

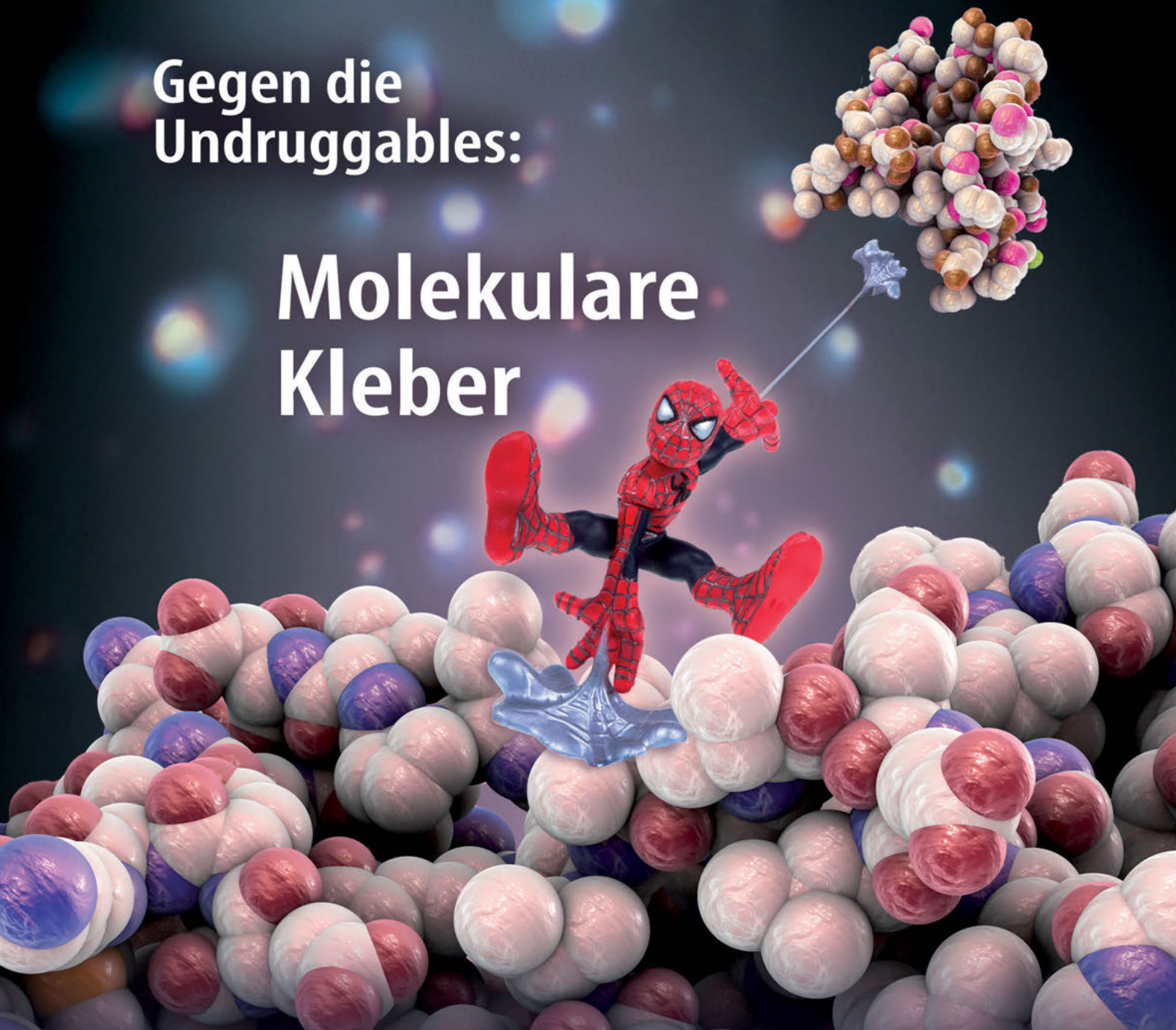
LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

10/2023

Gegen die
Undruggables:

Molekulare Kleber



PRODUKTÜBERSICHT
NGS-DNA-
Fragmentierungs-Kits

ALZHEIMER
Müssen wir
ganz neu denken?

MORBUS FABRY
Streit um Gen-Variante:
Ursache oder nicht?



**FLEXIBEL.
KOMPAKT.
UNKOMPLIZIERT.**

VANTastar®

Entwickelt, um Ihnen die Assay-Optimierung zu erleichtern: Unser neuester Microplate Reader liefert bestmögliche Datenqualität und Flexibilität - ganz ohne zusätzliche Anpassungen.

- Optimale Messeinstellungen durch die EDR-Technologie
- Maximale Leistung und Flexibilität dank LVF Monochromatoren™
- Automatische Crosstalk-Reduktion für beste Lumineszenz-Daten
- Blitzschnelle Absorptionsspektren
- Budgetfreundlicher und kompakter Allrounder
- Zuverlässigkeit - Made in Germany

www.bmglabtech.com


The Microplate Reader Company



Liebe Leserinnen und Leser,

Der Morgen startete mit Kaffee, einem frisch belegten Brötchen und der Tageszeitung. Noch bis vor ein paar Jahren sah so das deutsche Standardfrühstück aus. Und nicht Wenige behaupteten voller Inbrunst, dass sie das genau so lieben würden. Nun, uns erscheint der Begriff Liebe hier – wie so oft – fehl am Platz. Uns drängt sich der Verdacht auf, dass die Abscheu vor der Änderung eines Rituals mit Liebe verwechselt wird. Zehn Jahre später starten dieselben Menschen den Tag nämlich mit Grüntee, irgendwas mit Ballaststoffen und den letzten Posts, TikToks oder Xeets. Und wieder behaupten sie, dass sie das lieben. In dieser Wechselhaftigkeit versteckt sich eine Allegorie auf die Liebe – in so mancher Beziehung (☺).

Aber nicht nur die Liebe kann ihre Richtung ändern oder gar ganz verschwinden – auch die Rituale. Um beim Frühstück zu bleiben: Der Genuss von Nachrichten als Beilage zu Tee und Ballaststoffen kann traumatisieren, führt er doch meist zur allmorgendlich erneuerten Erkenntnis, wie schlecht die Welt doch ist.

Nun, das war sie schon immer. Trotzdem will sich aus dieser Gewöhnung an das Schlechte nicht so recht ein Gefühl der oben zur Diskussion gestellten Liebe einstellen. Wohl weil wir alle merken, dass in unserer Welt etwas aus den Fugen gerät, dass etwas auf uns zukommt und wir es vermutlich nicht verhindern können.

Manchmal hilft Klarheit, manchmal hilft Vereinfachung. Viele schlechte Nachrichten lassen sich zurzeit zwei großen Themen zuordnen – dem weltweiten Erstarken antidemokratischer Kräfte und der Klimakrise.

1. Die Demokratie verliert gerade, wie der Krieg in der Ukraine, das Erstarken rechter Kräfte in Europa und die nationalistischen Konflikte auf dem Balkan zeigen.

2. Die Klimakatastrophe ist wohl auch nicht mehr zu verhindern. Je mehr wir über sie erfahren, desto unabwendbarer erscheint sie uns. Wie kommt man aus diesem Dilemma heraus? Man wählt AfD, bei denen gibt es die menschengemachte Klimakrise gar nicht. Unbewusste Geborgenheit wäre ein passender Ausdruck dafür.

Aber das dicke Ende kommt erst noch: Wenn die Habitats der Menschen unwirtlich werden, suchen sie sich neue. Das war schon immer so und hat unsere Vorfahren nach Europa gebracht. Dürren, ansteigende Meeresspiegel und Überflutungen werden die Menschen, wo immer es geschieht, zum Auswandern dorthin treiben, wo es besser zu sein scheint. Noch sind wir bei dieser Auswahl unter den Top 10. Da aber Migration das Lieblingsthema der Nationalisten ist, spielt es ihnen natürlich gerade in die Hände, dass viele Schutzsuchende nach Europa kommen und hier Container und Turnhallen bevölkern. Die Klimakrise wird aber in Zukunft noch viel mehr als jetzt schon der große Motor der Migration sein. Und das werden die Ultrarechten auszunutzen wissen. Hier droht also die Klimakrise die momentane Antidemokratische Entwicklung noch zu beschleunigen.

Haben wir also tatsächlich nur zwei Probleme? Zumindest ist verglichen mit ihnen alles andere eher Kleinkram – jedenfalls bis zur nächsten Pandemie. Das macht's zwar nicht wirklich besser, aber immerhin transparenter.

Trotzdem scheint uns alles gerade ziemlich ausweglos zu sein. Unser Frühstück hat's verdorben? Was ziehen wir morgens also an? Richtig: Rollkragen, schwarz – unser Existenzialisten-Outfit eben. Und dann leben wir weiter in dem Bewusstsein, dass alles absurd ist. Sisyphos weiß, dass der verdammte Stein wieder herunterrollen wird, nachdem er ihn mühsam auf den Berg geschafft hat. Der französische Philosoph Albert Camus sagte zum Mythos des Sisyphos: „In diesem besonderen Augenblick, in dem der Mensch sich seinem Leben zuwendet, betrachtet Sisyphos, der zu seinem Stein zurückkehrt, die Reihe unzusammenhängender Handlungen, die sein Schicksal werden, als von ihm geschaffen, vereint unter dem Blick seiner Erinnerung und bald besiegelt durch den Tod. (...) Der Kampf

gegen Gipfel vermag ein Menschenherz auszufüllen. Wir müssen uns Sisyphos als einen glücklichen Menschen vorstellen.“

Das klingt zwar irgendwie einleuchtend, kommt in seiner Konsequenz aber etwas freudlos daher. Was könnte unser Weitermachen ansonsten mit Sinn erfüllen? Vielleicht Gott? Der ist zumindest in Deutschland ebenfalls auf dem Rückzug – genauso wie die Demokratie und genauso wie andere Autoritäten wie etwa die Wissenschaft. Seit Jahren werden einstige Säulen unserer Gesellschaft geschwächt oder gleich ganz umgestoßen: Ärzteschaft, Lehrkräfte, Polizei, Menschen in der Politik. Früher waren sie für unseren Zusammenhalt wichtig; heute scheinen sie unseren Individualismus zu stören. Zudem sind die Schwellen für Häme, Beschimpfungen, Neid und Gewalt nahe null gesunken. Spätestens seit Trump sind auch in Deutschland Menschen aus der Wissenschaft in ultrarechten Kreisen nur noch „sogenannte Experten“, die Fakten zurechtbiegen, je nachdem was gerade vom „Deep State“ gefordert wird. Vor diesem Hintergrund ist es geradezu ein Verbrechen, wenn Forschende tatsächlich ihre Daten zurechtbiegen. Denn Forschungsfälschung schadet der Autorität der Wissenschaft und damit jedem an Fakten orientierten Handeln.

Schließlich ist von Fakten gelenkte Politik vielleicht unsere letzte Chance und war noch nie so wichtig wie jetzt.

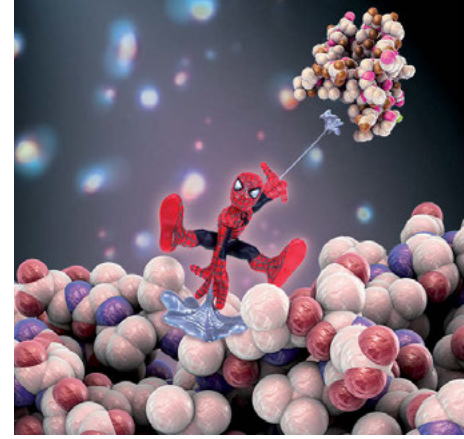
Laborjournal hat in den 1990er-Jahren die ersten Fälschungsfälle in den deutschen Life Sciences mit aufgedeckt. Irgendwann wurden es so viele, dass wir eine Pause einlegen mussten, um unser Publikum nicht zu langweilen. Aber wir haben den Stein wieder angepackt und rollen ihn wieder bergauf – online und im Heft. Passend dazu empfehlen wir Ihnen das Statement unseres Wissenschaftsnarren Ulrich Dirnagl auf Seite 22.

Die Redaktion



LJ 7-8/2011: So viel Schummelei!

Foto: mendio (istock)

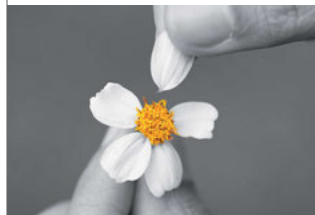


NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Drüsen-Geist“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Besorgniserregende Stichproben
- 11 Frisch gefördert
- 11 Preise kompakt

HINTERGRUND



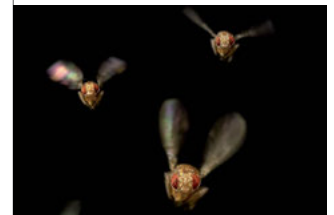
- 12 Morbus Fabry: Pingpong um genetische Krankheitsdiagnostik
- 16 Christian Behl im Gespräch: „Die Alzheimer-Forschung steckt in einer Zwangsjacke“
- 20 DFG-Fachgruppe Zoologie: Überlegungen zum Publizieren in einem sich wandelnden Umfeld

SERIEN

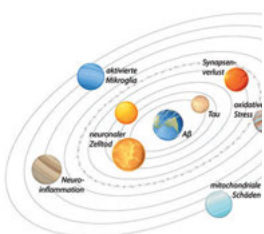


- 22 Wissenschaftsnarr (59): Der „Fall T.-L.“ – Lektionen aus einem ganz gewöhnlichen Wissenschaftsskandal
- 25 Erlebnisse einer TA (165): Die Tütensuppe
- 39 Wirkstoff des Monats (37): Rapamycin
- 62 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (15): Im Assessment-Center – Teil 3

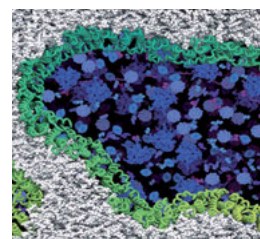
JOURNAL-CLUB



- 26 Journal Club kompakt
- 27 Schöne Biologie: Ganz schön dunkel hier
- 28 Neurophysiologie in Berlin und Mainz: Gut vernetzt
- 30 Strukturbioologie in Basel, Lausanne und Stuttgart: Die Ninjas des programmierten Zelltods
- 32 Biosysteme in Jena: Leben von Luft und Strom
- 34 Stichwort des Monats: Hygorezeption



Lecanemab wird als Durchbruch in der Alzheimer-Therapie gefeiert. Für Christian Behl, Professor für Pathobiochemie an der Universitätsmedizin Mainz, ist der aktuelle Hype nicht von der Datenlage gedeckt und lenkt vom eigentlichen Problem in der Erforschung von Alzheimer ab. Ab Seite 16.



Um den Organismus zu schützen, greifen Zellen mitunter zu einer drastischen Maßnahme: dem programmierten Zelltod, an dessen Ende sie platzen. Doch ist dieses Platzen – wie bisher angenommen – wirklich nur eine Folge zu hohen osmotischen Drucks? Ab Seite 30.

„ Unser Titelthema: Molekulare Kleber

Unerwünschte Proteine mithilfe von molekularen Klebstoffen abzubauen, statt sie zu inhibieren – für diese Idee begeistern sich Forschende, Start-ups und die Pharmaindustrie gleichermaßen. Was in dieser Richtung inzwischen funktioniert, gibt's hier ab **Seite 52**.

WIRTSCHAFT



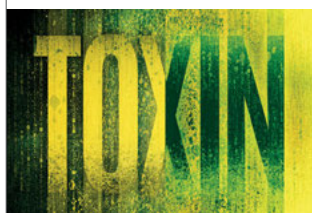
- 36 Long-COVID-Wirkstoff: Klinischer Test mit Beteiligung von Anthroposophen?
- 38 Biotech-Urgestein Michael Ehret im Gespräch: „Ich wollte meine Träume verwirklichen“
- 40 Firmenlabore: „Life-Sciences-Unternehmen haben eine Verantwortung beim Thema Nachhaltigkeit“
- 44 Produktübersicht: DNA-Fragmentierungs-Kits für Next Generation Sequencing
- 50 Neue Produkte

METHODEN



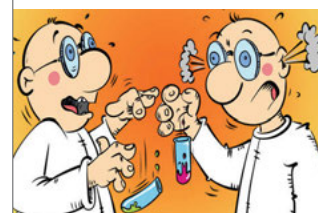
- 52 Methoden-Special: Gezielter Proteinabbau mit molekularen Klebern
- 56 Tipps und Tricks: Künstliches Zell-Chassis
- 58 **Neulich an der Bench: „Ängströmskopie“ mit Mikroskopen von der Stange**

BUCH ET AL.



- 60 Gefahr aus dem Eis – *Toxin* von Kathrin Lange und Susanne Thiele
- 61 Plädoyer für die Verhaltensgenetik – *Die Gen-Lotterie – Wie Gene uns beeinflussen* von Kathryn P. Harden

SONSTIGES



- 27 Impressum
- 35 Preisrätsel: Die Mehrfach-Erste
- 74 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 66 Kongresse
- 68 Fortbildungen
- 72 Stellenmarkt



In Zellen erzielten supraauflösende Mikroskopie-Techniken bisher höchstens Auflösungen von einigen Nanometern. Das RESI-Verfahren macht auch mit üblichen Fluoreszenz-Mikroskopen Details in Zellen sichtbar, die weniger als ein Nanometer auseinanderliegen. Ab Seite 58.

www.laborjournal.de



@Lab_Journal



laborjournal@
mstdn.science



[www.facebook.de/
laborjournal](https://www.facebook.de/laborjournal)

Filtrationstechnik zur Partikeltrennung.



Untrennbar bei Carl ROTH:
Service und **Qualität.**



**Vakuumtechnik
und Filtration**

by Carl ROTH



Entdecken Sie hier unsere Produkte

Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

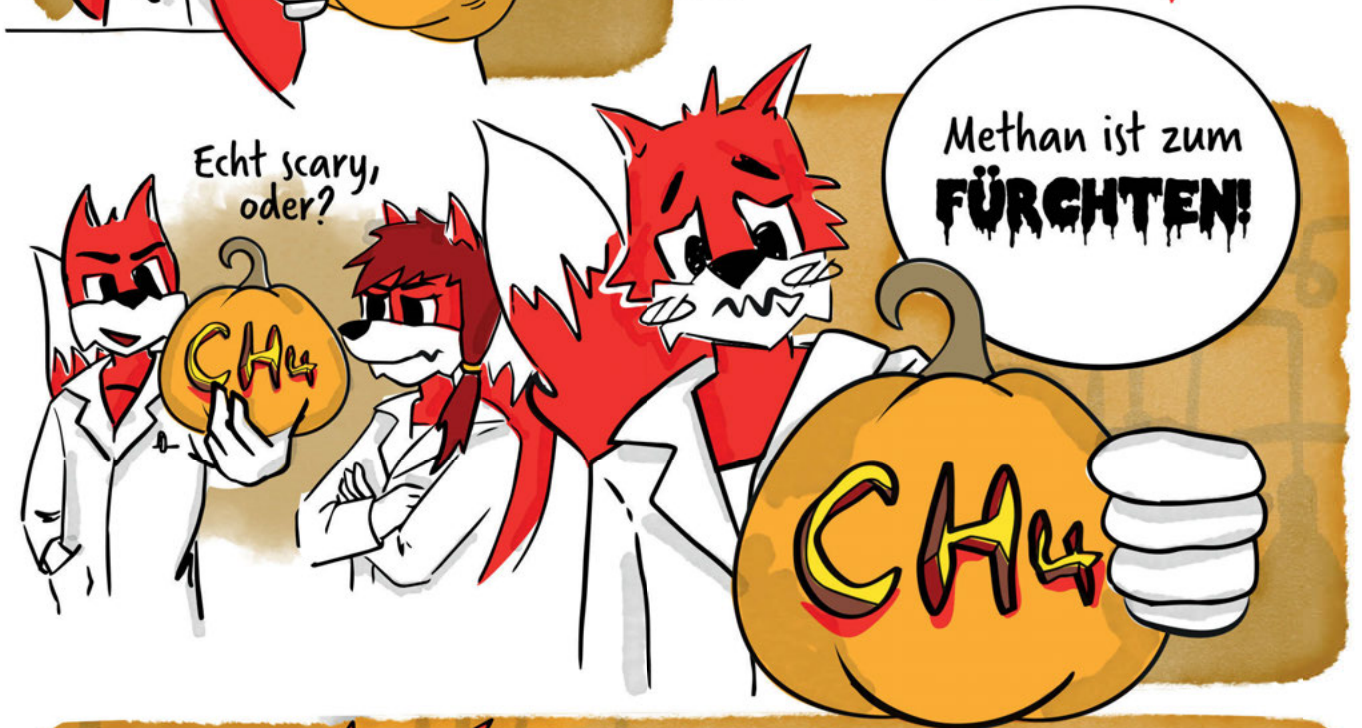
www.carlroth.com



DER FUX & der Kürbis



schnippel, kratz, stoche, ...



Echt scary, oder?

Methan ist zum FÜRCHTEN!



@goetzinger + Komplizen

Furchtlose Angebote finden Sie auf carlroth.com

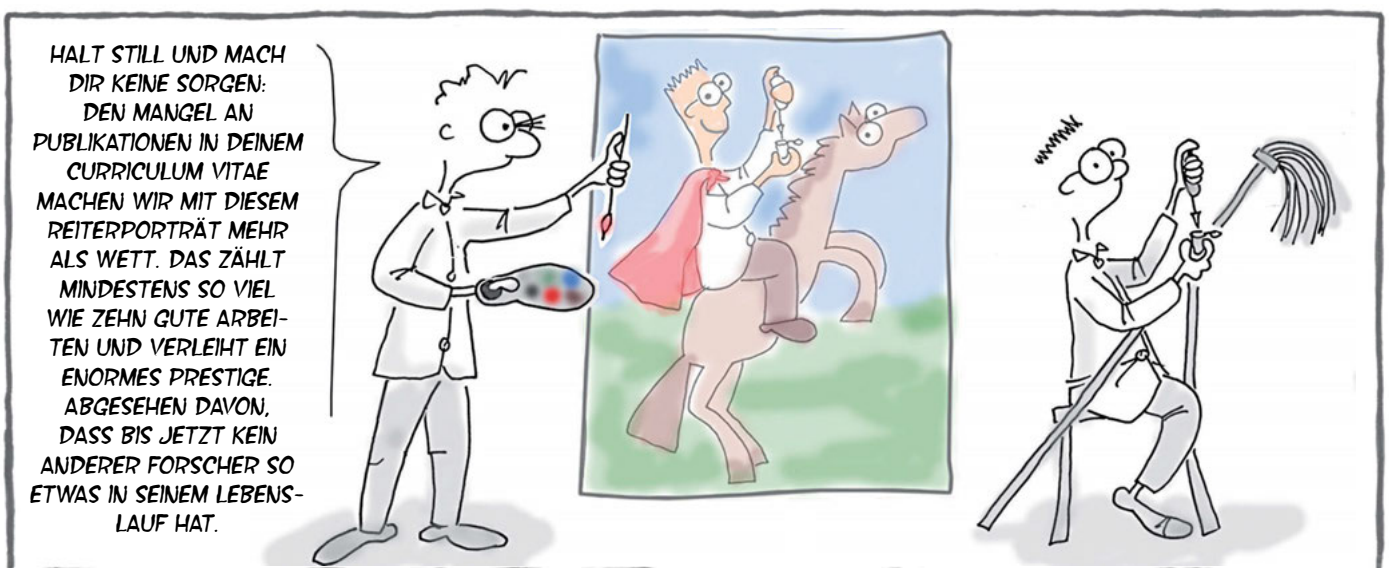


Drüsen-Geist

In alternden Männern kann sich manchmal scheinbar Geisterhaftes entwickeln. Jedenfalls mag es so erscheinen, wenn sich eine tubuloalveoläre Drüse der Prostata infolge einer gutartigen Vergrößerung derart weitert. (Gesehen von José Miguel Cruz-Arias im Hospital General de la Plaza de la Salud in Santo Domingo, Dominikanische Republik.)

Forscher Ernst

von Rafael Florés



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.



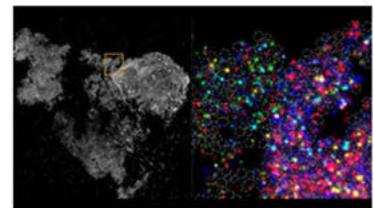
Unsere Corona-Gespräche

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](#)



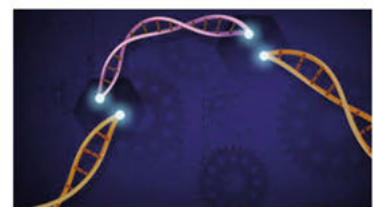
Tierversuche

Von Regularien erstickt und Tierversuchsgegnern bedrängt, erklärt die Forschung geguldig, 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

Inkubiert

Der Metaforschung geht es gut wie nie. Schließlich bedeutet Metaforschung: Forschung über Forschung. Dazu nimmt sie eine Art Vogelperspektive ein und untersucht von dort aus Forschungssystem und wissenschaftliche Praxis. Mit dem Ziel, die Wissenschaft selbst zu verbessern – sie also effizienter, fairer, verlässlicher und vertrauenswürdiger zu machen.

Seit Jahren boomt diese Nabelschau-Disziplin. Das mag logisch sein für ein Fach, das sich überhaupt erst seit den 1990ern entwickelt hat. Erst seitdem sind beispielsweise einschlägige Fachblätter auf dem Markt – wie etwa Accountability in Research oder Science and Engineering Ethics.

Ein viel tragenderer Grund ist jedoch, dass das Forschungs- und Wissenschaftssystem der Metaforschung zuletzt massenweise neue „Forschungsobjekte“ beschert hat. Leider meist welche mit eher unangenehmem „Geruch“.

Nehmen wir etwa das Konglomerat aus Reproduzierbarkeits- und Replikationskrise. Zwischen 2000 und 2010 listet Google Scholar 34 Artikel mit einem dieser beiden Stichworte; zwischen 2011 und 2015 kamen 412 Publikationen hinzu – und ab 2016 explodierte das „Forschungsobjekt“: 5.270 Artikel mit den betreffenden Stichworten zwischen 2016 und 2020, zu denen von 2021 bis heute nochmal 4.820 hinzugekommen sind. Die Kurve wächst also rasant weiter. Ganz ähnlich wie diejenigen für die Stichworte „Scientific Integrity“ und „Research Conduct“, wiewohl diese schon früher losgelegt hat.

Wie gesagt, das Fach boomt. Es hat aber auch ein Problem: Es diagnostiziert hauptsächlich und entwickelt kaum überzeugende Therapieansätze. Nehmen wir etwa eine frische Studie mit dem Titel „Analytical code sharing practices in biomedical research“. Die niederschmetternde Diagnose der Autoren nach Untersuchung von 453 Manuskripten mit computergestützter Analyse: Über die Hälfte hatte den analytischen Code nicht offengelegt, und vom „besseren“ Rest hatten nur zehn Prozent den Code in strukturierter und reproduzierbarer Weise organisiert.

Das Ausmaß der Krankheit zu kennen, ist wichtig – klar! Aber dann zur potenziellen Linderung lediglich zum tausendsten Mal das allgemeine Mantra von der Implementierung rigoroser Open-Science-Praktiken zu wiederholen, ist inzwischen eher enttäuschend.

Ralf Neumann

Fokussiert

Wissenschaftliche Integrität

Besorgniserregende Stichproben

„Wissenschaftsbetrug ist selten. Stimmt das eigentlich?“ Diese Frage stellte unser „Wissenschaftsnarr“ Anfang des Jahres in seiner *Laborjournal*-Kolumne (LJ 1-2/2023: 22-24). Und fasste ein Ergebnis seiner Recherche folgendermaßen zusammen:

„Beispielsweise können mittlerweile wissenschaftliche Abbildungen automatisiert auf Manipulationen untersucht werden. Und tatsächlich zeigt die Anwendung dieser Techniken, dass mehr als vier Prozent aller biomedizinischen Publikationen Graphen und Abbildungen enthalten, die hochgradig verdächtig auf maligne Manipulationen sind – etwa die Verschiebung von Banden, Duplikationen, nicht plausible Fehlerbalken und so weiter. Diese Zahlen werden auch durch Arbeiten bestätigt, in denen Menschen die Abbildungen untersuchten.“



Illustr.: Julien Eichinger / AdobeStock

Vier Prozent ist nicht selten. Schlimmer aber ist, dass in der Zwischenzeit weitere „Stichproben“ auf höhere Quoten kommen. So untersuchte beispielsweise ein fünfköpfiges Team der Universität Birmingham in Alabama, USA, insgesamt 67 Publikationen aus der rhinologischen Forschung mit dem KI-basierten Software-Tool Imagetwin auf potenziell unlauter duplizierte Immunofluoreszenz-Abbildungen (Int. Forum Allergy Rhinol., doi.org/ks6m). Bei 18 Artikeln schlug Imagetwin Alarm. In neun davon charakterisierten die Autoren die Duplikationen daraufhin als „definitiv“, hinsichtlich der übrigen neun blieben sie bei „möglich, aber nicht vollends bestätigt“. Nimmt man nur erstere, bleibt folglich eine Manipulations-Quote von 12 Prozent.

Auch der Waliser Biologe Sholto David bediente sich des in Wien entwickelten KI-Tools Imagetwin, um insgesamt 715 Publikationen der Zeitschrift *Toxicology Reports* ebenfalls auf unangemessene Abbildungs-Doppler zu prüfen (bioRxiv, doi.org/ks6n). Als Kernergebnis fasst er im Abstract zusammen:

„115 dieser Artikel enthielten unangemessene Duplikate (16 Prozent). [...] Wobei 41 der 115 bei der manuellen Überprüfung übersehen und erst anschließend mithilfe der Software entdeckt wurden.“

Der Möglichkeit potenzieller Falschmeldungen durch die Software ist sich David bewusst, weswegen er explizit festhält:

„Die tatsächliche Zahl der in *Toxicology Reports* publizierten unangemessenen Duplikate bleibt unbekannt. Falsch-negative Ergebnisse (Duplikate existieren, wurden aber nicht

identifiziert) sind in diesem Datensatz wahrscheinlich, da Autor und Software nicht immer in der Lage sind, übereinstimmende Bereiche zu erkennen. Falsch-positive Ergebnisse (ein Bild wurde als unlautere Duplikation eingestuft, obwohl dies nicht der Fall ist) können in diesem Datensatz ebenfalls vorkommen.“

Trotz dieser Einschränkung kommt David am Ende nicht umhin, fast schon erschrocken festzustellen: „Die Rate an unangemessenen Duplikationen von Abbildungen in der Zeitschrift *Toxicology Reports* ist erstaunlich hoch.“

Sind die 12 und 16 Prozent Duplikationsrate in den beiden Stichproben dennoch lediglich Einzelfälle? Schlimme Ausreißer nach oben? Zukünftige Studien werden es zeigen müssen. Jedoch verriet der Versuchstierforscher Otto Kalliokoski von der Universität Kopenhagen schon mal via X (ehemals Twitter) als Reaktion auf Davids 16-Prozent-Studie:

„Das passt hinsichtlich der Häufigkeit unangemessener Duplikationen sehr gut zu einem Datensatz, den wir (bald) veröffentlichen wollen.“

Und als generelles Fazit nimmt er daher vorweg:

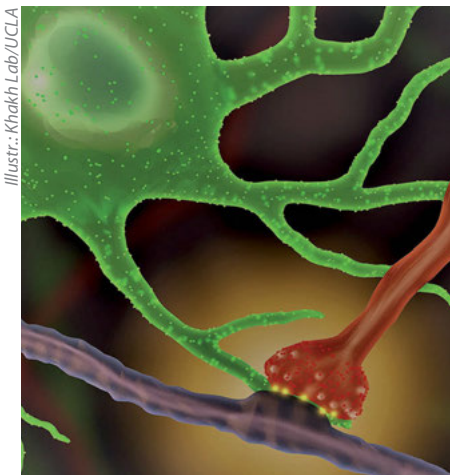
„Ich denke, wir müssen uns an den Gedanken gewöhnen, dass betrügerische Studien viel häufiger vorkommen, als bisher angenommen.“

Ralf Neumann

Frisch gefördert

» Im Rahmen bilateraler Kooperationen mit den USA fördert das **Bundesforschungsministerium (BMBF)** ein Projekt dreier Gruppen aus Düsseldorf, Bonn und Tampa in Florida mit rund 1,2 Millionen Euro. Projekttitel ist „SynGluCross – Quantitative und biophysikalische Analyse des Übersprechens (Crosstalk) an glutamatergen Synapsen“. Beteiligt sind die Gruppen von **Christine R. Rose** (Universität Düsseldorf), **Christian Henneberger** (Universität Bonn) und **Ghanim Ullah** (University of South Florida, Tampa, USA).

Unter dem synaptischen Übersprechen oder „Crosstalk“ versteht man das Phänomen, dass bei der Übertragung an erregenden glutamatergen Synapsen das freigesetzte Glutamat häufig nicht nur von der direkten Postsynapse, sondern auch von anderen Synapsen in der weiteren Nachbarschaft wahrgenommen wird. Man nimmt an, dass dieser Crosstalk zur normalen **Kommunikation zwischen Nervenzellen** gehört und bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen gestört ist. Die zugrunde liegenden molekularen und zellulären Mechanismen dieses Vorgangs sind jedoch bislang kaum bekannt.



Was macht der Astrozyt (grün) an der Synapse?

Das „SynGluCross“-Trio geht nun davon aus, dass insbesondere die zu den Gliazellen gehörenden Astrozyten, die mit ihren Ausläufern die Synapsen umhüllen, eine entscheidende Rolle bei der Ausbreitung des Glutamats zwischen den Zellen spielen. Diese Hypothese wollen die Beteiligten in der vierjährigen Förderperiode mit bildgebenden und elektrophysiologischen Verfahren in Kombination mit Computermodellen prüfen.

» In ihrem Rise-up!-Programm fördert die **Boehringer-Ingelheim-Stiftung** nach eigener Aussage besonders kreative Projekte von Grundlagenforscherinnen und Grundlagenfor-

schern aus Biologie, Chemie und Medizin, die gerade ihre erste W2-Professur an einer deutschen Universität angetreten haben.

Wer in dem Programm gefördert wird, erhält von der Stiftung 600.000 Euro für einen Zeitraum von maximal drei Jahren. Anfang September durften sich zwei Biochemiker über diesen Fördersegen freuen:



Marcel Wiermer (li.), Florian Fröhlich (re.)

» **Marcel Wiermer** von der Freien Universität Berlin wird mit dem Fördergeld die Rolle von **Kernporenproteinen** bei der Regulierung pflanzlicher Abwehrgene studieren.

» **Florian Fröhlich** von der Universität Osnabrück ist ebenfalls Biochemiker und wird sich der Entschlüsselung der molekularen Mechanismen sowie der Regulation von **Ceramidsynthasen** widmen, um die Rolle dieser Enzyme im Fettstoffwechsel besser zu verstehen.

» Der **Europäische Forschungsrat (ERC)** hat 400 neue **ERC Starting Grants** an junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aller Disziplinen in ganz Europa vergeben. Insgesamt fließen damit 628 Millionen Euro an die Gepreisten, um ihnen zu Beginn ihrer Karrieren zu helfen, mit ihren Forschungsideen eigene Projekte zu starten und Arbeitsgruppen zu bilden. 43 Prozent der Geförderten sind Nachwuchswissenschaftlerinnen.

Mit Abstand erfolgreichste Gastgeberin ist Deutschland, wo künftig 87 Jungforscherinnen und -forscher mit frischem EU-Geld ihren Projekten nachgehen werden. Österreich freut sich über insgesamt 19 Starting Grants. Die Schweiz kann wegen ihres Status als nicht-assoziiertes Drittstaat der EU keine Anträge stellen.

Aus den Life Sciences wurden 735 Projekte eingereicht, 110 wurden schließlich bewilligt. Davon werden 34 an deutschen Instituten laufen, wovon wiederum 14 von erfolgreichen Antragstellerinnen geleitet werden und die übrigen 20 von ihren männlichen Pendanten. Österreich hingegen kann eine bessere Frauenquote vorweisen: Von den acht bewilligten Life-Science-Projekten wurden sechs von Jungforscherinnen beantragt.

Preise kompakt

» Der **Neuroendokrinologe Matthias Tschöp** erhielt den mit 50.000 Euro dotierten **Ernst-Schering-Preis 2023** der gleichnamigen Stiftung. Tschöp ist wissenschaftlicher Geschäftsführer am Helmholtz Zentrum München und Alexander-von-Humboldt-Professor an der Technischen Universität München. Mit dem Preis würdigt die Stiftung seine Arbeiten zur Wirkungsweise des „Hungerhormons“ **Ghrelin** bei der Steuerung der Nahrungsaufnahme inklusive dessen Rolle bei Adipositas und Diabetes.

Parallel zeichnete die Ernst-Schering-Stiftung die Genetikerin **Na Cai**, seit 2019 Arbeitsgruppenleiterin am Helmholtz Pioneer Campus des Helmholtz Zentrums München, mit dem **Friedemann-Neumann-Preis** für Nachwuchsforschende aus. **Kernergebnis** ihrer bisherigen Arbeit war die Identifizierung genetischer Loci, die mit einem erhöhten Risiko für eine **Depression** einhergehen.

» Die Schweizer **Balzan-Stiftung** vergab im September vier Preise, jeweils dotiert mit 750.000 Schweizer Franken. Einer der Geehrten ist der Paläoanthropologe **Jean-Jacques Hublin**, Emeritus Direktor am Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig. Er wurde ausgezeichnet für seine Erkenntnisse zur **Evolution des Menschen**, die er mit der Anwendung modernster Technologien auf fossile Feldfunde gewann.

» Der **Marcel-Benoist-Preis** samt 250.000 Schweizer Franken geht an den Pflanzenforscher **Ted Turling** von der Universität Neuenburg. Anfang der 1990er Jahre erkannte er als einer der Ersten, dass Pflanzen Duftstoffe aussenden, um Fressfeinde von Schädlingen anzulocken – und wurde so zu einem der Pioniere der **chemischen Ökologie**.

» Für die Enthüllung genetischer Ursachen der **Parkinson-Krankheit** erhält der Tübinger Neurologe **Thomas Gasser** gemeinsam mit zwei US-Kollegen einen von drei **2024 Breakthrough-Preisen in den Life Sciences**. Gasser und sein Team erkannten, dass Mutationen im Gen für die Kinase **LRRK2** zu den charakteristischen neurologischen Parkinson-Schäden beitragen. Das Preisgeld für alle drei beträgt 3 Millionen US-Dollar.

MORBUS FABRY

Diagnostik-Pingpong

„MACHT KRANK,
MACHT NICHT KRANK, ...“

Foto: AdobeStock / Siam

Morbus Fabry gehört zu den seltenen Krankheiten. Vor Kurzem wurde einigen Patientinnen und Patienten ihre symptomlindernde Therapie entzogen, weil eine bisher als ursächlich angesehene Genvariante neu als „gutartig“ eingestuft wurde. Seitdem protestieren sie. Für sie steht fest: Die Entscheidung fiel aufgrund einseitiger Interpretation widersprüchlicher Daten.

Die Patientin leidet an einer Form der seltenen Krankheit Morbus Fabry. Seit ihrer Kindheit muss sie Symptome wie massiven Magen-Darm-Beschwerden, Gewichtsabnahme bis hin zur Magersucht und schwere neuropathische Schmerzen erdulden. Doch mit Migalastat, dem Wirkstoff des Medikaments Galafold, bekam sie diese Symptome, die ihre Lebensqualität sehr beeinträchtigten, einigermaßen in den Griff. Im Frühjahr jedoch erklärte ihr Arzt plötzlich, die bei ihr diagnostizierte genetische Variante im Gen für das Enzym α -Galaktosidase A (GLA) werde neuerdings nicht mehr als krankheitsverursachend eingestuft. Daher könne er ihr Galafold nicht mehr verschreiben. Ohne das Medikament kamen ihre Symptome kurz darauf wieder zurück. Und nicht nur bei ihr, viele weitere Patientinnen und Patienten mussten die gleiche Erfahrung machen. Was aber führte im Hintergrund zu dieser Entwicklung?

In Deutschland sind nach Angaben der Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e. V. etwa 800 Patientinnen und Patienten registriert.

Die Erkrankung tritt mit einer geschätzten Wahrscheinlichkeit von eins zu 40.000 auf. Damit zählt sie zu den sogenannten „Seltenen Erkrankungen“. Diese dürfen laut EU-Definition bei maximal fünf von 10.000 Personen vorkommen, ansonsten gelten sie nicht als selten.

Typische und untypische Form

Ursache von Morbus Fabry ist der Ausfall des Enzyms GLA. Es hydrolysiert die Verbindung der endständigen α -Galaktose von Globotriaosylceramiden (Gb3). Fehlt das Enzym, können die zu den Glykosphingolipiden gehörenden Gb3-Moleküle nicht abgebaut werden und reichern sich in den Lysosomen an – daher die Eingruppierung als lysosomale Speicherkrankheit. Zur Diagnose gehören neben der Anamnese phänotypischer Symptome die Überprüfung der Enzymaktivität wie auch der Konzentration an Gb3 und/oder seines Derivats Lyso-Gb3. Außerdem sucht man nach Mutationen im GLA-Gen.

Morbus Fabry kommt in zwei Ausprägungen vor: der typischen und der untypischen Form. Die typische Form zeichnet sich durch den mehr oder weniger vollständigen Ausfall des Enzyms GLA aus. Die Symptome reichen von brennenden Schmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Hornhauttrübung, vermindertem oder ausbleibendem Schwitzen bis hin zu lebensbedrohlichen Schäden an Herz, Nieren und Gehirn. Die betroffenen Patientinnen und Patienten sind auf eine Enzymersatz-Therapie angewiesen. Allerdings hilft sie nicht in jedem Fall.

Betroffene mit einer untypischen Form des Morbus Fabry – wie die oben geschilderte Patientin – haben in der Regel keine Beeinträchtigung der Herz- und Nierenfunktionen, aber viele andere Symptome. Allerdings akkumulieren nicht alle dieser Patienten Gb3, und vielfach ist die Aktivität von GLA auch nur mäßig beeinträchtigt. Das liegt daran, dass in solchen Fällen die Enzymaktivität nicht komplett verloren gegangen, sondern nur beeinträchtigt ist.

Die zugrunde liegenden genetischen *GLA*-Varianten sind meist Missense-Mutationen. Etwa 40 Prozent aller bekannten Missense-Mutationen im *GLA*-Gen resultieren laut Schätzungen in leichten biochemischen Einbußen der Enzymaktivität. In solchen Fällen können Chaperone das angeschlagene Enzym dabei unterstützen, sich korrekt zu falten, sodass es seine katalytische Funktion besser ausüben kann.

Diagnose über Genanalyse

Als natürliches Chaperon für *GLA* wirkt der Zucker α -Galaktose. Diese Erkenntnis führte letztlich zur Entwicklung eines synthetischen Chaperons namens Migalastat (*Nat. Chem.* 5: 112-15; *Chem. Biol.* 18: 1521-26). Migalastat ist ein Galaktose-Analogon, das das Enzym bei neutralem pH-Wert stabilisiert – was wichtig ist, denn im endoplasmatischen Retikulum, wo das Enzym gefaltet wird, ist der pH-Wert neutral. Allerdings bindet es auch im sauren Lysosom an das Enzym und inhibiert es dadurch. Bei der Therapie muss man deshalb darauf achten, dass die Konzentration des Wirkstoffs unterhalb der inhibitorischen Schwelle bleibt.

Im Jahr 2016 wurde Migalastat schließlich von der EU zur Behandlung bestimmter Morbus-Fabry-Formen mit exakt definierten *GLA*-Varianten zugelassen.

Weil Morbus Fabry sich mit derart vielen verschiedenen Symptomen in unterschiedlicher Ausprägung manifestiert, wird die Krankheit oft erst spät korrekt diagnostiziert. Dies gilt insbesondere für Patienten mit der untypischen Form der Erkrankung. Häufig bringt erst die genetische Analyse die Wahrheit ans Licht. Über tausend Varianten des *GLA*-Gens sind aktuell beschrieben, von denen viele auch in der gesunden Bevölkerung häufig vorkommen.

Die Frage ist nun: Welche Varianten sind pathogene Mutationen, und welche Varianten stellen lediglich neutrale Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) dar? Entsprechend werden die Varianten in fünf Klassen eingeteilt: in benigne, wahrscheinlich benigne, pathogene, wahrscheinlich pathogene sowie in die Klasse „Variante mit unklarer klinischer Signifikanz“ (VUS).

Eine Gendiagnostik ist besonders bei Frauen wichtig, denn heterozygote, symptomatische Frauen können eine fast normale Enzym-

aktivität aufweisen. Der Grund dafür ist vermutlich, dass das Gen auf dem X-Chromosom liegt. Die Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms bei Frauen erfolgt zufällig und kann von Zelle zu Zelle unterschiedlich sein. „Daher schließt eine normale Enzymaktivität bei der Frau das Vorliegen eines Morbus Fabry nicht aus“, heißt es in der seit Mitte 2022 gültigen Leitlinie 030-134 der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Behandlung der Erkrankung.

Gute oder böse Variante?

Ein heftiger Streit tobt nun aktuell um die Bewertung der Variante p.D313Y des *GLA*-Gens, die auch bei der eingangs beschriebenen Patientin gefunden wurde. Quer durch Wissenschaft, Medizin, Diagnostik und Patientenschaft ist man uneins, ob diese Variante die Symptome der Betroffenen tatsächlich verursacht oder ob die Gründe dafür an ganz anderer Stelle zu suchen sind.

Viele Morbus-Fabry-Experten halten die Variante p.D313Y für gutartig. Sie argumentieren, dass die Betroffenen oft eine ausreichend hohe Enzymaktivität haben, dass man bei ihnen nicht immer eine Gb3-Speicherung findet

www.MedChemExpress.com

Inhibitors • Screening Libraries • Proteins

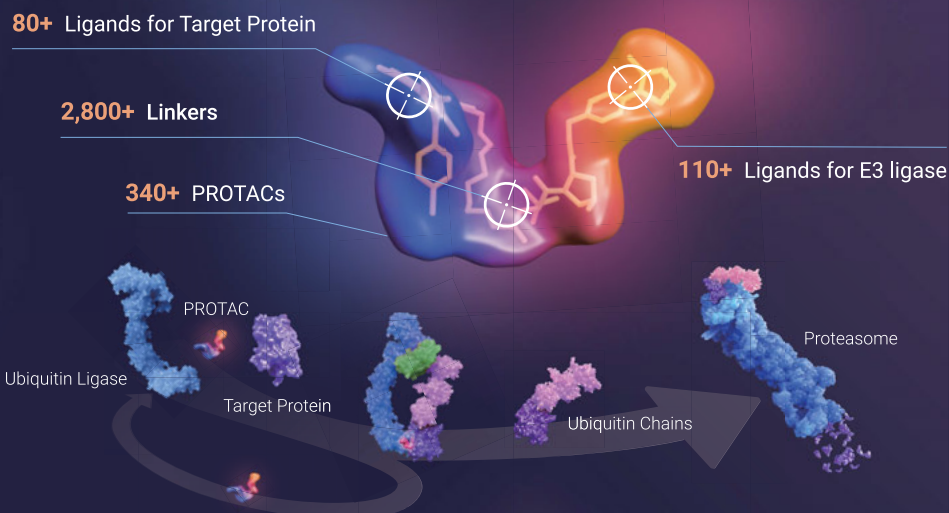


Targeted Protein Degradation - Frontier in Precision Medicine

Targeting the “Undruggable”

- 50 Molecular Glues
- 290+ E3 Ligase Ligand-Linker Conjugates
- 16 Target Protein Ligand-Linker Conjugates
- Consulting and Customization Service

MCE also provides **one-stop services** for the design, synthesis, analysis, purification, optimization, detection, and evaluation of PROTAC-related products.



MCE – Master of Bioactive Molecules

MedChemExpress (MCE) is a global leader in supplying a wide range of high-quality research chemicals and biochemicals, including novel life science reagents, reference compounds, APIs, natural compounds, and GMP-grade small molecules for laboratory and scientific use.

Headquarter in U.S.
Warehouse in China, India, and Europe

6,000+ research institutions and drug discovery companies customers

30,000+ literature citations



Scan the code to start your MCE journey

und dass diese Variante außerdem in der gesunden Normalbevölkerung sehr häufig vorkommt. Die Prävalenz von p.D313Y liegt um die 0,3 Prozent. Würden alle diese Menschen mit Morbus Fabry diagnostiziert, wäre es keine seltene Erkrankung mehr. Was unter anderem auch zur Folge hätte, dass die Medikamente zur Behandlung der Erkrankung nicht mehr unter die günstigen Rahmenbedingungen der Orphan-Drug-Verordnung der EU fallen würden.

