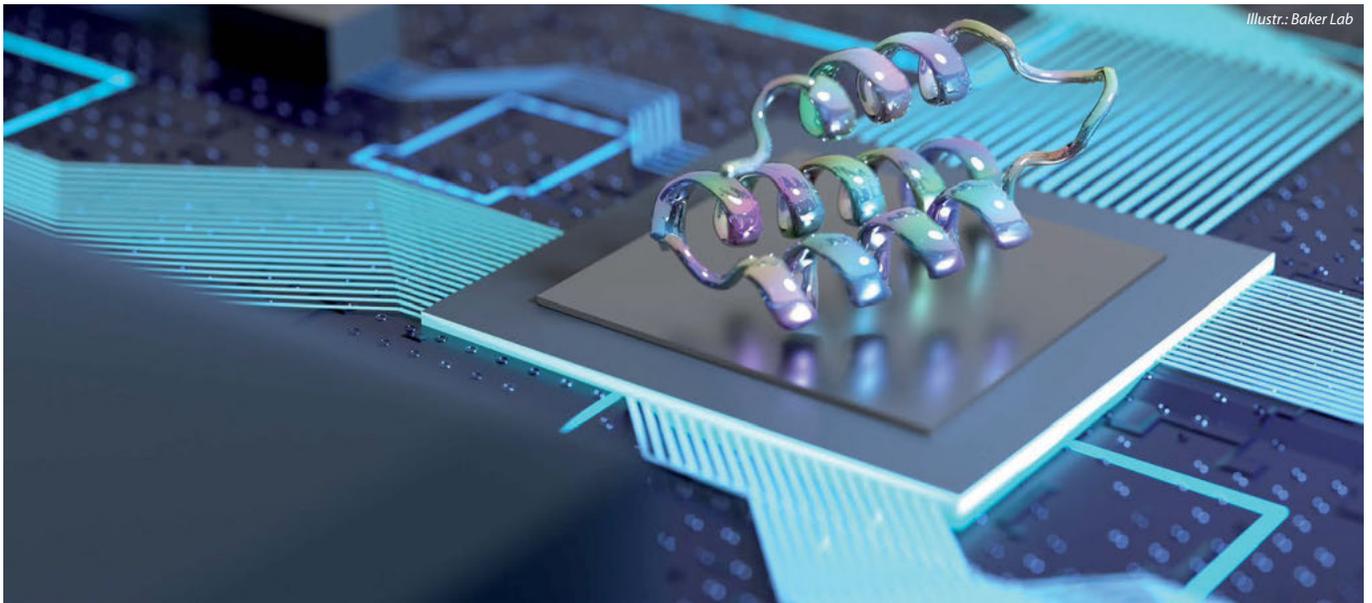
FOR UNLIMITED APPLICATIONS



LEARN
MORE

MANTIS®

PRECISE LIQUID DISPENSER



Illustr.: Baker Lab

COMPUTER-ASSISTIERTES PROTEINDESIGN

Vorstoß in unbekannte Sequenzräume

Eine Proteinsequenz zu entwerfen, die sich in eine funktionale 3D-Konformation faltet, wird als inverses Proteinfaltungs-Problem bezeichnet. Deep-Learning-Verfahren sind drauf und dran, es zu lösen. Noch ist es aber nicht so weit.

Sie benötigen ein Enzym mit einer bestimmten Funktion, können in der Literatur aber nichts Passendes finden? Das ist seit einigen Monaten keine Hürde mehr: Designen Sie es am Computer einfach selbst! Die natürliche Evolution brauchte drei Milliarden Jahre, um einige Tausend Proteinfamilien zu „erfinden“. Seit etwa 65 Jahren können Röntgenkristallographie und später Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) sowie Elektronenmikroskopie (EM) deren 3D-Strukturen aufklären. Gegenwärtig umfasst die Proteindatenbank (PDB) 208.000 experimentell gelöste Strukturen. Ihre Datenfülle bildete ab 2017 die Grundlage für das Training von Deep-Learning-Netzwerken wie AlphaFold2, RoseTTAFold, ESMFold und OmegaFold, die Proteinstrukturen in mittlerweile experimenteller Genauigkeit prophezeien. Dafür lernen sie einen wichtigen Teil der Peptidmechanik, korrelieren die Sequenzen von Proteinen mit deren Strukturen und sagen Letztere anhand von Ersteren voraus.

Allein AlphaFold2s Datenbank (*alphafold.ebi.ac.uk*) umfasst über 200 Millionen Strukturmodelle. ESMFold fügte im November 2022 weitere 617 Millionen Modelle für metagenomische Proteine hinzu. Was maschinelle Lernalgorithmen noch so können, haben wir im Februar-Heft (*LJ* 1-2/2023) im Artikel „Peptidmechanik lernende Proteinsprachmodelle“ erörtert.

Für computergestütztes Protein design lautet die entscheidende Frage: Können die

Deep-Learning-Netzwerke auch „rückwärts“ durchlaufen werden, um für eine gewünschte 3D-Konformation die passende Sequenz zu finden? Prinzipiell lautet die Antwort ja, doch ganz so einfach ist es dann doch nicht.

Alternde Goldstandards

Der Aufschwung des computergestützten Protein design im letzten Jahrzehnt beruht größtenteils auf dem Rosetta-Softwarepaket aus dem Labor von David Baker am Institute for Protein Design der University of Washington. Ohne Übertreibung ist Rosetta der Goldstandard, der an über hundert Universitäten weiterentwickelt wird. Entsprechend bietet es eine breite Palette von Werkzeugen an, um biologische Makromoleküle und deren Komplexe zu modellieren und zu analysieren: Von ihrer *Ab-initio*-Strukturvorhersage über Docking Tools für Proteine und ihre Liganden bis hin zur Verwendung von NMR-, EM-, Röntgen- und anderen experimentellen Daten, um Modelle zu verbessern.

Rosettas Grundkonzept ist schnell zusammengefasst: Für eine theoretische Bindungstasche, Kontaktfläche oder aktive Stelle eines Enzyms schlägt es zunächst eine 3D-Rückgratstruktur vor und berechnet dann eine Peptidsequenz, deren Seitenketten sich in die gewünschte Konformation falten und sie stabilisieren. Dafür minimiert es eine komplexe Energiefunktion, die die intra- und intermolekula-

ren Wechselwirkungen zwischen Peptiden widerspiegelt – also von van-der-Waals-Kräften, Elektrostatik, Wasserstoffbrücken und Solvations-Energien bis hin zu Bindungstorsionen und deren geometrischen Zwängen (*rosetta-commons.org*). Oder in anderen Worten: Rosetta sucht nach der Kombination von Aminosäureresten, deren Konformation die niedrigste Energie für eine gewünschte 3D-Struktur aufweist.

Den Stand der Technik fasst Florian Praetorius zusammen, der als Postdoktorand in Bakers Arbeitsgruppe Proteine kreiert, die auf einen externen Stimulus hin zwischen Konformationen wechseln: „Strukturen zu generieren und zu ihnen passende Sequenzen zu finden, ist mit Deep-Learning-basierten Methoden einfach. Deshalb ist es heutzutage kein Problem mehr, ein lösliches Protein zu designen. Unser Wissen, wie Struktur mit Funktion korreliert, hinkt dagegen hinterher. Proteine herzustellen, die auch die gewünschte Funktion aufweisen, ist noch immer eine Herausforderung.“

Denn die Größe und geometrische Komplexität funktionaler Proteine schränkt die Nützlichkeit Physik-basierter Ansätze wie Rosetta ein. Werden Designentwürfe exprimiert, fügen sie sich aufgrund von Fehlfaltungen oder suboptimalen Pufferbedingungen oft nicht zur gewünschten Architektur zusammen und aggregieren. So liegt auch Rosettas Erfolgsquote in der Regel unter zehn Pro-

zent. Je nach Komplexität des Wunschproteins müssen oft Hunderte bis Tausende Versuchspläne im Nasslabor geprüft werden.

Maschinelle Algorithmen der Mustererkennung krempeln diese Herangehensweise um. Mit ihnen entfallen komplexe physikalische Überlegungen mitsamt ihren Energiefunktionen. Entsprechend entwickelte die Bioinformatik-Community in den letzten Jahren eine Vielzahl Deep-Learning-basierter Designmethoden.

Aus dem 120-köpfigen Labor von David Baker in Seattle stammt beispielsweise die ProteinMPNN-Plattform. Für eine gewünschte Proteinfaltung berechnet sie die Aminosäuresequenzen, die dessen Rückgratstruktur erzeugen. Wie gut funktioniert es im Vergleich zum herkömmlichen Rosetta? Das lässt sich anhand nativer Proteine abschätzen, deren Sequenz und Struktur bekannt sind. Angesetzt auf 690 Monomere, 732 Homomere und 98 Heteromere der Proteindatenbank schlug Rosetta zu 33 Prozent deren native Sequenzen vor. ProteinMPNN schaffte 52 Prozent (*Science, doi.org/gqtj2d*). Seine Vorhersagequalität hängt allerdings stark von der Aminosäureposition ab. Für starre Positionen im Proteininneren schlägt ProteinMPNN zu über 90 Prozent die nativen Aminosäurereste vor. Auf der Proteinoberfläche erachtet es native Sequenzen nur zu 35 Prozent für angemessen.

Assimilierte Sequenzen

Warum arbeitet es so viel zuverlässiger als Rosetta? Weil Deep-Learning-Netzwerke koevolutionäre Informationen aus der Proteinsequenzdatenbank assimilieren und deren interne Muster in einer Tiefe erfassen, die physikalischen Ansätzen verwehrt bleibt. Schon AlphaFolds Erfolg in der Strukturvorhersage war auf koevolutionäre Informationen in Form multipler Sequenz-Alignments (MSA) zurückzuführen. Details dazu finden Sie in LJ 4/2022 ab Seite 46 (*laborjournal.de/epaper/LJ_22_04.pdf*).

Ein kurzer Blick unter ProteinMPNNs Motorhaube: MPNN steht für Message Passing Neural Network. Es besteht neben Ein- und Ausgabeschichten aus 128 versteckten Schichten, die Proteinsequenzen autoregressiv vorhersagen, indem sie neben Dihedral-Winkeln vor allem die Distanzen zwischen Ca-Atomen und die Orientierungen der Ca-Ca-Ca-Ebenen optimieren – und zwar vor allem diejenigen, die in der Sequenz weit entfernt sind, im 3D-Raum aber nah beieinander liegen. Da ProteinMPNN Sequenzen sowohl linear vom N- zum C-Terminus als auch von einer Zufallsposition aus vorhersagen kann, lassen sich Teilsequenzen fixieren. So können auch Proteine mit Tandem-Wiederholungen und symmetrische Proteinkomplexe entworfen werden. Das

könnte sich beispielsweise zum Design Symmetrie-angepasster Antikörper gegen multimer virale Glykoproteine wie etwa dem Spike-Protein von SARS-CoV2 als nützlich erweisen. Einhundert Aminosäurereste berechnet ProteinMPNN übrigens in 1,2 Sekunden. Rosetta braucht dafür 259 Sekunden.

Realitätscheck

Die ultimative Belastungsprobe einer jeden Protein design-Methode ist es natürlich zu überprüfen, ob ihre Sequenzentwürfe in *E. coli* exprimierbar sind und sich in die gewünschten Strukturen falten. Schließlich ändert ein einzelner falscher Aminosäurerest die Gesamtsequenz nur marginal, kann aber dessen Faltung blockieren. Wie schneidet ProteinMPNN ab? Von 96 Sequenzvorschlägen für Proteinfaltungen, an denen Rosetta zuvor verzweifelt war, erwiesen sich 73 als löslich in *E. coli* exprimierbar. Unter ihnen zeigten 50 in Größenauschluss-Chromatogrammen den vorhergesagten monomeren oder oligomeren Zustand und in Zirkulardichroismus (CD)-Spektren die vorhergesagten Sekundärstrukturanteile. Die Kristall- und Kryo-EM-Strukturen eines 130-Reste-Monomers sowie von zehn zyklischen Homo-Oligomeren aus bis zu 1.800 Resten belegten schließlich, wie gut ProteinMPNN die Geometrie von Proteinrückgraten in Aminosäuresequenzen codiert – zumindest für Monomere und Homo-Oligomere (*Science, doi.org/gq583t*). Vorerst setzt Bakers Labor also seine Vorreiterrolle fort. Gegenwärtig arbeiten die US-Biochemiker daran, ProteinMPNN auf Wechselwirkungen mit Nukleinsäuren und Liganden zu erweitern.

Doch was, wenn für eine gewünschte Proteinfunktion keine Rückgratstruktur existiert, für die ProteinMPNN im nächsten Schritt eine Aminosäuresequenz finden könnte? Dann kommt RFDiffusion – ebenfalls aus dem Hause Baker – ins Spiel (*Nature, doi.org/gsgbqt*). Wie sein Name andeutet, liegt ihm ein generatives Diffusionsmodell zugrunde. Analog zu neuronalen Netzwerken wie DALL-E 2, das fotorealistic Bilder aus Texteingaben generiert, designt RFDiffusion Proteinrückgrate auf Basis von Molekülspezifikationen.

Auch bei RFDiffusion lohnt sich ein Blick auf das zugrundeliegende Konzept: Ähnlich dem physikalischen Prozess der Diffusion, bei dem sich eine Substanz allmählich ausbreitet, erstellt RFDiffusion für jeden Aminosäurerest immer realistischere Ca-Koordinaten und Orientierungen ihrer N-Ca-C-Ebenen, indem es sie iterativ aus Hintergrundrauschen und einer zufälligen Startverteilung verrauschter Atomkoordinaten entwickelt. Für dieses „Entrauschen“ greift es auf RoseTTAFold zurück, das darauf trainiert wurde, Proteinstruk-

PlasmidFactory

The Minicircle Company

Besuchen Sie uns!
ESGCT | BRÜSSEL
24. - 27. OKT | STAND 98/99

The better way to DNA!

High Quality Grade Plasmid & Minicircle DNA

- Kundenspezifische *High Quality Grade* DNA für GMP Produktion von viralen Vektoren, RNA und CAR-T Zellen
- QC einschließlich CGE Service
- pDG/pDP Plasmide für AAV Produktion

- 2 Plasmid System
- Serotypen inklusive AAV8 & AAV9
- GFP-Transferplasmide
- ITRRESUE®
- In Stock Service

Demnächst auch
GMP

grafeting gmbh | stock.adobe.com

PlasmidFactory.com

PlasmidFactory GmbH
Meisenstraße 96 | 33607 Bielefeld
Germany | ☎ +49 521 2997 350

turen zu finden (siehe *LJ* 4/2022 ab Seite 46 (laborjournal.de/epaper/LJ_22_04.pdf)).

Ohne Weiteres generiert RFDiffusion α -, β - und gemischte α - β -Topologien. Im Gegensatz zu früheren Deep-Learning-Methoden, etwa der Halluzination von Proteinen (siehe „Die Protein-Träumer“ auf *LJ* online), deren Erfolgsrate sich ab 100 Aminosäureresten massiv verschlechtert, erzeugt RFDiffusion noch für 600 Aminosäurereste lange Sequenzen Proteinerückgrate, die sich in CD-Spektren als thermostabil erweisen (*Nature*, doi.org/gsgbqt). Natürlich nützt es dabei nichts, wenn nur Zufallsrückgrate entstehen. Sie müssen schon eine vom Nutzer vorgegebene Topologie widerspiegeln. Um RFDiffusion auf eine gewünschte Proteinfaltung zu konditionieren, kann die Software deshalb mit Teilsequenzen, physikochemischen Eigenschaften einzelner Aminosäurereste, deren Ausrichtungen, paarweisen Raumabständen oder ihren direkten 3D-Koordinaten gefüttert werden.

Wie gut funktioniert die Kombination von ProteinMPNN und RFDiffusion? In den Händen von Bakers Arbeitsgruppe stimmten die Sekundärstrukturanteile von zwei Fünfteln exprimierter TIM-Barrels mit ihren *In-silico*-Entwürfen überein. Unter 44 in *E. coli* exprimierten Proteindesigns für Metallionen koordinierende Histidin-Geometrien banden 18 Entwürfe Ni^{2+} mit korrekter Stöchiometrie und nano- bis mikromolaren Dissoziationskonstanten. Auch ähnelten noch 70 von 608 Designs für symmetrische Oligomere größenausschlusschromatographisch und elektronenmikroskopisch ih-

ren Entwurfsmodellen. Sollte die Software dagegen Proteindesigns für bestimmte Enzymfunktionen ausspucken, sank die Erfolgsrate. Nur wenige Prozent der aktiven Zentren designer Enzyme stimmten mit ihren natürlichen Vorlagen überein (*Nature*, doi.org/gsgbqt).

Auf den ersten Blick ernüchtern diese Zahlenwerte vielleicht. Doch Praetorius relativiert: „Natürlich hängt alles von der eigenen Zielsetzung ab. Soll ein Protein nur eine bestimmte Zielstruktur binden, liegt die Erfolgsquote durchaus bei zehn bis dreißig Prozent. Dann wird man schon unter einer Handvoll Designentwürfen fündig. Bei schwierigeren Anforderungen muss man dagegen nach wie vor tausende Proteine screenen. Die Erfolgswahrscheinlichkeit liegt dann oft im Subprozentbereich.“

Besser als andere Methoden

Alena Khmelinskaia, ehemalige Postdoktorandin am Institute for Protein Design in Seattle und seit 2023 W2-Professorin für Biophysikalische Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, ergänzt: „Dennoch übertrifft die Kombination von RFDiffusion und ProteinMPNN oft alle bisherigen Methoden darin, komplexe Motive zu designen und deren Seitenketten zu positionieren.“ Wer mit ihrer Hilfe ein Protein designen möchte, macht sicher keinen Fehler.

Natürlich sind beide Netzwerke nicht die einzigen Deep-Learning-Verfahren fürs Proteindesign. Zeitgleich brachte beispielsweise

Generate Biomedicines – ein US-Biotechunternehmen an der Schnittstelle von maschinellem Lernen, Biotechnik und Medizin – Chroma heraus (*bioRxiv*, doi.org/grc558). Ebenfalls als Diffusionsmodell konzipiert, vereint es die Funktionalitäten von ProteinMPNN und RFDiffusion. Zuerst generiert es Proteinerückgrate aus Zufallspolypeptiden. Dann erzeugt es binnen Minuten die Seitenkettenkonformationen, die in die jeweiligen Rückgratstrukturen falten – selbst für Proteinkomplexe mit mehreren Tausend Aminosäureresten. Wie schon RFDiffusion kann Chroma mit zusätzlichen Angaben wie etwa Raumabständen zwischen Aminosäureresten konditioniert werden, um den generativen Prozess auf gewünschte Proteineigenschaften zu lenken. Außerdem akzeptiert es Proteinbeschreibungen sogar per Freitext – also ähnlich wie der Bildgenerator DALL-E 2. Allerdings ist noch unklar, welche seiner Designentwürfe tatsächlich in die gewünschte Form falten. Denn im Nasslabor muss sich Chroma noch beweisen.

Ein wenig weiter ist Progen, das Proteinsequenzen für bestimmte Funktionen generiert. Mehrere seiner künstlichen Lysozyme erwiesen sich als ähnlich katalytisch effizient wie natürliche Lysozyme – bei einer Sequenzidentität von nur 31 Prozent (*Nat. Biotechnol.*, doi.org/grsg9k). Sein Softwarepaket ist frei verfügbar: github.com/salesforce/progen.

Auch für ProteinMPNN und RFDiffusion sowie weitere AlphaFold- und Rosetta-basierte Designsoftware stehen auf der GitHub-Plattform interaktive Benutzeroberflächen zur Verfügung, die keine Installation erfordern: github.com/sokrypton/ColabDesign. Eine weit über diesen Artikel hinausgehende kuratierte Publikationsliste zum Proteindesign mittels Deep Learning findet sich unter github.com/Peldom/papers_for_protein_design_using_DL.

Feintuning genügt oft

Manchmal ist es unnötig, ein Protein von Grund auf neu zu designen. Es reicht aus zu wissen, wie einzelne Aminosäurereste es stabilisieren oder destabilisieren. In diesem Fall hilft ENDURE, eine modulare Webanwendung aus der Nachwuchsgruppe von Georg Künze, der am Institut für Wirkstoffentwicklung der Universität Leipzig Plastik abbauende Enzyme entwickelt (*Front. Mol. Biosci.*, doi.org/kk49). Künze erklärt: „ENDURE detektiert die Wechselwirkungen zwischen Aminosäureresten im Protein und visualisiert die energetischen Beiträge von Mutationen in den verschiedenen räumlichen Schichten der Proteinstruktur auf Basis von Rosettas Energiefunktion.“ Dafür reicht ihm eine PDB-Datei der 3D-Struktur des Proteins. Steht nur eine Aminosäuresequenz zur Verfügung, sagt ENDURE dessen Raumstruktur mithilfe von Metas ESMFold vo-

Warum Proteine mithilfe neuronaler Netze designen?

Alle nativen Proteinsequenzen entwickelten sich aus wenigen, zufällig mutierten und gezielt selektierten Vorläufermolekülen. Entsprechend nehmen sie einen Sequenzraum ein, der nicht gleichmäßig verteilt ist, sondern in Form von Proteinfamilien vorliegt. Die restliche riesige Konformationslandschaft wurde von der Evolution nie erfasst. Sie war nie gezwungen, moderne biomedizinische und industrielle Probleme zu lösen.

Wer bisher im Labor versuchte, eine neuartige Proteinfunktionalität aufzuspüren, musste auf Methoden der gerichteten Evolution und des rationalen Protein-Engineering zurückgreifen. Sie ahmen natürliche Evolutionsprozesse mithilfe von Mutationsbibliotheken und Hochdurchsatzscreening nach und beschleunigen sie. Somit sind sie meist auf nahe Verwandte nativer Proteine beschränkt und dringen nur zögerlich in den unbekanntem Sequenzraum vor.

*Computergestütztes Proteindesign ist hingegen nicht auf native Proteine als Ausgangspunkte limitiert. Dadurch kann es nicht nur der Natur unbekannt Funktionen erzeugen, sondern hat das Potential, Medizin und Biotechnologiebranche maßgeblich zu verändern. Gerade für die Arzneimittelentwicklung kann die Bedeutung maschineller Lernverfahren nicht überbewertet werden: Schon jetzt können Wirkstoffforscher mit ihrer Hilfe beispielsweise therapeutische Antikörper ohne mühsames Bibliotheks-Screening entwickeln (*bioRxiv*, doi.org/grmq7m), die Reifung von Antikörpern beschleunigen (*Sci. Rep.*, doi.org/gkr8tc) ihre Antigenpezifität vorhersagen (*Nat. Biomed. Eng.*, doi.org/jx2hk) oder Antibiotikaresistenzen und Enzymaktivitäten evolvieren (*Nat. Biotechnol.*, doi.org/j8qb).*

raus. „Im Endeffekt erfahren Nutzer also, wie unterschiedliche Mutationen die Stabilität eines Proteins wechselseitig beeinflussen, um dann gezielt Mutationen auswählen zu können“, fasst Künze ENDUREs Alltagsnützlichkeit zusammen. Sicher erweist es sich als wertvolles Werkzeug, wenn die vielversprechendsten Designentwürfe im Nasslabor getestet werden müssen.

Noch beruhen seine Vorhersagen allerdings auf einer statischen Proteinstrukturanalyse. Dynamische Proteinveränderungen wie etwa Schleifenumlagerungen und bestimmte Funktionen für Membranproteine sind laut Künze für die nächste Software-Version geplant. Die Webanwendung ist unter *endure.kuenzelab.org* frei zugänglich.

Kurzum: Das Design funktionaler Proteine ist auch mithilfe generativer Deep-Learning-Verfahren alles andere als Routine. Trotz Ausnahmen verbleiben die Erfolgchancen meist im einstelligen Prozentbereich. Ebenso wenig existiert gegenwärtig ein methodischer Goldstandard. Warum das Protein-design dennoch Riesenschritte macht, erörtert David Baker in einem Interview auf LJ online.

Welches Designverfahren ist momentan also zu empfehlen? „Es gibt nicht länger das ei-

ne Tool, das für alles geeignet ist. Es hängt ganz von der Fragestellung und dem Design-Ziel ab“, sagt Künze. Praetorius empfiehlt: „Möglichst viel Software ausprobieren und die haus-eigene Expertise nutzen!“ Und Alena Khmelinskaia ergänzt: „Die fürs eigene Projekt geeigneten Protokolle und Deep-Learning-Verfahren frühzeitig finden – und lernen, sie den eigenen Ansprüchen gemäß zu modifizieren!“

Punkte zum Abarbeiten

Einig sind sich alle Fachexperten auch darin, woran es der Protein-design-Community derzeit noch mangelt:

» Funktionelle Daten: Proteinstrukturen sind nicht nur dynamisch, sondern werden auch von einer Vielzahl posttranslati-onaler Modifikationen beeinflusst. Gerade die Funktion von Enzymen hängt maßgeblich von diesen Faktoren ab. Für das Training von Deep-Learning-Verfahren stehen aber nur starre Kristallstrukturen und kaum experimentelle Datensätze zu konformationellen Ensembles von Proteinen und ihren Energielandschaften zur Verfügung. Folglich fällt es neuronalen Netzen schwer, zu lernen, Proteine mit mehreren Energieminima zu entwerfen. Außerdem sind

die bestehenden Gen- und Proteindatenbanken auf Modellorganismen und vor allem den Menschen ausgerichtet.

» Hochdurchsatztestung: Zwar lassen sich Designentwürfe heutzutage *in silico* mithilfe von AlphaFold und seinen Abkömmlingen validieren. Ihre finale Prüfung im Nasslabor per Röntgenkristallographie, Kryo-EM oder NMR bleibt aber langwierig und kostspielig. Softwareentwickler unterlassen es deshalb oft, die Qualität ihres Bioinformatik-Werkzeugs experimentell zu bestätigen.

» Standardisierte Bewertungsverfahren: Es existieren keine Benchmark-Tests wie etwa der zweijährliche Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction (CASP)-Wettbewerb für die Strukturvorhersage, um die Eignung unterschiedlicher Deep-Learning-Verfahren und ihre Erfolgsraten für das Protein-design miteinander zu vergleichen.

Dennoch bezweifelt niemand mehr, dass maschinelle Lernalgorithmen maßgeblich zur Zukunft des Protein-designs beitragen werden. Ihre Nutzer werden die Wirkstoffforschung revolutionieren und die industrielle Biotechnologie nach vorn katapultieren – aber noch nicht gleich morgen. *Henrik Müller*

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

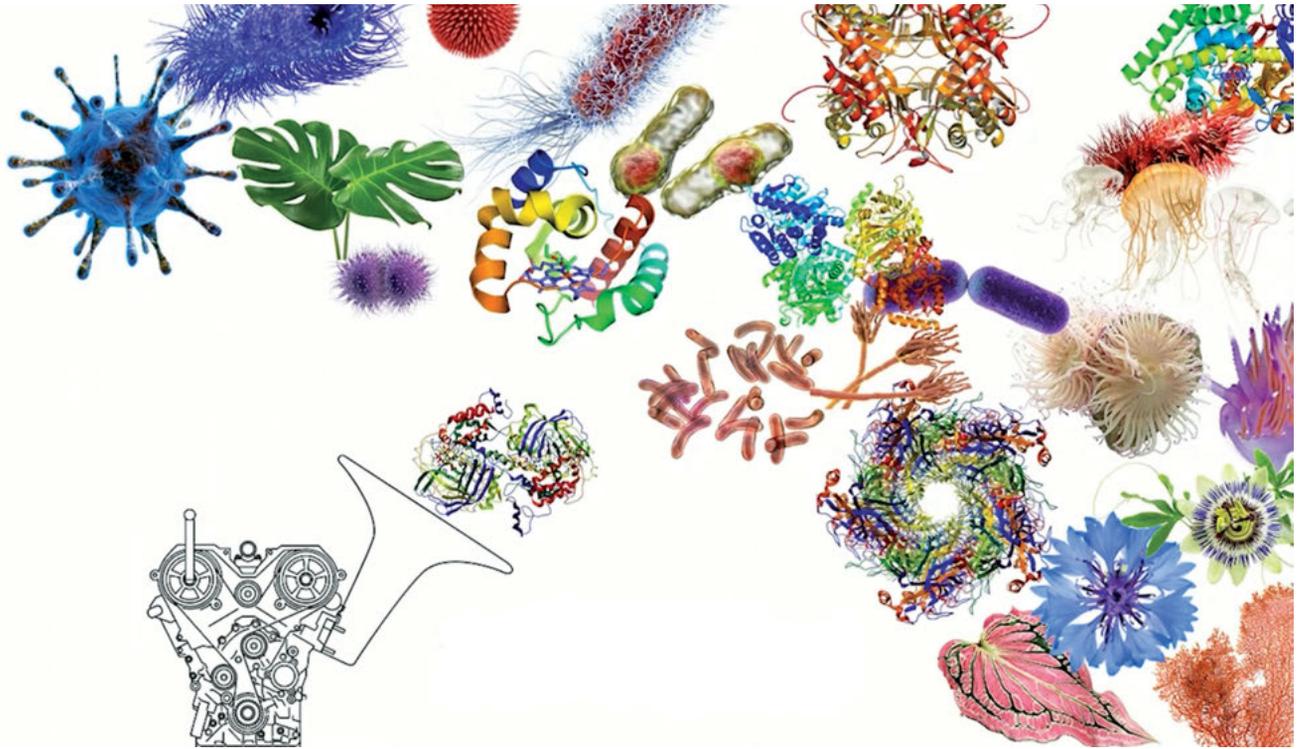
MAGIO™

Highend-Thermostate für anspruchsvollste Temperieraufgaben

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

Alle Modelle entdecken
magio-presenter.julabo.com





„Wir wissen vielleicht nicht, wie man Proteine konstruiert, aber die Evolution weiß es mit Sicherheit“, hat die Grand Dame der gerichteten Evolution Frances Arnold dieses Bild unternitelt. Proteindesigner nutzen also mit gutem Grund die gerichtete Evolution, um Proteine zu optimieren.

