

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

1-2/2024



**Namensstreit
in der Taxonomie**

Hitler-Käfer umbenennen?

REPLIK
Soziogenomik
in der Kritik

GUTE STUDIEN?
Die Checkliste des
Wissenschaftsnarren

SENESZENZ
Was passiert
mit uns?



Hettich

LEGACY MEETS FUTURE.

Hettich feiert 120 Jahre wegweisende Entwicklungen in der Medizintechnik! Unsere hochwertigen Zentrifugen und Inkubatoren beschleunigen die Forschung, Diagnostik und den weltweiten medizinischen Fortschritt – und das unter Einhaltung höchster Sicherheitsstandards. Mit unserer Vision für eine gesündere Welt gestalten wir die Zukunft des Gesundheitswesens durch innovative Ideen und fortschrittliche Entwicklungen.

www.hettichlab.com

120
1904-2024
YEARS



Illustration: studiostoks @ Adobe Stock

Liebe Leserinnen und Leser!

Wenn es keiner für uns macht, machen wir es eben selber: Wir setzen uns auf die Liste der bedrohten Arten. Wir Journalisten sind bedroht. Unser natürliches Habitat, die freie Presse, wird immer kleiner und kann immer weniger Journalisten ernähren. Viele wechseln daher die Seite – und werden Pressesprecher. Das ist genau genommen das Gegenteil von Journalismus. Denn anständiger Journalismus macht sich bekanntermaßen mit nichts gemein. Und Pressesprecher tun ebendieses.

Die großen deutschen Magazine wie *Stern* und *Spiegel* sind in den letzten Jahrzehnten von Millionenblättern zu Randerscheinungen geschrumpft, und vor unseren Augen findet gerade das Sterben der Tageszeitungen statt. Die Auflage sinkt, die Werbeeinnahmen brechen ein. Die meisten Redaktionen kaufen den allgemeinen und politischen Teil von einem der großen Verlagshäuser, die inzwischen die meisten der sterbenden Blätter ihrerseits günstig aufgekauft haben. Die Redakteure, die den Politik-Teil bisher für ihre Zeitung produziert haben, sitzen auf der Straße oder werden Pressesprecher. Oft bleibt den Zeitungen nur noch die Regionalberichterstattung. Aber selbst in den Lokalredaktionen werden Stellen gestrichen, der Arbeitsdruck wird immer höher, und vieles wird an freie, schlecht bezahlte und oftmals schlecht ausgebildete Mitarbeiter ausgelagert. Das geht zu Lasten des journalistischen Handwerks und letztlich der Qualität. Die Leser merken es und bestellen die Zeitung ab. Eine Spirale.

„Ja, aber es gibt doch online, die können doch was online machen.“ Das machen tatsächlich auch alle. Nur gelingt es tatsächlich nur ganz wenigen Verlagen, damit auch genug Geld zu generieren, um den Laden am Laufen halten zu können. Bezahlschranken bringen in manchen Fällen zwar Geld, verringern aber die Besucherzahlen – und damit die Attraktivität für Werbekunden. Außerdem gilt: Was in Printmedien Euros waren, sind online nur Cents. Bannerwerbung bringt vergleichsweise wenig Geld in die Kasse.

Und auf der Kostenseite? Eine Online-Redaktion ist nicht billiger als eine Print-Redaktion. Und der Betrieb einer guten Website ist nicht so viel günstiger als Druck und Versand.

Warum sinken die Auflagen? Den Zeitungen sterben die Leser weg. Junge Menschen abonnieren keine Zeitungen, und diejenigen, für die die Tageszeitung noch zum Familienleben gehört hat, sterben langsam aus. Das gilt übrigens auch für das lineare Fernsehen und das Radio. Junge Menschen informieren sich über Instagram, X oder gar TikTok. Dort treffen sie tatsächlich auch auf seriöse Medien wie ARD, ZDF oder den Deutschlandfunk, die die sogenannten sozialen Medien auch bespielen. Aber die Art der Information ist auch dort eine andere. Information im Smartphone-Format ist kurz und knapp. Eine Überschrift, ein Bild, maximal zehn Sätze. Wer liest schon einen ausführlichen Hintergrundbericht auf dem Handy?

Der Verdacht drängt sich auf, dass den Menschen das Lesen an und für sich zu anstrengend geworden ist. Boomende Formate sind YouTube-Videos, Filmchen auf TikTok oder Insta und Podcasts. Immerhin, zuhören geht wohl noch.

Die Wahrscheinlichkeit, in den sozialen Medien der Wahrheit zu begegnen, ist inzwischen deutlich geringer als die, auf eine der vielen Varianten von Lügen zu treffen: von alternativen Fakten über Desinformation bis hin zu Deep Fakes. Denn das ist Teil der Algorithmen dieser Plattformen, und ist genau so gewollt. Über Eskalation und Aufregung sollen Klicks generiert werden. Der Nutzer ist dabei nur die Ware, dessen Daten an die Kunden der Plattformen verschertelt werden. Ein schmutziges Geschäft.

Damit wir, die Ware, bei diesem schmutzigen Geschäft nicht von Bord gehen, werden wir mit dem gefüttert, was wir am liebsten haben: mit Zustimmung zur eigenen Meinung und zu den eigenen Werten. Und natürlich mit „lustigen“ Memes und Katzenvideos. Der Algorithmus erkennt, was wir mögen, und gibt uns unser Manna. Äußert man auf einem der „sozialen“ Medien Unzufriedenheit mit

einem beliebigen politischen Vorgang, wird man sofort mit Posts zugeschüttet, die diese Unzufriedenheit bestätigen, und auch gleich weitergeleitet zu Dingen, die ebenfalls zum Himmel stinken. Auch wenn sie frei erfunden sind und die Quellen dafür ebenfalls. Willkommen in der Bubble!

Genau das macht es den Taktikern der AfD in Deutschland und den Trumpisten in USA überhaupt erst möglich, eine demokratische Gesellschaft zu spalten und in Richtung Totalitarismus zu bewegen. Da hilft es nichts, wenn seriöse Zeitungen unzählige Mitarbeiter damit beschäftigen, Trumps ebenso unzählige Lügen zu entlarven und zu dokumentieren. Diejenigen, die diese Informationen eigentlich erreichen sollten, bekommen das gar nicht mit – weil sie die *Washington Post* gar nicht lesen und auch kein CNN gucken, sondern in ihren Bubbles festsitzen und sich immer wieder selbst bestätigen lassen. Unbewusste Geborgenheit.

Der wichtigste Gegner dieser informationellen Verblödung ist der Journalismus. Er ist im Idealfall nur der Wahrheit verpflichtet und vertritt ansonsten keine politischen oder wirtschaftlichen Interessen. Die Oligarchen der Welt wissen das und beginnen schnell, nachdem sie an die Macht gekommen sind, die freien Medien zu infiltrieren, um sie letztlich zu kontrollieren. Orban, Putin, Erdogan, die Kaczyńskis und wie sie alle heißen.

Dabei bräuchten sie eigentlich nur zu warten, bis die freien Medien wegen des Desinteresses der Medienkonsumenten wie oben beschrieben langsam verhungern. Aber Geduld ist nicht die erste Tugend der Tyrannen.

Vielleicht aber zerstört sich das Internet irgendwann selbst: Die Fakes, Deep Fakes und Superdeep Fakes werden hoffentlich irgendwann so dominant und dabei so skurril, dass auch der letzte TikToker in seiner Kuschel-Bubble merkt, das etwas faul ist – und in ihm dann ein ungewohntes Gefühl entsteht: Zweifel. Zweifel an dem, was er sieht und liest. Eine gesunde Einstellung: Erstmal nichts glauben. Es lebe der Zweifel!

Die Redaktion



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Algenkalk-Blume“/
Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert:
Inkubiert /
Datenbanken mit und
ohne Filterkraft
- 11 Frisch gepreist /
Frisch gefördert

HINTERGRUND



- 12 Plädoyer für einen
kritischen Blick auf die
Sozial- und Verhaltens-
genomik
- 16 „Bis ins hohe Alter“ –
Ein Streifzug durch den
Status quo der biologischen
Altersforschung
- 20 Taxonomenstreit –
Sollen Taxa umbenannt
werden, weil deren
Namenspaten nicht
mehr tragbar sind?

SERIEN



- 24 Wissenschaftsnarr (62):
Trau, schau, wem, ...
– Wie erkenne ich
Merkwürdiges in
wissenschaftlichen
Artikeln?
- 27 Erlebnisse einer TA (168):
Unendliches Teilen
- 39 Wirkstoff des Monats (40):
Iptacopan
- 66 Durchstarten in der
Life-Science-Industrie (18):
Wer in der Pharmaindus-
trie Fuß fassen möchte,
sollte das Arzneimittel-
recht kennen

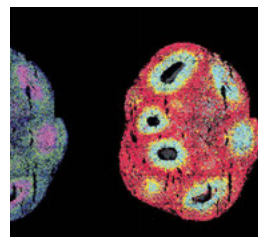
JOURNAL-CLUB



- 28 Journal Club kompakt
- 29 Schöne Biologie:
Time Is On My Side
- 30 Pflanzenabwehr via
RNA-Interferenz in Wien
und Potsdam: Bollwerk
gegen Pflanzenviren
- 32 Hirn-Organoiden in Berlin:
Genregulation in Raum
und Zeit
- 34 Pflanzen-Phylogenie in
München: Wie ein
Schweizer Uhrwerk
- 36 Stichwort des Monats:
RNAylierung



Altern ist biologisch gesehen kein Muss. Daher lässt es sich hinauszögern. Und womöglich werden sich in Zukunft altersbedingte Erkrankungen auch heilen lassen. Wo genau steht die Forschung? Ein Streifzug. Ab Seite 16.

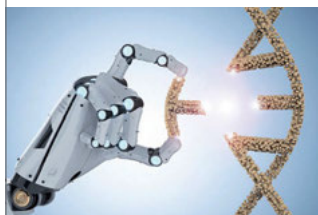


Berliner Molekularbiologen steuern die Genexpression in sich entwickelnden Hirn-Organoiden – mithilfe von Licht und einem Mikrospiegel-Mikroskop. Ab Seite 32.

„ Unser Titelthema: Hitler-Käfer umbenennen? – Namensstreit in der Taxonomie

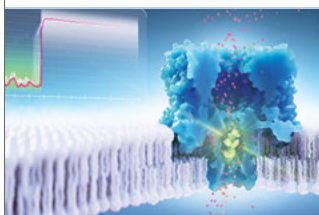
Viele Taxa sind nach Eigennamen benannt. Dabei reflektiert die Namenswahl eine Zeit, in der hauptsächlich weiße, reiche Männer Wissenschaft betrieben. Manch ein Namenspate kann heute nicht mehr als Vorbild gelten. Ob betroffene Taxa umbenannt werden sollen, darüber streiten sich Taxonomen. Ab Seite 20.

WIRTSCHAFT



- 38 Nachrichten aus Biotech und Biopharma
- 40 Genlieferanten auf Entdeckungsreise – Ein Gespräch über die KI-gesteuerte Gensynthese von nagene (Wien)
- 44 Produktübersicht: Manuelle Nukleinsäure-Extraktions-Kits
- 55 Neue Produkte

METHODEN



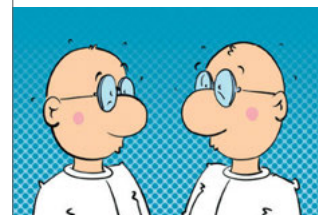
- 56 Methoden-Special: Synthetische Embryo-Modelle
- 59 Neulich an der Bench: Proteinsequenzierung mit Nanoporen
- 62 Tipps und Tricks: Checklisten für Mikroskopiebilder

BUCH ET AL.



- 64 „Albtraum Wissenschaft“ von Anne Christine Schmidt – Erlebnisse einer Aussteigerin

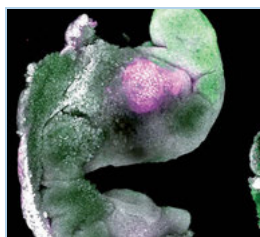
SONSTIGES



- 37 Preisrätsel: Der Vorbildwissenschaftler
- 29 Impressum
- 75 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 70 Kongresse
- 72 Fortbildungen
- 74 Stellenmarkt



2023 erschienen mehrere Publikationen, in denen Forschende Verfahren für die Herstellung von Embryoid-Modellen beschrieben. Nature Methods kürte sie zur „Method of the Year“, in Teilen der Presse war gar von künstlichen Embryonen die Rede. Wie nah dran an echten Embryonen sind Embryoide tatsächlich? Ab Seite 52.

www.laborjournal.de



@Lab_Journal



laborjournal@mstdn.science



@laborjournal.
bsky.social



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

ERFOLGSREZEPTE VON CARL ROTH

Anorganische
Standardlösungen

Organische
Standardlösungen

Analytische
Reagenzien

AAS

ICP

IC

PCB

PFAS

VOC

CSB

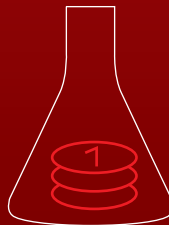
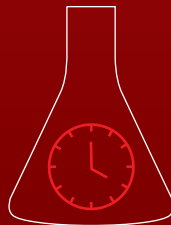
TIC/TOC

1_x



MISCHEN
LASSEN

2_x



SELBST
SPAREN

KUNDENSPEZIFISCHE ANALYTISCHE LÖSUNGEN & STANDARDS

Der neue Service von Carl ROTH bietet das perfekte Rezept für Ihren Erfolg im Labor.

Denn wir stellen Lösungen & Standards für die Analytik nach Ihren Anforderungen her und Sie sparen doppelt – im Einkauf und natürlich Ihre Zeit.



Jetzt den neuen
Service entdecken

Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.
www.carlroth.com



DER FUX & der Handwärmer

ROTH



Heiße Angebote in der kalten Jahreszeit finden Sie unter carlroth.com.

Algenkalk-Blume



*Einzellige Algen der Spezies Scyphosphaera apsteinii aus der Gruppe der Kalkflagellaten (Coccolithophorida) pflegen oftmals „blumige“ Zusammenkünfte. Die Zellwand der planktonischen Algen besteht aus Schuppen – Coccolithe genannt -, die aus anorganischen Kalzitkristallen (CaCO₃) aufgebaut sind. Nach deren Ableben bleibt die mineralisierte Blumenstruktur als Coccusphäre erhalten – und zeugt noch lange vom einstigen Algentreffen.
(Gefärbte rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Jeremy Young, University College London.)*

Forscher Ernst

von Rafael Florés



GILEAD

FÖRDERPROGRAMM 2024

Forschungsförderung: Jetzt Antrag einreichen

Durch Förderung innovativer, translationaler Grundlagenforschung möchte Gilead die Situation von Menschen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen verbessern. Deswegen unterstützt Gilead auch in diesem Jahr im Rahmen des Förderprogrammes Wissenschafts- und Communityprojekte, wobei die Höhe von Einzelanträgen im Bereich von rund 20.000 – 80.000 € liegt. Die Auswahl der Projekte erfolgt durch unabhängige Expertenbeiräte.

Im Jahr 2024 wird Gilead innovative Projekte in den folgenden Bereichen fördern:

Virologie (HIV/AIDS, Virushepatitis)

Pathomechanismen | Versorgungsforschung

Mammakarzinom

Tumorbiologie | Prognostische und prädiktive Biomarker | Versorgungsforschung

Bronchialkarzinom

Tumorbiologie | Prognostische und prädiktive Biomarker | Versorgungsforschung

Community (HIV/AIDS, Virushepatitis)

Prävention & Aufklärung | Versorgung | Antidiskriminierungsarbeit

Haben Sie ein passendes Projekt?

Hier können Sie Ihren Antrag stellen:



<https://www.gileadsciences.de/unser-leitbild/foerdermoeglichkeiten/foerderprogramm/ablauf-und-antragstellung>

Antragsphase: 01. März – 24. April 2024

Bewertungsphase: Mai – Juni 2024

Information über die Entscheidungen: Juli – August 2024

Vertragsphase: Juli – Oktober 2024

Veranstaltung zur Bekanntgabe der geförderten Projekte: Q4 2024

Menschen, Innovationen, Forschung



GILEAD

Creating Possible

Gilead Sciences ist ein forschendes biopharmazeutisches Unternehmen, das innovative Arzneimittel in Bereichen mit besonders großem medizinischen Bedarf entwickelt und vertreibt.

DE-UNB-2303 | Gilead Sciences GmbH · Fraunhoferstr. 17 · 82152 Martinsried / München

Inkubiert

Es war einmal ein Postdoc, der schrieb seinen ersten eigenen Projektantrag. Schon im Vorfeld warnte ihn sein Chef: „Sei nicht zu ambitioniert!“ Realistisch einschätzen sollte er, was er in der zur Verfügung stehenden Zeit tatsächlich leisten könne. Und nicht vergessen, dass die lästigen Vorarbeiten oftmals länger dauern, als man denkt.

Unser Postdoc versuchte, den Rat seines Chefs zu beherzigen, und speckte seinen Projektplan entsprechend ab. Am Ende beschränkte er sich nur auf die Experimente, von denen er sicher war, dass er sie in dem beantragten Zeitraum auch tatsächlich durchführen könne.

Der Antrag wurde bewilligt. Nichtsdestotrotz gab ein Gutachter dem Postdoc den wohlwollenden Rat, seine Ambitionen künftig etwas zu zügeln. „Greifen Sie nicht nach den Sternen“, schrieb er wörtlich.

Heute ist der ehemalige Postdoc längst Professor – und hat in der Zwischenzeit etliche weitere Anträge verfasst. Dabei hatte er in Erinnerung an den einstigen Rat stets versucht, den „Ambitionsregler“ vernünftig einzustellen. Dennoch wurden einige seiner Anträge abgelehnt. In fast allen Fällen lautete das Hauptargument: Zu ambitioniert!

Gestern erhielt unser Professor schließlich das Ergebnis der Begutachtung seines jüngsten Antrags. Inzwischen ein alter Hase in Sachen Antragstellung, wurde er diesmal allerdings unangenehm überrascht. Schließlich hatte er geglaubt, mittlerweile endgültig ein zuverlässiges Gespür dafür entwickelt zu haben, wie viel „Ambition“ er in die einzelnen Anträge packen könne. Doch diesmal erhielt er tatsächlich die Rückmeldung, das beantragte Projekt sei „insgesamt zu wenig ambitioniert angelegt“. Das gesamte Vorhaben hätte durchaus das Potenzial für einen größeren Erkenntnisgewinn, doch er würde mit seinem Projektplan nur vorläufige Zwischenziele anstreben.

Kein Wunder, dass unser Prof konsterniert zurückblieb. Er hatte nur noch Fragen. Hatte er wirklich immer noch nicht gelernt, wie viel Ambition zu viel, zu wenig oder genau richtig ist? Und wie kann man das überhaupt bestimmen: das „richtige“ Maß an Ambition für einen Antrag. Ist es nicht vielmehr so, dass „Ambition“ grundsätzlich etwas Positives ist – und dass man womöglich zu wenig, aber nie genug davon haben kann? ...