Mal diese, mal jene Resultate

Andere – ebenfalls nicht wenige – Morbus-Fabry-Experten sind gegenteiliger Meinung. Eine Meta-Analyse der Beschreibung von 211 Fällen mit p.D313Y ergab, dass 27 Prozent eine Enzymdefizienz und 16 Prozent eine Gb3-Anreicherung aufwiesen; zudem kam diese Variante in symptomatischen Patienten häufiger vor als bei Gesunden (*Neurology* 99: 42188-200).

An dieser Stelle ließen sich noch viele weitere Originalpublikationen und Meta-Analysen auflisten, die mal diese, mal jene Schlussfolgerung ziehen. Schauen wir uns wenigstens ein paar davon an, die für eine Beteiligung von p.D313Y an der Erkrankung sprechen:

» Symptome:

Schwere Nieren- und Herzprobleme treten bei p.D313Y-Patienten, so wird übereinstimmend berichtet, meist nicht auf. Andererseits wurde gerade ein Mann mit dieser genetischen Variante beschrieben, der ebenso schwere Symptome hat wie Patienten mit klassischem Morbus Fabry (*Eur. Heart J. Case Rep.*, doi.org/kttc).

Ob diese Variante das Gehirn schädigt, ist auch umstritten. Die oben zitierte Meta-Analyse kam allerdings zu dem Schluss, dass 58 Prozent der p.D313Y-Träger deutliche Morbus-Fabry-typische neurologische Symptome haben. Das bestätigen auch Ärzte der Unikliniken in Heidelberg und Hamburg-Eppendorf, die Veränderungen an den Spinalganglien feststellten (*Clin. Genet.* 92: 528-33). Andere Analysen endeten mit gegenteiligen Ergebnissen.

» Enzymaktivität:

In-vitro-Tests mit rekombinantem Enzym zeigten für die p.D313Y-Variante eine reduzierte Enzymaktivität. Verglichen mit der Wildtyp-Aktivität betrug sie je nach Studie zwischen 60 Prozent (*Human Mut.* 22: 486-92) und 76 Prozent (*Mol. Gen. Metabol.* 80: 307-14). Ob diese Restaktivität für ein gesundes Dasein ausreicht, ist unbekannt. In einer anderen Analyse zeigte die p.D313Y-Variante nur 25 Prozent der Wildtyp-Aktivität. Durch Migalastat konnte sie auf 50 Prozent angehoben werden (*Mol. Gen. Metabol.* 127: 74-85).

» Gb3-Speicherung:

Die Anreicherung von Gb3 und seiner acetylierten Form Lyso-Gb3 soll zu einem Anstieg proentzündlicher und Fibrose fördernder Cytokine führen und die Immunreaktion aktivieren. Gleichfalls soll es zur Störung der Leukozyten-Funktion kommen, die viele Organe betreffen kann (*Mol. Genet. Metab.* 122: 19-27). Doch aus der Forschung kommen Zweifel daran.

In der ClinVar-Datenbank, die genomische Varianten aller möglichen genetischen Erkrankungen sammelt und bewertet, wird der p.D313Y-Variante in der Version vom 29. September 2022 Folgendes beschieden: „Conflicting interpretations of pathogenicity; Uncertain significance (3); Benign (6); Likely benign (13).“

Warum also streitet man über die Pathogenität von p.D313Y? Und warum schreiben wir hier darüber? Weil in Deutschland seit etwa



Morbus-Fabry-Erkrankte, denen das Medikament bislang half, bekommen es nun nicht mehr: Galafold mit Wirkstoff Migalastat

Wieder andere spekulieren, eine Gb3-Ansammlung alleine könne nicht die beobachteten Herz- und Nierenprobleme der typischen Morbus-Fabry-Form erklären. Demzufolge könnten sekundäre biochemische Prozesse beteiligt sein, auch bei der untypischen Form (*J. Clin. Med.* 12: 2063). Diskutiert werden beispielsweise oxidativer Stress, beeinträchtigtener Energiemetabolismus, Störungen der Autophagie und des zellulären Transports. Bewiesen ist davon jedoch nichts.

Widersprüchliche Beurteilungen

Manchmal findet man widersprüchliche Fallbeschreibungen sogar innerhalb ein und derselben Publikation. So verkündet ein Artikel in *BMJ Open* (7: e017098), dass die Erkrankung bei fünf Patienten mit p.D313Y „definitiv diagnostiziert“ wurde, während acht p.D313Y-Träger zwar Symptome hätten, aber die Diagnosekriterien nicht erfüllten, und zwei weitere p.D313Y-Träger vollständig gesund erschienen. Wie kann das sein, fragt man sich da? Sind vielleicht doch bislang unbekannte Mechanismen am Werk, die aus einer womöglich harmlosen Variante eine schwere Erkrankung machen?

Mitte des Jahres Patientinnen und Patienten mit dieser Genvariante von der Morbus-Fabry-Therapie ausgeschlossen werden – darunter auch die eingangs beschriebene Patientin. Enzyersatz- und Migalastat-Therapie wird ihnen nicht mehr verordnet.

Kastrierte Auskünfte

Zum Hintergrund: Im März 2023 informierte die in Rostock ansässige Gendiagnostikfirma Centogene GmbH die Ärzteschaft über ihre Entscheidung, dass sie p.D313Y als gutartig einstufte. Dies gab sie auf einem Online Advisory Board Meeting bekannt, das die Pharmafirma Takeda organisiert hatte. Takeda stellt eines von drei am Markt befindlichen Enzyersatzprodukten her. Kritiker der Veranstaltung sagen, bei dieser Entscheidung seien nicht alle Daten aus allen Publikationen zu dieser Variante berücksichtigt worden.

Tatsächlich gibt Centogene den behandelnden Ärztinnen und Ärzten schon seit 2020 nicht mehr bekannt, wenn sie die p.D313Y-Variante in einer eingesandten Probe findet – weshalb der Arzt dann annehmen muss, dass die betreffende Person an einer anderen Erkrankung leidet. „Allerdings sind wir

auf ärztliche Nachfrage jederzeit bereit, über das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen dieser Variante Auskunft zu geben“, teilt Centogene in einer schriftlichen Stellungnahme mit. Doch woher sollen Arzt oder Ärztin wissen, dass sie besser nachfragen sollten?

Regress-Drohung?

Bei ihrer Einstufung von p.D313Y als „gutartig“ beruft sich Centogene auf Kriterien des American College of Medicinal Genetics (ACMG). In Zusammenarbeit mit der Association of Molecular Pathology (AMP) stellte die US-Fachgesellschaft Richtlinien auf, um genetische Varianten von Krankheitsgenen unabhängig von spezifischen Erkrankungen zu klassifizieren. Centogene berichtet, man habe diese Parameter auf p.D313Y im GLA-Gen angewandt und diese Variante daraufhin als gutartig bewertet. Betroffene kommen unter Verwendung eben dieser Kriterien jedoch zum gegenteiligen Schluss. Obendrein bemängeln sie, dass die ACMG-Kriterien seit Jahren zunehmend enger interpretiert würden.

Patienten berichten weiterhin, dass Centogene im Nachgang zu der Takeda-Veranstaltung die behandelnden Ärzte warnte, Krankenkassen könnten sie in Regress nehmen, wenn sie weiterhin Morbus-Fabry-Erkrankten mit p.D313Y-Diagnose eine Therapie verschrieben. Centogene widerspricht dieser Darstellung: „Wir sind nicht berechtigt, Therapien und Behandlungsoptionen zu erörtern; dies fällt immer in den Zuständigkeitsbereich des behandelnden Arztes.“

Seit April dieses Jahres wurden jedenfalls etliche p.D313Y-Patientinnen und -Patienten aus der Therapie genommen, sagen Vertreter der Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e. V. Beispielsweise schrieb eine Ärztin an ihre Patientinnen und Patienten mit p.D313Y-Variante (der Brief liegt LJ vor): „Auf dieser Grundlage ist die Argumentation für eine medikamentöse Behandlung eines M. Fabry nicht mehr möglich und kann vor den Krankenkassen nicht gerechtfertigt werden.“ Pikanterweise ist diese Ärztin Co-Autorin der oben genannten Studie, in der typische neuronale Veränderungen gerade bei solchen Morbus-Fabry-Erkrankten beschrieben wurden (*Clin. Genet.* 92: 528-33).

Die drängende Frage, die sich nun stellt: Ist es medizinisch vertretbar, diesen Patientinnen und -Patienten eine Morbus-Fabry-spezifische Therapie auf der Basis eines Gentests vorzuenthalten, dessen Bewertung umstritten ist – und zwar insbesondere, da die bisherige Therapie die Symptome doch linderte?

Ärzte stellen sich taub

Rein rechtlich können Morbus-Fabry Patientinnen und -Patienten mit der Variante p.D313Y auf eine Behandlung zumindest mit Migalastat bestehen. Denn nach wie vor erlaubt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) explizit deren Behandlung.

Also müsse das Chaperon Migalastat solchen Personen auch weiter verordnet werden, sagt dazu eine eroberte Betroffene, bei der sich nach Absetzen des Medikaments die Symptome gleich wieder einstellten. Eigentlich gebe es da überhaupt keinen Diskussionspielraum. Bei den meisten Ärzten stoße man damit jedoch auf taube Ohren.

Karin Hollricher



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

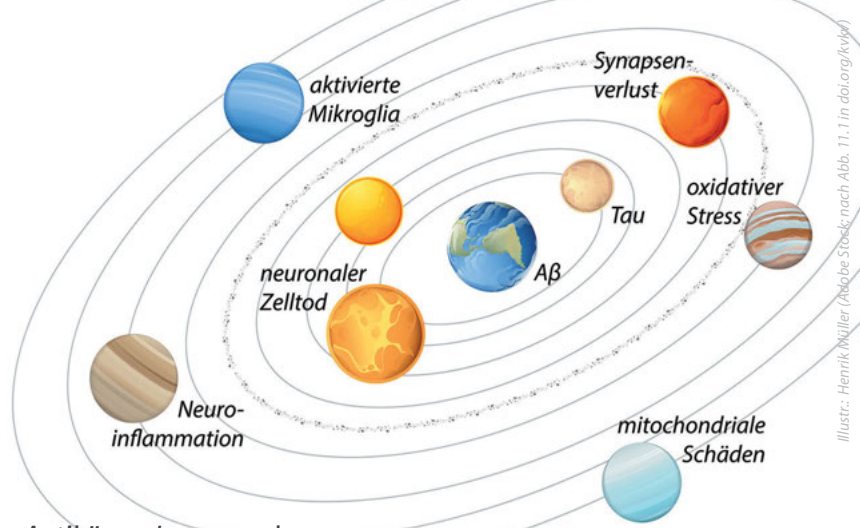


VOYAGER - Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

www.integra-biosciences.com

IM INTERVIEW: CHRISTIAN BEHL, MAINZ

„Die Alzheimer-Forschung steckt in einer Zwangsjacke“



Im Juli 2023 ließ die US-Arzneimittelbehörde FDA den Antikörper Lecanemab zu.

Er wird als Durchbruch in der Therapie der Alzheimer-Demenz gefeiert. Christian Behl, Professor für Pathobiochemie an der Universitätsmedizin Mainz, widerspricht. Für ihn ist der aktuelle Hype nicht von der Datenlage gedeckt und lenkt vom eigentlichen Problem in der Erforschung von Alzheimer ab.

Laborjournal: Nach Jahrzehnten in der Alzheimer-Forschung haben Sie jetzt ein über 600-seitiges Buch geschrieben, das zu einem Paradigmenwechsel aufruft. Warum erachten Sie diesen als notwendig?

Christian Behl » Nötig wäre er schon früher gewesen. Und es gab ja auch schon andere Reviews und Überarbeitungen zum Thema, die alle die gleiche Frage stellten: Was ist aus all den klinischen Untersuchungen auf Basis der bereits in den 1990er-Jahren eingeführten Amyloid-Kaskaden-Hypothese geworden? Die Antwort: Sie waren erfolglos. Auch nach Jahrzehnten haben wir noch immer keinen überzeugenden klinischen Ansatz, um die Alzheimer-Erkrankung ursächlich zu behandeln – weil wir aus meiner Sicht ihre Ursachen gar nicht genau kennen. Mein Buch ist der Versuch, ein anderes Denken anzustoßen und andere Forschungsansätze und damit einen Paradigmenwechsel zuzulassen.

Laut Amyloid-Kaskaden-Hypothese stehen im Gehirn abgelagerte, fibrilläre Proteinaggregate am Anfang der Alzheimer-Pathologie. Solche Amyloid-Plaques gehören zu den charakteristischen Merkmalen der Erkrankung – nicht zuletzt infolge der hervorragenden Datenlage dazu. Dennoch übersieht die Hypothese irgendetwas?

Behl » Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese war ohne Zweifel eine fantastische Arbeitshypothese, die auf umfangreichen Daten aus der Molekularbiologie, der Humangenetik und der Pathologie fußt. Auch ich selbst konnte ja einen Minimalbeitrag zu ihrer Entwicklung beitragen. Das Problem ist aber, dass ihre Dominanz das Forschungsfeld in eine Zwangsjacke gesteckt hat. Jede neue Entdeckung wurde immer nur in Richtung Interaktion mit Amyloid abgeklopft – aber nicht unabhängig betrachtet, was sie eigentlich bedeutet.

So ist eines der Hauptargumente der Amyloid-Hypothese, dass Mutationen in den Genen für das Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) sowie für Präsenilin 1 (PSEN1) und

Präsenilin 2 (PSEN2), also den katalytischen Komponenten der γ -Sekretasen, die das Amyloid- β -Peptid (A β) aus APP herauschneiden, zu einer frühen Krankheitsmanifestation zwischen dem 30. und 65. Lebensjahr führen. Das betrifft aber alles autosomal-dominant vererbte familiäre Formen – also nur wenige Prozent aller Alzheimer-Fälle. Meist tritt die Erkrankung jedoch altersassoziiert sporadisch auf und ist nicht auf solche Mutationen zurückzuführen. Alterung wurde aber lange aus der Alzheimer-Forschung ausgeblendet, weil die Genetik so überzeugend schien – obwohl das Alter der zentrale Risikofaktor der Erkrankung ist.

Familiäre Fälle wurden also mit sporadischen, altersassoziierten Fällen in einen Topf geworfen? Welchen Vorteil brachte das?

Behl » Na ja, ihre Krankheitsendzustände sehen ja auch ähnlich aus. Der Fehler war aber, zu schlussfolgern, beide müssten dann auch die gleichen Ursachen haben. Und das

ist aus unterschiedlichen Gründen passiert, nicht zuletzt, um Aufmerksamkeit und somit Forschungsgelder für diese Erkrankungen zu generieren. Seltene genetische Erkrankungen werden nie adäquat finanziert. Bei einer Volkskrankheit hingegen besteht die Bereitschaft, entsprechende Mittel zur Verfügung zu stellen. Indem man für beide Krankheitsformen die gleiche Ursache propagiert hat, landete die Forschung in dieser „Amyloid-Zwangsjacke“.

Was aber nicht ausschließt, dass neurotoxische A β -Peptide nicht doch Alzheimer auslösen, oder?

Behl » Ja, möglicherweise in den wenigen Prozent familiärer Alzheimer-Fälle. Allerdings ergaben jahrelange Infusionen von A β -Antikörpern zur Entfernung des A β keine klinische Besserung. Das Amyloid war zwar weitestgehend entfernt, das Einsetzen der Erkrankung wurde aber nicht verhindert.

Wenn Amyloide und Demenz nicht korrelieren, warum wird die Amyloid-Hypothese dann noch immer favorisiert, um die Krankheitsentstehung zu erklären?

Behl » Für bestimmte Formen der Alzheimer-Erkrankung könnte Amyloid möglicherweise eine Rolle spielen im Krankheitsverlauf. Aber meiner Meinung nach ist es nicht der initiale Trigger der Erkrankung, sondern eine Begleiterscheinung. Mir geht es darum, dass wir den Forschungsblick erweitern und andere pathogenetische Konzepte zulassen, um Alzheimer in seiner Gesamtheit zu verstehen. Das ist bisher nicht ausreichend passiert, weil der Forschungsschwerpunkt seit gut 30 Jahren vor allem auf der Amyloid-Kaskaden-Hypothese lag – auf Kosten anderer Krankheitsthesen. Das Wort „Amyloid“ machte Fördergelder verfügbar und es war immer leichter, eine Arbeit zu publizieren, die mit der Amyloid-These konform ging, als eine disruptive, widersprechende Datenlage zu präsentieren. Doch wenn sich eine Arbeitshypothese als unzureichend herausstellt, eben weil sie nach Jahrzehnten nicht



Christian Behl, Direktor des Instituts für Pathobiochemie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Alzheimer Stiftung.

Foto: Uni Mainz

zu einer überzeugenden Therapie geführt hat, sollte man dann die Grundannahmen dieser These nicht doch überdenken?

Die kognitiven Fähigkeiten von Alzheimer-Betroffenen, die regelmäßige Injektionen der IgG1-Antikörper Lecanemab beziehungsweise Donanemab erhielten, verschlechterten sich nach 18 Monaten um 27 beziehungsweise 35 Prozent weniger als bei Placebo-Kontrollen. Beide Antikörper verlangsamten also das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit. Das mag eine bescheidene Veränderung der klinischen Parameter sein. Doch die US-Arzneimittelbehörde FDA hat Lecanemab im Juli 2023 zugelassen. Die Zulassung von Donanemab ist beantragt. Zeugt all das nicht vom Erfolg der Amyloid-These?

Behl » Diese Denkweise empfinde ich als eines der zentralen Probleme in der Alzheimer-Diskussion. Weil ein Medikament erste minimale klinische Erfolge erbringt, muss die Hypothese dann richtig sein? Damit habe ich mehrere Probleme: Zum einen die Frage, wie diese Antikörper überhaupt ins Gehirn gelangen? Die Blut-Hirn-Schranke verhindert

das normalerweise. Dies ist bisher nicht überzeugend geklärt. Aber nehmen wir mal an, es funktioniert: Die Originalpublikationen vergleichen die Antikörper nun mit einem Placeboansatz und zeigen eine moderate Abschwächung des kognitiven Verlustes. Doch was bekam die Placebo-Gruppe eigentlich verabreicht? Auf Nachfrage schrieb mir der Erstauteur der Donanemab-Studie: Saline. Eine Salzlösung soll also die adäquate Kontrolle für eine Antikörperlösung sein?

»Alterung wurde aus der Alzheimer-Forschung ausgeblendet.«

Eine Injektionslösung mit einem anderen Protein wäre sicher angemessener ...

Behl » Genau. Wollen Sie beispielsweise ein kleines Molekül wie Aspirin klinisch testen, lösen Sie es in Salz und die Placebogruppe bekommt dann eben nur die Salzlösung. Das ist adäquat. Verabreichen Sie aber einen angeblich spezifisch wirkenden Antikörper, wäre nur ein unspezifischer Antikörper die adäquate Kontrolle.

Sie argumentieren also, dass bereits ein unspezifischer Antikörper die Placebokurve verschiebt?

Behl » Das wäre meine Hypothese. Mit jeder Infusion eines Proteins ruft man logischerweise eine aktivierende Immunreaktion hervor. Ich könnte mir vorstellen, dass die moderaten Effekte von Lecanemab und Donanemab und zuvor die des mittlerweile nicht mehr weiter verfolgten Aducanumab allein auf dieser Proteininfusion beruhen. Und dafür sollen Alzheimer-Betroffene dann die Gefahr massiver Nebenwirkungen in Kauf nehmen? Ein großer Prozentsatz der Teilnehmenden der Donanemab-Phase-3-Studie brach wegen unerträglicher Übelkeit ab. Ein Viertel litt an besorgniserregenden Nebenwirkungen wie Hirnödemen. Drei Studienteilnehmende verstarben sogar an Hirnschwellungen oder -blutungen.

Lecanemab hingegen zeigte null Effekte in Patientinnen. Das ist besonders bedeutsam, da Frauen im Vergleich zu Männern ein doppelt so hohes Alzheimer-Risiko haben. Ebenfalls verlangsamt Lecanemab nicht den kognitiven Abbau bei Trägern des *ApoE4*-Allels, sondern verstärkt ihn sogar. Das ist eine extrem schlechte Nachricht für Alzheimer-



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

Patienten, denn etwa zwei Drittel unter ihnen tragen mindestens ein *ApoE4*-Gen. Und diese Behandlungen mit ihren Minimaleffekten und deutlichen Nebenwirkungen werden jetzt zu einem Behandlungsdurchbruch bei einer Volkskrankung aufgeblasen?

Nach 30 Jahren Amyloid-These ohne Therapie-Erfolge kommt so ein Hauch einer Hoffnung und soll plötzlich mal wieder der Beweis einer These sein – nachdem schon zuvor andere Antikörper und Sekretase-Inhibitoren als Durchbruch propagiert wurden, aber klinisch scheiterten? Das ist aus meiner Sicht ein Stück weit Augenwischerei. Manchmal scheint es, es geht im Feld weniger um das Aufdecken der genauen pathologischen Mechanismen als darum, weitere Forschung in genau diese eine Richtung zu rechtfertigen.

Gibt es Menschen, die zwar unter einer Alzheimer-Demenz leiden, aber keine Amyloid-Plaques in ihrem Gehirn aufweisen?

Behl » Die klinische Definition der Erkrankung ist auf Amyloid ausgerichtet und schließt das somit aus. Andersherum haben laut Literatur aber übrigens 30 bis 40 Prozent der älteren Menschen auch ohne kognitive Einschränkungen amyloide Ablagerungen im Gehirn. Dem zugrunde liegt das zentrale Problem in der Demenz-Forschung: Das, was wir als klassisches Alzheimer definieren, ist extrem selten. Meist liegen Mischpathologien vor aus Alzheimer, frontotemporaler Demenz, Huntington, Parkinson und so weiter. In allen diesen Erkrankungen aggregieren irgendwelche Proteine und lagern sich ab. Also vorzugeben, es gäbe definierte Veränderungen, die ausschließlich Alzheimer charakterisieren, ist aus meiner Sicht eine Überinterpretation.

»Alzheimer ist immer auch eine individuelle Erkrankung.«

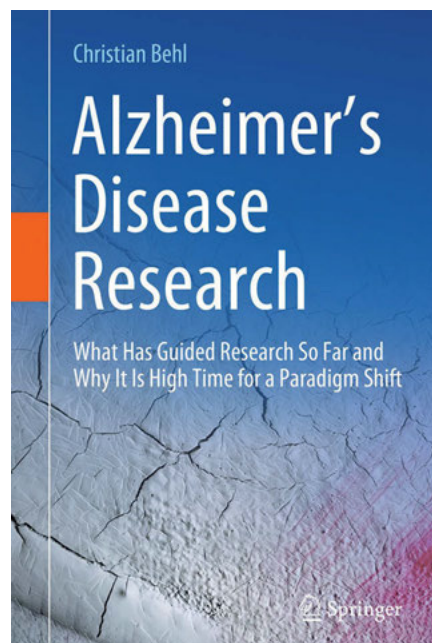
Die große Hürde ist also eine unzulängliche Differentialdiagnostik? Und dass ohne sie gar keine definierten Personengruppen für klinische Studien erschlossen werden können und klare Aussagen etwa zur Wirksamkeit von Anti-Amyloid-Antikörpern somit verwässern?

Behl » Nicht ganz. In die Antikörperstudien werden ja von vornherein nur Personen mit einer ausreichenden Menge bestimmter Amyloide im Gehirn eingeschlossen.

Aber: Amyloid könnte ja auch ein generelles biologisches Phänomen sein. Vielleicht ist es ja sogar Ausdruck eines Schutzmechanismus, den unsere Nervenzellen zeitlebens brauchen.

Wie meinen Sie das?

Behl » Alzheimer ist ausschließlich eine humane Erkrankung, die speziell die Gehirnregionen betrifft, die in der Evolution erst spät angelegt wurden, nämlich die sogenannten Assoziationskortex. Erst diese Bereiche des Neokortex machen uns zu dem, was wir sind, denn sie vermitteln unsere höheren kognitiven Funktionen wie Sprache, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Handlungsplanung. Gleichzeitig sind diese phylogenetisch neuen Gehirnareale aber genau die, die am vulnerabelsten sind gegenüber degenerativen Prozessen. Alzheimer könnte sozusagen der Preis für unsere wesentlich bessere Gehirnausstattung sein.



Im Juli 2023 erschien Behls Aufarbeitung von drei Jahrzehnten Alzheimer-Forschung. Über kritisches Feedback würde er sich sehr freuen.

Die Idee ist nun, dass Amyloide vielleicht Mikroben, fehlgefaltete Proteine oder neurotoxische Moleküle binden und so aus dem Gehirnstoffwechsel entfernen, das Nervensystem also schützen, dann aber irgendwo gelagert werden müssen, weil sie nur schwer zu degradieren sind. Bei manchen Menschen hat das dann langfristig negative Auswirkungen, weil sie eben so viel älter werden. Im 19. Jahrhundert, als die durchschnittliche Lebenserwartung noch unter 60 Jahren lag, war Alzheimer schließlich unbekannt. Der Trugschluss könnte also sein, Amyloid als das ursächliche Problem von Demenz-Erkrankungen zu definieren.

Welche alternativen Krankheitskonzepte existieren denn?

Behl » Es gibt eine Vielzahl von Krankheitsthesen, die versuchen, den degenerativen Prozess zu beschreiben: oxidativer Stress,

eine mitochondriale Dysfunktion, die Störung endosomal-lysosomaler Degradationswege, vaskuläre Faktoren und Durchblutungsstörungen, die Rolle von Infektionen, ein veränderter Lipidstoffwechsel, Entzündungsprozesse im Gehirn, eine Aktivierung der Mikroglia und nicht zu vergessen Lifestyle-Faktoren. Viele dieser Erklärungsmodelle haben aber nicht in das Mainstream-Weltbild gepasst und sind im Rauschen der Amyloid-Euphorie wieder untergegangen.

»Ohne personalisierte Medizin geht Alzheimer-Therapie nicht.«

Welche Krankheitstheese sehen Sie als am vielversprechendsten an?

Behl » Man sollte nicht den Fehler machen, nur eine dieser Thesen zu betrachten. Alle müssen erforscht, zusammengeführt und integriert betrachtet werden. Meine eigene Arbeitsgruppe bemüht sich stark darum, zu verstehen, wie sich etwa Autophagie und Proteinhomeostase im Laufe der Zellalterung ändern und mit neurodegenerativen Paradigmen im Einklang stehen. Beispielsweise arbeiten wir daran, wie das Tau-Protein über Autophagie abgebaut wird. Denn die frühesten Veränderungen bei Alzheimer-Patienten betreffen lysosomal-autophagische Abbauwege. Erst kürzlich hat die New Yorker Arbeitsgruppe von Ralph A. Nixon anhand verschiedener Mausmodelle und humaner Gehirnschnitte gezeigt, dass amyloide Plaques in defekten lysosomalen Kompartimenten innerhalb der Nervenzellen entstehen. Doch auch diese Forschung ist nur ein Teil des gesamten Puzzles; die Alzheimer-Pathogenese ist extrem vielfältig und komplex.

Wenn Amyloide also nur das Endresultat eines Schutzmechanismus sind und sich Alzheimer nicht damit beheben lässt, Amyloide zu unterbinden, wo sehen Sie das meiste Potential in der Medikamentenentwicklung?

Behl » Demenzen sind individuelle Erkrankungen, die von verschiedenen Prädispositionsfaktoren abhängen, die das Erkrankungsrisiko erhöhen. Haben Sie das Glück, über ein Genom ohne Risikogene zu verfügen, ist Ihr Gehirn im Alter vielleicht etwas weniger flexibel, aber es funktioniert ansonsten. Haben Sie hingegen von Geburt an bestimmte Prädispositionsfaktoren zum Beispiel im lysosomal-autophagischen Recyclingsystem Ihrer Nervenzellen, dann lagert Ihr Gehirn eher früher als später Amyloid ab, die ohne Zweifel Mikroglia aktivieren und Entzündungsprozesse in Gang setzen. Vielleicht lassen sich autophag-

gische Wege also therapeutisch unterstützen. Allerdings möchte ich nicht, dass wir jetzt den gleichen Fehler wiederholen wie mit der Amyloid-These. Meiner Ansicht nach gibt es bei Alzheimer kein Allheilmittel! Alle genannten Krankheitsthesen haben ihre Berechtigung, da sie alle nur einen bestimmten Teil des pathologischen Gesamtprozesses betrachten. Man muss ihre Gesamtheit in ein Präventions-, Therapie- und Heilungskonzept integrieren.

Ein Alzheimer-Medikament wird also stets ein Cocktail für unterschiedliche Krankheitsaspekte sein?

Behl » Ja, ich bin überzeugt, dass solche Multi-Drug-Ansätze die Zukunft sind – auch wenn die Pharmaindustrie sie wahrscheinlich eher nicht favorisiert.

Den reduktionistischen, auf Amyloid fokussierten Ansatz um andere Krankheitsthesen zu erweitern, wird wahrscheinlich den wenigsten in der Alzheimer-Forschung gefallen ...

Behl » Ja, aber es hilft doch alles nichts. „Keep it simple“ wird diesem Problem nicht gerecht. Wir müssen akzeptieren, dass Alzhei-

mer extrem komplex und pathogenetisch immer eine individuelle Erkrankung ist. Es gibt nicht *die eine* Alzheimer-Demenz, sondern es ist eher ein Spektrum von Alzheimer-Syndromen, die wir zuerst einmal vernünftig kategorisieren müssen.

»Der Trugschluss könnte sein, Amyloide als die Ursache von Demenzen zu definieren.«

Alzheimer-Untergruppe 1 muss dann vielleicht zeitlebens Fettstoffwechsel-Medikamente und Entzündungshemmer nehmen; bei Untergruppe 2 spielt vielleicht Amyloid eine mitentscheidende Rolle und Betroffene müssen in einem bestimmten Altersfenster mit Anti-Amyloid-Antikörper-Infusionen beginnen, und so weiter. Ohne personalisierte Medizin wird das nicht gehen. Betroffenen heute aber zu sagen, wir hätten die eine Therapie für Alzheimer gefunden, deren Antikörper eine knapp 30-prozentige Reduktion des kognitiven Leistungsabfalls bringen, ist politisch höchst brisant – denn es stimmt so allgemein eben nicht.

Auf Basis welcher Biomarker ließe sich eine solche Kategorisierung realisieren?

Behl » Da gibt es mehrere Möglichkeiten. Als Allererstes kommt mir das Apolipoprotein E (ApoE) in den Sinn. Es transportiert Triglyzeride, Cholesterin und fettlösliche Vitamine in der Lymphbahn und im Blut, ist seit 30 Jahren bekannt und gilt als der wichtigste genetische Risikofaktor für eine Alzheimer-Erkrankung. Mit zwei ApoE4-Allelen erhöht sich dessen Wahrscheinlichkeit um mehr als Faktor zehn. Ob Sie ApoE2, ApoE3 oder ApoE4 haben, bestimmt also die Richtung, in die sich Ihr Gehirn im Laufe des Lebens entwickelt. Neben ApoE gibt es noch Dutzende andere Faktoren – übrigens auch Ernährung und Lifestyle –, anhand derer sich die Vulnerabilität des Gehirns für degenerative Erkrankungen kategorisieren ließe. Und jetzt soll niemand behaupten, dass all das zu schwierig wäre. Mithilfe maschineller Lernverfahren haben wir sehr wohl die Möglichkeit, diese Komplexität zu erfassen – und vor allem alle Krankheitsthesen zu integrieren.

*(Interview: 18.09.2023)
Henrik Müller*

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

DYNEO™

Flexible Thermostate für anspruchsvolle Temperieraufgaben

In gewohnter JULABO Premiumqualität sorgen DYNEO Laborthermostate mit intuitiver Steuerung für eine verlässliche Temperierung interner und externer Applikationen.

Dank breitem Zubehör-Portfolio sind sie für unterschiedlichste, individuelle Anforderungen einsetzbar und bieten dem Anwender maximale Flexibilität in jeder Situation. Präzision garantiert.

Alle Modelle entdecken
dyneo-presenter.julabo.com



WISSENSCHAFTLICHES VERÖFFENTLICHEN

Überlegungen zum Publizieren in einem sich wandelnden Umfeld

Eine Stellungnahme des Fachkollegiums „Zoologie“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Das Publikationssystem verändert sich gerade grundlegend, was zu unterschiedlichen Auffassungen über die beste Publikationsstrategie führt. Als DFG-Fachkollegium „Zoologie“ begutachten wir Anträge in allen ihren Dimensionen, wozu unter anderem auch die Beurteilung der Qualifikation der Antragsteller anhand ihrer Publikationsleistung gehört. Es ist nicht einfach, in dem sich wandelnden Publikationssystem die am besten geeignete Zeitschrift für die Publikation von Forschungsergebnissen auszuwählen. Wir möchten diesbezüglich einige Gedanken teilen, damit bei der Publikationsstrategie auch die Erwartungen von Entscheidungsgremien mit einbezogen werden können.

Warum eine sorgfältige Auswahl der Zeitschrift wesentlich ist

Entscheidungen über Bewerbungen um Stipendien oder Stellen beinhalten eine Bewertung der bisherigen Leistungen auf der Grund-

lage des Publikationsverzeichnisses. Im klassischen Publikationssystem brachten Veröffentlichungen in den meisten Zeitschriften wissenschaftliches Prestige, da die meisten Zeitschriften selektiv waren. Ihre Motivation, streng nach Qualität zu selektieren, wurde durch einen starken finanziellen Anreiz aufrechterhalten: Nur wenn eine Zeitschrift einen hohen Anteil an qualitativ hochwertigen Beiträgen enthielt, kauften die Forscher ein Abonnement, was die eigentlichen Einnahmen generierte.

Unter dem neuen Open-Access-Publikationssystem mit Autor-finanzierten Gebühren für die Publikation von Artikeln hat sich der finanzielle Anreiz geändert: Jetzt werden die Einnahmen durch die Veröffentlichung einer Arbeit erzielt – unabhängig von ihrer Qualität oder ihrer späteren Wahrnehmung durch die wissenschaftliche Gemeinschaft. Die meisten klassischen und viele neue Zeitschriften verbinden die Vorteile des Open-Access-Publizierens mit einer strengen Qualitätskontrolle und verbessern damit unser Publikationssystem.

Leider gibt es aber auch eine Flut von Zeitschriften, die Kompromisse bei der Qualität eingehen, um mehr Einnahmen zu generieren. Die wissenschaftliche Gemeinschaft nimmt die mangelnde Selektivität dieser Zeitschriften jedoch durchaus wahr, sodass Veröffentlichungen in solchen Zeitschriften mit weniger Prestige verbunden sind – selbst wenn die konkrete Arbeit von hohem Wert ist. Dies wirkt sich später auf die Einschätzung der wissenschaftlichen Leistung aus. Deshalb sollte man Arbeiten hauptsächlich in Zeitschriften veröffentlichen, die in der wissenschaftlichen Gemeinschaft einen guten Ruf genießen!

Wie man Zeitschriften mit gutem Ruf erkennt

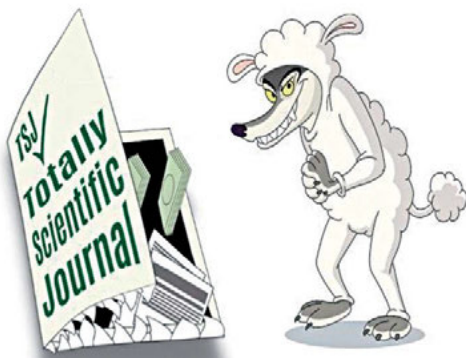
Manche behaupten, dass die Bedeutung des Ansehens einer Zeitschrift langfristig ersetzt werden wird durch quantitative Messungen auf Articlebene, die auf dem Feedback der Community basieren. In der Tat erfüllen



Foto: editage

nicht alle Arbeiten in angesehenen Zeitschriften die höchsten Standards, und eine sehr gute Arbeit kann auch dann Aufmerksamkeit erregen, wenn sie in einer weniger bekannten Zeitschrift veröffentlicht wird. Allerdings akkumuliert das Community-Feedback nur langsam, was insbesondere die Aussagekraft für neuere Arbeiten verringert.

Illustr.: Tel Aviv Univ.



Vorsicht vor Journalen, denen es nur um Profit statt um Wissenschaft geht!

Nicht nur deshalb sind wir der Meinung, dass zumindest derzeit die selektiven Zeitschriften einen deutlich höheren Anteil an qualitativ hochwertigen Arbeiten enthalten. Daher werden Veröffentlichungen in selektiven Zeitschriften mit hohem Ansehen auch weiterhin ein Indikator der bisherigen Leistung sein.

Doch wie lassen sich qualitativ hochwertige Zeitschriften von solchen mit geringem Ansehen unterscheiden? Dies ist schwierig, da die Bandbreite von eindeutig räuberischen Zeitschriften bis hin zu Journalen reicht, die zwar ein ordnungsgemäßes Begutachtungsverfahren durchführen, aber dennoch schlechte oder vorläufige Arbeiten nicht ablehnen. Darüber hinaus kann sich die Qualität einer Zeitschrift im Laufe der Zeit ändern. Auch kann das Prestige zweier Zeitschriften eines Verlags unterschiedlich sein. Und nicht zuletzt sind die Publikationstraditionen der verschiedenen Fachgebiete unterschiedlich. Konkrete Positiv- oder Negativlisten sind daher ungeeignet, weil sie unvollständig und zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bereits veraltet sein könnten.

Der Impact-Faktor von Zeitschriften war schon immer ein umstrittener Indikator, hat aber weiter an Bedeutung verloren, seit einige Zeitschriften gezielte Maßnahmen zur künstlichen Erhöhung der Zitationen treffen. Dazu gehören zum Beispiel das strategische Forcieren von Selbstzitationen, das Veröffentlichens einer großen Zahl von Überblicksartikeln, das Herausgeben von Sonderausgaben und die Publikation von Manuskripten, die nur aufgrund ihres Themas, nicht aber aufgrund ih-

rer Qualität Aufmerksamkeit erregen sollen. In der Tat haben inzwischen einige Zeitschriften mit höchstem Prestige in ihrem Fachgebiet einen niedrigeren IF als einige aufstrebende Zeitschriften mit einem großen Anteil an Veröffentlichungen von minderer Qualität. Folglich ist der Impact-Faktor von Zeitschriften alleine nicht geeignet, qualitativ hochwertige Zeitschriften zu identifizieren.

Wir empfehlen daher sowohl erfahrenen als auch angehenden Forschenden, die folgenden Fragen zu stellen, um **qualitativ hochwertige Zeitschriften** zu identifizieren:

- » Welche Zeitschriften haben in letzter Zeit Artikel veröffentlicht, die in meinem Fachgebiet als wichtig angesehen werden?
- » In welchen Zeitschriften veröffentlichen meine am meisten geschätzten Kollegen ihre Arbeiten?
- » Werden die Einreichungen von Editoren bearbeitet, die aktive und anerkannte Wissenschaftler auf ihrem Gebiet sind?
- » Werden die Zeitschriften von bekannten wissenschaftlichen Gesellschaften betrieben?
- » Handelt es sich um Zeitschriften, die von gemeinnützigen Organisationen betrieben werden?

Demgegenüber stehen die folgenden Fragen als **Indikatoren für minderwertige Zeitschriften**:

- » Drängt die Zeitschrift mich, eine Arbeit einzureichen, einen Überblicksartikel zu schreiben oder eine Sonderausgabe zu editieren?
- » Deutet die kurze Zeit bis zur Entscheidung auf eine schnelle und oberflächliche Begutachtung hin?
- » Erscheinen die meisten Artikel dieser Zeitschrift als Teil von Sonderausgaben?
- » Hat die Zeitschrift einen Titel, der den Namen einer bekannten Zeitschrift nachahmt?
- » Ist die Redaktion extrem groß, was auf eine Strategie des hohen Durchsatzes hindeutet?
- » Bin ich sicher, dass mein Manuskript auch im Falle von Schwächen sicher und schnell in dieser Zeitschrift angenommen werden wird? Dann werden das meine Kollegen auch wissen. Und sie werden weniger beeindruckt sein als bei einer Veröffentlichung in einer Zeitschrift, die für ihre Selektivität bekannt ist.

Diese Fragen sind jedoch nicht als strenge Kriterien zu sehen, die alle erfüllt sein müssen, um eine bestimmte Entscheidung zu treffen. Vielmehr sind sie als Ausgangspunkt für entsprechende Diskussionen unter Fachkollegen gedacht.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Publikationslandschaft wollen wir hier keine spezifischen Zeitschriften oder Verlage als hoch- oder minderwertig einstufen. Und auch unsere Publikationsstrategien haben sich mit der veränderten Einschätzung von Journalen gewandelt – und werden sich weiter wandeln. In diesem Sinne hoffen wir, eine Diskussion anzustoßen, aus der sich mit der Zeit eine konsensfähigere Sichtweise herauskristallisieren wird.

Die wissenschaftliche Community kann und muss gegen den Zeitschriften-Tsunami vorgehen

Nur die wissenschaftliche Gemeinschaft ist in der Lage, etwas gegen die Verlage zu tun, die finanzielle Interessen über die Wissenschaft stellen und damit den wissenschaftlichen Prozess gefährden. Diese Verlage werden Einnahmen verlieren, wenn Wissenschaftler ihr Engagement künftig auf Zeitschriften beschränken, die in ihrem Fachgebiet Prestige genießen. Anhand der oben genannten Kriterien sollte man daher sorgfältig entscheiden, für welche Zeitschriften man Arbeiten begutachtet, Überblicksartikel erstellt, als Gast-Editor an Sonderausgaben mitwirkt und überhaupt als Editor mitarbeitet. Bei profitorientierten Zeitschriften sind solche Bemühungen möglicherweise mit mehr Arbeit als Prestige verbunden.

Einige Zeitschriften mit hohem Ansehen haben die Kosten für die Einreichung von Beiträgen weit über wirtschaftliche Erwägungen hinaus erhöht. Zum einen werden Veröffentlichungen in solchen Zeitschriften somit zu einer Frage der Verfügbarkeit von Mitteln, und zum anderen fließen auf diese Weise zu viele Forschungsgelder in diese Verlage. Gerade die etablierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sind weniger auf eine möglichst hohe Sichtbarkeit angewiesen und könnten daher dieser Entwicklung als Vorbilder entgegenwirken, indem sie ihre besten Arbeiten in stärker von der Gemeinschaft getragenen Zeitschriften veröffentlichen. Wobei sie allerdings auch die Interessen ihrer Mitautorinnen und Mitautoren im Auge behalten müssen.

Bleibt zu hoffen, dass unsere Gedanken und Vorschläge einen Beitrag zur Verbesserung unseres Publikationssystems leisten und eine lebhaftere Diskussion anregen.

*Das DFG-Fachkollegium 203 „Zoologie“:
Gregor Bucher, Klaus Fischer, Gabriele Gerlach, Steffen Harzsch, Hans Merzendorfer, Achim Paululat, Klaus Reinhold, Mark-Oliver Rödel, Thomas Röder, Andreas Schmidt-Rhasesa, Jutta Schneider, Ingolf Steffan-Dewenter, Gabriele Uhl*



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (59)

Der „Fall T.-L.“: Lektionen aus einem ganz gewöhnlichen Wissenschaftsskandal

Wundert sich tatsächlich jemand über den Wissenschaftsskandal rund um den Stanford-Präsidenten Marc Tessier-Lavigne? Dabei ist doch völlig klar, dass in unserem aktuellen Wissenschaftssystem solche Fälle zwangsläufig passieren müssen.

Mit großer Fanfare ist im Juli dieses Jahres der Präsident der Stanford University Marc Tessier-Lavigne zurückgetreten. Die Weltpresse berichtete darüber auf den Titelseiten. Eine hochrangig besetzte externe Kommission war zu dem Schluss gekommen, dass Tessier-Lavigne zwar wohl keinen direkten Wissenschaftsbetrug begangen hatte. Allerdings waren in seinem Labor und unter seiner Verantwortung über viele Jahre Daten und Bilder manipuliert, vor allem Abbildungen in Artikeln unsachgemäß kopiert, eingefügt oder geschnitten worden. Zudem wurden Ergebnisse dupliziert und als separate Experimente ausgegeben sowie Kontrollen mehrfach verwendet. Und in einigen Fällen waren Abbildungen gestreckt, gedreht und bearbeitet worden, um die experimentellen Daten gezielt zu verändern – was die Kommission letztlich als Absicht zur Verschleierung der Manipulation interpretierte. Dazu kamen noch ganz grundlegende Fehler in der Biostatistik.

»Eine gewöhnliche, ja mittlerweile langweilige Mischung von Daten- und Bildmanipulationen.«

Zwölf Artikel, publiziert in Journalen wie *Nature*, *Cell* und *Science*, hatte die Kommission untersucht. In allen fand sie jede Menge schlechte wissenschaftliche Praxis – und dazu noch einiges an offensichtlichem Wissenschaftsbetrug.

Wer die Online-Plattform *Retraction Watch* verfolgt oder regelmäßig die Wissenschaftsseiten der Presse liest, den wird das nicht vom

Hocker hauen. Eine fast schon gewöhnliche, ja mittlerweile langweilige Mischung von Daten- und Bildmanipulationen, mit denen Wissenschaftler spektakuläre Storys für Top-Journale stricken. Der Narr hat erst kürzlich darauf hingewiesen, dass all dies inzwischen zur Normalität im wissenschaftlichen Publikationswesen gehört (*LJ* 1-2/2023: 22-24). Aufmerksamkeit erhielt dieser Fall nur deshalb, weil an der Spitze des Skandals einer der prominentesten und mächtigsten Wissenschaftler der USA stand. Andere Personen wurden gar nicht genannt oder zur Verantwortung gezogen

Für den Narren wird die Angelegenheit aber nicht deshalb zum Material. Vielmehr ist die Sache gerade in ihrer Gewöhnlichkeit interessant und relevant. Denn sie liefert uns eine Reihe von Lektionen über unser System Wissenschaft – insbesondere zu den Aspekten:

- » Wissenschaftliche Integrität;
- » Verhalten von wissenschaftlichen Institutionen und akademischen Journalen angesichts offensichtlicher Fehler in Veröffentlichungen;
- » Versagen des Peer-Review-Prozesses und Stärken des Post-Publication-Peer-Reviews;
- » Interessenkonflikte von Wissenschaftlern und Kommissionsmitgliedern;
- » Umgang von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern mit ihren Fehlern;
- » Rolle des Journalismus, wenn es um die „Selbstkorrektur“ der Wissenschaft geht;
- » Effektivität von studentischem Aktivismus;
- » Übernahme von Verantwortung für wissenschaftliche (Miss-)Erfolge;
- » Leitung wissenschaftlicher Arbeitsgruppen;
- » Das Prinzip „Publish or Perish“.

Zunächst aber: Was war eigentlich genau passiert? Der Star unserer Geschichte ist Marc Tessier-Lavigne, ein frankokanadischer Neurowissenschaftler, zunächst tätig an der University of California San Francisco, dann Präsident der Rockefeller University, danach Executive Vice President for Research and Chief Scientific Officer bei Genentech, Mitglied der National Academy of Science – und seit 2016 Prä-

sident der Stanford University. Aber er beeindruckt nicht nur als akademische Führungskraft. Vielmehr listet PubMed unter seinem Namen 283 wissenschaftliche Publikationen, ein großer Teil davon in Glam-Journalen wie *Cell*, *Nature* und *Science*. Google Scholar findet für seine Artikel über 80.000 Zitierungen und belohnt ihn mit einem h-Index von 152.

Ein „Academic Superhero“ also! Zitate über Tessier-Lavigne dazu aus einem „Profile“-Artikel in *Nature Medicine*: „Er hat diese erstaunliche Fähigkeit, das zu erledigen, was erledigt werden muss.“ ...„Die Geschichten über Marc

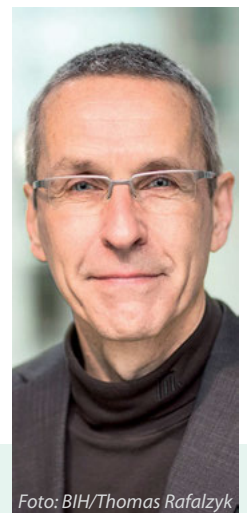


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

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

handeln im Grunde alle davon, dass Marc perfekt ist.“ ...„Er ist einer jener Menschen, bei denen die Dinge anscheinend [sic] immer genau richtig liefen.“

Auftritt Theo Baker, Stanford-Student im zweiten Jahr und Redakteur der Studentenzeitung *Stanford Daily*. Im November 2022 schreibt er einen Artikel darüber, dass es auf der Post-Publication-Review-Plattform *PubPeer* eine Menge negative Kommentare zu Artikeln gibt, die Tessier-Lavigne mitverfasst hat. Diese wiesen auf duplizierte, verschobene oder anderweitig manipulierte Blots sowie weitere Ungereimtheiten in den Arbeiten hin.