Illustr.: Frances Arnold

GERICHTETE EVOLUTION VON PROTEINEN

Wie es der Zufall will

Am Computer designte Proteine funktionieren in der Realität nicht immer so wie erwartet. Meist ist noch ein Finetuning durch gerichtete Evolution nötig, die die Proteine nach dem Zufallsprinzip optimiert – und dazu von den Experimentatoren mit sehr ausgefeilten Selektionsverfahren in die anvisierte Richtung gelenkt wird.

Für das Optimieren von Proteinen existiert ein Verfahren, das sich seit mehr als drei Milliarden Jahren bewährt hat: Mutation und Selektion. Es ist also naheliegend, dass Forschende beim Proteindesign die Mechanismen der Natur abkuppfern. Auch im Labor kann man Nukleotidsequenzen mehr oder weniger zufällig verändern, ihre Genprodukte synthetisieren und dann mit geeigneten Assays die vielversprechendsten Kandidaten herauspicken. Anschließend variiert man die selektierten Sequenzen erneut. Mit jedem Durchlauf, also quasi mit jeder Generation, entstehen bessere Varianten – bis schließlich ein Optimum erreicht ist.

Diese gerichtete Evolution (Directed Evolution) ist ein alter Hut. Wenn man es ganz genau nimmt, müsste man ihre Pioniere unter den Menschen suchen, die als Erste angefangen haben, Pflanzen und Tiere mit ausgewählten Eigenschaften zu züchten. Doch erst nachdem man das Prinzip der Vererbung verstanden hatte und sowohl die Struktur der DNA als auch die Mechanismen der Transkription und Translation bekannt waren, konnte man gezielt molekularbiologische Verfahren für die gerichtete Evolution entwickeln.

Noch weit entfernt vom Proteindesign waren Experimente, die Sol Spiegelmans Gruppe Mitte der Sechzigerjahre in Illinois durchführte: Sie verwendete die RNA-abhängige RNA-Polymerase aus Bakteriophagen, die normalerweise die virale RNA repliziert. Allerdings funktionieren diese Enzyme nicht universell für beliebige RNAs. Spiegelman *et al.* wollten aber wissen, ob weitere RNA-Sequenzen möglich sind, die sich mit dieser Polymerase replizieren lassen. Sie starteten mit der viralen RNA sowie dem Enzym und ließen die Reaktion im Reagenzglas ablaufen. Begünstigt waren RNAs, die sich besonders schnell vermehrten. Im Lauf der Generationen verkürzten sich die RNA-Moleküle immer weiter. Am Ende waren 84 Prozent der viralen Information verlorengegangen (*PNAS* 58(1): 217-24).

Klar, in diesen Versuchen hatten die erzeugten RNA-Sequenzen keinerlei Nutzen, der für technologische oder biomedizinische Anwendungen interessant gewesen wäre. Das Team zeigte aber, dass man eine RNA in Anwesenheit eines Enzyms in einer reinen *In-vitro*-Umgebung replizieren konnte und dabei auch ein Selektionsdruck auf die Sequenz dieser Moleküle bestand: Zunächst mussten

die Sequenzen von der Polymerase als Substrat erkannt werden, und sie hatten einen Vorteil, wenn sie kürzer und somit schneller duplizierbar waren. Spiegelmans Team führte damit die darwinistische Auslese von Biomolekülen im Reagenzglas durch.

Gerichtete Evolution wie wir sie heute verstehen, hat aber erst in den Neunzigerjahren richtig Fahrt aufgenommen. Frances Arnold, heute tätig am Caltech in Pasadena, veränderte 1993 gemeinsam mit Keqin Chen die Serinprotease Subtilisin E. Die Idee dahinter: Eine katalytische Aktivität könnte auch für einen technischen Prozess interessant sein; allerdings möchte man dann andere Reaktionsbedingungen nutzen. Arnold und Chen veränderten die Sequenz von Subtilisin E zufällig und screenen nach Varianten, die auch in hochgradig polaren organischen Lösungsmitteln hydrolytisch aktiv sind. Herauskam ein Enzym, das in sechzigprozentigem Dimethylformamid 256-mal effizienter war als der Wildtyp (*PNAS* 90(12): 5618-22).

2018 ging der Chemie-Nobelpreis zur Hälfte an Arnold – als Würdigung ihrer Beiträge zur gerichteten Evolution. Die andere Hälfte des Preises teilten sich im selben Jahr George

Smith, Universität Missouri, und Gregory Winter, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK. Auf Smith geht das Phagen-Display zurück, Winter hat die Methode auf Antikörper angewendet.

In einem aktuellen Review fassen Lara Vidal *et al.* die Methoden rund um die gerichtete Evolution zusammen (*RSC Chem. Biol.* (4(4): 271-91). Anfangs waren für die Mutagenese noch physikalische Methoden mithilfe ionisierender Strahlung oder DNA-verändernder Chemikalien üblich. Später erlaubte die Error-Prone-PCR (epPCR) ein viel genaueres Abstimmen der Mutationsrate. Durch Anpassen der Reaktionsbedingungen wird die PCR mehr oder weniger fehleranfällig. Die natürliche Mutationsrate von *E. coli* liegt zum Beispiel bei nur 10^{-3} pro Genom pro Generation. Für die gerichtete Evolution möchte man aber in der Größenordnung von einer Mutation pro Kilobase pro Generation landen. Heute steuert man die Mutationsrate durch Zugabe alternativer Nukleotide oder setzt spezielle Polymerase-Varianten mit hohen Fehlerraten ein.

Im oben erwähnten Review listen die Autoren eine ganze Latte molekularbiologischer Mutagenese-Verfahren auf. Dazu gehört auch das gezielte Einsetzen oder Herauslösen größerer Abschnitte – also Insertionen und Deletionen. Zwar setzt man bei der Mutagenese auf den Zufall, dennoch wird man in den meisten Fällen eine Idee davon haben, welche Positionen des Proteins für ein erwünschtes Merkmal relevant sein könnten. Geht es um die Bindung zu einem Liganden, greift man auf Kristallstrukturen zurück, um auf kritische Positionen zu schließen. Will man die katalytische Aktivität modifizieren, nutzt man bereits bekanntes Wissen über das aktive Zentrum.

Vorauslese statt Blindflug

Statt also blind das gesamte Gen zu verändern, pickt man sich in solchen Fällen ein einzelnes kurzes Stück heraus, zu dem man eine möglichst hohe Diversität an Varianten erzeugen will. Man spricht von fokussierter Sättigungsmutagenese oder Site Saturation Mutagenesis (SSM). In der Folge eines Forschungsprojekts kann es vorkommen, dass man SSM-Bibliotheken mit jeweils unterschiedlichen Positionen beisammen hat. Vielleicht ist es aber nicht die eine Stelle im Protein, die die optimale Variante bereithält, sondern eine Kombination der erzeugten Varianten an unterschiedlichen Positionen. Hierzu kann man die homologen DNA-Sequenzen aus den unterschiedlichen Bibliotheken zusammengeben, diese an unterschiedlichen Positionen zerschneiden und dann PCR-Zyklen laufen lassen. Dabei werden nach dem Zufallsprinzip unterschiedliche Varianten re-

kombiniert, sodass vollkommen neue, aber homologe Protein-Versionen herauskommen. DNA-Shuffling nennt sich dieses Durchwürfeln neuer Kombinationen.

Heute ist es in vielen Fällen aber gar nicht mehr zweckmäßig, im eigenen Labor zufällige Varianten zu synthetisieren. Cathleen Zeymer, Professorin an der Technischen Universität München, weist darauf hin, dass man bei Firmen gezielt synthetische Gene und Pools von DNA-Oligos bestellen kann und die Preise in den letzten Jahren massiv gesunken sind. „Es kann natürlich sein, dass man einzelne Positionen im Enzym in der Nähe des Substrates komplett randomisieren will und daher alle zwanzig Aminosäuren zulässt“, schränkt Zeymer ein. „Wenn man das gleichzeitig an drei oder vier Positionen vorhat, bekommt man riesige Bibliotheken.“

Andererseits gebe es aber auch Fragestellungen, bei denen die Computervorhersage nur eine begrenzte Zahl von Sequenzen zulässt zum Beispiel weil man eine ganz bestimmte räumliche Struktur benötigt. „Wenn der Computer einige hundert oder tausend Designs für ein kleines Protein ausspuckt, dann kann es sich sehr wohl lohnen, diese Sequenzen ganz gezielt als synthetische Gene oder Oligos auf einem Chip zu bestellen und dann zu testen“, erklärt Zeymer. Das sei inzwischen State of the Art.

Konzeptionell grenzt Zeymer das *De-novo*-Design von Proteinen von der gerichteten Evolution ab. „Proteindesign passiert im Computer und ist etwas sehr Neues“, stellt sie klar, „das ist im Prinzip die Umkehr des Protein-Folding-Problems“. Anstatt zu simulieren, wie sich eine vorgegebene Aminosäure-Folge räumlich faltet, soll der Computer jetzt zu einer vorgegebenen 3D-Struktur mögliche Sequenzen liefern. „In den vergangenen zwei Jahren geschah eine Revolution auf diesem Feld, weil künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen so viel effizienter einsetzbar sind“, ergänzt sie.

Zeymer sieht ihr Team an der Grenze zwischen Chemie und Biochemie angesiedelt: „Meine Gruppe entwickelt neue Enzyme, die Reaktionen katalysieren, die so in der Natur nicht vorkommen. Um diese Katalysatoren zu verbessern, wenden wir Directed Evolution an“. Während beim Proteindesign zunächst alle Türen offenstehen, setzt die gerichtete Evolution an bereits existierenden Sequenzen an, denen schon eine gewisse Funktionalität innewohnt – die man dann durch Veränderung und Selektion in eine gewünschte Richtung lenkt.

Ein zentrales Arbeitsfeld der Gruppe ist das Design von Enzymen, die ein Lanthanoid als Metall-Cofaktor enthalten. Derzeit verwendet sie dazu ein komplett neu entworfenes TIM-Barrel. „Das Protein ist in der Arbeitsgrup-

pe von David Baker entstanden, einem der Pioniere des Proteindesigns“, betont Zeymer. Ein TIM-Barrel ist aus acht Alpha-Helices und acht parallelen Beta-Strängen aufgebaut. Die Form erinnert an einen Donut oder ein Fass, daher der Name „Barrel“. „In natürlichen Enzymen ist dieser Bauplan weit verbreitet, weil das eine robuste Struktur ist“, weiß Zeymer. „Wir haben hier viele Möglichkeiten, katalytisch notwendige Aminosäuren um das aktive Zentrum herum zu positionieren und so ganz neue Reaktionen zu katalysieren.“

Katalysator in Fass

Bereits 2020 hatten Zeymer und Co. in das TIM-Barrel der Baker-Gruppe eine Lanthanoid-Bindestelle eingebaut (*PNAS* 117(48): 30362-9). Zwar kennt man inzwischen auch Mikroorganismen, die in Enzymen Lanthanoide als Cofaktoren benötigen. Das neu geschaffene Protein hat laut den Autoren aber keine Sequenzhomologie zu Proteinen aus der Natur und erfüllt auch keine native Funktion. Derzeit arbeitet Zeymer mit dem Lanthanoid Cer. „Da laufen gerade Projekte, in denen wir dem Metall-Protein katalytische Funktionen geben“, verrät Zeymer, möchte derzeit aber noch nicht auf die Details eingehen. Was sie aber vorab durchblicken lässt: „Lanthanoide sind sehr starke Lewis-Säuren. Diese Eigenschaft kann man nutzen, um C-C-Bindungen zu knüpfen. Im Komplex gebunden können wir Cer energetisch durch Licht anregen, und in diesem Zustand lassen sich einzelne Elektronen leichter übertragen.“ Hierzu hatte sich die Gruppe erfolgreich auf einen ERC Starting Grant der EU beworben. „Künstliche Lanthanoid-Enzyme für selektive Photokatalyse (PhotoLanZyme)“ nennt sich das laufende Projekt.

Auch wenn die „Startpunkte“ für ein künstliches Protein heute aus dem Computer stammen, basiert die gerichtete Evolution noch immer weitgehend auf dem Zufall. „Oft müssen wir viel optimieren und auch Mutationen erzeugen, die gar nichts mit der Metallbindung zu tun haben, sondern mit der Substratbindung des Enzyms.“ Ein mittelmäßig funktionierendes Enzym, das der Computer errechnet, reiche insbesondere dann nicht, wenn man auf industrielle Anwendungen abzielt.

Der Flaschenhals bei der gerichteten Evolution ist die Selektion der besten Varianten in jeder Runde. In manchen Fällen kann man einen gewünschten Phänotyp an das Überleben eines Wirtsorganismus wie *E. coli* koppeln. „Leider kommt man bei vielen Fragen aber nicht um einen HPLC-Screen herum, und da bekommen wir keinen besonders hohen Durchsatz hin“, schildert Zeymer ihre Erfahrungen.

Es gibt heute aber auch bereits Verfahren, die sogar komplett zellfrei durchführbar sind.

Eines davon ist das Ribosome Display: „Wir verwenden ein PCR-Fragment, auf dem Promotor und Gen liegen und zusätzlich noch ein weiteres Stück, das den Leserahmen verlängert“, erläutert der Biochemiker Andreas Plückthun die Modifikationen der proteincodierenden Sequenz. Hierdurch fällt das Stoppcodon weg. Gibt man eine RNA-Polymerase sowie Ribosomen zu, transkribiert die RNA-Polymerase die DNA zu RNA und an den Ribosomen wird die RNA zu einem Protein translatiert. „Weil es aber kein Stopcodon gibt, bleiben sowohl das Protein als auch die RNA am Ribosom hängen“, geht Plückthun auf den eigentlichen Kniff der Methode ein. Analog zum Phagen-Display kann man das Protein anhand seiner Affinität herausfischen oder anreichern. „Zum Beispiel über magnetische Beads, an denen ein Target fest angebracht ist“, ergänzt Plückthun.

Weil am Protein noch das Ribosom samt der RNA hängt, lässt sich die RNA revers transkribieren und die entstandene DNA dann wieder zufällig verändern, zum Beispiel durch epPCR. Die PCR-Produkte durchlaufen dann wieder Transkription und Translation, wobei erneut Varianten mit hohen Affinitäten zum Target bevorzugt herausgefischt werden. „Das alles läuft ganz unspektakulär in 50 Mikrolitern in Eppendorf-Tubes ab“. Vorgestellt hatte Plückthun das Ribosome Display bereits 1997 zusammen mit Jozef Hanes (*PNAS* 94(10): 4937-42). Inzwischen ist es ein Standardverfahren in seinem Labor.

Mehr Einfallsreichtum ist nötig, um nach einer katalytischen Aktivität zu screenen. Da genügt es nicht, nur die Bindungseigenschaften des noch am Ribosom hängenden Proteins zu testen. Doch auch dafür gebe es trickreiche zellfreie Assays, die auf dem Ribosomen-Display aufbauen, beruhigt Plückthun: „Man muss für den Nachweis enzymatischer Aktivität jeweils in einem geschlossenen Vesikel bleiben, aber das kann man durch Emulsionen aus Öl und Wasser erreichen.“ Zudem benötigt man einen Parameter, der gut messbar ist, zum Beispiel via Farbreaktion. Und natürlich sollten in solchen Ansätzen einzelne Tröpfchen auch nur eine einzige DNA- beziehungsweise RNA-Sequenz enthalten.

Zweite Ebene mit Überraschung

Plückthun leitet an der Universität Zürich eine Arbeitsgruppe, die sich dem Protein-Engineering und Proteindesign widmet. Rosetta, AlphaFold und andere KI-gestützte Systeme gehören auch in Zürich zum Standard. Für das Finetuning kommt Plückthuns Team aber nicht um die gerichtete Evolution herum. Zwar schauen die Forschenden, wo sich ein Austausch lohnt. Dafür kämen, so Plückthun, in den letzten Monaten ermutigende Fortschritte

aus den Reihen der Software-Entwickler. Dennoch berichtet er von Überraschungen. „Wir haben im Laufe der Zeit gelernt, dass Mutationen mit großem Einfluss nicht immer direkt am Bindungspartner liegen müssen, aber trotzdem dazu beitragen, die Reste, die den Kontakt herstellen, optimal zu positionieren. Wir sprechen da von einer zweiten Ebene oder Second Shell.“ Dahinter stecke ein derart gigantischer Sequenzraum, dass man diesen nicht sehr effizient durch theoretische Modelle erschließen könne. „Daher sind die Methoden der Directed Evolution nach wie vor wirklich sehr, sehr gut“, stellt Plückthun fest.

Gerichtete Evolution ist kein Selbstzweck, sondern eines von vielen Werkzeugen, die Plückthuns Mannschaft regelmäßig einsetzt. Zum Beispiel möchten die Züricher besser verstehen, wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) räumlich mit anderen Substanzen interagieren. Schätzungsweise 35 Prozent aller von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassenen Medikamente richten sich gegen einen GPCR.

Stabilere Rezeptoren

Allerdings ist es schwer, Kristallstrukturen von GPCRs zu erzeugen. „Das ist unsere Motivation: Wir möchten gern Kristallstrukturen dieser Rezeptoren erhalten, und wir möchten sehen, welche Unterschiede es gibt, wenn ein Agonist oder Antagonist gebunden ist“, so Plückthun. Nicht nur das Kristallisieren ist eine Herausforderung – schon Isolieren und Aufreinigen gestalten sich schwierig. Um die Stabilität einzelner GPCRs zu erhöhen, tasten sich Plückthun und Kollegen durch gerichtete Evolution an neue Varianten heran (ein frei verfügbares Review zum Thema erschien 2021 in *Molecules* (26(5): 1465).

Das sei nicht immer problemlos, räumt Plückthun ein. „Natürlich gibt es Fälle, wo der Rezeptor vielleicht nur noch den Antagonisten oder nur noch den Agonisten bindet. Dann müssen wir ermitteln, ob die Bindungskonstante bei erfolgreicher Bindung gleich ist – was bedeutet, dass wir wohl noch dieselbe Konformation sehen wie im Wildtyp. Aber den Wildtyp selbst können wir halt überhaupt nicht sichtbar machen.“

Auch für das Design sogenannter modularer Peptidbinder greift Plückthuns Gruppe auf die gerichtete Evolution zurück. Die hergestellten Proteine passen jeweils auf eine ganz bestimmte Abfolge von Aminosäuren. „Wir möchten einen kompletten Bindungscode entwickeln für lineare Epitope“, erläutert Plückthun. Grundlage dafür ist ein System aus frei kombinierbaren Modulen unterschiedlicher Armadillo-Repeats. Letztere sind gängige Motive in unterschiedlichen natürlichen Proteinen. „Das

sind drei Helices, die eine spezielle Orientierung haben und sich auch mehrfach hintereinander anordnen lassen“, beschreibt Plückthun das Aussehen der Moleküle. Die Repeats vermitteln den Kontakt zu anderen Proteinen, indem jeweils eine Aminosäure pro Modul in einer Tasche bindet.

Selektive Bindetaschen

Plückthun möchte das Alphabet der Armadillo-Repeats erweitern, sodass für alle zwanzig Aminosäuren eine spezifische Tasche zur Verfügung steht. Überall dort, wo Proteine linearisiert vorliegen, kann ein synthetisches Armadillo-Repeat-Protein bei passender Sequenz binden. „Dadurch könnten wir im Prinzip beliebige Epitope erkennen und die monoklonalen Antikörper, die in Western Blots eingesetzt werden, durch dieses System ersetzen; oder wir könnten Immunohistochemie oder Proteinreinigung damit durchführen“, schwärmt Plückthun.

Um einzelne Taschen hochselektiv für eine bestimmte Aminosäure zu designen, ändert man die Sequenz eines Armadillo-Repeats und selektiert auf eine möglichst hohe Selektivität und Affinität. Plückthun berichtet von einem Beispiel, bei dem sich zwei Zielsequenzen nur durch eine Aminosäure unterscheiden – diese eine korrekte Aminosäure ist aber notwendig, um vom Armadillo-Repeat-Protein erkannt zu werden. „Wir können zeigen, dass im Kontext zweier fast gleicher Peptide die einzelne Aminosäure wirklich eine überragende Rolle spielt.“

Noch gibt es nicht für jede Aminosäure ein Gegenstück. „Wir haben ungefähr die Hälfte, aber während des Prozesses lernt man dazu, und ich denke, dass es absehbar ist, dass wir bald die meisten davon beisammen haben“, blickt Plückthun optimistisch in die nahe Zukunft. Einen Review-Beitrag zu modularen Peptidbindern hat die Gruppe vergangenes Jahr veröffentlicht (*Biol. Chem.* 403(5-6): 535-43).

Das Entlanghangeln von Mutation zu Mutation hat aber auch Grenzen. Die kombinatorischen Möglichkeiten mit zwanzig Aminosäuren werden schon mit wenigen Loci astronomisch hoch.

Manfred Reetz vom Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr erläutert in einem Review das Proteindesign vor dem Hintergrund seiner Forschung – er arbeitet zur asymmetrischen Katalyse und möchte die Stereoselektivität von Enzymen auf jeweils ein Enantiomer hin optimieren. Dabei könne man sich bei der gerichteten Evolution auch auf ein Alphabet aus zwölf Aminosäuren beschränken, schreibt er in einem *ChemBiochem*-Paper, um dennoch ausreichend viele geladene und ungeladene, große und klei-

ne sowie aromatische und nicht-aromatische Aminosäuren im Pool zu behalten (*Chembiochem* 23(14): e202200049). „Wir haben auch gezeigt, dass man sogar weniger als zwölf Aminosäuren verwenden kann, mit dem schönen Ergebnis, dass deutlich weniger Screening notwendig ist“, ergänzt Reetz. „Es hat sich herausgestellt, dass etwa drei Aminosäuren in der Regel ideal sind, um die Hotspots zu identifizieren.“ Dabei hilft zum Beispiel auch der Computer weiter, so Reetz, um zu entscheiden, welche drei Aminosäuren bei einem bestimmten Enzymtyp statistisch am häufigsten rund um die Bindetasche vorkommen. „Es ist uns kürzlich gelungen, Directed Evolution und Rational Enzyme Design zu kombinieren – mit unserer Entwicklung der Focused Rational Iterative Site-specific Mutagenesis (FRISM).“ Die Methode, die sein Team 2020 vorgestellt hat, lasse sich auch mit maschinellem Lernen kombinieren.

Bislang existieren allerdings nur wenige hochqualitative Proteindatenbanken, in denen für das Maschinenlernen geeignete Angaben zu sämtlichen katalytischen Eigenschaften bei verschiedensten Reaktionsbedingungen hinterlegt sind. Speziell für die Fragen, de-

nen Reetz nachgeht, sei jedoch reichlich Information verfügbar, verrät er. „Die Literatur enthält Tausende, wenn nicht Millionen Daten zum Einfluss etlicher Mutationen auf Stereo- oder Regioselektivität“. Lipasen, Esterasen, Reduktasen und Oxidasen nennt er als Beispiele. Die gerichtete Evolution sei längst in der Industrie angekommen, so Reetz: „Nahzu alle Pharmafirmen haben eine eigene Directed-Evolution-Einrichtung, oder sie haben Verträge mit kleineren Bio-Firmen.“

Ergänzt durch KI

Auch das Team um Frances Arnold geht davon aus, dass die gerichtete Evolution künftig vom maschinellen Lernen profitieren wird (*Curr. Opin. Struct. Biol.* 69: 11-8). Zum Beispiel können Modelle zu einem gewissen Grad unbeaufsichtigt ohne gelabelte Trainingsdaten lernen: Encoder nennt man solche neuronalen Netze, die den Input – hier die verschiedenen Variationen von Aminosäurefolgen – in eine komprimierte numerische Repräsentation übersetzen. Teil des Lernprozesses ist es, diese Repräsentation wieder auf die ursprüngliche Aminosäuresequenz zurückführen zu können.

Intuitiv ist schwer verständlich, wie hieraus brauchbare Vorhersagen zustandekommen. Der Algorithmus hat in diesem Fall schließlich keinerlei Kenntnisse zu den Phänotypen, die mit den Aminosäurefolgen in Zusammenhang stehen; er besitzt überhaupt kein biochemisches Wissen. „Sie können sich das so vorstellen, dass eine Wahrscheinlichkeit erlernt wird für Aminosäuren, die in einem bestimmten Kontext in der Nachbarschaft folgen sollten“, veranschaulicht Jason Yang aus Arnolds Gruppe am Caltech in Pasadena das Grundprinzip. „Auf diese Weise lernt der Encoder biochemische Zusammenhänge aus ungelabelten Daten. Eine Analogie dazu ist ein Modell wie GPT, das ebenfalls Muster einer Sprache lernt und dann aus dem Kontext vorangegangener Wörter die wahrscheinlichsten Wörter zurückgibt.“

Die Möglichkeit, gerichtete Evolution ausschließlich *in silico* durchzuführen, ist derzeit zwar noch nicht in Reichweite. Die Zahl der potenziellen Kandidaten computergestützt einzudampfen, um vielversprechende Variationen auszuwählen, dürfte aber sukzessive weiter an Bedeutung gewinnen.

Mario Rembold

Mit Sicherheit in besten Händen

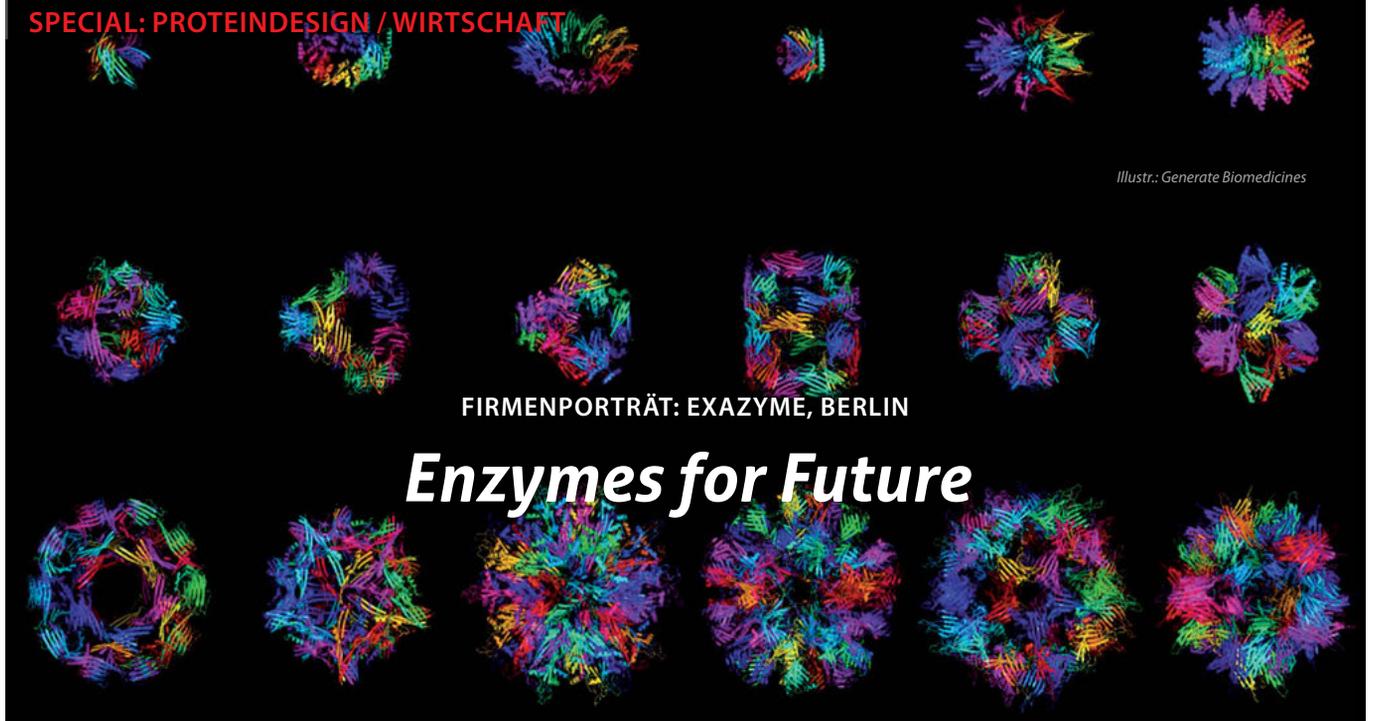
Die neuen Labor-Standgeräte

Liebherr hat speziell für den medizinischen und wissenschaftlichen Sektor ein umfassendes Sortiment an professionellen Kühllösungen entwickelt. Jüngstes Ergebnis: eine neue Standgeräte-Serie. Die Kühl- und Gefriergeräte maximieren Ihre Sicherheit bei der Lagerung temperaturempfindlicher Substanzen. Und in Kombination mit dem digitalen SmartMonitoring minimieren sie Ihren Aufwand bei den Kontroll- und Dokumentationspflichten. Details unter: home.liebherr.com/ScientificHealthcare

LIEBHERR

Kühlen und Gefrieren:
Scientific and Healthcare





Illustr.: Generate Biomedicines

FIRMENPORTRÄT: EXAZYME, BERLIN

Enzymes for Future

Enzyme bieten sich als Spielwiese für künstliche Intelligenz geradezu an, heißt es beim Berliner Start-up Exazyme. Seitdem gedeihen dort optimierte Enzyme für eine ganze Reihe von Anwendungen.