Ralf Neumann

Fokussiert

Wissenschaftliches Publizieren

Datenbanken mit und ohne Filterkraft

Raub-Verlage (Predatory Publishers), gekaperte Zeitschriften (Hijacked Journals), Papiermühlen (Paper Mills) oder auch gekaufte Autorschaften und Zitierungen (siehe LJ Blog, Beiträge vom 20. April 2022 und 28. Juni 2023) – mit diesen und anderen betrügerischen Manövern versuchen windige „Unternehmer“, zunehmend Profit aus den Zwängen und Nöten des wissenschaftlichen Publikationssystems zu schlagen. Tendenz zuletzt stark steigend. Die Folge davon: Der Anteil an Publikationen von zumindest zweifelhafter Qualität, die all diese Machenschaften in den Scientific Record spülen, schwillt immer stärker an.

Könnten die einschlägigen Literatur-Datenbanken für wissenschaftliche Publikationen hier nicht als Filter fungieren?



Foto: iloveinspired.com / LJ

Ein internationales Autoren-Quartett hat in diesem Sinne Clarivate's *Web of Science* und *Google Scholar* zumindest hinsichtlich eines Teilaspekts stichprobenartig verglichen: Wie viele Zitierungen listen beide in ihren Datenbanken, die zu Artikeln in gekaperten Zeitschriften (Hijacked Journals) führen? (*Equilibrium. Quarterly Journal of Economics and Economic Policy* 18: No. 4).

Dazu halten die vier zunächst einmal fest: „Forschende sind häufig nicht ausreichend über gekaperte Zeitschriften informiert. Sie reichen ihre Manuskripte womöglich bei diesen ein, ohne zu wissen, dass es sich dabei um unseriöse Zeitschriften handelt. Jedenfalls steigt von Tag zu Tag die Zahl der Autorinnen und Autoren, die in diesen Zeitschriften veröffentlichen.“

Nach aufwendiger Sammlung und Analyse entsprechender Daten aus den beiden Datenbanken kommen sie zu folgendem Resultat: „In denjenigen Zeitschriften, die Clarivate im Rahmen eines strengen Selektionsverfah-

rens für seine Datenbank *Web of Science* ausgewählt, wurden 53 Artikel zitiert, die in gekaperten Zeitschriften erschienen waren. Im gleichen Zeitraum führte *Google Scholar* gekaperte Zeitschriften in mehr als 13.500 Zitaten auf. Dies bedeutet, dass im Vergleich zu *Web of Science* nicht-begutachtete Wissenschaft durch *Google Scholar* sehr stark verbreitet wird.“

Eine Frage des Willens

Wie angedeutet liegt dieser deutliche Unterschied an dem strengen Auswahlverfahren, das Zeitschriften bei Clarivate durchlaufen müssen, um sich als seriöses Journal für die Aufnahme in *Web of Science* zu qualifizieren. Ein Kernkriterium ist hierbei ein praktiziertes Peer-Review-Verfahren – ohne ein solches haben Journals von vornherein keine Chance auf eine Indizierung in *Web of Science*.

Google Scholar hingegen prüft nicht, sondern listet alle Journals und Zitate, wie und woher auch immer sie kommen – egal, ob mit oder ohne Peer Review.

Daher schlussfolgert das Autoren-Quartett:

„Die Ergebnisse deuten

darauf hin, dass Zitate aus gekaperten Zeitschriften in rigoros agierenden Zitationsdatenbanken nur sehr begrenzt vorkommen. In freien, offenen Datenbanken wie etwa *Google Scholar* können sie dagegen jedoch weit verbreitet sein. Damit werfen die Resultate dieser Studie ein Licht auf die Zuverlässigkeit von Zitationsdatenbanken hinsichtlich des Zitierens von nicht-begutachteten Artikeln in gekaperten Zeitschriften.“

Was eine Antwort auf die oben gestellte Frage zumindest andeutet. Im Zusammenhang dieser Studie zeigt *Web of Science* mit seinem rigorosen Journal-Auswahlverfahren, dass wissenschaftliche Literatur-Datenbanken der Verbreitung zweifelhafter Substandard-Veröffentlichungen sehr wohl effektiv entgegenwirken können. Vorausgesetzt, der Wille ist da, den entsprechenden Aufwand zu betreiben.

Google Scholar hat diesen Willen offenbar nicht.

Ralf Neumann

Frisch gefördert

» Die **Bundesagentur für Sprunginnovationen („SPRIND“)** will die Produktion **künstlicher Organe** anschieben. Unter dem Code-Namen „Funke – Tissue Engineering“ rüstet sie vier ausgewählte Forschungsteams mit jeweils bis zu einer halben Million Euro aus. Als Leitlinie gilt laut SPRIND, dass die Teams Konzepte entwickeln, um komplexes künstliches Gewebe für potenzielle Gewebetransplantationen hervorzubringen.

Die vier Projekte samt Teams sind:

» **Künstliche Leber** von der Cellbricks GmbH: Gemeinsam mit ihren klinischen Partnern an der Charité - Universitätsmedizin will das Berliner Unternehmen via 3D-Bioprinting komplexes Lebergewebe aus Biotinten mit extrazellulärer Matrix sowie menschlichen Leberzellen nachbilden.



Leber-Organoid. In Berlin sollen sie ruhig noch ein wenig größer werden.

Foto: European Patent Office

» **Künstliche Knorpel** von ZonalCartHT: Gemeinsam mit dem Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden will Solvig Diederichs von der Uniklinik Heidelberg für einen neuartigen Knorpelersatz aus biohybriden Hydrogelen und Stammzellen eine komplexe zweischichtige Matrix entwickeln, die den natürlichen Übergang zwischen Knochen und Knorpel spiegeln soll.

» **Künstliche Muskeln** vom französischen Konsortium „Muscle Engineering for Human Transplant“: Das Team möchte mittels der Technik des „Ice-Templating“ komplexe Gewebearchitekturen aus Kollagen und Fibrin kreieren, um letztlich große transplantierbare Muskeleinheiten herzustellen.

» **Künstliches Bauchspeicheldrüsen-Gewebe** vom Team „Functional Bioprinted Pancreas Tissue“ an der niederländischen Universität Utrecht: Via Licht-induziertem Bioprinting sollen zeitgleich Stammzellen, biologisch aktive Moleküle und Extrazellulärmatrix zu funktionalen Gewebereinheiten kombiniert werden, die der endokrinen Bauchspeicheldrüse ähneln und Insulin produzieren können.

» Im Dezember beschloss die **Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)** die Förderung von **vier neuen Forschungsgruppen**. Diese erhalten insgesamt rund 19,4 Millionen Euro für die erste Förderperiode über vier Jahre, danach können die Gruppen für weitere vier Jahre verlängert werden.

Eine der vier Gruppen kommt aus der Biomedizin. Ihr Titel lautet „OCU-GT: Entwicklung neuartiger Genterapien zur Adressierung von **Augenerkrankungen** mit hohem medizinischen Bedarf“, Sprecher ist Stylianos Michalakis von der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Eine weitere Gruppe kann thematisch der **Bionik** zugerechnet werden. Sie firmiert unter dem Titel „Bioinspiration gegen Ermüdung: Verbesserung der strukturellen Eigenschaften von Werkstoffen durch Abstraktion natürlich gewachsenen Ermüdungswiderstands“, ihre Sprecherin ist Claudia Fleck von der Technischen Universität Berlin. Die Gruppe möchte versuchen, Merkmale biologischer Vorbilder in technische Materialstrukturen einzuarbeiten, damit sie über lange Zeit mechanischen Belastungen standhalten. Solche Vorbilder sind beispielsweise Korallen, Zahnschmelz, Fischgräten und Holz.

» Erstmals überhaupt finanziert die **Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)** mit ihrem neuen Förderinstrument „**Forschungsimpulse (FIP)**“ größere Forschungsverbünde an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften (HAW) und Fachhochschulen (FH). Ab April 2024 fördert die DFG zehn dieser neuartigen Verbundprojekte für zunächst fünf Jahre – und spendiert ihnen dafür insgesamt 49 Millionen Euro.

Drei dieser „Forschungsimpulse“ haben biomedizinische Relevanz:

» „CytoTransport – Mechanismen und Modulation **zellulärer Transportprozesse**“ an der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg;

» „Maßgeschneiderte Optik für ingenieurtechnische Lösungen in den Biowissenschaften: Multifunktionale, multiskalige, monolithische **Optik** zur biomedizinischen Manipulation und Diagnose“ an der Ernst-Abbe-Hochschule Jena.

» „Berliner Initiative für Forschung im Bereich Foundation Models“ an der Berliner Hochschule für Technik (BHT). Im Fokus steht hier das bessere Verständnis sowie die praxisnahe Optimierung von Systemen des **Maschinellen Lernens** – mit dem Ziel, Künstliche-Intelligenz-Anwendungen für die Robotik, die quantitative Biologie und die prädiktive Medizin zu entwickeln.

-RN-

Preise kompakt

» Der **Louis-Jeantet-Preis für Medizin** geht in diesem Jahr an **Dirk Görlich**, der seit 2005 als Direktor am Göttinger Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften arbeitet. Die Jury würdigt damit die grundlegenden Erkenntnisse von Görlich und seiner Gruppe zum selektiven **Kernporentransport** von Molekülen aus dem Kern ins Zytoplasma und umgekehrt. Dabei entschlüsselten sie erstmals, dass bestimmte Kernporenproteine im zentralen Kanal intrinsisch ungeordnete Bereiche bilden, wodurch er wie mit einem Gel verschlossen wird. Die dadurch entstehende sogenannte FG-Phase verwehrt beliebigen Molekülen den Durchtritt, gestattet aber spezifischen Transportproteinen wie Importinen und Exportinen samt ihrer jeweiligen Fracht die Passage. Der Preis ist mit 500.000 Schweizer Franken dotiert, wovon 450.000 als Projektmittel und 50.000 für die persönliche Verwendung bestimmt sind.

» Erstmals vergab die **Promega GmbH** im Dezember den **Young Researcher Award** für herausragende junge Biomedizinerinnen und Biomediziner. Premieren-Preisträger sind **Katarzyna Kosznik-Kwaśnicka** von der Medizinischen Universität Danzig sowie **Emmanuel Heilmann** von der Medizinischen Universität Innsbruck.

Kosznik-Kwaśnicka unterzieht die Phagentherapie quasi einem Sicherheitscheck: An **Phagen**, die antibiotikaresistente Stämme von Staphylococcus aureus abtöten, untersucht sie, wie sich deren lytische Aktivität auf menschliche Zellen auswirkt – und dabei womöglich Entzündungen auslösen kann.

Heilmann untersucht **virale Resistenzmechanismen** gegen antivirale Medikamente in sogenannten Ersatzviren – verwendet dazu folglich nicht den eigentlichen Erreger. Im Zentrum seiner Arbeit steht die Wirksamkeit von Proteaseinhibitoren gegen eine Reihe viraler Hauptproteasen – mit dem Ziel, diese zu evaluieren sowie potenzielle Resistenz-Mutationen der Viren gegen diese Inhibitoren vorherzusagen.

Preis für beide ist ein Besuch des Forschungs- und Entwicklungszentrums am Promega-Hauptsitz in Madison, USA.

-RN-

Plädoyer für einen kritischen Blick auf die Sozial- und Verhaltensgenomik

VON ISABELLE BARTRAM, TINO PLÜMECKE UND PETER WEHLING

Eine Replik auf die Besprechung des Buches „Die Gen-Lotterie“ von Kathryn Paige Hayden (LJ 10/2023: 61, „Plädoyer für die Verhaltensgenetik“)

Im Oktober 2023 erschien im *Laborjournal* eine sehr positive Besprechung des Buches „Die Gen-Lotterie“ der US-amerikanischen Psychologin Kathryn Paige Harden. Harden ist nicht nur eine prominente Vertreterin der Zwillingsforschung, sondern auch eine Protagonistin des in den letzten Jahren neu entstandenen Forschungsfeldes der Soziogenomik oder Sozial- und Verhaltensgenomik. Anders als die *Laborjournal*-Rezensentin finden wir, dass Hardens Buch aus wissenschaftlicher Sicht vor allem kritisch zu sehen ist – und dass vor allem insbesondere die bildungspolitischen Maßnahmen, die darin als Fazit vorgeschlagen werden, als gefährlich zu bewerten sind. Wir, eine Biologin und zwei Sozialwissenschaftler, nehmen das Buch und die Besprechung daher zum Anlass, einige problematische Aspekte der vermeintlich innovativen Soziogenomik zu erörtern, und möchten dazu anregen, dieses Forschungsfeld sowohl methodisch-konzeptionell zu hinterfragen wie auch sich mit dessen möglichen gesellschaftlichen Effekten intensiv auseinanderzusetzen.

Der von Harden und anderen vertretene, neueste Versuch, die wesentliche Ursache für individuelle Unterschiede in Bezug auf alle möglichen menschlichen Eigenschaften – von Risikoverhalten, politischer Einstellung und Sexualität bis hin zu Alkoholismus – in den Genen zu suchen, nennt sich Sozial- und Verhaltensgenomik oder Soziogenomik (Sociogenomics, Social Science Genomics). Soziogenomik erhebt den Anspruch, sowohl die Schwächen aller früheren Versuche, Soziales durch biologische Faktoren zu erklären, überwinden zu können als auch deren fatale politische Implikationen – wie etwa genetischen Determinismus, Sozialdarwinismus, Eugenik oder Rassismus – zu vermeiden.

Mit solchen Behauptungen ist die Soziogenomik auch in wichtigen Teilen der deutschen Sozialwissenschaften auf Resonanz gestoßen: So ist vor Kurzem in das Sozio-Oekonomische Panel (SOEP), welches die größte, auch international beachtete Langzeitstudie zu gesellschaftlichen Entwicklungen in Deutschland umfasst, ein Teilprojekt integriert worden, worin von den Teilnehmenden zusätzlich zur Erhebung biographischer Daten eine Speichelprobe für genetische Analysen genommen



Illustration kreiert via Craiyon

wird [1]. Dieses Teilprojekt firmierte zunächst unter dem Namen „Gene-SOEP“, wird inzwischen aber etwas verklausuliert als „SOEP-G“ bezeichnet. Organisiert und ausgewertet wird das Projekt durch ein Wissenschafts-Konsortium mit Beteiligten aus Deutschland, den Niederlanden, der Schweiz und den USA, dem auch Kathryn Harden angehört. Mithilfe der Genomdaten soll jeweils ein erblicher Einfluss auf die individuelle Ausprägung von 55 teils gesundheitsbezogenen, teils sozio-kulturellen menschlichen Eigenschaften und Verhaltensweisen (Traits) identifiziert und quantifiziert werden – darunter beispielsweise der Konsum von Cannabis, Tabak und Alkohol, das Alter von Frauen bei der Geburt ihres ersten Kindes, das Bildungsniveau und die religiöse Betätigung.

Im angloamerikanischen Sprachraum, und insbesondere in den USA, wird das Aufkommen der Soziogenomik seit einigen Jahren von einer recht intensiven innerwissenschaftlichen

wie öffentlichen Auseinandersetzung begleitet, in der über die Möglichkeiten und Grenzen sowie die Vorteile und Gefahren dieser Forschungsperspektive verhandelt wird. Wie schon in den 1970er-Jahren bei der Kritik an verhaltensgenetischen Verlautbarungen über angeblich erblich bedingte Intelligenzunterschiede zwischen schwarzen und weißen Menschen beteiligen sich auch jetzt wieder Vertreterinnen und Vertreter aus Genetik, Medizin, Psychologie und Statistik an der Debatte und hinterfragen die Methodik der Soziogenomik, ihre wissenschaftliche Qualität sowie ihre Aussagekraft für soziale Phänomene [2]. Wir halten diese kritische Auseinandersetzung auch innerhalb der deutschsprachigen Lebens- und Sozialwissenschaften für dringend notwendig und möchten mit diesem Artikel einen Beitrag dazu leisten.

Möglich geworden ist das neue Modell der Soziogenomik durch technische Entwicklungen, insbesondere durch die in den letzten

Jahren drastische Kostensenkung bei Genomsequenzierungen samt den zugleich enorm gestiegenen Rechenkapazitäten bei der Auswertung genomischer Daten. Mithilfe von Genome-Wide Association Studies (GWAS) und Polygenic Scores (PGS), so schreibt Hardin gemeinsam mit dem „Genökonom“ Philipp Köllinger von der Universität Amsterdam, könne die Einbeziehung genetischer Daten in die Sozialwissenschaften jetzt – und erst jetzt – „reichhaltigere und präzisere Antworten auf alte Fragen in Psychologie, Soziologie, Ökonomie und anderen verwandten Feldern liefern“ („... deliver richer, more precise answers to old questions in psychology, sociology, economics and related fields“) [3]. Gleichzeitig beteuern die Protagonisten der Soziogenomik immer wieder, ihr Ziel sei es gerade nicht, bestimmte Menschen und Gruppen wegen ihrer vermeintlich schlechten genetischen Dispositionen zu stigmatisieren und zu diskriminieren. Ganz im Gegenteil gehe es darum, den in der „Gen-Lotterie“ Benachteiligten Unterstützung und Gerechtigkeit widerfahren zu lassen. Hardin bezeichnet die Soziogenomik in ihrem Buch sogar als ein „antieugenisches Projekt“.

Grenzen und Gefahren der Methodik

Schauen wir uns daher im Folgenden die Methoden der Soziogenomik an – und fragen, ob sie tatsächlich die Erkenntnisse liefern können, die versprochen werden. Zugleich möchten wir die Behauptung überprüfen, dass die Soziogenomik mit ihren Ergebnissen zu einer gerechteren Gesellschaft beitragen könnte.

Das zentrale Paradigma der Soziogenomik – die Heritabilität von Verhaltensmerkmalen – stammt aus der Verhaltensgenetik und Zwillingsforschung. Unter Heritabilität wird hier das Maß der Erblichkeit von Merkmalsvarianzen verstanden – also der Anteil, zu dem Ausprägungsunterschiede eines Merkmals auf genetische Variationen zurückgeführt werden können. Heritabilitätsschätzungen beruhen in der Zwillingsforschung auf statistischen Vergleichen von genetischen Daten mit Verhaltensdaten bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen sowie bei adoptierten und nicht-adoptierten (Zwillings-)Geschwistern. Unterstellt wird, dass die genetische Komponente unter Kenntnis der verschiedenen Verwandtschaftsgrade und der jeweiligen sozialen Umwelten

der Probandinnen und Probanden berechenbar sei. Wie in der umfangreichen Kritik an Zwillingsstudien herausgearbeitet wurde, werden dabei sehr hohe und sicherlich stark überhöhte Heritabilitätswerte von durchschnittlich fast 50 Prozent ermittelt, da die Umwelteinflüsse systematisch unterbewertet werden.