»Post-Publication-Reviews werden nicht nur ignoriert, sondern sogar aktiv unterdrückt.«

Baker und seine Kommilitonen recherchierten weiter, und es folgten weitere Berichte im *Stanford Daily* über die wachsende Liste von fragwürdigen Studien sowie möglicherweise gefälschte Ergebnisse in einer *Nature*-Studie von 2009. Damals war Tessier-Lavigne führender Wissenschaftler bei der Biotech-Firma Genentech. Der Artikel beschreibt, dass das Amyloid-Precursor-Protein (APP) an den Death-Receptor 6 bindet, und verkauft dies als vielversprechenden neuen Ansatz für die Alzheimer-Therapie. Schlüsselbefunde dieser Studie konnten in der Folge jedoch nicht reproduziert werden, und Genentech ruderete schließlich zurück.

Die Stanford University wollte sich der studentischen Berichterstattung mit einer internen Untersuchung entledigen. Anlässlich der offen einsehbaren und diskutierten Kommentare auf *PubPeer* war bis dato gar nichts geschehen. Damit bei der internen Untersuchung nichts anbrennt, wählte man als Ausschuss-Mitglied den Gründer einer Investmentfirma, die wiederum einen Anteil von 18 Millionen US-Dollar an einem Unternehmen besaß, das von Tessier-Lavigne gegründet worden war. Erst eine Anfrage des *Stanford Daily* führte dazu, dass dieser „mögliche Interessenkonflikt“ offenbart wurde.

Jetzt war die Uni also gezwungen, eine hochrangig besetzte externe Untersuchungskommission einzusetzen, der unter anderem auch „Digital-Image-Forensiker“ angehörten.

Der fast hundert Seiten starke Kommissionsbericht wurde am 17. Juli 2023 veröffentlicht (Link hierzu, wie auch zu anderen Quellen, wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>).

Die Kommission war nicht überall freundlich empfangen worden. Sie fand manch unkooperativen Co-Autor vor sowie auch frühere und jetzige Mitarbeiter von Tessier-Lavigne, die aus Furcht vor Repressionen keine Aussagen machen wollten. Fazit der Untersuchung war, dass keine Beweise für eine „direkte Datenmanipulation“ durch Tessier-Lavigne gefunden wurden. Allerdings habe er eine Umgebung gefördert, die zu einer „ungewöhnlichen Häufigkeit an Manipulation von Forschungsdaten und/oder mangelhaften wissenschaftlichen Praktiken“ in Labors an mehreren Einrichtungen geführt hatte. Als ab 2001 (!) verstärkt Bedenken hinsichtlich seiner Veröffentlichungen auftraten, habe er es zudem versäumt, Fehler im wissenschaftlichen Kontext „eindeutig und entschlossen“ zu korrigieren. Vielmehr habe er im Labor eine Kultur generiert, in der „Gewinner“ – also Postdocs, die günstige Ergebnisse erzielen konnten – belohnt wurden, und „Verlierer“ – also Postdocs, die nicht in der Lage waren oder Schwierigkeiten hatten, solche Daten zu erzeugen – marginalisiert oder abgewertet wurden.

»Für Post-Publication-Reviews gibt es keinen Credit, dafür drohen im schlimmsten Fall juristische Konsequenzen.«

Sehr diplomatisch formulierte die Kommission abschließend: „Die ungewöhnliche Häufigkeit der Manipulation von Forschungsdaten und/oder mangelhafter wissenschaftlicher Praktiken durch verschiedene Personen zu verschiedenen Zeiten in Labors, die von Dr. Tessier-Lavigne an verschiedenen Einrichtungen betreut wurden, deutet darauf hin, dass es möglicherweise Gelegenheiten zur Verbesserung der Laborüberwachung und des Managements gegeben haben könnte.“

Was lernen wir nun aus dieser Affäre? Zunächst einmal, dass sich meist weder Autoren noch Journals noch Institutionen proaktiv an der Aufklärung von Auffälligkeiten in Studien beteiligen, wenn solche publik gemacht werden. Seit fast zehn Jahren wurden

revvity

Liquid scintillation you can count on – time after time.

Simplify your research and environmental analysis

Discover our workhorse, the Tri-Carb 4910TR, the perfect solution for demanding DPM and environmental applications. It offers the option to expand its capabilities with ultra-low level and alpha/beta discrimination. Counting becomes effortless with direct DPM counting, eliminating the need for quench correction.

www.revvity.com



Fehler und mögliche Verstöße gegen die gute wissenschaftliche Praxis in Tessier-Lavignes Arbeiten öffentlich diskutiert.

Oft wird im Zusammenhang mit Skandalen wie diesem darauf hingewiesen, dass gerade sie doch belegen, dass die Wissenschaft „selbstkorrigierend“ ist. Stimmt schon – nur dauert es meist über zehn Jahre, bis das passiert. Eine Schlüsselfigur und Co-Autorin im Tessier-Lavigne-Fall ist übrigens mittlerweile Professorin an einer anderen sehr prominenten US-Uni geworden – auch mithilfe der betrügerischen Artikel. Bis zur Korrektur vergeht aber nicht nur viel Zeit, vielmehr geschieht sie in der Regel auch nur in solch prominenten Fällen, bei denen sich letztlich eine Armee von Amateur- und Profi-Forensikern über die Arbeiten hermacht. Dabei stand in diesem Fall hier alles schon seit 2015 auf *PubPeer*. Aber solche Post-Publication-Reviews werden in der Regel nicht nur ignoriert, sondern sogar aktiv unterdrückt.

»Statt positive Fehlerkultur zu belohnen, überziehen wir die Betroffenen mit Häme.«

Gleichzeitig lernen wir aus der Angelegenheit, wie nützlich der Post-Publication-Peer-Review ist. Beim „normalen“, anonymen Pre-Publication-Peer-Review bekommen die Gutachter keinen akademischen Credit, und die Community sieht nicht, was diese über den Artikel zu sagen hatten. Beim Post-Publication-Peer-Review liegt stattdessen alles offen, häufig auch die Identität derer, die sich die Mühe gemacht haben, ganz genau hinzusehen. Credit hingegen gibt es auch keinen, dafür aber im schlimmsten Fall juristische Konsequenzen.

Wie gerade eben wieder geschehen: Die Autoren des Wissenschaftsblogs *Data Colada* – Leif Nelson, Joe Simmons und Uri Simonsohn – werden gerade von Francesca Gino auf 25 Millionen US-Dollar Schadenersatz verklagt. In einer Serie von vier Beiträgen hatten sie auf ihrem Blog im Rahmen eines sehr aufwendigen und kompetenten Post-Publication-Reviews aufgedeckt, dass die prominente Professorin der Harvard Business School in großem Stil Daten manipuliert hatte. Auf der Crowdfunding-Website *GoFundMe* versuchen Sympathisanten deshalb gerade, die vermutlich fälligen, bis zu 600.000 US-Dollar hohen Anwaltskosten für den Prozess hereinzuholen. Über 300.000 US-Dollar haben sie schon zusammen!

Der Fall T.-L. birgt darüber hinaus aber auch eine Lektion über den Umgang mit Feh-

lern. Falls es stimmt, dass Tessier-Lavigne nicht aktiv an den Schlampigkeiten, Manipulationen und Betrügereien beteiligt war, hätte er doch lange genug Zeit gehabt, sich um deren Aufklärung zu bemühen sowie Corrections oder Retractions zu veranlassen. Doch Fehlanzeige! Denn Fehler werden in Top-Laboren schließlich nicht gemacht! Dabei wissen wir alle, dass wir Fehler machen – in der Forschung und beim Publizieren. Aus Furcht vor Sanktionen oder geschädigtem Ruf werden diese aber unter den Teppich gekehrt, abgestritten und so weiter. Und anstatt Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für positive Fehlerkultur zu belohnen, überziehen wir sie mit Häme, falls doch mal was rauskommt. Mir jedenfalls ist eine ordentliche Retraction nach einem „Honest Error“ viel lieber als ein schlechtes *Nature*-Paper (siehe dazu den Wissenschaftsnarren in *LJ* 1-2/2019, S. 22-23: „Es irrt der Mensch, solange er strebt“)

Überdies haben wir hier auch ein schönes Beispiel dafür vor uns, dass Studentinnen und Studenten oft mehr „Power“ haben, als wir ihnen oder sie sich selbst zutrauen. Ohne die Redakteure der Studentenzeitung würde die Angelegenheit weiterhin in *PubPeer* begraben liegen. Sicher half dabei, dass Theo Baker der Sohn des Chefkorrespondenten der *New York Times* im Weißen Haus ist. Nicht nur Professoren, sondern auch Studenten haben bisweilen potente Netzwerke.

Natürlich geht es im Umfeld von Tessier-Lavigne auch um viel Geld. Auf fast dreißig Patenten ist er laut Google Patents gelistet, und auch die finanziellen Interessen von Genentech und der Stanford University spielen mit hinein. Außerdem gibt es Firmen, die er gegründet hat oder bei denen er im Board of Directors sitzt. Ein äußerst fruchtbarer Boden für multiple Interessenkonflikte bei der Forschung – und mehr noch bei der Aufarbeitung von möglichen Verfehlungen. Dass dies nicht nur Theorie ist, hatte sich ja bei der Besetzung der Untersuchungskommission mit einem Geschäftspartner von Tessier-Lavigne gezeigt.

»Plötzlich argumentieren sie, sie wüssten ja gar nicht, was in ihren Laboren abgeht.«

Und auf noch etwas wirft der „Fall T.-L.“ ein Schlaglicht, über das (zu) wenig gesprochen wird: Die Leitung von großen Forschergruppen durch Personen, die durch Administration oder andere Tätigkeiten eigentlich viel zu wenig Zeit haben, um sich vor Ort mit der nötigen Expertise um die Betreuung der Forschung zu kümmern. Die im Wesentlichen für

die Politics, die Ressourcen und das Renommee zuständig sind, die aber so tun, als wären sie selbst noch die genialen Ideengeber und Garanten für Forschungsqualität. Diese Fiktion wird nolens volens von den PhD-Studenten, den Postdocs und den aufstrebenden AG-Leitern vor Ort mitgetragen. Auf eine unausgesprochene Abmachung vertrauend hoffen sie nämlich, mit dem Netzwerk des Chefs in dessen Windschatten Karriere zu machen. Das wiederum klappt jedoch meist nur für die „Gewinner“, die mit ihren Ergebnissen Material für spektakuläre Storys liefern, wie das die Stanford-Kommission so schön formulierte.

»Solche Skandale kommen immer wieder. Aber sie sind nicht das eigentliche Problem.«

Dieser Typus Chef, für den Tessier-Lavigne wohl ein Rollenmodell war, sonnt sich im Licht der Paper aus seinen Laboren und steht auch auf großen Anträgen gerne vorne – schließlich hilft das auch unbestritten bei deren Akzeptanz. Sobald es allerdings Probleme gibt und eklige Vorwürfe im Raum stehen, weisen sie jede Verantwortung von sich. Eilfertig behaupten sie dann, sie hätten von nichts gewusst und könnten doch eh nicht alles überprüfen, was da in ihrem Großbetrieb so geforscht wird. Außerdem sei Wissenschaft sowieso Vertrauenssache, dazu waltet doch die Forschungsfreiheit.

Plötzlich wird also mit der Wahrheit argumentiert: Sie wissen ja gar nicht, was in ihren Laboren wirklich abgeht. Und diese Ausrede funktioniert sogar: Tessier-Lavigne wurde nicht für Verstöße gegen die gute wissenschaftliche Praxis gerügt, sondern für seine Schwäche als akademischer Führer. Deshalb musste er als Führer einer Uni zurücktreten. Der Wissenschaftler T.-L. kommt mit einem leichten Imageschaden davon.

Die ultimative Lehre aus dem Fall T.-L. und gleichzeitig die kaum überraschende Erklärung für alles, was da passiert ist: Ein Wissenschaftssystem, das zuvorderst nicht auf einer Wissens-, sondern auf einer Reputationsökonomie basiert, muss ganz notwendigerweise solche Skandale produzieren. Deshalb kommen sie ja auch immer wieder vor. Wir sollten uns aber nicht täuschen: Diese Skandale sind nicht das eigentliche Problem. Vielmehr ist es die tägliche Praxis, die aus dieser Reputationsökonomie für uns alle resultiert, die wir in einem solchen System forschen. Publish or perish.

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



Erlebnisse einer TA

Die Tütensuppe

Kurze Rückblende: Sommerzeit und die Sonne knallt vom Himmel. Was gibt es da Schöneres, als ein leckeres Labor-Barbecue zu planen? Und da muss ich tatsächlich mal ein Lob an unsere wissenschaftliche Mitarbeiter-schaft loswerden. Ohne großes Hickhack organisiert man sich untereinander und schaut auch noch regelmäßig die Vorhersagen möglichst aller Wetterfeen durch. Schließlich möchte man ja nicht den einzigen Regentag in den nächsten zwei Wochen erwischen.

Wären sie doch nur immer so vorausschauend mit der Planung ihrer Experimente.

Die Online-Terminumfrage trug Früchte und heute um 17 Uhr geht's an den Instituts-Elektrogrill. (Alle anderen Grillgeräte sind laut Haustechnik-Mensch viel zu gefährlich und deshalb verboten). Bei feinstem Sonnenschein und angenehmen 26 Grad Celsius – die Wetterfee hat uns nicht belogen – versammelt sich schubweise das Laborvölkchen um die elektrische Feuerstelle. Munter greifen die Menschen zu den Kaltgetränken, die in Crusheis-gefüllten Styroporboxen auf angenehme Trinktemperatur herunterkühlen. Entspannte Plauderrunden formieren sich. Das erste Grillgut findet den Weg auf den Grillrost und brutzelt wohlriechend vor sich hin. Natürlich gesellen sich die üblichen vegetarischen Spezialitäten dazu – und nicht zu vergessen eine illustre Auswahl jeweils landestypischer Leckereien. Welch ein buntes und leckeres Ensemble!

Seltsames Grillgut

Dann Auftritt unserer neuen indischen Postdotorandin. Die immer freundliche Wissenschaftlerin nähert sich dem E-Grill und übergibt unserem

Barbecue-Meister ihr „Grillgut“. So weit, so gut. Bis zu dem Zeitpunkt, als dieser sieht, was genau sie durchgegart haben möchte. Kaum zu glauben, aber der sichtlich verstörte Grill-Master hält eine Gemüse-Nudel-Tütensuppe in seinen Händen. Ich habe ja schon einiges an interessanten Grill-Mitbringenseln erlebt, etwa die TK-Pizza, die auf'n Grill geschmissen wurde. Aber diese Aktion springt definitiv auf Platz 1 der Grill-gut-Hitliste.

Doch lieber Maiskolben

„Ist das so ein indisches Spezialding oder irgendein neuer Food-Trend, der an mir vorbeigegangen ist?“, versuche ich mir einen Reim auf die Tütensuppe zu machen. „Oder haben wir eine heiße Quelle im E-Grill verbaut? Soll damit ein geschmacksneutraler Salat nachgewürzt werden?“ Lange muss ich nicht auf eine Antwort warten. Der wieder gefasste Grill-Meister legt das Tütensüppchen an die Seite und fuchtelt erklärend mit seinen Händen über das bunte leckere Ensemble. Die ehemalige Tütensuppen-Besitzerin kommt aus dem Staunen nicht mehr heraus und befindet sich im Dauerabnickmodus. Scheinbar wird sie gerade in die Welt des „europäischen Barbecues“ eingeweiht. Guter Plan!

Etwas später darf ich dann miterleben, wie meine freundliche, nunmehr tütensuppenlose Postdotorandin an einem Maiskolben knabbert und diesen mit einem Kaltgetränk abrundet. Da freut sich mein TA-Herz! Scheinbar sind alle gut versorgt und genießen den lauschigen Sommerabend. Wieder mal ein Projekt, das rundum geklappt hat! Trotz vorübergehender punktueller Irrungen.

Ute Ipe

IMPRESSUM

Laborjournal 30. Jahrgang | Heft 10/2023

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:

CTRPhotos (istock) & Dr_Microbe (adobe)
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Kathleen
Gransalke, Karin Hollricher, Ute Ipe, Angela
Magin, Sigrid März, Andrea Pitzschke,
Mario Rembold, Carolin Sage, Chris Schlag,
Larissa Tetsch

Bankverbindung:

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



Illustr. Adobe Stock

KI & Co.

» Ventrikuläre Tachykardien, also in den Herzkammern ausgelöste Herzrhythmusstörungen, beruhen häufig auf zusätzlichen Herzschlägen. Wo diese Extrasystolen entstehen, ließ sich bisher nur invasiv per Herzkatheter und tomografischer Bildgebung ermitteln. **Axel Loewes** Arbeitsgruppe „Computermodelle des Herzens“ am **Karlsruher Institut für Technologie** trainierte ein konvolutionelles neuronales Netzwerk anhand von 1,8 Millionen simulierten Elektrokardiogrammen (EKG) und evaluierte es an klinischen Daten. In 82 Prozent der Fälle kann es den **Ursprungsort von Extrasystolen** korrekt bestimmen (Artif. Intell. Med. doi.org/gsjfkt). Herz-OPs wird das beschleunigen und ihre Risiken verringern.

» Die **Wechselzahl** (k_{cat}) beschreibt, mit welcher Maximalgeschwindigkeit ein Enzym sein Substrat umwandelt. Für jedes Enzym muss sie experimentell bestimmt werden, was zeitaufwendig und teuer ist. Meist ist sie deshalb unbekannt. Die Arbeitsgruppe **Computergestützte Zellbiologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** um **Martin Lercher** entwickelte ein auf Entscheidungsbäumen basierendes **Gradient-Boosting-Modell** maschinellen Lernens namens **TurNuP**, um k_{cat} -Werte von Wildtyp-Enzymen vorherzusagen. Selbst wenn die Sequenz eines Enzyms nur zu 40 Prozent mit Trainingssequenzen übereinstimmt, trifft es laut Autoren noch sinnvolle Vorhersagen (Nat Commun. doi.org/kq5). Das Webtool findet sich unter turnup.cs.hhu.de.

» Bisher war es unmöglich, die Bewegungsmuster mehrerer Tiere gleichzeitig über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Das **Deep-Learning-basierte Open-Source-Tool DeepOF** der Forschungsgruppen von **Mathias Schmidt** und **Bertram Müller-Myhsok** vom **Max-Planck-Institut für Psychiatrie** in München erlaubt es, die Körperhaltung mehrerer Tiere in realen Umgebungen über einen beliebigen Zeitraum mit deren Verhalten zu korrelieren. Selbst **komplexes Sozialverhalten** lässt sich mit ihm automatisiert untersuchen (Nat Commun. doi.org/kqrk).

-HM-

Seewiesen

Träume einer Taube

Wenn wir schlafen, wechseln sich unterschiedliche Schlafphasen des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafs und des Non-REM-Schlafs ab und gehen mit Veränderungen der Körperphysiologie und Gehirnaktivität einher. Besonders aktiv ist unser Gehirn während des REM-Schlafs. Dann erleben wir bizarre und emotionale Träume. Während der Non-REM-Schlafphasen entsorgt das Gehirn hingegen Abfallprodukte seines Stoffwechsels, indem es die Hirnkammern mit Rückenmarksflüssigkeit spült. Träume sind dabei nicht dem Menschen vorbehalten. Die Forschungsgruppe **Vogelschlaf** von **Niels Rattenborg** am **Max-Planck-Institut für biologische Intelligenz** in Seewiesen bei München zeichnete die Schlaf- und Wachzustände von 15 Felsentauben (*Columba livia*) mit Infrarot-

Videokameras und funktioneller Kernspintomographie (fMRT) auf. Letztere lieferte Einblicke in die Hirnaktivierung und Bewegung der Rückenmarksflüssigkeit durch die Hirnkammern. Die Erkenntnis der Ornithologen: Während der REM-Phasen waren diejenigen Hirnareale aktiv, die im Wachzustand visuelle Reize des Vogelflugs und Nervensignale von den Flügeln verarbeiten. Tauben scheinen während ihres REM-Schlafs also Flugszenen zu erleben. Außerdem war während der REM-Phasen ihre Amygdala aktiviert, die eine Rolle bei emotionalen Prozessen wie der Balz oder bei Aggression spielt. Vögel scheinen in ihren Träumen also sogar zu fühlen (Nat Commun. doi.org/gsb9c). Aktuell überlegen die Vogelkundler, wie sie mehr über den Inhalt der Träume einer Taube erfahren können. -HM-

Wien

Mavericks als horizontale Genfähren

Gene können im Tier- und Pflanzenreich von einer Art auf eine andere übertragen werden. Nur wie? Die Arbeitsgruppe von **Alejandro Burga** am **Wiener Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA)** identifizierte in Fadenwürmern (*Caenorhabditis briggsae*) einen Vektor für solch einen horizontalen Gentransfer: eine **Maverick** oder **Polinton** genannte Klasse virusähnlicher Transposons. Diese mit bis zu 40 Kilobasen besonders großen springenden DNA-Elemente existieren in den meisten Eukaryoten und enthalten zwischen ihren Inverted-Repeat-Sequenzen virale Gene, die für DNA-Polymerasen, Integrasen und Capsid-Proteine codieren. Nur mit ihnen gelingt

es Transposons allerdings nicht, das Genom eines Wirts zu verlassen und einen anderen Wirt zu infizieren. **Mavericks** im Wurmgenom haben jedoch ein **Fusogen-Protein (MFUS-1)** erworben, das als transmembranes Glykoprotein die Membranfusion verschiedener Zellen vermittelt. Mit ihm können **Mavericks** umhüllte infektiöse Partikel bilden und Sequenzabschnitte ihres Wirts mit sich nehmen. Tatsächlich waren sie laut der Wiener Arbeitsgruppe bereits für mehrere horizontale Gentransfers zwischen unterschiedlichen Wurmgesellschaften verantwortlich (*Science*. doi.org/gskvmz). Vielleicht vermitteln sie sogar den Gentransfer in anderen Tierlinien. -HM-

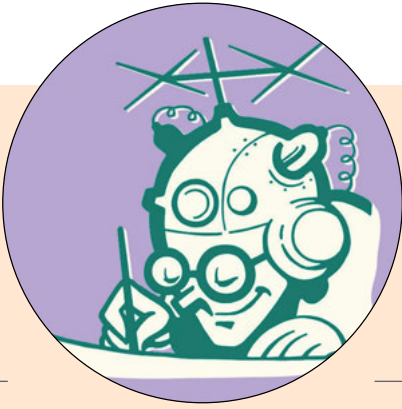
München

4D-Druck für die Nervenstimulation

Nervenzellen können künstlich stimuliert werden, etwa um Schmerzen zu lindern oder Schlafapnoe, Epilepsie und Depressionen zu behandeln. Dafür werden ihre Enden über angelegte oder implantierte Elektroden mit Stromimpulsen angeregt. Periphere Nerven sind aber häufig nicht mal 200 Mikrometer dick. Entsprechend fein müssen Elektroden sein, um im Mikrometerbereich angebracht werden zu können. Forschende des **Institute of Biomedical Engineering** der **Technischen Universität München** um **Bernhard Wolfrum** entwickelten flexible Elektroden, die sie per 3D-Druck herstellen und die sich bei Kontakt mit Feuchtigkeit verformen (4D). Ihr Clou: Wer-

den die Elektroden in feuchtes Körpergewebe eingesetzt, schließen sie sich von selbst ringförmig um hauchdünne Nerven. Dafür besteht ihr Äußeres aus einem biokompatiblen **Natriumacrylat-Hydrogel**, das bei Kontakt mit Feuchtigkeit anschwillt. Eine **Titan-Gold-Beschichtung** auf ihrer Innenseite aus flexiblem **Polyurethan-Druckharz** überträgt schließlich die elektrischen Signale zwischen Elektroden und Nervenfasern und eignet sich ebenso, um Nervensignale zu messen. Bei 100 Mikrometer feinen Nerven von Heuschrecken funktionieren die **Mikroelektroden** bereits (*Adv. Mater.* doi.org/grw5xr).

-HM-



Schöne Biologie Ganz schön dunkel hier

Es ist dunkel geworden in der Biologie. Zuletzt ist jedenfalls ziemlich viel dunkle Materie aufgetaucht. Googeln Sie mal „Dark Matter Biology“. Ohne Mühe werden Sie neben „Biological Dark Matter“ weiterhin finden: Dark Matter of the Genome, Genetic Dark Matter, Dark Matter of the Proteome, Dark Matter Proteins, Dark Matter of the Brain, Dark Matter of Life on Earth, Microbial Dark Matter, Viral Dark Matter, ...

Was damit gemeint ist, ist klar: Biologische Strukturen und Entitäten, von denen wir zwar wissen, dass sie existieren – aber viel mehr auch nicht. Beispiele sind etwa:

- » Genomabschnitte, deren Sequenzen bislang nicht ermittelt werden konnten;
- » DNA-Sequenzen, deren Funktionen im Verborgenen liegen;
- » Proteine, deren Funktionen man nicht kennt oder deren 3D-Strukturen sich mit aktuellen Methoden nicht darstellen lässt;
- » Mikroorganismen und Viren, von denen man nur DNA-(Teil-)Sequenzen gesehen hat – ansonsten bislang aber nichts.

All diese dunkle Materie ist in letzter Zeit stark gewachsen. Was zunächst zu dem paradox klingenden Schluss führt, dass wir methodisch zwar immer mehr können – damit aber neben einigem neuen Licht oft viel mehr Dunkel aufspüren. Wobei es natürlich gut ist, dessen Existenz endlich zu realisieren, auch wenn wir sonst so gut wie nichts darüber wissen.

Hauptgrund für die Erschließung des Großteils dieser dunklen Materie ist der rasante Fortschritt, den immer potentere Hochdurchsatztechniken samt ausgefeilter Bioinformatik den sogenannten Omiken beschert haben. In derartiger Menge und Geschwindigkeit strömen seitdem die Daten herein, dass man oftmals gerade noch erkennt, wofür sie stehen – sie aber in diesen Massen erstmal nicht weiter analysieren kann. Das betrifft beispielsweise die konkrete Bedeutung dunkler DNA- und Proteinsequenzen, viel mehr noch aber die Heerscharen potenzieller Mikroorganismen, deren dunkle Exis-

tenz man bislang einzig aus dem Auftauchen verräterischer DNA-Sequenzen in bestimmten Sammelproben ableiten kann.

Dazu ein Beispiel, das sich schon länger hinzieht und die Problematik gut illustriert. Vor über 25 Jahren identifizierten Mikrobiologen in einer Probe Torfmoor bis dato unbekannte bakterielle DNA-Sequenzen, die sie einem neuen Stamm – den Saccharibacteria – zuordneten. Verwandte Sequenzen fand man später unter anderem auch in menschlichen Mundproben. Doch schon das Isolieren dieser Bakterien erwies sich als sehr schwierig, weswegen man von ihrer Kultivierung erstmal nur träumen durfte. Lange konnte man sie daher nur theoretisch anhand von DNA-Sequenzen und den daraus vorhergesagten Proteinen studieren. Was irgendwann immerhin ermöglichte, dass man sie in Anreicherungskulturen nachverfolgen konnte.

Ein Durchbruch gelang schließlich vor knapp zehn Jahren, als man feststellte, dass Saccharibakterien nicht alleine existieren können, sondern als Epibionten auf der Zelloberfläche größerer Wirtsbakterien – meist Actinobakterien – leben. Damit wurde unter anderem auch klar, warum ihnen einige sehr gängige Gene fehlen: Ihr Wirt hat sie für sie.

Danach gelang die Kultivierung gleich einiger Spezies, wodurch man unter anderem erkannte, dass der ursprüngliche Stamm der Saccharibacteria in einen Superstamm namens Patescibacteria eingeordnet werden musste. Und mit deren Vertreter *Southlalkia epibionticum* schafften US-Forscher jetzt einen weiteren Durchbruch: Ihnen gelang seine Transformation und genetische Manipulation – womit von nun an ein mächtiges Werkzeug zur weiteren Analyse dieses Bakterienstammes bereit steht (*Cell* 186: 1-15).

Den Proof-of-Concept erbrachten sie dabei bezeichnenderweise mit der Expression gleich mehrerer fluoreszierender Fremdproteine. Als ob sie diesen Teil der mikrobiellen dunklen Materie auch ganz bildlich ausleuchten wollten.

Ralf Neumann

N

LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

Sogar
Clark Kent
den
Laborjournal-
Newsletter

Der ist gar
nicht so
bad, man!



laborjournal.de

Gut vernetzt

BERLIN/MAINZ: Forschende aus Neurophysiologie und theoretischer Biologie beschreiben gemeinsam einen neu entdeckten Mechanismus zur Steuerung des Flügelschlags bei Insekten und zeigen: Gap Junctions können auch anders!

In erster Näherung ist jedes Tier auf der Erde ein Insekt, schrieb der Ökologe Robert May. Die kleinen Krabbler begleiten unser Leben in Alltag und Wissenschaft: Sechs Nobelpreise gab es für Arbeiten an *Drosophila melanogaster*, von Morgan 1933 bis zu Hall, Rosbash und Young 2017. Damit zählt die Taufliege zu den bestuntersuchten Organismen. Für Überraschungen ist sie indes immer noch gut – das bewiesen die Arbeitsgruppen von Susanne Schreiber an der Humboldt-Universität zu Berlin und Carsten Duch an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (*Nature*. doi.org/gr9d4d).

Das insektenbegeisterte Team untersuchte, wie Taufliegen ihren Flügelschlag regulieren. Ein Gemeinschaftsprojekt im besten Sinne: „Wir haben nicht nur Daten ausgetauscht, sondern uns auch gegenseitig besucht und über die Schulter geschaut“, berichtet Schreibers Postdoktorand Jan-Hendrik Schleimer. Zusammen mit Doktorand Nelson Niemeyer modellierte und simulierte er in Berlin den Regelkreis, der den Flug der Fliegen steuert. Die Mechanik ist bekannt, sagt Schleimer. „Was aber immer noch ein Rätsel war: Wie sehen die Muster der neuronalen Inputs und motorischen Outputs aus und was ist der Mechanismus, der sie generiert?“

Schneller als Neuronen feuern

Drosophila nutzen, wie mehr als 600.000 andere Insektenarten, den asynchronen Flug. Ihr Flügelschlag erfolgt also mit höherer Frequenz als die Nervenimpulse, die ihn steuern. Hierfür bilden zwei antagonistische Muskelgruppen im Thorax der Fliegen ein oszillierendes System: Kontrahiert der eine Muskel, dehnt er zugleich den gegenüberliegenden. Die Dehnung löst dessen Kontraktion aus, wodurch wiederum der erste Muskel gedehnt wird – und so weiter. Die Bewegung zieht die Flügel mit enormer Geschwindigkeit abwechselnd nach oben und unten. Zweihundertmal pro Sekunde vibriert das System in *Drosophila*.

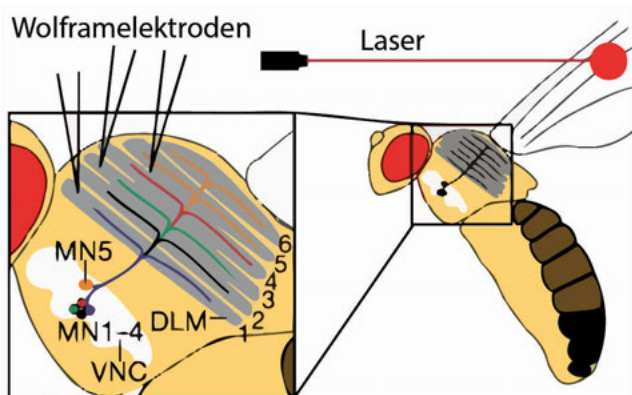
Doch die Muskeln kontrollieren den Flug nicht allein, erklärt Schleimer: „Im Muskel braucht man eine hinreichende intrazelluläre Calciumkonzentration, die die Kontraktion ermöglicht. Diese Konzentration wird durch die permanenten Nervenimpulse gesteu-

ert, die auf den Muskel treffen und das System modulieren: Wenn die Gesamtfrequenz der Aktivität des neuronalen Mustergenerators zunimmt, steigt auch der Calciumlevel in den Muskeln. Das manipuliert deren Frequenz und Amplitude.“

Mit Feinmotorik zur Aktivität

Nur fünf miteinander vernetzte Motoneurone steuern im *Drosophila*-Körper den dorso-longitudinalen Muskel, der sich entlang des gesamten Thorax erstreckt und den Flügel nach unten zieht. Auf dieses Kontrollnetzwerk konzentrierte sich das Team. Um die Aktivität der Neurone zu messen, fixierte Carsten Duchs Doktorand Silvan Hürkey im Mainzer Labor *Drosophila* an winzigen Haken und gab ihnen Styroporkügelchen als Sitzplatz. Dann versah er einzelne Muskelfasern mit Elektroden aus Wolframdraht. Die Aktivität der Muskelfasern liefert ein indirektes Maß für die Tätigkeit der Motoneurone, da sie einander exakt zugeordnet sind. Alle für ein komplettes Aktivitätsmuster nötigen Elektroden anzubringen, war diffizil, sagt Hürkey: „Eine Elektrode einzustecken, ist einfach; aber wenn man zwei weitere einsticht, schiebt man die erste wieder raus.“ Hürkeys Feinarbeit beeindruckt Schleimer: „Früher nutzte die Physiologie Modellorganismen, deren Neurone besonders groß waren, etwa die Riesenaxone bei Tintenfischen. Hier sind wir beim Gegenteil – so ziemlich beim Kleinsten, was man haben kann.“ Niemeyer fügt hinzu: „Und es ist cool, dass die Fliege trotzdem noch fliegt!“ Sobald sie Bodenkontakt verliert oder einen Luftzug spürt, reagiert sie unmittelbar.

Mittels Lasermessung zeichnete Hürkey den Flügelschlag auf und verglich ihn mit dem Aktivitätsmuster der Motoneurone. Jedes Neu-



Fünf Motoneurone (MN) innervieren die sechs Muskelfasern von *Drosophilas* dorsalem Flügeldepressor-Muskel (DLM). Mithilfe von in filigraner Handarbeit inserierter Wolframelektroden detektierte Silvan Hürkey die Aktivitätsmuster aller Motoneurone, während er gleichzeitig die Schlagfrequenz der Flügel mit einem Laser aufnahm.

Illustr.: Nach Abbildung 1a in *Nature*. doi.org/gr9d4d

ron feuerte alle zwanzig bis vierzig Flügelschläge, wobei eine lineare Korrelation zwischen der Häufigkeit der Aktionspotenziale und der Schlagfrequenz der Flügel bestand. Der Abstand zwischen den Pulsen war für alle Neurone gleich, aber sie feuerten nicht synchronisiert. Im Gegenteil: Ihre Ausschläge verteilten sich so, dass sich die Abstände zwischen ihnen maximierten. Außerdem blieb die Reihenfolge, in der sie feuerten, meist dieselbe.

Asynchron verknüpft

Dieser asymmetrische Zustand wurde bereits in den 1970er-Jahren beschrieben. Eine Hypothese ist, dass die Neurone dabei über inhibitorische chemische Synapsen verbunden sind. „Aus mathematisch-theoretischer Sicht hätte das stimmen können, aber es ist nicht die einzige Möglichkeit“, erläutert Schleimer. Für die Modellierung definierten die Forschenden einfache mathematische Regeln: Geht ein Fremdpuls kurz vor dem eigenen ein, müsste daraus eine Verzögerung des Aktionspotenzials resultieren; geht er kurz nach dem eigenen ein, sollte das zur Beschleunigung führen. „Wenn diese Kriterien erfüllt sind, desynchronisieren die Nervenzellen“, beschreibt Schleimer die modellgenerierten Daten. Aber passten die auch zur Biologie? Laut Theorie zur Membrandynamik von Nervenzellen durchaus, sagt Schleimer.

Für die Kopplung der Neurone kamen neben inhibitorischen Synapsen auch Gap Junctions – also elektrische Synapsen – in Frage. Doch es erschien abwegig, dass Letztere an der Erzeugung asynchroner Muster mitwirken sollten. Schließlich sind Gap Junctions interzelluläre Kanäle, die einen direkten Zell-Zell-Transfer von Ionen vermitteln, was zur Angleichung der Membranpotenziale der Zellen und deren Synchronisierung führen sollte. Doch als Hürkey Farbstoff in eines der Motoneurone injizierte, verteilte der sich auch in den übrigen Nervenzellen, was die Hypothese zu ihrer Verbindung durch Gap Junctions stützte. Juniorgruppenleiterin Stefanie Ryglewski bestätigte den Befund: Mit unendlichem Fingerspitzengefühl nahm sie per Patch-Clamp-Technik die Membranpotenziale zweier Motoneuronen simultan auf und zeigte, dass ein Strom in einer Zelle unmittelbar eine Antwort im zweiten, elektrisch gekoppelten Neuron hervorruft. Mehr noch: In Fliegen, die das für Gap Junctions wichtige Gen *ShakB* überexprimieren, feuern die Motoneurone synchron, was die Schlagfrequenz der Flügel schwanken lässt.

„Als wir das gesehen haben, sind wir hier in Berlin fast vom Stuhl gefallen!“, begeistert sich Schleimer.

Zurück in den Computer

Mithilfe dieser Daten erweiterte Niemeyer das einfache mathematische Modell zu einer komplexen biophysikalischen Computersimulation, die die Leitfähigkeit der einzelnen Neurone abbildet. „Darin ist jedes Neuron ein System von Differentialgleichungen“, erklärt er. „Sie werden stark reduziert, aber man kann ihnen verschiedene Eigenschaften geben, anhand derer sie miteinander agieren können.“

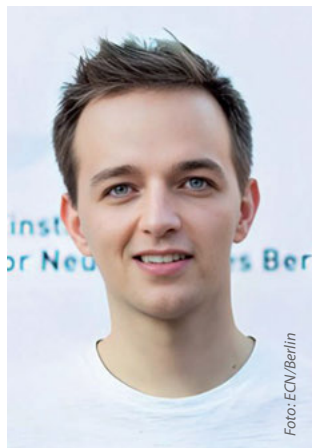


Foto: ECV/Berlin



Foto: aCCN/Berlin



Foto: AG Dürch/IGN

Nelson Niemeyer (links) und Jan-Hendrik Schleimer (Mitte) arbeiteten in Berlin an der mathematischen Modellierung und Computersimulation des Fliegenflugs. Silvan Hürkey (rechts) lieferte in Mainz die notwendigen physiologischen Daten. Vor allem schauten sie sich aber gegenseitig über die Schulter.

Er modellierte die Ströme zwischen den Neuronen und simulierte das Auslösen von Pulsen. So zeigte er, dass die Motoneurone zwar gekoppelt sein müssen, die Kopplung jedoch nicht zu stark ausfallen darf. „Wir brauchen ein gewisses Level an Gap Junctions; das ist so eine Art Sweet Spot“, fasst Schleimer zusammen.

Anhand des Modells erkannte das Team, dass die Zusammensetzung der Ionenkanäle in der Membran – vor allem die Anzahl der Kaliumkanäle – über die nötige Erregbarkeit der Motoneuronen entscheidet. Hürkey überprüfte das anhand des Kaliumkanals Shab, der in der Neuronenmembran für fünfzig Prozent des Kalium-Auswärtsstromes verantwortlich ist. Wenn er das Kanalprotein selektiv in den Flugmotoneuronen des dorsolongitudinalen Muskels überexprimierte, synchronisierten sich die Pulse der Neurone – wie vom Modell vorhergesagt.

Effizienz auf kleinstem Raum

„Nun wollten wir noch zeigen, dass die Musterbildung in den Motoneuronen stattfindet und nicht schon vorher. Dazu haben wir

die vorgeschalteten Interneurone mit Channelrhodopsinen ausgestattet, sodass wir sie mit Licht aktivieren konnten“, sagt Hürkey. Die Aktivierung ließ die Motoneurone schneller feuern, aber ihre Phasenhistogramme veränderten sich nicht. Sie blieben sogar gleich, wenn die Mainzer die Channelrhodopsine direkt in den Motoneuronen exprimierten und aktivierten. „Die Motoneurone machen das unter sich aus“, stellt Hürkey klar.

Fünf Neurone mit schwacher elektrischer Kopplung genügen also, um autonom ein Aktivierungsmuster zu generieren – ein effizienter Mechanismus mit minimalem Platzbedarf, der gängige Annahmen über den Haufen wirft:

Eine Desynchronisation, die beim langen tonischen Feuern ausschließlich über Gap Junctions gesteuert wird, sei noch nie zuvor beschrieben worden, hebt Hürkey hervor. Schleimer ergänzt: „Das Wechselspiel zwischen Synchronisation und Desynchronisation ist auch für unser Gehirn wichtig. Es gibt Pathologien, die mit zu viel Synchronisation assoziiert werden, etwa Epilepsien.“ Die Arbeit zeige außerdem, wie allein die Art und Weise, mit der einzelne Nervenzellen Pulse generieren – sozusagen die Persönlichkeit der Neurone –, das Verhalten gesamter neuronaler Netzwerke bestimmen kann, betont Susanne Schreiber, Leiterin der Berliner Arbeitsgruppe.

Die weitere Zusammenarbeit im Rahmen eines größeren Konsortiums ist fest geplant, denn die Liste an neuen Fragen ist lang: Warum verwendet das Steuerungssystem überhaupt Gap Junctions? Gibt ihre Geschwindigkeit den Ausschlag oder macht ihre gleichbleibende Stärke sie chemischen Synapsen überlegen? Wie werden sie reguliert, um die Systeme robust zu halten? „Das ist das, was uns in Zukunft bewegt“, freut sich Schleimer.

Angela Magin

Die Ninjas des programmierten Zelltods

BASEL/LAUSANNE/STUTTGART: Um den Organismus zu schützen, greifen Zellen mitunter zu einer drastischen Maßnahme: dem programmierten Zelltod, an dessen Ende sie platzen. Doch ist dieses Zerbersten – wie bisher angenommen – wirklich nur eine Folge zu hohen osmotischen Drucks?

Nisten sich pathogene Bakterien in eukaryotischen Wirtszellen ein, vervielfältigen sich in ihnen und stehen kurz davor, den gesamten Wirt zu befallen, bleibt infizierten Zellen manchmal nur eines: der Opfertod. Zum Schutz des Organismus begehnen sie aktiv Selbstmord. Sie reißen ihre eigene Zellmembran auf und verhindern so, dass sich die Pathogene ungehemmt vermehren können. Doch wie zerstören sie während dieser als Pyroptose bezeichneten inflammatorischen Variante des programmierten Zelltods ihre eigene Schutzhülle? Die bisherige Idee war simpel: Porenbildende Proteine wie etwa Gasdermin werden zur Plasmamembran rekrutiert. Durch diese Poren dringt Flüssigkeit in die Zelle. Der osmotische Druck steigt, die Zelle platzt.

Reißverschluss auf Zellebene

Dass der finale Todesstoß jedoch bei weitem kein so passiver Prozess ist, wie bisher gedacht, beweisen die Strukturbiologen um Sebastian Hiller vom Biozentrum der Universität Basel. In ihrer jüngsten Publikation (*Nature*, doi.org/gsbdpq) beschreiben sie die Struktur und Funktion des Nerve Injury-induced Protein 1 (Ninjurin-1). Dieses Membranprotein ist zwar bereits seit den Neunzigerjahren bekannt, doch erst vor zwei Jahren entdeckte eine US-amerikanische Arbeitsgruppe, dass es aktiv zur Zerstörung der Plasmamembran während der Pyroptose beiträgt. Wie es da-

bei die Zellruptur auslöst, erwies sich allerdings als nicht ganz einfach aufzuklären. „Wir haben zwei Jahre lang intensiv zu zehnt an dem Projekt gearbeitet. Das Herzstück der Arbeit, also die Struktur von Ninjurin-1, hatten wir zwar schon ziemlich früh, aber wir wollten



Sebastian Hiller vom Biozentrum der Universität Basel erhielt 2018 die ICMRBS-Gründermedaille – eine der wichtigsten Auszeichnungen in der NMR-Forschung. Foto: Unibas

das Projekt holistisch angehen, um das System als Ganzes zu verstehen“, betont Hiller. Also kombinierten die Schweizer Strukturbiologen Kryo-Elektronen-Mikroskopie (EM), Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) und hochauflösende Mikroskopie mit ortsgerichteten Mutagenese-Assays und Computersimulatio-

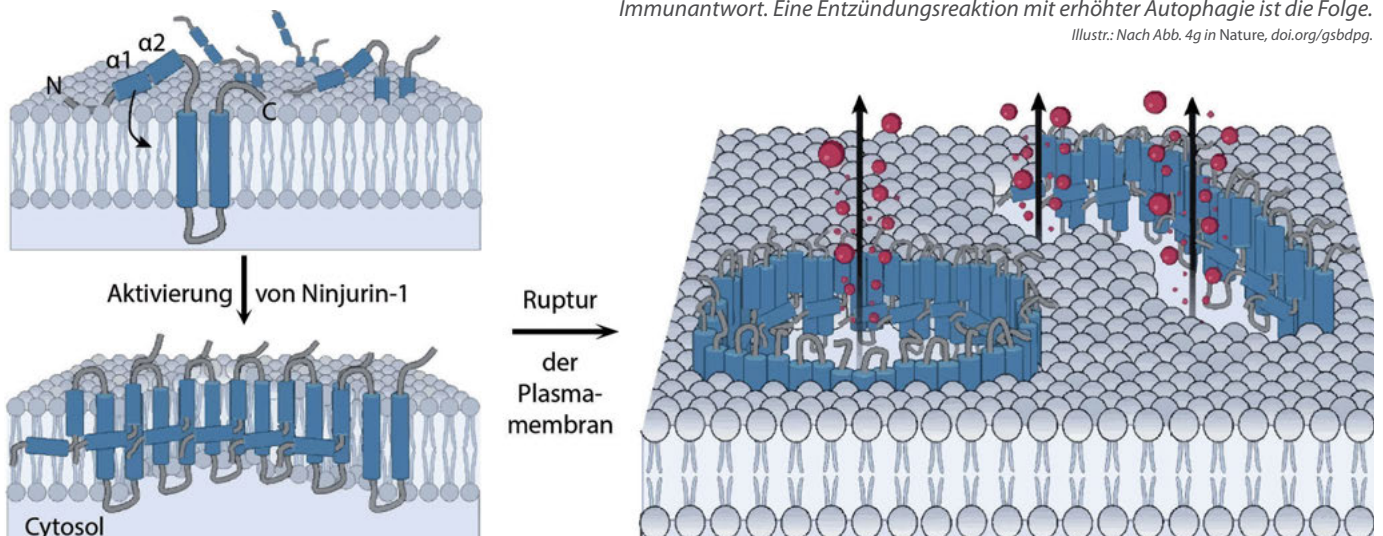
nen und können die Wirkungsweise von Ninjurin-1 jetzt stolz auf atomarer Ebene präsentieren: Im inaktiven Zustand schwimmt Ninjurin-1 als Monomer in der Zellmembran, wobei zwei amphipatische α -Helices des Proteins aus der Membran herausragen. Setzt die Zelle ihr Selbstmordprogramm in Gang, wird Ninjurin-1 aktiviert. Seine α -Helices falten sich in die Plasmamembran hinein und verknüpfen einzelne Ninjurin-1-Proteine untereinander. Ein großflächiges, zaunartiges Filamentgeflecht entsteht. Im Gegensatz zum Proteinnetzwerk des Cytoskeletts stabilisiert es die Zelle allerdings nicht, sondern dient als riesige, unregelmäßige Sollbruchstelle. Ähnlich einem Reißverschluss öffnen die Ninjurin-1-Polymere die Plasmamembran. Ganze Stücke werden aus der Zelloberfläche gerissen und das Schicksal der Zelle ist besiegelt.

Ein stabiles Netzwerk

Ein Detail überraschte die Basler Forscher dabei besonders: Während andere porenbildende Proteine wie zum Beispiel Gasdermin stets nach exakten stöchiometrischen Verhältnissen interagieren, folgen die durch Ninjurin-1 induzierten Membranrisse keinem definierten Muster. Das mag zunächst trivial klingen. Doch damit in einer Zellmembran ein stabiles Loch entstehen kann, müssen Bruchstellen energetisch stabilisiert werden. Andernfalls würden entstehende Risse durch den

Im inaktiven Zustand ragen zwei α -Helices von Ninjurin-1 aus der Zellmembran heraus. Wird das Transmembranprotein aktiviert, falten sie sich in die Membran ein, wodurch sich einzelne Ninjurin-1-Proteine zusammenlagern und Löcher in der Plasmamembran bilden. Durch sie treten Danger-associated Molecular Patterns (DAMPs) und Lactatdehydrogenasen (LDH) aus und aktivieren die angeborene Immunantwort. Eine Entzündungsreaktion mit erhöhter Autophagie ist die Folge.