„Krebs heilen und den Klimawandel aufhalten – das wären so die zwei Hauptsachen.“ Philipp Markert lacht. Nein, das sind keine kleinen Träume, die der Ingenieur, Chief Operating Officer (COO) und Mitgründer von Exazyme für die Zukunft hat. Dass es unrealistisch ist, diese mit seinem Unternehmen in den nächsten zehn Jahren zu verwirklichen, weiß er natürlich selbst. Aber: „Wir brauchen Firmen, die wirklich innovativ große Probleme bekämpfen wollen!“

Genau das war das Ziel von Markert und seinem Co-Firmengründer Ingmar Schuster, als sie im Jahr 2019 gemeinsam überlegten, was denn eigentlich die drängenden Themen unserer Zeit sind. Sie wollten die KI-Algorithmen, mit denen Schuster bereits seit einigen Jahren arbeitete, gewinnbringend nutzen, „nicht, um den Leuten Sachen zu verkaufen, die sie nicht brauchen, sondern mit der Frage: Wie können wir KI einsetzen, um der Menschheit etwas Gutes zu tun?“

Perfekt geeignet für KI

Ernährung fiel ihnen als Erstes ein und der gigantische Landverbrauch, der dafür nötig ist, eine stetig wachsende Menschheit zu versorgen. Konnten sie die KI vielleicht für Präzisionsfermentation (englisch: Precision Fermentation) nutzen, um in Bioreaktoren auf viel geringerer Fläche lebensmitteltaugliche Proteine und Fette zu produzieren? Sie spannen den Gedanken weiter. „Was ist denn eigentlich der Driving Factor in der Mikrobe, der das umsetzt? Das sind Enzyme“, bringt Markert die Überlegungen der beiden Start-up-Gründer auf den Punkt.

Enzyme bieten sich als Spielwiese für die KI geradezu an, erklärt er. Die lange Kette aus Aminosäuren lässt sich in Form von Buchstaben darstellen, der Output in Form einer katalysierten Reaktion ist messbar. Beides kann die KI gut verarbeiten, und, ganz wichtig: „Man kann Enzyme fast überall in industriellen Prozessen einsetzen.“ Zum Beispiel, um Erze viel effektiver abzubauen. Die aktuell dafür eingesetzte Technik verbrauche nicht nur Unmengen an Wasser, sondern führe im Nebeneffekt auch dazu, dass Bergbauunternehmen jedes Jahr ein bis zwei Milliarden US-Dollar buchstäblich in den Müll werfen – weil sie das Erz nicht vollständig aus dem Gestein lösen können.

In zehn Minuten tausendfach verbessert

Andere Enzyme binden CO₂ aus der Luft, das dann wiederum weiter verarbeitet werden kann, etwa zu Methanol oder auch zu Textilien, wie Markert vorschlägt: „Ich kann aus CO₂ eine Jacke machen – das hört sich jetzt nach Science Fiction an, aber das hat den Vorteil, dass ich tatsächlich CO₂-negativ arbeite, weil CO₂ gespeichert bleibt.“ Das Anwendungsspektrum optimierter Enzyme ist noch vielfältiger: In Waschmitteln verbessern sie die Waschleistung, sie tragen zur Herstellung lebens- oder futtermitteltauglicher Produkte bei, sie können Wasser aufspalten, um Wasserstoff als Treibstoff zu erzeugen. Nicht zu vergessen die pharmazeutische Industrie, die sich KI bedient, um die Entwicklung von Medikamenten zu beschleunigen oder Antikörper zu optimieren. Insgesamt schätzt Exa-

zyme den Markt für Proteinentwicklung auf rund 100 Milliarden Euro ein.

So krepelten Markert und Schuster die Ärmel hoch und gingen ans Werk. 2020 erhielten sie ein EXIST-Gründerstipendium, das es ihnen ermöglichte, in Ruhe ihre Ideen zu entwickeln und weiter an der KI zu arbeiten. Auch von der IBB Bank Berlin bekamen sie Fördermittel. Das Programm „KIEZ“, mit dem die Berliner Universitäten gezielt die Gründung von KI-Unternehmen unterstützen, half ihnen, sich zu vernetzen und wertvolle Kontakte zu knüpfen. Zwei Jahre nach der Gründung kamen die ersten Kunden – und Anfang 2023 eine Seed-Finanzierung in Höhe von zwei Millionen Euro durch die Risikokapitalgeber AIX Ventures und Atlantic Labs.

Heute bietet Exazyme seine Dienstleistungen unter dem Slogan „Make designing chemistry as easy as using an app“ an. Die Software benötigt aktuell zwanzig Messpunkte, zum Beispiel Aminosäure-Sequenzen industriell relevanter Enzyme und deren Aktivitätsprofile. Mit diesen Daten spezifisch trainiert und anhand von Informationen aus öffentlichen Datenbanken wie UniProt und BRENDA berechnet die KI mögliche Varianten optimierter Enzyme – darunter häufig durchaus überraschende Variationen. Diese Enzyme können die Kunden im Labor testen und die Ergebnisse erneut in die Software einspeisen, um den Output weiter zu verbessern. In vielen Fällen liefert die KI jedoch bereits in der ersten Iteration Ergebnisse, die den Erwartungen der Kunden entsprechen.

Ein solcher Erfolgsfall ist eine Carboxylase, an deren Optimierung eine Forschungsgruppe sechs Jahre gearbeitet hatte. Mittels ma-

nueller Mutagenese hatten die Wissenschaftler die Aktivität des Enzyms bereits auf das Fünfhundertfache gesteigert. Mit diesen Daten traten sie an Exazyme heran. „Wir haben das Enzym in zehn Minuten 1.400-fach besser gemacht“, verkündet Markert stolz. Eine Optimierung, die sich experimentell verifizieren ließ und zeigte: Ja, das System funktioniert tatsächlich auch im Labor.

De-novo-Protein design in eigenen Laboren

Der Algorithmus erschließt sich mit jedem Projekt den Sequenzraum weiter und lernt dazu. Inzwischen existieren bereits Algorithmen, denen ein einziger Messpunkt genügt, um eine Prognose für die Enzym-Optimierung abgeben zu können. Auch das technisch anspruchsvollere *De-novo*-Protein design nimmt Exazyme sich vor. Das Start-up plant außerdem eigene Labore und will in naher Zukunft hierfür eine zweite Fundraising-Runde starten. „Statt die KI-Leistung nur als Service zu verkaufen, wollen wir in Zukunft gemeinsam mit Firmen Proteine entwickeln“, verrät Markert. Biochemikerin Jelena Ivanovska bringt dazu als Chief Scientific Officer ihre Expertise ins Unternehmen ein. Zum Kernteam gehören außerdem Harry Sevi als KI-Experte und mit Lukas Plus-

ka ein weiterer Biochemiker, der die Kollaborationen managt.

In verschiedenen Welten

Mit seinen KI-optimierten Proteinen will Exazyme nicht nur Kunden zufriedenstellen, sondern auch die Themen angehen, die den Gründern am Herzen liegen – etwa, den Klimawandel zu bekämpfen. Dabei müssen an vielen Stellen Barrieren abgebaut werden. „Die Welten von Mathematik, KI, Statistik und auf der anderen Seite Biotechnologie, Enzyme, Proteine passen auf den ersten Blick nicht zusammen, die haben ihr eigenes Weltbild. Da muss man erst mal die Denkweise umstellen“, umreißt Markert die Situation. Zum Beispiel, um Ängste zu bekämpfen: „Da will ja keiner dem Biochemiker den Job wegnehmen – sondern ihm den Job besser machen!“

Um Ängste geht es oft auch an ganz anderer Stelle. Kleidungsstücke, die mithilfe KI-designter Enzyme aus CO₂ hergestellt werden, werden vielleicht noch gekauft – anders sieht es aus, wenn es ums Essen geht und allein der Begriff „gentechnisch verändert“ bei den Konsumenten die Alarmglocken schrillen lässt. Hier setzt Exazyme darauf, mit solchen Produkten zu beginnen, die von Verbrauchern noch am ehesten akzeptiert werden.

Nicht zuletzt birgt die industrielle Umsetzung der Projekte ungeahnte Schwierigkeiten. „Die Industrien, in denen wir uns bewegen, sind sehr langsam. Man braucht einen sehr langen Atem, viel Geduld“, berichtet Markert. Bei so grundlegenden Veränderungen der Technik, wie Exazyme sie vorschlägt, blockieren viele Firmen, und selbst wenn Herstellungsprozesse mithilfe von Enzymen effizienter werden, verschleiern in vielen Fällen Subventionen die wahren Kosten der veralteten Prozesse. Aber der Jungunternehmer ist dennoch zuversichtlich: Dass ein industrieller Prozess immer so ineffizient gewesen sei, wäre nun eben dank Biotechnologie kein Argument mehr. Gerade mit dem Klimawandel, der die Menschheit vor immer größere Probleme stellt, steige vermehrt die Bereitschaft, etwas zu ändern.

So rät Markert anderen potenziellen Gründern: „Habt Mut zum Risiko!“ Denn Innovation könnten nur die vorantreiben, die den Mut haben, ihre Forschungsansätze in die Anwendung zu bringen. Entscheidend sei, schnell zu sein: Hypothesen testen, validieren und vor allem: Dazulernen – ganz ähnlich wie die KI. „Als Start-up musst du dich als schnell lernenden Organismus verstehen: Solange du schnell lernen kannst, ist der Rest eigentlich egal.“

Angela Magin

Exazymes Enzym-Optimierer (v. li. n. re.): Jelena Ivanovska, Ingmar Schuster, Harry Sevi, Philipp Markert

Foto: Exazyme GmbH



Komplexes vereinfachen ...

... – Das war dem Team „Phactory“ mit einem Verfahren zur synthetischen Phagen-Produktion gelungen, die es 2018 beim International-Genetically-Engineered-Machine (iGEM)-Wettbewerb vorstellte. Im letzten Jahr entstand daraus das Start-up Invitris.

Die Planegger Firma synthetisiert die Bakteriophagen in zellfreien Extrakten. Das ist unkomplizierter, schneller und flexibler als die Standard-Produktion in Bakterien. *Laborjournal* sprach mit Kilian Vogele, Physiker, Chief Technology Officer (CTO) und Mitgründer von Invitris, über resistente Bakterien, Phagen-Fabriken sowie Lego, das sich selbst zusammenbaut.

Laborjournal: Herr Vogele, Invitris hat seine Wurzeln in einem studentischen Projekt, das sich Phactory nannte. Das müssen Sie bitte mal näher erklären.

Kilian Vogele » Ich habe zu dem Zeitpunkt im Labor von Friedrich Simmel am Lehrstuhl für die Physik synthetischer Biosysteme der Technischen Universität München promoviert. Wir hatten die Möglichkeit, ein iGEM-Team zu hosten. iGEM steht für international Genetically Engineered Machine. Das ist eine Art Wettbewerb in der synthetischen Biologie, an dem damals 350 Teams teilnahmen. Eines war unseres, Phactory. Gemeinsam mit 16 Studenten habe ich als einer der Betreuer versucht, Phagen synthetisch herzustellen.

Sie sind aber eigentlich Physiker, oder?

Vogele » Genau, ich habe Physik studiert. Schon während des Studiums fand ich komplexe Systeme spannend. Das Leben und die Biologie haben davon reichlich, so bin ich in diese Richtung gerutscht. Und wenn ein Physiker etwas verstehen möchte, dann versucht er, das Komplexe zu vereinfachen. So kamen wir von der Bakterienzelle zu einem Zellextrakt, der nur genau die Expressionsmaschinerie enthält, die nötig ist, um Proteine herzustellen. Den Extrakt haben wir dann nach und nach verbessert. Ja, und irgendwann haben wir versucht, Bakteriophagen zu synthetisieren. Zugegebenermaßen waren wir überrascht, dass es direkt funktioniert hat. All das habe ich während meiner Doktorarbeit angefangen, das war um 2017. Im Jahr 2018 startete Phactory und wir haben rund ein Jahr lang an der Bakteriophagen-Herstellung im zellfreien Extrakt gearbeitet. Auf der Abschlussveranstaltung in Boston haben wir unsere Daten präsentiert und damit etliche Preise gewonnen. Insgesamt sind wir sogar Zweite geworden.

Also haben Sie entschieden, dass die Idee gut genug ist, um eine Firma zu gründen?

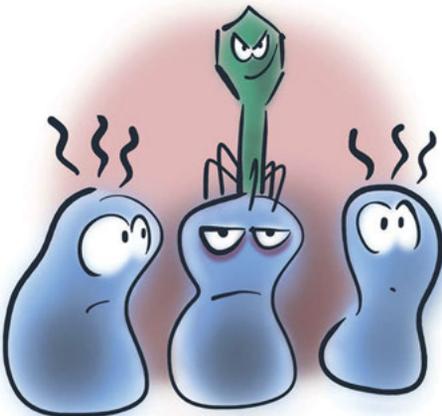
Vogele » Wir hatten diese Technologie, von der viele Experten begeistert waren, und



Foto: Invitris

Kilian Vogele: „Ein bisschen wie Lego.“

haben überlegt: Wie bringen wir die Phagen möglichst schnell zum Patienten, als Therapie? Schnell war klar, dass das am besten über ein Start-up geht. Im Jahr 2019 haben wir Patrick Grossmann getroffen, der nicht nur einen PhD in Bioinformatik, sondern ebenso einen MBA [einen Master of Business Administration, Anm. d. Red.] hat. Das unternehmerische Denken hatte in unserem rein wissenschaftlichen Team bislang gefehlt. Gemeinsam haben wir Anträge geschrieben und zum Beispiel eine EXIST-Forschungstransfer-Förderung bekommen. So kam es zu Invitris. Patrick ist jetzt CEO, ich CTO. Mit Franziska Winzig und Sophie von Schoenberg sind auch ehemalige Phactory-Studentinnen Teil des Teams.



Illustr.: AdobeStock / geosap

Sie hätten auch bei Phactory bleiben können, was Sie ja aber auf Phagen beschränkt hätte, zumindest im Namen. Sie haben aber mehr vor?

Vogele » Das stimmt. Wir haben mit Phagen gestartet, einem wirklich komplexen System, für das wir viele unterschiedliche Proteine und DNA benötigen. Das kriegen wir gut hin. Jetzt können wir uns an andere Proteine wagen, zum Beispiel Endolysine, an denen wir auch arbeiten. Außerdem versuchen wir, Antikörper zu synthetisieren.

Als Therapeutikum sind Phagen bereits seit einigen Jahrzehnten im Einsatz, vor allem in Osteuropa. Wie funktionieren Phagen?

Vogele » Ein immer größer werdendes Problem in der modernen Medizin ist, dass Antibiotika wirkungslos werden, weil pathogene Bakterien Resistenzen entwickeln. Gleichzeitig hängt die Entwicklung neuer Antibiotika-Klassen hinterher. Es braucht also dringend Alternativen. Ein vielversprechender Ansatz sind Bakteriophagen, also Viren, die hochspezifisch Bakterien befallen und töten. Die gibt es wirklich überall, auch am und im Menschen. Das ist ein Vorteil, weil das Immunsystem Phagen kennt und Phagentherapien deshalb verhältnismäßig nebenwirkungsarm sind. Außerdem infizieren Phagen wirklich nur ihren speziellen Host. Im Gegensatz zu Antibiotika lassen sie deshalb das Mikrobiom intakt.

Ihre Wirtsspezifität ist aber auch gleichzeitig ein großer Nachteil, oder? Schließlich bräuchte ich für jeden Keim einen bestimmten Phagen. Während ich mit Breitband-Antibiotika eine Infektion oft schon unspezifisch und zügig stoppen kann, müsste ich für eine Phagentherapie erst einmal den Keim identifizieren.

Vogele » Genau. In der klassischen Phagentherapie verabreicht man Patienten deshalb oft eine Mischung verschiedener Phagen, um ein größeres Wirtsspektrum abzudecken. Und diese Phagen müssen ja auch erst einmal in Bakterien in großen Mengen hergestellt werden. Das ist ebenfalls zeitaufwendig. Mit unserem Zellextrakt haben wir aber ein offenes System, in welchem wir Phagen deutlich schneller herstellen und sie zudem manipulieren können. Wir können ihre Wirtsspezifität zum Beispiel über Veränderungen an der Phagen-DNA anpassen.

Warum kann ich Phagen nicht einfach im großen Maßstab vom Allerwelts-Laborbakterium *E. coli* exprimieren lassen?

Vogele » Das scheitert an zwei Stellen. Erstens erkennen die Phagen *E. coli* nicht. Und selbst wenn wir die Bakterien – oder die Phagen – so anpassen würden, dass die Phagen an der Oberfläche binden und so die Bakterien infizieren könnten, bringen die Viren naturgemäß lytische Fracht mit. Denn es ist ja ihr Ziel, Bakterien zu töten. Sie würden auch *E. coli* zum Platzen bringen. Deshalb ist ein zellfreier Ansatz so elegant. Wir überspringen die Infektion der Bakterien mit den Phagen, geben einfach Phagen-DNA in den Zellextrakt und lassen Virenpartikel produzieren. Auf diese Weise können wir in ein und demselben System unterschiedlichste Phagen synthetisieren.

Der Zellextrakt ist aber ursprünglich aus *E. coli*. Was ist alles drin?

»Phagen infizieren nur ihren speziellen Host. Im Gegensatz zu Antibiotika lassen sie deshalb das Mikrobiom intakt.«

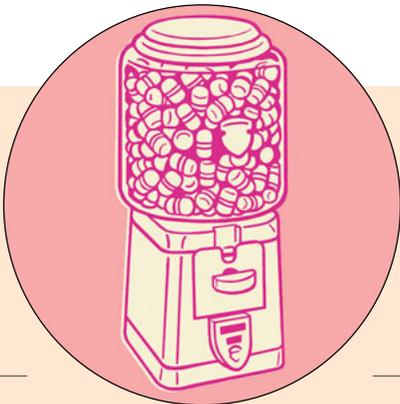
Vogele » Wir lysieren *E.-coli*-Zellen, entfernen die Zellmembran, DNA und mRNA sowie einige Metaboliten. Übrig bleibt ein definiertes System. Und wenn wir dann Phagen-DNA, Salze und ein paar Aminosäuren hinzugeben, dann beginnt die Expression. Ein Vorteil ist,

dass wir die Synthese mit dem Extrakt beliebig skalieren können, in beide Richtungen. Wir nutzen zum Beispiel Millionen nanoliterkleiner Tropfen des Extraktes, geben DNA-Bibliotheken hinzu und können so gleichzeitig eine riesige Menge unterschiedlicher Phagen-Varianten herstellen und screenen.

Und im Extrakt findet sich alles korrekt zusammen, also Phagen-DNA, Capsid aus Proteinen und die Spikes zur Bakterien-erkennung?

Vogele » Im Prinzip ist der Bauplan komplett vorhanden, es funktioniert alles über Selbstassemblierung. Das ist ein bisschen so wie Lego, das sich selbst zusammenbaut. [Lacht] Wir finden das auch total faszinierend.

Die Fragen stellte Sigrid März



Wirkstoff des Monats

Fezolinetant

Frauen aufgepasst! In den USA wurde mit Fezolinetant ein Wirkstoff zugelassen, der die Hitzewallungen während der Wechseljahre unterdrücken kann, aber keinerlei Hormonwirkung hat.

Die Tag und Nacht ausbrechenden plötzlichen Schweißattacken sind keine Reaktion auf Hitze, sondern das Ergebnis eines niedrigen Spiegels des Hormons Östrogen. Östrogenhaltige Medikamente können die Symptome der Wechseljahre daher zwar lindern, doch seit Bekanntwerden eines potenziell damit verbundenen höheren Risikos für Brust- und Eierstockkrebs nehmen viele Frauen lieber ihre Hitzewallungen in Kauf.

Der neue Wirkstoff Fezolinetant ist hingegen ein nicht-hormonelles kleines Molekül, das den Neurokinin-3-Rezeptor (NK3R) blockiert. Doch wie verschwinden dadurch die Hitzewallungen?

Die Körpertemperatur wird in einem Feedback-System vom Hypothalamus aus gesteuert. Bei Frauen nimmt Östrogen Einfluss darauf, was das Gehirn als „Normaltemperatur“ ansetzt. So steigt während der lutealen Phase des Menstruationszyklus mit ihren hohen Östrogenwerten die Körpertemperatur um etwa 0,5°C (Clin. Auton. Res. 27: 149-55). Dagegen bewirkt der sinkende Östrogen Spiegel in den Wechseljahren, dass die obere, bisher als „normale“ Temperatur empfundene Grenze nun als zu heiß gilt. Die Frauen beginnen daher zu schwitzen.

Für die Aktivierung des Schutzprogramms bei zu viel Hitze sorgt das Neuropeptid Neurokinin-B, das in den KNDy-Neuronen im Hypothalamus gebildet wird und insbesondere an Rezeptoren im zentralen Nervensystem bindet. Bei Verstorbenen, bei denen ein deutlicher Östrogenabfall dokumentiert war, fand man nun eine

erhebliche Vermehrung dieser KNDy-Neuronen sowie eine erhöhte Expression des für Neurokinin-B (NKB) codierenden Gens.

Als man diesen Zusammenhang erkannt hatte, begann die Suche nach Rezeptor-Antagonisten. Fezolinetant ist ein solcher. Er konnte in mehreren Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien die Hitzeanfälle zwar nicht vollends stoppen, aber laut Aussagen der Hersteller immerhin ihre Häufigkeit senken.

Leider sind nicht die Daten aller Studien in Peer-Review-Artikeln veröffentlicht worden. In einer der publizierten Studien hatten die Frauen zu Beginn bis zu zwölf Hitzeepisoden pro 24 Stunden. Nach vier Wochen waren sie sowohl in der Placebo- als auch in der Therapiegruppe seltener. Allerdings durchlebten die Frauen unter Fezolinetant durchschnittlich zwei bis drei Episoden pro Tag weniger als nur mit Placebo (The Lancet 2023: 1091-1102). Das beobachtete individuell unterschiedlich starke Ansprechen auf den Antagonisten könnte auf genetische Variationen im Rezeptor zurückzuführen sein (Menopause 23: 252-61). Auf jeden Fall reichten die Ergebnisse der U.S. Food and Drug Administration (FDA) für eine Zulassung aus. In Europa steckt der Wirkstoff noch im Genehmigungsverfahren.

Angesichts des enormen Bedarfs an einer nicht-hormonellen Behandlungsoption hat Fezolinetant sicherlich das Zeug zum Blockbuster. Der Wirkstoff war von Ogeda, einem 1994 gegründeten Spin-off der Universität Brüssel, entwickelt worden. Nach vielversprechenden klinischen Daten kaufte die japanische Astellas die Firma. Aktuell prüfen auch die Pharmafirmen Bayer/KaNDy, Sojournix, Accer Therapeutics und Sanofi eigene Kandidaten.

Karin Hollricher

EU-PHARMA-PAKET I

Was lange währt, wird endlich...?

Eine Reform der europäischen Arzneimittelstrategie soll den Zugang zu Medikamenten in der EU vereinheitlichen und verbessern. Doch angesichts der konkreten Pläne schlagen Biotech- und Pharma-Industrie jetzt Alarm: Sie befürchten fatale Auswirkungen auf ihre Forschung und Entwicklung.

Im April hat die EU-Kommission ihre Pläne für eine Neuordnung des rechtlichen Rahmens für die Pharmaindustrie vorgestellt. Das umfassende Regulationsvorhaben, offiziell mit „General Pharmaceutical Legislative Revision“ betitelt, ist die erste große Reform seit fast zwanzig Jahren.

Bereits im November 2020 kündigte die Kommission die neue Arzneimittelstrategie an. Mehrfach wurde der Vorschlag verschoben, nun liegt er auf dem Tisch. In Stein gemeißelt ist aber noch nichts. Die Vorschläge durchlaufen nun das ordentliche Gesetzgebungsverfahren. Das heißt, es bedarf der Prüfung und Zustimmung des EU-Parlaments und des Europäischen Rats.

Widerworte aus der Branche

Übergeordnetes Ziel der EU-Kommission ist es, ein „ausgewogenes pharmazeutisches Ökosystem“ zu schaffen. Dabei sollen vor allem folgende Fragen adressiert werden:

» Wie können Arzneimittel für alle EU-Bürgerinnen und -Bürger gleichermaßen und zu erschwinglichen Preisen zugänglich gemacht werden?

» Wie können Innovation und Nachhaltigkeit in der Arzneimittelindustrie gefördert werden?

» Wie können Anreize geschaffen werden, um dringend benötigte Medikamente zu entwickeln?

» Wie können Lieferketten sicher gestaltet werden, um Lieferengpässe zu vermeiden?

» Wie kann die Umweltverträglichkeit von Medikamenten garantiert werden.

Fragen also, die Hersteller und Patientenschaft gleichermaßen angehen. Und Ziele, zu denen sich auch die Biotech- und Pharma-Branche bekennt. Trotzdem sorgte das geplante „Pharma-Paket“ bei Branchenverbänden wie auch bei einschlägigen Unternehmensberatern für Widerworte. Um das zu verstehen, braucht es jedoch zunächst einige Hintergrundinformationen zur wirtschaftlichen Situation der Arzneimittelhersteller.

Die Pharma-Branche ist breit aufgestellt. Kleine Start-ups mit kreativen Ideen, viele mittelständische Unternehmen und einige Big Player repräsentieren den Wirtschaftszweig. 2020 beschäftigten laut einer Erhebung von

Statista nur 8 Prozent der deutschen Pharma-Unternehmen mehr als 500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, jedes fünfte Unternehmen hatte zwischen 100 und 500 Beschäftigte, und 72 Prozent der Arzneimittelhersteller hatten weniger als 100 Angestellte.

Kleine Firmen sind kreativ, aber nicht finanzstabil

„Viele der neuen Ideen im Bereich mRNA oder CRISPR/Cas stammen aus kleinen Unternehmen, die noch keine finanzielle Stabilität haben“, erklärt hierzu Matthias Meergans, Geschäftsführer Forschung und Entwicklung beim Verband der forschenden Pharmaunternehmen (vfa). „Folglich sind die Rahmenbedingungen sowohl für Forschung und Entwicklung dieser Unternehmen, aber auch für die Erstattung sehr entscheidend, um letztendlich die Refinanzierung zu schaffen.“

Auch in der Biotech-Branche gibt es vornehmlich kleinere Firmen. Aus dem Deutschen Biotechnologie-Report von 2023 geht hervor: 97 Prozent aller Firmen sind Kleinst- und Kleinunternehmen mit durchschnittlich 37 Beschäftigten. Nur 3 Prozent aller Biotech-Unternehmen sind börsennotiert.

Die Zeit, in der Deutschland noch als „Apotheke der Welt“ bezeichnet wurde, ist bekanntermaßen längst Geschichte. Heute blickt man hierzulande mit Sorge auf die Branche. In einer Studie der Unternehmensberatung Kearny und des vfa zum „Pharma-Innovationsstandort Deutschland“ von 2023 heißt es, die Wettbewerbsfähigkeit des Standorts sei in Gefahr, im internationalen Vergleich drohe Deutschland abgehängt zu werden.

Die Kluft zu USA und China wächst

In der Tat. Zwar investierten die Unternehmen in den letzten zehn Jahren immer mehr in Forschung und Entwicklung, aber auch in den USA und in asiatischen Ländern stiegen die F&E-Investitionen – konkret etwa um das Doppelte in den Vereinigten Staaten und das Dreifache in China. Bei den privaten Geldgebern zeigt sich die wachsende Kluft ebenfalls: Während sie 2001 noch knapp ein Drittel ihres Risikokapitals (Venture Capital) dem eu-

ropäischen Markt zur Verfügung stellten, waren es 2021 nur noch 13 Prozent.

Auch innerhalb Europas zeigt Deutschland Schwachstellen. Bei der Anzahl klinischer Studien rangiert Deutschland auf Platz



10! Das macht sich bemerkbar, vor allem im Vergleich mit dem Pharma- und Tech-Giganten USA. 2020 wurden dort doppelt so viele pharmazeutische und biotechnologische Patente erteilt wie in Europa, zudem kamen im Zeitraum von 2017 bis 2021 ganze 159 neue molekulare Wirkstoffe aus den USA, aus Europa stammten nur 72.