Soziogenomische Studien verlassen sich jedoch nicht allein auf Zwillingsforschung, sondern verwenden Genomdaten von großen Kohorten – etwa aus der UK Biobank –, um die Erblichkeit in Form von sogenannten Polygenic Scores (PGS) von Merkmalsunterschieden zu berechnen. Seit 2005 werden in unzähligen GWAS winzige genetische Abweichungen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), die sich trotz rund 99,9-prozentiger Übereinstimmung aller Menschen in jedem individuellen Genom finden, auf statistische Zusammenhänge mit Unterschieden in Krankheitsverläufen, Verhaltensweisen oder Eigenschaften hin untersucht. Die Studien fanden tausende SNPs, die jeweils nur minimal mit einzelnen Eigenschaften korrelieren. Da jedes SNP alleine jedoch nur einen extrem geringen statistischen Effekt hat, bestand der nächste Schritt darin, zigtausende oder

INTEGRA

HOLEN SIE SICH DIE PREISWERTESTE 96-KANAL-PIPETTE IN IHR LABOR



MINI 96 Tragbare elektronische 96-Kanal-Pipette

Befüllt 96- und 384-Well-Platten (ganz oder partiell) schneller und präziser als herkömmliche Handpipetten. Wegen ihrer geringen Größe lässt sie sich problemlos überall im Labor einsetzen und dies zum weltweit günstigsten Preis!



0.5–12.5 µl

5–125 µl

10–300 µl

50–1250 µl

www.integra-biosciences.com

teilweise sogar Millionen von SNPs zu PGS zusammenzufassen.

Die bei der Ermittlung von PGS verwendeten Methoden sind vor allem in der Tier- und Pflanzenzüchtung entwickelt worden. Dort dienen PGS (unter der Bezeichnung „Estimated Breeding Value“) beispielsweise dazu, anhand genetischer Daten den zukünftigen Milchertag potenzieller Nachkommen eines Zuchtbullen vorherzusagen. Diese Methoden zur Prognose von Zuchterfolgen werden in der Soziogenomik auf vielfältige soziale Merkmale von Menschen übertragen. Mittels PGS soll abgeschätzt werden, wie hoch der erbliche Einfluss auf die Ausprägung einer bestimmten Eigenschaft ist. Auch hier sind die statistisch ermittelten Werte allerdings sehr niedrig, sowohl im Vergleich mit den Heritabilitätschätzungen aus der Zwillingsforschung als auch mit sozioökonomischen Daten, die für Prognosen sozialer Merkmale wie Bildungserfolg herangezogen werden. Im Gene-SOEP lag beispielsweise der errechnete statistische Einfluss des aus über einer Million SNPs zusammengesetzten PGS auf Unterschiede im Bildungsstand der Probandinnen und Probanden bei nur rund neun Prozent. Weniger als ein Zehntel der Varianz im Bildungserfolg korreliert also mit genetischen Daten.

Andere Studien ergeben ein ähnliches Bild. Doch statt ihre Methodik und ihre Prämissen zu überdenken, argumentieren die Vertreterinnen und Vertreter der Soziogenomik, es bräuchte lediglich mehr Forschungsgelder, um mit noch mehr Testpersonen noch mehr Daten zu gewinnen – dann würde sich die Aussagekraft von PGS schon erhöhen.

Besonders zu betonen ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass soziogenomische PGS nichts über kausale Zusammenhänge aussagen. Die einbezogenen SNPs beeinflussen in der Regel nicht oder zumindest nicht direkt die Ausprägung einer Eigenschaft. Sie befinden sich oft lediglich in der Nähe von Genomabschnitten, die mutmaßlich Einfluss auf die jeweilige Eigenschaft ausüben. Vor allem bezogen auf komplexe menschliche Eigenschaften wie Intelligenz oder Schulerfolg bleiben die

kausalen Zusammenhänge zwischen genetischer Variation und der Ausprägung eines Merkmals jedoch völlig ungeklärt [4].

Zudem ist weiterhin festzuhalten, dass sich der örtliche Zusammenhang zwischen spezifischen SNPs und bestimmten Genabschnitten durch die Rekombination des Erbguts von einer Generation zur nächsten verändern kann. Die Aussagekraft eines PGS hängt daher vom genetischen Verwandtschaftsgrad der analysierten Individuen ab: Je weiter entfernt die Verwandtschaft ist oder je heterogener die jeweiligen Herkünfte sind, desto geringer wird der prognostische Aussagewert des PGS.

In der Tier- und Pflanzenzüchtung werden PGS daher nur in einzelnen Zuchtlinien über wenige Generationen angewandt, da die zugrunde liegenden Genomdaten sich sonst zu sehr unterscheiden und rein zufällige Zusammenhänge zu erwarten sind. Beim Menschen kommt hinzu, dass bei Personen, deren genetische Verwandtschaft geringer ist, sich häufig auch die jeweiligen Umweltbedingungen – wie etwa Ernährung, Sozialstruktur, Gesundheitssystem – deutlicher voneinander unterscheiden, was die Einflüsse auf die untersuchten Verhaltensmerkmale kaum mehr kontrollierbar macht.

Die methodische Anforderung, möglichst ähnliche Genome in die Konstruktion von PGS einzubeziehen, versuchen soziogenomische Studien wie das Gene-SOEP dadurch zu erfüllen, dass sie sämtliche Testpersonen genetisch auf ihre „Abstammung“ hin untersuchen und bei Vorliegen einer „non-European ancestry“ von der weiteren Analyse ausschließen. Dies macht eine zusätzliche Problematik soziogenomischer Forschung sichtbar, nämlich ihre nach wie vor bestehende Nähe zu ethnisierenden und rassifizierenden Kategorien, obwohl auch Genetikerinnen und Biologen immer wieder betonen, dass menschliche „Rassen“ kulturelle Konstrukte und keine biologischen Gegebenheiten sind – beispielsweise in der Jenaer Erklärung von 2019.

Die in der Soziogenomik vorgenommene Abgrenzung homogener Abstammungsgruppen ist nicht nur methodisch fragwürdig,

sondern kann in der Rezeption auch zu gefährlichen Fehlschlüssen führen. Diese Problematik zeigt sich auch in der Besprechung von Hardens Buch. Die Rezensentin, eine promovierte Biologin, schreibt, „Vergleiche zwischen Gruppen, beispielsweise mit verschiedener ethnischer Zugehörigkeit, sind dagegen nicht zulässig, weil in unterschiedlichen Gruppen unterschiedliche Gene eine Rolle spielen (können)“. Aber nicht die Gene, die mutmaßlich die Ausprägung einer bestimmten Eigenschaft beeinflussen, sind unterschiedlich, sondern lediglich die in den PGS verwendeten SNPs als *Marker* für diese Gene, deren Aussagekraft, wie oben geschildert, mit abnehmendem Verwandtschaftsgrad sinkt. Das Missverständnis der Methode lässt jedoch die fatale Vorstellung entstehen, in „Gruppen (...) mit verschiedener ethnischer Zugehörigkeit“ seien jeweils unterschiedliche Gene wirksam.

Die Verwechslung von Korrelation und Kausalität

Wer in der Soziogenomik aktiv forscht, weiß sicher, so wie alle anderen, die sich mit statistischen Korrelationen befassen, dass diese noch keine Kausalität bedeuten. Dennoch findet sich in soziogenomischen Darstellungen eine überraschende Fülle impliziter und expliziter kausaler Verknüpfungen. Harden und Köllinger proklamieren etwa, dass „genetische Effekte die meisten Dimensionen individueller Unterschiede beeinflussen, die in den Sozialwissenschaften von Interesse sind („... *genetic effects influence most dimensions of individual differences that social scientists care about*“). Damit setzen sie behauptend schon voraus, was eigentlich erst mittels geeigneter Studien zu prüfen wäre.

In eben diesem Sinne schreibt Harden in ihrem Buch, „dass genetisch bedingte Unterschiede zwischen Menschen die Ursache für soziale Ungleichheit sind“, dass also genetische Variationen zu Unterschieden „in Bezug auf Bildungsabschlüsse, aber auch in Bezug auf körperliche Phänomene wie den Body Mass Index (BMI), psychologische Probleme wie die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung ADHS und andere psychische Störungen sowie mit der Reproduktion zusammenhängende Dinge wie das Alter bei der ersten Geburt“ führten. Harden stellt die berechneten Korrelationen zwischen SNPs und Verhaltensmerkmalen als Ausdruck des behaupteten ursächlichen Zusammenhangs dar.

Der bedenkliche Effekt dieser falschen Überbewertung der Genetik zeigt sich ebenfalls in der Interpretation von Hardens Buch durch die Rezensentin im *Laborjournal*. Die darin präsentierten Ergebnisse bestätigen angeblich, was laut der Autorin „nur logisch“

Referenzen

- [1] Koellinger, P.D. et al., 2023, PLoS ONE, doi: 10.1371/journal.pone.0294896
 [2] z. B. Robette, N. et al., 2022, Genetica, doi: 10.1007/s10709-022-00149-7
 [3] Harden, K.P. & Koellinger, P.D. 2020, Nature Human Behaviour, doi: 10.1038/s41562-020-0862-5
 [4] Feldman, M.W. & Lewontin, R.C., 1975, Science, doi: 10.1126/science.1198102
 [5] Bird, K., *Massive Science*, 2021, https://kurzelinks.de/kevin_bird
 [6] Arslan, R.C. et al., DIW, 2019, https://kurzelinks.de/arslan_etal

Weitere Ausführungen zum Thema sind im Artikel „Soziogenomik: Ein neuer Versuch, die Soziologie zu biologisieren“ zu finden, den dasselbe Autoren-Trio in der Zeitschrift *SOZIOLOGIE* (Heft 1, 2024) veröffentlichte.

erscheint: Für Erfolg hilfreiche Eigenschaften wie Intelligenz, Hartnäckigkeit und Konzentrationsfähigkeit würden „naturgemäß durch Kombinationen von Erbanlagen bestimmt“, so die Rezensentin. Eine recht bescheidene Korrelation von genetischen Daten und menschlichen Merkmalen – wie beschrieben werden im Gene-SOEP beispielweise nur rund neun Prozent der Varianz von Bildungserfolg erfasst – ist hier auf einmal der *bestimmende* Faktor geworden. Trotzdem werden die Aussagen der Soziogenomik offensichtlich als eingängig, „naturgemäß“ und „logisch“ wahrgenommen, bestätigen sie doch die weit verbreitete Vorstellung davon, weshalb einige Menschen arm sind und andere reich: Sie selbst beziehungsweise ihr gutes oder schlechtes Erbgut seien schuld, nicht gesellschaftliche Strukturen und Machtverhältnisse. Solche Fehldeutungen verdeutlichen die Brisanz der soziogenomischen Forschungsergebnisse und die Notwendigkeit einer präzisen Fragestellung, Hypothesenbildung und Wissenschaftskommunikation.

Verantwortung statt Naivität

Wie der US-amerikanische Pflanzengenetiker Kevin Bird in seiner kritischen Rezension von „Die Gen-Lotterie“ ausführt [5], ignoriert Harden die personellen, methodischen und konzeptionellen Kontinuitäten zwischen der Eugenik des frühen 20. Jahrhunderts und der heutigen Soziogenomik. Zudem bleibt bei ihr völlig unbeantwortet, wie verhindert werden soll, dass das Wissen um die vermeintlich so wirkungsvollen genetischen Unterschiede zwischen Menschen in kapitalistischen Leistungs- und Wettbewerbsgesellschaften nicht genau jene Diskriminierungseffekte hervorbringt, denen die Erhebung genetischer Daten angeblich gerade entgegenwirken soll. Glauben die Vertreterinnen und Vertreter der Soziogenomik allen Ernstes, dass – wie etwa Harden meint – der Hinweis auf die Zufälligkeit der genetischen „Lotterie“, also darauf, dass kein Mensch für seine individuelle genetische Ausstattung „etwas kann“ [6], ausreicht, um die Menschen mit scheinbar schlechten genetischen „Scores“ vor Stigmatisierung und Diskriminierung zu schützen und darüber hinaus sogar gesellschaftliche Solidarität und sozialstaatliche Unterstützungsleistungen für sie zu mobilisieren?

Um diese Problematiken und die Kontinuitäten von der Eugenik zu den aktuellen Forschungsarbeiten der Soziogenomik nachzuvollziehen, ist das Buch „Misbehaving Science“ des US-amerikanischen Soziologen Aaron Panofsky über die Geschichte der Verhaltensgenetik zu empfehlen. Wissenschaft ist, so wird darin deutlich, nicht neutral oder unpolitisch,

wenn sie Vorschläge für bildungspolitische Maßnahmen machen will – und muss sich auch mit den Konsequenzen ihrer Aussagen befassen. Tatsächlich aber zeigt sich in der Soziogenomik eine geradezu sträfliche Vernachlässigung der gesellschaftlichen Kontexte und der Implikationen, die die eigene Forschung und ihre mögliche Umsetzung haben können.

Nehmen wir das auch in Hardens Buch prominente Beispiel des Bildungserfolgs: Gänzlich unklar bleibt, *wer* die hochgradig sensiblen genetischen Daten *wie* und *wann* erheben und nutzen soll. Sollen sämtliche Kinder vor ihrem Schuleintritt genotypisiert werden, um dann gezielt diejenigen fördern zu können, die eine vermeintlich ungünstige genetische Ausstattung aufweisen? Wo und wie lange sollen die genetischen Profile aufbewahrt und gegen Missbrauch gesichert werden? Welchen Personen oder Institutionen sollen sie zugänglich gemacht werden: Eltern, Schulbehörden, den jeweiligen Lehrkräften, spezialisierten Betreuungseinrichtungen? Wie immer diese Fragen im Einzelnen beantwortet werden, es dürfte äußerst schwierig, wenn nicht ganz unmöglich sein, Kinder und Jugendliche mit einem niedrigen „Score“ für Bildungserfolg vor Stigmatisierung und Diskriminierung zu schützen.

Das Ziel und Ideal, das mit der Feststellung genetischer Unterschiede zwischen Menschen erreicht werden soll, ist es laut Harden „Unterschiede ohne Hierarchie“ anzuerkennen. Tatsächlich aber ist es ein Irrglaube, anzunehmen, man könne genetische Differenzen als ausschlaggebenden Faktor für unterschiedliche Befähigungen von Menschen markieren, ohne damit soziale Hierarchien zu etablieren. Menschen nach ihren genetischen Dispositionen (niedriger beziehungsweise hoher PGS) für sozial erwünschte Eigenschaften (kognitive Leistungsfähigkeit *et cetera*) zu kategorisieren, ist bereits *per se* eine Hierarchisierung und Abwertung der genetisch vermeintlich weniger Begünstigten. Dass Soziogenomikerinnen und -genomiker wie Kathryn Harden offensichtlich nicht gewillt oder nicht in der Lage sind, diese Implikationen ihrer Forschung wahrzunehmen und angemessen zu reflektieren, ist ein schwerwiegender Einwand gegen diese Art der Forschung – wie auch gegen deren Versprechen, auf diese Weise soziale Gerechtigkeit und die Anerkennung gesellschaftlicher Diversität erreichen zu können.

Isabelle Bartram

Biologin, Universität Freiburg

Tino Plümecke,

Soziologe, Universität Freiburg

Peter Wehling

Soziologe, Universität Frankfurt am Main

PlasmidFactory

The Minicircle Company

The better way to DNA!

High Quality Grade Plasmid & Minicircle DNA

- Customized *High Quality Grade* DNA for GMP production of viral vectors, RNA and CAR-T cells
- QC including CGE service
- pDG/pDP plasmids for AAV production
- 2 plasmid system
- Serotypes including AAV8 & AAV9
- GFP transfer plasmids
- ITRRESCUE®
- *In Stock* service

ask for
GMP
now!

PlasmidFactory.com

PlasmidFactory GmbH

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

Bis ins hohe Alter

Altern ist kein Muss. Es lässt sich hinauszögern. Und in Zukunft werden sich altersbedingte Erkrankungen auch heilen lassen. Wo steht die Forschung? Ein Streifzug.

Alt werden ist nichts für Feiglinge, sagt ein Sprichwort. Jeder Mensch muss sich früher oder später mit dem allmählichen Nachlassen seiner physiologischen Funktionen auseinandersetzen. Trotz einer stetig steigenden Lebenserwartung von derzeit 78,3 Jahren für Männer und 83,2 Jahren für Frauen in Deutschland leiden wir während 16 bis 20 Prozent unseres höheren Lebensalters an einer oder mehreren Krankheiten (*World Report on Ageing and Health*, WHO 2015). Da können wir noch so sehr auf einen gesunden Lebensstil achten: Altern ist und bleibt der wesentliche Risikofaktor für Krebs, für Herz-Kreislauf- und neurodegenerative Erkrankungen und für die Anfälligkeit gegenüber Infektionen.

Doch warum altern wir überhaupt? Stammesgeschichtlich tritt Alterung zwar bereits bei Prokaryoten auf. Zwingend notwendig scheint es aber nicht (siehe „Ist Altern programmiert?“ auf Seite 18). Schließlich existieren Arten wie etwa der braune Süßwasserpolytyp *Hydra oligactis*, die außergewöhnlich lange leben, deren physiologische Leistungsfähigkeit nicht altersbedingt abnimmt und die resistent gegen Alterserkrankungen sind. Auch Jahrhunderte alte Islandmuscheln (*Arctica islandica*) und über 10.000 Jahre alte Riesenschwämme (*Anoxycalyx joubini*) beweisen,

dass Langlebigkeit möglich ist. Hydrozoen der Art *Turritopsis dohrnii* können ihren Alterungsprozess sogar umkehren und sich wieder zum Polypen entwickeln. Und auf Invertebraten ist Langlebigkeit auch nicht beschränkt: So sind 500 Jahre alte Grönlandhaie (*Somniosus microcephalus*) bekannt. Ebenso übertreffen Nacktmulle (*Heterocephalus glaber*) mit einer Lebenserwartung von mehreren Jahrzehnten andere Nagetiere um ein Vielfaches.

Zombiezellen

Das Geheimnis vieler dieser Arten: Auch sie altern – eben nur viel langsamer. Denn ihre somatischen Stammzellen erneuern sich ständig. Anders ist es beim Menschen. In seinem Gewebe vermehren sich mit zunehmendem Alter seneszente Zellen, deren Zellzyklus stillsteht. Dieser Wachstumsstopp unterscheidet sich von der Quieszenz der G0-Phase. Seneszente Zellen arretieren dauerhaft in der G1- oder eventuell G2-Phase und können nicht mehr durch Wachstumsfaktoren oder mitogene Signale zur Proliferation angeregt werden.