Illustr.: Nach Abb. 4g in *Nature*, doi.org/gsbdpq.



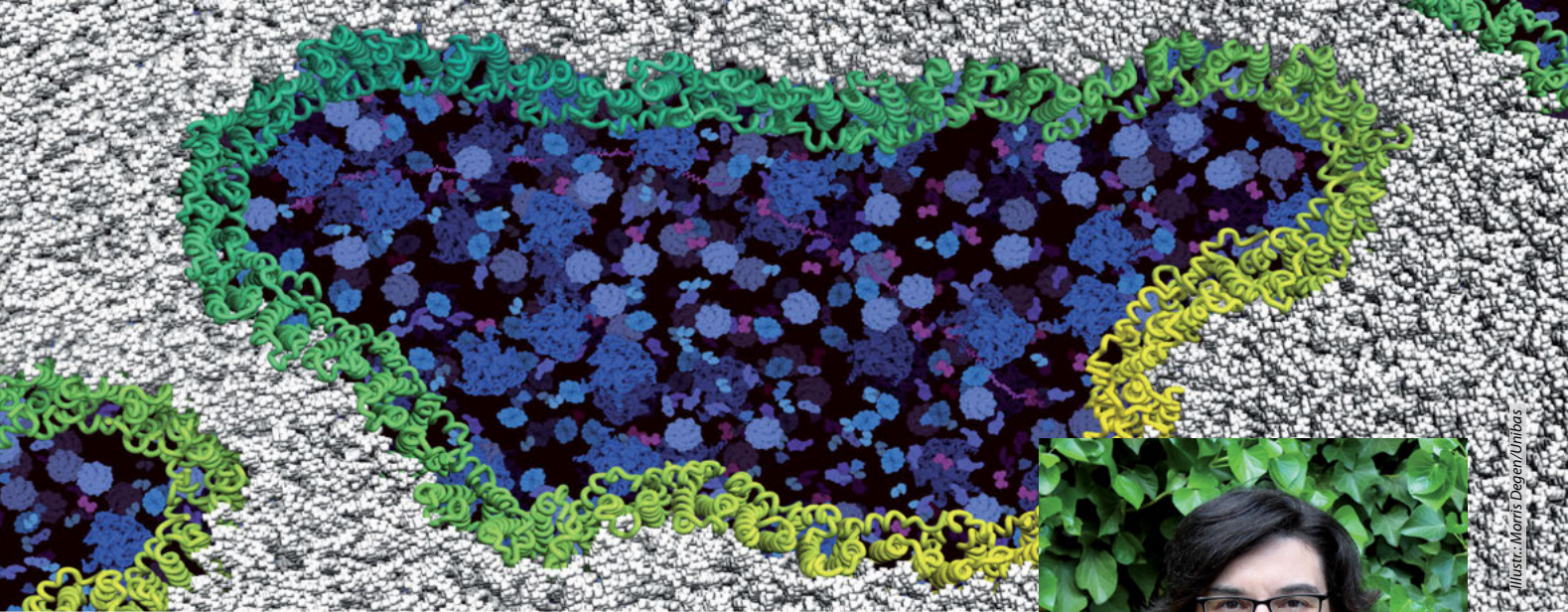


Illustration: Morris Degen/Unibas

hohen Membrandruck wieder geschlossen – eine Eigenschaft, die sich Forschende beispielsweise bei der Elektroporation zunutze machen. Ninjurin-1-Filamente halten diesem Membrandruck allerdings stand, auch ohne andere Membranproteine binden zu müssen. Morris Degen, Doktorand in Hillers Gruppe und einer der drei Erstautoren der Studie, fasst zusammen: „Wir können jetzt mit Sicherheit sagen, dass Ninjurin-1 für die Membranruptur notwendig ist und selbstständig lange Oligomere formt.“

Wie es Löcher in einer Membran stabilisiert, demonstrierte Hillers Kooperationspartnerin und Juniorgruppenleiterin Kristyna Pluhackova an der Universität Stuttgart: Ihre Molekulardynamik-Simulationen bestätigten, dass Ninjurin-1-Filamente im Gegensatz zu den Polymeren anderer porenbildender Proteine hochflexibel sind. Indem sich die Filamente nach innen und außen verbiegen, halten die von ihnen induzierten Membranrupturen dem hohen Membrandruck stand und zerreißen infolge dessen die Plasmamembran. „Wir haben jetzt fundamental verstanden, dass die Zellmembran bei der Pyroptose eben nicht wie bisher gedacht von selbst bricht. Zellen benötigen Ninjurin-1-Filamente, um ihre stabilen Membranen zu zerstören“, bestätigt Hiller.

Zellruptur ist ein aktiver Prozess

Der gezielte Zelltod ist eine extreme, unumkehrbare Maßnahme von Zellen, um sich vor Pathogenen zu schützen. „Entsprechend gut muss die Pyroptose kontrolliert sein“, betont Hiller. „Das ist wie eine eingebaute Notfallsperrung einer Brücke, die nicht einfach aus Versehen losgehen darf“. Wie stark der finale Zusammenbruch der Zelle tatsächlich von Ninjurin-1 abhängt, zeigte die Kollaboration mit der Arbeitsgruppe des Immunologen Petr Broz von der Universität Lausanne. Sein Team mutierte gezielt einzelne Aminosäurereste im Protein und exprimierte die mutierten Proteine sowohl in humanen als auch in

murinen Zellen. Waren die Netzwerkbildung und somit die finale Zellruptur beeinträchtigt? Tatsächlich machten bereits minimale Veränderungen seiner Aminosäuresequenz Ninjurin-1 funktionsuntüchtig. Es konnte seine typischen Proteinnetzwerke nicht länger bilden. „Bei Enzymen gibt es oft nur ein paar einzelne konservierte Reste. Doch Ninjurin-1 ist hochkonserviert. Es scheint mit seinem ganzen Wesen in seine Funktion involviert zu sein“, begeistert sich Hiller. „Es ist nicht nur ein Protein, das mit einer kleinen Stelle irgendwas macht, sondern das gesamte Protein arbeitet als Ganzes!“



Die Lausanner Arbeitsgruppe von Petr Broz validierte den Wirkungsmechanismus von Ninjurin-1 in der Zellkultur anhand einzelner Aminosäuremutanten. Foto: Unibas

Darüber hinaus erwies sich die Netzwerkbildung von Ninjurin-1 sogar als essenziell für den Zelltod. Exprimierten die Schweizer Immunologen mutiertes, nicht funktionsfähiges Ninjurin-1 in humanen und murinen Zellen und lösten die Pyroptose dann mittels des proteolytischen Enzyms Caspase 4 aus, rupturierten die Zellkulturen nicht länger – obwohl sich in Zellmembranen Poren durch das Protein Gasdermin gebildet hatten. Der Beweis war erbracht: Pyroptotische Zellen platzen an ihrem Lebensende nicht einfach nur infolge osmotischer Druckveränderungen. Ihre Lyse ist das Ergebnis eines aktiven regulatori-



Kristyna Pluhackova nahm an der Universität Stuttgart die Verformbarkeit von Ninjurin-1-Polymeren in silico unter die Lupe. Foto: AG Pluhackova

schen Mechanismus. Für das Verständnis von körpereigenen inflammatorischen Prozessen bietet diese Erkenntnis eine ganz neue Plattform. Auf ihrer Basis könnten beispielsweise Krebstherapeutika gezielt durch rationales Protein-Design entwickelt werden.

Gemeinsam stark

Vorerst wird Morris Degen aber weiter an Ninjurin-1 arbeiten und seine Promotion in Hillers Arbeitsgruppe abschließen. Er will mithilfe von Rasterkraftmikroskopie visualisieren, wie Ninjurin-1 zu Filamenten oligomerisiert und Brüche in der Membran induziert. Kristyna Pluhackova von der Universität Stuttgart möchte unterdessen das Zusammenspiel von Ninjurin-1 mit Membranlipiden näher beleuchten. „Experimentell lassen sich Lipid-Protein-Wechselwirkungen schlecht erforschen – nicht zuletzt, weil die Lipidzusammensetzung von Zellmembranen oft unbekannt ist“, erklärt sie. Mithilfe von Molekulardynamik-Simulationen lässt sich jedoch gezielt untersuchen, wie die Lipidkomposition die Polymerstruktur von Ninjurin-1 beeinträchtigt, sagt die Theoretische Chemikerin.

Fest steht: Ninjurin-1 kann sich nicht länger vor den Augen der Wissenschaft verbergen und erinnert nur noch namentlich an die Heimkrieger des alten Japan. Und noch eines zeigt das Kooperationsprojekt aus Basel, Lausanne und Stuttgart: Eine gelungene Kommunikation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen ist das A und O, um den Vorhang zum fundamentalen Verständnis von biologischen Prozessen weiter zu lüften. Anna Sternberg

Leben von Luft und Strom

JENA: Bakterien, die hochwertige Kohlenstoffverbindungen unter Strom aus Kohlenstoffdioxid aufbauen, könnten gleich mehrere globale Probleme lösen. Zuerst muss aber die mikrobielle Elektrosynthese verstanden sein ...

Die Menschheit steht derzeit vor einer Menge drängender Probleme. Zu ihnen zählt insbesondere der Anstieg der globalen Durchschnittstemperaturen, der sich nur durch eine drastische Reduktion von Treibhausgasemissionen bremsen lässt. Gleichzeitig gehen fossile Energieträger wie Erdöl zur Neige, die nicht nur als Treibstoff, sondern auch als Basis für die Synthese einer Vielzahl chemischer Verbindungen dienen. Eine Technologie, die der Atmosphäre CO₂ entzieht und daraus verwertbare Chemikalien synthetisiert, könnte helfen, beide Probleme zu lösen.

Derartige Prozesse laufen tatsächlich in der Natur ab: Verschiedene Mikroorganismen nutzen atmosphärisches CO₂ als Kohlenstoffquelle und bauen daraus ihre Zellbestandteile auf. Für eine technische Nutzung besonders interessant ist die mikrobielle Elektrosynthese (MES), bei der Bakterien die für die Reduktion von CO₂ benötigten Elektronen über eine Elektrode im Nährmedium zugeführt bekommen. Erstaunlicherweise ist die MES aber längst nicht im Fokus der Öffentlichkeit angekommen und wird selbst in Mikrobiologie-Lehrbüchern kaum behandelt. „Das liegt daran, dass die Biologie dahinter noch immer als Black Box gesehen wird, also nicht richtig verstanden ist“, erklärt Miriam Rosenbaum, Lehrstuhlinhaberin für Synthetische Biotechnologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und Leiterin des Biotechnikums am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (Leibniz-HKI). Die Mikrobiologin beschäftigt

sich schon seit ihrer Diplomarbeit mit Mikroorganismen, die Elektronen mit einer Elektrode austauschen, und versucht, sie biotechnologisch nutzbar zu machen. „Aber wir können einen Prozess nur kontrollieren, wenn wir ihn auch verstehen“, ist Rosenbaum überzeugt.

Stromfressende Bakterien

Bakterien, die Strom produzieren, also Elektronen über Enzyme nach außen abgeben, sind schon lange bekannt und werden bereits seit Mitte der 1990er-Jahre erforscht. Sie gehören vor allem zu den Gattungen *Geobacter* und *Shewanella*, die als Biofilm auf Eisenmineralien wachsen und Elektronen auf das Substrat übertragen. Zu den Mikroorganismen, die Elektronen hingegen von einer Elektrode aufnehmen, gehören beispielsweise Vertreter der strikt anaerob lebenden acetogenen Bakterien. Aus CO₂ und H₂ stellen sie in einer anaeroben Atmung Acetat und unter passenden Bedingungen auch Ethanol her. „Wir arbeiten mit *Clostridium ljungdahlii*, dem Modellorganismus für die Acetogenese“, erklärt Rosenbaum. „Wenn wir an eine Suspension des Bakteriums Strom anlegen und Kohlenstoffdioxid zuführen, produziert es Acetat.“

Bislang ging die Forschungsgemeinde davon aus, dass die elektrotrophen Bakterien zugeführte Elektronen direkt von der Elektrode abgreifen. Doch diese Annahme basierte auf einem Trugschluss, wie die Biotechnologin berichtet: „Weil stromproduzierende Bakterien freie Elektronen über bestimmte Protei-

ne abgeben, war einfach behauptet worden, dass Elektronen auch in der MES über ähnliche Mechanismen direkt aufgenommen würden. Das ist aber nie bewiesen worden.“ Über Jahre hatte sich die Fachwelt auf diese Vermutung verlassen und dazu passende Versuche durchgeführt – etwa die Bakterien als Biofilm an die Elektrode zu bringen. Keiner dieser Versuche erzielte aber die gewünschten Ergebnisse. „Weil sie auf falschen Annahmen beruhen“, ist Rosenbaum überzeugt – und fügt hinzu: „Vor uns hat sich einfach niemand die Mühe gemacht, herauszufinden, wie die Bakterien wirklich an die Elektronen kommen.“ Diese Frage hat die Jenaerin jetzt gemeinsam mit ihrem Doktoranden Santiago Boto beantwortet (*Green Chem.* doi.org/gr9xnj).

Eine Frage des Wo

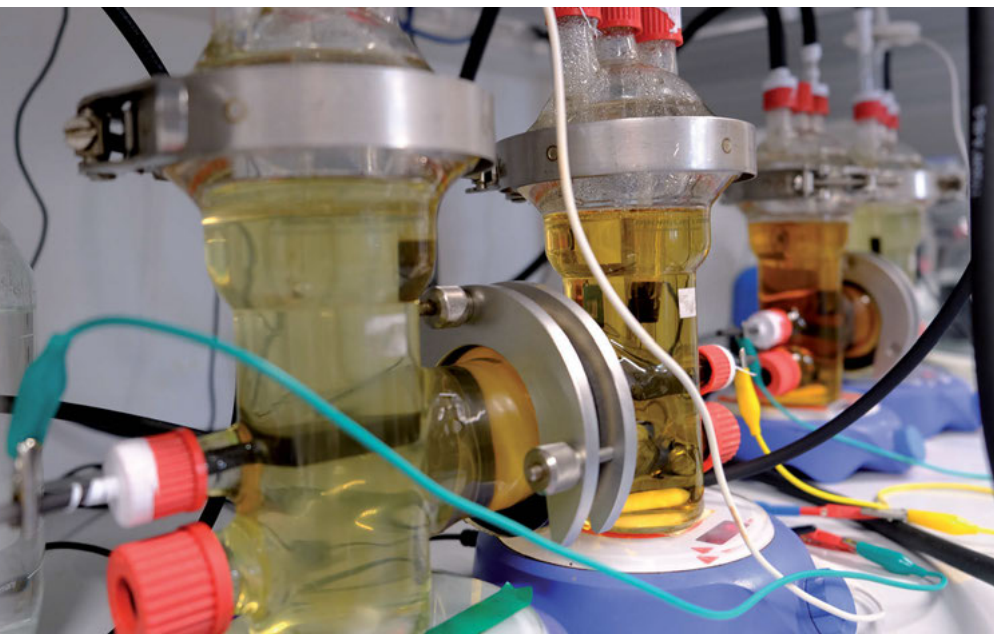
Alternativ zu einer direkten Aufnahme von Elektronen könnten sie auch indirekt übertragen werden – und zwar über Wasserstoff, der an der Elektrode durch Spaltung von Wasser entstehen könnte. Der Möglichkeit einer solchen Elektrolyse hatte bisher aber niemand Beachtung geschenkt. Schließlich war Wasserstoff in den ursprünglichen Arbeiten nicht nachgewiesen worden. Boto und Rosenbaum schauten mit einem neuen Versuchsdesign noch einmal nach und wurden fündig. „Bisherige Experimente versuchten, Wasserstoff in der Gasphase über dem Kulturmedium nachzuweisen“, erklärt Boto. „Wir haben dagegen mithilfe von empfindlichen Mikrosensoren direkt im Medium an der Elektrode gemessen und konnten dort tatsächlich Wasserstoff finden.“ Und mehr noch: Veränderten die Mikrobiologen das Redoxpotential der Zellkultur so, dass kein Wasserstoff mehr entstand, hörte schlagartig auch die Acetatproduktion auf. „Einen absoluten Beweis, dass Elektronen nicht auch direkt transferiert werden, können wir zwar nicht erbringen“, schränkt Rosenbaum ein. „Unsere Experimente zeigen aber, dass ein direkter Elektronentransfer zumindest nicht relevant ist. Denn nur wenn Wasserstoff entsteht, sind die Bakterien auch nachweislich aktiv.“

Suspensiv oder adhärent?

Damit machen die Mikroorganismen auf den ersten Blick das, was alle acetogenen Bakterien machen: Sie wandeln CO₂ und H₂ in Acetat um. „Allerdings zeigen unsere Bakterien ein unterschiedliches metabolisches Verhalten je

Sobald Bakterien wachsen, lässt sich das leicht anhand einer Trübung in der Kathoden-Kammer der Typ-H-Glasreaktoren beobachten. Der Nachweis von gelöstem Wasserstoff in unmittelbarer Nähe der Kathode erweist sich dagegen als anspruchsvoller.

Foto: Ronja Muench/Leibniz-HKI



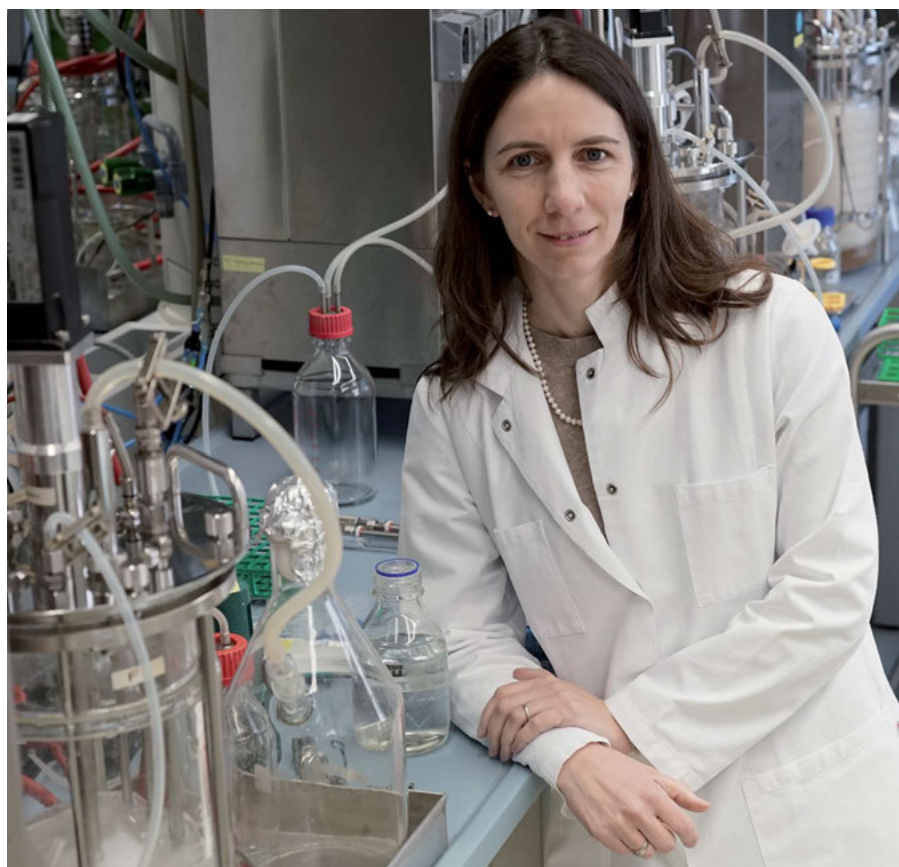
nach Versuchsaufbau unseres elektrochemischen Systems“, erklärt Rosenbaum. Die ersten Hinweise darauf fanden die Biotechnologen eher durch Zufall. Je nachdem mit wie viel Bakterienzellen Doktorand Boto neues Nährmedium beimpfte, wuchsen die Mikroorganismen auf unterschiedliche Art und Weise: Bei hoher Zellzahl verteilten sie sich im Medium – sie wuchsen also planktonisch. Bei niedriger Zellzahl bildeten sie hingegen einen Biofilm an der Elektrode. Da bei planktonischem Wachstum nur die wenigsten Bakterien die Elektrode berührten, war somit klar, dass Wasserstoff als Mediator wirken musste. Im Biofilm könnten die Bakterien zwar theoretisch Elektronen direkt von der Elektrode abgreifen, doch auch hier brach die Acetatproduktion sofort ein, sobald kein Wasserstoff mehr gebildet wurde.

Auch hinsichtlich von Biomasse und Acetatproduktion erwiesen sich planktonisch wachsende Kulturen als vielversprechender. Setzte Boto eine Elektrode mit vergrößerter Oberfläche ein, an der sich mehr Wasserstoff bildete, konnte er die Ausbeute sogar weiter steigern. „Auf diese Weise erreichten wir die höchsten Acetaterträge, die bislang für eine Reinkultur veröffentlicht sind“, freut sich der Doktorand. Die geringere Produktivität des Biofilms erklären sich die Jenaer Mikrobiologen indes damit, dass dieser durch sein Wachstum auf der Elektrode die Produktion und Diffusion von Wasserstoff behindert.

Überraschende Produkte

Letztlich war es aber dennoch der Biofilm-Ansatz, der für die größte Überraschung sorgte. In ihm bildete *C. ljungdahlii* nämlich nicht nur das für acetogene Bakterien typische Acetat, sondern völlig unerwartet auch die beiden Stickstoffverbindungen Glycin und Ethanolamin. „Bei der Arbeit mit acetogenen Bakterien wie *C. ljungdahlii* sind wir im Produktspektrum klar limitiert“, sagt Rosenbaum und ergänzt: „Acetat ist zwar eine wichtige Chemikalie, aber als Massenprodukt muss sie billig produziert werden. Mit MES können wir das nicht. Von daher ist Acetat für uns nicht das ideale Produkt.“

Die Freude über die beiden Stickstoffverbindungen war deshalb groß. Da Glycin und Ethanolamin im Gegensatz zu Acetat nur schwerlich chemisch synthetisiert werden können, darf ihre biotechnologische Herstellung mehr kosten. Doch über welche Stoffwechselwege stellt *C. ljungdahlii* die Stickstoffverbindungen her? Und wie lassen sich die Substratflüsse zugunsten höherer Effizienz verschieben? „Beide neuen Produkte sind ein Resultat von physiologischem Stress“, vermutet Rosenbaum. „Offensichtlich liegen beim Wachstum im Biofilm mehr Redoxäquivalente vor als



Nach einer Juniorprofessur an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) in Aachen ist Miriam Rosenbaum seit 2017 als Professorin für Synthetische Biotechnologie am Hans-Knöll-Institut in Jena tätig.

Foto: Jan-Peter Kasper/FSU Jena

verbraucht werden. Als Konsequenz beschreiben die Bakterien wohl Stoffwechselwege, die sonst keine Rolle spielen.“

Vom Labor in die Produktion

Ein neu eingereichter Projektantrag soll es nun ermöglichen, die Bildung der Stickstoffverbindungen genauer zu untersuchen und hoffentlich biotechnologisch nutzbar zu machen. Ein Vorteil dabei sei, dass *C. ljungdahlii* bereits industriell verwendet wird, sagt Rosenbaum. „In der Grundlagenforschung wollen wir zuerst prüfen, wie wir den Stoffwechsel von *C. ljungdahlii* verschieben können, um neue Produktgruppen zugänglich zu machen. Im nächsten Schritt wollen wir deren Produktion hochskalieren“, blickt die Studienleiterin in die Zukunft. Dem steht allerdings noch ein Hindernis im Weg. Derzeit finden alle Versuche mit *C. ljungdahlii* im Labormaßstab in einer sogenannten H-Zelle mit zwei abgetrennten Kammern statt. Der Grund: Bei der Elektrolyse entsteht an der Anode Sauerstoff, der die Bakterien töten würde. Deshalb werden Kathode und Anode räumlich getrennt und die Bakterien nur in die Kammer mit der Wasserstoff produzierenden Kathode gegeben. „Doch die H-Zelle lässt sich nicht hochskalieren“, bedauert Rosenbaum. „Wir wollen deshalb hin zu skalierbaren Röhrkesselfermentern.“

An der Optimierung der Reaktoren und Elektroden ist Falk Harnisch vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung in Leipzig beteiligt, der auch Co-Autor der aktuellen Studie ist. Rosenbaum und er kennen sich aus der Promotionszeit, nach der sich Harnisch auf die Elektrokatalyse spezialisierte. Als Boto und Rosenbaum feststellten, dass an ihrer Kathode auf abiotische Weise Ameisensäure entstand – was thermodynamisch unter den gewählten Bedingungen eigentlich unmöglich ist –, konnte Harnisch direkt helfen. Seine Analyse in Leipzig ergab: Aus Salzen des Nährmediums entstehen an der Elektrode Verbindungen, die die Ameisensäurebildung katalysieren. „Da die Acetatbildung über Ameisensäure läuft, nimmt dieser abiotische Vorgang unseren Bakterien Arbeit ab. Sie sparen also Energie“, freut sich Rosenbaum. Allerdings müsse man im Kopf behalten, dass Teile des Nährmediums dadurch verbraucht werden und den Bakterien fehlen könnten. „Für uns ist es spannend zu sehen, wie wir die Ausbeute steigern können, wenn wir die Biologie in die Systementwicklung einbeziehen“, fassen Boto und Rosenbaum zusammen. „Wir schauen uns an, was die Bakterien brauchen und designen auf dieser Grundlage Reaktoren.“ Vielleicht kann *C. ljungdahlii* so schon bald mit-helfen, dem Klimawandel entgegenzuwirken.

Larissa Tetsch



Stichwort des Monats

Hygrorezeption

Hygrorezeption ist unsere Fähigkeit, über die Haut „nass“ zu empfinden. Dabei ist der Mensch – im Gegensatz etwa zu Stabheuschrecken, Bienen, Nachtfaltern und Kakerlaken – gar nicht mit Oberflächenrezeptoren für die Empfindung von Nässe ausgestattet. Wie aber kann er ohne solche Hygrorezeptoren Feuchtigkeit wahrnehmen?

Tatsächlich ist das Konzept „Nässe“ eine Wahrnehmungssillusion, die uns unser Gehirn auf Basis früherer Reizerfahrungen vorgaukelt. Sie ist das Ergebnis einer multimodalen sensorischen Integration: Wir haben gelernt, die Empfindungen, die wir bei Kontakt mit Feuchtigkeit erleben, als „nass“ zu definieren. Doch unabhängig von bewusstem Empfinden ist die Fähigkeit, die Umgebungsfeuchtigkeit wahrzunehmen, auch für autonome Anpassungen entscheidend. So unterdrückt Hautfeuchtigkeit die Aktivität von Schweißdrüsen. Auch löst mangelnde Augenfeuchtigkeit Tränenfluss aus – ein Reflexmechanismus zum Schutz der Augenoberfläche. Genauso entscheidet die taktile Rauheit der Handflächen und deren Fähigkeit, trocken von nass zu unterscheiden, darüber, wie präzise wir etwas greifen können.

Psychophysik

Wie nehmen wir Feuchtigkeit also ganz ohne Hygrorezeptoren wahr? Im Jahr 1900 ließ der Psychologe Isaac Madison Bentley an der Cornell University New York Probanden mit verbundenen Augen ihre in dünnen Gummihüllen steckenden Finger in ein Wasserglas fassen. Auch ohne physischen Kontakt mit der Flüssigkeit nahmen sie Nässe wahr, und zwar umso deutlicher, je kälter das Wasser war (*AJP*, doi.org/b842rz). Hygrorezeption ist also eng mit unserem Kälteempfinden verbunden. Sinkt die Hauttemperatur, weil Feuchtigkeit auf der Haut verdunstet, wird das als „Nässe“ gedeutet. Je kühler die Empfindung, als umso feuchter wird etwas erachtet (*Ergonomics*, doi.org/kf9g). Ein warm-feuchter Reiz mit einer Temperatur über der lokalen Hauttemperatur wird hingegen nicht als nass empfunden (*Skin Res. Technol.*, doi.org/f6v3gh).

Feuchtigkeitsunterschiede von 1,6 Mikrolitern Wasser pro Quadratcentimeter Haut können wir bereits wahrnehmen (*Text. Res. J.*, doi.org/dmpdnr) – je nachdem ob der Feuchtigkeitsreiz als statischer oder dynamischer Reiz dargeboten wird (*Ergonomics*, doi.org/c4gsdr). So kann sich unsere Detektionsschwelle auf bis zu 400 Mikroliter Wasser pro Quadratcentimeter Haut erhöhen (*Acta Psychol.*, doi.org/f4dw6t). Je nasser außerdem etwas ist, umso größer müssen Feuchtigkeitsunterschiede sein, um zwischen ihnen unterscheiden zu können (*Skin Res. Technol.*, doi.org/f6v3gh). Auch spürt behaarte Haut mehr Nässe als kahle Haut (*J. Neurophysiol.*, doi.org/f6gt2), wahrscheinlich weil die dickere Hornschicht kahler Haut für eine geringere Thermosensitivität sorgt (*Science*, doi.org/c339tm). Im Gegenzug weist kahle Haut eine höhere räumliche Detektionsschärfe auf als behaarte Haut (*Brain Res. Bull.*, doi.org/ctbt4v).

Kältereize sind also essenziell für Nass-Empfindungen. Allerdings spüren wir Nässe natürlich auch in feuchtwarmen Umgebungen, wenn wir beispielsweise warmes Wasser berühren oder sich unsere Hauttemperatur durch sportliche Betätigung erhöht. Denn neben thermischen Hinweisen spielen auch taktile Empfindungen eine Rolle. Liefern thermosensorische Hinweise nur unzureichende Sinneseindrücke, helfen Tastsinnesempfindungen aus – etwa in Form der Klebrigkeit eines nassen Materials auf der Haut (*Acta Psychol.*, doi.org/f4dw6t). Allerdings löst nur schwacher mechanischer Druck in Form leichter Berührungen ein Nässe-Gefühl aus. Zu hoher Druck wird wieder als weniger kalt und weniger feucht empfunden (*Neuroscience*, doi.org/f5qnnz).

Neurophysiologie

Über welche neuronalen Mechanismen werden Kälte- und taktile Reize integriert? Die molekularen Details sind unklar. Bekannt ist: Myelinisierte A δ -Nervenfasern und nicht-myelinisierte C-Nervenfasern leiten Temperaturempfindungen an den Tractus spinothalamicus des Rückenmarks weiter. Die A δ -Fasern

feuern hauptsächlich bei Temperaturen zwischen 20 und 30 Grad Celsius. C-Fasern sind für 30 Grad Celsius oder mehr zuständig. Wie werden sie aktiviert? Durch Transiente Rezeptorpotenzial (TRP)-Kationenkanäle, die in den Zellmembranen der freien Nervenendigungen von A δ - und C-Fasern präsent sind und auf spezifische Temperaturbereiche zwischen 0 und 50 Grad Celsius reagieren. Werden sie stimuliert, erhöhen sie das Ruhemembranpotenzial ihrer Nervenenden und lösen temperaturspezifische sensorische Signale aus.

Der Tastsinn der Haut wird hingegen durch Mechanorezeptoren vermittelt, also korpuskuläre Nervenendigungen der Spinal- und Trigeminalganglien des Rückenmarks, die von mechanischen Reizen wie Dehnung und Druck aktiviert werden und ihre Impulse über A β -Fasern der dorsalen Säule der medialen Lemniskusbahn weiterleiten. Es existieren vier Klassen an Mechanorezeptoren: Meissner-Körperchen für Druckveränderungen, Merkel-Zellen für die Druckintensität, Ruffini-Körperchen für Dehnungsreize und die Vater-Pacini-Körperchen für Vibration.

Erneut sind es bestimmte Kationenkanäle, in diesem Fall epitheliale Natrium (ENaC)- und zwei-porige Kalium (KCNK)-Kanäle sowie TRP-Kanäle, die die Mechanotransduktion initiieren. Ob sie aktiviert werden, wenn sich die Lipiddoppelschicht der Zellmembran dehnt, sich das Cytoskelett spannt oder sich die extrazelluläre Matrix verformt, ist allerdings noch Gegenstand verschiedener Forschungsprojekte.

Unbekannt ist außerdem, wo genau Kälte- und taktile Reize zu einem Nass-Gefühl kombiniert werden. Erfolgt das bereits auf subcorticaler Ebene? Oder doch erst im somatosensorischen Cortex? Fest steht jedenfalls: Das menschliche Gehirn benötigt beide Signalarten, um eine neuronale Repräsentation eines Nässe-Reizes zu erzeugen. Egal ist es hingegen, ob tatsächlich Feuchtigkeit vorhanden ist. Liegen beide Sinneseindrücke vor, kommt einem so ziemlich alles nass vor (*J. Neurophysiol.*, doi.org/f6gt2).

Henrik Müller



Kennen Sie sie?

Die Mehrfach-Erste

Beharrlich ging unsere Gesuchte vor über hundert Jahren ihren Weg durch die Männerwelt der medizinischen Fakultäten. Und wurde in Europa und den USA mehrmals zur Pionierin.

Sicherlich platzte nicht vielen Forscherinnen mitten in einem Experiment ein leibhaftiger Kaiser ins Labor. Unserer Gesuchten passierte genau das. In einer berühmten Forschungsstation am Mittelmeer hatte sie gerade einen betäubten Oktopus auf dem Operationstisch fixiert, um dessen Speicheldrüsenfunktion zu untersuchen. Als sie gerade mit dem Sezieren beginnen wollte, ging plötzlich die Tür auf und der Kaiser betrat samt Gefolge das Labor. Genau in diesem Moment wirbelte der Krake in einer Reihe von Reflexbewegungen seine Arme herum und sprühte tintenfarbene Strahlen aus.

Der Kaiser, der zugleich als Präsident des Tierschutzvereins seiner Nation fungierte, war bestürzt ob dieser vermeintlichen Quälerei einer hilflosen Kreatur. Wütend bestand er darauf, dass Experimente, die Tieren Schmerzen zufügen, in der Forschungsstation verboten werden – und drohte, der Einrichtung ansonsten die finanzielle Unterstützung zu entziehen. Glücklicherweise konnte der Direktor und Gründer der Station, ein damals weltberühmter Zoologe, dessen Namen sie bis heute trägt, den Kaiser beschwichtigen. Er erklärte ihm die Notwendigkeit und Schmerzlosigkeit des Verfahrens, sodass die perplexen Physiologin das Oktopus-Experiment schließlich ohne weitere Konsequenzen fortsetzen durfte.

Diese war damals bereits 39 Jahre alt und hatte erst seit zwei Jahren ihren Dokortitel in der Tasche. Geboren wurde sie als Kind deutscher Auswanderer aus Württemberg in einer Stadt im Mittleren Westen der USA. Der Vater verließ die Familie früh, sodass die Tochter ihre Ausbildung immer wieder unterbrechen musste, um ihre alleinerziehende Mutter bei der Versorgung der Familie zu unterstützen. Nicht zuletzt deshalb konnte sie erst im Alter von 31 Jahren ein Zoologie-Studium

an einer Ivy-League-Universität rund 1.300 Kilometer weiter westlich aufnehmen.

Nach ihrem Abschluss erhielt sie ein Stipendium für Studenten mit wirtschaftlichen Schwierigkeiten an einem kurz zuvor gegründeten privaten College, das als erste Hochschule in den USA Promotionsabschlüsse auch für Frauen anbot. Dort forschte sie als biologische Assistentin unter anderem mit einem späteren Nobelpreisträger, der sie in den Sommermonaten zu einem großen meeresbiologischen Labor im Nordwesten der USA mitnahm. Unsere Tierphysiologin war die erste Frau überhaupt, die dort selbstständig forsch-

te – und schon bald erregte sie mit ihrer Arbeit größere Aufmerksamkeit: Ihre Ergebnisse zur Embryologie von Schirmquallen beendeten endgültig eine heftige Kontroverse zweier großer deutscher Zoologen ihrer Zeit.

Lohn dieser Resultate war, dass der „Sieger“ dieser Kontroverse sie zur Fortführung der Arbeit an sein Institut einlud. Also ging sie mit einer „European Fellowship“ von der Vorgänger-Organisation der heutigen American Association of University Women an dessen linksrheinische Universität – und wurde dort wieder zur ersten Frau, der experimentelle Forschung erlaubt wurde.

Die längst verdiente Promotion wurde unserer Pionierin dort jedoch am Ende verweigert, sodass sie dazu an eine andere deutsche Universität knapp 150 Kilometer nordwestlich wechselte. Auch dort war sie mit ihrem entwicklungsphysiologischen Quallenprojekt die erste Forscherin an der medizinischen Fakultät – und ging schließlich als erste Frau, die in einer experimentellen Wissenschaft promovierte, in die Annalen dieser Universität ein. Dies allerdings nicht ohne Kampf: Der Leiter „ihres“ physiologischen Instituts lehnte sie lange mit dem Spruch „Keine Röcke in meinem Hörsaal und Labor“ ab – und machte ihr Studium und Forschung schwer. Nach ihrer Promotion wurde er dann zu ihrem größten Förderer.

Nach einer weiteren Zwischenstation in der Schweiz ging sie zurück in die USA und forschte dort zunächst als erste Frau an einer

der absoluten Top-Medical-Schools der USA. Zwei Jahre später wurde sie Associated Professor an einer weiteren Universität im Mittleren Westen, wo sie nach sechs Jahren die Leitung des Department of Physiology übernahm und bis zu ihrem Ruhestand blieb. Sie war gerade ein Jahr dort, als sie als erstes weibliches Mitglied in die nationale wissenschaftliche Fachgesellschaft ihrer Disziplin aufgenommen wurde.

Ihr Forschungsinteresse war zeitlebens vielfältig. Anfangs erstreckte es sich auf den Aufbau des Herzens und die Funktionsweise des Blutkreislaufs. Danach lässt es sich allenfalls noch unter „Die Auswirkungen von Umwelt und Ernährung auf die Funktion physiologischer Systeme, insbesondere des Nervensystems“ zusammenfassen. Dazu verfolgte sie nicht nur Projekte in Quallen und Oktopus, sondern beispielsweise auch in Grashüpfern, Krebsen, Fröschen und jeder Menge Säugetiere inklusive des Menschen. Als ihre größte Leistung wird heutzutage allerdings eine eher methodische Errungenschaft erwähnt: Der erstmalige Einsatz einer Mikroelektrode zur elektrischen Stimulierung einer einzelnen Zelle. Konkret ging es in ihrer Pionierstudie damals um die Kontraktilität des Stiels von Glockentierchen.

Kurz nach dieser Episode ging die Physiologin in den Ruhestand. Sie starb direkt nach Ende des Zweiten Weltkriegs im Alter von 87 Jahren. Wie heißt sie?

Ralf Neumann

Na, wer ist's?

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

In LJ 6/2023 suchten wir **Janet E. Merz**. Gewonnen haben **Karl von Laer** (Frankfurt am Main) und **Eva Lorentzen** (Münster).

Auflösung aus LJ 9/2023:

„Der ungewöhnliche Naturstoffisolierer“ ist **Percy Lavon Julien**, der wichtige Wirkstoffe erstmals im Labor synthetisierte und als zweiter Afroamerikaner in die National Academy of Sciences aufgenommen wurde.

WIRKSTOFFSTUDIE

Aptamer mit Globuli?

Endlich beginnt Berlin Cures die klinische Prüfung des Aptamers BC 007 zur Behandlung von Long-COVID. Doch wieso arbeitet die Biotech-Firma dabei ausgerechnet mit dem anthroposophischen Krankenhaus Havelhöhe zusammen?

Seit zwei Jahren ruht die Hoffnung vieler Long-COVID-Betroffener (und auch vieler ME/CFS-Erkrankter) auf fünf Zeichen: BC 007. Die Substanz mit dem markanten Namen neutralisiert jedoch keine zwielichtigen Unterweltbosse – wie ein gewisser Geheimagent –, sondern funktionelle Autoantikörper (fAAB). Diese bedrohen, wie die Gegner von James Bond, die Gesundheit von unbescholtenen Bürgern. Und zwar, indem sie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren binden und aktivieren. Dadurch erzeugen sie einen permanenten physiologischen Reiz, den es eigentlich gar nicht gibt – das betroffene Organ, etwa das Herz, wird in Mitleidenschaft gezogen.

Auf diese spezielle Untergruppe von Autoantikörpern stießen die Ost-Berliner Forscher Gerd Wallukat und Albert Wollenberger bereits 1987 am damaligen Zentralinstitut für Herz-Kreislaufforschung (*Biomed. Biochim. Acta* 46(8-9): S634-9). Anfang der 2000er-Jahre begaben sich weitere Berliner Forscher auf die Suche nach einem wirkungsvollen Neutralisator dieser Autoantikörper und wurden bei Aptameren – einzelsträngigen DNA-Oligonukleotiden – fündig. 2014 gründeten einige der beteiligten Forscher und Forscherinnen Berlin Cures – ursprünglich, um chronische Herzschwäche zu behandeln; zwei Jahre später erschien das entscheidende Paper: „Aptamer BC 007 – A broad spectrum neutralizer of pathogenic autoantibodies against G-protein-coupled receptors“ (*Eur. J. Pharmacol.* 789: 37-45).

In Sesselkonformation

Eine Coronavirus-Pandemie, oder gar Long-COVID, hatte damals wohl niemand aus dem Berlin-Cures-Team auf dem Schirm. Doch das Virus eröffnete dem Unternehmen ganz neue Möglichkeiten für seinen Wirkstoff-Kandidaten. Zunächst als Prophylaktikum oder Therapeutikum gegen eine akute Virus-Infektion. „Laut NMR-spektroskopischen Daten bindet BC 007 an Proteine der Aufnahme und Replikation von SARS-CoV-2. Wie schon mit GPCR-Autoantikörpern verändert es dabei seine lineare Konformation auf charakteristische Weise hin zu einer Sesselstruktur. [...] Dank seiner Nukleinsäure-Natur ist es wasserlöslich, könnte als Spray also leicht über Mund und Nase inhaliert werden,“ so Peter Göttel (heute:



COO) im Herbst 2020 im *Laborjournal* („Wenn SARS-CoV-2 am Herzen liegt“, *LJ* 10/2020: 50-51). Auch die ersten Patente gingen eher in diese Richtung.

Gemeinsam mit Bettina Hohberger und Julia Fürst von der Uni bzw. Uniklinik Erlangen gelang 2021 aber auch der Nachweis von funktionellen Autoantikörpern in Patienten mit anhaltenden Long-COVID-Symptomen. „All 31 former COVID-19 patients had between 2 and 7 different GPCR-fAABs that acted as receptor agonists,“ stellte die Firmen-Uni-Kollaborati-

on fest (*J. Transl. Autoimmun.* 4: 100100). Unter den betroffenen GPCRs waren der β_2 -Adrenozeptor, der α_1 -Adrenozeptor, der Angiotensin-AT₁-Rezeptor, der Nociceptin-like Opioid-Rezeptor und der muskarinerge Acetylcholinrezeptor 2.

Aufwendige Herstellung

Zur Freude des Unternehmens und der beteiligten Wissenschaftlerinnen verliefen die ersten Heilversuche mit BC 007 bei Long-CO-

VID-Patienten am Uniklinikum Erlangen äußerst erfolgreich. Nach einmaliger Infusion normalisierten sich verschiedenste Symptome wie Erschöpfung, Konzentrationsschwäche, Geschmacksverlust und Bluthochdruck. „Ich kann es noch gar nicht glauben – mir geht es glänzend“, zeigte sich einer der behandelten Patienten begeistert.

Grund genug, das Aptamer nun auch im größeren Maßstab klinisch zu prüfen. Zunächst jedoch nur in der Indikation Long-COVID und speziell für Patienten mit Fatigue-Symptomatik. „Sobald wir über weitere zusätzliche Ressourcen verfügen, werden wir die Erprobung [...] für weitere Indikationen vorantreiben können“, teilt uns Berlin Cures auf Anfrage mit. Denn unter anderem sei der Produktionsprozess des Aptamers bei externen Herstellern zeitaufwendig und teuer. „Für die klinische Studie der Phase 2 ist [aber] ausreichend Wirkstoff verfügbar“, heißt es aus Berlin.

Und genau diese klinische Phase-2-Studie hat Anfang Juli begonnen. Denn dass das Aptamer gut verträglich ist und Nebenwirkungen kaum auftreten, hatte Berlin Cures schon in einer Phase-1-Studie an gesunden Probanden gezeigt. Eine darauffolgende Phase-2-Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konnte Ende 2022 ebenfalls abgeschlossen werden. Diese Studie fand an einem Krankenhaus in Belgrad (Serbien) statt.

Moment mal!

Die Long-COVID-Studie soll nun multinational und multizentrisch (sowie randomisiert, doppelt verblindet und Placebo kontrolliert) durchgeführt werden, um genau zu sein, an zwanzig Zentren, in fünf Ländern und mit 114 Patienten. Auch in Deutschland. Die ersten Patienten, so schreibt es die Berliner Firma stolz auf ihrer Website, seien schon aufgenommen worden, und zwar an der Uniklinik Münster und dem Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe im Südwesten von Berlin. Zuständige Kontaktpersonen in Münster: Michael Mohr aus der Pneumologie; in der Havelhöhe: Harald Matthes.

Harald Matthes, Krankenhaus Havelhöhe? Da klingelt doch was. Richtig, die Havelhöhe ist nicht irgendein Krankenhaus, sondern ein anthroposophisches Krankenhaus und Harald Matthes nicht irgendein Mediziner, sondern unter anderem Präsident der Deutschen Akademie für Homöopathie und Naturheilverfahren.

Wieso arbeitet eine Biotech-Firma ausgerechnet mit einem anthroposophischen Krankenhaus zusammen? Einem Krankenhaus, dessen Leitungsebene, laut einem taz-Bericht vom Februar 2022, vor allem aus „überzeugten Anthroposoph:innen“ besteht. Dessen Ärztlicher

Leiter und Ansprechpartner der klinischen Studie im letzten Jahr mit unseriösen Studien zu angeblichen Impfnebenwirkungen der Corona-Vakzine die Charité in Bredouille brachte und bei Long- bzw Post-COVID unter anderem „Störungen und Dissoziationen im Kräftegefüge des Patienten“ diagnostiziert.

Herzaufgaben und Nierenwickel zur „Entängstigung“

Zur Behandlung von Long-COVID-Patienten empfehlen Matthes und seine Anthro-Mediziner-Kollegen übrigens eine integrative Therapie. Neben Medikamenten beinhaltet diese unter anderem zur „Entängstigung“ des Patienten Herzaufgaben mit Aurum/Lavandula-Salbe, Baucheinreibungen mit Oxalis-Öl, Nierenwickel mit Ingwer und ein Fußbad mit Lavendel. Gegen den Husten wird „Roseneisen/Graphit“ angepriesen, dreimal wöchentlich subku-



Foto: Goetheanum

Beim klinischen BC-007-Test dabei: Anthro-Mediziner Harald Matthes

tan gespritzt oder zwei- bis dreimal täglich in Form von 10 bis 15 Globuli geschluckt. Berlin Cures teilt uns über die Auswahl der Studienstandorte mit: „Klinische Studien müssen professionell und hochwertig durchgeführt werden, da das Wohl der Patienten im Mittelpunkt steht. Deswegen werden die Prüfzentren basierend auf ihrer Erfahrung und ihres Fachwissens in Bezug auf klinische Studien, der Verfügbarkeit der für die Studie notwendigen Zielgruppe sowie der Erfahrung des Prüfarztes im betreffenden Krankheitsbereich ausgewählt.“

Wenig Erfahrung

Nach den Angaben im Klinische-Studien-Register *clinicaltrials.gov* hat das Krankenhaus Havelhöhe neben der Long-COVID-Studie bisher ganze 15 klinische Studien durchgeführt, davon neun Interventionsstudien. Eine zur Apherese, vulgo Blutwäsche, von C-reaktivem Protein (CRP) bei COVID-19-Patien-

ten, ist aktuell zurückgezogen, weil es nicht genug Patienten gibt. Zwei weitere sind als „terminated“ gekennzeichnet. Bleiben sechs, von denen fünf abgeschlossen wurden. Zwei Studien zu Herzerkrankungen aus den Jahren 2018 und 2022 sowie zu Lungenerkrankungen (Emphysema, Lungenkrebs) aus den Jahren 2012, 2015 und 2022. Interessant: Das dem Krankenhaus angeschlossene Forschungsinstitut Havelhöhe ist ebenfalls mit einer „klinischen Studie“ aus dem Jahr 2013 vertreten. Das anthroposophische Arzneimittel abnoba-VISCUM Mali 20 mg – ein 1-ml-Auszug aus frischem Apfelbaummistelkraut, wobei sich die 20 mg nicht auf den Wirkstoff, sondern die Menge an frischem pflanzlichem Ausgangsmaterial beziehen – wurde in einer Phase-3-Studie bei malignem Pleuraerguss getestet, und zwar nicht randomisiert, nicht verblindet und ohne Kontrollgruppe.