Hierzulande brüstet sich die Politik gern mit der Erfolgsgeschichte von BioNtech. Und in der Tat, die Umsatzzahlen der Branche von 2021 sind stark vom Erfolg des Unternehmens geprägt. Aber erinnern wir uns: Die meisten Pharma- und Biotech-Unternehmen sind klein bis mittelständig. Welche Erwartungen stellen diese Firmen an den Innovationsstandort Deutschland? Was läuft gut und wo werden sie ausgebremst? Diese Fragen stellte der Deutscher Industrie- und Handelskammertag (DIHK) und der vfa 2021 verschiedenen Biotech- und Pharmafirmen. Mit dem Ergebnis, dass die Unternehmen den größten Bedarf an Verbesserungen bei Verwaltungsprozes-

heit entgegenwirken. Hört sich erstmal gut an. Wie die Reform umgesetzt werden soll, gefällt vielen in der Industrie jedoch gar nicht. „Eine verpasste Chance“, kommentiert etwa Rainer Westermann, Vorsitzender der Life Science Acceleration Alliance (LSAA) die Vorschläge der EU-Kommission (*siehe Interview auf der folgenden Doppelseite*). „Die Ziele werden durch diese Vorschläge nicht erreicht“, kritisiert BIO Deutschland. „EU pharma legislation risks sabotaging Europe's life science industry“, twitert die European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Und auch der vfa bezieht klar Position gegen die Reform: „Einige der Maßnahmen bringen nicht nur Rechtsunsicherheiten für Unternehmen mit sich, sondern laufen den erklärten Zielen [...] diametral entgegen.“

Die Crux der Marktexklusivität

Die Kritik der Industrieverbände bezieht sich allem voran auf die Verkürzung der Marktexklusivität. Bislang konnte ein forschendes Unternehmen, wenn ihm bei Markteinführung eines Medikaments nach überdurchschnittlich langer Forschungs- und Entwicklungszeit nur noch wenig Patent-Restlaufzeit blieb, darauf vertrauen, dass dieses trotzdem noch zehn bis elf Jahre alleinige Vermarktung genießen kann – dank des Unterlagenschutzes. Erst dann war es möglich, dass auch günstige Generika auf den Markt kommen dürfen. Dieser Unterlagenschutz soll nun auf sechs Jahre verkürzt werden. „Verlässliche Rahmenbedingungen sind ganz entscheidend. Negative Veränderungen ziehen Nachteile für Investitionen beispielsweise in die Forschung nach sich, da wir uns in einem internationalen Wettbewerb befinden“, sagt Meergans. Und erklärt, dass bereits in der Vergangenheit auf nationaler Ebene Einschnitte stattgefunden haben – zum Beispiel durch das Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) oder durch Rabattverträge.

Optionen auf Verlängerung der Marktexklusivität gibt es zwar, doch diese sind an Bedingungen geknüpft. Ganze zwei Jahre Verlängerung gewährt die EU, wenn das Arzneimittel innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre in allen 27 EU-Mitgliedstaaten zugelassen wird. Eine Mammutaufgabe, gerade für kleine Unternehmen. Meergans meint dazu: „Natürlich unterstützen wir das Ansinnen, Medikamente für alle EU-Bürger und -Bürgerinnen gleichermaßen zur Verfügung zu stellen. Aber das liegt gar nicht in der Hand der Pharmafirmen. Einreichen, das können wir – aber das Einführen ist von vielen Schnittstellen sowie zum Teil zähen nationalen Verhandlungen abhängig.“

Auch die Qualität der klinischen Studien soll verbessert und vereinheitlicht werden.

Theoretisch gut, ohne Zweifel. Praktisch sind jedoch die Fragestellungen, die eine Studie untersuchen soll, nicht immer gleich. „Sie können bei einer sehr seltenen Krankheit keine Kontrolle gegen eine Vergleichstherapie machen, weil es meist keine gibt“, erklärt Rolf Hömke, Kommunikator für die Themen Forschung und Medizin beim vfa. „Sie können es bei einer aussichtsreichen Therapie auch ethisch nicht beantworten, dass man bei einer schweren seltenen Krankheit und guter präklinischer Evidenz die Hälfte der Menschen nicht behandelt“, führt Hömke weiter aus. Es gibt einfache Krankheiten und Therapien, die speziell sind – und hierfür ist das Gesetzesvorhaben zu starr.

Halbherzig umgesetzt

Hinsichtlich der Regelungen bezüglich neuer Antibiotika zur Behandlung von resistenten Keimen oder auch bezüglich Orphan Drugs, also Medikamente zur Behandlung von seltenen Krankheiten, ist Meergans positiver gestimmt: „Hier sehen wir Anreize, um wieder in die Antibiotika-Forschung zu investieren.“ So hat die EU-Kommission eine Ausgleichsfinanzierung vorgeschlagen – als Reaktion darauf, dass es für Unternehmen wenig attraktiv ist, ein Antibiotikum zu entwickeln, das anschließend nur als Reservemedikament im Schrank liegen bleibt. Der sogenannte Voucher kann auf die Verlängerung der Marktexklusivität eines anderen Medikaments aus dem Sortiment des Herstellers angewendet oder verkauft werden.

„Auch der Idee der Fristverkürzung für das Zulassungsverfahren stimmen wir zu. Aber aus unserer Sicht ist das nur halbherzig umgesetzt“, so Hömke. Damit spricht er den Unternehmen, die der Industrie- und Handelskammertag befragt hatte, aus dem Herzen, denn den größten Handlungsbedarf sahen sie beim Abbau von Bürokratie und Verwaltungsprozessen.

Was wird aus Deutschland?

Wie wird sich die europäische und insbesondere die deutsche Biotech- und Pharma-Industrie in den nächsten Jahren entwickeln? Werden die Arzneimittelhersteller die zusätzlichen Herausforderungen annehmen oder wird man sich entscheiden, doch lieber an Standorten zu forschen und zu produzieren, an denen die Rahmenbedingungen verlässlicher und unternehmensfreundlicher sind? Meergans sagt dazu: „Wir müssen sehen, inwiefern die Länder durch den Europäischen Rat ihre Interessen einbringen – und dann müssen wir abwarten. Die Konsequenzen heutiger Veränderungen sehen wir erst in drei, vier Jahren.“

Carolin Sage



Kreiert mit Dall-E2

sen und Bürokratie sowie der digitalen Infrastruktur sehen. Gefolgt von Förder- und Finanzierungsmöglichkeiten.

Soweit zur Branche. Bringen wir nun die EU-Reform ins Spiel und führen uns nochmal deren Ziele vor Augen: Innovationsstandort stärken, Anreize für neue Medikamente schaffen, Lieferengpässen und Arzneimittelknapp-

EU-PHARMA-PAKET II

„Die Problematik wird noch verschärft“

Die Lebenswissenschaften in Deutschland und anderen europäischen Ländern genießen einen exzellenten Ruf, doch zu selten entstehen daraus wirtschaftlich erfolgreiche Unternehmen. Laborjournal sprach mit Rainer Westermann, Vorsitzender der Life Sciences Acceleration Alliance (LSAA), über die Chancen und Risiken von Start-ups vor dem Hintergrund mangelnden Risikokapitals und neuer EU-Regulativen.

Laborjournal: Herr Westermann, Sie sind Vorsitzender der Life Sciences Acceleration Alliance, einem Verein, der sich die Aufklärung und Vermittlung von Wissen zur Risikokapital-Finanzierung im europäischen Life-Sciences-Sektor zur Aufgabe macht. Nun soll das unternehmerische Umfeld für junge Life-Sciences-Unternehmen in Europa gezielt verbessert sowie ein verlässlicher Rechtsrahmen für entsprechende Investitionen und Risikokapitalgeber geschaffen werden. Wie läuft der Finanzierungsweg von der Idee bis zur Marktreife überhaupt ab, und wo kommt dabei Risikokapital beziehungsweise Venture Capital ins Spiel?

Westermann » Für die erste Phase der Gründung gibt es staatlich geförderte Finanzierungsprogramme. Diese greifen im translationsspezifischen Teil, in dem es um die Übertragung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in eine Therapie oder ein Medikament geht. Ausgründungen und die ersten Schritte als Unternehmer – das zarte Pflänzlein also – werden auf diese Weise gefördert und auch mit Geld unterstützt. Wenn es dann um eine Validierung oder klinische Studien geht, reicht die staatliche Unterstützung nicht mehr aus. Hier sind Summen notwendig, die dann – praktisch ersatzlos – das private Wagniskapital bereitstellen muss. Wenn Sie sich die lange Pipeline von 12 bis 15 Jahren anschauen, die es dauert, bis ein Präparat beim Patienten ist, dann sind wir immer noch relativ weit im vorderen Abschnitt. Leider ist gerade hier die Pipeline aufgrund des Mangels an Wagniskapital noch sehr eng und wird zum Nadelöhr.

Heißt das, die erste Phase einer Ausgründung wird sorglos ausfinanziert, und erst später wird es schwierig, Geldgeber zu finden?

Westermann » Ganz so einfach ist es nicht. Finanzierungsprogramme von Seiten der EU oder auch aus Deutschland gibt es reichlich. Das Förderprogramm EXIST oder den High-Tech Gründerfonds beispielsweise. Aber das sind kleinere Summen, die einfach nicht aus-

mehr oder weniger komplett durchfinanzieren. In Deutschland steht der Gesetzgeber auf der Bremse. Wir haben durch die hiesige Regulierung bedingt nicht die Möglichkeit, dass sich Pensionsfonds engagieren können, dass sich die Rentenkasse, Lebensversicherungen oder Banken beteiligen dürfen, weil das eben als Risikokapital-Klasse gesehen wird. In Deutschland versuchen wir immer vorsichtig zu sein, in den USA hingegen wird das Wagnis positiv gesehen.

Nun wird in Deutschland zwar gegründet, aber nur wenige Start-ups entwickeln sich zu konkurrenzfähigen Unternehmen. Liegt das nur an der Finanzierungsproblematik, oder können Sie noch weitere Faktoren benennen, die erschwerend hinzukommen?

Westermann » Wenn Sie sich die Start-ups anschauen, dann kommen die in der Regel nicht mit dem Know-how von „Wie baue ich ein erfolgreiches Unternehmen?“. Auch die staatliche Unterstützung bietet hier wenig Hilfestellung. Von der Idee bis zur Zulassung ist es ein weiter Weg. Selbst wenn die allererste Finanzierung gesichert ist, braucht es lange, bis ein Produkt so ausgereift ist, dass größere Unternehmen einsteigen. In dieser Zeit brauchen die jungen

Unternehmen jedoch neben der Finanzierung auch kompetente Beratung.

Gibt es dafür nicht Anlaufstellen, die Inkubatoren oder Acceleratoren?

Westermann » Das ist richtig. Es gibt hier in Martinsried beispielsweise das IZB oder das BioRN in Heidelberg. Solche Einrichtungen bieten wichtige Starthilfe bezüglich der Infrastruktur. Es laufen auch viele Kurse, Vorträge oder Workshops. Aber alles in allem ist das in Deutschland überschaubar. In den USA gibt es viel mehr Möglichkeiten und riesige



Rainer Westermann, Vorsitzender der Life Sciences Acceleration Alliance

reichen. Das führt dazu, dass Unternehmen nur scheinbar Geld bekommen. Für die nächste Finanzierung müssen sie sich dann wieder in der Schlange anstellen. Und das lenkt die Gründer letztlich von ihrem eigentlichen Vorhaben ab. Das sind in der Regel wissenschaftliche Köpfe, die ihre Idee realisieren wollen – dann aber sehr viel Zeit damit verbringen, Geld aufzutreiben.

Wie ist das in anderen Ländern?

Westermann » In USA oder China sind die Venture-Capital-Fonds viel größer und können

Zentren für Know-how, rund um Boston zum Beispiel. Das ist kein Vergleich zu den Strukturen in Deutschland.

Venture Capital engagiert sich ja nicht nur mit Geld, sondern auch mit speziellem Know-how, vor allem in der Professionalisierung der Unternehmen. Dieser Sektor ist in der EU aber vergleichsweise klein. Dennoch gibt es manche Venture Capitalists, die sagen: „Wir übernehmen hier die volle Verantwortung.“ Die schicken dann beispielsweise ein komplettes Managementteam von drei, vier Fachleuten, die diesen Prozess schon x-mal durchlaufen haben, und die sorgen dafür, dass es eine saubere Validierung gibt und auch dass komplexe klinische Studien professionell gemanagt werden.

Was zeichnet uns denn in Europa aus? Welche Gründe gibt es, auch für ausländische Investoren, hier in ein Biotech-Start-up zu investieren?

Westermann » Wir haben eine großartige Forschung, wertvolle Patente und viele gute und zeitgemäße Ansätze. Deutschland und die EU helfen bei den ersten Schritten und legen die Grundlagen. Was wir brauchen, ist ein Umfeld, in dem sich die jungen Unternehmen hier gut entwickeln und in der EU wirtschaftlich erfolgreich etablieren können. Das zieht dann natürlich auch internationale Investoren an.

»Es wird noch schwieriger, Wagniskapital zu finden. Auch internationale Investoren ziehen sich aus dem europäischen Markt zurück.«

In Europa erzeugen wir also mit einer vergleichsweise umständlichen staatlichen Förderung, einer nur schwach ausgeprägten privaten Finanzierung und hohen bürokratischen Hürden ein Klima, das nicht gerade innovationsfreundlich ist. Wie hat sich dieses Klima in den vergangenen Jahren mit der Pandemie, dem Kriegsbeginn und der Energiekrise verändert?

Westermann » Die wirtschaftlichen Rahmenbedingungen haben sich insgesamt verschlechtert. Bei steigenden Zinsen erhöhen sich auch die Ansprüche der Investoren an ein Return of Investment. Das heißt, der Verkauf eines jungen Unternehmens, die Lizenzierung oder Ähnliches, muss mehr Geld reinbringen. Deshalb wird es noch schwieriger, überhaupt Wagniskapital zu finden. Auch internationale Investoren ziehen sich aus dem europäischen Markt zurück. Es gibt zu der Situation Studi-

en, die aber in der Regel den gesamten Venture-Capital-Markt abbilden und nicht differenzieren zwischen Life Sciences und anderen Technologien. Zum anderen beinhalten die Zahlen aus den Vor-Krisenzeiten noch Großbritannien, das jetzt für die EU aber keine Rolle mehr spielt.

»Die vorgelegte Pharma-Gesetzgebung blendet die Problematik von zu wenig Kapital und zu wenig Liquidität komplett aus.«

Was wird sich vor dem Hintergrund der ohnehin schwierigen Lage für junge Unternehmerinnen und Unternehmer in der Biotech- und Pharma-Branche jetzt mit dem neuen Pharma-Paket der EU verändern? In der Zielsetzung der EU-Kommission lässt sich ja durchaus erkennen, dass Europa innovationsfreundlicher gestaltet werden soll.

Westermann » Ja, es wird immer vollmundig gesagt: „Wir wollen Industrie aufbauen. Wir wollen ein attraktiver Standort sein.“ Ich kann aber nur sagen, das passt nicht zusammen, weil hier ein Segment regelrecht ausgehungert wird. Start-ups bekommen nicht genügend Kapital, die Rahmenbedingungen für einen attraktiven Kapitalmarkt werden nicht geschaffen – und es wird zu viel reguliert. Die bestehende Problematik von zu wenig Kapital und zu wenig Liquidität wird auch jetzt bei der vorgelegten Pharma-Gesetzgebung der EU komplett ausgeblendet. Da läuft es jetzt sogar noch nach dem Motto: „Wir nehmen von dem, womit ihr sicher rechnen könnt, noch etwas weg.“ Das wird die Problematik verschärfen.

Sie sprechen die Verkürzung der Marktexklusivität an. Heute ist es so, dass ab der Zulassung unabhängig vom Patentschutz über einen Zeitraum von meist zehn Jahren kein Konkurrenzprodukt auf den Markt kommen darf. Diese Regelung soll ausgleichen, dass Unternehmen oder Investoren quasi in Vorkasse gegangen sind, um die vorangegangene Forschung und Entwicklung zu finanzieren.

Westermann » Genau. Im Vorschlag der Kommission wird die garantierte Marktexklusivität reduziert und an Bedingungen geknüpft, häppchenweise sechs oder zwölf Monate wieder zurückzugeben. Zwei Jahre Ausgleich bekommen Sie, wenn Sie ein Produkt zeitgleich in allen 27 Mitgliedstaaten der Europäischen Union einführen. Das System kann das aber gar nicht. Es gibt meines Wis-

sens bislang kein einziges Unternehmen, das dies auch nur versucht hat.

Was bedeutet das denn für die kleinen jungen Unternehmen, die es geschafft haben, ein Produkt durch den ganzen Prozess bis zur Marktreife zu führen?

Westermann » Bislang lief das so: Wenn Sie ein marktreifes Präparat haben, dann konnten Sie sagen, ich mache das in dem Markt, in dem ich ansässig bin, selber. Vielleicht noch in Österreich und der Schweiz. Damit kann ich kalkulieren und wachsen. Die anderen Märkte werden dann je nach Interesse unter Lizenznehmern aufgeteilt. Wenn allerdings in allen EU-Mitgliedstaaten eingeführt werden muss, geht dann nur noch die Lizenzierung oder der komplette Verkauf an wenige große Firmen mit tiefen Taschen. Und: Mit den beschriebenen Incentives können Sie als Investor nicht wirklich rechnen, denn es ist gar nicht klar, wie hoch die Hürden tatsächlich sind. Gesundheitsversorgung ist Sache der Mitgliedstaaten und wird in den einzelnen Ländern immer noch sehr unterschiedlich gehandhabt. Das führt zu vielen Unsicherheiten. Und das ist für Investitionsentscheidungen immer ganz schlecht.

»Der Gesetzgebungsprozess ist in der EU kompliziert, und man weiß nicht, wie und wann so etwas durchgehen wird.«

Haben Sie denn den Eindruck, dass diese Auswirkungen in Brüssel bekannt sind? Oder anders gefragt: Ist dort die Ausgangslage, aus der die Branche sich entwickeln soll, überhaupt in aller Klarheit bekannt?

Westermann » Ich habe schon den Eindruck, dass man uns zuhört. Aber man muss sehen, dass die EU ein sehr komplexes Gebilde ist. Und es gibt eben verschiedene Interessengruppen. Wir versuchen natürlich, die Dringlichkeiten zu vermitteln, die wir sehen. Aber auch der Gesetzgebungsprozess ist in der EU kompliziert, und man weiß nicht, wie und wann so etwas dann durchgehen wird. Die Direktive beinhaltet viele unklare Formulierungen und Definitionen, zum Beispiel die „unmet medical needs“ (nicht abgedeckter medizinischer Bedarf). Häufig wird auf „implementing acts“ verwiesen, in denen Dinge noch präzisiert werden sollen. Was das jedoch im Einzelnen bedeutet, ist heute oft noch nicht abzusehen.

Gespräch: Carolin Sage



PRODUKTÜBERSICHT: RNA-SEQ-KITS

Gut vorbereitet in den Sequenzierer

Für die RNA-Sequenzierung ist eine tadellose Sequenzier-Bibliothek Voraussetzung. Den passenden RNA-Seq-Kit zu finden, ist aber gar nicht so einfach.

Immer leistungsstärkere und kostengünstigere Next-Generation-Sequencing (NGS)-Verfahren haben in den vergangenen Jahren die Analyse des Transkriptoms revolutioniert. Ältere Semester erinnern sich vielleicht noch an die im wahrsten Sinne des Wortes dunklen Zeiten, als sie noch im Rotlicht der Dunkelkammer herumgetapst sind, um radioaktiv markierte mRNAs in Northern Blots auf Röntgenfilmen sichtbar zu machen. Von der Extraktion der mimosenhaften mRNA über Elektrophorese und Northern Blot bis zur Entwicklung des Röntgenfilms ein Riesenaufwand – und danach versuchte man anhand von mehr oder weniger schwarz schattierten Banden auf die Expressionsstärke der untersuchten mRNAs zu schließen.

Diese ziemlich finsternen Zeiten in Dunkelkammern und Heißlaboren sind dank NGS inzwischen vorbei: Wer einen Schnapschuss der Genexpression in einer Zelle aufnehmen, alternativ Spleißen analysieren oder die Funktion nichtcodierender RNAs untersuchen will, sequenziert dazu die jeweils relevanten RNA-Moleküle mit einer der gängigen NGS-Techniken.

Ganz ohne Nasschemie und Pipette geht es aber auch bei der RNA-Sequenzierung (RNA-Seq) noch nicht. Einer der entscheidenden Schritte, der die Güte der Sequenzier-Ergebnisse maßgeblich beeinflusst, ist die Aufbereitung der extrahierten RNA zu einer auf das jeweilige Sequenzierverfahren zugeschnittenen RNA-Bibliothek. Zahlreiche Firmen bieten dazu RNA-Seq-Kits an, die dem Experimentator die Arbeit erleichtern sollen. Den für den individuellen Zweck geeignetsten auszuwählen, dürfte bei der Vielfalt der offerierten Kits inzwischen komplizierter sein, als die in den Vials und Fläschchen enthaltenen Enzyme und Waschlösungen zum richtigen Zeitpunkt in die Reaktionsansätze zu pipettieren.

Beschleunigtes Protokoll

Zu den Urvätern unter den RNA-Seq-Kits zählt der vor gut zehn Jahren eingeführte TruSeq-Kit, der die bis dahin auf-



wendige Präparation von RNA-Bibliotheken für die Short-Read-Sequenzierung erheblich beschleunigte. Ausgangsmaterial ist Gesamt-RNA, aus der polyadenylierte (poly-A-) mRNAs mit Desoxythymidin (dT)-Oligonukleotiden herausgefischt und danach enzymatisch in kurze mRNA-Fragmente zerlegt werden.

An die Fragmente binden im nächsten Schritt Zufallsprimer, die durch eine Reverse Transkriptase zu cDNA-Einzelsträngen verlängert werden. Die synthetisierten cDNA-Stränge dienen danach als Vorlage für die Synthese des zweiten, komplementären cDNA-Strangs mit DNA-Polymerase I. Noch kurz die überhängenden Enden der cDNAs „reparieren“ sowie ein einzelnes Adenin an die 3'-Enden anhängen und schon können entsprechende Adapter-Sequenzen an die Enden ligiert werden. Die Adapter sorgen für die Verankerung der Fragmente an der Flowcell des Sequenzier-Geräts, enthalten eine Bindestelle für die Sequenzier-Primer und sind zudem mit kurzen Barcodes versehen, mit denen die Proben identifiziert werden können.

Kaum war der TruSeq-Kit auf dem Markt, kam auch schon Marie-Laure Yaspos Gruppe am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin mit einem Strang-spezifischen TruSeq-Protokoll um die Ecke, mit dem die Information beziehungsweise Orientierung der ur-

sprünglichen mRNA-Template erhalten bleibt. Dazu muss man lediglich der DNA-Polymerase I bei der Synthese des zweiten cDNA-Strangs Desoxyuridintriphosphat (dUTP) statt dTTP unterjubeln und danach den synthetisierten Strang nach der Ligation der Adapter mit einer Uracil-DNA-Glycosylase abbauen.

Kurzer Templatewechsel

Die Konkurrenz blieb aber nicht untätig und entwickelte unter anderem RNA-Seq-Kits, die ohne die anfängliche Fragmentierung der mRNA auskommen. Zu diesen zählen zum Beispiel auf der SMART-Technik (Switching Mechanism at the 5'-end of RNA Template) basierende Kits, die die Template-Switching-Aktivität der Reversen Transkriptase aus dem Murinen Leukämievirus (MMLV-RT) ausnutzen.

SMARTer-Protokolle starten mit dem Binden eines Poly-dT-Primers an den Poly-A-Schwanz der mRNA. Die MMLV-RT verlängert den dT-Primer, der eine zusätzliche Bindestelle für einen PCR-Primer enthält, und synthetisiert den ersten Strang der cDNA mit der mRNA als Template. An das 3'-Ende des cDNA-Strangs hängt sie einige zusätzliche Nukleotide an, vor allem Cytosine (C). Letztere hybridisieren im nächsten Schritt mit einem komplementären Template-Switching-Oligo (TSO), das am 5'-En-

de mit einem PCR-Adapter sowie einem Barcode (Unique Molecular Identifier, UMI) versehen ist. Die MMLV-RT benutzt das TSO als neues Template und ergänzt den PCR-Adapter sowie die UMI am 3'-Ende des cDNA-Strangs. Auf diese Weise bleibt das ursprüngliche 5'-Ende der mRNA-Template erhalten. Gleichzeitig kann der cDNA-Strang mit einer PCR zu einer doppelsträngigen cDNA amplifiziert werden, die sich anhand der UMIs identifizieren lässt. Erst nach der Amplifikation wird die erzeugte cDNA mit einer Tagmentase in kurze für die Short-Read-Sequenzierung geeignete Bruchstücke zerlegt, an die nur noch die nötigen Sequenzier-Adapter angehängt werden müssen.

Fixiertes Oligo

Nicht weniger ausgeklügelt ist die TeloPrime-Strategie, die die Guanodin-Kappe (7-Methylguanodin, m⁷G) am 5'-Ende eukaryotischer mRNAs für das Umschreiben zu cDNA ausnutzt. Auch hier verlängert zunächst eine Reverse Transkriptase ein Poly-dT-Oligo, das an den Poly-A-Schwanz der mRNA bindet und synthetisiert hierdurch den ersten cDNA-Strang. Anschließend inkubiert man den cDNA-Strang mit einem doppelsträngigen Adapter-Oligo, das ein überhängendes Cytosin an einem der 5'-Enden beherbergt. Das einzelne Cytosin hybridisiert mit dem m⁷-Guanodin der Kappe, wodurch das Oligo an einem Ende des mRNA-cDNA-Duplexes positioniert wird. Eine Doppelstrang-spezifische Ligase verknüpft danach Oligo und mRNA-cDNA-Hybrid. Das gelingt ihr aber nur, wenn die 5'-Kappe auf der mRNA tatsächlich vorhanden ist und die cDNA in voller Länge vorliegt. Damit scheiden RNAs aus den weiteren Aufarbeitungsschritten aus, die man nicht gebrauchen kann, etwa angeknabberte mRNAs ohne 5'-Kappe oder unvollständig von der Reversen Transkriptase synthetisierte cDNAs. Mit einigen wenigen PCR-Zyklen sowie Adapter-spezifischen Primern erzeugt man danach eine doppelsträngige cDNA, die schließlich mit Sequenzier-spezifischen Primern in einer weiteren PCR amplifiziert wird.

TruSeq, SMARTer oder TeloPrime wurden ursprünglich für die Vorbereitung von RNAs für die Short-Read-Sequenzierung auf Illumina-Maschinen konzipiert. Für Long-Read-Sequenzierungen sind sie nur mit Abstrichen geeignet. Problematisch sind insbesondere „Geister“-cDNAs, die etwa bei der SMARTer-Technik entstehen können, wenn die Reverse Transkriptase neben der korrekten cDNA einige unechte cDNAs produziert. Bei der Sequenzierung können diese zum Beispiel zu Fehlinterpretationen von Spleißstellen (splice junctions) führen. Zudem ist nie garantiert, dass die sequenzierte cDNA tatsächlich die mRNA vom 5'- bis zum 3'-Ende vollständig ab-

bildet. Häufig fehlen in den cDNAs zum Beispiel am 5'-Ende von mRNAs liegende Transkriptions-Startstellen.

Roderic Guigós Team am Barcelona Institute of Science and Technology hat sich zusammen mit Forschenden aus Italien und Japan das CapTrap-Seq-Protokoll ausgedacht, das weitgehend intakte und vollständige cDNAs für die Long-Read-Sequenzierung liefert (*bioRxiv, doi.org/kqdf*). Die Technik erinnert an die TeloPrime-Methode, weicht aber in einigen entscheidenden Punkten von dieser ab. Das CapTrap-Verfahren startet wie gehabt mit einem Poly-dT-Oligo, das an das polyadenylierte Ende der mRNA bindet, sowie der Synthese des ersten cDNA-Strangs durch eine Reverse Transkriptase. Danach wird die 5'-Kappe der mRNA jedoch mit Biotin modifiziert, um vollständige mRNA-cDNA-Hybride mit intakter 5'-Kappe mit Streptavidin-Beads aus dem Ansatz herausfischen zu können. Durch kurzes Erhitzen auf 95 Grad Celsius in Gegenwart von RNase wird die cDNA von dem mRNA-Template gelöst. Im Gegensatz zur TeloPrime-Technik wird sie anschließend an 5'- und 3'-Ende mit zwei verschiedenen doppelsträngigen Oligo-Linkern versehen. Einer der Linker dient als Primer für eine Polymerase, die den zweiten cDNA-Strang synthetisiert, danach wird die doppelsträngige cDNA mit einer PCR amplifiziert.

Nach den Angaben des Teams erhält man mit der CapTrap-Technik deutlich konsistentere und genauere Ergebnisse bei der Long-Read-Sequenzierung als mit SMARTer-, TeloPrime- sowie Direkt-Sequenzierungs-Kits. Ein etwas differenzierteres Bild zeichnet eine brandaktuelle Studie eines internationalen Konsortiums, das die Auswirkungen von RNA-Aufbereitung sowie Datenanalyse auf die Ergebnisse von Long-Read-Sequenzierungen ausgiebig analysierte (*bioRxiv, doi.org/kqdg*).