Klassischerweise ist die zelluläre Seneszenz eine Folge verkürzter Telomere. Darüber hinaus können weitere Veränderungen in Seneszenz resultieren, erklärt Silke Keiner, Leiterin der Arbeitsgruppe „Neurale Stammzellen und adulte Neurogenese“ am Jena Zentrum für Gesundes Altern und der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Jena: „Geschädigte Kern-DNA, mitochondriale Dysfunktionen,

epigenetische Veränderungen wie beispielsweise DNA-Methylierungen und Modifikationen von Histonen durch Deacetylierungen. Ein Merkmal der Seneszenz-Induktion kann auch die gesteigerte Bildung von Sauerstoffradikalen sein oder die sogenannte parakrine Seneszenz, die von pro-inflammatorischen Faktoren einer primär seneszenten Zelle ausgelöst wird.“

Zwei Seiten der Medaille

Per se negativ ist Seneszenz indes nicht. Während der Embryonal- und Kindesentwicklung sowie bei der Wundheilung und der Tumorunterdrückung spielen seneszente Zellen Schlüsselrollen, werden aber schließlich von Makrophagen eliminiert. Während des Alterns bleiben sie hingegen bestehen und verursachen Gewebeschäden und chronische Entzündungen in den Organen, die letztendlich in medizinisch definierten Alterserkrankungen wie Arteriosklerose und Arthrose resultieren. Werden seneszente Zellen in gesunde Mäuse transplantiert, beschleunigt sich deren Alterungsprozess. Werden sie genetisch oder pharmakologisch entfernt, stellt dies die Gewebemöostase wieder her, mildert Alterungserscheinungen und verlängert die Lebensdauer der Mäuse.

Müssten seneszente Zellen also einfach nur entfernt werden, um die Alterungsprozesse des Menschen zu verlangsamen? Im Prinzip ja. Noch fehlt vor allem aber ein universeller und robuster Biomarker, um *in vivo* alle seneszenten Zellen von terminal differenzierten, ruhenden und anderen sich nicht teilenden Zellen zu unterscheiden. Denn die typische seneszente Zelle gibt es nicht. Zu unterschiedlich sind Zelltypen, Oberflächenmarker, aktivierte Signalwege, Sekretionsmuster und Gewebeverteilung.

In vitro lassen sich seneszente Zellen hingegen schon recht gut aufspüren. So kann ihr Schlüsselmerkmal, der Wachstumsstopp, laut Keiner durch das Fehlen von endogenen und exogenen Proliferationsmarkern wie beispielsweise dem Protein Ki-67 oder durch Einbau von 5-Bromo-2'-Desoxyuridin (BrdU) in die DNA und BrdU-spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Eine Unterscheidung zwischen ruhenden und seneszenten Zellen ist jedoch durch diese Nachweisverfahren nur unzureichend möglich. Zusätzlich müssen deshalb noch spezifische Seneszenz-assoziierte Marker überprüft werden, sagt Keiner:





„So kann man beispielsweise die erhöhte β -Galactosidase-Aktivität und Lipofuscin-Akkumulation der meisten seneszenten Zellen nutzen, die Transkriptionssignaturen von Zellzyklusarrest-typischen Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitoren (CDKI) wie p16INK4A, p21WAF1 und p53 analysieren und anti-apoptische Signalwege sowie die Abnahme von Lamin-B1 erfassen.“

Von Zelle zu Organismus

Vom Klinikalltag ist das weit entfernt. Die Schwierigkeit: Obwohl sich seneszente Zellen in einem Wachstumsstillstand befinden, bleiben sie metabolisch aktiv. Sie sezernieren einen bisher nur unzureichend charakterisierten pro-inflammatorischen Mix aus Cytokinen, Chemokinen, Wachstums- und angiogenen Faktoren – den sogenannten Seneszenz-assoziierten Sekretionsphänotyp (SASP). „Der SASP fördert die chronischen Entzündungsprozesse im Alter“, erklärt Keiner. „Er schädigt Nachbarzellen und breitet die Seneszenz im umliegenden Gewebe aus.“ Unter anderem stört der SASP die Mikrovaskulatur der Blut-Hirn-Schranke, wodurch auch das normalerweise immunprivilegierte Gehirn anfällig für zirkulierende Entzündungsmediatoren wird. Die Folge sind Neuroinflammation und seneszente Neuroblasten, Astrozyten und Mikrogliazellen, die zu einer Beeinträchtigung der synaptischen Funktion und zu kognitivem Verfall führen. Wo jedoch seneszente Zellen zuerst entstehen und ab wann Schädigungen zellulärer Strukturen überhaupt zur Seneszenz führen, ist laut Keiner noch wenig verstanden.

Bekannt ist: Während der Alterung nimmt der neurale Stammzellpool dramatisch ab. Gleichzeitig werden Neuronen nicht nachgebildet, denn die neuronalen Stammzellen teilen sich nicht länger asymmetrisch in undifferenzierte Stammzellen und differenzierende Vorläuferzellen, sondern symmetrisch in zwei Stammzellen. Möglicherweise ist das ein Kompensationsmechanismus der Stammzellabnahme, erklärt Keiner. Unterm Strich ist das Regenerationspotential des Nervengewebes somit altersbedingt stark eingeschränkt.

Welche Mechanismen dem Wechsel dieser Stammzellmodi zugrunde liegen, ist einer der Schwerpunkte der Jenaer Arbeitsgruppenleiterin: „In unserem aktuellen Projekt arbeiten wir an einem wichtigen Neurotransmitter und dessen Einfluss auf die Stammzellteilung.

Modifikationen an seinem Transmittersystem erlauben uns Rückschlüsse auf die Teilungsmechanismen von Stammzellen. Wir hoffen, dieses Wissen für das Verständnis der Stammzellalterung und altersassoziiierter Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer nutzen zu können.“

Ungewissheit besteht ebenfalls, welche Biomarker mit gesundem Altern korrelieren. Zwar ist bekannt, dass bis zu ein Viertel der menschlichen Lebensspanne vererbbar ist (*Ageing Res Rev.* doi.org/jnb4). Aber Joris Deelen, seit 2020 Forschungsgruppenleiter am Kölner Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns, erklärt: „Natürlich gehen eine Reihe von Indikatoren wie etwa die Blutkonzentrationen von Glucose, Insulin und Triglyceriden mit dem Altern einher – aber vor allem, weil sie mit altersbedingten Erkrankungen wie Diabetes und kardiovaskulären Störungen zusammenhängen.“



Erforscht das Differenzierungspotential von Stammzellen in Jena: Silke Keiner. Foto: FSU

Doch sind auch genetische Indikatoren bekannt, die für die Alterung eine Rolle spielen? „Nur ein einziger genetischer Locus ist über Populationsstudien durchgängig mit dem Altern assoziiert – der von Apolipoprotein E (ApoE), einem Cholesterintransporter in Leber, Niere und Gehirn. Sein $\epsilon 2$ -Allel ist mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit bis ins hohe Alter assoziiert, sein $\epsilon 4$ -Allel dagegen mit früher Mortalität – und ist übrigens auch einer der stärksten genetischen Risikofaktoren für die sporadische Alzheimer-Krankheit“, sagt Deelen.

Die Herausforderung: Genetische Marker werden über genomweite Assoziationsstudien

gesucht, die Einzelnukleotid-Polymorphismen mit Merkmalen des Phänotyps korrelieren. Doch sie finden nur Genloci, die relativ häufig in der Bevölkerung vorkommen. „Menschen altern aber unterschiedlich“, sagt Deelen. „Wer alt wird, verfügt wahrscheinlich über viele verschiedene Schutzmechanismen – zum Beispiel gegen Störungen in der DNA-Reparatur und im Immunsystem.“ Eine Vielzahl von Allelen beeinflusst daher unterschiedliche Teilaspekte des Alters, so der Niederländer. „Läuft dann nur ein Stoffwechselmechanismus etwas schlechter, kann das den Altersphänotyp maßgeblich beeinflussen.“

Keine Glaskugel

Derzeit übertragen Arbeitsgruppen wie die von Joris Deelen mithilfe von vergleichender Genomik identifizierte Genvarianten in Zellsysteme und in Tiermodelle, um ihre Auswirkungen auf Gesundheit und Lebensspanne zu quantifizieren. Eine kleine Anzahl seltener Allele, die das Altern verzögern, konnte so identifiziert werden, darunter solche des Rezeptors für den Insulin-ähnlichen-Wachstumsfaktor-1 (IGF1R), des Transkriptionsfaktors Forkhead-Box-Protein-03 (FOXO3), des Repressor-Element-1-Silencing-Transkriptionsfaktors (REST), des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und der für Histon-Deacetylasen codierenden SIRT-Gene. Ihre Relevanz für den Menschen ist Teil erster klinischer Studien.

Das Alter eines Gewebes kann inzwischen geschätzt werden, und zwar mit sogenannten epigenetischen Uhren (mehr dazu ab Seite 34 in dieser Ausgabe). Doch Aussagen für den ganzen Menschen sind begrenzt. Ein Universalmarker für das biologische Alter eines Menschen – also die Diskrepanz zwischen chronologischem Alter und tatsächlichem Stadium im Alterungsprozess – ist nicht in Sicht. Inwieweit sich epigenetische Assays als Hilfsmittel eignen, um Krankheitsrisiken abzuschätzen und Behandlungsoptionen in der Klinik zu erörtern, wird derzeit untersucht.



Ist Altern programmiert?

Alterung ist ein Kollateralschaden unseres Stoffwechsels ohne spezifische biologische Funktion – das behaupten zumindest traditionelle Sichtweisen. Es ist ein passiver Prozess des Systemversagens, der von unvollkommenen Wartungs- und Reparaturmechanismen nicht unterbunden werden kann: DNA-Replikationsfehler, Glykierungs- endprodukte und Molekülschäden durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sammeln sich an. Als Folge büßen erst Zell- dann Gewebekomponenten ihre Funktionsfähigkeit ein, schließlich verschleißeln die Organe und die Organismen sterben.

Abnutzung oder kontinuierlicher Selbstmord?

Aber: Biologische Arten weisen spezifische Lebensspannen auf. Allein unter Säugern variiert die Lebenserwartung um den Faktor 200, unter allen Tierarten sogar um den Faktor 10⁶. Selbst innerhalb einer Art gibt es signifikante Unterschiede. So leben beispielsweise Bienenköniginnen zehnmal länger als ihre Arbeiterinnen – trotz genetisch identischer Chromosomensätze. Können die gleichen Biomoleküle je nach Spezies so unterschiedlich „verschleißeln“? Wäre Abnutzung die Ursache des Alterns, müsste mit zunehmendem Alter die Sterblichkeit steigen. Bei einigen Arten von Korallen bis hin zu Halsbandeidechsen und Stachelleguanen scheint das Gegenteil der Fall (Theor Popul Biol. doi.org/dwdksx). Mehr noch: Altern korreliert mit der Verkürzungsrate der Telomere und hohen mitochondrialen ROS-Konzentrationen. In langlebigen Arten laufen deren Stoffwechselprozesse jedoch langsamer ab (PNAS. doi.org/gf56hx, Biogerontology. doi.org/ftpvtr). Auch sind aus Tiermodellen Hunderte von Genen bekannt, die Alterungsprozesse beeinflussen (Nucleic Acids Res. doi.org/ggjs7p). Ein Großteil von ihnen ist in gemeinsamen Signalkaskaden des Entwicklungswachstums organisiert, wie zum Beispiel dem Mechanistic-Target-Of-Rapamycin (mTOR)-, dem Insulinähnlichen-Wachstumsfaktor-1 (IGF-1)- und dem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Netzwerk.

Zwischen Entwicklung und Alterung besteht also ein mechanistischer Zusammenhang. Wird beispielsweise mTOR mit Rapamycin inhibiert, verlangsamt sich das Zellwachstum von Modellorganismen. Gleichzeitig verlängert sich aber auch ihre Lebensspanne (Circ Res. doi.org/gfbskj). Auch der stereotype Charakter vieler Alterserscheinungen wie Arteriosklerose, Osteoporose, Sarkopenie und die Glatzenbildung bei Männern scheint wenig mit Zufallsschäden an Biomolekülen gemein zu haben (Cell Cycle. doi.org/fnc6rv). Sind Altern und Alterungsraten vielleicht artspezifisch im Genom codiert und laufen vorbestimmt und streng kontrolliert ab – zugunsten der Evolvierbarkeit der Art als Anpassung an sich verändernde Ökosysteme? Es herrscht Uneinigkeit in der Wissenschaftsgemeinde. Ein detaillierter Vergleich aller Pro- und Kontra-Argumente spricht für programmierte Alterung mit einem möglichen Beitrag einer nicht programmierten antagonistischen Pleiotropie (Exp Gerontol. doi.org/gsgjb7). Versuche, diese genetische Programmierung am Computer zu simulieren, scheiterten jedoch nach Ansicht von Vertretern traditioneller Sichtweisen (Aging Cell. doi.org/ggk3dn). Auch kommen alte Individuen in freier Natur selten vor, da sie durch Fressfeinde oder Verletzungen sterben. Warum sollten Arten also Programme für den eigenen Suizid evolvieren, wenn es weder einen Vorteil bietet noch ein Selektionsdruck besteht?

Fehler im Software-Design

Zweifellos treten Alterungserscheinungen nicht zufällig auf, sondern verlaufen schrittweise und vorhersehbar. So erklärt die Hyperfunktionstheorie das Altern als Fortsetzung natürlicher Entwicklungsprogramme, die zwar durch genetische Signalwege wie mTOR gesteuert werden, sich aber letztendlich als nachteilig erweisen (Ageing Res Rev. doi.org/gn8fp2): In jungen Jahren muss die Zellproliferation gebremst werden, da sonst Krebs droht. Diese Einschränkung der Zellplastizität, der Gewebereparatur und des Regenerationspotenzials macht sich dann im Alter bemerkbar. Schließlich besteht für Entwicklungsmechanismen, die ihr Ziel – Reproduktion – erreicht haben, kaum ein evolutionärer Grund, ihre vorgegebenen Bahnen zu verlassen. Alterung ist laut Hyperfunktionstheorie also der Preis, den Organismen für robustes Entwicklungswachstum und einen Schutz vor Krebs zahlen. Programmiert wäre Alterung demnach nicht, sondern eher ein Überbleibsel oder eine Art Pseudoprogramm, das durch natürliche Selektion nicht eliminiert werden kann (Genome Biol. doi.org/gr2gr5). Stellte sich tatsächlich heraus, dass Alterung keine Folge von Zufallsschäden ist, hätte dies weitreichende Konsequenzen: Zellalterung wäre umkehrbar. Bestimmte Entwicklungspfade könnten ab dem mittleren Lebensalter pharmakologisch unterdrückt und damit die Lebensspanne verlängert werden. Ob die menschliche Lebensspanne überhaupt eine Grenze hat, ist unklar.

Henrik Müller

Ohne Universalmarker für die Lebens- und Gesundheitsspanne bleibt es eine Herausforderung, die Zellalterung standardisiert zu quantifizieren, geschweige denn altersbedingte Krankheiten zu verzögern. Dennoch sind bereits mehr als tausend Substanzen mit altershemmender Wirkung aus Modellorganismen bekannt. Als mögliche Senolytika, die selektiv die Apoptose seneszenten Zellen induzieren, dienen zum Beispiel die natürlich vorkommenden Flavonoide Quercetin und Fisetin, das Alkaloid Piperlongumin sowie niedrige Dosen der Chemotherapeutika Dasatinib und Navitoclax.

Die Jenaer Neurogenese-Forscherin Silke Keiner erinnert jedoch an die zentrale Bedeutung der zellulären Seneszenz für die Wundheilung und als Schutzmechanismus bei der Tumorentstehung. „Senescente Zellen sind nicht identisch, und eine gewebs- oder organspezifische Beseitigung von ihnen stellt eine Herausforderung für die medikamentöse Nutzung dar“, sagt sie. Als Alternative werden deshalb Senomorphika erforscht, die keine Zellen töten, sondern ihren Seneszenz-assoziierten

Sekretionsphänotyp (SASP) abschwächen. Dazu wirken sie meist auf Transkriptionsregulatoren des SASP wie mTOR und FOXO3 ein. Zu den senomorphen Wirkstoffkandidaten gehören zum Beispiel das Immunsuppressivum Rapamycin, der Cytokinhemmer Simvastatin, das Antidiabetikum Metformin, der Blutdrucksenker Rilmenidin, der Tyrosinkinasehemmer



Dank ERC Starting Grant und Impetus Grant für Langlebigkeit ist Joris Deelen der Genetik des Alterns auf der Spur.

Foto: K. Link/MPI

Ruxolitinib sowie antioxidative Substanzen wie Resveratrol und N-Acetyl-L-Cystein (NAC). Erste präklinische Daten deuten darauf hin, dass einige Senomorphika altersbedingte Leiden wie Krebs, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Stoffwechselstörungen, kognitiver Abbau und neurodegenerative Erkrankungen verzögern. Bisher sind allerdings noch keine Arzneimittel gegen Seneszenz für den Menschen zugelassen.

Natürlich bedeutet das nicht, dass Alterungserscheinungen nicht schon heute verzögert werden können. Krankheitsanfälligkeit ist schließlich in jedem Lebensalter beeinflussbar. Vorerst bleibt es aber dabei: Kalorienbeschränkung, regelmäßige moderate Bewegung, ein ebenso regelmäßiger Tag-Nacht-Zyklus, ein Verzicht auf Körpergifte wie Alkohol und Nikotin sowie ein Netzwerk sozialer Kontakte sind und bleiben das Alpha und Omega eines langen, gesunden Lebens – allerdings nur, wenn damit bereits in jungen Lebensjahren begonnen wird. Wer erst im Alter seinen Lebensstil ändert, erreicht nur noch wenig.

Henrik Müller



MESSE
MÜNCHEN

Was im Labor der Zukunft möglich wird.

Labortrends, Innovationen & Know-how

Die Laborwelt entwickelt sich rasant – und auf der analytica stehen Sie im Zentrum des Fortschritts. Die Weltleitmesse für Labortechnik, Analytik und Biotechnologie bietet auf 55.000 m² einen vollständigen Marktüberblick: Treffen Sie Marktführer und Experten, entdecken Sie Weltneuheiten und finden Sie die optimale Lösung für Ihren Bedarf.



analytica

we create lab

9.–12. April 2024

analytica.de

NOMENKLATUR

Streit um Hitler-Käfer und Trump-Motte

Viele Taxa sind nach Eigennamen benannt. Dabei reflektiert die Namenswahl eine Zeit, in der hauptsächlich weiße, reiche Männer Wissenschaft betrieben. Manch ein Namenspate kann heute nicht mehr als Vorbild gelten. Ob betroffene Taxa umbenannt werden sollen, darüber streiten sich Taxonomen.

Für viele ist es die Krönung des Forscherlebens: Einmal eine bislang unbekannte Organismenart oder – noch besser – Organismengattung beschreiben und ihr einen Namen geben dürfen. Wissenschaftliche Namen sind aber mehr als eine Spielwiese für Wissenschaftler: Sie bilden die Grundlage für die unmissverständliche Kommunikation über Länder- und Sprachgrenzen hinweg. Deshalb gibt es für die Benennung aller Taxa feste Regelwerke, die sogenannten Internationalen Codes der Nomenklatur.