Fassen wir zusammen: Über allzu viel Erfahrung in der klinischen Prüfung scheint die Havelhöhe nicht zu verfügen.

Unklare Auswahl

Wie sieht's dann mit der COVID-spezifischen Expertise aus? Sucht man auf der Klinik-Website nach „Corona“ oder „COVID“, erscheint nur ein Hinweis für Schwangere, die sich bei Fragen an den Berufsverband der Frauenärzte wenden sollen. Eine spezielle Abteilung für COVID- oder Long-COVID-Patienten scheint es nicht zu geben. Im Gegensatz zu manch anderen Kliniken, die Post-COVID-Ambulanzen eingerichtet haben – und von Patienten geradezu überrannt werden (siehe dazu auch „Es fehlt jedwede politische Akzeptanz“ vom 05.06.2023 auf *LJ online*). Kaum Erfahrung bei klinischen Studien und keine offensichtliche Spezialisierung auf COVID oder Long-COVID – es bleibt unklar, warum das Berliner Krankenhaus zu den ausgewählten Prüfzentren gehört.

Neben der Havelhöhe fällt unter den Studienstandorten ein weiterer Name auf: das Klinikum Floridsdorf in Wien. 2018 machte es Schlagzeilen, weil es einen „Energetiker“ dafür bezahlt hat (fast 100.000 Euro), einen „Schutzring“ um das neu gebaute Krankenhaus zu legen, der es „in den natürlichen Umgebungsplan von Mutter Erde“ einbettet. Den Verantwortlichen wurde gekündigt.

Und was ist mit Erlangen? Bisher fehlt das Universitätsklinikum, das zweifellos die meiste Erfahrung mit BC 007 bei Long-COVID hat, auf der Liste der Studienstandorte. Allerdings, so das Klinikum in einer E-Mail, sei eine Medikamenten-Studie mit dem Aptamer, die reCOVER-Studie, aktuell in einer „intensiven Planungsphase“.

Kathleen Gransalke

„Ich wollte meine Träume verwirklichen“

Stratagene, Clontech, BioCat – Wir sprachen mit Biotechnologie-Urgestein Michael Ehret über seine Karriere und seine neue Firma Nucleus Biotech.

Laborjournal: Sie sind 1986 nach Ihrer Doktorarbeit in die Biotech-Industrie eingestiegen. Was hat Sie daran gereizt?

Michael Ehret » Mich haben Methoden und Technologien interessiert. Ich wollte etwas über Anwendungen für die Molekularbiologie lernen. Ebenso haben mich das Verkäuferische und das Marketing gereizt – das heißt, Methoden auch erklären, anbieten und verkaufen zu können. Im Labor beschäftigt man sich mit ganz speziellen Fragestellungen. Ich wollte breit aufgestellt sein.

Nach 14 Jahren bei Stratagene und Clontech gründeten Sie im Jahr 2000 mit zwei Kollegen Ihre eigene Firma: die BioCat GmbH. Wie kam es dazu?

Ehret » Ich wollte als geschäftsführender Gesellschafter die Geschichte meiner eigenen Firma bestimmen und das unternehmerische Denken selbst umsetzen. Mit der BioCat GmbH konnte ich selbst analysieren, welche Produkte die Kunden brauchen und habe versucht, diese an Land zu ziehen und zu verkaufen. Dabei kam mir zugute, dass viele ehemalige Kollegen von Clontech in den USA selbst gründeten. Mit meiner neuen Firma BioCat GmbH konnte ich dann mit einigen dieser neu gegründeten Firmen Verträge schließen.

Sie waren 20 Jahre Manager von BioCat. Welche Erfolge und Rückschläge gab es?

Ehret » Die Kunden von BioCat sind vor allem Grundlagenforscher. Die Preise der Produkte liegen größtenteils im dreistelligen Euro-Bereich, und der Online-Vertrieb ist inzwischen von entscheidender Bedeutung. Das Produkt muss also in Google gut gefunden werden können, und auf der Website müssen Informationen und instruktive Protokolle zum Herunterladen vorhanden sein. Am Ende habe ich die direkten Kundenkontakte, die Nähe zu Technologien und Methoden und deren Entwicklung vermisst.

Zu Beginn hatten wir zwei Mitarbeiter, später vier. Dann kam eine Zeit, da waren wir zu sehr abhängig von einem einzelnen Lieferanten. Nachdem dieser sein Geschäfts-

konzept geändert hatte und keine Forschungsreagenzien mehr lieferte, mussten wir wieder auf zwei Mitarbeiter schrumpfen. Daraus haben wir gelernt, dass man auf mehreren Beinen stehen muss. Bis 2017 ist BioCat dann auf über 20 Mitarbeiter gewachsen und hat über zwei Millionen Produkte von mehr als 50 Lieferanten vertrieben, war also sehr erfolgreich. Ein Großteil der Arbeit bestand darin, die Produkte samt deren Preise zu pflegen.

Foto: Nucleus Biotech



Biotech-Altmeister Michael Ehret

Wie ging es weiter mit BioCat?

Ehret » Ich habe mich 2017 mit den anderen beiden Gesellschaftern geeinigt, BioCat zu verkaufen. Ich blieb noch zweieinhalb Jahre, auch aus vertraglichen Gründen. Der Käufer kam aus dem Geräte- und Reagenzienbereich und hat das Portfolio entsprechend sehr gut weiterentwickelt. Die Firma ist weiterhin sehr erfolgreich.

Sie haben 2020 eine weitere Firma, die Nucleus Biotech GmbH gegründet? Hat Sie das Unternehmervirus nicht losgelassen?

Ehret » Ich wollte nochmals meine Träume verwirklichen. Um Geld ging es mir nicht. Wir wollen mit der Nucleus Biotech GmbH eine Marktnische für Hightech-Dienstleistungen und -methoden erschließen. Der Markt hat sich stark entwickelt, und ich möchte Teil des Ganzen sein. Wir haben vor allem Firmen und große Forschungseinrichtungen als Kunden, die sich für diese höherpreisigen und beratungsintensiven Produkte und Dienstleistungen interessieren. Wir sind mehr in die Anwendung für Therapie und Diagnostik involviert als bei BioCat und betreiben das Marketing vorwiegend über direkten Kundenkontakt, sehr häufig mittels Webinars und Online-Meetings. Manche Kunden haben inzwischen ja noch nicht einmal mehr Zugang zu einem Telefon.

Welche Technologien sowie Standardprodukte und Dienstleistungen bietet die Nucleus Biotech GmbH an?

Ehret » Zu unseren Angeboten zählen derzeit RNAi- und CRISPR-Bibliotheken für Screeningzwecke mithilfe von Lentiviren, außerdem Library-Prep-Kits und Bioinformatik-

services fürs Next Generation Sequencing sowie DNA-Synthese und DNA-Engineering. Für die Lagerung der Lentiviren haben wir vor Ort ein S2-Labor.

Wie kommen Sie mit Ihren internationalen Kollaborationspartnern zusammen?

Ehret » Wir suchen aktiv geeignete, interessante Produkte und Lieferanten über Technologie-Scouting. Wir fragen unser Kundenetzwerk: „Was braucht ihr? Womit seid ihr nicht zufrieden? Bringen die Produkte einen Kostenvorteil?“ Manche Lieferanten kommen auch zu uns. Persönliche Kontakte helfen sehr bei der Akquise, zum Beispiel auf internationalen Kongressen.

»Zu Anfang waren die Technologietransferbüros in Deutschland nur wenig kooperativ.«

Sind Sie auch aktiv in Projekte involviert?

Ehret » Ja, auf der Marketingebene. Zum Beispiel mit der Heidelberg Biolabs GmbH, einer Ausgründung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), die sich mit Liquid Biopsies beschäftigt. Wir beraten aus Kundensicht, wie Protokolle zur Analyse kleiner, zirkulierender RNAs noch weiter optimiert werden können und wie neue NGS-Kits und -Services entwickelt und an den Markt angepasst werden können. Auch den gesamten Vertriebs- und Logistikaufwand haben wir für die Heidelberg Biolabs GmbH übernommen. Es war schon immer ein Traum von mir, neue Technologien aus Deutschland zu vermarkten. Auf dieser Ebene können wir nachhaltiger agieren, als wenn wir lokaler Vermarktungspartner eines US-Unternehmens sind. Wir können mehr Einfluss auf Kosten, Preis und Marktstrategie nehmen und selbst Vermarktungspartner in anderen Ländern suchen. Zu meiner Anfangszeit bei BioCat waren die Technologietransferbüros in Deutschland nur wenig kooperativ und haben uns als Anbieter im Reagenzienmarkt keine Priorität eingeräumt, sodass wir auf Partner aus den USA angewiesen waren.

Welche Unterstützung haben Sie bei Ihren Gründungen erhalten oder gesucht?

Ehret » Meine beiden Unternehmensgründungen erfolgten privat. Ich wollte nicht abhängig sein und Forderungen Dritter erfüllen

müssen. Es musste also innerhalb eines Jahres ein profitables Geschäft generiert werden. Wenn man Vertrieb macht, muss man nicht in Forschung und Entwicklung investieren. Die Hauptinvestition erfolgt in IT-Ausstattung, die Website und das Online-Marketing. Ich habe allerdings für die Gründung der Nucleus Biotech GmbH beim Arbeitsamt Mannheim Gründungszuschuss beantragt und mich beraten

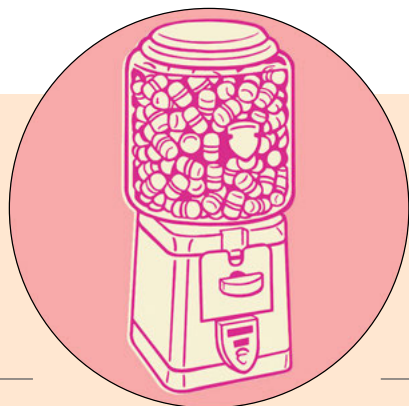
lassen. Dazu kann ich nur raten, da man bei einer Gründung viel Bürokratie erledigen muss.

Welche Vorteile hat eine Laufbahn als Dienstleister aus Ihrer Sicht?

Ehret » Forschung und Entwicklung benötigen hohe Investitionskosten, und die Entwicklung eines neuen Medikaments braucht viele Jahre. Im Marketing kann man von An-

fang an Geld verdienen, wenn auch nicht Millionen. Dafür kann man mit der eigenen Firma autark sein, eigene Ideen umsetzen und sie nachhaltiger aufbauen. Und man kann sich mit den Kunden treffen und sie umfassender beraten als dies ein fokussierter Spezialist könnte. Letztlich ist es eine Mentalitätsfrage, was einem mehr liegt.

Gespräch: Bettina Dupont



Wirkstoff des Monats Rapamycin

Dieser Wirkstoff wird auch Sirolimus genannt. Er gehört zu den Immunmodulatoren und wurde 1975 von Suren Sehgal und Kollegen an den Ayerst Research Laboratories aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert (J. Antibiot. 28: 721–6). Den Namen bekam das Molekül in Anlehnung an den Fundort des Bakteriums, der Osterinsel Rapa Nui.

2001 ließ die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) Rapamycin als Immunsuppressivum zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion nach einer Organtransplantation zu. Im Februar 2023 wurde die Indikation erweitert: Nun kann man auch Angiofibrome im Gesicht mit Rapamycin-haltiger Salbe behandeln.

Angiofibrome sind gutartige Geschwülste der Haut, ein Symptom der autosomal dominanten Erbkrankheit Tuberoöse Sklerose (TS). Oral eingenommen kann Rapamycin bei TS-Patienten unkontrolliertes Wachstum von Nierenzellen sowie Riesenzellastrozytomen im Gehirn begrenzen. Verursacher dieser seltenen Krankheit sind Mutationen in Genen, die für Proteine codieren, die indirekt das Signalmolekül mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) hemmen.

Damit kommen wir zu dem sehr interessanten Wirkmechanismus von Rapamycin. Es hemmt nämlich nicht mTOR, wie man vielleicht vermuten könnte, sondern wirkt als molekularer Kleber (mehr über die Eigenschaften von „molekularen Klebern“ ab Seite 54). Als Bindungspartner von Rapamycin wurde FKBP12 identifiziert, ein Molekül mit Prolylisomerase-Aktivität. Damit ließ sich die hemmende Wirkung auf das Immunsystem jedoch zunächst nicht erklären. Später klärten Forscher auf, dass der FKBP12-Rapamycin-Komplex an die bis dahin unbekannte Proteinkinase mTOR bindet. Rapamycin wirkt dabei als Bindeglied zwischen mTOR und FKBP12.

In der gesamten Domäne der Eukaryoten – von der Hefe über Pflanzen bis zum Menschen – findet man strukturell und funktional konservierte TOR-Proteine. Diese steuern als Serin-Kinasen während der Zellteilung den Übergang von der G1- zur S-Phase. Konkret kurbelt das Enzym bei ausreichender Versorgung mit Nährstoffen die Herstellung von Proteinen an, die die Zelle für ihr Wachstum und die darauffolgende Zellteilung braucht. Fällt es aus, kommt die Zellproliferation zum Erliegen.

Bei Säugetieren ist mTOR die katalytische Untereinheit der Proteinkomplexe mTORC1 und mTORC2, den wichtigsten Wachstumsregulatoren. Stoppt man diese proliferationsfördernden Komplexe durch Rapamycin, können sich weder gesunde noch Tumorzellen weiter vermehren. Zudem können auch Lymphozyten nicht aktiviert werden. Everolimus, eine Variante von Rapamycin, ist zwar zur Krebstherapie zugelassen, durchschlagende Erfolge sind bisher allerdings weitgehend ausgeblieben. Den Lymphozyten-Effekt dagegen macht man sich sehr erfolgreich zur Verhinderung einer Abstoßung transplanzierter Organe zunutze.

Molekulare Kleber wie Rapamycin gelten derzeit in der pharmakologischen Forschung als große Hoffnung. Mit ihnen lassen sich potenziell krankheitsauslösende Moleküle ansteuern, die man bisher für nicht adressierbar – also undruggable – hielt. Daher wird gerade generell viel in die Suche nach molekularen Klebstoffen und die Analyse von Wirkmechanismen investiert.

Das trifft auch auf mTOR zu. Forschende der TU Darmstadt und der Goethe-Universität Frankfurt am Main entdeckten in diesem Jahr einen neuen FKBP12-mTOR-Kleber in einer Bibliothek synthetischer Liganden (ChemRxiv, doi.org/kts8). Die Strukturanalyse zeigte, dass dieser Ligand Kontakt zu derselben Domäne der flachen Oberfläche von mTOR aufnimmt wie Rapamycin. Die jeweiligen Interaktionen, die dort spezifisch auftreten, unterscheiden sich allerdings voneinander. Durch die Verbindung des Liganden mit mTOR steigert sich dessen Affinität zu FKBP12 um das 16-Fache, was noch nicht besonders beeindruckend ist. Modifikationen am Liganden durch rationales Design erhöhte dessen Affinität jedoch um das 500-Fache.

Dieses Experiment verdeutlichte, dass molekulare Kleber möglicherweise weniger selten sind, als ursprünglich angenommen, so die Autoren der Studie. Die nächsten Jahre werden zeigen, ob diese Moleküle halten, was man sich heute von ihnen verspricht – nämlich eine Batterie an neuen Wirkstoffen für krankheitsauslösende Moleküle, die man aktuell nicht beeinflussen kann.

Karin Hollricher

GESPRÄCH: NACHHALTIGKEIT IM FIRMENLABOR

„Life-Sciences-Unternehmen haben eine Verantwortung beim Thema Nachhaltigkeit“

Das Kölner Unternehmen BioEcho Life Sciences hat sich auf die Extraktion und Analyse von Nukleinsäuren spezialisiert – und zwar per One-Step-Technologie, die es möglich macht, effizienter und ressourcenschonender zu arbeiten. Kürzlich erhielt das junge Unternehmen das My-Green-Lab-Zertifikat, das für besonders „grüne“ Arbeitsweise im Labor vergeben wird. Laborjournal sprach mit Christiane Schlottbom, Marketing-Direktorin bei BioEcho.

Laborjournal: Frau Schlottbom, herzlichen Glückwunsch zum My-Green-Lab-Zertifikat [siehe Kasten S. 41]! Ihr Team wurde gleich mit der höchsten Bewertungsstufe, dem „Grünen Zertifikat“, ausgezeichnet.

Schlottbom » Dankeschön! Das hat uns auch sehr gefreut, insbesondere weil das unser erster Versuch einer Zertifizierung war. Man muss allerdings dazu sagen, dass wir uns schon vorher viel mit dem Thema Nachhaltigkeit beschäftigt haben. Das betrifft vor allem unsere Nachhaltigkeitsmanagerin und unser Nachhaltigkeitsteam, die alle großartige Arbeit leisten. Nachhaltigkeit ist für uns tatsächlich schon lange präsent. Schon unsere Gründer hatten sich das Thema von Anfang an auf die Fahne geschrieben.

Sie können also gleich mit einem ganzen Nachhaltigkeitsteam aufwarten.

Schlottbom » Aktuell sind wir 56 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Davon bilden zehn das Nachhaltigkeitsteam, wobei einzelne sich um unterschiedliche Fragestellungen kümmern. Es gibt bei uns aber auch wirklich viele Leute, die sich auch privat sehr für das Thema interessieren und auch schon Vorwissen mitbringen.

»Wir verwenden aus Nachhaltigkeitsgründen kein Ethidiumbromid zum Färben der Gele.«

Hat sich das Team infolge der Zertifizierung gebildet? Oder war das eine Voraussetzung für die Teilnahme?

Schlottbom » Nein, das gab es in der Tat schon vorher. Aber eine Voraussetzung für die Zertifizierung ist das nicht. Das Team trifft sich regelmäßig und geht unterschiedliche Punkte an. Wir arbeiten da sehr frei. Jeder darf Vorschläge einbringen und seine Meinung sagen. Es ist eine schöne Atmosphäre der Offenheit, eher mitnehmend als belehrend. Trotzdem geht es natürlich auch oft darum, sachliche Informationen rüberzubringen.



Fotos (2): BioEcho

Christiane Schlottbom, BioEcho

Erzählen Sie doch mal, wie so eine Zertifizierung abläuft.

Schlottbom » Der Prozess besteht aus mehreren Schritten. Zuerst erfolgt ein initiales Assessment. Es werden verschiedene Themen in den Blick genommen. Bei uns waren das konkret: Community, Recycling & Waste Reduction, Resource Management, Purchasing, Green Chemistry & Biologics, Water, Plug Load, Fume Hoods, Cold Storage, Large Equipment, Infrastructure Energy, Travel.

Zu diesen Themen werden die Labor-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeiter anhand eines

Fragebogens einzeln befragt. Nach deren Aussagen werden zu den einzelnen Themen Punkte vergeben. Aus diesen wird dann eine Einstufung vorgenommen und Tipps zur Verbesserung gegeben. Nach einem halben Jahr wird nochmal geschaut, welche Veränderungen man angestoßen hat. Daraufhin wird dann ein Zertifikat für die jeweilige Stufe, die man erreicht hat, ausgestellt.

Wie lange hat dieser Prozess gedauert, von der Idee bis zu dem Moment, als Sie das Zertifikat in den Händen halten konnten?

Schlottbom » So etwa ein bis anderthalb Jahre. Wir haben 2021 intern das erste Mal darüber gesprochen und Mitte 2022 hatten wir die erste Beurteilung. Fix ist dann die Zeit zwischen den Assessments. Das sind immer sechs Monate. Im Januar 2023 haben wir dann das Zertifikat erhalten.

Was hat man Ihnen denn konkret vorgeschlagen? Waren Hinweise dabei, die Sie überrascht haben?

Schlottbom » Insgesamt waren alle Vorschläge wirklich schlüssig, überrascht waren wir deshalb nicht. Aber die Hilfestellungen, die My Green Lab liefert, sind gut und auch recht einfach umzusetzen. Wir haben zum Beispiel für unsere Elektrogeräte ein leicht verständliches Ampelsystem eingeführt. Ein grüner Zettel bedeutet: Gerät bleibt immer an. Gelb heißt: Gerät wird abends ausgeschaltet. Und Geräte mit einer roten Markierung werden nur zur Benutzung eingeschaltet. Im Bereich Wasser wurde uns vorgeschlagen Luftsprudler an den Wasserhähnen einzubauen und darauf zu achten, dass die Kühlkreisläufe, wenn möglich, in sich geschlossen sind. Manchmal lassen sich auch ganze Arbeitsabläufe verändern. Wir verwenden beispielsweise aus Nachhaltigkeitsgründen schon von Anfang an kein Ethidiumbromid zum Einfärben der Gele.

Müssen denn alle Vorschläge auch umgesetzt werden?

Schlottbom » Nein. Manchmal sind die Möglichkeiten auch einfach begrenzt. Bei uns ist das zum Beispiel die Müllentsorgung. Wir

sind hier in Köln am BioCampus angesiedelt. Und nutzen auch die hier vorhandene Infrastruktur. Die Müllentsorgung liegt also gar nicht in unserer Hand. Aber so ist das auch nicht gedacht. Es ist schon im Sinne von My Green Lab, mit den vorhandenen Ressourcen Verbesserungen anzustreben. Wenn man etwas nicht verändern kann, dann gibt man das im Assessment auch so an. Für räumliche Veränderungen hätten wir beispielsweise gar nicht die Kapazitäten gehabt.

»Grundsätzlich sollte es für alle Firmen unserer Art möglich sein, nachhaltiger zu arbeiten.«

Was hat Ihnen speziell an diesem Programm gut gefallen und was weniger gut?

Schlottbom » Ich fand die Ratschläge sehr konkret und praxisnah. Die Tipps zu den verschiedenen Umweltsiegeln unserer Materialien und Geräte zum Beispiel. Da wurden konkrete Ratschläge gegeben, worauf man achten sollte. Es gibt verschiedene Siegel, bei denen aber zum Beispiel die Herstellung oder die Recyclingfähigkeit nicht immer berücksichtigt

wird. Es wurden auch Hinweise gegeben, wo man weitere Informationen finden kann, wenn man sich näher einarbeiten will. Aber es liegt natürlich im eigenen Ermessen, was und wie viel man umsetzt. Als nachteilig könnte man sehen, dass alle Angaben auf Vertrauensbasis gemacht werden, es findet keine Vor-Ort-Kontrolle durch My Green Lab statt. Bei uns hat sich aber gezeigt, dass es schon eine Art interner Kontrolle gibt, weil alle wissen, dass auch die Kolleginnen und Kollegen befragt werden. Manchmal wurde dann sogar mit „keine Angabe“ geantwortet, wenn sich jemand nicht ganz sicher war und lieber nichts Falsches sagen wollte. Sehr ehrlich also!

Würden Sie sagen, dass die Zertifizierung generell für alle Biotech-Unternehmen infrage kommen könnte, oder sehen Sie irgendwelche Hindernisse oder Ausschlusskriterien? Gibt es vielleicht auch Kollisionen mit anderen Vorgaben nach GMP oder ISO beispielsweise?

Schlottbom » Die Qualität unserer Arbeit hinsichtlich anderer Arbeitsrichtlinien wurde nicht beeinflusst. Da gab es überhaupt keine Kollisionen. Was die Unternehmen betrifft, wüsste ich nicht, für wen eine Zertifizierung nicht infrage kommen könnte. Ich fin-

de sogar, dass gerade Unternehmen in den Life Sciences eine gewisse Verantwortung bei dem Thema Nachhaltigkeit haben. Klar ist es für Unternehmen, die sich schon länger damit beschäftigen, einfacher. Aber grundsätzlich sollte es für alle Firmen unserer Art möglich sein, nachhaltiger zu arbeiten. Natürlich muss das aber immer vom Management unterstützt werden. Bei uns war das, wie gesagt, von Anfang an der Fall.

»Wir tragen uns mit dem Gedanken, ein Umweltmanagementsystem zu etablieren.«

Im Umkehrschluss müssen Entscheidungen zu mehr Nachhaltigkeit aber auch von allen getragen werden. Gerade bei kleinen Dingen, wie Geräte ausschalten oder Wasser sparen, sind immer zuallererst die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am Zug.

Schlottbom » Bei uns ist das zum Glück ein gutes Miteinander. Sowohl top down als auch bottom up. Und wenn man das auch nach außen trägt, zieht das neue Interessenten an, denen das Thema ebenfalls am Her-

MY GREEN LAB

Unterwegs in Sachen Nachhaltigkeit

My Green Lab ist eine Non-Profit-Organisation mit Firmensitz in Kalifornien, die es sich zum Ziel gemacht hat, Nachhaltigkeit in den Labors von Life Sciences, biomedizinischer Industrie und des Gesundheitswesens zu fördern. Begründet wird der entsprechende Handlungsbedarf unter anderem mit dem erhöhten Energie- und Wasserbedarf durch Labore. Im Vergleich zu reinen Bürogebäuden liegt der Energieverbrauch von Laboreinrichtungen um das Zehnfache höher, der Wasserbedarf um das Vierfache (<https://tinyurl.com/2v4ewj8h>).

My Green Lab wurde im Jahr 2013 von der US-Neurowissenschaftlerin Allison Paradise gegründet. Sieben Jahre lang führte Paradise die Organisation, heutiger Geschäftsführer ist James Connelly. Seit 2015 bietet das gemeinnützige Unternehmen unter anderem die My-Green-Lab-Zertifizierung von Laboreinrichtungen an. Dabei stehen 14 Themen aus den Feldern Energie, Wasser, Abfall, Chemikalien und Materialien im Fokus. Auch das persönliche Engagement der Mitarbeitenden wird berücksichtigt.

My Green Lab ist weltweit führend in der Entwicklung international anerkannter Nachhaltigkeitsstandards für Labore und Laborprodukte und wurde im Rahmen der

„United-Nations-Race-to-Zero“-Kampagne als zentraler Anbieter von Nachhaltigkeitsprogrammen anerkannt. Die My-Green-Lab-Zertifizierung, das bekannteste Programm der Organisation, gilt weltweit als Goldstandard für Best Practices hinsichtlich Nachhaltigkeit in Life-Sciences-Unternehmen. Finanziert wird die Initiative von Unternehmen wie zum Beispiel Agilent Technologies, Millipore Sigma, Envettec und Triumvirate Environmental.

Insbesondere in Europa und den USA nahmen in den letzten Jahren zahlreiche Unternehmen und Institutionen an einem solchen Zertifizierungsprogramm teil. Bislang konnte My Green Lab etwa 2.000 Teilnehmer in über 36 Ländern verzeichnen. Neben der Labor-Zertifizierung vergibt die Organisation auch das ACT-Label für nachhaltig produzierte Materialien (ACT steht für Accountability, Consistency and Transparency). Das Label bezieht sich auf die Herstellung, den Energie- und Wasserverbrauch sowie die Verpackung und Entsorgung der Produkte.

Als Ziel gibt My Green Lab selber an, in den kommenden zehn Jahren eine Nachhaltigkeits-Transformation im Wissenschaftssektor schaffen zu wollen.

Carolyn Sage

zen liegt. Für Frau Al-Maari, unsere Nachhaltigkeitsmanagerin, war das der Grund, bei uns einzusteigen.

Spielt vielleicht auch die Unternehmensgröße eine Rolle bei dem Vorhaben, nachhaltiger zu arbeiten?

Schlottbom » Ja, das kann ich mir schon vorstellen. Für größere Unternehmen ist es natürlich einfacher, extra eine Stelle für einen Nachhaltigkeitsbeauftragten zu schaffen. Große Unternehmen sind auch früher von Regularien betroffen. Zum Beispiel die „Corporate Sustainability Reporting Directive“, eine EU-Richtlinie, die für uns als kleines Unternehmen noch nicht gilt. Indirekt betroffen sind wir aber dennoch, da die Richtlinie vorsieht, dass Unternehmen in ihren Nachhaltigkeitsberichten auch Faktoren wie Zulieferer berücksichtigen und möglichst messbar machen müssen.

Eine Unternehmensumfrage von Spectaris, dem Industrieverband für Optik, Photonik, Analysen- und Medizintechnik, hat gezeigt, dass 80 Prozent der befragten Labore einen zunehmend wichtigen Nachhaltigkeitstrend erkennen und knapp die Hälfte auch schon Strategien umsetzt. Das hört sich erst mal ganz gut an. 30 Prozent geben jedoch auch an, Programme wie die My-Green-Lab-Zertifizierung abzulehnen. Was würden Sie diesen Zweiflern sagen? Wie holt man sie mit ins Boot?

Schlottbom » Wir stellen im Gespräch mit anderen Firmen immer wieder fest, dass Nachhaltigkeit oft auf den privaten Bereich beschränkt wird. Gerade unserer Arbeit wird oft ein höherer Zweck zugeschrieben, was rechtefertigen soll, dass dieser Bereich unangetastet bleibt. Bei uns war zwar schon das richtige Mindset da, aber trotzdem haben einige daran gezweifelt, dass Veränderungen auch konse-

Nachhaltigkeitslabel ausgestattet. Das wird aber etwas umfangreicher und wir müssen uns gut überlegen, wann wir die Ressourcen dafür aufbringen können. Weiter tragen wir uns mit dem Gedanken, uns ISO 14001 zertifizieren zu lassen, also ein Umweltmanagementsystem zu etablieren und prüfen zu lassen. Die Re-Zertifizierung von My Green Lab nach zwei Jahren steht uns natürlich auch noch bevor.

»Es hilft sehr, wenn es dafür Strukturen gibt, wenn jemand sozusagen den Hut aufhat.«

Wie plant man denn generell die Teilnahme an solchen Programmen? Weiß man immer im Einzelnen, was auf einen zukommt?

Schlottbom » Teils, teils. Wir wissen zwar welche Kategorien da abgefragt werden, aber den wirklichen zeitlichen Aufwand können wir im Vorfeld nicht genau abschätzen. Das ist auch einer der Gründe, warum wir aktuell kein weiteres Projekt angehen. Auch vor dem Hintergrund, dass unsere Nachhaltigkeitsmanagerin gerade in Elternzeit ist. Für uns ist klar, dass wir das nicht ohne sie machen.

Was würden Sie abschließend Unternehmen, die sich mehr mit Nachhaltigkeit beschäftigen wollen, als Ratschlag an die Hand geben?

Schlottbom » Tatsächlich: einfach anfangen. Ruhig auch in kleinen Schritten. Es hilft natürlich sehr, wenn es dafür auch Strukturen gibt, wenn jemand sozusagen den Hut aufhat. Aber auch das kann man selbst schaffen. Bei uns hat sich das Nachhaltigkeitsteam spontan nach einem internen Event zu diesem Thema gebildet. Das hat so einen Motivationsschub gebracht, dass direkt eine Handvoll Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter dazu bereit war, sich zu engagieren. Ein Team arbeitet natürlich offener und kreativer als eine Einzelperson. Da können verschiedene Ideen aus unterschiedlichen Blickpunkten eingebracht werden. Ich schätze, mindestens eines von beiden, eine verantwortliche Person oder ein Team, sollte man schon haben. Ganz oft geht es auch darum, alles Neue und auch alle etablierten Prozesse zu überdenken. Es ist total hilfreich, wenn jemand einfach mal fragt: „Habt ihr mal überlegt, ob wir unseren Kühlversand auch anders gestalten können?“ Wenn man Dinge schon immer so macht, stellt man sie meist nicht infrage. Ganz grundsätzlich kann ich aber sagen: Am lohnenswertesten fühlt sich ein gutes Miteinander an. Und das gelingt uns wirklich gut.

Gespräch: Carolin Sage



Die Freude war groß bei BioEcho nach Verleihung des höchsten Nachhaltigkeitszertifikats von My Green Lab.

Was ist denn Ihrer Meinung nach der richtige Weg – der verpflichtende über die Gesetzgebung oder der Weg über die eigene nachhaltige Einstellung?

Schlottbom » Ich würde sagen, die Balance ist wichtig. Manche Menschen haben von sich aus viel intrinsische Motivation, andere dagegen müssen eher angeschoben werden. Aber auch wenn man komplett freiwillig handelt, möchte man, dass umweltbewusstes Handeln in der Gesetzgebung einen Stellenwert hat. Dass das gesehen wird. Und es würde wahrscheinlich auch einfach zu lange dauern, wenn alles auf freiwilliger Basis stattfinden würde.

quent umgesetzt werden können. Wir konnten das aber gut auflösen, indem wir viel erklärt haben. Ein Laborleiter hat auch ganz konkret ausgerechnet, welche Geräte wie viel Strom verbrauchen. Das schafft einfach Bewusstsein und das wiederum führt zu Verständnis.

Wie geht es für BioEcho weiter auf dem Nachhaltigkeitsweg?

Schlottbom » Wir haben nach der My-Green-Lab-Zertifizierung auch an der Freezer Challenge teilgenommen, bei der es speziell nur um Kühlgeräte geht. Und geplant ist bei uns auch das ACT-Labeling. Da werden die einzelnen Produkte bewertet und mit einem

Code im Sack



20 €

laborjournal.de ⇨ service ⇨ shop





PRODUKTÜBERSICHT: DNA-FRAGMENTIERUNGS-KITS

Enzymatische DNA-Schredder

Die Herstellung von DNA-Bibliotheken wird immer mehr zum Flaschenhals bei der Short-Read-Sequenzierung. Die meiste Zeit lässt sich einsparen, wenn man die DNA im ersten Schritt der Library-Präparation mit Enzymen fragmentiert.

Eigentlich könnte die Welt für Forscherinnen und Forscher, die Next-Generation-Sequencing (NGS)-Techniken für ihre Experimente einsetzen, kaum rosiger sein: Neu auf den Markt gekommene Sequenzierer, etwa von den US-Firmen Element Biosciences und Ultima Genomics, versprechen einen immer höheren Durchsatz und Preise von nur noch einem US-Dollar pro sequenziertem Gigabasenpaar. Gleichzeitig optimiert und beschleunigt auch der Platzhirsch Illumina seine Short-Read-Sequenzieretechnologie, damit ihm die NGS-Newcomer nicht doch eines Tages die Butter vom Brot nehmen und mehr als nur ein paar Krümel vom milliardenschweren Sequenzier-Kuchen abbekommen.

Aber auch die neuen auf Hochdurchsatz und Geschwindigkeit getrimmten Sequenzierer können ein grundsätzliches Problem der Short-Read-Sequenzierung nicht lösen, das sowohl bei den Kosten als auch bei der benötigten Arbeitszeit für die Sequenzierung immer stärker ins Gewicht fällt: Vor der Sequenzierung müssen die DNA-Proben zunächst in kleine Bruchstücke zerlegt und anschließend mit passenden Sequenzier-Adaptoren versehen werden, die auf die verwendete NGS-Plattform zugeschnitten sind.

Präzise, aber langsam

Für die Fragmentierung der DNA kann man spezielle Ultraschallgeräte verwenden, die DNA-Bruchstücke mit einer sehr einheitlichen Längenverteilung produzieren. Die Ultraschall-Fragmentierung gilt nach wie vor als Goldstandard, die dazu nötigen Instrumente sind aber teuer und für den Hochdurchsatz nur bedingt geeignet. Die meisten Forscher und Forscherinnen favorisieren daher die deutlich günstigere und auch automatisierbare enzymatische Fragmentierung der DNA. Um sich die Arbeit nicht unnötig schwer zu machen, verwenden sie dazu entweder enzymatische DNA-Fragmentierungs-Kits oder DNA-Library-Prep-Kits mit integrierter enzymatischer Fragmentierung.

Das Zerschneppeln der DNA-Proben mit Enzymen ist eigentlich keine große Sache. Da dabei aber möglichst fix und kostengünstig DNA-Fragmente mit einheitlichen Längen entstehen sollen, haben sich die Kit-Hersteller einiges einfallen lassen – genaue Details zu den verwendeten Enzymen verraten sie aber meist nicht. So ist zum Beispiel auch New England Biolabs Patent für die enzymatische Fragmentierung von DNA mit Fragmentasen ziemlich nebulös formuliert. Aber immerhin erfährt man in der Patentschrift von 2010, dass NEBs Fragmentase offensichtlich aus zwei Enzymen besteht: Einer unspezifischen Nuklease, die einen der beiden DNA-Stränge an vielen verstreut liegenden Stellen einkerbt und dadurch sogenannte Nicks erzeugt; sowie einer mutierten T7-Endonuklease, die den auf der anderen Seite der Nicks gelegenen DNA-Strang zerschneidet und hierdurch einen Doppelstrangbruch verursacht. Je nach Inkubationszeit der Fragmentase entstehen auf diese Weise 100 bis 800 Basenpaare lange DNA-Fragmente mit kurzen Überhängen an den Enden, die anschließend mit einer DNA-Ligase „repariert“ werden. An diesem Prinzip dürfte sich auch in den aktuellen Fragmentase-Kits nicht viel geändert haben.

Mit der Fragmentation-Through-Polymerization-Methode (FTP), die Vladimir Kramarovs Gruppe am Vavilov Institute of General Genetics in Moskau austüftelte, kann man sich die Reparatur der Enden sparen (*PLoS ONE* 14(4): e0210374). Die Russen inkubieren die Proben-DNA mit dNTPs, DNase I sowie einer Taq-DNA-Polymerase-Mutante mit strangverdrängender Aktivität; zunächst zwanzig Minuten bei dreißig Grad Celsius und danach zwanzig Minuten bei siebenzig Grad Celsius. Die mesophile DNase I führt im ersten Inkubationsschritt auf beiden Einzelsträngen verstreut liegende Nicks in die DNA ein. Die Taq-Polymerase setzt danach an den Nicks an und verlängert ihre 3'-Enden bis zu einem Nick auf dem komplementären Strang – den ursprünglichen Strang entfernt sie während der Elongation. Zudem fügt sie ein Adenin



Es ist schon ein Kreuz mit der Short-Read-Sequenzierung: Zuerst zerschneppelt man die DNA – und danach darf man die sequenzierten DNA-Fragmente wieder mühsam in der richtigen Reihenfolge zusammensetzen.

Illustr.: University of Utah

als Überhang an das 3'-Ende an. Die nötigen Sequenzier-Adapter kann man hierdurch sehr einfach via T/A-Klonierung an die Enden anhängen. Nach den Angaben von Kramarovs Team liefert die FTP-Technik ähnlich strukturierte NGS-Bibliotheken wie die Fragmentase-Methode, spart aber über eine Stunde Zeit ein.

Cut-and-Paste-Transposase

Auf einem gänzlich anderen Reaktionsmechanismus basieren Kits, die Tn5-Transposasen für die enzymatische DNA-Fragmentierung nutzen. Transposasen werden von Transposons codiert, die als sogenannte springende Gene auf dem Genom hin und her hüpfen. Die Transposase schneidet das jeweils passende Transposon in einem Cut-and-Paste-Mechanismus aus der DNA heraus und fügt es an einer anderen Stelle des Genoms wieder ein. Welches Transposon sie ausschneiden muss, erkennt die Tn5-Transposase an 19 Basenpaaren langen invertierten Erkennungssequenzen (Terminal Inverted Repeats, TIRs) an beiden Enden des Transposons.

Barbara McClintock hatte schon in den Vierziger- und Fünfzigerjahren am Cold Spring Harbor Laboratory die Existenz beweglicher genetischer Elemente nachgewiesen und erhielt dafür 1983 den Nobelpreis. Etwas mehr

als 25 Jahre danach kamen Forschende der US-Firma Epicentre Biotechnologies, die mit Jay Shendures Gruppe an der University of Washington in Seattle (USA) kooperierten, auf die Idee, eine hyperaktive Tn5-Transposase für die enzymatische DNA-Fragmentierung einzusetzen.

Das Team synthetisierte dazu zwei Oligos, die an einem Ende jeweils die doppelsträngige invertierte Transposon-Erkennungssequenz trugen. Am anderen Ende enthielten sie eine 5'-überhängende Bindestelle für einen Vorwärts- beziehungsweise einen Rückwärts-Primer. Diese sogenannten Forward- und Reverse-Adapter mischte die Gruppe im Verhältnis von eins zu eins mit zwei Teilen der monomeren Tn5-Transposasen und erhielt hierdurch ein dimeres Transposom aus zwei Tn5-Transposasen, die jeweils mit einem der beiden Adapter beladen waren.

Zwei Reaktionen auf einmal

Jetzt mussten die Forschenden nur noch die gereinigte Proben-DNA zu dem Transposom-Komplex zugeben, um die sogenannte Tagmentase-Reaktion (Tagging and Fragmentation) zu starten. Bei dieser kerben die Transposasen des Dimers die beiden Einzelstränge an Stellen ein, die sich gegenüber liegen und um jeweils neun Basenpaare versetzt sind. *In vivo* würden die Transposasen hier ein passendes Transposon einbauen. Da sie die Adapter aber quasi schon zur Hand haben, verknüpfen sie die 3'-Enden der Adapter mit den 5'-Enden der DNA-Bruchstellen. Anschließend löst man das Transposom mit einem Detergens ab, repariert die neun Basenpaare langen Lücken zwischen den Bruchstellen mit einer Polymerase und hängt die benötigten Sequenzier-Adapter mit einer PCR an die Enden der DNA-Fragmente an.

Kaum hatte Epicentre Biotechnologies die Tagmentase-Technik unter der Handelsmarke Nextera patentiert, verleibte sich Illumina die Firma ein und integrierte sie 2011 in ihr Portfolio. Illuminas Entwicklungsabteilung werkelte danach kontinuierlich an der Nextera-Technik weiter, eine signifikante Neuerung enthielten aber erst die vor einigen Jahren eingeführten Kits mit Bead-basierter Tagmentase-Reaktion. Bei diesen schwimmen die mit den Sequenzier-Adaptoren beladenen Transposomen-Komplexe nicht frei in der Reaktionslösung herum, sondern sind durch Streptavidin-Biotin-Verknüpfungen auf der Oberfläche magnetischer Kügelchen fixiert. Die Länge der entstehenden Fragmente hängt von der Größe der Beads sowie der Konzentration der Transposomen ab. Da die Zahl der Transposomen auf den Beads bekannt ist und die Tagmentase-Reaktion nur jeweils einmal pro Transposom stattfindet, kann nur eine definierte

DNA-Menge an die Transposomen andocken – selbst wenn die DNA-Menge die Sättigungsgrenze überschreitet, bleiben Ausbeute und Länge der DNA-Fragmente gleich.

Und wie schlagen sich die Fragmentations-Kits im Vergleich mit den deutlich teureren Tagmentase-Kits? Gregor Gilfillans Functional-Genomics-Gruppe am Oslo University Hospital wollte dies genau wissen. Sie untersuchte die Performance von vier Fragmentase- sowie einem Bead-basierten Tagmentase-Kit bei der Ganzgenomsequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS), die sowohl in der medizinischen Forschung als auch in der Krankenversorgung besonders häufig eingesetzt wird (*BMC Genomics* 23: 92).

Das Team besorgte sich eine Standard-DNA (DNA NA12878) und stellte mit den Kits jeweils aus zehn sowie hundert Nanogramm DNA Sequenzierbibliotheken her, die die Forschenden anschließend mit Illuminas HiSeq-X-System sequenzierten. Die Norweger peilten mit den Kits Fragmentlängen von 350 Basenpaaren (ohne Adapter) an, die hierzu nötigen Reaktionsbedingungen entnahmen sie den von den Herstellern empfohlenen Fragmentierungs-Protokollen. Mit einer Kapillarelektrophorese oder anhand der Paired-End-Sequenzierung, bei der die DNA-Fragmente von beiden Enden aus sequenziert werden, analysierte das Team die von den Kits produzierten Fragmentlängen.

Bis auf einen der getesteten Kits lieferten alle eine sehr enge Fragmentlängen-Verteilung, und auch die tatsächliche Länge der Fragmente stimmte bei den meisten mit der Zielvorgabe ganz gut überein. Aus der Reihe tanzten nur zwei Fragmentase-Kits, die deutlich zu kurze beziehungsweise zu lange DNA-Stücke produzierten. Die mit den getesteten Kits hergestellten Bibliotheken lieferten bei der Sequenzierung 100 bis 300 Millionen Reads pro Library. Interessanterweise hing dabei der Deckungsgrad (Coverage), also die durchschnittliche Zahl der Reads, die eine Zielregion des Genoms abdecken, von der Fragmentlänge ab. Stellte die Gruppe die DNA-Bibliotheken mit den zwei Kits her, die die längsten DNA-Fragmente produzierten, war das Coverage signifikant höher. Mit dem größeren Deckungsgrad war zudem auch eine verbesserte Detektion von Einzelnukleotid-Varianten verbunden. Die Gruppe vermutet, dass DNA-Bibliotheken mit Fragmenten unter 300 Basenpaaren Länge zu redundanten Sequenzier-Daten führen, die den Deckungsgrad reduzieren.

Dennoch stellt das Team allen fünf getesteten Kits ein gutes Zeugnis aus. Es empfiehlt aber die Reaktionsbedingungen bei den Fragmentase-Kits zu optimieren, um deren Kostenvorteil bestmöglich auszuschöpfen.

Harald Zähringer

MGI

Introducing:
The Genetic Sequencer
DNBSEQ-G99



Designed for

**Speed,
Simplicity,
and
Flexibility**

FAST
PE150 ≤ 12h

EASY TO USE
Novel cartridge design, simply press-to-load

FLEXIBLE

- Independent operation of dual flow cells
- Built-in bioinformatics module for advanced analysis

Contact us
to find out more:



<https://mgi-tech.eu/>

DNA/RNA-Fragmentierungs-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	FRAGMENT- LÄNGENVERTEILUNG	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
7Bioscience Neuenburg am Rhein www.7bioscience.com Kontakt: Tel. +49 7631 7937980 order@7bioscience.com Hersteller: Chromatrap	Chromatrap ChiP-Seq Enzymatic ProA	100 bis 500 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Bead-freies System für maximale Antikörper-Chromatin-Komplex-Ausbeute – NGS-fertige ChiP-DNA in bester Qualität 	834,- (24 Säulen)
	Chromatrap ChiP-Seq Enzymatic	100 bis 500 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Bead-freies System für maximale Antikörper-Chromatin-Komplex-Ausbeute – NGS-fertige ChiP-DNA in bester Qualität 	834,- (24 Säulen)
Agilent Technologies Deutschland Waldbronn www.agilent.com Kontakt: Tel. +49 7243 6020 customercare_germany@ agilent.com	SureSelectQXT Reagent Kits	n/a	<ul style="list-style-type: none"> – Transposase-basierte Library-Präparation – 16- oder 96-Well-Format – Automatisierbar 	Auf Anfrage
Avantor/VWR Darmstadt www.vwr.com Kontakt: Kompetenzteam.lifescience@ vwr.com Hersteller: Quantabio Beverly (USA) www.quantabio.com Kontakt: Daniel Teutsch Tel. +49 1525 4566912 Daniel.Teutsch@quantabio. com	SparQ DNA Frag & Library Prep Kit	Anpassbar, 200 bis 800 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Hochwertige Libraries von 1 ng bis 1 µg Input in 2,5 Stunden – Einfach anpassbare und reproduzierbare Fragmentierung – Einfacher 2-Schritt-Workflow mit minimaler Hands-on-Time 	673,- (24 Reaktionen) 2.560,- (96 Reaktionen)
	SparQ RNA-Seq HMR Kit	Ca. 320 bp	<ul style="list-style-type: none"> – 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 ≥ 3.5) 	1.940,- (24 Reaktionen) 7.030,- (96 Reaktionen)
	SparQ mRNA-Seq Kit	Anpassbar, >320 bp, 280 bis 320 bp und 260 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Direktionale Illumina-Library in 4,75 Stunden – Hohe mRNA-Sensitivität und effiziente Anreicherung erlauben Detektion fast aller codierenden Gene – Reproduzierbares Transkript-Profilung 	834,- (24 Reaktionen) 2.840,- (96 Reaktionen)
	SparQ PureMag- Beads	n/a	<ul style="list-style-type: none"> – Hohe Ausbeute von Nukleinsäure-Fragmenten größer als 100 bp – Für DNA, RNA sowie Größenselektion geeignet – Einfacher Wechsel von ‚Magnetic Beads‘ anderer Hersteller 	229,- (5 ml) 850,- (60 ml) 4.160,- (450 ml)
	SparQ UDI Adapters (1-96)	n/a	<ul style="list-style-type: none"> – Optimierte für Avantor-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	<ul style="list-style-type: none"> – qPCR-basierte Library-Quantifikation mit bis zu 50 Prozent Zeitersparnis gegenüber anderen qPCR-Protokollen – Stabiler, ready-to-use qPCR-Mastermix inkl. vorverdünnter DNA-Größenstandards – Hohe Amplifikationseffizienz in einem breiten Input-Bereich, auch bei variablem GC-Gehalt 	113,- (100 Assays) 479,- (500 Assays)
Biozym Scientific Hess. Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Monika Burbach Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com Hersteller: Qiagen Beverly (Enzymatics)	5X WGS Fragmenta- tion Mix	Einstellbar; abhängig von der Reaktionszeit und Menge 200 bis 600 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Reproduzierbare hohe Ausbeute – DNA-Input 1 ng bis 1 µg – Uniform über breiten GC-Bereich; geringe Duplikationsrate 	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	FRAGMENT- LÄNGENVERTEILUNG	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Hiss Diagnostics Freiburg https://hiss-dx.de Kontakt: Tel. +49 761 389490 hiss@hiss-dx.de Hersteller: Gene2Me	LeoNext Universal Plus DNA Library Prep Kit for Illumina	200 bis 600 bp	– Fragmentierung, Endreparatur und A-Tailing in nur einem Schritt – Anwendung für 100 pg bis 1 µg Input-DNA (z.B. genomische DNA, FFPE-DNA) – Für Illumina-Systeme geeignet	Auf Anfrage
	LeoNext Universal Plus DNA Library Prep Kit for MGI	200 bis 600 bp	– Fragmentierung, Endreparatur und A-Tailing in nur einem Schritt – Anwendung für 100 pg bis 1 µg Input-DNA (z.B. genomische DNA, FFPE-DNA) – Für MGI-Systeme geeignet	Auf Anfrage
Illumina San Diego, CA (USA) www.illumina.com Kontakt: Tel: +49 30 2202 7201 0800 627 1097 techsupport@illumina.com	Illumina DNA Prep	n/a	– On-Bead-Tagmentation – 3,5 Stunden von der DNA-Extraktion bis zur Normalisierung der Library – 1 bis 500 ng DNA als Ausgangsmaterial	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 FS DNA Library Prep Kit for Illumina	Gewünschte Fragmentgrößen im Bereich von 100 bis 1.000 bp über Inkubationsdauer genau einstellbar	– Zuverlässiges Library-Prep-Kit für Illumina-Sequenzierung mit kurzem Protokoll dank integrierter enzymatischer Fragmentierung – Hochqualitative Libraries aus gDNA, cDNA oder Amplikons, unabhängig von GC-Gehalt und für Inputmengen ab 100 pg bis 500 ng geeignet – Leicht skalierbar und automationsfreundlich	708,- (24 Reaktionen) 2.690,- (96 Reaktionen)
	NEBNext Ultrashear	Gewünschte Fragmentgrößen im Bereich von 100 bis 1.000 bp über Inkubationsdauer genau einstellbar; für FFPE-DNA 100 bis 200 bp	– Neue enzymatische Fragmentierung für FFPE-DNA – auch einsetzbar für anschließende NGS-Methylomanalyse – Auch empfohlen in Kombination mit NEBNext-Enzymatic-Methyl-seq (EM-seq), da Methylierungsmuster der Ausgangs-DNA erhalten bleibt – Verbesserte Library-Ausbeuten, CpG-Abdeckung und weitere Metriken; bei FFPE-DNA-Seq-Workflows bringt Ultrashear mehr lesbare Reads und reduziert Formalin-induzierte Mutationen	113,- (24 Reaktionen) 452,- (96 Reaktionen)



You'll be
thrilled to pieces.