Die Experimentatoren präparierten RNA-Seq-Bibliotheken für die Long-Read-Sequenzierung mit den Geräten von PacBio und Oxford Nanopore Technologies (ONT) mit CapTrap, einem neuen Kit von ONT, dem ENCODE-Standard für PacBio sowie der R2C2-Technik.

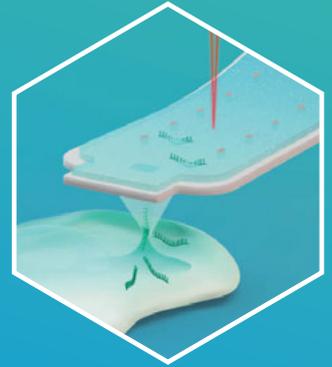
CapTrap produzierte zwar zusammen mit der Nanoporen-Sequenzierung mehr Reads als die anderen Kombinationen. Die Sequenzierung von (ENCODE) cDNA auf PacBio-Geräten oder R2C2-cDNA mit Nanoporen-Sequenzierern lieferte jedoch deutlich längere und genauere Reads. Das Konsortium empfiehlt daher diese Arrangements für die Identifikation neuer Transkripte. Die Verbindung von cDNA und Nanoporen-Sequenzierung sei dagegen für RNA-Seq-Quantifizierungen besonders geeignet – insbesondere wenn ein annotiertes Referenz-Genom bekannt ist.

Harald Zähringer

LOOKING AT CELLS

www.looking-at-cells.com

EXPLORE THE SECRET LIFE OF SINGLE CELLS!



FLUIDFM OMNIUM

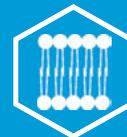
Temporal single-cell profiling on biopsies taken from living cells



CRISPR Gene Editing



Single-Cell Profiling



Mechanobiology



FIND OUT MORE ON lac.cenibra.de!

CENiBRA

life science solutions

Cenibra GmbH
Münsterstraße 2
D-49565 Bramsche

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

RNA-Seq-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KLEINSTE RNA- AUSGANGSMENGE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Active Motif Waterloo (Belgien) www.activemotif.com Kontakt: Stefan Dillinger Tel. +49 941 9925 1135 eurotech@activemotif.com	YourSeq (FT & 3'DGE) Strand-Specific mRNA Library Prep Kit	--	Transkript (FT)- oder 3'-Digital-Gene-Expression (DGE)-Sequenzierung Strang-spezifisch Combinatorial-Dual-Indexing (CDI)	585,- (24 Rkt.) 2.200,- (96 Rkt.)
		--	Transkript (FT)- oder 3'-Digital-Gene-Expression (DGE)-Sequenzierung Strang-spezifisch Unique-Dual-Indexing (UDI)	695,- (24 Rkt.) 2.640,- (96 Rkt.)
Avantor/VWR Darmstadt www.vwr.com Kontakt: Tel. +49 6151 39720 Kompetenzteam.lifescience@vwr.com <i>Hersteller: Quantabio</i> Beverly (USA) www.quantabio.com Kontakt: Daniel Teutsch Tel. +49 1525 4566912 Daniel.Teutsch@quantabio.com	parQ RNA-Seq HMR Kit	1 ng (10 ng FFPE)	Herstellung einer Illumina-Library mit optimiertem Workflow (10 Komponenten, 9 Schritte, 3 Tubes) in 4,5 Stunden Kombinierte rRNA- und Globin-mRNA-Depletion Höchste Library-Ausbeute und Qualität selbst bei degradiertem Ausgangsmaterial (RIN $\geq 3,5$)	1.940,- (24 Rkt.) 7.030,- (96 Rkt.)
	sparQ mRNA-Seq Kit	5 ng	Direktionale Illumina-Library in 4,75 Stunden Hohe mRNA-Sensitivität und effiziente Anreicherung erlauben Detektion fast aller codierenden Gene Reproduzierbares Transkript-Profilung	834,- (24 Rkt.) 2.840,- (96 Rkt.)
	sparQ PureMagBeads	n/a	Hohe Ausbeute von Nukleinsäure-Fragmenten größer als 100 bp Für DNA, RNA sowie Größenselektion geeignet Einfacher Wechsel von magnetischen Beads anderer Hersteller	229,- (5 ml) 850,- (60 ml) 4.160,- (450 ml)
	sparQ UDI Adapters (1-96)	n/a	Optimiert für sparQ-Library-Prep-Kits Flexibles Pooling von bis zu 96 Proben Verbesserte Performance ohne Index-Hopping mit mehr Genauigkeit bei der Auflösung der Reads	1.100,-
	sparQ Universal Library Quant Kit	n/a	qPCR-basierte Library-Quantifikation mit bis zu 50 Prozent Zeiterparnis gegenüber anderen qPCR-Protokollen Stabiler, ready-to-use qPCR-Mastermix inklusive vorverdünnter DNA-Größenstandards Hohe Amplifikations-Effizienz in einem breiten Input-Bereich, auch bei variablem GC-Gehalt	113,- (100 Assays) 479,- (500 Assays)
BioCat Heidelberg www.biocat.com Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 6221 7141516 info@biocat.com	Fluent BioSciences PIPseq Single Cell RNA Kits	Zellsuspension	Herstellung von Illumina-kompatiblen Einzelzell-RNA-NGS-Librarys Technologie basiert auf Particle-Templated Instant Partitions (PIPs), um barcodierte Template-Partikel für scRNA-Seq zu generieren Sensitive Einzelzellanalyse, kosteneffizient und skalierbar, teure Geräte und komplizierte Mikrofluidik-Verbrauchsmaterialien werden nicht benötigt	Neu auf dem Markt, Preis abhängig vom Kit
	BioChain RapidSeq High Yield Directional mRNA Sample Prep Kits	50 ng aufgereinigte mRNA	Herstellung von Illumina-kompatiblen direktionalen mRNA-NGS-Librarys Großer dynamischer Bereich, auch bei nur 50 ng aufgereinigter mRNA-Ausgangsmenge, Strang-spezifisch 4 Kits mit verschiedenen Sets von 12 Alignern verfügbar, um 48 Proben in einem einzigen Sequenzierlauf analysieren zu können	1.309,- 1.166,- (ohne Aligner)
	RealSeq Small RNA Library Prep Kits	1 ng Gesamt-RNA von Gewebe oder Zellen RNA aus 200 μ l Plasma	Herstellung von Illumina-kompatiblen Small-RNA-NGS-Librarys Technologie basiert auf Single-Adapter und Zirkularisierung, um Bias zu reduzieren Akkurate Quantifizierung von biologisch relevanten kleinen RNAs	1.262,- (12 Rkt., Gewebe/Zellen) 1.319,- (12 Rkt., Plasma/Serum)
	Norgen Small RNA Library Prep Kit for Illumina (Indexes 1-24 oder Indexes 25-48)	1 ng Gesamt-RNA (Serum, Plasma)	Herstellung von Illumina-kompatiblen Small-RNA-NGS-Librarys aus Körperflüssigkeiten (Blut, Plasma, Serum und Urin) oder Gesamt-RNA beziehungsweise angereicherter Small-RNA Library-Herstellung in weniger als 5 Stunden Aufreinigungsmodul im Kit enthalten	1.879,- (24 Rkt.)
	BioChain RapidSeq High Yield Small RNA Sample Prep Kits	100 ng Gesamt-RNA	Herstellung von Illumina-kompatiblen Small-RNA-NGS-Librarys direkt aus Gesamt-RNA Großer dynamischer Bereich, auch bei nur 100 ng Gesamt-RNA-Ausgangsmenge, Strang-spezifisch 4 Kits mit verschiedenen Sets von 12 Alignern verfügbar, um 48 Proben in einem einzigen Sequenzierlauf analysieren zu können	1.166,- 1.024,- (ohne Aligner)
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: Tel. 00 800 00246723 info.sales.LSG@bio-rad.com	SEQuoia Complete Stranded RNA Library Prep Kit	100 pg – 1 μ g RNA	RNA-Proben hoher und niedriger Qualität, einschließlich degradiertter FFPE-Proben, Strang-spezifisch $>99\%$ Strang-spezifisch Kompatibel mit Illumina-Sequenzier-Plattformen	69,- (pro Probe)
	SEQuoia Express Stranded RNA Library Prep Kit	1 ng – 1 μ g Gesamt-RNA	Erfassungsbereich: mRNA und long non-coding RNA > 200 bp Einfache Handhabung, 3 Komponenten und 45 Minuten Bearbeitungszeit ≥ 98 Prozent Strang-spezifisch	38,-
	SEQuoia Ribo-Depletion Kit	0,1–20 ng cDNA (RNA-Seq library)	Mensch, Ratte, Maus rRNA-Subtypen-Depletion (5S, 5,8S, 18S, 28S), mt-rRNA (12S und 16S) 2 Stunden Bearbeitungszeit	69,-

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KLEINSTE RNA- AUSGANGSMENGE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Biozym Scientific Hess. Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Monika Burbach Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com <i>Hersteller:</i> SiTools Biotech www.sitoolsbiotech.com	RiboPools rRNA Depletion Kits	10 ng (bis 3 µg) Input	rRNA-Depletion für alle Spezies Spezielle Pools für FFPE- oder Ribosome-Profilung Hoch komplexe Sonden für effiziente und zuverlässige Entfer- nung der rRNA	Ab 580,- (12 Rkt.)
Enzo Life Sciences Lörrach www.enzolifesciences.com Kontakt: Tel. +49 7621 5500 526 info-de@enzolifesciences.com	Ampinext RNA Bisulfite-Seq Kit (Illumina)	5 ng	Protokoll dauert 6 Stunden Konvertiert mehr als 99,9 Prozent unmethylierter Cytosine zu Uracil Minimaler Bias durch Ultra-Hi- Fi-Amplifikation	691,- (12 Rkt.) 1.332,- (24 Rkt.)
	Ampinext 5-mC RNA Bisulfite-Seq Easy Kit (Illumina)	5 ng	Gesamt-RNA aus Geweben oder Zellen als Startmaterial Pro- tokoll dauert nur 6 Stunden Konvertiert mehr als 99,9 Prozent unmethylierter Cytosine zu Uracil	691,- (12 Rkt.) 1.332,- (24 Rkt.)
GenXPro Frankfurt/M. https://genxpro.net Kontakt: Tel. +49 69 9573 9710 info@genxpro.de	MACE-Seq	0,05 ng Gesamt-RNA	Patentierte UMIs, durch UDIs auch für die neueste Generation von Illumina-Sequenzierern geeignet Libraries sind in circa 3 Stunden hergestellt (automatisierbar) Erfasst primär die 3'-mRNAs und ist deshalb auch gut geeignet für die Analyse teildegraderter RNA, insbesondere aus FFPE-Gewebe	30,- bis 44,- (je Probe)
	TrueQuant smallRNA-Seq Kit	0,01 ng	Patentierte UMIs Das Single-Tube-Protokoll benötigt keine Gel-Extraktion. Ist geeignet für Einzelzell-RNA-Mengen und für die Analyse von RNA aus EVs und Liquid Biopsy Das Kit ermöglicht die Analyse einer besonders hohen Anzahl unterschiedlicher smallRNA-Spezies	60,- bis 110,- (je Probe)

RNA-Sequencing Made Simple.

Immer die richtige Entscheidung

Zymo Researchs Zymo-Seq™ Portfolio

→ Probennahme

DNA/RNA Shield™

- ✓ DNA & RNA Stabilisierung bei Raumtemperatur für Transport und Lagerung
- ✓ Inaktivierung einer Vielzahl an Pathogenen für die sichere Bearbeitung
- ✓ Dient direkt als Probeninput für die nachgeschaltete Extraktion

→ RNA Extraktion

Quick-RNA™ (Plus) Kits

- ✓ RNA-Extraktion für jede Probenart
- ✓ Ultra-reine, DNA-freie RNA
- ✓ Für sensitive Downstream-Anwendungen wie bspw. NGS geeignet

→ RNA Library Prep

Zymo-Seq™ RNA Library Prep Kits

- ✓ **Zymo-Seq RiboFree Total RNA Library Kit:** Transkriptom-Analysen ohne Verluste
- ✓ **Zymo-Seq miRNA Library Kit:** Heißer Tipp für miRNA-Profilung (total RNA & cell-free RNA)
- ✓ **Zymo-Seq SwitchFree 3'mRNA Library Kit:** Ideal für Differentielle Genexpressionsanalysen (DGE)

Neugierig? Dann guck doch mal hier: www.zymoresearch.de/pages/rna-analysis-kits

RNA-Seq-Kits

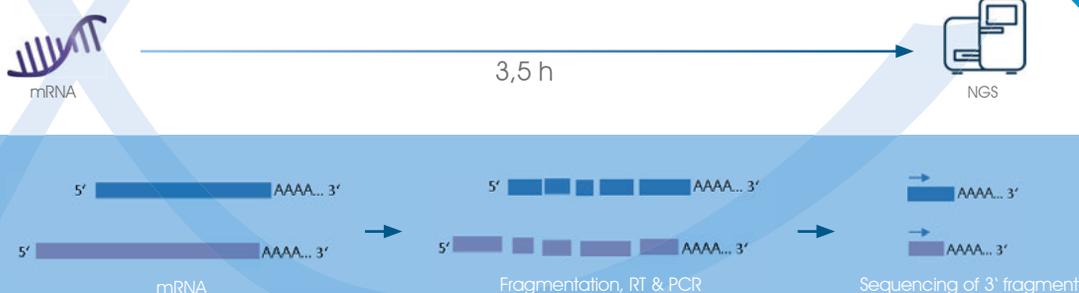
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KLEINSTE RNA- AUSGANGSMENGE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Hiss Diagnostics Freiburg https://hiss-dx.de Kontakt: Tel. +49 761 389490 hiss@hiss-dx.de <i>Hersteller:</i> Revvity (Nextflex Small) NGeneBio (SOLIDaccuTest) GeneFirst (XCeloSeq)	Nextflex Small RNA-Seq Kit v4	1 ng	Gelfreier Workflow 6 Stunden Turn-around-time Multiplexing von bis zu 384 Proben möglich	Auf Anfrage
	Nextflex Rapid Directional RNA-Seq Kit 2.0	5 ng (+ rRNA Depletion Kit) / 10 ng	Gelfreier Workflow Ideal für Inserts von >150 bp Multiplexing von bis zu 384 Proben	Auf Anfrage
	SOLIDaccuTest RNA	1 µg	Detektion von Genfusionen, assoziiert mit soliden Tumoren 29 Gene Software zur Analyse und klinischer Interpretation enthalten	Auf Anfrage
	HEMEaccuTest RNA	1 µg	Detektion von Genfusionen, assoziiert mit hämatologischen Neoplasien 53 Gene Software zur Analyse und klinischer Interpretation enthalten	Auf Anfrage
	XCeloSeq Targeted RNA Enrichment Kits	1 ng	ATOM-Seq-Technologie ermöglicht die Detektion von unbekanntem Fusions Protokoll: 7,5 Stunden Turn-around-time Detektion bis 20 bp möglich	Auf Anfrage
Lexogen Wien www.lexogen.com Kontakt: Tel. +43 1 3451212 sales@lexogen.com	QuantSeq 3' mRNA-Seq V2 Library Prep Kit with UDI	1–500 ng Gesamt-RNA pro Reaktion	Keine zusätzliche mRNA-Anreicherung oder rRNA-Depletion nötig, Library-Prep in 4,5 Stunden Alle Komponenten inkludiert (Indizes, Beads zur Reinigung), weitere Add-ons erhältlich, zum Beispiel Globin Block für Blut-Proben Spart Sequenzierkosten: 5 Millionen Reads pro Probe für akkurate Genexpressionsanalysen	Auf Anfrage
	QuantSeq-Pool Sample-Barcoded 3' mRNA-Seq Library Prep Kit	10–120 ng Gesamt-RNA pro Einzelreaktion	Kosteneffiziente Genexpressionsstudien durch Poolen von mindestens 8 bis max. 96 Einzelreaktionen in einem Tube Schnellere Durchlaufzeit bei großen Projekten mit vielen Proben: Skalierbar bis über 36.000 Samples Deutlich niedriger Verbrauch von Spitzen, Tubes und anderen Plastikwaren für mehr Nachhaltigkeit im Labor	Auf Anfrage
	Corall RNA-Seq V2 Library Prep Kits	1 ng – 1 µg Gesamt-RNA pro Reaktion (vor mRNA-Anreicherung oder rRNA-Depletion)	Alle Komponenten inkludiert (Indizes, Beads zur Reinigung), auch erhältlich als mRNA-Seq-Kits (mRNA-Anreicherung inkludiert) und Gesamt-RNA-Seq-Kits (rRNA-Depletion inkludiert) Kürzeres Protokoll (4,5 h), breite RNA-Input-Menge und exzellente Ergebnisse mit degradierten RNA- und FFPE-Proben Fragmentierungsfreier RNA-Library-Prep, mit exakter Repräsentation von Transkriptionsstarts	Auf Anfrage
	Small RNA Library Prep Kit	50 pg – 1 µg RNA	RNA-Anfangsmengen im pg-Bereich, optimierter Prep für Proben mit niedrigen RNA-Konzentrationen, zum Beispiel Plasma, Serum, und Urin Alle Komponenten inkludiert (bis zu 96 Indizes), weitere Module verfügbar, etwa für Gelextraktion Benutzerfreundlicher Library-Prep in 5 Stunden	Auf Anfrage
	Luthor 3' mRNA-Seq Library Prep	Einzelzellen oder Suspensionen bis zu 100 Zellen, oder ~10 pg – 1 ng Gesamt RNA	Hochauflösender Library-Prep für Einzelzell-RNA-Sequenzierung von Primärzellen, Zellen in Kultur oder für Proben mit ultra-niedrigen RNA-Mengen Direkte RNA-Amplifikation mit patentierter THOR-Technologie Extrem hohe Gendetektion (~11.000 Gene für eine HEK293T-Zelle) bei nur 1 M Reads pro Sample	Auf Anfrage
MGI Tech Co Shenzhen (China) https://en.mgitech.cn Kontakt: Tel. +86 4000 688 114 MGI-service@mgitech.com	MGIEasy RNA Library Prep Set	10 ng Gesamt-RNA	Identifizierung von Genexpressions-Änderungen und neuen Transkripten (Splice-Varianten, Genfusionen, SNPs und allelspezifische Expression) Auch geeignet für FFPE- und Plasma-Proben	Auf Anfrage
	MGIEasy RNA Directional Library Prep Set	10 ng Gesamt-RNA	Strang-spezifische RNA-Sequenzierung	Auf Anfrage
	MGIEasy rRNA Depletion Kit	10 ng Gesamt-RNA	Verlässliche Entfernung der ribosomalen RNA	Auf Anfrage
	MGIEasy Small RNA Library Prep Kit	10 ng Gesamt-RNA	Kompatibel mit Bead- oder Gel-basierter Größenauswahl	Auf Anfrage
	MGIEasy RNA Exome Application	10 ng Gesamt-RNA	Gezielte Quantifizierung der codierenden Regionen	Auf Anfrage
	ATOPlex RNA Library Prep Set	Viruslast von 10 Kopien/ml	Vollgenomsequenzierung von SARS-CoV-2	Auf Anfrage
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de Kontakt: Tel. +49 69305 23140 0800/BIOLABS (246-5227) info.de@neb.com	NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit	10 ng	Strang-spezifische RNA-Library-Prep mittels viel zitiertes dUTP-Methode Kompatibel mit vorgeschalteter rRNA-Depletion oder mRNA-Anreicherung Verschlankte Arbeitsabläufe und automatisierte Protokolle	1.054,- (24 Rkt.) 3.582,- (96 Rkt.)
	NEBNext Ultra II RNA Library Prep Kit	10 ng	Hohe Ausbeuten hochqualitativer Librarys auch bei geringer Probenqualität Wahlweise mit NEBNext-Purification-Beads oder in einzelnen Modulen erhältlich Index-Adapter und -Primer für diverse Multiplexing-Formate verfügbar	1.005,- (24 Rkt.) 3.410,- (96 Rkt.)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	KLEINSTE RNA-AUSGANGSMENGE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
New England Biolabs Kontakt siehe Seite 60	NEBNext rRNA Depletion Kits (Human/Mouse/Rat, Globin, Bacterial, Custom)	10 ng	Mehr relevante Reads durch effiziente enzymatische Entfernung der unerwünschten rRNA (>98%) Vollständiges Transkriptom inklusive nicht-codierender und fragmentierter RNA unabhängig von der Input-Qualität (RIN>1) Kompatibel mit jedem nachfolgenden cDNA-Synthese-Protokoll	316,- (6 Rkt.) 1.150,- (24 Rkt.) 4.136,- (96 Rkt.)
	NEBNext Poly(A) mRNA Magnetic Isolation Module	10 ng	Anreicherung von Poly(A)-haltiger mRNA mittels Oligo(dT)-gekoppelter magnetischer Beads Ideal für mRNA-Anreicherung aus eukaryotischer Gesamt-RNA vor NGS-Library-Prep Einfacher Workflow ideal für manuelle oder automatische Prozessierung	75,- (24 Rkt.) 268,- (96 Rkt.)
	NEBNext High Input Poly(A) mRNA Isolation Module	5 µg	Anreicherung von Poly(A)-haltiger mRNA aus Gesamt-RNA in großem Maßstab von 5–50 µg Große Mengen intakter mRNA in einer Stunde, eluierbar in kleinem Volumen für max. Konzentration Optimale Probenvorbereitung für direct RNA-, cDNA-Seq auf Oxford-Nanopore-Technology (ONT)-Plattform	520,- (24 Rkt.)
	NEBNext Single Cell/ Low Input RNA Library Prep Kit	1 Zelle oder 2 pg Gesamt-RNA	Hochwertige Full-Length-RNA-Sequenzdaten direkt aus Einzelzellen Ab 2 pg – 200 ng Gesamt-RNA-Input oder sortierte Primär-/Kulturzellen Repräsentative Verteilung auch seltener Transkripte und uniforme Abdeckung	1.288,- (24 Rkt.) 4.272,- (96 Rkt.)
	NEBNext Small RNA Library Prep Set	100 ng Gesamt-RNA 10 ng angereicherte sRNA	Small-RNA-Library-Prep direkt aus Gesamt-RNA ohne Anreicherung oder rRNA-Depletion Minimale Adapterdimer-Kontamination Hohe Ausbeuten bei methylierter und unmethylierter small RNA	1.288,- (24 Rkt.) 4.380,- (96 Rkt.)
	NEBNext Immune Sequencing Kit (Human/Mouse)	10 ng	Für die Sequenzierung des Full-Length-Immunrepertoires von B- und T-Zellen in einer Library Genaue Quantifizierung der mRNA dank UMI-Markierung in der cDNA-Synthese Bioinformatische Datenanalyse mittels Open-Source-pRESTO-Toolkit (Galaxy-Plattform)	1.790,- (24 Rkt.) 6.138,- (96 Rkt.)
	NEBNext ARTIC SARS-CoV-2 FS Library Prep Kit	10 Kopien SARS-CoV-2-Genom	Für Whole-Viral-Genome-Sequenzierung, auf Multiplex-Amplikon-basiertem ARTIC-Ansatz Input 10–10.000 Kopien, trotzdem ein RT-Protokoll, ohne Normalisierung Verbesserte und gleichmäßige Genomabdeckung auch bei neuen Virus-Varianten	435,- (24 Rkt.) 1.740,- (96 Rkt.)
	NEBNext ARTIC SARS-CoV-2 Companion Kit	10 Kopien SARS-CoV-2-Genom	Unterstützt SARS-CoV-2-Sequenzierung auf ONT-Plattform Herstellung von Whole-Viral-Genome-Amplikon-Librarys in Kombination mit ONT-Produkten Auch im Bulk-Maßstab mit 2.304 Reaktionen erhältlich	204,- (24 Rkt.) 816,- (96 Rkt.)
	NEBNext Multiplex Oligo Primer Sets	--	Auswahl an Multiplex-Adapter- und Index-Primer-Sets für jede Projektgröße Höchste Ligationseffizienz durch NEBNext-Hairpin-Adaptor Flexibles Multiplexing von bis zu 480 Samples mit Unique-Dual-Index-Paaren (UDI), wahlweise mit Unique Molecular Identifier (UMI)	114,- (24 Rkt.)

MACE-SEQ – 3' mRNA SEQUENCING

- Unique Dual Indices (UDIs) and patented Unique Molecular Identifiers (UMIs) included
- Ultra-Low-Input: 0,03 ng of total RNA = 3 cells
- Fast protocol and automation: 96 libraries in 3,5 h
- bioinformatics included