Quer durch alle Organismengruppen erfreut es sich dabei großer Beliebtheit, die eigene Neuentdeckung nach einem Vorbild zu benennen – sei es ein das eigene Fachgebiet prägender Kollege, ein Gönner oder eine bekannte Persönlichkeit. So erinnert der Name des kleinen Krebses *Leucothoe eltoni* mit seinen ausgeprägten Kieferfüßen an Elton Johns Plateauschuhe, und die Motte *Neopalpa donaldtrumpi* teilt nicht nur ihre auffällige „Frisur“ mit dem ehemaligen US-Präsidenten.

Aber es sind vor allem Namen wie der des braunen Höhlenkäfers *Anophthalmus*

hitleri, die den Ruf laut werden lassen, wissenschaftliche Artnamen, die auf Eigennamen zurückgehen, aus der Taxonomie zu verbannen. Die Bewegung gegen diese Eponyme spiegelt letztlich eine gesamtgesellschaftliche Strömung der Political Correctness und Wokeness wider (siehe dazu auch „Woke Wissenschaft: Bremse oder Beschleuniger von Qualität und Innovation“ in *LJ* 12/2023: 20 - 22).

Woke bezeichnet eine wache, aufmerksame Geisteshaltung. Im politischen Sinn ist mit Wokeness ein Bewusstsein für mangelnde soziale Gerechtigkeit und Diskriminierung jeder Art gemeint. Infolge dieses Bewusstseins sind Worte, die früher ganz unbefangenen benutzt wurden, wie etwa eine Bezeichnung für Schokoküsse oder ein Schnitzel mit Paprikasoße, aus dem Sprachgebrauch verschwunden. Auch Straßen und öffentliche Einrichtungen wurden in den letzten Jahren umbenannt, wenn deutlich wurde, dass die Namenspaten rassistisches Gedankengut

vertraten oder anderweitig unmoralisch handelten. Eponymen soll es nun ähnlich ergehen.

Konsequente Umbenennung

Die bisher umfangreichste Forderung zur Umbenennung von Eponymen formulierte ein elfköpfiges internationales Autorenteam im März 2023 (*Nat Ecol Evol.* doi.org/j48c). Die Autoren und Autorinnen um den

wahrgenommener Stellenwert ist“, schreiben die Forscher in ihrer Publikation dazu.

Damit haben sie offensichtlich in ein Wespennest gestochen: Mit Stand 11. Januar 2024 gibt die Website des Journals bereits 7.280 Zugriffe und 20 offizielle Zitierungen der Publikation an. Auf der Online-Plattform ResearchGate haben sich mehr als 47.700 Nutzer die Zusammenfassung angeschaut. Die dort geführte Diskussion listet 436 Kommentare, von denen nicht alle sachlich bleiben. „Persönlich bin ich sehr überrascht von den Emotionen, die unser Artikel ausgelöst hat“, schreibt Letztautor Richard Ladle an *Laborjournal*.

Unterstützung bekommt der Zoologe von Theodor C. H. Cole, Gastwissenschaftler an der Freien Universität Berlin und Autor eines Wörterbuchs der Tiernamen in Latein-Englisch-Deutsch. Auf ResearchGate fordert der US-Amerikaner nachdrücklich, die Benennung von Tieren und Pflanzen nach Menschen zu stoppen. „Es ist schlicht ethisch nicht begründbar und nicht akzeptabel, die von uns zu

schützende und zu respektierende Biodiversität derart zu vereinnahmen“, bekräftigt er diese Forderung gegenüber *Laborjournal*. „Menschennamen für Tier- und Pflanzenarten sind aus heutiger global-ökologisch-naturphilosophischer Sicht eine nicht zu rechtfertigende Aneignung der lebendigen Natur.“ Bereits Carl von Linné, der „Erfinder“ des binominalen Systems wissenschaftlicher Artnamen, habe vorgesehen, neue Arten anhand prägnanter unterscheidbarer Merkmale oder nach ihrem geografischen Vorkommen zu benennen, so Cole im Vorwort seines Wörterbuchs.

Die Realität sieht allerdings anders aus: Laut der Internationalen Kommission für Zoologische Nomenklatur sind 20 Prozent aller Tierart-Namen Eponyme. Einen Grund dafür sieht Cole im Niedergang der klassischen humanistischen Bildung: „In guter Linné'scher Tradition wurden Erstbeschreibungen früher auf Latein abgefasst und anspruchsvolle deskriptive Namen ersonnen, die dem

Besonders fragwürdig sind natürlich Eponyme, die sich auf Diktatoren oder andere moralisch verwerfliche Personen beziehen wie *Anophthalmus hitleri* und *Rochlingia hitleri*. Doch Erstautorin Patrícia Guedes und ihre Kollegen wollen nicht nur diese, sondern alle Arten mit Eponymen als Namen umbenennen. „Die Biodiversität der Erde ist Teil des globalen Erbes und sollte nicht durch die Assoziation mit einem einzelnen menschlichen Individuum trivialisiert werden, einerlei was sein



Neopalpa donaldtrumpi: Der kanadische Entomologe Vazrick Nazari benannte die Palpenmotte nach der Frisur des laut einer Analyse des Siena College Research Institutes 44-besten aller 46 US-Präsidenten. Das Artepitheton – also der zweite Namensteil des Artnamens – soll die öffentliche Aufmerksamkeit auf den Schutz gefährdeter Biotope lenken.

Foto: V. Nazari

Neuentdecken eine würdevolle Bezeichnung sein sollten. Arten nach Menschen zu benennen, ist da natürlich ungleich einfacher und geht auch ohne Kenntnisse von Latein und Griechisch.“

Technische vs. ethische Aspekte

Die Diskussion auf ResearchGate zeigt, dass sich viele Forscher von dieser Argumentation bevormundet fühlen. „Viele Taxonomen möchten nicht auf die lieb gewonnenen Privilegien der freien Namensgebung verzichten und empfinden Einschränkungen als Beschneidung der wissenschaftlichen Freiheit“, kommentiert Cole seine Erfahrung. Als Argumente gegen eine Umbenennung von Taxa werden vor allem die Gefahr eines Verlusts der Stabilität der wissenschaftlichen Namen sowie technische Probleme angeführt. Beides thematisiert ein Editorial, das die Mitglieder der Internationalen Kommission für Zoologische Nomenklatur (ICZN) bereits Anfang 2023 – also nicht als Reaktion auf Guedes *et al.* – veröffentlicht hatten (*Zool J Linn Soc.* doi.org/gtcbq2). Die 26-köpfige Kommission lehnt eine ethisch motivierte Umbenennung von Arten strikt ab: „Die im Code festgelegten nomenklatorischen Regeln sind Werkzeuge, die maximale Stabilität gewährleisten sollen, aber gleichzeitig mit taxonomischer Freiheit kompatibel sind.“ Die Kommission habe weder Zeit noch Ressourcen noch ein Mandat dafür, Namen auf ihre ethische Tauglichkeit zu prüfen. Auch würde sich nach Ansicht der Zoologen durch eine Umbenennung nicht viel ändern. Da der Name der Erstbeschreibung Priorität hat, würde er immer als Synonym gültig bleiben.



Leucothoe eltoni: Das *Artepitheton* ehrt Sir Elton John. Die schuhartigen Gnathopoden, also die zu Mundwerkzeugen umfunktionierten Beine des Gliederfüßers, erinnern an die übergroßen Stiefel, die der Rockmusiker 1975 im Film „Tommy“ trug.

Foto: J. Thomas



Anophthalmus hitleri ist ein fünf Millimeter langer, augenloser, räuberischer Laufkäfer in den Höhlen Sloweniens. Aufgrund seines Namens ist der Käfer unter Sammlern von Nazi-Memorabilien begehrt. Ein Exemplar ist bis zu 1.000 Euro wert. Für die Wissenschaft scheint der recht gewöhnliche Käfer hingegen von begrenztem Interesse.

Foto: M. Munich

Cole hält dagegen, dass Umbenennungen „technisch und praktisch kein Problem“ sind: „Um Namen, die von einer größeren Anzahl von Menschen als anstößig, beleidigend und unwürdig empfunden werden, zu ändern, bedarf es lediglich eines akzeptablen Verfahrens zur Prüfung entsprechender Anträge durch ein legitimes, gewähltes Gremium.“ Richard Ladle sieht es ähnlich: „Das technische Argument, unser Vorschlag führe zu Chaos und untergrabe die Stabilität der Namen, sollte nicht über ethischen Aspekten stehen. Ich bin überzeugt, dass wir diese Probleme durch moderne Rechenleistung in den Griff bekommen können.“

Ein engagierter Kritiker von Umbenennungen ist der ukrainische Forscher Sergei L. Mosyakin, der als Taxonom am M. G. Kholodny-Institut für Botanik der Nationalen Akademie der Wissenschaften der Ukraine forscht. Er hat bereits mehrere Artikel zum Streitthema veröffentlicht, die aufzeigen, wie lange der Konflikt um die Eponyme bereits schwelt und wie unterschiedlich Standpunkte, Forderungen und Beweggründe der Protagonisten sind. Im Oktober 2023 nahm er direkt Bezug auf Guedes *et al.*: „Sollte man beginnen, anstößige Eponyme umzubenennen, so wird dies bald zu einem Erdrutsch führen“, ist Mosyakin Befürchtung (*Ukr Bot J.* doi.org/mcc9). „Wo sollen wir die Grenze ziehen? Selbst angesehene Forscher wie Carl von Linné und Charles Darwin hatten zum Teil Ansichten, die wir heute als rassistisch ansehen.“ Fangen wir mit Artnamen an, stehen bald auch die Namen von Mineralien, chemischen Elementen, Himmelskörpern, physikalischen Einheiten, geografischen Begebenheiten und letztlich sogar Krankheiten auf dem Prüfstand, ist Mosyakin überzeugt.

Erdrutschgefahr?

Dieses Argument möchten die Botaniker Tim Hammer und Kevin Thiele aus Australien sowie Gideon F. Smith und Estrela Figuereido aus Südafrika nicht gelten lassen. Sie widersprechen der vermeintlichen Erdrutsch-Hypothese und zeigen konkrete Maßnahmen auf, ungewollte Konsequenzen zu verhindern (*Taxon.* doi.org/mctt). Auch Cole ist überzeugt: „Es macht einen Unterschied, ob wir etwas Lebendiges benennen, wie Pflanzen und Tiere, oder etwas Unbelebtes, wie Mineralien und

Straßen. Ein Biologe sollte Tieren und Pflanzen den ihnen gebührenden Respekt entgegenbringen, um zu ihrem Erhalt beizutragen, und sie nicht für seine Eitelkeiten und Selbstdarstellung instrumentalisieren.“

Doch selbst in der Welt der Lebewesen bleibt unklar, wo die Grenze gezogen werden sollte. Während die eine Seite Umbenennungen genau aus diesem Grund grundsätzlich ablehnt, will die andere Seite gerade deshalb alle Eponyme konsequent aus der Wissenschaft entfernen. Sicher ist, dass Umbenennungen im großen Stil – die ICZN geht von Hunderttausenden betroffenen Taxa aus – die Arbeit unzähliger Forscher beeinflussen würde.

Im Süden erwünscht

Guedes *et al.* sehen in ihrem Beitrag einen Vorstoß, die Taxonomie als „moderne, aktive und wichtige Wissenschaftsdisziplin“ zu erhalten. Eponyme abzuschaffen, soll die Verpflichtung des Menschen unterstreichen, das biologische Erbe der Erde zu schützen. Weiterhin versprechen sich die Forscher, dass die Umbenennungen die wissenschaftliche Disziplin der Taxonomie für Forscher des globalen Südens interessanter macht. Sie schlagen vor, die Neubenennung Forschern aus den Ursprungsländern der jeweiligen Arten zu übertragen – sozusagen als Akt der Inklusion und der Wiedergutmachung von Unrecht durch Imperialismus und Kolonialismus. Shane Donald Wright und Len Norman Gillmann von der University of Auckland in Neuseeland möchten bei wissenschaftlichen Benennungen sogar vorrangig Trivialnamen der indigenen Bevölkerung berücksichtigen (*Commun Biol.* doi.org/gkzj6f).

Bei den mutmaßlich Begünstigten stoßen diese Vorschläge nicht nur auf Gegenliebe. Mosyakin, der selbst karelische und damit indigene Vorfahren hat, bezeichnet die Forderung der Neuseeländer, die vor allem die dortige maorische Urbevölkerung im Blick haben, als neue Form der Diskriminierung. Für ihn beginnen die Probleme schon damit, wer überhaupt als indigen gelten darf (*Taxon.* doi.org/mcdd).

Auch eine Gruppe mittel- und südamerikanischer Taxonomen bezeichnet Eponyme als wichtiges Werkzeug für Biologen des globalen Südens (*Nat Ecol Evol.* doi.org/mcdh): „Es ist richtig, dass in der Vergangenheit überwiegend weiße Männer mit Eponymen geehrt wurden [...] aber wir empfinden es als ungerecht, uns dieses Werkzeug jetzt wegzunehmen, wo wir es selbst nutzen können, um Taxa nach Menschen zu benennen, die für unsere Forschung von Bedeutung waren und sind.“ Deshalb sind die Autoren überzeugt: „Eponyme zu verbannen, würde



Agathidium bushi: Die ehemaligen Entomologen der Cornell University Quentin Wheeler und Kelly Miller benannten 65 Spezies der Käferfamilie Agathidium nach ihren Frauen, ihren Ex-Frauen, dem Star-Wars-Bösewicht Darth Vader, dem Konquistador Hernán Cortés sowie dem ehemaligen US-Präsidenten Bush, Vizepräsidenten Cheney und Verteidigungsminister Rumsfeld. Alle Schwammkugelkäfer dieser Gattung verbringen ihr Leben damit, in verrottendem Baumholz Schleimpilze zu fressen.

Foto: M. Caterino

die Wissenschaft schädigen – und sogar überproportional die im globalen Süden.“ Einen konkreten Nutzen von Eponymen nennen sie ebenfalls: Sie können Geld einbringen. So verdient die von einigen der Autoren betriebene ecuadorianische Nicht-Regierungs-Organisation (NGO) Fundación EcoMinga Geld für Publikationskosten und für den Erwerb von Land für Naturschutzprojekte damit, das Recht der Namenswahl zu versteigern. Anstatt Eponyme abzuschaffen, sollten sie doch jetzt genutzt werden, um Menschen aus den Herkunftsländern der Arten zu ehren und damit ein neues, diverseres Kapitel in der Geschichte der Taxonomie aufzuschlagen.

Diverse Eponyme

Ähnlich argumentiert eine Gruppe von Mikrobiologen um Heike Freese und Markus Göker von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig in einer Publikation zum Gender Gap in der Namensgebung (*Int J Syst Evol Microbiol.* doi.org/mb7f). Laut ihnen machen Eponyme 2018 von 23.315 Namen für Gattungen, Arten und Unterarten von Prokaryoten aus. Während die erste Benennung nach einem Mann bereits 1823 erfolgte, wurde dieselbe Ehre einer Frau erst 1947 zu Teil. Insgesamt liegt der Anteil der geehrten Frauen bei 14,8

Prozent. Besonders erschreckend: Dieser Anteil hat sich in den letzten Jahren nicht wesentlich erhöht. Auch für 2013 bis 2022 liegt die Quote bei lediglich 17,2 Prozent.

Der ihrer Analyse zugrunde liegende Internationale Code der Nomenklatur von Prokaryoten (ICNP) gibt zwar strenge Regeln vor, enthält jedoch mehrere Optionen, um Taxa nach Personen zu benennen. Verpönt ist lediglich, Taxa nach sich selbst zu benennen, oder Namenspaten ohne Verbindung zur Mikrobiologie oder naturwissenschaftlichen Forschung zu wählen. Laut Markus Göker wird sich das nicht ändern: „Der ICNP ist ein Hilfsmittel der internationalen wissenschaftlichen Kommunikation und dient nicht dazu, eine bestimmte politische Agenda zu verfolgen – auch keine derzeit als progressiv empfundene.“ Der DSMZ-Forscher sieht die Idee, derzeit als anstößig empfundene Namen zu ersetzen, im Widerspruch zur Idee des Codes, die Stabilität der Taxonamen zu gewährleisten – selbst wenn es objektive Kriterien dafür gäbe, was als anstößig zu gelten hat. „Das Benennen von Prokaryoten nach Personen ist ein bewährtes und beliebtes Mittel, um deren Verdienste um die Mikrobiologie oder andere Wissenschaften dauerhaft zum Ausdruck zu bringen. Auch unsere Studie sieht darin keinen Nachteil, sondern regt an, den Anteil nach Frauen benannter Taxa zu erhöhen.“

Einen Schritt weiter ging der Botaniker Marc Gottschling von der LMU München, als er zwei Dinophyten-Gattungen nach den Berliner Experimentalmusikern Blixa Bargeld und N. U. Unruh von der Band Einstürzende Neubauten benannte. Dies war tatsächlich als Provokation gedacht, gibt der Algenforscher zu: „Wir wollten damit eine Diskussion um die gängige Benennungspraxis anstoßen.“ So empfiehlt der Internationale Code der Nomenklatur für Algen, Pilze und Pflanzen (ICNafp) seit Anfang des 20. Jahrhunderts explizit, Gattungen nicht mehr nach Personen ohne Verbindung zur Wissenschaft zu benennen. „Im Hinblick darauf, dass es gerade bei Algen und Pilzen noch Myriaden namenloser Organismen gibt, sollten wir uns aber nicht so einschränken“, wird Gottschling in einer Pressemitteilung zur Veröffentlichung zitiert.

„Das wäre auch in der Tradition Carl von Linnés, der beispielsweise viele griechische Helden ohne jeden botanischen Bezug in Gattungsnamen verewigt hat.“ Für die Aktion habe er viel Zuspruch, aber auch Kritik bekommen, so Gottschling gegenüber *Laborjournal*. Auf die Frage, was er von der Umbenennung von Arten hält, antwortet er: „Wenig. Die Ansichten ändern sich von Zeit zu Zeit, und wir wollen doch nicht nach jedem Bildersturm wieder von vorne anfangen.“

Neokolonialismus

In seiner Ablehnung deutlich wird auch der sri-lankische Ichthyologe und Taxonom Rohan Pethiyagoda (*Megataxa*. doi.org/mcdn): „Die

gefühlte Ungerechtigkeit durch unangemessene Namen ungeschehen zu machen, würde dem größeren Teil der globalen Wissenschaftlergemeinschaft schaden“, ist er überzeugt. Denn der Umbenennungsmarathon würde die Taxonomen von ihrer eigentlichen Aufgabe abhalten, neue Arten zu beschreiben, damit diese geschützt werden können. Die Umbenennung an Länder des globalen Südens zu delegieren, bezeichnet Pethiyagoda als neue Form des Kolonialismus – selbst wenn es gut gemeint ist.

Mosyakin empfindet es ebenso als diskriminierend, wenn bestimmte Volksgruppen Vorrang bei Benennungen bekommen, und bezeichnet es als politische und ethische Zensur, Namen zu streichen. Er befürchtet einen Kulturkampf, in den er die Taxonomie nicht verwickelt sehen möchte: „Namen, die heute als anstößig gelten, waren dies nicht, als sie vergeben wurden, und werden es auch vielleicht in Zukunft nicht mehr sein“, sind sich Forscher wie Mosyakin, Pethiyagoda und Gottschling einig.