Weitere Informationen finden Sie unter:
www.neb.com/E7805

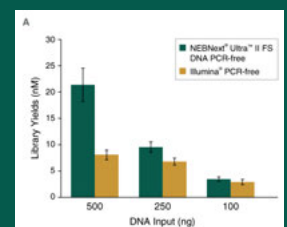


be INSPIRED
drive DISCOVERY
stay GENUINE

NEBNext® Ultra™ II (FS) DNA Library Prep Kits

– mit integriertem Fragmention System!

- Exzellente Libraries in weniger als 2,5h – dank schnellem Protokoll mit weniger als 15 min „hands-on“ Zeit
- Einzigartiger Enzym Mix ermöglicht Fragmentierung, End-Repair & dA-Tailing in einem Schritt
- Kompatibel mit Input-Mengen von 100 pg bis 0,5 µg ungescherter DNA
- Höchste Ausbeute dank verbesserter Reaktionseffizienz und geringem Proben-Verlust
- Auch als PCR-freie Kit-Variante erhältlich



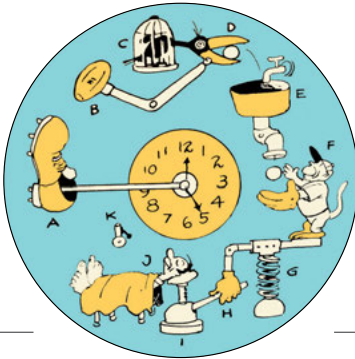
Erzielen Sie höchste Ausbeuten mit dem NEBNext Ultra II FS DNA PCR-free Library Preparation Kit.

DNA/RNA-Fragmentierungs-Kit

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	FRAGMENT- LÄNGENVERTEILUNG	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
New England Biolabs Kontakt siehe Seite 47	NEBNext Ultra II FS DNA Module	Gewünschte Fragmentgrößen im Bereich von 100 bis 1.000 bp über Inkubationsdauer genau einstellbar	<ul style="list-style-type: none"> – Modul aus dem NEBNext-Ultra-II-FS-DNA-Library-Prep-Kit für Fragmentierung, Endreparatur und A-Tailing in einem Reaktionsschritt – Einsetzbar für DNA-gelöst in TE, Tris-HCl oder Wasser – Variable Insertgröße der Librarys durch Veränderung der Inkubationszeit 	308,- (24 Reaktionen) 1.100,- (96 Reaktionen)
	NEBNext Ultrashear FFPE DNA Library Prep Kit	Für Fragmentgrößen im Bereich von 100 bis 200 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Erste komplette FFPE-DNA-Library-Prep-Kitlösung, inkl. enzymatischer Ultrashear-Fragmentierung, DNA-Reparatur und optimierten Library-Prep-Reagenzien – Hohe Ausbeuten und Qualität für 5 bis 250 ng FFPE-DNA-Input (ab DIN 1,8), daher auch für anschließendes Target-Enrichment geeignet – Anwender- und automationsfreundlicher Workflow mit minimaler Hands-on-Zeit 	781,- (24 Reaktionen) 2.976,- (96 Reaktionen)
Nucleus Biotech Heidelberg www.nucleusbiotech.com Kontakt: Elke Gamer Tel: +49 6221 426 3470 elke.gamer@nucleusbiotech.com	DNA-Fragmentation Enzyme Mix	Justierbar innerhalb 204 bis 313 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Enzymatisch: Einfache Handhabung – Fragmentgröße durch Inkubationsdauer steuerbar – NGS-optimierte sequenzunabhängige Fragmentierung 	280,-
	DNA-Fragmentation and Blunting Enzyme Mix	Justierbar innerhalb 204 bis 313 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Enzymatisch: Einfache Handhabung – Fragmentgröße durch Inkubationsdauer steuerbar – NGS-optimierte sequenzunabhängige Fragmentierung, Fragmente zusätzlich einsetzbar für Blunt-End-Klonierung 	480,-
	DNA-Fragmentation and A-Tailing Enzyme Mix	Justierbar innerhalb 204 bis 313 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Enzymatisch: Einfache Handhabung – Fragmentgröße durch Inkubationsdauer steuerbar – NGS-optimierte sequenzunabhängige Fragmentierung, Fragmente zusätzlich einsetzbar für TA-Klonierung 	480,-
	NGS DNA-Fragmen- tation and Library Prep Kit	Justierbar innerhalb 204 bis 313 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Enzymatisch: Einfache Handhabung – Fragmentgröße durch Inkubationsdauer steuerbar – NGS-optimierte sequenzunabhängige Fragmentierung, zusätzlicher DNA-Library-Prep-Kit für die Illumina-Plattform 	930,-
Qiagen Hilden www.qiagen.com/de Kontakt: Tel. +49 2103 29 0 info@qiagen.com	QIaseq FX Library Kit	250 bis 550 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Schnelle, automationsfreundliche Lösung zur Erstellung von DNA-Bibliotheken mit direkt integrierbarer Normalisierung – Unique-Dual-Index-(UDI)-Adapter zur parallelen Sequenzierung von bis zu 384 Bibliotheken – Hohe Komplexität der Bibliotheken und minimaler GC-Bias über den gesamten DNA-Input-Bereich von 20 pg bis 1 µg 	3.504,- (96 Prep)
Revvity Hamburg www.revvity.com Kontakt: Tel. +49 0800 000 6679	Nextflex Rapid XP V2 DNA-Seq Kit	Die Verteilung der Fragmentgröße kann vom Benutzer durch Anpas- sung der Zeit für die enzymatische Fragmentierungsreaktion ge- steuert werden / Wir empfehlen, Inserts mit einer Peakgröße von 300 bp anzustreben	<ul style="list-style-type: none"> – Eingabe von 100 pg bis 1 µg DNA – Enzymatische Fragmentierung mit Endreparatur und A-Tailing in einer Reaktion, enthält Nextflex-Normalization-Beads – Bis zu 1.536 UDI-Barcodes für Multiplexing verfügbar; Automatisierung auf den Sciclone- und Zephyr-NGS-Workstations für mittleren bis hohen Durchsatz und ab sofort auch auf dem BioQule-NGS-System für Labore mit geringem Durchsatz möglich 	30,40 (je Reaktion)
Roche Mannheim www.roche.com Kontakt: Tel. +49 621 7590 mannheim.allgemein@ roche.com	KAPA HyperPlus Kits	n/a	<ul style="list-style-type: none"> – Automatisierbare DNA-Library-Konstruktion in 1,5 bis 2,5 Stunden – Enthält Endreparatur- und A-Tailing-Modul – PCR-freier Workflow mit kleinen Ausgangsmengen 	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	FRAGMENT- LÄNGENVERTEILUNG	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Tecan Deutschland Crailsheim www.tecan.com Kontakt: Tel. +49 79 51 94 17 0 info-de@tecan.com	Celero EZ DNA Seq	~200 bis 500 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Unique-Dual-Index – High-throughput Multiplexing – NuQuant 	1.841,70 (96 Reaktionen)
	Allegro Targeted Genotyping V2	~500 bp	<ul style="list-style-type: none"> – High-throughput Multiplexing, bis zu 3.072 Samples – Custom-Target-Enrichment-Probes 	2.167,20 (192 Reaktionen)
	Ovation RRBS Methyl-Seq with TrueMethyl oxBS	~100 bis 200 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Inklusive oxidativem Bisulfit-Reagenz – Bis zu 96 Barcodes – Automatisierbar 	3.881,85 (32 Reaktionen)
	Universal Plus mRNA-Seq with NuQuant	~200 bis 300 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Strang-spezifisch – Targeted Depletion – Bis zu 384 UDIs 	1.121,40 (24 Reaktionen)
	Universal Plus Total RNA-Seq with NuQuant	~300 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Strang-spezifisch – Targeted Depletion – Bis zu 384 UDIs 	2.019,15 (24 Reaktionen)
	Ovation Solo RNA-Seq System	~150 bis 300 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Strang-spezifisch – Targeted Depletion – FFPE, cRNA oder degraded Gesamt-RNA 	2.632,35 (32 Reaktionen)
	Revelo RNA-Seq	~200 bis 300 bp	<ul style="list-style-type: none"> – Targeted Depletion – Bis zu 96 Unique-Dual-Indexes – NuQuant 	2.906,40 (32 Reaktionen)
Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: Tel. 0800 1 536 376 (innerhalb Deutschlands) Tel. +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@thermofisher.com	Collibri PCR-free ES DNA Library Prep Kits for Illumina Systems	n/a	<ul style="list-style-type: none"> – PCR-freies Protokoll ab 100 ng DNA – Automatisierbar – Enthält alle erforderlichen Komponenten 	Auf Anfrage
	Collibri ES DNA Library Prep Kits for Illumina Systems	n/a	<ul style="list-style-type: none"> – Automatisierbar – Enthält alle erforderlichen Komponenten – Ab 1-500 ng DNA-Input 	Auf Anfrage
Twist Bioscience South San Francisco, CA (USA) www.twistbioscience.com Kontakt: customersupport@twistbioscience.com	Twist Library Preparation EF Kit 2.0	Abhängig von der Fragmentierungszeit	<ul style="list-style-type: none"> – Flexible Eingabe der DNA-Probe von 1 bis 500 ng – Umwandlung von DNA-Proben in robuste, amplifizierte Libraries in drei Stunden 	Auf Anfrage
Watchmaker Genomics Boulder, CO (USA) https://watchmakergenomics.com Kontakt: Ann-Cathrin Lindner Tel. +49 160 91463817 sales.eu@watchmakergenomics.com	Watchmaker DNA Library Prep Kit with Fragmentation	Gewünschte Insertgrößen sind in einem Bereich von 150-575 bp einstellbar	<ul style="list-style-type: none"> – Bis zu 90 % weniger Sequenz-Artefakte verbessern die Assay-Genauigkeit – entscheidend für hochsensible Anwendungen – Robuste Fragmentierung und effiziente Library-Präparation unterstützen die Verwendung klinisch relevanter Proben 	Auf Anfrage
	Watchmaker DNA Library Prep Kit for Fragmented Double-Stranded DNA	Kann fragmentierte DNA in einem Umfang von 150 bis 500 bp verarbeiten	<ul style="list-style-type: none"> – Robuste und flexible Library-Präparation aus fragmentierter DNA – Der schlanke Workflow ist mit Liquid Biopsies, mechanisch oder enzymatisch fragmentierter genomischer oder FFPE-DNA kompatibel 	Auf Anfrage
	Watchmaker RNA Library Prep Kit	Einstellbare Insertgrößen: 175 bis 250 bp für qualitativ hochwertige RNA (RIN>7)	<ul style="list-style-type: none"> – Strangspezifische, hochkomplexe RNA-Seq-Libraries in weniger als 3,5 Stunden mit einem Input von 0,25 bis 100 ng Gesamt-RNA – Ein neuartiger Aufbereitungsschritt verbessert die Zuverlässigkeit bei FFPE-Proben – Reduzierte Handling- und Aufreinigungsschritte verbessern die Automatisierbarkeit 	Auf Anfrage



Neue Produkte

TEMPERIERUNG

Wasserbad

Name und Hersteller:

WB-Serie von Phönix Instruments

Vertrieb: Carl Roth

Technik: Die Wasserbäder sind mit oder ohne Pumpe erhältlich. Die Standardausführungen haben Wannenvolumina von 5 l, 12 l oder 22 l, der Arbeitstemperaturbereich erstreckt sich von +5 °C bis 99 °C über Raumtemperatur. Je nach Volumen des Wasserbades können zwei bis acht Reagenzglasgestelle bestückt werden. Die Temperaturkonstanz beträgt $\pm 0,5$ K, die Heizleistung reicht von 700 bis 1100 W.



Vorteile: Die Innenbehälter der Wasserbäder sind aus Edelstahl. Über ein LCD-Display werden die Soll- und Ist-Temperaturwerte angezeigt. Eine integrierte Digitaluhr ist auf eine definierte Zeitspanne von 1 Minute bis 99 Stunden, 59 Minuten oder auf Dauerbetrieb einstellbar. Die Geräte besitzen einen Sicherheitstemperatur-Begrenzer für den Probenschutz, die Heizung am Boden ist freiliegend.

Mehr Informationen:

Tel. +49 721 5606-0

www.carlroth.com

ANTIKÖRPER-MARKER

Fluoreszenzfarbstoff

Name und Hersteller:

StarBright Red 670 von Bio-Rad

Technik: Der Farbstoff verfügt über eine hohe Helligkeit sowie enge Anregungs- und Emissionsprofile. Er ist ohne spezielle Puffer kompatibel mit üblichen Durchflusszytometern sowie gängigen Protokollen.

Vorteile: Der Farbstoff bleicht nicht aus und liefert auch bei fixierten Proben ein stabiles Signal. Minimale Abweichungen von Lot-zu-Lot garantieren reproduzierbare Ergebnisse.

Informationen:

Tel. +49 89 3188 4393

www.bio-rad.com



HPLC

Detektor

Name und Hersteller:

Differential-Refractive-Index (DRI)-Detektor-Kit von TESTA Analytical Solutions

Technik: Das Detektor-Kit besteht aus insgesamt fünf separaten Modulen (Opto-Elektronik, Fluidik, Temperaturkontrolle, Elektronik und Firmware), die jeweils individuell angepasst werden können. Sobald die optimalen Module ausgewählt und definiert sind, wird ein kundenspezifischer HPLC-DRI-Detektor in einem sorgfältig kontrollierten (und dokumentierten) Prozess erstellt.



Vorteile: Die Empfindlichkeit der DRI-Dektoren ist zwar im Vergleich zu anderen Detektoren wie UV oder MS begrenzt. Ihre Fähigkeit, jeden Analyten mit einem vom Lösungsmittel abweichenden Brechungsindex zu detektieren, macht sie jedoch zum Detektor der Wahl für HPLC-Anwendungen, die von kleinen Molekülen bis zu Proteinen, Polysacchariden und synthetischen Polymeren reichen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 30 864 24076

www.testa-analytical.com

PIPETTIEREN

Elektronische Pipette

Name und Hersteller:

Picus 2 von Sartorius

Technik: Die Pipetten sind erhältlich als Einzelkanal-Modelle mit Volumenbereichen von 0,2 µl bis 10.000 µl oder Mehrkanal-Modelle mit Volumenbereichen von 0,2 µl bis 1.200 µl.

Vorteile: Das ergonomische Design mit Soft-Touch-Bedienung und elektronischem Spitzenabwurf beugt Verletzungen vor. Große digitale Displays und intuitive Menüs erleichtern die Einstellung der Pipettier-Parameter.

Mehr Informationen:

Tel. +49 5513080

www.sartorius.com



E-Paper - Archiv



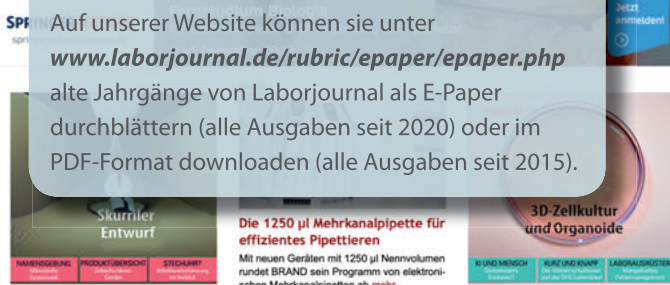
E-Paper - Archiv

Auf dieser Seite haben Sie Zugriff auf frühere Ausgaben von Laborjournal.



Wussten Sie schon?

Auf unserer Website können sie unter www.laborjournal.de/rubric/epaper/epaper.php alte Jahrgänge von Laborjournal als E-Paper durchblättern (alle Ausgaben seit 2020) oder im PDF-Format downloaden (alle Ausgaben seit 2015).



QPCR

Thermocycler

Name und Hersteller:
qTOWERiris von Analytik Jena

Technik: Der Thermocycler bearbeitet bis zu sechs Targets im selben Durchgang und liefert klare Signale über das gesamte Spektrum hinweg – von Nahinfrarot (NIR) bis UVA. Farbmodule sind einzeln erhältlich, Farbstoffe sowie Verbrauchsmaterialien sind frei wählbar. Das werkseitig kalibrierte Gerät muss bei neuen Farbstoffen nicht neukalibriert werden; bei schwächeren Sonden lässt sich das Signal bei Bedarf mit der Gain-Einstellung in der Software selektiv verstärken.



Vorteile: Beim Heizen und Kühlen wird die Zieltemperatur präzise und ohne Überschreitungen (Over- oder Undershoot) angesteuert, was Fehlamplifikationen (Artefakte) verhindert. Es entstehen außerdem keine Randeffekte: Dank der homogenen Temperaturverteilung über den ganzen 96-Block liegt die Abweichung bei $\pm 0,15$ Grad Celsius.

Mehr Informationen:
Tel. +49 3641 77 7444
www.analytik-jena.de

PLASTIKWARE

Pipettenspitzen

Name und Hersteller:
Extralange Pipetten- und Filterspitzen von Brand

Technik: Die Spitzen decken einen Volumenbereich von 50 μ l bis 1.250 μ l ab. Sie sind 86 oder 102 Millimeter lang und aus Polypropylen gefertigt. Die Filterspitzen sind mit einem hochreinen PE-Filter ausgestattet

Vorteile: Die Reinraumproduktion garantiert, dass die Spitzen- und Filterspitzen frei sind von DNA, DNase, RNase, Endotoxinen sowie ATP. Die Spitzen haben einen festen Sitz auf allen üblichen Pipetten.

Mehr Informationen:
Tel. +49 9342 808 0
www.brand.de





Molekulare Klebstoffe pappen Proteine, die aus der Zelle verschwinden sollen, an die E3-Ligase an. Die E3-Ligase versieht sie mit einem „Mülltonnenaufkleber“ für die zelluläre Müllabfuhr, die das Protein schließlich entsorgt.

Foto: Screenshot FMI / Montage: U. Sillmann

Methoden-Special: Gezielter Proteinabbau mit molekularen Klebern

Erst zusammenkleben, dann zerstückeln

Unerwünschte Proteine mithilfe von molekularen Klebstoffen abzubauen, statt sie zu inhibieren – für diese Idee begeistern sich Forschende, Start-ups und die Pharmaindustrie gleichermaßen.

Um die Funktion eines Proteins zu untersuchen oder diese gezielt zu unterbinden, verwendet man in der Regel einen Inhibitor oder setzt genetische Methoden ein. Eine weitere Option ist der induzierte Abbau des Proteins. Erfreulicherweise bringt jede tierische und pflanzliche Zelle das dafür nötige Werkzeug schon mit: nämlich das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS). Um ein Zielprotein beziehungsweise das Protein of Interest (POI) aus der Zelle zu entfernen, muss man allerdings den E3-Ligase-Komplex überlisten – im normalen zellulären Kontext lässt er das POI links liegen. Das Interesse des E3-Ligase-Komplexes an dem POI lässt sich aber durch zwei Arten von Molekülen wecken: mit bifunktionalen Molekülen oder mit molekularen Klebern.

Bifunktionale Moleküle funktionieren wie Adapter. Sie bestehen aus zwei Liganden, die durch einen kurzen Linker verbunden sind. Ein Ligand dockt an ein Substrat an, der andere an

eine E3-Ligase. Die Ligase nutzt die induzierte Nachbarschaft, um das Substrat zu ubiquitinieren und dadurch für die Zerstörung durch das Proteasom zu markieren. Die Prototypen für bifunktionale Moleküle sind PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimeras). Inzwischen gibt es weitere Strukturen mit anderen Spezifitäten (siehe für mehr Details den Infokasten auf Seite 54).

Einfach zu entwerfen

Die Idee kam vor gut zwanzig Jahren aus dem Labor von Craig Crews und Raymond Deshaies am Mattel Children's Hospital at University of California, Los Angeles (*PNAS* 98: 8554-59). Crews ist inzwischen Professor an der Yale University, Deshaies Senior Vice President, Global Research des Biotechriesen Amgen. Für ihre Forschung zu PROTACs erhielten die beiden im Juli den Jacob and Louise

Gabbay Award. Das Schöne an diesen Molekülen ist, dass sie sich rational, *in silico* entwerfen und modular zusammensetzen lassen. Andererseits sind sie im Vergleich zu molekularen Klebern große Moleküle – sie für die Zellmembran durchgängig zu gestalten, ist eine Herausforderung für Wirkstoff-Designer.

Molekulare Kleber heften sich dagegen an eine E3-Ligase, ohne dafür eine Bindungstasche zu benötigen. Allein der Kontakt reicht aus, um die Oberfläche der Ligase so zu verändern, dass sie sich auf neue Substrate (Neo-Substrate) einlässt und sie ubiquitiniert. Der molekulare Klebstoff kann aber auch an das POI binden, um die Anhaftung der E3-Ligase an die Proteinoberfläche zu ermöglichen. Der Effekt bleibt aber gleich: das POI wird ubiquitiniert und anschließend abgebaut.

Den ersten natürlichen molekularen Klebstoff entdeckte man – Überraschung! – in Pflanzen mit dem Phytohormon Auxin (*Nature*

446: 640-45). Auxin bindet an die E3-Ligase TIR1, die daraufhin endogene, als Repressoren wirkende Aux/IAA-Transkriptionsfaktoren abbaut. Sobald das Proteasom die Aux/IAA-Transkriptionsfaktoren zerstört hat, kann die Expression der Auxin-responsiven Gene starten. Nach diesem Prinzip funktionieren auch andere Phytohormone. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen entwickelten Forschende durch Auxin transient induzierbare Protein abbauende Systeme, um in tierischen Zellen, die kein endogenes Auxin enthalten, Proteinfunktionen untersuchen zu können (siehe hierzu auch den *LJ-Online*-Artikel vom 10.10.2019 „Mit Pflanze ins Tier“).

In tierischen Zellen fand man bisher keine molekularen Kleber, die den Phytohormonen entsprechen. Das ist erstaunlich, denn im menschlichen Genom stecken etwa 600 E3-Ligase-Gene. „Bis vor kurzem haben wir ja noch gar nicht so genau hingeschaut, ob und welche zellulären Proteine unter bestimmten Bedingungen gezielt degradiert werden. Diese Funktionalität hatten wir nicht auf dem Radar“, erklärt der Experte für die Targeted Protein Degradation (TPD) Nicolas Thomä vom Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel.

Neue Hoffnungsträger

„Trotzdem sind Pharmaforscher schon fast in euphorischer Stimmung: TPD revolutioniert gerade die Entwicklung neuer Pharmaka“, sagt Thomä. Nun ist Revolution ein großes Wort. Doch tatsächlich lässt sich mit dieser Methode prinzipiell jedes Protein, vielleicht sogar jedes zelluläre Molekül, aus dem Verkehr ziehen. Davon träumen insbesondere Wirkstoffentwick-

ler, die bisher höchstens zwanzig Prozent der zellulären Proteine medizinisch wirksam beeinflussen können. Die Übrigen sind derzeit „undruggable“, weil sie zum Beispiel keinerlei Bindungstaschen haben, an die Inhibitoren oder andere Therapeutika andocken könnten.

Die ersten molekularen Kleber, die als Arzneimittel schon lange verwendet werden, entdeckte man eher zufällig. Dazu zählen die Immunsuppressoren Cyclosporin A und Rapamycin. Lange dachte man, es seien typische Inhibitoren. Doch beide induzieren eine neue Protein-Protein-Assoziation. Auch wenn diese nicht mit der Ubiquitinierung verbunden ist, war diese Erkenntnis überraschend. Für die Fachwelt womöglich noch verblüffender war die Beobachtung, dass das Molekül Thalidomid ein molekularer Kleber ist. Es war unter dem Namen Contergan Ende der Fünfzigerjahre in Europa als Schlafmittel zugelassen worden – mit den bekannten verheerenden Folgen.

Fünzig Jahre lang hatte man keine Ahnung, warum Thalidomid in heranwachsenden Kindern das Wachstum der Gliedmaßen bremst, wenn die Mutter es während einer bestimmten Phase der Schwangerschaft einnimmt. Erst 2010 entdeckte man, dass der Wirkstoff an das Molekül Cerebrin (CRBN) bindet (*Science* 327: 1345-50). CRBN ist eine E3-Ligase, die zur großen Familie der Cullin-RING-E3-Ligasen (CRL) gehört. Als Folge des Kontakts ubiquitiniert CRBN Substrate, die für die Entwicklung der Gliedmaßen offensichtlich essentiell sind. Aber nicht nur das: Thalidomid und seine Derivate beeinflussen auch die Immunantwort über den Abbau von Transkriptionsfaktoren wie IKZF1 und IKZF3 – deshalb werden sie als Immunomodulatory

Imide Drugs (IMiDs) bezeichnet. Dieser Effekt ist heute von sehr großem therapeutischen Nutzen: Seit 1998 verwendet man Thalidomid und ähnliche Moleküle erfolgreich zur Bekämpfung des Multiplen Myeloms.

Die natürlichen Substrate von CRBN waren bis letztes Jahr unbekannt. Dann entdeckten quasi zeitgleich Forschende der Harvard University und des Max-Planck-Instituts für Biologie sowie der Universität in Tübingen, dass CRBN C-terminale ringförmige Imide bindet (*Nature* 610: 775-82; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 637: 66-72). Die Strukturen entstehen durch intramolekulare Zyklisierung von Glutamin oder Asparagin – man findet sie häufig an defekten, zerbrochenen Proteinen. Womöglich hat CRBN also nicht nur ein natürliches Substrat, sondern viele.

Suche nach Signal für Abbau

Um schneller neue Wirkstoffe entwickeln zu können, sucht man nach Leitstrukturen oder Degrans in den E3-Ligasen. Sie sollen vorhersagen, wie ein molekularer Klebstoff oder ein PROTAC dieses Enzym dazu veranlassen könnte, ein Neo-Substrat zu erkennen. Bioinformatiker entwickelten hierfür verschiedene Werkzeuge, ihre Vorhersagegenauigkeit müssen diese aber erst noch *in vitro* und *in vivo* unter Beweis stellen (*Ann. Rev. Pharm. Tox.* 64: 12.1-12.22).

Es wäre wünschenswert, wenigstens eine oder zwei der Dreiecksbeziehungen genau zu verstehen. Die Interaktion zwischen CRBN-Ligase, Thalidomid-Derivaten und den Neo-Substraten Ikaros (IKZF1) sowie Aiolos (IKZF3) schauten sich Thomä und sein Strukturbiologen-Team genauer an. IKZF1/3 sind Tran-



Targeted Protein Degraders

Navigating Protein Degradation from Start to Finish

NanoBRET™ TE and Lumit™ Immunoassays

- ⊙ Cellular Permeability
- ⊙ Proteasome Recruitment
- ⊙ Target Protein Ubiquitination
- ⊙ Binary & Ternary Complex Formation

HaloTag® and HaloPROTAC3

- ⊙ Functional Analysis

HiBiT Protein Tag

- ⊙ Target Protein Quantification



To learn more, visit
www.promega.com/TPD1

Die Familie der bifunktionalen Modulatoren wird immer größer

PhoRC: Phosphatase Recruiting Chimera

Dies sind bifunktionale Moleküle, die die Phosphatase PP1 sowie ein phosphoryliertes Protein miteinander verbinden. Die ubiquitäre PP1 entfernt das Phosphat auf dem zweiten Protein – was sie ohne die Verbindung nicht tun würde. Wie bei PROTACs verhindert auch hier das peptidartige Verbindungsmolekül, dass der PhoRC in die Zelle gelangt.

PhosTAC: Phosphorylation Targeting Chimera

Die Phosphatase PP2A wird mit einem FKBP12-Tag ausgestattet. Das Molekül, das dephosphoryliert werden soll, erhält einen HaloTag. Die Proteine nähern sich durch die beiden Liganden FKBP12 beziehungsweise das Chloroalkan einander an. In HeLa-Zellen konnten auf diese Weise sowohl das Programmed Cell Death Protein 4 (PDCD4) wie auch der Transkriptionsfaktor Forkhead Box O-3 (FOXO3a) dephosphoryliert werden.

PHIC: Phosphorylation-Inducing Chimeric Small Molecule

Damit kann ein Protein phosphoryliert werden. Das Konstrukt besteht aus dem Liganden S-JQ1, der eine hohe Affinität für das Chromatin-Leseprotein BRD4 hat, das die Transkription reguliert. Verbindet man S-JQ1 mit einer Kinase, wird BRD4 zum Neo-Substrat. Die Kinase phosphoryliert BRD4 und moduliert dadurch dessen Aktivität.

DubTAC: Deubiquitinase-Targeting Chimera

Nach einem ähnlichen Prinzip lassen sich auch gezielt Proteine de-ubiquitinieren und vor dem Abbau schützen. Dafür muss man eine Deubiquitinase über den bifunktionalen Linker an ein ubiquitiniertes Substrat andocken.

AceTAG: Acetylation Tagging System

Hier nutzt man die Lysin-Acetyltransferase p300/CBP, um einem Protein of Interest (POI) einen Acetylrest anzuhängen. Die dazu erforderliche Nähe stellt man mit einem bifunktionalen Linker her.

AUTAC: Autophagy-targeting Chimera

Dieser Degrader aktiviert nicht das Proteasom, sondern den Autophagie-Mechanismus. Durch einen Linker verbunden sind der POI-bindende Ligand sowie ein Guanin-Derivat, das als Autophagie-Tag und in Mitochondrien als Mitophagie-Tag fungiert.

ATTEC: Autophagosome-Tethering Compound

Ein ATTEC manövriert das POI in die Nähe des Proteins LC3, das bei der Entstehung eines Autophagosoms benötigt wird.

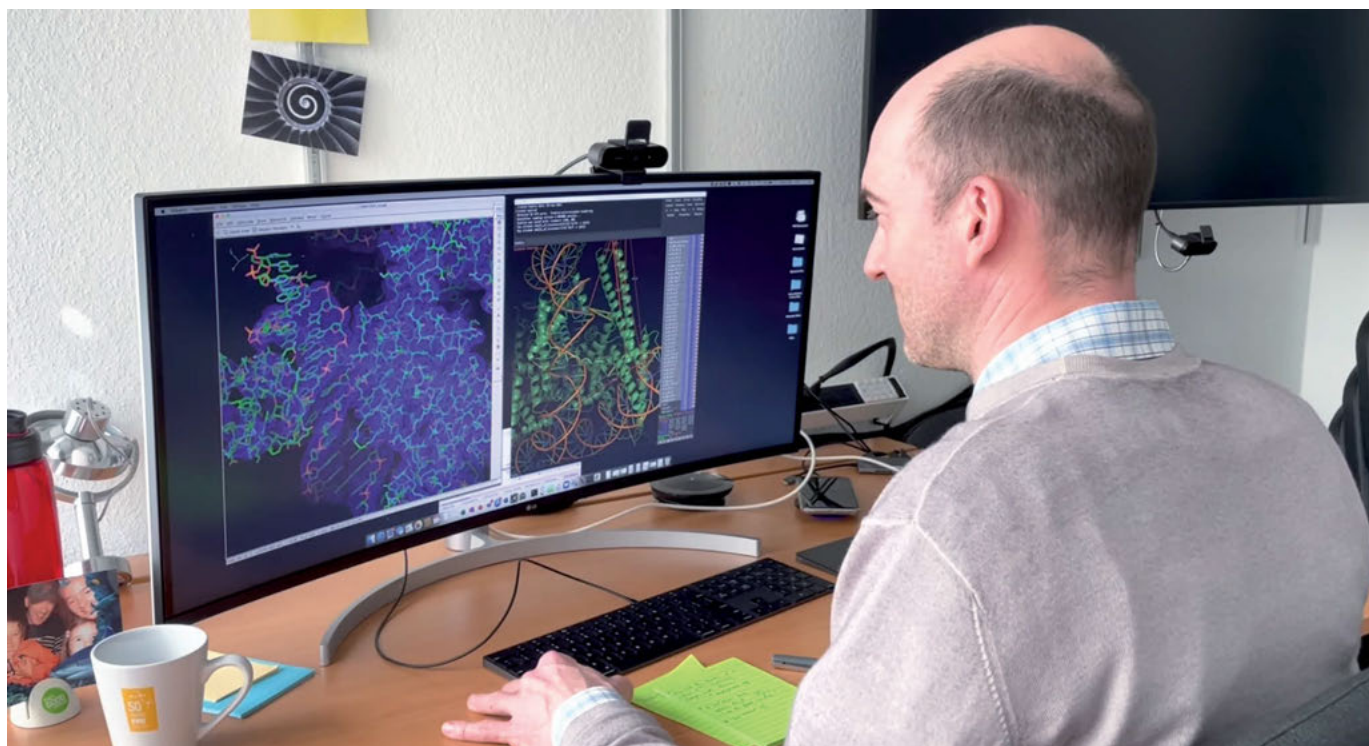
LYTAC: Lysosome-Targeting Chimera

Dieses Molekül verbindet das POI mit dem Cation-Independent Mannose-6-phosphate-receptor (CI-M6PR), der sich auf der Oberfläche von Lysosomen befindet. Der Kontakt ermöglicht die Aufnahme des POI in das Organell, in dem es danach abgebaut wird.

RIBOTAC: Ribonuclease Targeting Chimera

Die Moleküle dieser Klasse sind RNA-Killer. Sie bestehen aus einem RNA-Binder, der an ein kleines Molekül konjugiert ist, das wiederum eine RNase L rekrutiert. Die RNase L gehört zum Arsenal der angeborenen Immunität. Das Enzym zerstört virale RNA, aber auch zelluläre RNA, wenn die Zelle nicht in der Lage ist, die Verbreitung des Virus aufzuhalten. Das Erkennungsmerkmal für die RNase L ist ein ungepaartes Uracil in der dsRNA. Forschende haben 55 miRNAs mit einer RNase-L-Erkennungsstelle identifiziert, die potenziell von einem RIBOTAC zerstört werden könnten.

-KH-



Nicolas Thomäs Gruppe am Friedrich Miescher Institut für Biomedizinische Forschung (FMI) in Basel entschlüsselte den Mechanismus des molekularen Klebstoffs Thalidomid, der in den Fünfziger- und Sechzigerjahren unter dem Markennamen Contergan traurige Berühmtheit erlangte. Thomä erhielt dafür im letzten Jahr den Otto-Naegeli-Preis. Mit dem Preisgeld will er Molecular-Glue-Therapeutika entwickeln.

Videoausschnitt: Friedrich Miescher Institut

skriptionsfaktoren mit den dafür typischen Zinkfinger-Domänen vom Typ Cys₂-His₂ (C₂H₂). Auf einer vergleichsweise kleinen Grenzfläche von 350 bis 700 Angström entsteht zwischen diesen und CRBN ein durch IMiD vermittelter Kontakt (*Nature* 532: 127-30).

Ein Screen von über 6.500 Zinkfinger-Strukturen enttäuschte allerdings die Hoffnung der Forschenden: Sie fanden keine Konsensus-Sequenz in der Primärstruktur der Zinkfinger, mit der sich die Bindung vorhersagen lässt. Jedoch identifizierten sie einige Zinkfinger-Degron-Motive in der dreidimensionalen Struktur (*Science* 362: eaat0572). Womöglich tut sich hier eine Tür für die rationale Entwicklung neuer therapeutischer Wirkstoffe gegen Transkriptionsfaktoren auf, die bisher als undruggable galten.

Einen anderen Weg beschreitet Georg Winters Team am Center for Molecular Medicine (CeMM) der österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien. Die Forschenden suchten gezielt nach disruptiven Mutationen in E3-Ligasen, die die Bindung von PROTACs an CRBN- und VHL-Ligasen vereiteln (*Nat. Chem. Biol.* 19: 323-33). Sie fanden entsprechende Mutationen in Regionen, die die Wiener als funktionelle E3-Hotspots bezeichneten. In Patienten mit Rezidiven des Multiplen Myeloms, die nicht mehr auf die IMiD-Therapie reagieren, sitzen die Mutationen in genau diesen Hotspots. Von solchen Kartierungen erhoffen sich die Forschenden ein besseres Verständnis der Bindung therapeutischer Neo-Substrate.

Bleibt das klassische Screening von Wirkstoffbibliotheken. Verschiedene Firmen bieten dieses an, etwa SAMDI ASMS (Chicago), Proxygen (Wien), Monterosa (Boston und Basel) sowie Captor Therapeutics (Basel und Wroclaw in Polen).

Das Start-up Neosphere Biotechnologies aus Planegg bei München setzt bei ihrem Screening auf die Unterstützung durch Massenspektrometrie (MS). Damit lässt sich im Hochdurchsatzverfahren analysieren, welche Substanz der Bibliothek das POI aus dem zellulären Proteom verschwinden lässt. „Einen wirkstoffinduzierten Proteinabbau kann man sehr sensitiv auch über die Zeit messen“, erklärt Uli Ohmayer, der MS-Experte der Firma. „Jeder Hit wird mechanistisch zum Beispiel mit Ubiquitinomics validiert.“ Will heißen: Es wird überprüft, ob besagtes POI auch tatsächlich durch eine E3-Ligase ubiquitiniert wird. Am Beispiel der Deubiquitinase USP7, einem Regulator des Tumorwachstums, stellten Ohmayer und Kollegen ihr Konzept vom Ubiquitinom-Profilung exemplarisch vor (*Nat. Comm.* 12: 5399).

Während die einen also noch nach vielversprechenden Leitstrukturen und Neo-Substraten suchen, sind andere schon weiter in der Entwicklung. In der klinischen Prüfung sind beispielsweise Kleber, die den Abbau von GSPT1 und dessen Homolog GSPT2 initiieren. GSPT1 und 2 sind nötig, um die Translation eines Proteins zu beenden. Auf hohe Translationsraten sind MYC-getriebene Tumore ange-

wiesen. Und bisher gibt es keinen therapeutischen MYC-Inhibitor. Durch den Abbau von GSPT1/2 kann man MYC-abhängige Tumorzellen *in vitro* und *in vivo* töten. Ein molekularer Klebstoff namens MRT-2359 gegen GSPT1 von Monte Rosa Therapeutics wird derzeit in einer Phase-1/2-Studie geprüft.

Schon 2020 kamen mit ARV-100 und ARV-471 die ersten PROTACs in die klinische Prüfung. Sie wurden von der Firma Arvinas (New Haven, USA) entwickelt. AVR-110 induziert den Abbau des Androgenrezeptors, ARV-471 den Abbau des Östrogenrezeptors. Beide werden in Phase-3-Studien für die Therapie von Prostata- beziehungsweise Brustkrebs geprüft. Arvinas hat weitere zehn PROTACs in der Pipeline: Die meisten sind zur Behandlung von Krebs gedacht, einige zur Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen.

Dies sind nur einige Beispiele der neuen Strategie, Wirkstoffe gegen Krankheiten zu finden, die von Molekülen ausgelöst oder angetrieben werden, die bisher als undruggable galten. Natürlich kann man nicht vorhersagen, welche therapeutisch nutzbaren Ergebnisse die Suche nach molekularen Degradern und deren weitere Entwicklung liefern werden. Doch so ziemlich jeder Übersichtsartikel zum Thema endet mit sehr optimistischen Prognosen – ob sich diese bewahrheiten werden, wird man sehen.

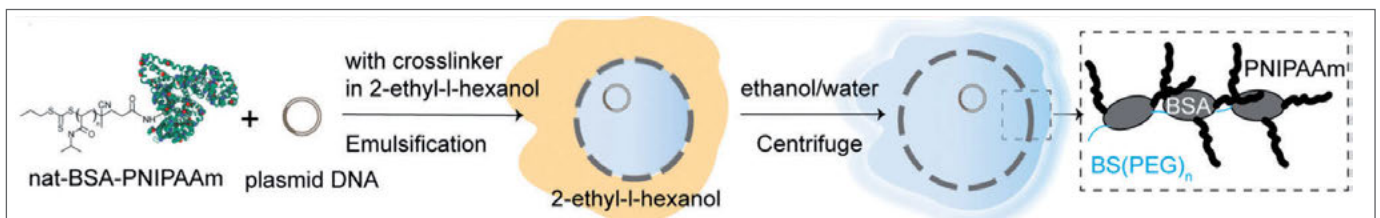
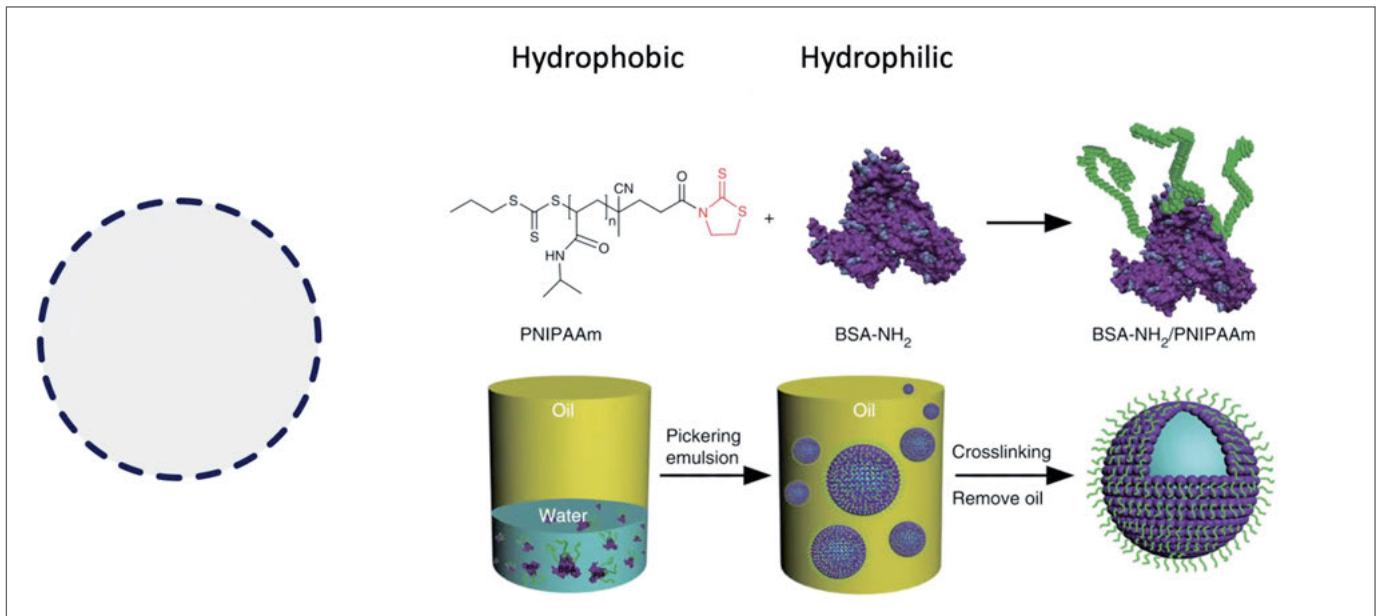
Karin Hollricher



Ich kenne da einen Trick...

Künstliches Zell-Chassis

Synthetische Zellen sollen dem natürlichen Vorbild möglichst nahe kommen und wie das Original Kompartimente enthalten. Mit Proteinosomen aus Protein-Polymer-Konjugaten lassen sich Kompartimente besonders einfach herstellen.



Stephen Manns Gruppe arbeitete an der Bristol University ein Protokoll für die Synthese von Proteinosomen aus, das auf der Konjugation von kationisiertem Rinderserumalbumin (BSA) mit dem aktivierten Polymer Poly-N-Isopropylacrylamid (PNIPAAm) basiert (siehe oberes Schaubild). Manns ehemalige Postdoc Dora Tang verzichtete mit ihrer Gruppe am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden auf die Kationisierung von BSA. Ihr Team stellt mit nativem BSA (nat-BSA) Proteinosomen her, die ein zellfreies Expressionssystem unterstützen.

Illustr.: AG Mann, AG Tang

Künstliche Zellen beschränken sich auf das absolut Wesentliche, sollen dem Original in Sachen Funktionalität aber in nichts nachstehen. Ihre Bausteine sind natürlich oder von der Natur inspiriert, um Enzymen und anderen Akteuren eine möglichst authentische Umgebung zu bieten, die ihre Funktion nicht beeinträchtigt. Auch die biologische Abbaubarkeit ist ein wichtiges Kriterium für synthetische Zellen – vor allem wenn sie in der Medizin oder Biotechnologie eingesetzt werden sollen. Von der Zellhülle einmal abgesehen, benötigen künstliche Zellen auch einzelne Kompartimente, in denen geeignete

Reaktionsbedingungen, etwa für Enzyme, vorherrschen. Analog zu Kompartimenten in natürlichen Zellen, die mit dem Cytosol im Dialog stehen, sollte auch bei künstlichen Kompartimenten ein ständiger Austausch mit der umgebenden Flüssigkeit möglich sein.

Forschende entwickelten verschiedene Systeme, mit denen sich künstliche Kompartimente herstellen lassen. Zu diesen gehören sogenannte Wasser-in-Öl-Systeme, bei denen winzige Wassertropfen in Öl als Kompartimente dienen, oder Wasser-in-Wasser-Systeme mit wässrigen, von Lipid- oder Polymermembranen umschlossenen Kompartimenten. Lipid- oder

Polymermembranen sind aber nicht durchlässig für externe Substrate und müssen mit viel Aufwand mit entsprechenden Membranporen versehen werden. Besser geeignet für den Austausch mit dem umgebenden Milieu sind Proteinosom-Kompartimente. Ihre Membranen werden aus Protein-Polymer-Konjugaten hergestellt, die für Enzyme oder DNA-Moleküle durchlässig sind.