GenXPro GmbH
info@genxpro.de
+49 (0) 69-95739710
www.genxpro.de

RNA-Seq-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KLEINSTE RNA- AUSGANGSMENGE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Nucleus Biotech Business Development Center Heidelberg www.nucleusbiotech.com Kontakt: Dr. Elke Gamer Tel. +49 6221 426 3470 elke.gamer@nucleusbiotech.com Hersteller: Heidelberg Biolabs	BioLiqX Small RNA-seq Kit	1 pg	Optimiert für Proben mit extrem niedrigem Gehalt an fragmentierter RNA und miRNA, wie zum Beispiel Plasma, Serum oder extrazelluläre Vesikel Uniforme Transkript-Repräsentation (mRNA, lncRNA, miRNA, pre-miRNA) Einfacher automatisierungsfreundlicher Workflow	2.237,-
	RNA-Seq Library Prep Kit	3 ng	Schnelles Protokoll mit benutzerfreundlichem Workflow (2 Stunden, ungefähr 10 Minuten Hands-on time) Gleichmäßige Erfassung aller Transkripte Multiplexfähig	Ab 930,-
	DriverMap Targeted RNA Sequencing	10 pg	Single-Tube-RT-PCR / NGS-Gene-Expression-Profilung-Assay Genomweiter quantitativer Nachweis Protein codierender Transkripte mit hoher Sensitivität Analysesoftware enthalten	Ab 1.610,-
	eSHAPE- RNA Structure Probing Kit	50 ng	Untersuchung der Faltungsmuster von RNA-Molekülen eSHAPE Methode: Selective 2'-Hydroxyl-Acylation analyzed by Primer Extension and Mutational Profiling Gleichförmige chemische Modifikation von IVT-RNA, Gesamt-RNA oder <i>in cellulo</i> mittels NAI (2-methylnicotinic acid imidazolide), mit Datenanalyse erhältlich (optional)	Ab 2.200,-
	RBP-eCLIP Kit: Enhanced CLIP-Seq for RBP Target Sequencing	100 µg	Transkriptomweite Untersuchung von Protein-RNA-Interaktionen Enhanced CLIP-Seq-Methode: Sequenzierung von RBP-Bindestellen mit Einzelnukleotid-Auflösung basierend auf Van Nostrand <i>et al.</i> (<i>Nature Methods</i> , 2016) Mit Datenanalyse erhältlich (optional)	Ab 2.400,-
	m6A-eCLIP Kit: Enhanced meRIP-seq for RNA m6A-sequencing	100 ng	Transkriptomweite Identifizierung von m6A-RNA-Modifikationsstellen Enhanced CLIP-Seq-Methode: Sequenzierung von m6A-RNA-Modifikationsstellen mit Einzelnukleotid-Auflösung basierend auf Van Nostrand <i>et al.</i> (<i>Nature Methods</i> , 2016) Mit Datenanalyse erhältlich (optional)	Ab 2.600,-
	5' End Sequencing Kit (5' UTR Sequencing) 3' End Sequencing Kit (3' UTR Sequencing)	30 ng	Anreicherung von 5'- und 3'-Transkript-Enden Identifizierung von Transkript-Isoformen und Bestimmung von Transkriptions-Startstellen (TSS) beziehungsweise Polyadenylierungsstellen (PAS) Mit Datenanalyse erhältlich (optional)	Ab 1.795,-
Qiagen Hilden www.qiagen.com/de Kontakt: Tel. +49 2103 29 0 info@qiagen.com	QIAseq Single Cell RNA Library Kit UDI	1 Zelle bis 1.000 Zellen; 1 ng Gesamt-RNA	Ideal für Plate-Seq-Protokolle für einzelne Zellen, Zellpopulationen oder isolierte Gesamt-RNA REPLI-gRNA-Amplifikation und PCR-freies Protokoll reduzieren Verzerrungen und erhöhen die Reproduzierbarkeit Sequenzierfertige Bibliotheken aus isolierten Einzelzellen in 5,5 Stunden	6.378,- (96 Proben)
	QIAseq miRNA Library Kit	1–1.000 ng	Integrierte Unique Molecular Indices (UMIs) ermöglichen die Quantifizierung einzelner miRNA-Moleküle Gelfreie Vorbereitung der miRNA-Sequenzier-Bibliothek beschleunigt das Protokoll Erhältlich mit 768 einzigartigen dualen Indizes für die Hochdurchsatz-Sequenzierung auf Illumina-NovaSeq-Geräten	7.870,- (96 Proben)
	QIAseq RNA Fusion XP Panel	1–1.000 ng	Einzigartige molekulare Indizes (UMIs) entfernen PCR-Duplikate und maximieren die Sensitivität und Spezifität Funktioniert mit FFPE und fragmentierter RNA Hervorragende Lösung für schwierige Probenotypen wie FFPE	8.268,- (96 Proben)
	QIAseq FastSelect RNA Lib Blood Kit	1–1.000 ng	Integriertes QIAseq-FastSelect-RNA-Reagenz entfernt ribosomale RNA (rRNA) und Globin-mRNA Proben-Barcoding nach reverser Transkription verhindert Verwechslungen der Proben Protokolle für die Konstruktion von Bibliotheken, die das gesamte Transkriptom abdecken, oder 3'-RNA-Seq – ausgehend von Gesamt-RNA oder angereicherter mRNA	2.124,- (24 Proben)
	QIAseq Low Input RNA Library Kit	1–1.000 ng	Protokolle für den Aufbau von Bibliotheken, die das gesamte Transkriptom abdecken, oder 3'-RNA-Seq – ausgehend von Gesamt-RNA oder angereicherter mRNA Zugriff auf Online-RNA-Seq-Read-Mapping, differentielle Genexpression und Signalweganalyse über das RNA-Seq-Analyseportal für unterstützte Spezies Strangspezifischer RNA-Kit, ideal für mRNA-angereicherte Proben	1.499,- (24 Proben)
	QIAseq FastSelect RNA Lib HMR Kit	1–1.000 ng	Für Mensch, Maus, Ratte und verwandte Arten; enthält Reagenzien zur Vorbereitung einer RNA-Bibliothek für 96 Proben QIAseq FastSelect – rRNA-HMR entfernt zytoplasmatische und mitochondriale rRNA	6.349,- (96 Proben)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KLEINSTE RNA- AUSGANGSMENGE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Qiagen Kontakt siehe Seite 62	QIAsSeq UPXome Du- al-RNAseq Lib Kit for Bacteria & human	500 pg bis 100 ng	Ultraplex-Pooling von 8 bis 24 cDNA-Reaktionen erhöht den Pro- bendurchsatz und reduziert Abfall sowie Verbrauchsmaterialien Protokolle für den Aufbau von Bibliotheken für das vollständige Transkriptom oder 3'-RNA-Seq – ausgehend von Gesamt-RNA oder angereicherter mRNA Auch für Mensch, Pflanzen, Fische, Würmer, Hefen erhältlich	2.499,- (24 Proben)
	QIAsSeq Immune Repertoire RNA Library Kits for T-cell receptor sequencing	1–1.000 ng	Einzigartige molekulare Indizes (UMI) sorgen für genaue Sequenzierungsergebnisse Online-Datenanalyse durch GeneGlobe Für Mensch und Maus	5.352,- (96 Proben)
	QIAsSeq FastSelect –5S/16S/23S Kit	1–1.000 ng	rRNA-Entfernungskit für RNA-Seq Eliminiert 5S-, 16S- und 23S-rRNA	1.463,- (24 Proben)
	QIAsSeq FastSelect -rRNA HMR Kit	1–1.000 ng	Entfernt humane rRNA, einschließlich zytoplasmatische und mitochondriale rRNA Auch für Bakterien, Pflanzen, Fische, Würmer, Hefen und andere Arten erhältlich	1.312,- (24 Proben)
	QIAsSeq UPX 3' Transcriptome Kit	Zellysate zu 100 ng Gesamt-RNA	UMIs eliminieren Verzerrungen (Bias) durch die Amplifikation der Bibliotheken LNA-gestützte Chemie für erhöhte Genauigkeit, Spezifität und Sensitivität Zugriff auf das RNA-Seq-Analysepor- tal für Human-, Maus- und Rattenproben	2.905,- (96 Proben)
	QIAsSeq Stranded RNA Lib Kit UDI	100–5.000 ng	Strangspezifischer RNA-Bibliotheks-Kit mit Ligations-Indizes Enthält QIAsSeq-Beads Inklusive Online-Datenanalyse für unter- stützte Spezies	1.510,- (24 Proben)
	QIAsSeq Stranded mRNA Lib Kit UDI	100–5.000 ng	Inklusive mRNA-Anreicherungsmodul Strang-spezifische Biblio- thek in weniger als 5 Stunden Enthält Indizes und QIAsSeq-Beads	1.609,- (24 Proben)
	QIAsSeq SARS-CoV-2 Primer Panel	100 pg bis 100 ng	High-Fidelity-Reagenzien für reverse Transkription und Anreiche- rung von SARS-CoV-2-RNA In Kombination mit QIAsSeq-FX-DNA- Library-Unique-Dual-Index (UDI)-Kit können 384 Proben in einem einzigsten Durchlauf verarbeitet werden Schneller 3- bis 3,5-stün- diger Anreicherungs-Workflow mit begrenzter Hands-on-Zeit	1.003,- (96 Proben)
	QIAsSeq Direct SARS- CoV-2 Kit	5 µl isolierte RNA	Komplettes Kit für alle bekannten besorgniserregenden Varianten – inkl. Omikron 4-stündiger Workflow ohne Fragmentierungs- oder Ligationsreaktionen Booster-Panels für neue Varianten verfügbar	3.968,- (96 Proben)
Revvity Hamburg www.revvity.com Kontakt: Tel. +49 0800 000 6679	Nextflex Rapid Directional RNA-Seq Kit 2.0	5 ng – 5 µg total RNA	Poly-A- und rRNA-Abreicherung aus Gesamt-RNA als optionales Zubehör erhältlich Unique Dual Index Barcodes (UDI) ermöglichen ein breites Spektrum an Multiplexing (2–1.536 Proben/Lauf) Automatisierung auf Sciclone-G3-NGSx- und Zephyr-G3-NGS- Workstations möglich	37,78 (je Rkt.) 45,96 (poly A, pro Probe) 85,24 (rRNA- Abreicherung, pro Probe)

TRUEQUANT SMALL RNA SEQ KIT

- ultra-low input: 0,01 ng = single cell amounts of total RNA
- convenient single-tube protocol
- Unique Molecular Identifiers
- Kits for 6 - 384 samples

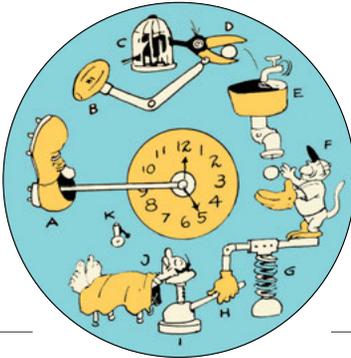


GenXPro GmbH
info@genxpro.de
+49 (0)69-95739710
www.genxpro.de



RNA-Seq-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KLEINSTE RNA- AUSGANGSMENGE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Singleron Biotechnologies Köln www.singleron.bio Kontakt: Tel. +49 221 16824777 info@singleronbio.com	Gexscope Single Cell RNA Library Kit	n.a.	Einzelzellanalyse Enthält alles zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Einzelzell-Sequenzierungs-Library Zellgenaue Zuordnung der Transkripte und detaillierte Darstellung der Zellpopulation der Ausgangsprobe	Auf Anfrage
	sCircle Single Cell Full Length Immunoreceptor Library Kit	n.a.	Einzelzellanalyse Sequenzierung der V(D)J-Region in voller Länge zusätzlich zum gesamten Transkriptom Mögliche Anwendungen: Immunmikroumgebung, Autoimmunerkrankungen, Transplantation, Therapeutika-Entwicklung	Auf Anfrage
	DynaScope Single Cell RNA Dynamics Library Kit	n.a.	Einzelzellanalyse Zeitliche Auflösung der Genexpression zusätzlich zur Sequenzierung des gesamten Transkriptoms Anwendungen: Transkriptionsdynamik, Entwicklungsbiologie, Infektionskrankheiten, Arzneimittelentwicklung	Auf Anfrage
	ProMoScope Single Cell Glycosylation Detection Kit	n.a.	Einzelzellanalyse Zelloberflächenglykosylierung zeitgleich zur Sequenzierung des gesamten Transkriptoms Anwendungen: Systematische Einblicke in die Krankheitsmechanismen und die Tumorerheterogenität, Analyse der Immunzellreaktion, Gewinnung von Erkenntnissen über Wirt-Pathogen-Interaktionen	Auf Anfrage
Takara Bio Europe www.takarabio.com Kontakt: Tel. +33 1 3904 6880 infoEU@takarabio.com	Smarter Stranded Total RNA-Seq Kit v3	250 pg	Führt Gesamt-RNA-Seq durch Arbeitet mit degradierten Inputs, einschließlich FFPE-Proben Enthält UMIs für eine genaue Transkriptquantifizierung	3.176,- (24 Rkt.) 4.749,- (48 Rkt.) 6.623,- (96 Rkt.)
	Smart-Seq mRNA LP (with UMIs)	Einzelne Zelle 10 pg RNA	Kompatibel mit ultraniedrigen Inputs Analyse von Transkripten in voller Länge Umfasst UMIs für genaue Transkriptquantifizierung und Biomarker-Erkennung	1.178,- (24 Rkt.) 5.704,- (96 Rkt.)
	Smart-Seq Human TCR (with UMIs)	50 Zellen 10 ng RNA	Kompatibel mit einer breiten Palette von Probeneingängen Flexible Sequenzieroptionen Enthält UMIs	1.704,- (24 Rkt.) 5.952,- (96 Rkt.)
	Smarter Mouse TCR a/b Profiling Kit	1.000 Zellen 10 ng RNA	Vollständige V(D)J-Sequenzinformationen Illumina-ready Sequenzier-Bibliotheken Profilvielfalt für TCR-alpha- und TCR-beta-Untereinheiten	1.204,- (12 Rkt.) 3.863,- (48 Rkt.) 6.453,- (96 Rkt.)
	Smart-Seq Human BCR (with UMIs)	1 ng	Vollständiges BCR-Repertoire-Profilierung Umfasst alle schweren (IgG/M/D/E/A) und leichten (IgK/L) Ketten Unterstützt verschiedene Inputs	1.704,- (24 Rkt.) 5.952,- (96 Rkt.)
	Smarter Mouse BCR IgG H/K/L Profiling Kit	1.000 Zellen 10 ng RNA	Empfindlicher und spezifischer Nachweis von Klonotypen Genaue Amplifikation von Maus-IgG-Subklassen und Identifizierung	1.259,- (12 Rkt.) 3.769,- (48 Rkt.) 6.327,- (96 Rkt.)
	Smarter smRNA-Seq Kit for Illumina®	1 ng	Vorbereitung von Sequenzier-Bibliotheken für kleine RNAs mit einer Größe von 15–150 nt Schneller Arbeitsablauf mit nur einem Röhrchen Sequenzier-Bibliotheken, die für Illumina geeignet sind	952,- (12 Rkt.) 3.245,- (48 Rkt.) 5.788,- (96 Rkt.)
Tecan Deutschland Crailsheim www.tecan.com Kontakt: Tel. +49 79 51 94 17 0 info-de@tecan.com	Universal Plus mRNA-Seq – NuQuant	10 ng	Strang-spezifisch Gezielte Depletion UDIs	1.121,40
	Universal Plus mRNA-Seq – NuQuant, Human globin AnyDeplete	10 ng	Strang-spezifisch Gezielte Depletion UDIs	1.794,45
	Universal Plus mRNA-Seq – NuQuant, custom AnyDeplete	10 ng	Strang-spezifisch Gezielte Depletion UDIs	2.019,15
	Universal Plus Total RNA Seq – NuQuant, Human AnyDeplete	10 ng	Strang-spezifisch Gezielte Depletion UDIs	2.019,15
	Universal Plus Total RNA Seq – NuQuant, Mouse AnyDeplete	10 ng	Strang-spezifisch Gezielte Depletion UDIs	2.019,15
	Universal Plus Total RNA Seq – NuQuant, Custom Any Deplete	10 ng	Strang-spezifisch Angepasste Depletion UDIs	2.242,80
	Revelo RNA-Seq High Sensitivity Core Module 32	250 pg	Degradierte Gesamt-RNA Gezielte Depletion UDIs	2.906,40



Neue Produkte

AUTOMATISIERUNG

Nukleinsäuren-Extraktionssystem

Name und Hersteller:

MagnetaPure 32 Plus von Macherey-Nagel

Technik: Das platzsparende Gerät kann bis zu 32 Proben gleichzeitig verarbeiten. Misch-, Bead-Transfer-, Wasch- und Elutionsschritte werden automatisch durchgeführt. Es ist mit magnetischen Bead-basierten NucleoMag-Kits zur DNA/RNA Aufreinigung aus sämtlichen Probenmaterialien kombinierbar. Alle Skripte mit ausführlichen Protollinformationen sind bereits vorinstalliert.



Vorteile: Die offene Plattform lässt sich jederzeit an verschiedene Protokollparameter anpassen, etwa Volumen, Temperatur, Mischung *et cetera*. Die intuitiven Benutzeroberfläche erleichtert die Bedienung. Das Instrument kann bis zu 500 Programme speichern, die mit wenigen Klicks ausgewählt, gestartet oder geändert werden können.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2421 9690
www.mn-net.com/de

HOMOGENISIERUNG

Lyse-Gefäße

Name und Hersteller:

ROTI SampleLyse-Gefäße von Carl Roth

Technik: Die 2 ml-Schraubdeckelgefäße sind mit unterschiedlich großen Beads aus Glas, Keramik oder Stahl gefüllt. Die Probe wird in das entsprechende Gefäß überführt, mit Lysepuffer vermischt und dann zum Zellaufschluss in einen handelsüblichen Homogenisator eingesetzt

Vorteile: Während sich die etwas weicheren Keramikbeads besonders gut zur Homogenisierung von elastischen sowie zarten tierischen und pflanzlichen Gewebearten eignen, dienen die harten Stahlbeads vor allem der Zerkleinerung von harten Materialien. Für komplexere Proben können Gefäße verwendet werden, die mit Beads unterschiedlicher Art gefüllt sind.

Mehr Informationen:

Tel. +49 721 560 60
www.carlroth.com



PIPETTIEREN

Pipetten-Spitzen

Name und Hersteller:

epT.I.P.S. BioBased von Eppendorf

Technik: Die Spitzen bestehen zu mindestens 90 Prozent aus nachwachsenden bio-basierten Rohstoffen, die zum Beispiel aus Speiseölabfällen und -resten recycelt wurden



Vorteile: Das speziell für die vorsterilisierten Pipettenspitzen entwickelte Reload spart im Vergleich zu Einweg-Racks bis zu 54 Prozent Kunststoff und bedeutet damit eine erhebliche Abfallreduzierung. Die neuen Reloads werden mit der epT.I.P.S. Box 2.0 verwendet. Sie bieten die gleiche einfache Handhabung und Sicherheit für Sterilität und Reinheit der Pipettenspitzen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2232 4180
www.eppendorf.com

INKUBATION

Konfigurator

Name und Hersteller:

Online-Plattform my-incubator.com von Hettich

Technik: Mit dem Konfigurator können die Nutzer verschiedene Kriterien für Inkubatoren wie Anwendung, Spannung, Optionen sowie Zubehör auszuwählen. Eine benutzerfreundliche Oberfläche zeigt an, wie viel Beladung noch möglich ist. Zudem liefert eine Grafik einen klaren Überblick über die konfigurierten Einschubbleche und Gitter sowie den noch verfügbaren Platz im Gerät.

Vorteile: Der Konfigurator ermöglicht es, die fertige Konfiguration entweder als PDF herunterzuladen, oder direkt ein Angebot beziehungsweise eine Beratung anzufragen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 7461 7050
www.hettichlab.com



FILTRIEREN

Spritzenfilter

Name und Hersteller:

PES-Membranen und -Spritzenersatzfilter von Hahnemühle

Technik: Aufgrund der geringen Proteinbindung eignet sich die PES-Membran aus synthetischen Fasern zum Filtern biologischer und pharmazeutischer Lösungen. Die PES-Membranen werden mit Filterdurchmessern von 25 mm bis 142 mm sowie Porengrößen von 0,2 µm und 0,45 µm angeboten. Die Spritzenfilter sind für Volumina bis zu 200 ml geeignet. Für eine einfache Handhabung bieten sie einen Luer-Lock (männlich) als Ausgang und einen Luer-Lock (weiblich) als Eingang.



Vorteile: Die PES-Membranen haben aufgrund ihrer hohen Porosität einen exzellenten Durchfluss. Sie erreichen eine überdurchschnittliche Flussrate bei wässrigen, aber auch viskosen Lösungen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 55 61 791 235

www.hahnemuehle.com

PROBENLAGERUNG

Gefriergestelle

Name und Hersteller:

Edelstahlgestelle für Tiefkühltruhen und -schränke von Starlab

Technik: Die Gefriergestelle sind sowohl für stehende Gefrierschränke als auch für Gefriertruhen erhältlich. Für stehende Gefrierschränke gibt es Gestelle mit seitlichem Zugang und einem klappbaren Griff an der Vorderseite sowie Gestelle mit ausziehbaren Fächern. Die Gestelle sind mit Greifern an der Vorderseite ausgestattet, die eine einfache Handhabung auch mit Spezialhandschuhen ermöglichen. Für Gefriertruhen sind Turmgestelle mit einer Verriegelungsstange erhältlich.

Vorteile: Die Regale haben keine scharfen Kanten und lassen sich leicht einschieben. Die Gestelle werden in Deutschland aus 85 Prozent recyceltem Edelstahl in einer Fabrik gefertigt, die zu 100 Prozent mit nachhaltiger Energie betrieben wird.

Mehr Informationen:

Tel. +49 40 675 99 39 0

www.starlabgroup.com



Code im Sack

20 €



Kurioserweise entstehen in Conways Spiel des Lebens immer wieder stabile Figuren aus mehreren Zellen, die sich über die Generationen hinweg auf dem zweidimensionalen Spielfeld bewegen. Solch einen sogenannten Gleiter sollte GPT-4 simulieren. Das Team beschrieb dem LLM die Überlebensregeln und erklärte ihm, wie es den Gleiter mit Schriftzeichen darstellen soll. Daraufhin gab GPT-4 in der Textausgabe einen kompletten Lebenszyklus des Gleiters grafisch wieder. Obwohl es nur ein Sprachmodell ist, war das System in der Lage, die vorgegebenen Regeln umzusetzen, und Schritt für Schritt aufeinander aufbauend vier Generationen des zellulären Automaten zu emulieren.

In einem anderen Versuch konfrontierten die Forschenden GPT-4 mit einem medizinischen Befund. „Es läge ein sechzig Jahre alter Patient vor mit einem diagnostizierten kolorektalen Adenokarzinom im Stadium IV“, beginnt die Eingabe. Es folgen weitere Angaben und die Aufforderung, einen Therapieplan zu ermitteln sowie eine Verlaufsprognose zu erstellen. Die Qualität der Empfehlungen des Sprachmodells bewerteten qualifizierte Postdocs.

Nur kurze Instruktionen

Die Wiener variierten auch die Vorbereitung des LLMs auf die Anfrage. Im einfachsten Fall, der „Direct Inference“, erhielt es nur eine recht kurze Anweisung, die dem System sinngemäß erklärte: „Du bist ein wissenschaftsbasiertes mechanistisches KI-System und arbeitest auf allen Ebenen der Biologie: molekular, zellulär, Organe und Organismus.“ Die Struktur des später folgenden Inputs sowie die gewünschte Art der Verarbeitung und Ausgabe wurden nur in einer sehr kurzen Beschreibung umrissen.

Eine andere, deutlich ausführlichere Anleitung wies das Tool an, eine schrittweise Rückmeldung zu geben, bei der die einzelnen Punkte argumentativ und logisch aufeinander aufbauen. Die Autoren nennen diese Methode „SimulateGPT“. Dies erzwingt eine schrittweise Simulation, heißt es im *bioRxiv*-Manuskript. Und weiter: „SimulateGPT übertraf die herkömmlichen GPT-4-basierten Ergebnissvorschläge.“ Für SimulateGPT ist ausführlich beschrieben, in welchen Einzelschritten die Simulation ablaufen soll – mit der Forderung, die einzelnen Ebenen und betrachteten Entitäten zu benennen. SimulateGPT führte zu einer geringeren Fehlerrate verglichen mit Direct Inference – eine Simulation mit mindestens fünf Schritten verbesserte die Leistung des Modells.

Die Wiener stellten SimulateGPT weitere Aufgaben, etwa die Reaktion von Mäusen auf die Injektion von Lipopolysaccharid oder

Cyanid vorauszusagen. Hier könnte der Nutzen von Sprachmodellen für die biomedizinische Forschung sehr viel greifbarer sein. Denn während für Medizinprodukte strenge Regularien gelten und auch Haftungsfragen zu klären wären, stünde in der Grundlagenforschung nicht unmittelbar das Wohl eines Patienten auf dem Spiel. Vielmehr könnten solche Prognosen helfen, Tierversuche besser zu planen und Experimente von vornherein als ungeeignet zu identifizieren.

„Insgesamt zeigen unsere Experimente eine gute Vorhersageleistung von SimulateGPT in vielen biomedizinischen Szenarien“, lautet das Fazit der Wiener. Beeindruckend ist, dass die Gruppe GPT-4 in seiner gängigen Form verwendete. „Wir haben noch keine neuen Daten reingesteckt“, betont Samwald. Es fungierte also das selbe Sprachmodell als Experte, das uns derzeit via ChatGPT unterhält. Die Anweisungen wurden jedoch nach einem strukturierten Standardprotokoll als „Simulationsparadigma“ an das System übergeben. „Wir verwenden GPT-4 wie einen Simulator, der uns Schritt für Schritt über die verschiedenen Organisationslevel hinweg Voraussagen machen kann“, fasst Samwald zusammen. „Wir wollten zeigen, dass man diesen Ansatz für viele verschiedene Modellsysteme und Anwendungsfälle verwenden kann.“ Für die Zukunft stellt er sich vor, SimulateGPT zusätzlich mit wissenschaftlichen Quellen zu verknüpfen. Das könnten unter anderem Datenbanken zu Protein-Protein-Interaktionen sein.

Wie man es aber auch dreht und wendet: Selbst wenn Sprachmodelle wie GPT-4 brauchbare Empfehlungen, Diagnosen und Prognosen abgeben, bleiben sie eine Black Box. Klassischerweise war das Ziel der Naturwissenschaft, in der komplexen echten Welt einfache Regeln zu finden. Auf genau dieses Verständnis aber wird man mit den heute aufkommenden KIs mehr und mehr verzichten müssen, falls man sich auf deren Vorzüge einlässt. Nicht einmal die Reproduzierbarkeit eines einzelnen Experiments ist gewährleistet – ein GPT wird in fünf Jahren dieselben Eingaben vermutlich völlig anders verarbeiten als eine aktuelle Version.

„Diese Punkte können zu Recht Bauchschmerzen verursachen“, räumt Samwald ein. Zugleich rät er aber auch zu einem pragmatischen Umgang. Wenn sich Therapien verbessern lassen, könnte man gern in Kauf nehmen, dass man die mechanistischen Hintergründe nicht exakt versteht. „Es ist ja auch heute schon so, dass wir bei vielen Therapien und Medikamenten nicht genau sagen können, warum es funktioniert. Letztlich ist die entscheidende Frage, ob summa summarum mehr Positives mit den Programmen bewirkt, als Schaden angerichtet wird.“

Mario Rembold

neofroxx
Für ein grüneres Labor

Zwei Partner,
eine Umarmung:
höchste Qualität mit
ZEOtope® -
NMR-Lösemitteln

Scanne jetzt
den QR-Code und
erfahre mehr!



www.neofroxx.com



Ich kenne da einen Trick...

Automatisierte Bildanalyse

Biologen und Biologinnen ohne umfangreiche Informatik-Kenntnisse sind mit der Bildauswertung durch maschinelle Lernprogramme schnell überfordert. Mit der Open-Source-Software MIA kommen aber auch sie zurecht.



Das Control Panel ist die Steuerzentrale des MIA-Interfaces. Es enthält zahlreiche Tools und Funktionen für die Analyse der in der Image-View-Zone dargestellten Bilder. Die Status Bar zeigt Informationen zu gegenwärtigen Aktionen der MIA-Software.

Foto: Nils Körber

Nicht erst seit ChatGPT verwenden Biowissenschaftler und Biowissenschaftlerinnen künstliche Intelligenz (KI), um zum Beispiel Mikroskopie-Daten zu analysieren. Moderne Forschungs-Mikroskope generieren mit wenigen Mausklicks riesige Berge von Bilddaten, deren manuelle Auswertung oft mühsam, zeitaufwendig und repetitiv ist. Deep-Learning-Verfahren können Forschende dabei unterstützen, Objekte in den Bildern automatisch zu erkennen und zu analysieren, etwa Zellen. Die Entwicklung der dazu nötigen Algorithmen erfor-

dert aber nicht nur umfangreiche Erfahrung in der Mathematik, sondern auch Programmierkenntnisse.

Es geht auch ohne Programmieren

Die von mir am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und Zentrum für Künstliche Intelligenz in der Public-Health-Forschung des Robert Koch-Instituts in Berlin entwickelte Software MIA (Microscopic Image Analyzer)

versetzt Anwender und Anwenderinnen ohne Programmierkenntnisse in die Lage, Deep-Learning-Algorithmen mit den eigenen Daten zu trainieren (*Cell Rep. Methods* 3: 100517). Die Forschenden müssen dazu nur die Strukturen markieren, die die Software erkennen soll. Der Algorithmus lernt anhand der markierten Objekte, wo ähnliche Objekte in anderen Bildern enthalten sind. Je mehr Objekte eines bestimmten Typs die Software als Trainingsdaten erhält, desto besser spürt sie diese auch in unbekanntem Bildern auf.

Die MIA-Software trainiert mit den Mikroskopie-Bildern des Anwenders ein neuronales Netz. Die künstlichen Neuronen des Netzes sind untereinander verbunden. Jede einzelne Verbindung ist gewichtet und hat dadurch eine gewisse Stärke. Im Verlauf des Trainings passen sich die Gewichtungen solange an, bis eine gewünschte Zielausgabe erreicht ist. Das untrainierte Netz erzeugt zu Beginn zufällige Ausgaben. In jedem weiteren Trainingsschritt werden die Gewichtungen des Netzes angepasst, bis das Programm die gestellte Aufgabe korrekt löst – etwa das zielsichere Erkennen einer bestimmten Zelle.

Für das Training markiert der Nutzer mithilfe der MIA-Software Bildausschnitte, bestimmte Zellen oder Gewebe. Die Software enthält dazu verschiedene Markierungswerkzeuge, zum Beispiel Freihand-, Polygon- und semi-automatisierte Tools. Der Anwender kann zwischen zwei oder mehreren Klassen wählen und verschiedene Zelltypen parallel markieren. Hat er ausreichend viele Bilder markiert, beginnt das Training des neuronalen Netzes. Die Forschenden können dazu aus vielen verschiedenen Netzwerkkonstrukturen und Parametern (im Kontext von Deep Learning sogenannte Hyperparameter) auswählen. Da die Software explizit für Personen ohne Erfahrung im maschinellen Lernen konzipiert wurde, liefern bereits die voreingestellten Werte ohne Anpassung gute Ergebnisse. Erfahrene Nutzer und Nutzerinnen können aber auch fortschrittliche Einstellungen vornehmen, um das Maximale aus den Daten herauszuholen. Nebenbei können sie so auch Erfahrung im Umgang mit neuronalen Netzen sammeln und erhalten einen Einblick in deren Fähigkeiten und Limitierungen.

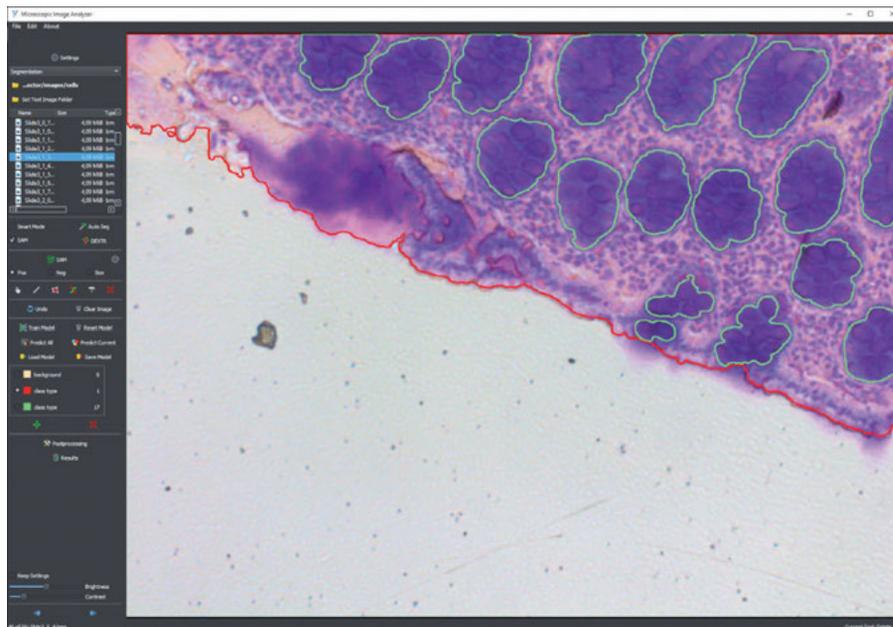
Differenziertes Training

MIA neuronale Netze können für verschiedene Bildanalyse-Aufgaben trainiert werden, die unterschiedlich komplex sind.