Dem Taxonom aus Sri Lanka zufolge entspringt die ganze Diskussion um diskriminierende und anstößige Eponyme vor allem aus den USA und anderen Ländern mit einer Vergangenheit als Kolonisten und Sklavenhalter. Für vieles können sich diese Länder schuldig fühlen. Auch sei es nobel, Unrecht wiedergutmachen zu wollen. Doch anstatt in die Vergangenheit zu schauen, sollten sie es einfach bei zukünftigen Neubenennungen besser machen.

Schon kleine Veränderungen können da einen großen Effekt haben: So schlagen

die Südafrikaner Gideon Smith und Estrela Figueiredo vor, in wissenschaftlichen Namen auf die abwertende Silbe „-cafer“ zu verzichten. Die kleine Änderung zu „-afer“ würde den Bezug zu Afrika ohne rassistische Konnotation herstellen.

Einig sind sich die meisten Beiträge darin, dass nomenklatorische Kommissionen endlich die Meinungen von Menschen aus den Herkunftsländern der Arten einbeziehen müssen. So erklärte auch ein weiterer PrePrint internationaler Autoren im November 2023 (*ResearchGate*. doi.org/mcdq), dass Nomenklatur-Codes für eine gerechtere und sensiblere Benennungspraxis angepasst werden müssen. Umfangreiche Umbenennungen schloss aber auch dieses Autorenteam aus, um einen „endlosen Revisionsprozess“ zu verhindern. In speziellen Fällen wären Umbenennungen schließlich möglich, ohne dafür die Codes verändern zu müssen.

So schreiben ebenfalls Guedes *et al.*, dass zumindest der zoologische Code genug Spielraum bietet, um die Vergabe von Eponymen einzuschränken oder auszuschließen. Alte Namen zu belassen, aber Neubenennungen nach Menschen ab sofort zu unterbinden, wäre auch für den Autor des Tiernamen-Wörterbuchs Theodor Cole ein erster Schritt. Ein Kompromiss zu dem Thema ist zwar in Anbetracht der vielen verschiedenen Standpunkte nicht in Sicht. Aber eines wird deutlich: Taxonomen aller Disziplinen werden in Zukunft bei der Benennung von Arten genauer hinschauen und miteinander im Gespräch bleiben müssen.

Larissa Tetsch



Der fiktive Jedi-Meister Yoda aus dem Star-Wars-Universum sowie die US-Sänger- und Schauspielerinnen Carmen Electra und Stefani Germanotta aka Lady Gaga haben es sogar bis in Gattungsnamen geschafft (v.l.n.r.): der Tiefsee-Eichelwurm Yoda purpurata, die im Tertiär ausgestorbene Fliegenart Carmenelectra shechisme und der Farn Gaga germanotta.

Fotos (v.l.n.r.): D. Shale, N. L. Evenhuis, C. Clark



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (62)

Trau, schau, wem – ...

Wie erkenne ich Overselling, Spin und andere Merkwürdigkeiten in wissenschaftlichen Artikeln? Der Wissenschaftsnarr präsentiert eine gar nicht so närrische Checkliste.

Ein neues Jahr liegt vor uns, und wieder dürfen wir uns bis Silvester 2024 auf fast zwei Millionen neue wissenschaftliche Artikel allein in PubMed freuen! Darunter Spektakuläres, Triviales, Bestätigendes, Widersprechendes und Widersprüchliches, Redundantes, Geschöntes, Absurdes, ... – aber natürlich auch Gefälschtes und Plagiiertes. Weniges davon wird die Biomedizin revolutionieren, einiges davon wird sie voranbringen; das meiste aber wird gar nicht gelesen, geschweige denn zitiert werden. Egal ob gelesen, nützlich oder relevant – die meisten Titel werden Lebensläufe zieren und den Autoren damit zu Titeln und Fördergeldern verhelfen. Was ja eine der vornehmsten Funktionen des akademischen Publikationswesens ist.

»Welchen Publikationen kann ich trauen, bei welchen sollte ich besonders skeptisch sein?«

Wir Wissenschaftler (und die Verlage, die davon leben) haben uns in eine auf Artikeln und deren assoziierten Metriken basierte akademische Reputationsökonomie eingemauert. In ihr buhlen wir um Sichtbarkeit und Impact-Punkte. Dies produziert unweigerlich eine Paperflut. Um noch Aufmerksamkeit zu erzeugen, müssen die von uns berichteten Effekte immer größer und die behauptete Relevanz unserer Befunde für die Wissenschaft oder gar Menschheit immer wichtiger werden.

Wie navigiert man in diesem Meer von Publikationen? Gibt es eventuell sogar formale Kriterien, die uns dabei den Weg leiten könnten? Gerade jüngere Wissenschaftler – voller Ideale und noch motiviert von der Freude am Erkenntnisgewinn, dazu kaum verdorben

durch die Jagd auf karrierefördernde Publikationslisten, Impact-Faktoren und h-Indizes – stellen sich diese Fragen. Ebenso wie manchmal der Wissenschaftsnarr. Was ist demnach real? Wo regiert überwiegend Spin? Welchen Publikationen beziehungsweise welchen Schlussfolgerungen darin kann ich trauen, bei welchen sollte ich besonders skeptisch sein?

Deshalb hier der Versuch einer närrischen 14-Punkte-Checkliste. Sie ersetzt weder das intensive Studium des einzelnen Artikels noch technische und inhaltliche Kompetenz. Vielleicht hilft sie aber bei einer ersten, ganz allgemeinen Einordnung des Gelesenen.

1) Außergewöhnliche Behauptungen benötigen außergewöhnliche Evidenz! Allzu häufig lesen wir über geradezu unglaubliche Entdeckungen: Orale Transplantation von Fäkalien, die im Tierversuch experimentell induzierte Schlaganfälle kurieren; Appetitsteigerung durch Handstrahlen (der Narr berichtete in *LJ* 5/22: 30-32); mediterrane Diäten, die das kardiovaskuläre Risiko stark senken, ... – und so weiter und so fort. Sie wissen, welche Aussagen ich meine (Quellen und Zitate wie immer unter <http://dirnagl.com/lj/>). Hier sollten wir uns immer und sogleich an Carl Sagans berühmten Spruch erinnern, der zuerst von Pierre-Simon Laplace vor über zweihundert Jahren so formuliert wurde: „Das Gewicht der Evidenz für eine außergewöhnliche Behauptung muss proportional zu ihrer Merkwürdigkeit sein.“

Womit wir schon beim wichtigsten Kriterium für die Glaubwürdigkeit eines wissenschaftlichen Artikels wären: Die Qualität der darin geschilderten Evidenz. Dazu die nächsten Punkte ...

2) Teststatistik und Signifikanzen: Dass ein Ergebnis „statistisch signifikant“ ist, gilt in vielen Studien als das wichtigste Argument. Schon im Abstract schreit uns oftmals der p-Wert entgegen, häufig nicht einmal begleitet von der dazugehörigen Varianz oder Effektstärke. Auf letztere, und noch mehr auf deren mögliche biologische Bedeutung, kommt es aber an. Ganz zu schweigen davon, dass die ach so wichtige „statistische Signifikanz“ auf

tönernen theoretischen Füßen steht. Der „Erfinder“ der universellen 5-Prozent-Schwelle für das falsch positive Resultat – das heißt: des Typ-I-Fehlers –, Ronald A. Fisher, formulierte die Konsequenzen bei Unterschreiten dieser Schwelle vor hundert Jahren so: „Da lohnt es sich hinzuschauen!“ Mitnichten war also gemeint, eine Entdeckung zu reklamieren, und Publikationen, Doktorarbeiten oder Förderanträge darauf aufzubauen. Außerdem sollten Sie – auch wenn die Autoren das in der Regel tun –, den p-Wert nicht mit dem positiven prädiktiven Wert verwechseln. Selbst wenn die meisten Wissenschaftler das glauben, sagt der p-Wert nämlich nicht, wie wahrscheinlich der



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

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

Befund ist, der damit belegt werden soll (mehr dazu in LJ 10/19: 24-25).

Finden sich im Artikel auch keine Aussagen zum Typ-II-Fehler – das heißt: zur statistischen Power – und keine ordentliche *A-priori*-Fallzahlabstimmung, sollten Sie doppelt skeptisch werden. Die insbesondere in präklinischen Studien sehr geringen Fallzahlen führen nicht nur zu hohen Falsch-negativ- und Falsch-positiv-Raten, sondern auch zu einer substantiellen Überschätzung der Effektstärken, falls diese überhaupt real sein sollten (sogenannter „Winner’s Curse“).

Und weil wir schon bei der statistischen Power sind: Wegen der in Phase 2 einer klinischen Studie recht niedrigen Fallzahlen sind diese nicht auf Wirksamkeit gepowert. Dafür macht man bei Erfolg danach eine viel größere Phase-3-Studie. Nichtsdestotrotz können viele Kliniker der Versuchung nicht widerstehen, im Rausche der statistischen Signifikanz, mit der sie ihren primären Endpunkt erreicht haben, gleich auch noch Wirksamkeit zu reklamieren. Die aber war auf diese Weise nur ein explorativer Endpunkt. Auch dies ein Warnsignal!

3) Präsentation der Daten mit Standardfehler des Mittelwerts (SEM) und Balkengraphen? Dieses Negativkriterium ist allgegenwärtig. Ich muss Sie warnen: Man will Ihnen was vormachen. Der Standardfehler des Mittelwerts wird benutzt, um eine große Streuung (Varianz) der Daten zu verschleiern; der

Balkengraph – noch dazu wenn Achsen skaliert und/oder unterbrochen werden – dient der Verheimlichung der Verteilung der Daten sowie der Vorspiegelung eines substantiellen Effektes. Kampagnen wie #BarBarPlots und die Aufforderungen in den Autoreninstruktionen der Journale, echte Varianzmasse wie Standardabweichungen (SD) oder besser Konfidenzintervalle (CI) zu verwenden, sind bisher ohne Effekt geblieben. Bestehen Sie trotzdem auf Dot-Blots, Violin-Blots, Box oder Whisker-Blots sowie SDs oder CIs.

»In der „normalen“ frequentistischen Statistik gibt es das Ursache-Wirkung-Prinzip nicht!«

4) Korrelation ist nicht gleich Kausalität!

Manchmal direkt heraus, häufig aber subliminal verkaufen uns viele Autoren signifikante Korrelationskoeffizienten als Belege für Ursache-Wirkung-Beziehungen. A geht rauf, B geht rauf – also bewirkt der Parameter A den Parameter B. So einfach ist das aber nicht. In der „normalen“ – also allgegenwärtigen – frequentistischen Statistik gibt es das Ursache-Wirkung-Prinzip gar nicht! Korrelationskoeffizienten funktionieren in beide Richtungen. A kann B bewirken, genauso wie B umgekehrt A – ein und derselbe

Korrelationskoeffizient. Außerdem wirkt vielleicht C, das wir gar nicht kennen oder berücksichtigen, auf A und auf B – und stellt damit einen Scheinzusammenhang her.

Eine wunderbare Zusammenstellung solcher scheinbaren Korrelationen findet sich unter www.tylervigen.com/spurious-correlations. Meine Lieblingskorrelation dort ist die zwischen dem Alter der Miss America und den Morden durch Dampf und heiße Objekte. Ohne Verwendung der erst in den letzten beiden Jahrzehnten entwickelten Methoden der kausalen Inferenz mit ihren graphischen Ansätzen (vor allem den Directed Acyclic Graphs) muss weiter gelten: Ohne Intervention, nur aus der bloßen Beobachtung heraus, lässt sich eine Kausalbeziehung zwar vermuten, aber nicht belegen. Mehr dazu in einer der nächsten Folgen dieser Kolumne.

5) Wie gut war das Studiendesign? Sie sollten die folgenden Fragen mit „Ja“ beantworten können: Wurden die Versuche und die Auswertung der Ergebnisse verblindet durchgeführt? Wurden die Versuchsobjekte (Zellkulturen, Mäuse, Menschen *et cetera*) randomisiert ausgewählt? Waren vorab Kriterien bestimmt und im Artikel angegeben worden, nach denen Ergebnisse in die Analyse ein- oder ausgeschlossen wurden? Berichten die Autoren dann auch, wie viele Versuchsobjekte demnach nicht eingeschlossen werden konnten – und warum? Gab es eine *A-priori*-Definition



 **33rd Annual Meeting of the GfV**

25–28 March 2024
Vienna

© mRGB | AdobeStock

eines relevanten Hauptergebnisses („Primärer Endpunkt“), auf den die Fallzahl-Planung ausgerichtet war? Wurden weitere Parameter vorbestimmt, die nur explorativ analysiert werden sollen („Sekundäre Endpunkte“), für welche die Studie aber nicht gewertet wurde? Haben die Autoren sich festgelegt, ob ihre Studie explorativ angelegt ist – also der Generierung von Hypothesen dienen soll – oder ob sie konfirmatorisch ist und damit eine Hypothese be- oder widerlegen will? Von dieser – leider selten gemachten – Unterscheidung hängen ganz wesentlich das Studiendesign und die statistischen Analyseverfahren ab. Und natürlich mehr noch aus der Studie zu erzielende Erkenntnisgewinn.

»Häufig werden in klinischen Studien sogenannte Surrogat-Endpunkte verwendet.«

6) Werden die Originaldaten im Artikel zur Verfügung gestellt? Gibt es also ein „Data Availability Statement“, und was steht da drin? Ganz schlecht ist, wenn es gar keines gibt (Ausnahmen, besonders bei klinischen Studien, bestätigen die Regel). Nicht viel besser ist es, wenn es lapidar heißt: „Data available on reasonable request.“ Sehr gut dagegen ist ein direkter Link zum Download – unbedingt mal reinschauen! Und noch besser ist es, wenn diese Daten „FAIR“ – also Findable, Accessible, Interoperable und Reusable geteilt werden sowie mit brauchbaren Metadaten annotiert sind.

7) Äußern sich die Autoren zu möglichen Interessenkonflikten? Gibt es also ein „Conflict of Interest Statement“, und was steht da drin?

8) War das Studiendesign präregistriert? Bei interventionellen klinischen Studien ist dies eigentlich Pflicht – zumindest wenn die Ergebnisse später ordentlich publiziert werden sollen. Bei präklinischen Studien ist das leider noch die Ausnahme. Das ist sehr schade, denn eine Präregistrierung bringt einen massiven Qualitätssprung in der Bewertung der Evidenz, die in einem Artikel berichtet wird. Vor allem können wir uns als Leser dann versichern, dass Endpunkte und Analyseverfahren nicht *al gusto* von den Autoren im Studienverlauf verändert wurden, um erwünschte Ergebnisse zu erzielen. Denn leider müssen wir davon ausgehen, dass solches Cherry Picking von Daten sowie multiple statistische Analysen bis zum Erreichen signifikanter Resultate („Undisclosed Flexibility in Analysis and Reporting“) wesentliche Gründe für die epidemische Nicht-Reproduzierbarkeit von Studienergebnissen und die Inflation von Effektgrößen sind. Präregistrierte

präklinische Studien bekommen vom Narren deshalb von vornherein einen Vertrauensvorsprung! Das Gleiche gilt übrigens für Multicenter-Studien, in denen Ergebnisse unabhängig in verschiedenen Laboren repliziert wurden.

9) Gibt es eine kritische Diskussion der Limitationen? Reflektieren die Autoren die Ergebnisse und die Schlussfolgerungen, die sie ziehen, im Lichte möglicher Schwächen ihrer Studie? Dazu könnten geringe Fallzahlen, eingeschränkte Generalisierbarkeit (externe und Konstrukt-Validität), mögliche Verzerrungen (Bias), Probleme methodischer, instrumenteller und technischer Art, limitierter Zugang zu Daten, die Notwendigkeit der weiteren Absicherung durch unabhängige Konfirmation sowie vieles mehr zählen. Das Pro-forma-Auflisten von „Strohmann“-Limitationen, nur um diese dann mit einem Satz als „unwahrscheinlich“ zu disqualifizieren, gilt nicht!

Die oben gelisteten Kriterien gelten für Grundlagen- wie auch für die klinische Forschung. Im Folgenden noch einige Warnsignale, auf die man besonders bei klinischen Studien achten sollte ...

10) Argumentation mit relativer statt absoluter Risikoreduktion. Eine starke Reduktion des relativen Risikos durch eine neue Therapie lässt diese in sehr gutem Licht erscheinen. Wenn aber das absolute Risiko des Ereignisses gering ist – was häufig der Fall ist –, dann ist die relevante Risikoreduktion wesentlich geringer. Artikel, die die relative Risikoreduktion in den Vordergrund stellen, tun dies häufig, um uns einen großen Nutzen eines Medikamentes vorzugaukeln, der gar nicht existiert.

11) Unterscheidet sich der primäre Endpunkt im Artikel von demjenigen der Präregistrierung? Werden gar sekundäre Endpunkte plötzlich zu primären geadelt? Es lohnt sich deshalb immer, einen Blick ins klinische Studienregister zu werfen, um dies zu überprüfen!

12) Beruhen die Erfolgsmeldungen der Studie auf im Nachhinein definierten Subgruppen? Falls nicht *a priori* definiert und nicht präregistriert, kann die Analyse von Subgruppen zwar interessante Hypothesen generieren, sollte aber nicht zu positivem Spin in der Interpretation der Studienergebnisse führen.

13) Verwendet die Studie Surrogat-Endpunkte? Was für Patienten wirklich zählt („Patient Important Outcomes“), sind insbesondere Lebensqualität, Symptomfreiheit oder wenigstens -linderung sowie möglicherweise Lebensverlängerung (aber nicht um jeden Preis). Häufig werden in klinischen Studien aber sogenannte Surrogat-Endpunkte verwendet, wie zum Beispiel Veränderungen von Laborwerten, physikalischen Variablen oder in bildgebenden Verfahren. Meist wird dies

mit Praktikabilität, objektiver Quantifizierbarkeit sowie pathophysiologischen Überlegungen begründet. Jedoch ist die Studienliteratur voll von Beispielen (einige davon unter <http://dirnagl.com/lj>), in denen Interventionen solche Surrogatmarker positiv beeinflusst haben, die Patienten aber letztendlich gar nichts davon hatten. Die Pharmaindustrie dagegen aber umso mehr. Denn bis die Unwirksamkeit auf Endpunkte gezeigt werden kann, die für Patienten wirklich relevant sind, kann sie Milliarden mit dem Verkauf von Tabletten verdienen, die lediglich Blutwerte verbessern.

»Abzuraten ist davon, die Reputation eines Journals als Qualitätskriterium zu verwenden.«

14) Wurde die Studie wegen Wirksamkeit vorzeitig beendet? Es erscheint paradox, dies als Warnsignal zu betrachten. In der Tat lässt sich jedoch sowohl theoretisch wie auch praktisch an einer Vielzahl von Beispielen belegen, dass es hierbei regelhaft zu einer deutlichen Überschätzung des Effektes, bei geringen Ereignisraten sogar zu falsch-positiven Resultaten kommt.