Dora Tangs Gruppe am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden hatte sich ursprünglich das Ziel gesetzt, ein zellfreies Transkriptions-Translations-System mit Wasser-in-Wasser-Proteino-

somen zu entwerfen. Dazu orientierte sie sich an einem Protokoll, das Stephen Manns Team an der Universität Bristol entwickelt hatte, um Wasser-in-Öl-Proteinosomen aus Konjugaten von Rinderserumalbumin (BSA) mit dem Polymer Poly-N-Isopropylacrylamid (PNIPAAm) herzustellen (*Chem. Commun.* 50 (47): 6278-80).

Das ursprüngliche Protokoll von Mann sieht vor, BSA zu kationisieren, beziehungsweise die Aspartat- und Glutamatreste via Carbodiimid-Reaktion mit Amingruppen auszustatten. Die Amingruppen dienen sowohl als Verknüpfungspunkte von PNIPAAm mit BSA als auch für die Quervernetzung des Protein-PNIPAAm-Konjugats mit PEGyliertem Bis(sulfosuccinimidyl)suberat (BS(PEG)_n). Die Quervernetzung zwischen den amphipathischen Protein-PNIPAAm-Konjugaten stabilisiert die Membran der Proteinosomen in Wasser-Öl-Emulsionen. Zudem lässt sich die Porengröße und damit die Durchlässigkeit der Membran über die Kettenlänge von PEG flexibel einstellen.

Ersetzt man die Öl-Phase durch Wasser, erhält man Wasser-in-Wasser-Kompartimente aus quervernetzten Protein-PNIPAAm-Konjugaten. So weit zumindest die Theorie. Den Dresdnern zerfielen die Proteinosomen jedoch im ziemlich salzhaltigen Puffer des zellfreien Expressionssystems. Die Gruppe vermutete, dass die für die Kationisierung des BSA verwendete Substanz EDC (1-Ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimid-Hydrochlorid) hierfür verantwortlich sein könnte. Die Verbindung ist dafür bekannt, Enzyme zu denaturieren. Und was für Enzyme schädlich ist, dürfte auch BSA nicht guttun und könnte zu instabilen Proteinosomen führen.

Vorhandene Amine reichen aus

Die Dresdner verzichteten daher auf die Kationisierung von BSA. Immerhin enthält BSA von Haus aus über sechzig Lysinreste, deren Amingruppen für die Konjugation bereitstehen. Wie sich zeigte, genügten diese für die Herstellung stabiler Proteinosomen (*bioRxiv*, doi.org/kvk6). Tangs Team konjugierte natives BSA (nat-BSA) dazu direkt mit PNIPAAm und untersuchte das Produkt mit Massenspektrometrie und Dynamic Light Scattering. An jedem BSA-Rest baumelten durchschnittlich 5,7 PNIPAAm-Moleküle mit 8,4 kDa, wodurch das Molekulargewicht von BSA entsprechend stieg.

Fehlte nur noch die Quervernetzung mit den PEG-Ketten. Hierzu verdünnten die Forschenden die BSA-PNIPAAm-Lösung mit Natriumcarbonat und mischten sie mit 2-Ethyl-1-Hexanol (ölig), das BS(PEG)₂₀₀₀ enthielt. Durch mehrmaliges Auf- und Abpipettieren entstand eine Emulsion, deren PEG-Gruppen sich über Nacht bei acht Grad

Celsius quervernetzten. Die Proteinosomen mit quervernetzten Hüllen überführte die Gruppe anschließend via Zentrifugation in ein rein wässriges System. Dazu ersetzte sie den Überstand zunächst durch siebzigprozentiges Ethanol, danach durch fünfzig- sowie 25-prozentiges Ethanol und schließlich durch Wasser.

Unter dem Lichtmikroskop zeigten sich runde Proteinosome, im Elektronenmikroskop (EM) traten ihre Umrisse klar zutage. Noch schärfere EM-Aufnahmen gelangen der Gruppe mit Mikrotomschnitten der in Harz eingebetteten Proteinosom-Proben. Die Membran ist circa zehn bis zwanzig Nanometer dick, das entspricht etwa ein bis zwei Proteinschichten.

Zellfreie Expression in Proteinosomen

Um die Eignung der Proteinosomen als Kompartiment für ein zellfreies Expressionssystem zu testen, pipettierten die Forschenden eine Plasmid-DNA (2,3 MDa) noch vor der Herstellung der Emulsion zur BSA-PNIPAAm-Lösung hinzu. DNA-Farbstoffe und Fluoreszenzmikroskopie bestätigten, dass die Plasmide im Inneren der entstandenen Proteinosomen angekommen waren. Entließ die Gruppe die Proteinosomen in ein kommerzielles Transkriptions-Translations-Gemisch, diffundierten die Komponenten der Mischung ins Innere der Proteinosomen. Die Ribosomen waren Cy5-markiert, die mit einem fluoreszierenden Aptamer visualisierten Transkripte erschienen nach zwei bis drei Stunden fast ausschließlich im Inneren der Proteinosomen. Die von dem Plasmid codierten, frisch synthetisierten mCherry-Proteine diffundierten hingegen durch die Membranporen nach außen und erreichten ihren Produktionspeak nach knapp fünf Stunden. Das Team fing sie mit Affinitäts-Kügelchen ein und konnte sie so schon in geringen Mengen nachweisen.

Für die Herstellung der Proteinosomen eignet sich aber nicht nur BSA als Protein-komponente. Das Dresdner Team stellte sie auch mit Glukose-Oxidase (GOx) her, die 16 Lysinreste als potenzielle Konjugationsstellen enthält. Schwammen GOx-Proteinosomen in Phosphatpuffer mit Meerrettichperoxidase, setzte sofort nach der Zugabe von Glukose die enzymatische Umwandlung ein. Offensichtlich bleibt die Aktivität der PNIPAAm-konjugierten Proteine des Proteinosoms auch in der Membran erhalten. *Andrea Pitzschke*

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 & Trickleferant erwünscht!)

LABOR JOURNAL

gibt's nicht beim Friseur

ABER

im Labor

Kostenlos in Uni, MPI, Helmholtz bestellen: laborjournal.de



NEULICH AN DER BENCH (224): RESI-MIKROSKOPIE

„Ängströmskopie“ mit Mikroskopen von der Stange

In Zellen erzielten supraauflösende Mikroskopie-Techniken bisher höchstens Auflösungen von einigen Nanometern. Das Resolution-Enhancement-by-Sequential-Imaging (RESI)-Verfahren macht auch mit üblichen Fluoreszenz-Mikroskopen Details in Zellen sichtbar, die weniger als 1 Nanometer auseinander liegen.

Die supraauflösende Lichtmikroskopie lässt sich über zwei unterschiedliche Wege realisieren: Entweder scannt man eine Probe und weiß genau, an welcher räumlichen Position man die Fluoreszenz jeweils anregt. Das gemessene Licht unterliegt zwar auch hier der Beugungsgrenze von 200 Nanometern. Wenn jedoch ein donutförmiger Laserstrahl um den anregenden Laser-Spot herum die Fluoreszenz „ausknipst“, wie etwa bei der supraauflösenden Stimulated-Emission-Depletion- oder kurz STED-Mikroskopie, weiß man, dass sich die Quelle eines detektierten Signals im Zentrum befinden muss.

Oder man geht den anderen Weg und sorgt dafür, dass nur einzelne markierte Strukturen nacheinander blinken. In diesem Fall stellt man sicher, dass jedes Aufleuchten innerhalb einer räumlich auflösbaren Region statistisch nur auf einen einzelnen Fluorophor zurückgeht – bei Proteinmarkierungen entspricht ein Punkt damit einem einzelnen Molekül. Man ermittelt das Maximum jedes fotografierten Lichtflecks und schätzt so die wahrscheinlichsten Positionen der einzelnen Fluorophore ab. Beispiele für diese Single-Molecule Localization Microscopy (SMLM) sind die Stochastische Optische Rekonstruktionsmikroskopie (STORM) und seine Varianten.

Anstatt Farbmoleküle blinken zu lassen, kann man SMLM aber auch mit reversiblen DNA-Basenpaarungen bewerkstelligen: Die Markierungssonde enthält eine kurze einzelsträngige DNA-Sequenz – sie kann zum Beispiel auf einem Antikörper oder einem Nanobody verankert sein, der ein Protein in der Zelle erkennt und bindet. Das DNA-Stück auf der Sonde ist der „Docking-Strang“. Die Probe enthält Fluorophore, die an einem zum Docking-Strang komplementären Einzelstrang befestigt sind. Diese sogenannten „Imager“ binden zufällig an einen Docking-Strang und lösen sich wieder – natürlich müssen Basenfolgen und die chemischen und physikalischen Bedingungen so gewählt sein, dass



Isabelle Baudrexel (v.l.), Luciano Masullo, Philipp Steen und Susanne Reinhardt aus Ralf Jungmanns Gruppe am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried waren federführend bei der Entwicklung der Fluoreszenzmikroskopie mit Ängström-Auflösung beteiligt
Foto: MPI für Biochemie

die gepaarten DNA-Stränge gerade über dem Schmelzpunkt liegen, damit sich die Bindung auch schnell wieder löst. Die Fluorophore sind zwar permanent anregbar. Sie heben sich aber nur dann als scharfe Punkte vom Hintergrund ab, wenn sie einige Zeit am Docking-Strang hängenbleiben und nicht frei diffundieren.

Auch diese Methode lässt die markierten Ziele also letztlich zufällig aufblinken. Wenn man die richtigen Konzentrationen wählt, ist es aber unwahrscheinlich, dass zwei benachbarte Docking-Stränge genau zur gleichen Zeit von einem Imager belagert werden.

Zahlreiche DNA-PAINT-Varianten

Ralf Jungmanns Gruppe am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried hatte die Methode 2010 erstmals vorgestellt (*Nano Lett.* 10(11): 4756-61). Sie ist heute als DNA-PAINT bekannt und wurde von Forschenden in verschiedene Richtungen weiterentwickelt. Prinzipiell sind mit den DNA-PAINT-Varianten Auflösungen zwischen einem und fünf Nanometern möglich, routinemäßig gelten zehn bis

zwanzig Nanometer für die zelluläre Bildgebung als gut umsetzbar.

Eine aktuelle Spielart von DNA-PAINT verspricht, auch Abstände von weniger als einem Nanometer auflösen zu können. Um dies zu erreichen, setzt man DNA-Barcoding für die Paarung zwischen Docking-Strang und Imager ein und führt mehrere DNA-PAINT-Runden für die Bildaufnahme durch. Das im Mai von Jungmanns Team vorgestellte Verfahren heißt Resolution Enhancement by Sequential Imaging, kurz RESI (*Nature* 617(7962): 711-6). Die Gruppe spricht daher von einer Fluoreszenzmikroskopie mit Ängström-Auflösung.

Wie funktioniert RESI? Zunächst markiert man ein ausgewähltes Molekül mit einer geeigneten Sonde, etwa einem Nanobody. Daran sitzt fest und kovalent verankert jeweils ein Docking-Strang. Allerdings verwendet man dabei mindestens zwei unterschiedliche Sequenzen. Jedem Zielmolekül wird bei der Markierung zufällig einer der verschiedenen Barcodes zugewiesen. Im ersten Schritt gibt man einen Imager hinzu, der zum ersten Barcode passt. Danach folgt nach dem Auswaschen ein Imager, der komplementär ist zur zwei-

ten Sequenz. Dieses Vorgehen kann man für weitere Barcodes wiederholen.

Mit DNA-PAINT erhält man für jedes Ziel immer eine ganze Gruppe von Punkten, die um die reale Position herum verteilt sind – der jeweilige Imager löst sich nach dem Binden wieder, sodass ein weiterer Imager andocken kann und einen neuen Bildpunkt erzeugt. Der Mittelpunkt dieser „Punktewolke“ repräsentiert das markierte Molekül (oder zumindest dessen wahrscheinlichste Position). Liegen zwei markierte Ziele aber sehr nah beieinander, überlappen sich die Wolken – im Extremfall ist gar nicht mehr ersichtlich, dass man eigentlich zwei Moleküle erfasst hat. Durch das Barcoding bleiben jedoch beide Wolken voneinander getrennt. Sie entstehen in unterschiedlichen RESI-Runden und lassen sich so separat auswerten. Wenn ein Spot in mehr als nur einer Runde aufleuchtet, weiß man sicher: Es sind zwei unterschiedliche Moleküle nebeneinander zu sehen.

Das Team testete RESI mit DNA-Origami-Konstruktionen, die sich besonders dazu eignen, RESIs Grundprinzip auf den Zahn zu fühlen, weil die Zielpositionen und Abstände auf den Origamis genau festgelegt und bekannt sind. Die Forschenden schauten sich zudem Proteinkomplexe auf der Membran von Säuger-Zelllinien mit RESI an. Mit den verschiedenen Waschschrritten dauert eine Messung mit vier Barcodes etwa hundert Minuten. In dieser Zeit kann sich das Präparat minimal verschieben, und die auf den Nanometer genaue Vermessung wäre dahin. „Deshalb brauchen wir unbedingt Referenzpunkte, die in jeder Messung gleich bleiben“, erläutert Susanne Reinhardt. „In den Zellmessungen verwenden wir dafür Gold-Nanopartikel. Beim Ångström-Resolution-Origami haben wir weitere DNA-Stränge als Überlagerungsreferenzpunkte genutzt.“ Diese Bezugspunkte erfasst man in jeder Runde, und zwar unabhängig vom gerade aufgezeichneten Imager/Docking-Strang-Paar.

Antikörper sind zu groß

Eine Herausforderung bei allen supraauflösenden Verfahren ist die Größe der Markierungswerkzeuge. „Ein Antikörper kann in verschiedenen Geometrien binden und hat eine Spannweite von rund 14 Nanometern“, erklärt Isabelle Baudrexel. „Theoretisch könnte man also etwas detektieren, das in Wirklichkeit 14 Nanometer weit entfernt liegt. Deswegen haben wir auch die viel kleineren Nanobodies eingesetzt.“

Baudrexel und Reinhardt sind die zwei Erstautorinnen des Papers (die zwei weiteren Erstautoren sind Luciano Masullo und Philipp Steen) und arbeiten als Doktorandinnen in Jungmanns Team. Um das Zielmolekül räum-

lich möglichst exakt festzunageln, haben die beiden zusammen mit dem restlichen Team auch den Docking-Strang nach wohlüberlegten Kriterien designt. So wiederholt sich etwa die Abfolge komplementärer Sequenzen für den Imager. Auf den ersten Blick erscheint das als Nachteil, schließlich verwischt damit die Position des DNA-Stranges. „Wir erhöhen dadurch aber die Wahrscheinlichkeit, wie oft unser Protein gemessen werden kann“, hält Reinhardt entgegen. Der Docking-Strang kann außerdem in alle Richtungen frei rotieren. „Er sampelt also eine Halb-Sphäre. Deren Mittelpunkt nehmen wir dann und kennen so die Position, an der der Docking-Strang verankert ist.“

Die Gruppe markierte mit dem Enhanced Green Fluorescent Protein (mEGFP) gelabelte Nup96-Proteine im Kernporenkomplex mithilfe von Anti-GFP-Nanobodies. Dabei konnte sie dank RESI auch direkt benachbarte Nup96-Moleküle sichtbar machen, die lateral rund zehn Nanometer und axial drei Nanometer auseinanderlagen. Vier verschiedene Sequenzen kamen dabei zum Einsatz – es waren also vier RESI-Runden nötig. An DNA-Origamis mit direkt implementierten Docking-Strängen konnte das Team sogar benachbarte Docking-Stränge in einem Abstand von weniger als einem Nanometer unterscheiden – also in der Größenordnung von Ångström.

In weiteren Experimenten nahmen die Forschenden den Membranrezeptor CD20 unter die Lupe, der sich bereits als therapeutisches Ziel zur Behandlung bestimmter Leukämien und Autoimmunerkrankungen bewährt hat. Gibt man den therapeutischen Antikörper Rituximab hinzu, arrangieren sich die CD20-Proteine neu, weil sie über die Antikörper aneinandergekettet werden. Dabei kommen sich die einzelnen Moleküle wiederum so nahe, dass sie selbst für die supraauflösende Fluoreszenzmikroskopie nicht mehr ohne Weiteres unterscheidbar sind. Zwar kannte man schon aus der Kryoelektronenmikroskopie unterschiedliche Anordnungen der Komplexe aus CD20 und Rituximab, doch wie repräsentativ diese für intakte Zellen sind, war strittig. „Oft schaut man sich dabei Proteinkomplexe *in vitro* an und schafft so ein sehr künstliches System“, sagt Baudrexel, „DNA-PAINT können wir aber auf die gesamte Zelle anwenden, und unterhalb der zehn Nanometer bekommen wir jetzt ein noch umfassenderes Bild.“

Bestimmte CD20-Hexamere mit Rituximab, die einige Modelle voraussagten, sahen Baudrexel und ihre Mitstreiter nicht. Stattdessen sprechen die RESI-Bilder eher für lineare und kettenförmige Strukturen.

Für die Lebendmikroskopie ist DNA-PAINT insbesondere in der RESI-Variante nicht geeignet, da man die Imager zugeben und später wieder herauswaschen muss. „Die Proteine bleiben zum größten Teil intakt, allerdings

entfernen wir die Lipide, damit unsere DNA-Imager-Stränge auch durchdiffundieren können“, begründet Baudrexel die Vorbereitungen der Zellen für die Bildgebung.

Für den supraauflösenden Blick in lebende Zellen käme eher die MINFLUX-Mikroskopie in Frage. Mit dem von Stefan Hells Gruppe entwickelten Verfahren sind laut einem aktuellen Preprint ebenfalls Auflösungen im Ångström-Maßstab in x-y-Richtung möglich (*bioRxiv*, doi.org/kvkkf). Ähnlich wie bei STED setzt man auch bei MINFLUX einen donutförmigen Laserstrahl ein. Die Fluoreszenz wird hier aber genau in der Mitte komplett unterdrückt. Findet man also zu einem Fluorophor die Laserposition mit minimaler Fluoreszenz, so kennt man die Position des Fluorophors. MINFLUX wurde unlängst auch mit DNA-PAINT kombiniert (siehe hierzu auch den Neulich-an-der-Bench-Artikel „Synergetische Photonen“ in *Laborjournal* 5/2023).

Günstig und unkompliziert

„MINFLUX ist fantastisch, weil man damit wirklich einzelne Moleküle live verfolgen kann“, nennt Reinhardt einen der Vorzüge. Allerdings kann man diesen Vorteil nur nutzen, wenn man sich auf einen sehr kleinen Ausschnitt einer Probe beschränkt, weil das Abrastern der Fläche ja Zeit benötigt. „Mit DNA-PAINT schauen wir aber auf die gesamte Zelle und können dann in einzelne Regionen hineinzoomen“, so Reinhardt. Und sie nennt einen weiteren Vorteil von DNA-PAINT gegenüber Methoden wie MINFLUX: „Wir brauchen kein besonderes Mikroskop, und auch das Anfertigen der Labeling-Sonden ist nicht kompliziert.“ Die Technik ist also deutlich günstiger.

Um speziell die oberen hundert Nanometer einer präparierten Zelle zu beleuchten, verwendet die Gruppe für DNA-PAINT ein Total-Internal-Reflection (TIR)-Mikroskop. Mit diesem vermeidet sie zu viel Hintergrund durch frei diffundierende Imager. „So können wir uns sehr gut Membranproteine anschauen“, stellt Baudrexel fest. „Und viele Mikroskopier-Facilities haben ohnehin schon ein TIR-Mikroskop“, ergänzt Reinhardt.

Bei DNA-PAINT stehen eher die Experimente im Nasslabor im Vordergrund und nicht so sehr die Hardware, erklärt Baudrexel. „Unsere Gruppe ist davon angetrieben, die Reagenzien und die Chemie intelligenter einzusetzen.“ Allerdings betonen die beiden, dass nicht per se die eine Methode besser sei als die andere. Am Ende müssen die Forschenden immer für ihre eigene Fragestellung entscheiden, welche Technik sich dafür am besten eignet. Und falls dies die supraauflösende Fluoreszenzmikroskopie ist, gibt es dafür eine ganze Reihe von Möglichkeiten – aber eben keine Pauschalempfehlung.

Mario Rembold

Gefahr aus dem Eis

Im Permafrost schlummern nicht nur Bodenschätze, sondern auch uralte Krankheitserreger. Was geschehen könnte, wenn der Boden taut, skizziert der spannende und wissenschaftlich fundierte Bio-Thriller „Toxin“.

Romane, vor allem Krimis oder Thriller, die sich vor einem vermeintlich (natur-)wissenschaftlichen Hintergrund entfalten, sind oft ohne tieferes Verständnis für Wissenschaft und Forschung geschrieben und orientieren sich gerne am Schock-Effekt von radioaktiver Verstrahlung oder tödlichen Seuchen. Anders der Bio-Thriller „Toxin“ des Autorinnen-Duos Lange und Thiele. Kathrin Lange schreibt hauptsächlich politische Krimis und Jugendbücher; Susanne Thiele steuert als Mikrobiologin und Leiterin der Presse- und Kommunikationsstelle des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig das Fachwissen bei, um der Geschichte über einen hochpathogenen und gleichzeitig als Krebsmedikament genutzten Stamm des Milzbranders *Bacillus anthracis* Glaubwürdigkeit zu verleihen. Im Anhang des Buches legen die Autorinnen sogar Rechenschaft darüber ab, welche wissenschaftlichen Erkenntnisse sie für ihre Geschichte verwendet haben, und wo sie dem Spannungsaufbau zuliebe von den Fakten abgewichen sind. Für die Rezensentin eine Überraschung: Es gab tatsächlich schon Versuche, das Anthrax-Toxin zur Bekämpfung von Krebszellen einzusetzen.

Spürbarer Klimawandel

„Toxin“ ist der zweite Roman des Duos, in gewisser Weise sogar der Nachfolger zum Erstlingswerk „Probe 12“, da einige der Hauptpersonen in beiden Büchern auftreten. Dennoch lässt sich „Toxin“ auch für sich alleine lesen, da die Geschichte in sich abgeschlossen ist. Sie spielt parallel in Berlin und in Alaska – zwei Orte, die unterschiedlicher nicht sein können, und doch bekommen beide die Folgen des Klimawandels zu spüren. Die Berliner Bevölkerung leidet unter einer extremen Hitzewelle und hat sich noch nicht von einer vorangegangenen Überschwemmung erholt; Demonstra-

tionen von Klimaaktivisten sind allgegenwärtig ebenso wie Gegenangriffe von Klimawandelleugnern. Die Spaltung der Gesellschaft ist unübersehbar. In der Arktis sind die Folgen des Klimawandels sogar noch viel greifbarer: Durch die Erwärmung taut der Permafrostboden, sodass Gebäude einstürzen und sich auf Straßen urplötzlich lebensgefährliche Löcher auftun. Der tauende Permafrost ist in gewisser Weise auch der Dreh- und Angelpunkt der Geschichte. Er hat zehn Jahre zuvor Kadaver von Karibus freigegeben, die mit einem tödlichen Milzbrand-Stamm infiziert waren. Die anschließend ausgebrochene Milzbrand-Epidemie hat mehrere Bewohner von Arctic Village das Leben gekostet – was für die spätere Handlung immer wieder aus unterschiedlichen Blickwinkeln wichtig wird.

Vom Tod- zum Hoffnungsbringer

Denn heute ist genau dieser *B. anthracis*-Stamm – besser sein Anthrax-Toxin – Hoffnungsträger für ein neuartiges Krebsmedikament, das die Berliner Firma Janus Therapeutics entwickelt hat und aktuell in einer klinischen Studie erprobt. Der Janus-Kopf im Firmenlogo soll auf die Zweischneidigkeit dieser Forschung hinweisen: In den richtigen Händen kann das Anthrax-Toxin Leben retten, in den falschen wird es zur gefährlichen Waffe. Und plötzlich sterben in unmittelbarer Nähe des Firmengebäudes zwei Obdachlose an schnell

voranschreitendem Lungenmilzbrand – Ärzte und Polizei stehen zunächst vor einem Rätsel. Handelt es sich um einen Unfall, bei dem Anthrax-Sporen unbeabsichtigt ins Freie gelangt sind, oder doch eher um einen terroristischen Anschlag?

Während in Berlin die Polizei ermittelt und Janus Therapeutics zunehmend unter Druck gerät, versucht Firmengründer Gereon Kirchner in einem Forschungscamp in Alaska Nachschub für die klinische Studie zu besorgen. Denn was in Berlin noch niemand weiß: Ein überaktives Sicherheitssystem hat die gesamten Bestände des Wirkstoffs „JanuThrax“ vernichtet – das Krebsmedikament, das tausende Leben retten soll, steht vor dem Aus. Zum Glück sind im tauenden Permafrost erneut Karibu-Kadaver gefunden worden, die den hochpathogenen Milzbranderreger enthalten. Doch die Reise nach Alaska wird zum Fiasko: Kirchner deckt ein dunkles Geheimnis auf und wird bald selbst als Mörder gesucht. Voller Angst um den Freund, aber auch um die wertvolle Probe organisieren sowohl Kirchners Freundin Nina als auch sein Firmenpartner Mike jeweils einen „Helfer“, der in Alaska nach Kirchner suchen soll.

Unerwartetes Finale

„Toxin“ ist spannend geschrieben und hält insbesondere auf den letzten Seiten nochmals eine Überraschung bereit. Die verschiedenen Handlungsstränge zwischen Berlin und Alaska sind glaubhaft miteinander verknüpft und führen immer wieder zurück zum kleinen Dorf Arctic Village mit seiner Milzbrand-Katastrophe. Am Ende lässt einen der Thriller mit einem unguuten Gefühl zurück – beim Gedanken an die Unmengen an tauendem Permafrostboden genauso wie bei der Frage, wie weit Klimaschutz einerseits und Klimawandelleugner andererseits bereit sein könnten zu gehen, wenn es um die Erfüllung ihrer Ziele geht. Immer wieder wird auf die Janusköpfigkeit von wissenschaftlichem Fortschritt angespielt, die auch für den tauenden Permafrostboden gilt: So kann er Krankheitserreger freisetzen, aber auch Mikroben mit neuen biotechnologisch nutzbaren Eigenschaften sowie dringend benötigte Bodenschätze. Durch die freigesetzten Treibhausgase wird er aber auf jeden Fall den Klimawandel weiter anheizen und „Toxin“ bietet einen kleinen Ausblick darauf, was das für die Menschheit bedeuten kann.

Kathrin Lange und Susanne Thiele:

Toxin

Bastei Lübbe, Köln, 2023

Paperback: 464 Seiten

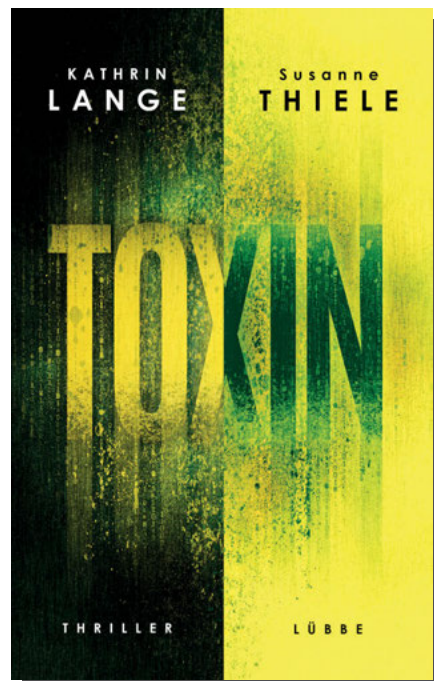
(ISBN-13: 978-3-785-72839-0)

Preis: 17,- Euro

eBook (epub): 460 Seiten

(ISBN: 978-3-7517-4232-0)

Preis: 14,99



Larissa Tetsch

Plädoyer für die Verhaltensgenetik

*Unsere Gene beeinflussen unseren Erfolg im Leben.
Diese Erkenntnis kann helfen, soziale Ungleichheiten zu minimieren.*

Es ist ein schwieriges Thema, daraus macht Kathryn Paige Harden keinen Hehl: Wenn man Gene und Vererbung mit Begriffen wie Erfolg, Reichtum und Bildung oder mit Drogensucht und Arbeitslosigkeit in Verbindung bringt, gerät man schnell in den Verdacht, die Gleichwertigkeit von Menschen anzuzweifeln. In „Die Gen-Lotterie“ nimmt sich die Autorin, die an der University of Texas eine Professur für klinische Psychologie innehat, Zeit zu erklären, warum Genetik und Egalitarismus nicht im Widerstreit stehen müssen und wie die Erkenntnisse der Genforschung sogar helfen können, soziale Ungleichheit zu reduzieren. Dabei geht sie auch auf die Bestrebungen der Eugenik ein, die nicht nur im nationalsozialistischen Deutschland, sondern auch in den Vereinigten Staaten zu Beginn des 20. Jahrhunderts ungewollte Erbanlagen gezielt ausmerzen sollten. Tatsächlich wird Harden für ihre Forschung teilweise selbst mit Holocaust-Leugnern auf eine Stufe gestellt. Mutig, dass sie das „heiße Eisen“ trotzdem anfasst und in ihrem Buch den Versuch unternimmt, die Erkenntnisse seriöser Genforschung einer breiteren Öffentlichkeit vorzustellen. Fast liest sich „Die Gen-Lotterie“ wie eine Rechtfertigung ihres Forschungsgebiets.

Die alte Frage: Gen oder Umwelt?

Eigentlich ist die Grundaussage des Buches nur logisch: Erfolg definieren wir meist über Wohlstand, der wiederum häufig mit dem Bildungsabschluss korreliert. Dafür hilfreiche Eigenschaften wie Intelligenz, Hartnäckigkeit und Konzentrationsfähigkeit werden naturgemäß durch Kombinationen von Erbanlagen bestimmt. Allerdings ist der Anteil einzelner Gene bei solchen komplexen Eigenschaften meist nur sehr klein und kann deshalb nur schwer gemessen werden. Hinzu kommt, dass das soziale Umfeld die Entwicklung von Kindern und ihren späteren Erfolg ebenfalls beeinflusst. Dabei sind die Einflüsse der Gene und der Umwelt so miteinander verknüpft, dass sie sich kaum trennen lassen. So geben erfolgreiche Eltern mit großer Wahrscheinlichkeit Gene an ihre Nachkommen weiter, die diese für Erfolg prädestinieren. Gleichzeitig schaffen die Eltern aber vermutlich ein dem Lernen förderliches Umfeld, indem sie ihrem Nachwuchs eine positive Arbeitseinstellung vermitteln, bei den Hausaufgaben helfen und gerne den freiwilligen Sprachkurs oder den Museumsbesuch bezahlen. Um genetische und

Umwelteffekte auseinanderzuhalten, sind Zwillingsstudien das Mittel der Wahl. Harden ist selbst Kodirektorin des Texas Twin Projects, das die Lebenswege von Mehrlingen miteinander vergleicht, und stellt viele Erkenntnisse dieses Forschungszweigs vor. Damit widmet sich der erste Teil des Buches vor allem der Bedeutung von Genen bei der Entstehung von Ungleichheit.

Eine Prise Glück

Ein Kind kann nur die Gene erben, die seine Eltern besitzen, aber welche Kopien es von Vater oder Mutter erhält, bleibt dem Zufall überlassen. Darauf verweist der Begriff „Die Gen-Lotterie“. Harden plädiert deshalb dafür, im Kopf zu behalten, dass viele unserer Fähigkeiten weniger ein Verdienst sind, sondern dass wir damit in der „Lotterie“ Glück hatten. Wie stark sich selbst Geschwister in „erfolgsrelevanten“ Eigenschaften unterscheiden können, zeigt sie an ihren eigenen Kindern. Korrelationsstudien zwischen Genen und Erfolg beziehungsweise Misserfolg beziehen sich immer nur auf Individuen innerhalb einer Gruppe. Vergleiche zwischen Gruppen, beispielsweise mit verschiedener ethnischer Zugehörigkeit, sind dagegen nicht zulässig, weil in unterschiedlichen Gruppen unterschiedliche Gene eine Rolle spielen (können). Mit diesem Argument entzieht Harden denjenigen Vorwür-

fen den Nährboden, die verhaltensgenetische Aussagen mit Eugenik in Verbindung bringen. Hinzu kommt, dass alle bisherigen Assoziationsstudien mit Gruppen von Menschen durchgeführt wurden, die wir als „Weiße“ bezeichnen würden. Das ist besonders bedauerlich, weil das Wissen um genetische Unterschiede helfen kann, soziale Ungleichheiten durch maßgeschneiderte Interventionen zu reduzieren. Wie das funktionieren kann, legt Harden im zweiten Teil ihres Buches dar. Ziele sollten dabei sein, die vorhandenen Fähigkeiten jedes Menschen maximal zu fördern und Gegebenheiten so zu verändern, dass alle Menschen einer Gesellschaft partizipieren können.

Anspruchsvolle Lektüre

Harden beginnt jedes Kapitel mit einem konkreten Beispiel aus ihrem näheren Umfeld, wodurch ihre Schilderungen sehr lebendig werden. Insgesamt ist der Text sehr faktenreich und dicht geschrieben, sodass er sich nicht immer leicht liest. Komplizierte Zusammenhänge werden gut erklärt, aber man benötigt doch eine gewisse Konzentrationsfähigkeit, um am Ball zu bleiben. Wie tief Harden ins Fachliche einsteigt, zeigen die umfangreichen Literaturlisten am Ende jedes Kapitels. Die Frage nach der Zielgruppe ist nicht leicht zu beantworten. Für eine fachlich vorgebildete Leserschaft, die verstehen will, wie Gene unseren Bildungs- und Lebensweg bestimmen, ist „Die Gen-Lotterie“ uneingeschränkt zu empfehlen. Auch Therapeutinnen, Sozialarbeiter und Lehrerinnen können sicher von der Lektüre profitieren. Wer eine leichte Lektüre mit einfachen Weisheiten erwartet, sollte sich dagegen nach einem anderen Buch umsehen.

Larissa Tetsch



Kathryn Paige Harden:
Die Gen-Lotterie – Wie Gene uns beeinflussen
Hogrefe Verlag, Bern, Schweiz, 2023
Paperback: 304 Seiten;
(ISBN: 9783456862422)
Preis: 34,95 Euro
PDF & EPUB: 304 Seiten
(ISBN: 9783456962429)
Preis: 30,99 Euro

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (15)

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



Teil 3: Postkorbübung, Gruppendiskussion und Rollenspiel

Ein Assessment-Center ist eine Methode, die von Unternehmen angewendet wird, um die fachliche und persönliche Eignung von potenziellen Mitarbeitern für eine bestimmte Position zu beurteilen. In der Pharmaindustrie wird sie gern verwendet, um die raren und begehrten Traineepositionen an die geeignetsten Absolventen und Absolventinnen zu vergeben. Assessment-Center bestehen meist aus mehreren Phasen. Im ersten Teil dieser Assessment-Center-Reihe haben wir uns das Erstinterview und die Selbstpräsentation angeschaut, im zweiten Teil fokussierten wir uns auf die Business-Case-Übung und in diesem letzten Teil beschäftigen wir uns mit der Postkorbübung, der Gruppendiskussion sowie dem Rollenspiel.

Die Postkorbübung

Die Bezeichnung Postkorbübung leitet sich aus ihrer Historie ab. Bei dieser Übung erhielten Kandidaten und Kandidatinnen früher buchstäblich einen Korb mit Schriftstücken, die verschiedene Mitteilungen oder Aufträge repräsentierten. Die Kandidaten und Kandidatinnen mussten diese „Post“ organisieren, priorisieren und bearbeiten – ähnlich wie ein klassischer Büroangestellter seine tägliche Post sichtet, sortiert und abarbeitet. Obwohl sich die Technologie inzwischen verändert hat, blieb der Begriff „Postkorbübung“ erhalten, da er das Grundkonzept der Organisation, Priorisierung und des Abarbeitens der Vielzahl von Aufgaben des operativen Arbeitsalltags gut beschreibt. Und wenn man es genau nimmt, ist ein E-Mail-Account ja auch ein Postfach – nur eben elektronisch.

Die Postkorbübung ist also immer noch eine gängige Methode, um die Fähigkeiten der Bewerbenden bezüglich Organisation, Zeitmanagement, Priorisierung, Entscheidungskompetenz und Stressresistenz zu testen. Im Falle von Uniabsolventinnen und Uniabsolventen wird auch analysiert, wie gut diese sich in Businesskontexte und Ar-

beitsabläufe in der Industrie hineinenden können. Der generelle Ablauf der Postkorbübung ist wie folgt:

1. Szenario und Materialien: Man erhält einen „Postkorb“, der mit verschiedenen Dokumenten gefüllt ist, wie E-Mails, Berichte, Memos und Arbeitsaufträge. Diese Dokumente beschreiben oft eine oder mehrere komplexe berufliche Situationen, die Entscheidungen und Handlungen erfordern.

2. Bearbeitung: Während der Übung analysieren die Bewerber die Dokumente und Nachrichten, setzen Prioritäten und entscheiden, wie sie mit den verschiedenen Informationen und Aufgaben umgehen. Dafür steht nur eine begrenzte Zeit zur Verfügung. Je nach Umfang der Übung bewegt sich das Zeitfenster zwischen 15 und 60 Minuten. Achtung: Es geht bei der Postkorbübung in der Regel nicht darum, die Aufgaben direkt abzuarbeiten, es geht vielmehr darum, die Aufgaben zu priorisieren und einen Abarbeitungsplan zu erstellen.

3. Präsentation: Im Anschluss an die Bearbeitung präsentieren die Bewerber die Entscheidungen, die sie getroffen haben, und den Handlungsplan, den sie erstellt haben. Die Präsentationszeit wird vorgegeben und beträgt meist zwischen 5 und 10 Minuten mit anschließender Frage- oder Feedbackrunde.

Bei der Bewältigung von Postkorbübungen ist eine kluge Priorisierung, effektive Entscheidungsfindung und Erstellung eines pragmatischen Abarbeitungs- und Delegationsplans der Schlüssel zum Erfolg. Denken Sie daran, dass nicht alle Aufgaben gleich wichtig oder gleich dringend sind und sich bei entsprechender Priorisierung und Delegation das Zeitmanagement so verbessern lässt, dass alle Aufgaben entsprechend ihrer Wichtigkeit und Dringlichkeit rechtzeitig und in angemessener Qualität abgearbeitet werden können. Wie sollten Sie vorgehen?

1. Verstehen und analysieren: Beginnen Sie damit, alle Informationen sorgfältig zu lesen und zu verstehen. Identifizieren Sie die

Hauptprobleme und Ziele der Aufgaben. Notieren Sie sich diese, später müssen Sie Ihre Gedanken und Ergebnisse dazu präsentieren.

2. Das Eisenhower-Prinzip (vgl. Abbildung 1) anwenden: Das Eisenhower-Prinzip, benannt nach dem ehemaligen US-Präsidenten Dwight D. Eisenhower, bietet eine wertvolle Orientierung bei der Priorisierung von Aufgaben. Beziehen Sie sich auch explizit auf das Eisenhower-Prinzip – dies zeigt, dass Sie sich schon mit professionellen Methoden des Zeit- und Priorisierungsmanagements auseinandergesetzt haben. Die Eisenhower-Matrix teilt Aufgaben in vier Kategorien ein und beschreibt, wie man mit den Aufgaben bzgl. des Zeitmanagements umgehen soll:

» **Kategorie 1 – Dringend und wichtig:** Diese Aufgaben erfordern sofortige Aufmerksamkeit und müssen hoch priorisiert werden. Da sie von besonderer Wichtigkeit sind und schnell erledigt werden müssen, können sie häufig auch nicht delegiert werden. Tragen Sie diese Aufgaben im Abarbeitungsplan so ein, dass ersichtlich ist, dass Sie diese Aufgaben als Erstes und eigenhändig erledigen werden.

» **Kategorie 2 – Wichtig, aber nicht dringend:** Diese Aufgaben gehören zu mittel- und langfristig wichtigen Zielen. Sie müssen zwar nicht sofort erledigt werden, sie benötigen aber gerade deshalb für ihre Abarbeitung eine besonders sorgfältige Planung, damit sie nicht permanent depriorisiert werden, „da noch genügend Zeit ist“. Irgendwann kommt der Zeitpunkt, an dem nicht mehr genügend Zeit für die Umsetzung bleibt. Dies wäre dann ein schwerer Zeitmanagement- und Priorisierungsfehler. Da diese Aufgaben häufig umfangreicher sind, sollten mehrere ausreichend lange Zeitslots für die Abarbeitung eingeplant werden; Teilaufgaben können oft delegiert werden.

» **Kategorie 3 – Dringend, aber nicht wichtig:** Diese Aufgaben mögen eilig erscheinen und müssen erledigt werden, tragen jedoch oft nicht wesentlich zum langfristigen Erfolg bei. Diese Aufgaben eignen sich daher beson-

ders gut, um sie zu delegieren. Jedoch muss man berücksichtigen, dass das Einbinden einer weiteren Person auch Zeit kostet, da man ihr die Aufgabe erst erläutern muss. Es gilt abzuwägen, ob wirklich eine Zeitersparnis durch Delegation erreicht werden kann.

» **Kategorie 4 – Weder dringend noch wichtig:** Diese Aufgaben sind weder für den kurz- noch langfristigen Erfolg des Unternehmens relevant und sollten vermieden und abgelehnt werden.

3. Erstellen Sie einen Abarbeitungsplan, den Sie präsentieren können. Dieser sollte fünf Spalten enthalten: In Spalte 1 werden die Aufgaben gelistet, in Spalte 2 wird die Priorität der einzelnen Aufgaben nach der Eisenhower-Matrix vermerkt, in Spalte 3 wird die Timeline bzw. Deadline notiert und in Spalte 4 die für die Abarbeitung zuständige Person. In der fünften und letzten Spalte tragen Sie die Begründung für Ihre Priorisierungs- und Zeitlinienentscheidung ein.

Das zum theoretischen Hintergrund, nun schauen wir uns ein konkretes Beispiel an. Das Szenario: Sie sind leitender Projektmanager in der Qualitätsabteilung eines Pharmaunternehmens, das sowohl eigene Produkte entwickelt, herstellt und vertreibt als auch im Geschäftsfeld der Auftragsherstellung für Medikamente anderer Pharmaunternehmen tätig ist. Momentan arbeiten Sie vor allem an der Vorbereitung eines Behörden-Audits, das in zwei Wochen stattfinden wird. Darüber hinaus sind Sie der Hauptsprechpartner in der Qualitätsmanagement-Abteilung für ein Projekt zum Prozesstransfer aus der Forschung &

Entwicklung (F&E) in den Produktionsmaßstab. Der Prozesstransfer soll in vier Wochen abgeschlossen sein und die erste reguläre Produktion soll in sechs Wochen starten.

Es ist Montagmorgen und Sie kommen um 8:30 Uhr ins Büro. Ihr E-Mail-Postfach ist voll und fast alle Nachrichten sind mit einem roten High-priority-Ausrufezeichen markiert. Glücklicherweise legen Sie sich am Montagmorgen vor 9:30 Uhr nie feste Termine, damit Sie Zeit haben, die Woche zu planen und auch unvorhersehbare Ereignisse in den Zeitplan zu integrieren. Sie setzen sich sofort daran, die Aufgaben zu priorisieren und einen Abarbeitungsplan zu erstellen. Die E-Mails enthalten folgende Informationen:

1) Eine E-Mail von Ihrem Vorgesetzten mit der Nachricht über eine mögliche Verunreinigung eines Medikaments aus dem firmeneigenen Produktportfolio. Er hat die Chargendokumentation angehängt und die Stelle in den Labor-Ergebnissen markiert, die einen erhöhten Nitrosamin-Wert im Endprodukt anzeigt. Nitrosamine stehen im Verdacht, krebserregend zu sein – die Grenzwerte dürfen daher nicht überschritten werden.

2) Eine E-Mail von einem Teammitglied aus der F&E-Abteilung, das dringend Hilfe benötigt bei der Lösung eines technischen Problems im Prozesstransfer-Projekt. Die Kollegin betont, dass sich der Abschluss des Prozesstransfers um eine Woche verzögern könnte, wenn nicht heute noch eine Lösung gefunden wird.

3) Ein Anrufprotokoll von einem wichtigen Kunden, der besorgt ist, dass seine Be-

stellung verzögert wurde – er erwartet eine sofortige Erklärung.

4) Eine Einladung zu einem kurzfristig anberaumten Meeting mit dem Vorstand heute um 14 Uhr, um über die laufenden Projekte zu berichten.

5) Eine dringende Anfrage vom Personalwesen bezüglich eines Konflikts zwischen zwei Teammitgliedern. Die Kollegin aus der Personal-Abteilung bittet Sie um Ihre Einschätzung zum Konflikt und heute noch um einen Rückruf.

6) Eine Benachrichtigung von der Zulassungsbehörde über ein regulatorisches Update, das in drei Monaten in Kraft tritt.

7) Während Sie die E-Mails durchgehen, kommt ein Teammitglied in Ihr Büro und bittet um Unterstützung bei der Lösung eines Konfliktes im Team wegen der Kaffeeküche.

Abbildung 2 (Seite 64) zeigt einen möglichen Abarbeitungsplan für dieses Beispiel.

Fazit Postkorbübung: Denken Sie daran, dass die Beurteilung Ihrer Leistung nicht nur auf Ihren endgültigen Entscheidungen basiert, sondern dass Sie auch während der Durchführung der Übung beobachtet werden. Arbeiten Sie trotz Zeitdruck ruhig und fokussiert und stellen Sie sicher, dass Sie den Abarbeitungsplan in der vorgegebenen Zeit fertigstellen.

Gruppendiskussion

Gruppendiskussionen sind häufige Übungen im Assessment-Center und zielen darauf ab, die Teamfähigkeiten, Kommunikations- und Argumentationskompetenzen und das Vermögen zur Problemlösung unter Druck

Abbildung 1: Das Eisenhower-Prinzip



Abbildung 2: Beispiel für einen Abarbeitungsplan nach dem Eisenhower-Prinzip

Aufgaben	Priorität	Timeline	Zuständige Person	Begründung
Mögliche Verunreinigung eines Medikaments: Sofortige Kontaktaufnahme mit dem Leiter des QC-Labors und der Qualified Person, um den Troubleshooting-Prozess anzustoßen.	KATEGORIE 1: WICHTIG UND DRINGEND	9:30	EINBINDUNG VON LEITER QC UND QUALIFIED PERSON	Eine mögliche Verunreinigung hat immer höchste Priorität, da die Patientensicherheit immer an oberster Stelle zu stehen hat. Auch im Kontext des Behördenaudits müssen wir schnell agieren.
Technisches Problem im Prozesstransfer-Projekt: Mail an Prozesstransfer mit der Mitteilung, dass ich mich morgen melden werde. Bitte um schriftliche Zusammenfassung des Sachverhaltes bis 15 Uhr.	KATEGORIE 2: WICHTIG UND NICHT DRINGEND	9:05	KOLLEGE AUS PROZESSTRANSFER UND ICH	Eigentlich Kategorie 1, aber im Vergleich mit der Verunreinigung ist dieses Projekt etwas weniger dringend, da noch ein zeitlicher Puffer von einer Woche bis Produktionsbeginn besteht, selbst wenn sich der Abschluss des Prozesstransfers um eine Woche verzögert.
Kunde, der besorgt ist, dass seine Bestellung verzögert wurde, und er sofort eine Erklärung erwartet. Den Kunden heute Vormittag noch anrufen.	KATEGORIE 1: WICHTIG UND DRINGEND	9:10	ÜBERGABE AN HERRN LEWANDOWSKI	Herr Lewandowski hat den Kunden schon als Urlaubsvertretung betreut und kann die Aufgabe ohne große Erklärung durch mich direkt übernehmen. Obwohl ich es also in Kategorie 1 eingeordnet habe, besteht hier die Möglichkeit, es zu delegieren.
Einladung zu einem kurzfristig anberaumten Meeting mit dem Vorstand heute um 14 Uhr, um über die laufenden Projekte zu berichten.	KATEGORIE 2: WICHTIG UND NICHT DRINGEND	14:00	ICH	Den Vorstand kann ich nicht versetzen. Außerdem kann ich dann auch gleich über die Verunreinigung berichten. Bis 14 Uhr haben wir bestimmt auch schon erste Troubleshooting-Ergebnisse und eine Rohfassung des CAPA-Plans, so dass ich den Vorstand dazu gut abholen kann.
Eine dringende Anfrage vom Personalwesen bezüglich eines Konflikts zwischen zwei Teammitgliedern. Die Kollegin aus HR bittet Sie um Ihre Einschätzung zum Konflikt und bittet heute noch um Rückruf. Kurze Mail an HR, dass ich mich wegen dringender Aufgaben erst morgen melden kann mit der Bitte um Verständnis.	KATEGORIE 2: WICHTIG UND NICHT DRINGEND	9:15	KOLLEGEN AUS HR UND ICH	Natürlich sind die Bedürfnisse der Mitarbeiter und das Lösen von Konflikten im Team extrem wichtig und dürfen auch nicht zu lange verschoben werden, da sie sonst immer größer werden und die Kollegen sich nicht als Menschen ernst genommen fühlen. Da die Sicherstellung der Patientensicherheit aber an oberster Stelle steht, muss ich hier um einen Tag verschieben.
Eine Benachrichtigung von der Zulassungsbehörde über ein regulatorisches Update, das in 3 Monaten in Kraft tritt. Weiterleitung der E-Mail an Frau Dr. Yilmaz mit der Bitte, den Sachverhalt zu prüfen und bis Freitag eine Liste mit zu erledigenden Aufgaben zu erstellen. In einem Meeting am Freitag um 14 Uhr besprechen wir dann das weitere Vorgehen.	KATEGORIE 2: WICHTIG UND NICHT DRINGEND	9:20	ÜBERGABE AN FRAU DR. YILMAZ MAIL: 9:20 UHR MEETING: FREITAG 14 UHR FINALE DEADLINE: 16.12.2023	Frau Dr. Yilmaz ist Teilprojektleiterin für regulatorische Fragen und kann deshalb dieses Projekt ohne Einweisung durch mich übernehmen. Da das Update erst in 3 Monaten in Kraft tritt, genügt es, wenn ich mich am Freitag mit Frau Dr. Yilmaz zusammensetze.
Während Sie die Mails durchgehen, kommt ein Teammitglied in Ihr Büro und bittet um Unterstützung bei der Lösung eines Konfliktes im Team wegen der Kaffeeküche. Ich teile dem Kollegen freundlich mit, dass ich in vielen dringenden Aufgaben stecke und dass ich der Auffassung bin, dass das Team Konflikte rund um die Kaffeeküche eigenverantwortlich und selbstorganisiert lösen muss.	KATEGORIE 4: WEDER DRINGEND NOCH WICHTIG	9:20	ALLE BZW. KEINER	Es ist sehr wichtig, Konflikte im Team ernst zu nehmen. Da die Kaffeeküche aber ein nahezu unlösbares Problem in allen Teams ist und bleibt, sollte das Team hier eigenverantwortlich Regeln festlegen. Man könnte anbieten, dass das Thema im nächsten Abteilungsmeeting ein Zeitfenster von 15 Minuten bekommt, um Gelegenheit für die eigenverantwortliche Besprechung der Regeln zu geben.

zu bewerten. Die Übung läuft häufig folgendermaßen ab:

Bewerber erhalten die Beschreibung eines Szenarios, das oft ein berufliches Problem oder eine Entscheidungssituation darstellt. In der Pharmabranche könnte es beispielsweise um die Einführung eines neuen Medikaments gehen. Die Teilnehmer bekommen eine begrenzte Zeit, um sich auf das Thema vorzubereiten – dies kann das Einlesen in Unterlagen oder das Sammeln von Informationen sein. Danach beginnt die eigentliche Gruppendiskussion, meist mit dem Ziel, eine Lösung für ein Problem oder einen Handlungsplan für eine Fragestellung zu erarbeiten. Es kann vorkommen, dass ein Moderator aus dem Kreis der Supervisoren der Gruppe zugeordnet wird, meist wird jedoch erwartet, dass sich die Gruppe selbst organisiert.