Die *Klassifizierung* von Bildern weist jedem Bild eine bestimmte Klasse zu. Auf diese Weise kann beispielsweise kanzerogenes von gesundem Gewebe unterschieden werden. Die Analyse enthält aber keine Informationen zur Position, Größe oder Form – die Ergebnisse lassen also keine Rückschlüsse mehr darüber zu, wo sich eine relevante Region im Bild befindet.

Im Gegensatz dazu nutzt die *Objekterkennung* auch Informationen zur Position. Auf diese Weise lassen sich neuronale Netze für die quantitative Analyse trainieren, mit der man zum Beispiel bestimmen kann, wie viele Objekte in einem Bild vorhanden sind und wo sich diese befinden.

Die *Segmentierung* weist schließlich jedem Pixel eines Bildes eine Klasse zu, sodass sich



Identifizierte Gewebeareale auf einem ausgewählten Slide.

Foto: Nils Körber

auch die Form und Größe eines Objekts bestimmen lassen. Sie liefert die meisten Informationen über die zu erkennenden Objekte; die Erzeugung der auf das Pixel genau markierten Trainingsdaten ist aber auch am aufwendigsten.

Abschließend können Objekte, die per Segmentierung oder Objekterkennung erkannt wurden, zeitlich verfolgt werden. Bei diesem Tracking werden gleiche Objekte zu verschiedenen Zeitpunkten identifiziert, um ihre Bewegungen nachvollziehen zu können. Die Zuordnung der Objekte zu unterschiedlichen Zeitpunkten basiert auf der Qualität der vorangegangenen Objekterkennung beziehungsweise Segmentierung. Das Tracking erlaubt beispielsweise Untersuchungen der Zellmigration oder die Bestimmung der Migrationsgeschwindigkeit. Verschiedene Zelltypen können dabei auch parallel getrackt werden.

Die Zahl der Bilder, die benötigt werden, um ein neuronales Netz darin zu trainieren, bestimmte Objekte zu erkennen, variiert stark. Die Menge hängt insbesondere davon ab, wie schwierig sich die Objekte auseinander halten lassen. Für die Unterscheidung von Vorder- und Hintergrund in Fluoreszenz-Bildern braucht man eventuell nur wenige Bilder. Um aber subtile phänotypische Unterschiede zwischen ähnlichen Zellen zu finden, sind möglicherweise Hunderte Bilder nötig.

MIA enthält für alle Architekturen auch vortrainierte Modelle, die eine Anpassung an ein spezielles Problem mit wenigen markierten Bildern ermöglichen (sogenanntes Transfer Learning). Da die Markierung vieler Bilder sehr aufwendig ist, wird ein iteratives Vorgehen empfohlen. Bei diesem werden zunächst

wenige Bilder markiert, um damit ein neuronales Netz zu trainieren, das dann zur Vorhersage von weiteren Bildern verwendet wird. Fehler in den vorhergesagten Bildern können mithilfe von MIA korrigiert und zu den Trainingsdaten hinzugefügt werden. Hierdurch lässt sich ohne ausufernden Markierungsaufwand iterativ ein immer besser werdendes Modell erzeugen.

Läuft auf jedem Rechner

Prinzipiell kann MIA auf Computern mit Linux- oder Windows-Betriebssystemen installiert werden, die Software funktioniert grundsätzlich auch ohne Grafikprozessor (GPU). Wenn neuronale Netze mit MIA trainiert werden sollen, ist aber eine leistungsstarke GPU empfehlenswert, die das Training massiv beschleunigt.

Bei Bildern, die sich mit relativ geringem Aufwand auch ohne Deep Learning analysieren lassen, wie zum Beispiel die Trennung eines Fluoreszenzsignals vom Hintergrund durch Thresholding kann eine manuelle Lösung oder eine andere Software schneller zum Erfolg führen. MIA lohnt sich insbesondere dann, wenn genügend Trainingsbilder vorhanden sind beziehungsweise mit geringem Aufwand erzeugt werden können.

Nils Körber

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!)

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (14)

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



Teil 2: Die Business-Case-Übung

Trainee-Programme dienen der systematischen Ausbildung zukünftiger Fach- und Führungskräfte. Pharmaunternehmen nutzen Assessment-Center als Auswahlprozess für die raren Trainee-Positionen. Will man im Assessment-Center überzeugen, muss man gut vorbereitet sein. Im ersten Teil unserer Assessment-Center-Reihe haben wir uns mit den Themen Erstinterview und Selbstpräsentation beschäftigt. Heute geht es um die Business-Case-Übung.

Was ist überhaupt ein Business Case?

Zunächst möchte ich darauf hinweisen, dass man den Business Case nicht mit dem Businessplan verwechseln darf. Die deutschen Begriffe sind Geschäftsplan für Businessplan und Fallstudie für Business Case. Der Businessplan stellt demnach eine umfassendere Analyse mit Bezug auf das gesamte Unternehmen dar, der Business Case hingegen ist eine Einzelfallstudie.

Ein Businessplan ist notwendig, wenn man ein Unternehmen gründen möchte. Er beschreibt die Geschäftsidee (das Produkt oder die Dienstleistung), die Vision und Mission des Unternehmens, die Unternehmensziele und die Strategien, die angewendet werden sollen, um diese Ziele zu erreichen. Darüber hinaus enthält er eine detaillierte Finanzplanung und die Auflistung des benötigten Investitionsvolumens. Der Businessplan ist nicht nur für die eigene Planung relevant, sondern vor allem auch notwendig, um Investoren zu überzeugen.

Ein Business Case hingegen konzentriert sich auf die Analyse eines konkreten Falles. Er dient dazu, eine fundierte Entscheidung über die Realisierbarkeit und Rentabilität eines bestimmten Projekts oder einer Investition zu treffen. Oft wird er von Unternehmen angewendet, um wichtige strategische Entscheidungen zu evaluieren und das Risiko von Fehlinvestitionen zu minimieren. Zentrale Werkzeuge sind dabei die Kosten-Nutzen-Analyse und die Risikoanalyse.

Warum ist die Business-Case-Übung Teil vieler Assessment-Center?

Business-Case-Übungen werden oft durchgeführt, um die Fähigkeiten eines Bewerbers in einem realistischen Geschäftskontext zu testen. Sie ermöglichen es dem Unternehmen, die Problemlösungskompetenzen, die Kommunikationsfähigkeiten und die Stressresistenz der Bewerber zu bewerten. Gerade in Assessment-Centern, bei denen die Teilnehmenden vorwiegend Universitätsabsolventen sind, wird überprüft, ob zusätzlich zu dem an der Universität erlernten Fachwissen auch schon betriebswirtschaftliches Wissen und eine unternehmerische Denkweise vorliegen. Wer sich parallel zum Studium schon in betriebswirtschaftlichen Themen fortgebildet hat, wird hier auf jeden Fall einen großen Vorteil haben. Bei der Fallstudien-Übung werden dann auch kritische Fragen an die vortragende Person gerichtet, und es wird überprüft, wie gut der Vortragende komplexe Sachverhalte präsentieren und fachlich beziehungsweise sachlich und gleichzeitig souverän seine Position verteidigen kann.

Ablauf der Business-Case-Übung

Es gibt verschiedene Arten, die Business-Case-Übung durchzuführen. Zwei häufige sind: als Einzelübung mit Vorbereitung vorab zu Hause sowie Vortrag mit anschließender Diskussion im Assessment-Center oder als Teamarbeit mit zunächst einer Vorbereitungsphase und anschließender Präsentationsphase im Assessment-Center selbst. Wird die Business-Case-Übung als Teamarbeit durchgeführt, steht das Team auch während der Vorbereitungsphase unter Beobachtung. Hierbei wird evaluiert, wie sich jeder Einzelne im Team verhält, wenn auch noch Druck von außen hinzukommt. Schließlich sind die Assessment-Teilnehmer in einer Konkurrenzsituation zueinander, müssen aber bei dieser Übung zusammenarbeiten.

Bevor wir uns die Variante der Einzelübung an einem konkreten Beispiel aus der Pharmabranche im Detail anschauen, möchte ich zunächst noch erläutern, wie ein Business Case in der Regel formal aufgebaut ist.

- » *Fragestellung und Überblick*
- » *Projektbeschreibung*
- » *Marktanalyse*
- » *Kosten-Nutzen-Analyse*
- » *Risikobewertung*
- » *Projekt- bzw. Implementierungsplan*
- » *Fazit, Empfehlungen und Next Steps*

Die hier beschriebene Form dient als Leitfaden und nicht als Musterlösung. Es ist erlaubt, weitere Aspekte aufzunehmen oder einzelne Teile auszulassen. Beispielsweise wird oft ein detaillierter Projektplan erst nach der Entscheidungsphase zur Projektdurchführung erstellt. Man entscheidet also immer für den konkreten Fall, welche Analysen in welcher Detailtiefe nötig sind, um eine strategische Entscheidung treffen zu können.

Business-Case-Übung als Einzelvortrag mit Vorbereitung vorab

Sie haben das Erstgespräch gemeistert und nun eine schriftliche Einladung zur Teilnahme am Assessment-Center bekommen. Zusammen mit der Einladung erhalten Sie folgende Nachricht:

„Wir möchten Sie bitten, unten stehende Aufgabe zu bearbeiten und in einem 15-minütigen Vortrag eine Entscheidungsvorlage zu präsentieren. Stellen Sie sich als Zielgruppe des Vortrages bitte Entscheidungsträger aus dem oberen Management vor. Bitte schließen Sie Ihren Vortrag mit einer klaren Entscheidungsempfehlung an das Management ab. Stellen Sie sich darauf ein, dass Sie sich im Anschluss an den Vortrag den kritischen Fragen Ihrer Zielgruppe stellen müssen.“

Aufgabe: Die Lucky Pharm GmbH möchte im Zuge der zunehmenden Lieferketten-schwierigkeiten der letzten vier Jahre einen Teil ihrer Produktion wieder in Deutschland ansiedeln, um ihre Wettbewerbsfähigkeit si-



herzustellen. Dazu soll eine neue Anlage für die Bioprozessentwicklung und die Produktion hochwertiger Biopharmazeutika gebaut werden. Die Anlage soll sowohl für die Produktion der drei eigenen Biopharmazeutika mit je zwei Chargen pro Jahr verwendet werden wie auch im Rahmen der Lohnherstellung für Kundenaufträge mit unterschiedlichen Chargengrößen. In diesem Kontext muss die Entscheidung getroffen werden, ob Bioreaktoren aus Edelstahl oder Single-Use-Bioreaktoren zum Einsatz kommen sollen. Bitte erstellen Sie eine Entscheidungsvorlage für das Management.“

Nun geht es los mit der inhaltlichen Ausarbeitung, für die wir uns an dem oben beschriebenen Leitfaden orientieren. Im „echten Leben“ erstellt man für den Vortrag dann natürlich eine PowerPoint-Präsentation.

1. Fragestellung und Überblick:

Die Lucky Pharm GmbH hat beschlossen, ihre Lieferkettenschwierigkeiten durch den Neubau einer Produktionsanlage in Deutschland zu lösen. Der Produktionsschwerpunkt liegt auf der Herstellung von Biopharmazeutika – und somit muss die Entscheidung zwischen Edelstahl- oder Single-Use (Einweg)-Bioreaktoren getroffen werden. Da die Entscheidung Re-Etablierung der Produktion in Deutschland bereits beschlossen ist, erübrigt sich im Rahmen der vorliegenden Fragestellung eine Marktanalyse. Der Fokus liegt vielmehr auf der Gegenüberstellung von Kosten-Nutzen-Analysen und Risikoanalysen bei der Etablierung der jeweiligen Anlagentypen.

2. Projektbeschreibung:

Bau einer neuen Produktionsanlage für Biopharmazeutika in Deutschland. Ziele der Lucky Pharm GmbH:

(i) Produktion der drei unternehmenseigenen Biopharmazeutika mit je zwei Chargen pro Jahr,

(ii) Produktion von weiteren Biopharmazeutika im Rahmen der Lohnherstellung für Kundenaufträge mit unterschiedlichen Chargengrößen.

3. Kosten-Nutzen-Analyse:

Edelstahl-Bioreaktoren und Single-Use-Bioreaktoren sind unterschiedliche Systeme, die für die Produktion von biopharmazeutischen Produkten verwendet werden. Folgende Parameter werden zum Vergleich in der Kosten-Nutzen-Analyse einbezogen:

- (i) Investitions- und Instandhaltungskosten,
- (ii) Performance,
- (iii) Qualität der hergestellten Biopharmazeutika,
- (iv) ökologische Nachhaltigkeit.

3.1. Edelstahl-Bioreaktoren:

(i) **Kosten:** Die Investitionskosten für Edelstahl-Bioreaktoren betragen rund 1 bis 2 Millionen Euro pro Reaktor. Da Edelstahl-Bioreaktoren aus robustem Edelstahl hergestellt werden, können sie über viele Jahre hinweg immer wieder verwendet werden. Wie schnell sich die Anlage amortisiert, hängt von der Auslastung ab. Edelstahl-Bioreaktoren müssen regelmäßig gereinigt und sterilisiert werden, um Kontaminationen zu vermeiden. Die Wartungs- und Betriebskosten durch Personal, Strom- und Wasserverbrauch können erheblich sein.

(ii) **Performance:** Edelstahl-Anlagen können große Mengen an Produkten produzieren und sind daher sehr kosteneffizient bei Hochvolumen-Aufträgen. Die Umschaltzeit beträgt

durch die Reinigung und Wartung zwischen zwei Produktionsläufen drei Tage. Es besteht ein hoher Personalaufwand für Reinigung und Instandhaltung.

(iii) **Qualität:** Hohe Qualität der Produkte – allerdings besteht die Gefahr von Kreuzkontaminationen durch unsachgemäß durchgeführte Reinigung.

(iv) **Ökologische Nachhaltigkeit:** Edelstahl-Bioreaktoren sind langlebig und können für lange Zeit verwendet werden, was die Notwendigkeit einer ständig neuen Produktion von Reaktoren minimiert und somit Ressourcen schont. Allerdings entsteht ein hoher Energie- und Wasserverbrauch durch Reinigung und Instandhaltung.

3.2 Single-Use-Bioreaktoren:

(i) **Kosten:** Anschaffungskosten liegen zwischen 50.000 und 150.000 Euro pro Reaktor. Dazu kommen laufende Kosten im hohen vierstelligen oder niedrigen fünfstelligen Bereich für Einwegbeutel je nach Volumen des Beutels. Da die Einweg-Reaktoren aus Kunststoff bestehen und nach dem Produktionslauf entsorgt werden, entfallen Kosten für Reinigung und Instandhaltung, jedoch fallen wiederkehrende Kosten für den Kauf neuer Beutel an.

(ii) **Performance:** Das Einwegprinzip spart Zeit für Reinigung und Sterilisation, sodass die Umrüstzeit maximal einen Tag beträgt. Single-Use-Bioreaktoren bieten eine hohe Flexibilität, da sie leicht skalierbar und schnell einsetzbar sind. Dies kann bei Produktionen mit wechselnden Volumina oder verschiedenen Produkten von Vorteil sein.

(iii) **Qualität:** Hohe Qualität der Produkte ohne Gefahr von Kreuzkontaminationen.

(iv) **Ökologische Nachhaltigkeit:** Single-Use-Bioreaktoren bestehen aus Einwegmate-

rialien wie Kunststoffen, die auf fossilen Rohstoffen basieren. Die Produktion dieser Materialien und ihre Entsorgung sind eher nicht als ressourcenschonend zu betrachten. Andererseits fällt kein Wasser- und Energieverbrauch für die Reinigung an.

4. Risikoanalyse:

Eine Risikoanalyse für die Entscheidung zwischen Edelstahl- und Single-Use-Reaktoren beim Neubau einer Produktionsanlage für biopharmazeutische Arzneimittel umfasst mehrere Parameter:

(i) **Technisches Risiko:** Bei Edelstahl-Reaktoren besteht ein erhöhtes Risiko von Kontaminationen aufgrund der Wiederverwendung sowie der potenziell komplexen Reinigungs- und Validierungsprozesse. Im Gegensatz dazu bieten Single-Use-Reaktoren eine hohe Sicherheit vor Kontaminationen, da sie nach jedem Gebrauch entsorgt werden.

(ii) **Kostenrisiko für Investitions- und Betriebskosten:** Bei schwankender Kundenauftragslage stellen die Edelstahl-Reaktoren durch ihre hohen Investitions- und Fixkosten ein finanzielles Risiko dar, während für Single-Use-Reaktoren bei voller Auslastung das Risiko höherer Kosten für Einwegmaterialien und Entsorgung besteht.

(iii) **Lieferanten- und Versorgungsrisiko:** Single-Use-Reaktoren sind dauerhaft von der Nachlieferung der Einwegbeutel von Lieferanten abhängig, während Edelstahl-Reaktoren – einmal etabliert – höchstens im Fall von benötigten Ersatzteilen von Lieferanten abhängig sind.

(iv) **Umweltrisiko:** Bei Edelstahl-Reaktoren ist der Energie- und Wasserverbrauch für Reinigung und Validierung hoch. Für Single-Use-Reaktoren entsteht ein hoher Materialverbrauch an Kunststoffen inklusive der Problematik der Entsorgung von Kunststoffabfällen.

5. Empfehlung:

Auf Grundlage der Daten, die mir für die vorliegende Analyse zur Verfügung standen, lässt sich ableiten, dass sich die hohen Fixkosten von Edelstahl-Bioreaktoren betriebswirtschaftlich nur rechtfertigen lassen, wenn eine hohe Auslastung der Anlage mit großen Chargen gewährleistet werden kann. Single-Use-Bioreaktoren weisen deutlich geringere Investitions- und Fixkosten auf und bieten so mehr Flexibilität in der Lohnherstellung – erst recht, wenn die Auftragslage schwankt und wenn verschiedene Produkte in eher kleineren Mengen produziert werden. Weitere Kosteneinsparungen ergeben sich auch durch geringe Umschaltzeiten, weniger Personalaufwand und die Reduktion des Risikos für Kreuzkontaminationen. Allerdings besteht hier durch den Verbrauch an Einwegbeuteln eine Abhängigkeit von Lieferanten.

Für die Lucky Pharm GmbH könnte eine hybride Lösung optimal sein. Für die Produktion der stabil planbaren sechs Chargen eigener Produkte im Jahr könnten Edelstahl-Bioreaktoren eingesetzt werden, während Single-Use-Bioreaktoren für die Lohnherstellung je nach Auftragsaufkommen flexibel genutzt werden können. Dies bietet die Möglichkeit, Kapazitäten effizient zu managen und gleichzeitig das Risiko einer Unterbrechung der Lieferkette zu minimieren.

Da mir zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Fallstudie nicht alle abteilungsinternen Daten vorlagen, empfehle ich als nächsten Schritt, die vorliegende Analyse durch folgende Datensätze zu ergänzen:

(i) Berechnung der exakten Investitionskosten durch Einholen von Angeboten verschiedener Hersteller für die Edelstahl-Reaktoren, das Edelstahl-Gestell der Single-Use-Reaktor-Konstruktion und die Einwegbeutel;

(ii) Berechnung, ab welcher Auslastung sich eine Edelstahlanlage in welchem Zeitraum amortisiert;

(iii) Einholen der genauen Daten für Energie- und Wasserverbrauch für Reinigung und Validierung von den Edelstahl-Reaktor-Herstellern, Berechnung und Vergleich des genauen Personalaufwands und damit der Personalkosten für beide Systeme;

(iv) Vergleichsanalyse des CO₂-Verbrauchs (Herstellung und unter Verwendung) beider Systeme durch Einholen von Nachhaltigkeitsdaten bei den Herstellern.

Im Anschluss an die Analyse mit den weiteren Daten wird sich eine eindeutige Empfehlung aussprechen lassen, ob für die Lucky Pharm GmbH Edelstahl-Reaktoren, Single-Use-Reaktoren oder eine Hybridlösung hinsichtlich der Parameter Kosteneffizienz, Performance, Qualität des Produktes und ökologische Nachhaltigkeit am sinnvollsten sind.

Take-Home-Message

Für die Business-Case-Übung ist es relevant zu zeigen, dass man fähig ist, eine unternehmerische Sichtweise einzunehmen und das an der Universität erworbene Fachwissen im betriebswirtschaftlichen Kontext anzuwenden. Als Absolvent neigt man dazu, den Fokus auf den fachlichen und wissenschaftlichen Teil der Fragestellung zu legen. Zentral für eine strategische Entscheidung im Unternehmen sind aber betriebswirtschaftliche Aspekte, für die wir hier Kosten, Performance, Qualität und Nachhaltigkeit als die wichtigsten aufgeführt haben. Wenn Sie diese Parameter zusätzlich zu den reinen Sachfragen berücksichtigen, stehen Ihre Chancen gut, in der Business-Case-Übung zu überzeugen.

Morna Gruber



Kongresse, Tagungen, Symposia

2023

17.9.–21.9. Berlin
14th European Congress of Chemical Engineering and 7th European Congress of Applied Biotechnology |
 Info: <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>

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

18.9.–20.9. Lübeck
75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) |
 Info: <https://dghm-kongress.de>

18.9.–22.9. Köln
38. Jahrestagung 2023 der Deutschen Gesellschaft für Limnologie (DGL): Bedrohte Biodiversität unserer Gewässer – Gefahren und Strategien |
 Info: www.dgl-jahrestagungen.de

19.9.–21.9. Berlin
33rd Annual Meeting of the German Society for Cytometry |
 Info: <https://dgfz2023.de>

19.9.–21.9. Salzburg (AT)
Life Sciences and Cutting-edge Technologies – 15th ÖGMBT (Österreichische Gesellschaft für Molekulare Biowissenschaften und Biotechnologie) Annual Meeting |
 Info: <https://oegmbt.at/events/annual-meeting>

20.9.–21.9. Basel (CH)
23rd Annual Biotech in Europe Forum (#BEF) |
 Info: www.sachsforum.com/23bef

20.9.–22.9. Berlin
56. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) |
 Info: <https://dgti-kongress.de>

20.9.–22.9. Marburg
Respiratory RNA Viruses: From the Laboratory to the Clinic – Internationales Symposium des Sonderforschungsbereichs 1021 |
 Info: www.sfb1021.de

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

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

20.9.–23.9. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Human Microbiome |
 Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-08

20.9.–24.9. Augsburg
156. Jahresversammlung der Deutschen Ornithologen-Gesellschaft (Alpenornithologie / Verteilung von Vögeln im Klima- und Landschaftswandel / Vögel der urbanen Landschaft) |
 Info: www.do-g.de/aktuelles

21.9.–22.9. Göttingen
Göttingen Symposium: Frontiers in Molecular Zoology |
 Info: www.uni-goettingen.de/summer_school

21.9.–23.9. Berlin
102nd Annual Meeting of the German Physiological Society (DGP) – Joint Meeting with the Austrian Physiological Society (APS) & Life Sciences Switzerland (LS2) Physiology |
 Info: www.dpg2023.de

22.9.–23.9. Stuttgart
International Conference on 100 Years of Results on Boron Research in Plants (Happy Boron) |
 Info: www.plant-nutrition.de/wp-content/uploads/2023/01/FirstCircular_100yrsBoron.pdf

23.9. Bremen
Neuro 23 – Tagung zu neuro-degenerativen Erkrankungen (Multiple Sklerose, Morbus Parkinson und Demenz) |
 Info: <https://neuro-bremen.de>

24.9.–26.9. Dresden
6th Conference on Plant Genome Evolution |
 Info: www.elsevier.com/events/conferences/plant-genome-evolution

BASEL

Montag, 16. Oktober 2023, 11:00 Uhr
 Seminar, Biozentrum, Universität,
 Spitalstr. 41, Hörsaal U1.197
Florian Schüder (New Haven, Yale University):
Development of smart DNA probes for multiplexed super-resolution microscopy



Das Beugungslimit lässt sich nicht nur mit den für die supraauflösende Mikroskopie häufig eingesetzten Techniken STED, PALM oder STORM umgehen, sondern auch mit dem sogenannten Point-Accumulation-In-Nanoscale-Topography (PAINT)-Verfahren. Besonders hohe Auflösungen erzielen Mikroskopiker, wenn sie DNA-Nanostrukturen, wie zum Beispiel DNA-Origami, als intelligente Proben für PAINT verwenden. Dieses DNA-PAINT-Verfahren nutzen Experimentatoren zum Beispiel für neue Immuno-Labeling-Strategien, um eine größere Spannbreite des Bildausschnitts zu erzielen oder um die Aufnahmegeschwindigkeit zu erhöhen. Wie sie dazu im Detail vorgehen, erklärt **Florian Schüder am 16. Oktober in Basel.**

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



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



25.9.–26.9. Hannover
Annual Meeting of the German Center for Infection Research (DZIF): Susceptibility to Infectious Diseases | Info: <https://dzif-annual-meeting.de>

25.9.–27.9. Rauschholzhausen
Perspectives in Bioenergetics 2023 – Symposium Organized by the German Biochemical Society (GBM) | Info: <https://perspectives-in-bioenergetics.biochem2.com>

26.9.–28.9. Basel (CH)
Ilmac 2023 – Platform for Chemistry, Pharmacy and Biotechnology | Info: www.ilmac.ch

26.9.–29.9. Göttingen
63. Deutsche Pflanzenschutztagung: Pflanzenschutz morgen – Transformation durch Wissenschaft | Info: www.pflanzenschutztagung.de

26.9.–29.9. Strasbourg (F)
Joint Meeting Société Française d'Immunologie (SFI) und der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) | Info: www.sfi-dgfi-2023.fr

26.9.–30.9. Hamburg
18th International Congress on Neuronal Ceroid Lipofuscinoses | Info: <https://ncl2023.de>

27.9.–28.9. Heidelberg
From Ultrastructure to Function – Symposium Dedicated to Professor Werner W. Franke | Info: www.moca.rwth-aachen.de/WWF-2023/index.html

27.9.–29.9. Kassel
Cyano2023 – 8th Early Career Researcher Symposium on Cyano-bacteria | Info: www.uni-kassel.de/tagung-konferenz

27.9.–29.9. Münster
Annual Meeting of the German and Italian Societies for Matrix Biology | Info: www.matrixbiologie.de/annual-meeting-2023

27.9.–29.9. Wien (AT)
Unlocking Transporters for Drug Discovery – Conference | Info: <https://re-solute.eu/conference>

29.9.–1.10. Bayreuth
Nationales Science on Stage Festival | Info: www.science-on-stage.de/nationales-science-stage-festival-2023

2.10.–6.10. Hamburg/Online
Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD 2023) | Info: www.easd.org/annual-meeting/easd-2023.html

4.10.–6.10. Leipzig
14th Annual Symposium „Physics of Cancer“ | Info: <https://conference.uni-leipzig.de/poc/2023>

4.10.–7.10. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Seeing is Believing – Imaging the Molecular Processes of Life | Info: www.embl.events

5.10.–7.10. Erlangen
6th International GK Symposium: Regulators of Adaptive Immunity | Info: www.gk-symposium.de

6.10. Berlin
30. Leibniz-Konferenz: 70 Jahre DNA – Ära der Translationen (55 Jahre RNA, 40 Jahre PCR, 20 Jahre Primärsequenz humanes Genom) | Info: <https://leibniz-institut.de/konferenzen/70-jahre-dna>

9.10.–11.10. Berlin
Zoonoses 2023 – International Symposium on Zoonoses Research | Info: <https://zoonosen.net/termine>

9.10.–11.10. Hannover
International Symposium FOR 2953 – Sialoglycans in Development and Immunity | Info: www.for2953-sia.de/forschung

10.10. Stuttgart
Laborfachmesse Labsolutions Live (Th. Geyer) | Info: www.thgeyer.com/de/news-events/events

10.10. Zürich (CH)
Cell And Gene Therapy Strategy Meeting Europe 2023 | Info: <https://proventainternational.com/333-interest>

10.10.–12.10. Berlin
Goodbye Flat Biology: Next Generation Cancer Models – EACR Conference (European Association for Cancer Research) | Info: <https://eacr.org/conference/goodbyeflatbiology2023>

10.10.–13.10. Saarbrücken
Annual Meeting „Cell Physics 2023“ (Deutsche Gesellschaft für Zellbiologie) | Info: www.zellbiologie.de/dgz-annual-meeting-cell-physics-2023

11.10.–13.10. Halle (Saale)
Transplantationsmedizin: Hinter'm Horizont geht's weiter! – 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) | Info: www.dgi-jahrestagung.de

11.10.–13.10. Heidelberg
2nd International Liver Cancer Research Conference 2023 | Info: www.livercancer.de/conference

Workshops

2023

18.9.–21.9. München
EMBO Workshop: Stroke-Immunology Conference | Info: www.embo.org/events

18.9.–21.9. Göttingen
Göttingen SPIRIT Summer School: Molecular Genetics in Zoology | Info: www.uni-goettingen.de/summer_school

18.9.–22.9. Göttingen
EMBO Workshop: Mechanisms of Membrane Fusion | Info: www.embo.org/events

27.9.–29.9. Jena
Jenaer Salmonella-Workshop | Info: <https://event.fli.de/year/2023/jenaer-salmonella-workshop>

28.9.–29.9. Köln
Big Bang... Microbes! – Workshop on Cultivation of the Uncultivables | Info: <https://vaam.de/die-vaam/fachgruppen/weltraummikrobiologie/termine>

28.9.–30.9. Dresden
EMBO Workshop: Epigenetics and Condensates in Lineage Decisions | Info: www.embo.org/events

3.10.–6.10. Ingelheim
EMBO | FEBS Lecture Course: Susan Lindquist School on Proteostasis | Info: www.embo.org/events

5.10.–6.10. Regensburg
2nd ORBIT-Workshop: Advances in Biological Methanation – Microbes as Game Changers for a Sustainable Future | Info: <https://orbit-projekt.de/workshops/2-workshop>

18.10.–21.10. Schöntal
Cytoskeleton – 21st Workshop „Cell Biology of Viral Infections“ | Info: <https://cellviro.g-f-v.org>

22.10.–27.10. Merseburg
Autumn School der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/autumn-school>

8.11.–11.11. Heidelberg/Online
EMBL Workshop: The Mobile Genome – Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/mge23-01

9.11.–12.11. Online
EMBO | COB Workshop: Membrane Shaping and Remodeling by Proteins | Info: <https://meetings.embo.org/event/22-membrane-shaping-remodeling>

28.11.–1.12. Heidelberg/Online
EMBO Workshop: Subcortical Sensory Circuits – Visual, Auditory, Somatosensory and beyond | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ssc23-01

30.11. Potsdam
„The Product is the Process – Is it?“ Manufacturing and Translation of ATMP and Tissue- and Cell-based Products | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen/termin/the-product-is-the-process-is-it-manufacturing-and-translation-of-atmp-and-tissue-cell-based-products

6.12.–9.12. Heidelberg/Online
EMBL Workshop: Computational Structural Biology | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/csb23-01

KÖLN

Mittwoch, 18. Oktober 2023, 12:00 Uhr
Life Science Seminars, MPI für Biologie
des Alterns, Joseph-Stelzmann-Str. 9B,
Auditorium, EG

**Marino Zerial (Dresden):
Role of forces in membrane dynamics
and tissue morphogenesis**



Mechanische Kräfte spielen bei der Organisation von Zellen und Geweben eine herausragende Rolle. So ist zum Beispiel das EEA1-Protein (Early Endosome Antigen 1) ein langes, stäbchenförmiges Protein mit einer Coiled-Coil-Struktur. Bindet jedoch die kleine GTPase Rab5, ändert sich die Flexibilität von EEA1, und das Protein kann sich verbiegen. Die Flexibilitätsänderung erzeugt eine Kraft, die an EEA1 gebundene Moleküle in der Zelle bewegen kann. Auch die Formierung von Gallenkanälen in der Leber durch Hepatozyten ist auf mechanische Spannungen in den Zellen zurückzuführen. Wie diese Spannungen im Detail zur Organisation von Zellen und Geweben beitragen, erläutert Marino Zerial am 18. Oktober in Köln.