Sollten einige oder mehrere der hier angeführten formalen Kriterien erfüllt sein, heißt dies natürlich keineswegs automatisch, dass der Studie nicht zu trauen ist, dass man deren Schlussfolgerungen mit Vorsicht genießen sollte oder die Studie sonstwie von minderer Qualität ist. In jedem Fall sollten Sie beim Auftreten solcher „Warnsignale“ aber noch genauer als üblich hinschauen.

Unbedingt abzuraten ist allerdings davon, die Reputation eines Journals als Qualitätskriterium zu verwenden. Ob eine Studie in *PLoS ONE* oder *Nature* veröffentlicht wurde, sagt allenfalls etwas darüber aus, für wie relevant oder spektakulär die Autoren und die Editoren die Ergebnisse halten. Und dass man sich damit häufig in die eine oder andere Richtung täuscht, zeigten zuletzt etwa der Fall und die multiplen Retractionen des Wissenschaftstars und nunmehrigen Ex-Stanford-Präsidenten Marc Tessier-Lavigne (siehe *LJ* 10/23: 22-24) und demgegenüber der Nobelpreis für Katalin Karikó. Ersterer veröffentlichte seine Ergebnisse vorwiegend in *Nature*, *Cell* und *Science*, Letztere im *Journal of Biochemistry*, *Molecular Therapy* und *Nucleic Acids Research*.

Blieben Sie also skeptisch! Denn organisiertes Misstrauen produziert vertrauenswürdige Wissenschaft.

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



Erlebnisse einer TA

Unendliches Teilen

Mit dem Wort „Teilen“ kann man viel assoziieren. Sankt Martin teilte seinen Mantel, der Gottesmann teilte das Brot, Moses teilte das Meer und der Wissenschaftler teilte den Kuchen.

Es geht um die Tage, an denen die Institutsküche zum Festbankett wird, weil ein lieber Labormensch seinen Geburtstag zelebrieren möchte. Je nach Beliebtheitsgrad des Jubilanten kommt mitunter eine kleine Konditorei-Auslage zusammen. Auf dem Küchentresen findet sich dann etwas für jede und jeden: vom einfachen Blechkuchen bis zur eleganten Torte. Damit diese Köstlichkeiten ihre Abnehmer finden, pflastert der Kuchenspender im Vorfeld einen lustigen Zettel an die Küchentür, mit Datum und Uhrzeit, umrahmt von „witzigen“ Comicfiguren.

Von Geiern und Hamstern

Kurz vor dem Start des Kuchenevents umkreisen die ersten Wissenschaftsgeier den Ort der Begierde, gefolgt von hastig heraneilenden, weil eigentlich überbeschäftigten Wissenschaftshamstern. Die ersten Ankömmlinge ziehen sich zur Beruhigung erstmal einen Kaffee, natürlich immer darauf lauernd, dass das Kuchenbuffet endlich eröffnet wird. Ertönen dann die erlösenden Worte „So, wer möchte, darf sich gerne am Kuchen bedienen. Lasst es euch schmecken!“, beamen sich alle Anwesenden in Überschallgeschwindigkeit mit Teller und Gabel bewaffnet an die Kuchentheke. Unglaublich, wie flink alle werden können.

Einigermaßen gesittet werden dann die Kuchen zerteilt und wandern Stück für Stück auf hingehaltene Kuchenteller. Die Mehrheit der Wissenschaftlerinnen

und Wissenschaftler verdrückt sich schnell wieder ins Büro, um weiter an ihren „mega-wichtigen Auswertungen“ zu basteln. Der Rest kann hingegen etwas Zeit entbehren und versammelt sich zur geselligen Runde.

Nach Beendigung der offiziellen Kuchenschlacht gilt es, übrig gebliebene Kuchenreste auf eine Platte zusammenzupacken. Diese wichtige organisatorische Aufgabe bleibt natürlich meist an uns TAs hängen. Und damit beginnt ein Spektakel, das weit über die Grenzen wissenschaftlicher Institute als unendliches Teilen bekannt ist.

Nur nicht Spülen müssen!

Das Sammelsurium an Kuchenstücken dezimiert sich in den folgenden Stunden weiter. Quasi im Vorbeilaufen teilen Menschen das Backwerk und verspeisen munter Stück für Stück – bis sich nur noch ein Hauch von Gebäck auf der Mixplatte befindet. Aber selbst dieser wird mit allen japanischen Messerkunfertigkeiten geteilt, geteilt, geteilt, ... Jeder noch so kleine Krümel geht offenbar als Kuchenstück durch.

Warum das alles?

Niemand möchte – also wirklich auf gar keinen Fall! – die Person sein, die das letzte Stück vom Teller nimmt und diesen dann spülen muss! Für solch eine Aufgabe ist die wissenschaftliche Zeit nun wirklich zu kostbar.

Am Ende läuft es so ab wie immer: Eine aufmerksame und pflichtbewusste TA erkennt den Missstand und beseitigt ihn einfach ohne großen Beifall. Da zeigt sich mal wieder, welch selbstloses Völkchen wir doch sind!

Ute Ipe

FERNSTUDIUM BIOLOGIE

für labortechnische
Fachkräfte in
biomolekularen Berufen

Passgenau auf Sie zugeschnitten

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

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

In 2024 starten drei weitere Online-Studiengruppen für das Fernstudium Biologie, zum April, Juni und November. Sie können sich ab sofort für einen Platz einer dieser Online-Studiengruppen bewerben!

Jetzt informieren!



KI & Co.

» **Bakterielle Multiresistenzen** gegen Antibiotika fordern weltweit jährlich mehr als eine Million Todesopfer – Tendenz steigend. Gegenwärtig sind mehr als 80 Peptid-Medikamente gegen Mikroben im Einsatz. Alle entstammen natürlichen Quellen. Das vielfältige Potenzial von geschätzt 20¹⁰ bis 20³⁰ nicht-natürlichen Peptiden ist hingegen längst nicht ausgeschöpft. **Tobias Erbs** Arbeitsgruppe am **Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg** entwarf daher zunächst Tausende antimikrobielle Peptide mithilfe generativen Deep Learnings, grenzte deren Vielfalt mit prädiktivem Deep Learning auf 500 Kandidaten ein und exprimierte diese zellfrei direkt aus DNA-Templaten. Sechs de-novo-designte Peptide zeigten ein breites Wirkungsspektrum gegen multiresistente Erreger ohne Resistenzentwicklung (Nat Commun. doi.org/g54dwm). Die Hochdurchsatzmethode ermöglicht eine kostengünstige Charakterisierung von Wirkstoffkandidaten. Die Chance steigt, spezifisch wirkende und weniger toxische Antibiotika zu finden.

» Maschinelle Lernalgorithmen sind häufig eine **Black Box**. So ist beispielsweise in der Arzneimittelforschung unbekannt, wie Graph Neural Networks (GNN) die Bindungsstärken zwischen Liganden und Zielproteinen voraussagen. Ein wenig Licht in die Black Box brachte Chemieinformatiker **Jürgen Bajorath** vom **Lamarr-Institut für Maschinelles Lernen und Künstliche Intelligenz in Bonn** zusammen mit italienischen Kollegen. Ihr Fazit dürfte enttäuschen: Aktuelle GNNs lernen das chemische Zusammenspiel von Wirkstoffen und Proteinen nicht. Vielmehr fokussieren sie auf die Bindungsdaten bestimmter Bereiche der Wirkstoffmoleküle, an die sie sich aus chemisch ähnlichen Molekülen in ihren Trainingsdaten „erinnern“ – unabhängig vom Zielprotein. Diese Ähnlichkeiten bestimmen dann die Vorhersagen (Nat Mach Intell. doi.org/g54qkh). Qualitativ vergleichbare Prognosen lassen sich aber auch mit Chemiewissen und einfachen Methoden treffen. KI braucht es dazu nicht. Momentan deutet also vieles auf einen „Klugen Hans“ hin – ein Pferd, das Ende des 19. Jahrhunderts angeblich rechnen konnte. -HM-

Münster

Mit Superchimäre zu super iPS-Zellen

Als es Shinya Yamanaka und Kazutoshi Takahashi 2006 erstmals gelang, Körperzellen der Maus mithilfe der Transkriptionsfaktoren Oct4, Sox2, Klf4 und cMyc in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) umzuprogrammieren, war dies wegweisend. Seither konnten jedoch nur für wenige weitere Tierarten hochwertige iPS hergestellt werden, die sich in beliebige Körpergewebe differenzieren lassen. Warum? Um Pluripotenz zu induzieren, verändert ein Oct4-Sox2-Dimer DNA-Markierungen und Expressionsmuster. Meist entstehen dadurch minderwertige iPS-Zellen. Ohne Oct4 erhöht sich zwar ihre Qualität, aber die Umwandlungseffizienz sinkt. Qualität und Effizienz schienen unvereinbar. Um Oct4 unter

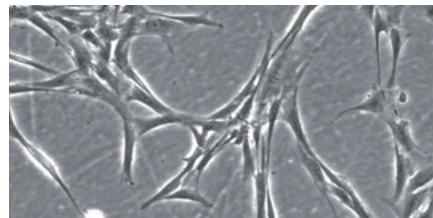
Kontrolle zu bringen, setzte das Forscherteam um **Hans Schöler** am **Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin** in Münster den Transkriptionsfaktor Sox17 ein. Dieser bindet stärker an Oct4, macht die Zellen aber nicht pluripotent. Also konstruierte sein Postdoktorand **Sergiy Velychko** den chimären Reprogrammierungsfaktor „Super-Sox“, der die Vorteile von Sox17 und Sox2 vereint. Die Chimäre schaltet die Reprogrammierung störende Gene nicht mehr an. Hochwertige iPS-Zellen können künftig aus Körperzellen von Maus, Rind, Schwein und Mensch hergestellt werden (Cell Stem Cell. doi.org/mddb). Die Anwendungsmöglichkeiten reichen von Zellersatztherapien bis hin zum Schutz bedrohter Arten. -HM-

Zürich

Mechanisch reprogrammiert

Fibroblasten lassen sich auch ohne externe Transkriptionsfaktoren umprogrammieren – allein durch die mechanischen Reize eines Fibronectin-Gitters. Forschende um **G. V. Shivashankar** vom **Paul Scherrer Institut der ETH Zürich** zwangen Fibroblasten mit einer engen

Umzäunung, nicht mehr nur flächig, sondern dreidimensional zu wachsen. Erstaunlicherweise geht bei dieser Umstellung auf die neue Wachstumsrichtung die epigenetische Information über die Zellfunktion verloren. Allein durch den räumlichen Reiz entstehen stammzellartige Zellen. Im Gegensatz zu pluripotenten Stammzellen sind sie zwar auf die Ausdifferenzierung in Bindegewebe beschränkt. In verletzte Haut transplantiert, verjüngen sie dennoch das Gewebe und beschleunigen die Wundheilung (Aging Cell. doi.org/mdbd). Eine Alternative zur herkömmlichen Hauttransplantation? Oder gar zur Regeneration von Muskel- oder Gehirnzellen? -HM-



Humane Vorhaut-Fibroblasten.

Bild: Cytion

Halle/Frankfurt am Main

miRNA-Bremse gegen Leukämie

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 13.000 Menschen an Leukämie. Je nach Form der Leukämie sterben 50 bis 80 Prozent von ihnen binnen fünf Jahren trotz intensiver Chemotherapie – auch weil diese die Neubildung gesunder Blutzellen hemmt. Mediziner um **Jan-Henning Klusmann** von der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Goethe-Universität Frankfurt** und **Dirk Heckl** vom **Institut für Experimentelle Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg** verpackten die therapeutische microRNA miR-193b in Lipid-Nanopartikel und behandelten damit Mäuse mit akuter myeloischer Leukämie (AML) – mit Erfolg: Die Versuchstiere überlebten doppelt so lange

wie unbehandelte Tiere. Einzelne Tiere konnten sogar geheilt werden.

Was bewirkt die miRNA? In gesunden Zellen bremst miR-193b Signalwege, die Zellen zur Vermehrung anregen. In AML-Zellen ist der Tumorsuppressor jedoch nur noch in geringen Konzentrationen vorhanden. Dank der Lipid-Nanopartikel nehmen die entarteten Zellen miR-193b auf, wodurch seine intrazelluläre Konzentration steigt. Das induziert die Apoptose der entarteten Zellen. Ein weiterer Vorteil gegenüber gängigen Chemotherapien: miRNA-Moleküle schädigen die Stammzellen des blutbildenden Systems nicht (Leukemia. doi.org/mdbg).

-HM-



Schöne Biologie

Time Is On My Side

Dass externe Faktoren in die Regulations-schleifen von Zellprozessen mit eingerechnet und oft genug sogar für deren konkrete Ausgestaltung genutzt werden, ist klar. Die prominentesten Beispiele sind sicherlich Licht und Temperatur, zuletzt traten vermehrt auch mechanische Außenreize in den Fokus.

Ein wenig stiefmütterlich scheint die Forschungsgemeinde bislang hingegen den Faktor Zeit ins Kalkül genommen zu haben. Oder genauer gesagt: Wie vorgegebene Zeitspannen für das Einrichten konkreter Regulationsmechanismen genutzt werden.

Ein nettes Beispiel dreht sich um die Transkription. Im Reagenzglas hatte man für das Aneinanderreihen der einzelnen Nukleotide zu fertigen mRNA-Strängen eine Geschwindigkeit von 30 bis 60 Nukleotid-Verknüpfungen pro Sekunde ermittelt. Doch damit stand man unverhofft vor einem Rätsel. Dieses wurzelte darin, dass die Exon-Blöcke der meisten eukaryotischen Gene bekanntlich durch nicht-codierende Intron-Abschnitte unterbrochen werden – wodurch sie teilweise weit voneinander getrennt liegen. Die Zelle jedoch muss zunächst ein Primärtranskript des gesamten Gens inklusive aller Introns erstellen, aus dem erst nachfolgend die Exons zur funktionellen mRNA zusammengespleißt werden. Und da die Primärtranskripte aufgrund ihrer Exon-Intron-Strecke – wie gesagt – bisweilen sehr lang sein können, braucht die Zelle für deren Produktion ordentlich Zeit.

Beunruhigend wurde das Ganze, als man die gemessene Transkriptionsgeschwindigkeit mit dem hohen Zellteilungstempo in frühen *Drosophila*-Embryonen in Beziehung setzte. Denn in diesen verlaufen die ersten Zellteilungsrunden nach Befruchtung der Eizelle viel zu schnell, als dass ein durchschnittlich langes Fliegen-Gen wenigstens einmal fertig abgelesen werden könnte.

Genauer nachschauen war also angesagt – und das Ende vom Lied war: Die Evolution hatte tatsächlich dafür gesorgt, dass exakt diejenigen Gene, deren Produkte die *Drosophila*-Embryonen von Beginn an für ihre Entwicklung brauchen, ungewöhnlich kurz sind

– sodass die knappe Teilungszeit für deren Transkription ausreicht. Lange Transkripte wurden in dieser Phase zwar auch gestartet, wegen des Zeitdrucks aber vorzeitig abgebrochen und „abgetrieben“.

Inzwischen weiß man, dass dies durchweg für alle Gene gilt, die in den ersten Zellstadien nach der Befruchtung transkribiert werden: Sie sind kurz, damit sie in dem Run der enorm schnellen Zellzyklen überhaupt aktiv werden können.

Ein prinzipiell ganz ähnliches Beispiel kommt frisch von einem Team um Marina Chekulaeva am Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin. In *Molecular Cell* (83 (15): 2709-25) berichtet es, dass RNA-Moleküle, die in den äußersten Ausläufern weitverzweigter Nervenzellen aktiv werden sollen, besonders stabil sind – und damit besonders langlebig. Wären sie es nicht, würden sie nach der Synthese im Zellkörper zu schnell abgebaut, um überhaupt nur in die Nähe ihrer Aktivitätsorte gelangen zu können.

Typischerweise sorgen bestimmte Destabilisierungselemente in der mRNA-Sequenz dafür, dass sie innerhalb von wenigen Stunden abgebaut werden. Diese „Zeitschalter“ fehlen jedoch gerade bei denjenigen mRNAs, die in den entfernten Neuriten-Ausläufern gebraucht werden. Zudem ging man davon aus, dass diese RNA-Moleküle einen spezifischen Adresscode für ihr „Fernziel“ benötigen. Doch mit den Berliner Daten war klar: Es braucht keinen! Allein die lange Haltbarkeit sorgt für einen hinreichend selektiven Langstreckentransport. Dies genügt als Steuermechanismus, damit nur die „richtigen“ mRNA-Moleküle in den Ausläufern der Nervenzellen ankommen und dort aktiv werden. Bei allen anderen bewirkt der pure Zeitfaktor, dass sie „auf halber Strecke verhungern“.

Womit beide Beispiele letztlich dasselbe zeigen: Dass die Evolution bestimmte Gene so gestaltet hat, dass deren RNA-Produkte gezielt die Zeit als Regulationsfaktor für ihre spezifischen Zwecke arbeiten lassen können.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal

31. Jahrgang | Heft 1-2/2024

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:

Kay@adobe stock
Bearbeitung: 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

Bollwerk gegen Pflanzenviren

WIEN/POTSDAM: Pflanzliche Stammzellen schützen sich mithilfe von RNA-Interferenz gegen virale Angriffe. Eine ganz entscheidende Rolle spielt dabei ein chemischer Verwandter von Aspirin. Nur wie?

Pflanzen haben es nicht leicht. Aus Wasser und einem Treibhausgas müssen sie erst den Großteil ihrer Biomasse aufbauen, um dann nicht selten als essbare Kohlenstoffquelle zu enden. Durch ihre immobile Lebensweise sind sie noch dazu darin eingeschränkt, Bedrohungen wie etwa Infektionen mit Phytoviren zu entgehen, die oftmals durch stechend-saugende Insekten wie Blattläuse übertragen werden. Virusinfektionen können bei Pflanzen Symptome wie Verfärbungen, Formveränderungen oder Verzweigungen hervorrufen. Das kann zu beträchtlichen landwirtschaftlichen Schäden führen. Die Auswirkungen von Virusinfektionen und anderen Pflanzenkrankheiten belaufen sich auf eine Schadenssumme von über 30 Milliarden US-Dollar pro Jahr (*Plant Virus and Viroid Diseases in the Tropics*. doi.org/gjtnzq). Auch aus Gründen der Nahrungsmittelsicherheit für eine wachsende Weltbevölkerung besteht daher großes Interesse an einem besseren Verständnis der Interaktionen zwischen Phytoviren und ihren Wirten.