In einer Gruppendiskussion im Assessment-Center sind die anderen Teilnehmenden zwar Konkurrenten, aber gleichzeitig in dieser Übung auch Teamkollegen, mit denen man gemeinsam eine Lösung für einen Sachverhalt erarbeiten soll. Deshalb ist es wichtig, sich bewusst zu machen, dass man nicht gegen die anderen kämpft, vielmehr sollte eine kooperative Atmosphäre geschaffen werden. Die Beobachter im Assessment-Center bewerten in dieser Übung nicht nur die inhaltliche Qualität der Beiträge, sondern auch die sozialen Kompetenzen. Zeigen Sie, dass Sie in der Lage sind, sachlich und kooperativ am Fortschritt eines Projektes zu arbeiten, auch wenn Sie in einer kompetitiven und emotional anregenden Situation sind.

Nun schauen wir uns wieder ein konkretes Beispiel aus der Pharmabranche an. Die Aufgabe lautet: wie sollte das Unternehmen die Einführung eines neuen Medikaments auf dem Markt strategisch angehen.

1) Beitrag zum Vorgehen, der zeigt, dass man strukturiert denkt: „Lassen Sie uns eine Agenda erstellen, um sicherzustellen, dass wir alle wichtigen Punkte ansprechen.“

2) Inhaltlicher Beitrag, der zeigt, dass man strategisch denkt: „Ich schlage vor, dass wir zuerst eine umfassende Marktanalyse durchführen und dann einen Marketing- und Promotionsplan entwickeln. Dabei sollten wir auch auf die regulatorischen Fragestellungen achten.“

3) Unterstützung anderer Ideen, die zeigt, dass man sachlich, zielorientiert und teamfähig ist: „Das ist eine großartige Idee, Frau Schneider. Wir könnten dies noch vertiefen, indem wir ...“ oder „Ich stimme Herrn Schulz zu, dass die Patientensicherheit oberste Priorität haben sollte. Wir könnten dies sicherstellen, indem wir ...“

4) Diplomatie bei Uneinigkeit, um Sachlichkeit und Führungsstärke zu beweisen: „Ich sehe, dass einige von uns unterschiedliche Ansichten haben. Wir könnten diese verschiede-

nen Perspektiven nutzen, um eine umfassendere Lösung zu finden. Wollen wir eine Liste aller Ansichten erstellen und diese in einer Matrix nach Relevanz gewichten?“

5) Zusammenfassender Beitrag zum Abschluss, der zeigt, dass man zielorientiert denkt und umsetzungsstark ist: „Um zusammenzufassen: wir haben beschlossen, dass unsere ersten Schritte die Marktanalyse und die Sicherheitsüberprüfung sind und wir im zweiten Schritt den Marketing- und Promotionsplan erstellen werden.“

6) Diplomatie bei Dominanz einzelner Teilnehmer: Wenn jemand zu dominant wird und andere ausschließt, können Sie höflich darauf hinweisen, dass alle Meinungen geschätzt werden sollten. „Ich verstehe Ihren Standpunkt, würde aber auch gerne die Sichtweise anderer hören.“

Fazit Gruppendiskussion: Im Assessment-Center geht es nicht nur darum, brillante Ideen zu präsentieren, sondern auch darum, Team- und Kommunikationsfähigkeit sowie Sach- und Zielorientiertheit zu zeigen.

Das Rollenspiel

Rollenspiele im Assessment-Center sollen Ihre Fähigkeiten in realistischen beruflichen Situationen testen. Es wird überprüft, wie gut Sie Industriekontexte antizipieren können und sie geben Hinweise auf Ihre Kommunikationsfähigkeiten sowie Ihre Sach- und Zielorientiertheit. Wir schauen uns direkt ein konkretes Beispiel inklusive Formulierungsideen an.

Szenario: Sie sind die Leiterin der Qualitätskontrolle in einem Pharmaunternehmen. In drei Tagen steht ein wichtiges Behörden-Audit an. Sie haben gerade bei der Überprüfung des Standes der Arbeiten mitbekommen, dass ein Mitarbeiter seine Aufgaben zur Vorbereitung des Audits nicht erledigt hat. Hinzu kommt, dass er nicht proaktiv und rechtzeitig auf Sie zugekommen ist, um Bescheid zu geben, dass er in Verzug ist, sondern dass er bei Nachfrage zum Stand der Arbeiten immer angegeben hatte, im Zeitplan zu sein.

Aufgabenstellung: Führen Sie ein Gespräch mit dem Mitarbeiter (dargestellt von einem Schauspieler), um die Gründe für das Versäumnis zu verstehen und eine Lösung zu finden. Ziel ist es, sicherzustellen, dass die Vorbereitungen für das Audit doch noch rechtzeitig abgeschlossen werden. Achten Sie dabei auf eine positive Fehlerkultur.

1. Klare Kommunikation: Teilen Sie deutlich mit, dass die Vorbereitungen für das Audit von entscheidender Bedeutung sind. „Das Audit steht in drei Tagen an, und es ist wichtig, dass unsere Unterlagen in Ordnung sind.“

2. Empathie: Zeigen Sie Verständnis für die Situation des Mitarbeiters und die möglichen Herausforderungen, denen er gegen-

überstand, um eine konstruktive Atmosphäre zu schaffen. „Kannst du mir mehr über deine Erfahrungen und Hindernisse bei der Vorbereitung erzählen?“

3. Lösungsorientierung: Ermutigen Sie den Mitarbeiter, selbst Lösungsvorschläge zu machen, wie er die Aufgaben noch rechtzeitig erledigen kann. Sollte der Mitarbeiter keine eigenen Ideen haben, da er in Abwehrhaltung oder im Panikmodus ist, machen Sie einen Vorschlag: „Bitte erstelle eine Liste mit all deinen Aufgaben. Markiere, welche Aufgaben erledigt sind, und zähle auf, welche Arbeiten noch erledigt werden müssen. Definiere, wie viel Zeit die einzelnen Aufgaben zur Abarbeitung benötigen, welche Aufgaben du selbst ausführen musst und welche Aufgaben wir an Kollegen delegieren könnten, die dich dabei unterstützen, noch rechtzeitig fertig zu werden.“

4. Folgegespräch: Vereinbare einen klaren Plan und eine Follow-up-Zeit, um sicherzustellen, dass die erforderlichen Maßnahmen ergriffen werden. „Lass uns morgen früh um zehn erneut miteinander sprechen und den Fortschritt überprüfen.“ Oder beim Mitarbeiter in Abwehrhaltung oder Panikmodus: „Bitte komme in zwei Stunden mit der Liste zu mir, ich werde dich dann unterstützen, Kollegen und Kolleginnen anzusprechen, die dir bei der rechtzeitigen Fertigstellung der Aufgaben helfen können.“

5. Wichtigkeit einer positiven Fehlerkultur hervorheben, vor allem, wenn der Mitarbeiter versucht, die Verantwortung von sich zu weisen oder gar andere Kollegen zu beschuldigen. „Unsere Priorität ist, die Vorbereitungen für das Audit rechtzeitig abzuschließen. Anstatt uns auf das Problem zu konzentrieren und Schuldzuweisungen auszusprechen, möchten wir zusammen herausfinden, wie wir gemeinsam noch rechtzeitig die Audit-Vorbereitungen abschließen. Unsere Teamarbeit ist entscheidend.“

Fazit Rollenspiel: Lassen Sie sich auf das Rollenspiel ein. Vermeiden Sie es, im Konjunktiv zu sprechen („in echt würde ich jetzt sagen, dass ...“). Formulieren Sie sachlich, hören Sie Ihrem Gegenüber aktiv zu und zeigen Sie Verständnis und Empathie für die Perspektiven und Argumente des Gegenübers. Beenden Sie das Rollenspiel mit einer klaren Zusammenfassung.

Damit sind wir am Ende unserer dreiteiligen Reihe zum Thema Assessment-Center. Unter Anwendung des Wissens aus den drei Artikeln lassen sich Assessment-Center souverän und erfolgreich bewältigen. Ein Tipp noch: Theoretisches Wissen ist in der Arbeitswelt nur etwas wert, wenn man es auch anwenden kann. Deshalb empfiehlt es sich, die verschiedenen Elemente vorher in praktischen Übungen zu simulieren.

Morna Gruber

Kongresse, Tagungen, Symposia

2023

18.10.–21.10. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Organoids – Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture |
Info: www.embl.org/events

22.10.–24.10. Lausanne (CH)
Annual Meeting of the International Society for Vaccines (ISV) |
Info: www.isvcongress.org

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 Biology and Disease Mechanisms |
Info: www.embl.org/events

26.10.–27.10. Online
Meet in Italy for Life Sciences |
Info: <https://brokerage2023.mit4ls.b2match.io>

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

30.10.–1.11. Heidelberg
3rd German Cancer Research Congress (GCRC) | Info: <https://indico.dkfz.de/event/668>

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. Berlin
Falling Walls Science Summit 2023 |
Info: <https://falling-walls.com/science-summit>

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

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

9.11. Berlin
Future Medicine Science Match 2023: Turning Research into Health – An Ecosystem for Innovations in Cell and Gene Therapy | Info: <https://veranstaltungen.tagesspiegel.de>

9.11.–10.11. Wien (AT)
20th Annual Vienna BioCenter PhD Program Symposium | Info: <https://training.vbc.ac.at/phd-program/student-symposium-2023>

13.11. Berlin
Treffpunkt Wirkstoffentwicklung – Innovative Lösungen für die Pharmaindustrie |
Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen/

13.11.–15.11. Berlin
19. Fachsymposium Lebensmittel-mikrobiologie |
Info: www.fs-lmm.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/events

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

FREIBURG

Montag, 6. November 2023, 19:00 Uhr
Vortrag, Wege zur Erforschung des Gehirns, Bernstein Center, Biologie, Schänzlestr. 1, Großer Hörsaal
Tatjana Tchumatchenko (Mainz): Energiesparen ist „in“, selbst Moleküle machen mit



Die Notwendigkeit, Energie zu sparen, haben wir alle im vergangenen Winter erlebt. Dazu mussten wir uns eine Strategie überlegen, mit der wir Energie sparen und dennoch die wichtigsten unserer Bedürfnisse erfüllen konnten. Manchmal reichte es aus, nur die Kosten für nicht unbedingt Notwendiges zu reduzieren. Andererseits waren neue Investitionen sinnvoll, wenn sie halfen, langfristig Energie zu sparen. Aber wann lohnt sich die Investition und wann genügt es, nur Energie zu sparen? In einem ähnlichen Dilemma sind auch unsere Nervenzellen gefangen. Sie müssen ihre Funktionen erfüllen, dürfen aber nicht zu viele und auch nicht zu wenige der dazu notwendigen Moleküle produzieren. Zudem müssen sie diese über lange Distanzen transportieren, ohne ihr Energiebudget aufzubrechen. Wie Nervenzellen diesen Spagat schaffen, erläutert Tatjana Tchumatchenko am 6. November in Freiburg.

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

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

23.–24.11. Halle (Saale) / Online
Die Autorität der Wissenschaften auf dem Prüfstand | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3094

23.11.–25.11. Köln
FEBS-IUBMB-ENABLE 2023 Conference – Federation of European Biochemical Societies (FEBS) / International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) |
Info: <https://enablenetwork.eu>

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

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

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

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

2024

17.1.–20.1. Berlin
Toxins 2024 – 7th International Conference of the International Neurotoxin Association (INA) |
Info: www.neurotoxins.org/toxins-2024

18.1.–19.1. Graz (AT)/Online
Theodor Escherich Symposium on Microbiome Research |
Info: www.medunigraz.at/tes

20.2.–23.2. Heidelberg/Online
EMBL Conference: The New Cardiology | Info: www.embl.org/events

21.2.–24.2. Berlin
36. Deutscher Krebskongress – Fortschritt gemeinsam gestalten |
Info: www.deutscher-krebskongress.de

6.3.–8.3. Rostock

67. Deutscher Kongress für Endokrinologie | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/67-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php

13.3.–15.3. München

9th German Pharm-Tox Summit – 90. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) | Info: <https://gpts-kongress.de>

12.3.–15.3. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: AI and Biology | Info: www.embl.org/events

19.3.–22.3. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Rhythms and Synchronisation Across Scales | Info: www.embl.org/events

21.3.–23.3. Kloster Hünfeld
Molecular Biophysics | Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/molecular-biophysics-meeting-2024.html

25.3.–28.3. Wien (AT)
32nd Annual Meeting of the Society for Virology (GfV) | Info: <https://virology-meeting.de>

9.4.–12.4. München
analytica – Weltleitmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica Conference | Info: <https://analytica.de>

9.4.–12.4. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Diversity of Plants – From Genomes to Metabolism | Info: www.embl.org/events

15.4.–18.4. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Mechanics of Life – From Development to Disease | Info: www.embl.org/events

13.4.–16.4. Wiesbaden
130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin | Info: <https://kongress.dgim.de>

16.4.–17.4. Berlin
Deutsche Biotechnologietage 2024 | Info: www.biotechnologietage.de

23.4.–26.4. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Organismal Physiology | Info: www.embl.org/events

6.5.–8.5. Drübeck (Harz)

From Model to Cellular Membranes – International Membrane Biophysics Meeting 2024 | Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/dgfb-membrane-biophysics-meeting-druebeck-2024.html

14.5.–17.5. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Phase Separation | Info: www.embl.org/events

18.5. Weltweit
7th international “Fascination of Plants Day” – European Plant Science Organisation (EPSO) | Info: <https://epsoweb.org/all-events/fascination-of-plants-day-2024>

18.5.–24.5. Les Diablerets
Gordon Research Seminar and Conference on Single-Cell Genomics: Empowering Biology and Medicine with Single-Cell and Spatial Omics | Info: www.grc.org/single-cell-genomics-conference/2024

21.5.–23.5. Heidelberg/Online
EMBL Conference: BioMalPar XX | Info: www.embl.org/events

1.6.–7.6. Les Diablerets
Gordon Research Seminar and Conference on Systems Aging: Systems Modeling, Aging Biomarkers, and Longevity Interventions | Info: www.grc.org/systems-aging-conference/2024

1.6.–7.6. Les Diablerets
Gordon Research Seminar and Conference on Nasopharyngeal Carcinoma: Elucidating Pathogenic Mechanisms and Developing Novel Therapeutics | Info: www.grc.org/nasopharyngeal-carcinoma-conference/2024

1.6.–4.6. Berlin
The European Human Genetics Conference 2024 | Info: www.eshg.org/94.0.html

2.6.–5.6. Würzburg
76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) / 7. gemeinsame Jahrestagung der DGHM und der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) | Info: www.dghm.org/veranstaltungen/dghm-jahrestagungen

BASEL

Dienstag, 24. Oktober 2023, 19:00 Uhr
Vortrag, Biozentrum, Universität, Spitalstrasse 41, Einblicke Biozentrum: Aktuelles aus der Forschung, Maurice E. Müller Saal
Dirk Bumann (Basel): Bakterielle Infektionen – Was im Körper passiert



Bakterielle Infektionen sind eine der großen Bedrohungen für uns Menschen. Die Krankheitserreger können verschiedene Gewebe unseres Körpers befallen und sich an ihre Umgebung anpassen. Sie verlangsamen zum Beispiel ihr Wachstum, verteidigen sich gegen Attacken des Immunsystems und greifen Immunzellen direkt an. Im menschlichen Gewebe verhalten sich die Bakterien anders als unter Laborbedingungen. Wie Forschende sie bei Infektionen beobachten und wie sich daraus neue Therapieansätze entwickeln lassen, berichtet Dirk Bumann am 24. Oktober in Basel.

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

Workshops

2023

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/events

9.11.–12.11. Online
EMBO | COB Workshop: Membrane Shaping and Remodeling by Proteins | Info: www.embo.org/events

28.11.–1.12. Heidelberg/Online
EMBO Workshop: Subcortical Sensory Circuits – Visual, Auditory, Somatosensory and beyond | Info: www.embl.org/events

30.11. Potsdam
„The Product is the Process – Is it?“ – Manufacturing and Translation of ATP and Tissue- and Cell-based Products | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen

6.12.–9.12. Heidelberg/Online
EMBL Workshop: Computational Structural Biology | Info: www.embl.org/events

11.12.–12.12. Marburg
1st Workshop “Young PI” of the Society of Virology (GfV) | Info: <https://g-f-v.org/meetings>

6.12.–9.12. Heidelberg/Online
EMBL Workshop: Computational Structural Biology | Info: www.embl.org/events

2024

29.1.–31.1. Heidelberg/Online
EMBL Industry Workshop: Cryo-EM in Academia and Industry | Info: www.embl.org/events

20.2.–23.2. Heidelberg/Online
EMBO Workshop: The New Cardio-biology | Info: www.embl.org/events

10.3.–15.3. Ettal
DGfI Spring School on Immunology | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

17.6.–21.6. Dresden
EMBO Workshop: Limb Development – Fundamental Mechanisms, Evolution, Disease and Regeneration | Info: www.embl.org/events

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

27.11.–28.11.2023 Online
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Western Blot | Info: www.lab-academy.de/termine.html

1.12.2023–29.2.2024 Online
Springer-Grundlagenkurs: Biochemie und Zellbiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/biochemie-zellbiologie-fuer-laborfachkraefte

1.12.2023–29.2.2024 Online
Springer-Grundlagenkurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/biochemie-2-fuer-laborfachkraefte

BIOTECHNOLOGIE

1.1.–31.3.2024 Online
Springer-Zertifikatskurs: Molekulare Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/biotechnologie/molekulare-biotechnologie

1.1.–31.3.2024 Online
Springer-Zertifikatskurs: Industrielle Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/biotechnologie/industrielle-biotechnologie

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

13.11.2023 Online
LifeScience-Akademie: Grundlagen der Massenspektrometrie | Info: www.lifescience-akademie.de

14.11.2023 Online
LifeScience-Akademie: LC-MS-Kopplungstechniken | Info: www.lifescience-akademie.de

15.11.2023 Online
LifeScience-Akademie: Interpretation von Massenspektren | Info: www.lifescience-akademie.de

IMMUNOLOGIE

19.10.–20.10.2023 Altomünster
Lab-Academy-Vertiefungskurs: ELISA | Info: www.lab-academy.de

7.11.–8.11.2023 Altomünster
Lab-Academy-Basiskurs: ELISA – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de/termine.html

16.11.–17.11.2023 Online
Lab-Academy-Kurs: Tumormunologie | Info: www.lab-academy.de

21.11.2023 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Therapeutische Antikörper | Info: www.lab-academy.de/termine.html

11.12.2023 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

12.12.2023 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung | Info: www.lab-academy.de/termine.html

13.12.2023 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie III – Mechanismen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

14.12.–15.12.2023 Online
Lab-Academy-Kurs: ELISA – Assay-entwicklung und Validierung | Info: www.lab-academy.de/termine.html

22.1.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs: ELISA I – Technologie und Optimierung | Info: www.lab-academy.de/termine.html

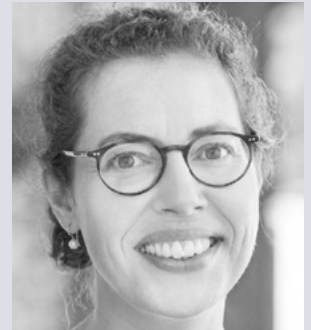
23.1.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs: ELISA II – Assaydesign, Auswertung und Validierung | Info: www.lab-academy.de/termine.html

26.1.2024 Online
Lab-Academy Crash Course: Basics of Immunology (in English) | Info: www.lab-academy.de/termine.html

29.1.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

ONLINE

Mittwoch, 8. November 2023, 16:00 Uhr
Seminar, Leibniz-HKI, Lady Mary Montagu Lecture Series – Excellent Women in Immunology
Christina Zielinski (Jena): The (w)hole story about human T cells?



Helferzellen sind durch ihre Sekretion von Zytokinen wichtige Stellschrauben der Antigen-spezifischen Immunantwort. So verhindert zum Beispiel das von T_H17-Helferzellen ausgeschiedene Zytokin IL-17A Pilzinfektionen. Einige T_H17-Zellen sekretieren aber auch das unkonventionelle Zytokin Alarmin (IL-18), das von dem NLRP3-Inflammasom reguliert und über Membranporen freigesetzt wird. Die entsprechenden T_H17-Zellen spielen auch eine Rolle bei Autoimmunerkrankheiten. Genauere Details dazu erläutert Christina Zielinski am 8. November in Jena.

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

IMMUNOLOGIE

30.1.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung | Info: www.lab-academy.de/termine.html

31.1.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie III – Mechanismen | Info: www.lab-academy.de/termine.html

1.2.–2.2.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik | Info: www.lab-academy.de/termine.html

IN SILICO

23.10.–25.10.2023 Online
EcSeq-Kurs: A Practical Introduction to NGS Data Analysis | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

23.10.–27.10.2023 Online
EMBL-EBI Virtual Course: Systems Biology – From Large Datasets to Biological Insight | Info: www.ebi.ac.uk/training/events

6.11.–9.11.2023 Heidelberg
EMBL Course: Preparation of Genomic Libraries for an Emerging Next-gen Sequencing Platform | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/neb23-01

IN SILICO

6.11.–10.11.2023 Online
EMBL Course: Solution Scattering from Biological Macromolecules (Part 1) | Info: www.embl.org/events

8.11.–10.11.2023 Berlin
EcSeq-Kurs: Single-Cell RNA-Seq Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

15.11.–17.11.2023 Online
EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

27.11.–1.12.2023 Hamburg
EMBL Course: Solution Scattering from Biological Macromolecules (Part 2) | Info: www.embl.org/events

27.11.–1.12.2023 Online
EMBL-EBI Virtual Course: Genome Bioinformatics – Resequencing and Variant Calling | Info: www.ebi.ac.uk/training/events

29.11.–1.12.2023 München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

IN SILICO

22.1.–26.1.2024 Heidelberg
EMBL Course: Exploratory Analysis of Biological Data – Data Carpentry | Info: www.embl.org/events

4.2.–9.2.2024 Heidelberg
EMBL Course: Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data | Info: www.embl.org/events

KARRIERE

25.10.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

27.10.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungsziele und -erfolge in Berufungsverhandlungen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

31.10.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

10.11.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Berufung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

14.11.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

15.11.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Juniorprofessur und Tenure-Track-Professur kompakt – Rechte, Pflichten und Perspektiven | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

22.11.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur – Nur für Frauen! | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

28.11.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Forschungsförderung strategisch nutzen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

KARRIERE

5.12.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

7.12.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

11.12.–13.12.2023 Tützing
DHV-Workshop: Medientraining für Wissenschaftler/innen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

12.12.2023 Mannheim
DHV-Online-Seminar: Selbsteinschätzung – Fremdbild – Feedback / Programm in drei Modulen für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler | Info: www.dhvseminare.de

14.12.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

15.12.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1 | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

19.12.2023 Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

12.1.2024 Online
DHV-Online-Seminar: Karriere im Wissenschaftsmanagement | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

15.1.2024 Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

18.1.2024 Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

22.1.–23.4.2024 Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

LABOR-MANAGEMENT

20.10.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

24.10.–26.10.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

26.10.2023 Online
Geniu-Weiterbildung: Laborplanung mit Lean Lab Design | Info: www.geniu.com/de/veranstaltungen/laborplanung-mit-lean-lab-design-2023-26

7.11.–8.11.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-slf-all-2022-online>

7.11.–9.11.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

14.11.–15.11.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

14.11.–16.11.2023 Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-offline>

14.11.–16.11.2023 Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Women Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

17.11.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

21.11.–24.11.2023 Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

LABOR-MANAGEMENT

27.11.–28.11.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-neg-online-2023-2>

5.12.–6.12.2023 Essen
Springer Campus: Führungstraining für Laborleiter | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/mitarbeiter-fuehrung-im-labor/fuehrungstraining-fuer-laborleiter

5.12.–7.12.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-online>

6.12.–8.12.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-sl-all-2023-online>

8.12.2023 Online
EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>



Termine 2023

24.10., 20:00 Uhr: Osnabrück (Lagerhalle e.V.)

25.10., 20:00 Uhr: Hamburg (Laeszhalle)

07.11., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)

11.11., 20:00 Uhr: Stuttgart (Theaterhaus Stuttgart)

15.11., 20:00 Uhr: Potsdam (Waschhaus Potsdam)

12.12., 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)

19.12., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

GÖTTINGEN/ONLINE

Donnerstag, 9. November 2023, 14:15 Uhr
 GönomiX-Kolloquium, Göttingen Center for
 Molecular Biosciences (GZMB), Ernst-Caspari-
 Haus, Justus-von-Liebig-Weg 11, SR
 Ekin Tilic (Frankfurt am Main):
**Hooked on Chaetae – the biological 3D-
 printers of bristle worms**



Ringelwürmer (Borstwürmer) produzieren mithilfe einer zellulären Maschinerie, die einem biologischen 3D-Drucker ähnelt, komplexe harte Strukturen auf ihrer Oberfläche, wie zum Beispiel die borstenartigen Ausbuchtungen (Chaetae). Dieses komplexe System bringt eine Vielzahl von Strukturen hervor, etwa die Borsten von Feuerwürmern, die schmerzhaft in die menschliche Haut eindringen können, oder den Pelz, der die Seemaus bedeckt. Wie die molekularen Mechanismen der Chaetogenese in dem bizarren knochenfressenden Wurm *Osedax* funktioniert und welche wertvollen Einblicke in die Evolution der Biomineralisation bei Metazoa daraus resultieren, erklärt Ekin Tilic am 9. November in Göttingen.

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

LABOR-MANAGEMENT

12.12.–14.12.2023 Essen
**Springer Campus: Führungs-
 training – Vom Mitarbeiter
 zum Laborleiter** |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/mitarbeiterfuehrung-im-labor/fuehrungstraining-vom-mitarbeiter-zum-laborleiter

17.1.–19.1.2024 Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Group Leaders** |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2024-online>

23.1.–25.1.2024 Heidelberg
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Postdocs** | Info:
<https://lab-management.embo.org/dates/pd-2024-offline>

23.1.–26.1.2024 Heidelberg
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Group Leaders** | Info:
<https://lab-management.embo.org/dates/gl-2024-offline>

31.1.–2.2.2024 Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Group Leaders** | Info:
<https://lab-management.embo.org/dates/gl-2024-online>

LABOR-MANAGEMENT

6.2.–8.2.2024 Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

13.2.–16.2.2024 Heidelberg
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

MIKROBIOLOGIE

26.10.2023 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Mikrobiologie I | Info: www.lab-academy.de

30.10.–3.11.2023 Online
EMBL-EBI Virtual Course: Metagenomics Bioinformatics at MGnify |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events

1.11.–31.12.2023 Online
**Springer Campus: Allgemeine und
 Medizinische Mikrobiologie
 (2 Monate/10-15h/Woche)** |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/allgemeine-und-medizinische-mikrobiologie

9.11.–10.11.2023 Online
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikro-
 bielle Qualitätskontrolle** | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

MIKROBIOLOGIE

1.12.2023–29.2.2024 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Allgemei-
 ne und Medizinische Mikrobiologie
 (3 Monate/10-15h/Woche)** |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/allgemeine-und-medizinische-mikrobiologie

15.1.–5.2.2024 Online
**Lab-Academy-Fachkompetenz
 Mikrobiologie online (15.1., 22.1.,
 29.1., 5.2.)** | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

6.2.–7.2.2024 Altomünster
**Lab-Academy-Grundkurs:
 Virologie** | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

MIKROSKOPIE

26.10.–27.10.2023 Altomünster
**Lab-Academy-Kurs: Immunfluores-
 zenz – Präsenzkurs mit
 Laborpraxis** | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

4.12.–8.12.2023 Heidelberg
**EMBL Course: Fundamentals of Wide-
 field and Confocal Microscopy and
 Imaging** | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/mic23-01

MOLEKULARBIOLOGIE

18.10.2023 Online
**EMBL-EBI Webinar: Finding and
 Interpreting Protein Structure and
 Function Data Using PDBe-KB** |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events/finding-and-interpreting-protein-structure-and-function-data-using-pdbe-kb

1.11.2023 Online
**EMBL-EBI Webinar: Exploring Protein
 Sequences and Functional Annotations
 with UniProt** | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/exploring-protein-sequences-and-functional-annotations-uniprot

8.11.2023 Online
**EMBL-EBI Webinar: Exploring Protein
 Families and Domains Using
 InterPro** | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/exploring-protein-families-and-domains-using-interpro

MOLEKULARBIOLOGIE

9.11.–30.11.2023 Online
**Lab-Academy-Fachkompetenz Mole-
 kularbiologie (9.11., 16.11., 23.11.,
 30.11.)** | Info: www.lab-academy.de

13.11.2023 Online
**Lab-Academy-Crashkurs Molekular-
 biologie I – Grundlagen** | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

14.11.2023 Online
**Lab-Academy-Crashkurs Molekular-
 biologie II – Methoden** | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

15.11.2023 Online
**EMBL-EBI Webinar: Complex Por-
 tal – From Proteins to Complexes** |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events/complex-portal-proteins-complexes

22.11.2023 Online
**EMBL-EBI Webinar: Accessing
 Single Cell Transcriptome Data with
 the Human Cell Atlas Data Portal** |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events/accessing-single-cell-transcriptome-data-human-cell-atlas-data-portal

23.11.–24.11.2023 Freiburg/Online
**GDCh-Kurs: Aktuelle Trends
 der molekulargenetischen
 Lebensmittelanalytik** | Info:
<https://gdch.academy/c/609/23>

29.11.2023 Online
**EMBL-EBI Webinar: Studying Meta-
 bolites and Small Molecules with
 MetaboLights and ChEBI** |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events/studying-metabolites-and-small-molecules-metabolights-and-chebi

1.12.2023–29.2.2024 Online
**Springer-Grundlagenkurs: Genetik &
 Molekularbiologie (3 Mon./10-15h/
 Woche)** | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/genetik-molekularbiologie-fuer-laborfachkraefte

15.1.–19.1.2024 Altomünster
**Lab-Academy-Kompaktfortbildung:
 Molekulare Zellbiologie – Präsen-
 kurs mit Laborpraxis** | Info:
www.lab-academy.de/termine.html

1.2.–2.2.2024 Altomünster
**Lab-Academy-Präsenzkurs: Sequen-
 zierungstechniken und Sequenz-
 analyse** | Info: www.lab-academy.de

PCR

24.10.–25.10.2023 Online
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Real-time (q)PCR | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

14.11.–15.11.2023 Altomünster
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Real-time (q)PCR | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

17.11.–8.12.2023 Online
Lab-Academy-Fachkompetenz PCR-Analytik (17.11., 24.11., 1.12., 8.12.) | *Info: www.lab-academy.de*

16.11.2023 Online
Klinkner-Fortbildung: Quantitative PCR (qPCR) – Durchführung, Interpretation und Troubleshooting | *Info: <https://buchung.klinkner.de>*

13.12.–14.12.2023 Altomünster
Lab-Academy-Kurs: PCR Troubleshooting – Präsenzkurs mit Laborpraxis | *Info: www.lab-academy.de*

16.1.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR I: Grundlagen | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

17.1.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR I: Optimierung und Qualitätssicherung | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

8.2.–9.2.2024 Altomünster
Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR – Präsenzkurs mit Laborpraxis | *Info: www.lab-academy.de*

ZELLEN UND GEWEBE

22.10.–27.10.2023 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.–24.10.2023 Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

6.11.2023 Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

ZELLEN UND GEWEBE

7.11.2023 Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

13.11.–17.11.2023 Heidelberg
EMBL Course: Hands-on Flow Cytometry – Learning by Doing! | *Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/cyt23-01*

15.11.–6.12.2023 Online
Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz Zellkultur (15.11., 22.11., 29.11., 6.12.) | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

1.12.2023–29.2.2024 Online
Springer-Grundlagenkurs: Gentechnik und Zellkultur für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | *Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/gentechnik-zellkultur-fuer-laborfachkraefte*

7.12.2023 Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur I – Grundlagen | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

8.12.2023 Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur II – Optimierung und Validierung | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

10.1.–11.1.2024 Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Insektenzellkultur und Baculovirusysteme – Präsenzkurs mit Laborpraxis | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

24.1.2024 Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

25.1.2024 Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

8.2.–9.2.2024 Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

SONSTIGES

20.10.2023 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für die Methodvalidierung | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

23.10.2023 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für Einsteiger | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

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/life-sciences/allgemeine-und-anorganische-chemie-fuer-laborfachkraefte*

18.11.2023 Tübingen
DifÄM-Akademie: Malaria-Diagnostik | *Info: www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health*

27.11.–28.11.2023 Online
Lab-Academy-Kurs: Angewandte Biostatistik | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

29.11.–30.11.2023 Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

1.12.2023–29.2.2024 Online
Springer-Grundlagenkurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | *Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/allgemeine-und-anorganische-chemie-fuer-laborfachkraefte*

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

SONSTIGES

1.12.2023–29.2.2024 Online
Springer-Grundlagenkurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | *Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/allgemeine-und-anorganische-chemie-fuer-laborfachkraefte*

1.12.2023–29.2.2024 Online
Springer-Grundlagenkurs: Organische Chemie und Labormethoden (3 Monate/10-15h/Woche) | *Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/organische-chemie-labormethoden*

1.12.2023–29.2.2024 Online
Springer-Grundlagenkurs: Pflanzenphysiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | *Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/pflanzenphysiologie*

1.12.2023–29.2.2024 Online
Springer-Grundlagenkurs: Tierphysiologie 1 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | *Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/tierphysiologie-1*

30.1.–31.1.2024 Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

6.2.2024 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Validierung | *Info: www.lab-academy.de/termine.html*

Stellenanzeigen



Einstiegchance für Absolvent*innen der Biologie/Biotechnologie mit GMP-Fortbildung

M/W/D

Du suchst den Einstieg in die Biotechnologische Industrie im Bereich der Qualitätskontrolle? Perfekt! Denn für einen Impfstoffhersteller mit Standort zwischen Magdeburg und Leipzig suchen wir Mitarbeiter*innen für die Qualitätskontrolle. Das Gute daran: Bachelor- und Masterabsolvent*innen sind ausdrücklich erwünscht.

Die Hauptaufgaben sind:

- Sicherung der gleichbleibenden Qualität bei der biotechnologischen Produktion von Arzneimitteln
- GMP-gerechte Durchführung (bio-)analytischer Methoden im Qualitätskontrolllabor
- Überwachung der GMP-gerechten Dokumentation und Dokumentationssysteme

Bewirb Dich unter: www.hox.de/stellenportal



✉ Marie-Luise.Reif@hox.de

☎ +49 698700664 20

PREISE FÜR ANZEIGEN IM SERVICETEIL DER PRINTAUSGABE (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.250,-	€ 2.990,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.200,-	€ 1.690,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 950,-	€ 1.390,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 680,-	€ 1.010,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 460,-	€ 670,-

Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,10	€ 10,40
185 mm breit	€ 14,20	€ 20,80

Alle Preise zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

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

Ausgabe	Anzeigenschluss
Ausgabe 11-2023 (erscheint am 10.11.2023)	27.10.2023
Ausgabe 12-2023 (erscheint am 12.12.2023)	28.11.2023
Ausgabe 1/2-2024 (erscheint am 15.02.2024)	02.02.2024
Ausgabe 3-2024 (erscheint am 21.03.2024)	08.03.2024
Ausgabe 4-2024 (erscheint am 24.04.2024)	10.04.2024
Ausgabe 5-2024 (erscheint am 27.05.2024)	10.05.2024
Ausgabe 6-2024 (erscheint am 24.06.2024)	10.06.2024
Ausgabe 7/8-2024 (erscheint am 22.07.2024)	08.07.2024
Ausgabe 9-2024 (erscheint am 10.09.2024)	27.08.2024

Im Serviceteil gilt ein flexibler Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's knapp ist: Rufen Sie einfach an.

Bei Rückfragen erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49 761 292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de



INTERNATIONAL FMI Autumn 2023 call
PHD PROGRAM

We offer training in:

- Neurobiology
- Genome Regulation
- Multicellular Systems

INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM in Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI).

We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms in health and disease.

Application information:
www.fmi.ch/phd

Application deadline:
November 15, 2023

Next deadline:
May 2024

FMI
Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research

Affiliated Institute of the University of Basel
Affiliated with the Novartis Institutes for Biomedical Research

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 200 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. +49 761 292 5885 oder E-Mail: stellen@laborjournal.de

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

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.

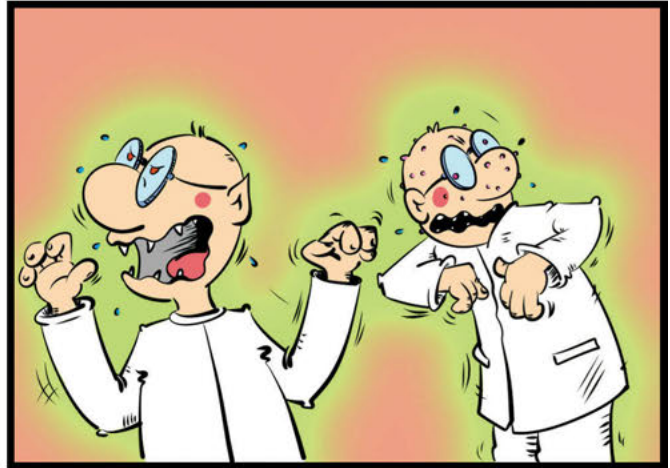
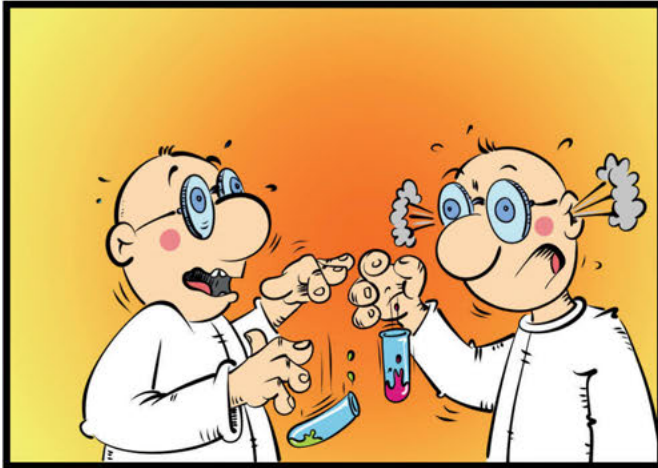
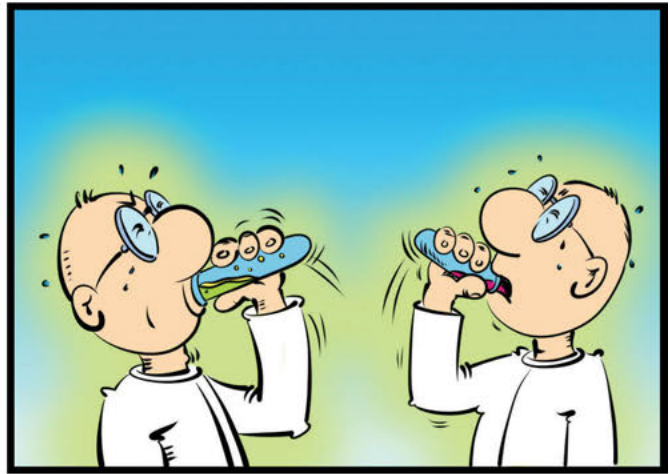
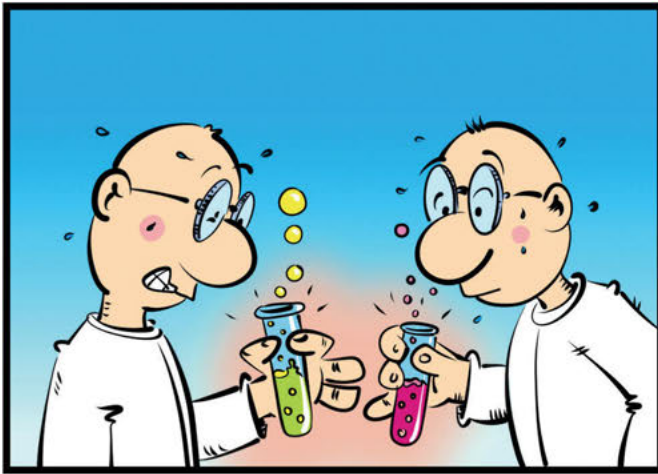
The Rostock University Medical Center strives for a sustainable focus on our research priority "HealthTech Medicine" which includes biomedical technology/biomaterials and neurosciences as well as the profiling area of oncology. Further the application should strengthen the university departments "Life, 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.

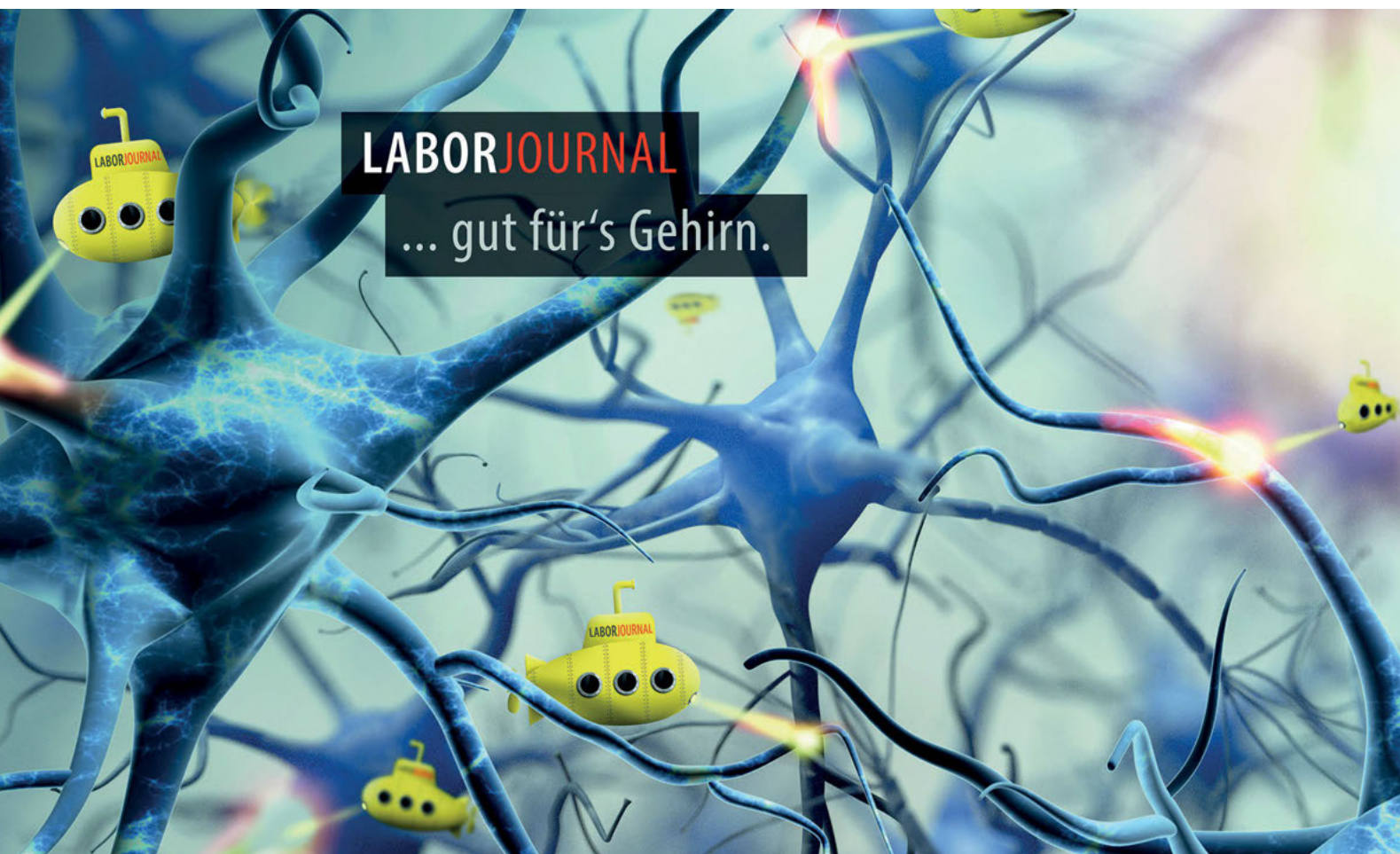


” *Das lesen Sie in Ausgabe 11*

Am 10. November erscheint das neue *Laborjournal*.

Ein Ausblick auf die Themen:

- » Hintergrund: Urban Farming
- » Journal-Club: Evolutionsbiologie in Plön, Sportphysiologie in Basel
- » Publikationsanalyse: Immunologie
- » Special: Nichtcodierende RNA
- » Produktübersicht: Konfokalmikroskopie
- » Methoden: Neulich an der Bench, Tipps und Tricks
- » Und natürlich wie immer: Wissenschaftsnarr, Erlebnisse einer TA, Wirkstoff des Monats, Rätsel, Wirtschaft, Durchstarten in der Life-Science-Industrie, Lab-Files, Kongresse, Workshops, Fortbildungen, Kurse und Stellenanzeigen



Don't be biased! – Eliminieren Sie das Risiko von PCR-basierten Ungenauigkeiten durch die neuen PCR-freien NEBNext Ultra II Kits!

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 oder in den NEBNext EM-seq Kits für Bisulfit-freie Epigenetikanalysen. Oder Sie kombinieren ihn einfach mit den entsprechenden NEBNext Modulen.

Besser und einfacher kann Library Prep nicht sein!

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:
www.neb-online.de/ultra2

NEBNext[®] Ultra[™] II DNA Library Prep Kit for Illumina[®]:
Ein zentraler Workflow für eine Vielzahl an Applikationen.

ULTRA II DNA WORKFLOW:



Kompletter Workflow



- < 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

SARS-CoV-2 Surveillance Sequencing