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

11.10.–13.10. Tübingen
**3rd International Conference of the
Cluster of Excellence "Controlling
Microbes to Fight Infections" (CMFI)** |
Info: www.cmfi2023.com

11.10.–14.10. Heidelberg/Online
**EMBO | EMBL Symposium:
The Non-coding Genome** |
Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-10

12.10.–15.10. Bremen
**19. Tagung der Gesellschaft für
Ichthyologie (GfI)** | Info:
www.ichthyologie.de/gfi-tagung-2023

17.10.–19.10. Senftenberg
**11th International Biotech
Innovation Days 2023 (IBID)** |
Info: www.b-tu.de/ibid

18.10.–21.10. Heidelberg/Online
**EMBO | EMBL Symposium: Organoids
– Modelling Organ Development
and Disease in 3D Culture** | Info:
www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-11

22.10.–25.10. München
**Medical Biodefense Conference
2023** | Info: <https://conference.instmikrobiobw.de>

25.10.–27.10. Heidelberg/Online
**EMBL | Wellcome Connecting Science
Conference: Proteomics in Cell Bio-
logy and Disease Mechanisms** |
Info: www.embl.org/events

26.10.–28.10. Dresden
Nucleic Acid Immunity Meeting 2023
| Info: www.trr237.uni-muenchen.de/meeting/index.html

6.11.–7.11. Wernigerode
**18th EWAC – The European Cereals
Genetics Co-operative Conference** |
Info: <https://akcongress.com/cbb>

6.11.–8.11. München
**BIO-Europe 2023 – Gateway to the
Global Biopharma Community** |
Info: <https://informaconnect.com/bioeurope>

6.11.–8.11. Weimar
26th Meeting on Signal Transduction
| Info: <https://sigtrans.de/meeting-2023>

7.11. Düsseldorf
**Single Cell and Spatial Omics –
BMFZ-Meeting 2023 (Biologisch-
Medizinisches Forschungszentrum)** |
Info: www.bmfz.de

7.11.–9.11. Wernigerode
**7th Conference on Cereal Biotech-
nology and Breeding** |
Info: <https://akcongress.com/cbb>

8.11.–9.11. Leipzig
**Leipzig Immune ONcology (LION)
Conference** |
Info: www.lion-conference.com

13.11.–15.11. Berlin
**19. Fachsymposium Lebensmittelmi-
krobiologie** | Info: www.fs-imm.de

13.11.–16.11. Düsseldorf
Medica 2023 (Messe) |
Info: www.medica.de

15.11.–17.11. Bielefeld
**Forum Wissenschaftskommunikation
– Fachtagung von Wissenschaft
im Dialog (WiD)** | Info:
www.wissenschaft-im-dialog.de/forum-wissenschaftskommunikation

15.11.–17.11. Heidelberg/Online
EMBL Conference: Cancer Genomics |
Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/can23-01

20.11.–22.11. Düsseldorf
**11th PharmaLab Congress –
Analytics, Bioanalytics and
Microbiology** | Info:
www.pharmalab-congress.com

20.11.–22.11. Heidelberg/Online
**25th EMBL PhD Symposium (Molecu-
lar Interactions, Cellular Behaviour,
Multicellular Systems, Eco-Evolu-
tionary Dynamics, Integration of
Scales)** | Info: <https://phdsymposium.embl-community.io/main>

23.11.–25.11. Köln
**FEBs-IUBMB-ENABLE 2023 Confe-
rence – Federation of European Bio-
chemical Societies / International
Union of Biochemistry and Molecular
Biology** | Info: <https://enablenetwork.eu>

24.11.–26.11. Greifswald
63. Phylogenetisches Symposium |
Info: www.wiko-greifswald.de/63-phylogenetisches-symposium

29.11.–30.11. Freiburg
Forum Citizen Science 2023 |
Info: www.buergerschafftenwissen.de/citizen-science/veranstaltungen

1.12. Ulm
**Immune Engineering: From Molecu-
les to Therapeutic Approaches –
2nd Joint Meeting of the German
Biochemical Society & BioPharma
Cluster South Germany** | Info: <https://immune-engineering.gbm-online.de>

2.12.–5.12. Beilngries
**Helicobacter pylori: Genomics, Signa-
ling and Carcinogenesis (HGSC 2023)** |
Info: www.hgsc-conference.de

ERHARD-SHARPE
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN

cmfi 2023

**3rd International Conference
Controlling Microbes to
Fight Infections**

**11.–13. Oktober 2023
Tübingen**

www.cmfi2023.com

QR Code

Universitätsklinikum
Tübingen

MAX-PLANCK-INSTITUT
FÜR ZELLULÄRE PHYSIOLOGIE

DFG

cmfi Cluster of
Excellence
Controlling Microbes to Fight Infections

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

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

BIOTECHNOLOGIE

1.10.–30.11. Online
Springer Campus: Grundlagen der industriellen Zellkulturtechnik (2 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.10.–31.12. Online
Springer Campus: Biomedizin (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

9.10. Online
LifeScience-Akademie: HPLC-Basiskurs | Info: www.lifescience-akademie.de

10.10. Online
LifeScience-Akademie: HPLC – Methodenentwicklung und Troubleshooting | Info: www.lifescience-akademie.de

IMMUNOLOGIE

27.9.–28.9. Altomünster
Lab-Academy-Basiskurs: ELISA – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

1.10.–31.12. Online
Springer Campus: Immun- und Gen-therapie (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

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

19.10.–20.10. Altomünster
Lab-Academy-Vertiefungskurs: ELISA | Info: www.lab-academy.de

IMMUNOLOGIE

7.11.–8.11. Altomünster
Lab-Academy-Basiskurs: ELISA – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

18.9.–22.9. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Single-cell RNA-seq Analysis Using Python | Info: www.ebi.ac.uk/training

2.10.–6.10. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Structural Bioinformatics | Info: www.ebi.ac.uk/training

3.10.–6.10. Ingelheim
EMBO | FEBS Lecture Course: Susan Lindquist School on Proteostasis | Info: www.embo.org/events

23.10.–25.10. Online
EcSeq-Kurs: A Practical Introduction to NGS Data Analysis | Info: www.ecseq.com

23.10.–27.10. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Systems Biology – From Large Datasets to Biological Insight | Info: www.ebi.ac.uk/training

6.11.–9.11. Heidelberg
EMBL Course: Preparation of Genomic Libraries for an Emerging Next-gen Sequencing Platform | Info: www.embl.org/events

6.11.–10.11. Online
EMBL Course: Solution Scattering from Biological Macromolecules (Part 1) | Info: www.embl.org/events

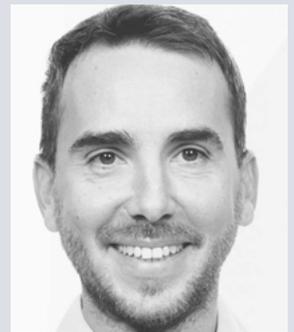
8.11.–10.11. Berlin
EcSeq-Kurs: Single-Cell RNA-Seq Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

KARRIERE

18.9. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de

MARTINSRIED

Dienstag, 26. September 2023, 11:00 Uhr
Talk, Max Planck Institute for Biological Intelligence, Am Klopferspitz 18, SR NQ105
Valerio Zerbi (Lausanne): Leveraging multimodal fMRI to study the complex interplay of genes, mental states and brain activity



Hirnforscher nutzen meist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI), um Zusammenhänge zwischen der Aktivität des Gehirns und dem Verhalten eines Versuchstiers zu beobachten. Die fMRI kombinieren sie meist mit anderen Methoden, etwa Optogenetik, Elektrophysiologie, Verhaltensexperimenten oder maschinellem Lernen, die weitere Einblicke in die Vernetzung und Aktivität der Nervenzellen im Gehirn geben. Wie die Experimente im Detail aussehen und wie man mit ihnen verschiedene pathophysiologische Mechanismen untersuchen kann, erläutert Valerio Zerbi am 26. September in Martinsried.

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

KARRIERE

26.9.–19.12. Online
Hox-Life-Science-Weiterbildung: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechindustrie (12 Wochen, je 2 h) | Info: www.hox.de/akademie

28.9. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de

28.9.–30.11. Online
Hox-Life-Science-Weiterbildung: Projektmanagement für Naturwissenschaftler*innen | Info: www.hox.de

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

9.10. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur | Info: www.dhvseminare.de

11.10. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

KARRIERE

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

31.10. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de

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

14.11. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de

LABOR-MANAGEMENT

18.9.–21.9. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

19.9.–20.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org>

LABOR-MANAGEMENT

19.9.–21.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

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

26.9.–28.9. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

28.9. Online
Geniu-Weiterbildung: Lean Lab Webinar – Erfolgreiche Optimierungen im Labor | Info: www.geniu.com/de/veranstaltungen

4.10.–6.10. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org>

LABOR-MANAGEMENT

10.10.–12.10. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

17.10.–20.10. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

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

24.10.–26.10. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

26.10. Online
Geniu-Weiterbildung: Laborplanung mit Lean Lab Design | Info: www.geniu.com/de/veranstaltungen/laborplanung-mit-lean-lab-design-2023-26

LABOR-MANAGEMENT

7.11.–8.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org>

7.11.–9.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

14.11.–15.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

MIKROBIOLOGIE

11.10.–12.10. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

26.10. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Mikrobiologie I | Info: www.lab-academy.de

MIKROBIOLOGIE

30.10.–3.11. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Metagenomics Bioinformatics at MGnify | Info: www.ebi.ac.uk/training

1.11.–31.12. Online
Springer Campus: Allgemeine und Medizinische Mikrobiologie (2 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

9.11.–10.11. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle | Info: www.lab-academy.de/termine.html

MIKROSKOPIE

26.10.–27.10. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Immunfluoreszenz – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

4.12.–8.12. Heidelberg
EMBL Course: Fundamentals of Wide-field and Confocal Microscopy and Imaging | Info: www.embl.org/events

Naturwissenschaftliches Studium oder Promotion abgeschlossen – und jetzt?

Auf jeden Fall in die Industrie!

? Aber welche Jobs gibt es für mich in der Industrie

Und wie schaffe ich den Berufseinstieg ?

Ich habe da einen Tipp

Das Life-Science-Webinar

BWL
 FÜR DEN EINSTIEG IN DIE PHARMA- UND BIOTECH-INDUSTRIE
 HOX LIFE SCIENCE GmbH

➔ 12 Sessions à 2h über 12 Wochen
 ➔ Dienstags von 19-21 Uhr

• Lerne mehr über:

- ✓ Den Einstieg in die Industrie und wie dieser gelingt
- ✓ Positionen für Naturwissenschaftler*innen in Pharma und Biotech
- ✓ Die ‚Wirtschaftliche Denke‘ in Unternehmen
- ✓ Die Wertschöpfungskette der Medikamentenentwicklung – von F&E bis Vertrieb
- ✓ Grundlegendes Verständnis von Betriebsabläufen

Unsere Dozent*innen Michael, Morna und Marta freuen sich auf Euch.

Informationen und Anmeldung unter www.hox.de/akademie

Nächster Kursbeginn: 26. September 2023

HOX LIFE SCIENCE GmbH

MOLEKULARBIOLOGIE

17.9.–22.9. Heidelberg
EMBL Course: Genome Engineering – CRISPR/Cas From Cells to Mice |
 Info: www.embl.org/events

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

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

26.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzierungstechniken |
 Info: www.lab-academy.de

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



Termine 2023

16.09., 20:00 Uhr: Leipzig
 (Schauspielhaus)
 25.09., 20:30 Uhr: Hamburg
 (Uebel & Gefährlich)
 06.10., 20:30 Uhr: Friedrichshafen
 (Graf-Zeppelin-Haus, Ludwig-Dürr-Saal)
 11.10., 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)
 12.10., 20:30 Uhr: Köln
 (Gebäude 9)
 24.10., 20:00 Uhr: Osnabrück
 (Lagerhalle e.V.)
 25.10., 20:00 Uhr: Hamburg
 (Laeiszhalle)
 07.11., 20:30 Uhr: Köln
 (Gebäude 9)
 16.11., 19:30 Uhr: Wilhemshaven
 (Kulturzentrum Pumpwerk)
 12.12., 20:30 Uhr: Hamburg
 (Uebel & Gefährlich)
 Mehr Infos: www.scienceslam.de

MOLEKULARBIOLOGIE

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

4.10. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Klonierungstechniken |
 Info: www.lab-academy.de

9.11.–30.11. Online
Lab-Academy-Fachkompetenz Molekularbiologie (9.11., 16.11., 23.11., 30.11.) | Info: www.lab-academy.de/termine.html

13.11. Online
Lab-Academy-Crashkurs Molekularbiologie I – Grundlagen | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

PCR

18.9.–22.9. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Fachkraft PCR-Analytik – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

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

9.10.–10.10. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

24.10.–25.10. Online
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Real-time (q)PCR | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

ZELLEN UND GEWEBE

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

25.9.–26.9. Altomünster
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur – Qualitätssicherung und Troubleshooting | Info: www.lab-academy.de

7.10. Münster
12. Münsteraner Dermatohistologisches Fortbildungsseminar |
 Info: www.ukm.de/zuweisende/fachveranstaltungen

ZELLEN UND GEWEBE

9.10.–10.10. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Primärzellkultur – Präsenzkurs mit Laborpraxis |
 Info: www.lab-academy.de/termine.html

9.10.–13.10. Heidelberg
EMBL Course: Liquid Biopsies |
 Info: www.embl.org/events

11.10.–12.10. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur |
 Info: www.lab-academy.de

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

22.10.–27.10. Heidelberg
EMBL Course: FISHing for RNAs – Classical to Single Molecule Approaches | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/fis23-01

23.10.–24.10. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

6.11. Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

7.11. Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit | Info: www.lab-academy.de/termine.html

13.11.–17.11. Heidelberg
EMBL Course: Hands-on Flow Cytometry – Learning by Doing! |
 Info: www.embl.org/events

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

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

ZELLEN UND GEWEBE

15.11.–6.12. Online
Lab-Academy-Fachkompetenz Zellkultur (15.11., 22.11., 29.11., 6.12.) |
 Info: www.lab-academy.de

SONSTIGES

15.9.–14.12. Online
Springer-Zertifikatskurs: Bioverfahrenstechnik (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

15.9.–14.12. Online
Springer-Zertifikatskurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

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

16.10.–17.10. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden |
 Info: www.lab-academy.de

20.10. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für die Methodvalidierung |
 Info: www.lab-academy.de

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

1.11.2023–31.1.2024 Online
Springer-Zertifikatskurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

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.

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.

Anzeigenschlusstermine Serviceteil

Anzeigenschluss

Ausgabe 10-2023 (erscheint am 11.10.2023)	26.09.2023
Ausgabe 11-2023 (erscheint am 10.11.2023)	27.10.2023
Ausgabe 12-2023 (erscheint am 12.12.2023)	28.11.2023

Im Serviceteil gilt ein flexibler 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“).

At the newly founded **Institute of Cell Biology** at the **Rostock University Medical Center**, subject to budgetary regulations, we are filling the following position

W3 professorship for Cell Biology

as a permanent position in accordance with §61 of the State University Act of Mecklenburg-Vorpommern (LHG M-V). The professorship includes the management of the Institute of Cell Biology. A contract of employment under private law is concluded with the University Medical Center for fulfilling the assignments in research and teaching. If the requirements under civil service law are met, appointment as a civil servant is possible.

The advertisement addresses internationally renowned scientists with recognized research achievements in the field of cell biology. A research focus on cell biological interaction with artificial systems is desirable. The professorship should conduct research on forward-oriented and fundamental questions on molecular mechanisms of cellular processes at the level of genes, proteins or protein complexes in cells, organoids and/or model systems. Experience in a broad range of cell biological methods is desired. Ideally, the applicant will actively contribute with projects to the SFB 1270 ELAINE (Electrically Active Implants; <https://elaine.uni-rostock.de>) or follow-up projects, for which an understanding of multidisciplinary research approaches is expected.

In teaching, the applicant should represent the entire range of cell biology. In addition to participating in the degree programs in Human Medicine and Dentistry, the applicant is expected to strengthen the teaching in the degree programs in Medical Biotechnology, Intensive Care and Medical Information Technology.

The requirements for appointment are derived from §58 1 LHG M-V. In particular, these include a completed university degree in biology, medicine or another subject in the life or natural sciences, doctorate, habilitation or equivalent scientific achievements, as well as evidence of university pedagogical aptitude.

The Rostock University Medical Center strives for a sustainable focus on our research priority "HealthTech Medicine" which includes biomedical technology/biomaterials and neurosciences as well as the profiling area of oncology. Further the application should strengthen the university departments "Life, Light and Matter" and "Ageing of the Individual and Society".

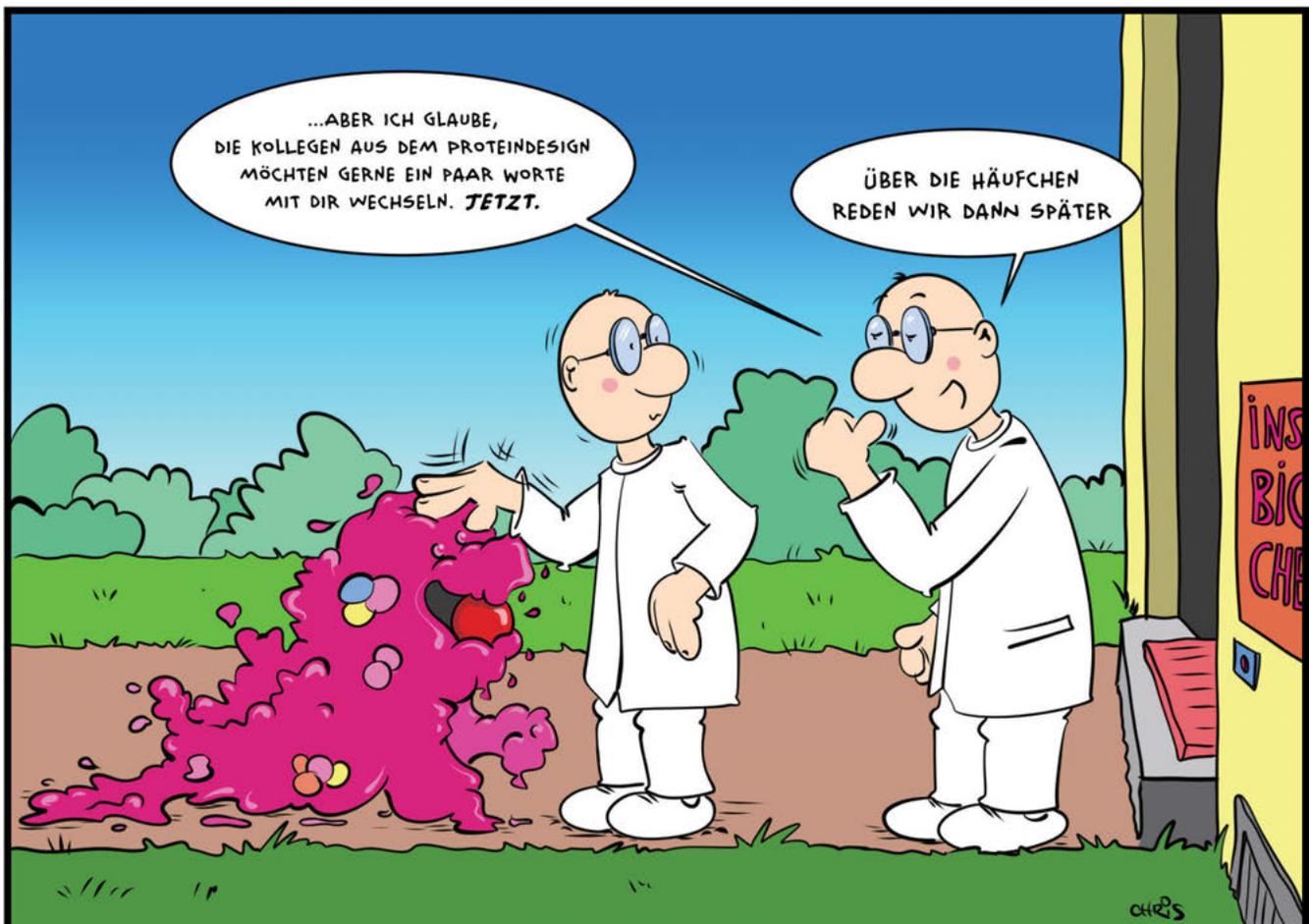
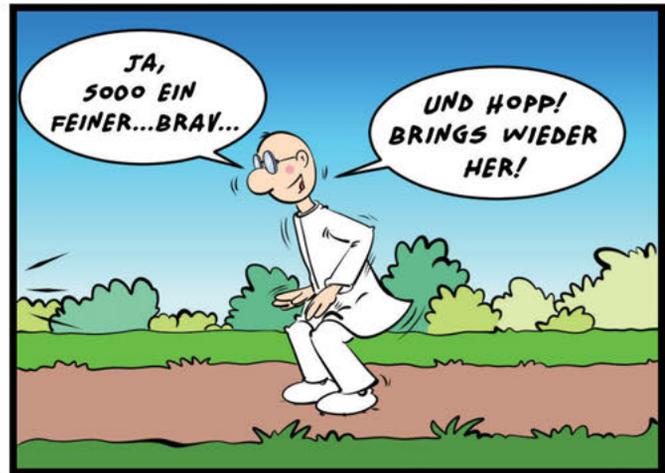
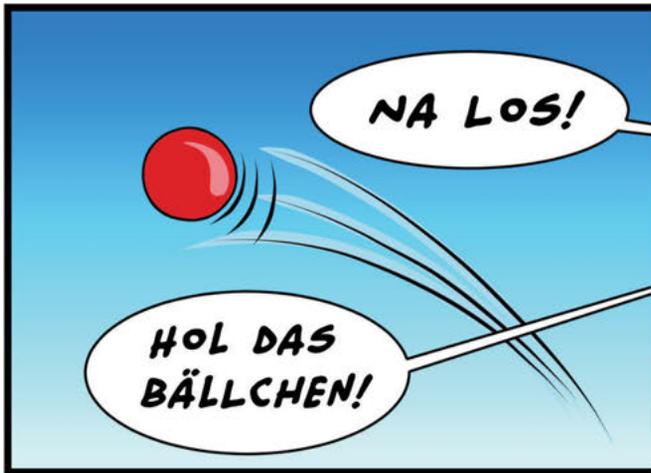
The call for applications is open to all persons regardless of gender. Rostock University Medical School aims to increase the proportion of women among scientific staff and therefore strongly encourages qualified women to apply with reference to Section 7 (3) of the Equal Opportunities Act of Mecklenburg-Vorpommern. Women are given priority in the case of essentially equivalent qualifications, unless reasons relating to the person of the co-applicant prevail. Severely disabled applicants will be given special consideration if they are equally suitable, competent and qualified.

Applications including a detailed curriculum vitae, a description of the scientific career, a description of previous achievements in research and teaching, a structured list of publications with indication of the impact factors and enclosure of five significant original papers as well as a list of research funding acquired so far are to be submitted web-based at <https://berufungen.med.uni-rostock.de> (Current Job Postings – Aktuelle Ausschreibungen) not later than **20.10.2023**, addressed to the **Dean and Scientific Director of Rostock University Medical Center, Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, Ernst-Heydemann-Str. 8, 18057 Rostock**.

Applications by mail or e-mail cannot be considered. For questions and further information, please contact us at dekanat-berufungen@med.uni-rostock.de.

Reimbursement of travelling costs for interviews is not possible according to the rules of the State of Mecklenburg-Vorpommern.

www.med.uni-rostock.de



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.



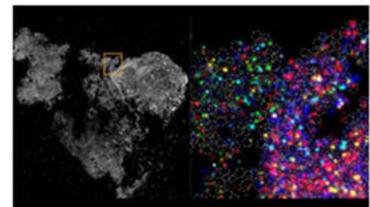
Unsere Corona-Gespräche

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](#)



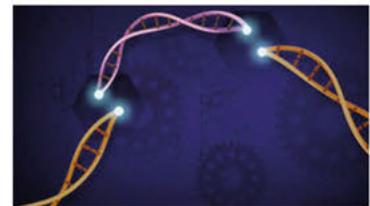
Tierversuche

Von Regularien erstickt und Tierversuchsgegnern 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



3D-Zellkultur und Organoide



Grüne Gentechnik

The *heart* of the matter

NEBNext® Ultra™ II DNA & RNA Library Prep

Die NEBNext Ultra II Kits für die Illumina Plattformen sind das Herzstück Ihrer NGS Library Preparation: Mit den speziell formulierten Mastermixen und vereinfachten Arbeitsabläufen erstellen Sie selbst aus geringstem Input-Material und in kürzester „Hands-on“ Zeit exzellente und komplexe Libraries. Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei der Kern – **leicht skalierbar und bereits für diverse Roboter-Plattformen automatisiert.**

Diesen zentralen Workflow finden Sie auch in weiteren NEBNext Lösungen wieder: z.B. in RNA-Seq, Single Cell/ Low Input RNA-seq, EM-Seq und jetzt neu in einem speziellen Format designed für die höchste Datenqualität in FFPE-DNA Applikationen. Oder Sie kombinieren ihn einfach mit den entsprechenden NEBNext Modulen.
Besser und einfacher kann Library Prep nicht sein!

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:
www.neb-online.de/ultra2

NEBNext® Ultra™ II DNA Library Prep Kit for Illumina®:
Ein zentraler Workflow für eine Vielzahl an Applikationen.

ULTRA II DNA WORKFLOW:



Kompletter Workflow



- < 15 Minuten „Hands on“ Zeit
- nur 2:30 bis 3:00 Stunden gesamt
- bereits auf vielen Plattformen automatisiert

- wird eingesetzt für Whole Genome, Standard & Low Input, Exome Capture, ChIP-seq, NicE-Seq, Cut & Run-Seq, cfDNA ...

EBENFALLS DAS HERZSTÜCK IN:

Enzymatic Methyl-Seq ohne Bisulfit-Conversion

Directional & non-directional RNA-Seq

Enzymatic DNA Fragmentation System

Single Cell/ Low Input RNA Library Prep

FFPE DNA Library Prep