Gallische Dörfer

Einmal in der Pflanze gelangen Viren über Plasmodesmen von einer Zelle zur nächsten – aber nicht überall hin. Denn Pflanzen errichten an bestimmten Stellen ein regelrechtes

Bollwerk gegen virale Infektionen. Dieses besteht aus den totipotenten, undifferenzierten Stammzellen des Sprossapikalmeristems, also der wuchsaktiven Zone des Sprossscheitels und der Wurzelspitze bei der Mehrzahl der höheren Pflanzen. Aus diesem Vegetationskegel gehen die Blätter, Stängel und die Reproduktionssysteme der Pflanze hervor. Im botanischen Modellorganismus Ackereschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) wird zwischen drei Schichten an Stammzellen unterschieden: L1 bildet die Epidermis, L2 die subepidermale Schicht, und aus L3 entstehen die übrigen Sprossgewebe. Das Sprossapikalmeristem schützt als antivirale Barriere dabei nicht nur die Pflanze selbst: Da Stammzellen der L2-Schicht vermutlich die Keimbahn bilden, bewahrt es auch die Nachkommenschaft einer infizierten Pflanze vor Viren und möglichen Schädigungen.

Seit 1940 ist bereits bekannt, dass Stammzellen eine antivirale Immunität aufweisen (*Bot Rev*. doi.org/cs7gx3). Die zugrunde liegenden Mechanismen blieben jedoch bruchstückhaft. Zumindest war mit dem meristematischen Transkriptionsregulator WUSCHEL ein Faktor identifiziert worden, dessen Deletion die Stammzellimmunität aufhob (*Science*. doi.org/ghhwk5). Und für die Infektion der Tabakpflanze *Nicotiana benthamiana* durch

das Kartoffelvirus X wurde auch der Einfluss einer RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RDR) auf die virale Verbreitung im Pflanzenwirt gezeigt (*Plant Physiol*. doi.org/fqs7jj). Darüber hinaus herrschte aber viel Ungewissheit.

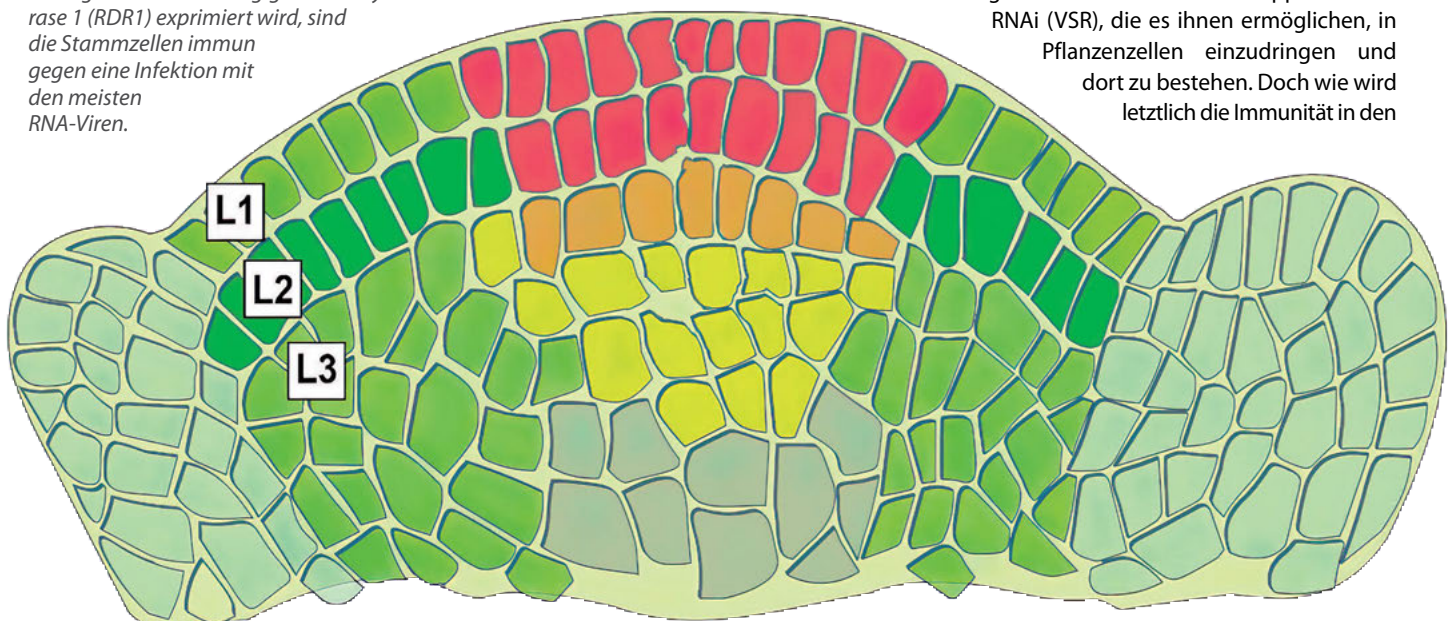
RNAi gegen Viren

Egal, ob Kartoffelvirus X, Gelbes Rübenmosaik-Virus oder Rübenmosaik-Virus: Über 90 Prozent aller Pflanzenviren besitzen ein einzelsträngiges RNA-Genom. Und so bekommt bei der antiviralen Antwort von Pflanzen das Gene Silencing durch RNA-Interferenz (RNAi) eine ganz besondere Bedeutung: Dicer-artige Proteine schneiden in den Stammzellen von Pflanzen doppelsträngige RNA-Moleküle, die infolge viraler Replikation entstehen, in 21 bis 24 Nukleotide lange Virus-derived-small-interfering-RNA (vsiRNA)-Fragmente. Wirtseigene RDRs verstärken die Produktion dieser vsiRNA. Schließlich werden komplementäre virale RNAs mithilfe von Proteinen der Argonaut-Familie erkannt und abgebaut.

Derartige RNAi-Mechanismen sind nicht nur in Pflanzen, sondern auch in Pilzen und Wirbellosen an antiviralen Antworten beteiligt. Auch dort induzieren virale Nukleinsäuren die Akkumulation von vsiRNA-Fragmenten, die von RNasen der Dicer-Familie gebildet werden. Des Weiteren replizieren Viren in all diesen Organismen stärker, wenn Defekte in der RNA-Interferenz vorliegen. Und natürlich wirken auch Viren selbst der RNAi entgegen. Beispielsweise codieren Phytoviren sogenannte Virus-encoded Suppressors of RNAi (VSR), die es ihnen ermöglichen, in Pflanzenzellen einzudringen und dort zu bestehen. Doch wie wird letztlich die Immunität in den

Der Vegetationskegel von *A. thaliana* umfasst drei Zellschichten (L1 bis L3): Die zentrale Zone (rot) enthält das Reservoir pluripotenter Stammzellen. Das Organisationszentrum (gelb) sorgt für die Aufrechterhaltung der Meristemfunktion. In der peripheren Zone (grün) differenzieren die Stammzellen zu unterschiedlichen Geweben.

Solange die RNA-abhängige RNA-Polymerase 1 (RDR1) exprimiert wird, sind die Stammzellen immun gegen eine Infektion mit den meisten RNA-Viren.



Illustr: Modifiziert nach Abb.1 in HAL-03299266

Stammzellen orchestriert? Und welche weiteren Mechanismen und Faktoren sind möglicherweise beteiligt?

Faktorenpuzzle

Diese Fragen beschäftigten Marco Incarbone – erst am Gregor-Mendel-Institut der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien und seit August 2023 als Forschungsleiter der Arbeitsgruppe „Antivirale Immunität der Pflanzenkeimbahn“ am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam. Der gebürtige Italiener fasst seinen Erkenntnisstand zum Rübenmosaik-Virus (Turnip mosaic virus, TuMV), das neben Nutzpflanzen wie verschiedene Kohlsorten auch andere Kreuzblütler wie *A. thaliana* befällt, zusammen: „Durch zeitabhängige Experimente haben wir herausgefunden, dass TuMV nach dem Bewerkstelligen einer pflanzenweiten systemischen Infektion und dem Eintreffen im Meristem zwar in die Stammzellen eindringt, aber dann gleich wieder ‚hinausgeworfen‘ wird. Das Virus gelangt zwar in die Zellen, wird dort aber aufgehalten.“ Fehlt *A. thaliana* jedoch das Gen für die RDR1 – und somit ein wichtiger Faktor für die RNAi – schafft es TuMV, sich in Stammzellen festzusetzen. In vergleichenden zeitaufgelösten Experimenten zeigte sich, dass das Virus in Wildtyp-Pflanzen erst 13 bis 15 Tage nach Inokulation temporär in den L1- und L2-Schichten des Sprossapikalmeristems zu finden ist, in der RDR1-Mutante aber deutlich früher. In einer RDR1-RDR6-Doppelmutante war dieser Effekt sogar noch stärker. Die RNA-Polymerisation durch RDR1 wird für die Stammzellimmunität also benötigt.

Zwei weitere Nachweise erbrachte Incarbone's Arbeitsgruppe: Aus einem experimentellen Aufbau, bei dem sie die Synthese antiviraler siRNA von RDR1 entkoppelte, konnte das Team schlussfolgern, dass die Produktion kleiner RNAs von Wirtsgenen – wie in früheren Studien postuliert – nicht nötig ist. Außerdem war der meristematische Transkriptionsfaktor WUSCHEL, der laut der oben erwähnten Publikation die Stammzellimmunität mitverantwortet, gar nicht aktiv – zumindest unter den verwendeten Versuchsbedingungen.

Das antiinfektive Phytohormon

Als noch bemerkenswerter stellte sich die Wirkungsweise von RDR1 heraus: „Die RNA-Polymerase wird in der virenfreien Zone gar nicht exprimiert“, sagt Incarbone. „Während der Infektion exprimiert die Pflanze das RDR1-Gen nur in den unteren Teilen des Vegetationskegels sowie den Leitungsbahnen, was darauf hindeutet, dass sie die Stammzellen

aus einer gewissen Entfernung mit antiviraler Information versorgt.“ Eine entscheidende Rolle bei der RDR1-Expression kommt dabei der Salicylsäure zu. In acetylierter Form fehlt das Phytohormon als Schmerzstiller und Fiebersenker in kaum einer Hausapotheke. In Pflanzen ist es hingegen eine Schlüsselsubstanz zur Aktivierung der Pathogen-Abwehr. So spekulierten Incarbone und seine Kollegen, dass Salicylsäure auch eine Rolle beim Ausschluss von TuMV aus Stammzellen des Sprossapikalmeristems spielen könnte. In der Tat erwiesen sich Stammzellen als durchlässig für TuMV, sobald *A. thaliana*-Pflanzen ein heterologes Bakterienenzym zum Abbau von Salicylat exprimierten. Gleichzeitig induzierte TuMV aber auch die Produktion von Salicylsäure in Wildtyp-Pflanzen. Ist das ein Widerspruch? Warum sollte ein Pflanzenvirus ein Phytohormon induzieren, das seine eigene Ausbreitung hemmt?



Der botanische Modellorganismus schlechthin: *Arabidopsis thaliana*. Foto: M.L. Nguyen

Und damit nicht genug der Rätsel: Pflanzen synthetisieren Salicylat über den Isochorismat-Synthase (ICS)-vermittelten Isochorismat-Weg. Doch in einer *A. thaliana*-Variante mit einer Loss-of-Function-Mutation im Syntheseweg blieb die Infektion der Stammzellen aus. Das war unerwartet, schließlich hatte Incarbone's Arbeitsgruppe doch gerade bewiesen, dass die Abwesenheit von Salicylsäure Stammzellen durchlässig für TuMV macht.

Letztes Puzzlestück?

Für beide Rätsel fanden die Pflanzenforscher Antworten. Neben dem ICS-vermittelten Weg existiert in *A. thaliana* noch ein zweiter Biosyntheseweg für Salicylsäure. Im Einklang mit früheren Belegen handelt es sich dabei wahrscheinlich um den Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL)-vermittelten Phenylalanin-Weg. Auch mit einer Loss-of-Function-Mutation im ICS-vermittelten Weg kann *A. thaliana* also Salicylsäure produzieren.

Das Hauptergebnis der Arbeitsgruppe fasst Incarbone selbst zusammen: „Tatsächlich triggert eine TuMV-Infektion die Salicylsäure-Produktion in Pflanzen, was wiederum für die erhöhte Expression von RDR1 notwendig ist. Doch nur in Gegenwart von RDR1 führt die Salicylsäure-Antwort auch zur Stammzellimmunität.“



Schon in Wien, erst recht jetzt in Potsdam fragt sich Marco Incarbone vor allem eines: Wieso infizieren Pflanzenviren weder Stamm- noch Keimzellen oder Embryonen?

Foto: seven+malry

Gilt das auch für Infektionen mit anderen phytopathogenen Viren? Neben TuMV aus der Familie der Potyviridae lösen sowohl das Gelbe Rübenmosaik-Virus (Turnip yellow mosaic virus, TYMV) aus der Familie der Tymoviridae als auch der Erreger der Englischen Kräuselkrankheit der Mairübe (Turnip crinkle virus, TCV) aus der Familie der Tombusviridae eine Salicylsäure-Antwort in Wildtyp-*Arabidopsis* aus, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Im Gegensatz dazu löst das Tabak-Rattle-Virus (TRV) aus der Familie der Virgaviridae keine Salicylsäure-Aktivierung aus und wird auch nicht aus den Stammzellen von *A. thaliana* ausgeschlossen. Alles deutet also darauf hin, dass Salicylsäure der ursächliche Faktor ist, mit dem die Ackerschmalwand es schafft, die Stammzellen ihres Sprossapikalmeristems frei von zumindest den meisten RNA-Viren zu halten (PNAS. doi.org/gsvppb).

Bisher haben Pflanzen im Rennen mit RNA-Viren also die Nase vorn. Zu Ende erzählt ist die Geschichte pflanzlicher Stammzellimmunität unterdessen wohl noch nicht – ebenso wenig wie Incarbone's Forschungsbeitrag dazu. So resümiert er selbst: „Sind noch weitere RDR-Proteine beteiligt? Oder auch andere Salicylat-abhängige Stoffwechselwege? Diese Viren sind ziemlich gut darin, RNA-Interferenz zu blockieren; aber hier ist ein RNAi-Weg, der gegenüber einer Suppression immun ist. Cool! Aber warum?“

Ralph Bertram

Genregulation in Raum und Zeit

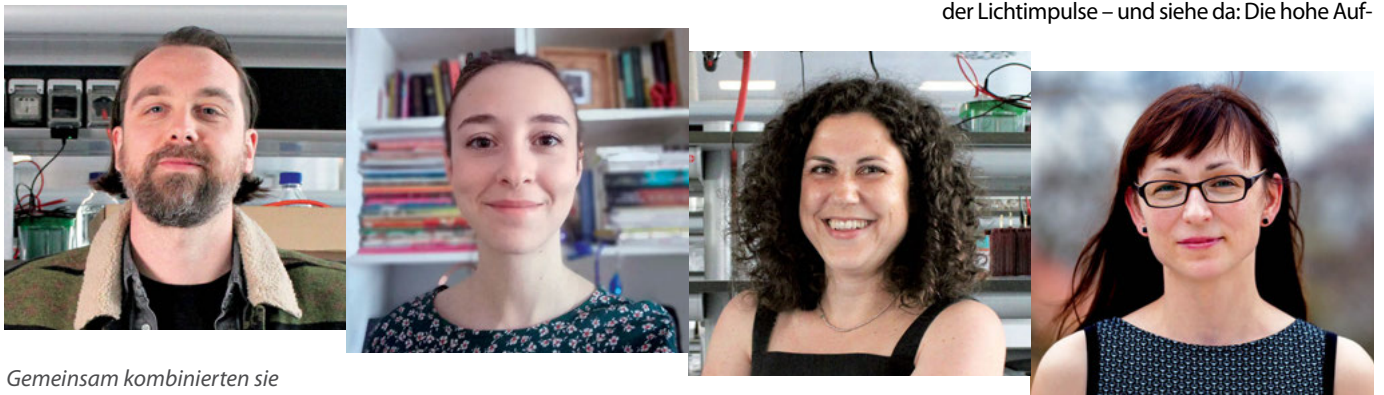
BERLIN: Biologen steuern die Genexpression in sich entwickelnden Hirn-Organoiden – mithilfe von Licht.

Raum und Zeit bestimmen das Leben von Anfang an: Bereits im frühen Embryo entscheidet die Position einer Zelle über ihre Differenzierung. Je nachdem, wo sie liegt, wirken unterschiedliche Faktoren auf sie ein. Gradienten löslicher Signalmoleküle, sogenannter Morphogene, steuern so die Entwicklung.

Anfang, für das Forschende verschiedener MDC-Abteilungen kollaborierten. Das Resultat der Zusammenarbeit erschien Ende 2023 in *Nature Methods* (doi.org/gsvs3s).

Das Projekt begann mit Standard-2D-Zellkulturen in 96-Well-Platten, berichtet Legnini: „Als wir das System etablierten, brauchten wir vorerst weder Programmierbarkeit noch räum-

spezifische Bereiche fokussieren, vielleicht sogar auf einzelne Zellen.“ Kurzerhand funktionierte die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Anna Oliveras Martinez aus Robert Zinzens MDC-Abteilung „Systembiologische Bildgebung“ ein konfokales Mikroskop um. Zusammen optimierten die Berliner die Laser-Intensität, die Frequenz und das Timing der Lichtimpulse – und siehe da: Die hohe Auf-



Gemeinsam kombinierten sie Optogenetik und räumliche Transkriptomik mit Organoid-Modellen: (v.l.n.r.) Ivano Legnini, Lisa Emmenegger, Alessandra Zappulo und Agnieszka Rybak-Wolf

Fotos: Diana Orefice/HT, Felix Petermann/MDC

Diese Steuerung interessiert Ivano Legnini. Während seiner Doktorarbeit an der Sapienza-Universität Rom kam er erstmals zu Nikolaus Rajewsky ans Berliner Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB) des Max-Delbrück-Centrums (MDC). „Als Molekularbiologe wollte ich mehr über Computational Biology und Systembiologie lernen, und Nikolaus' Labor war ein Pionierlabor in dem Feld“, erinnert sich Legnini. Die Möglichkeiten am MDC und die Arbeit in Rajewskys Gruppe gefielen ihm. Daher kehrte er als Postdoktorand, finanziert durch ein EMBO-Fellowship, zurück nach Berlin, um an einem Projekt zur posttranskriptionalen Regulation zu arbeiten.

Licht im Inkubator

Bei dem einen Thema blieb es nicht: „Nikolaus und ich trafen uns regelmäßig, um über mögliche Projekte zu sprechen“, erzählt Legnini. Diese Gespräche erwiesen sich als wunderbare Gelegenheit, neue Ideen zu entwickeln: „Eine Sache, die uns beide faszinierte, war es, Genregulation mit räumlicher Auflösung zu kontrollieren.“ Bisherige Methoden erlaubten es nicht, die Genexpression an einem definierten Ort im dreidimensionalen Raum zeitlich präzise zu steuern. Rajewsky schlug vor, dass Optogenetik eine Lösung bieten könne. So nahm ein Projekt seinen

liche Auflösung. Also baute uns Ricardo Wurmus aus der MDC-Abteilung „Bioinformatik und Omics-Datenwissenschaft“ einen LED-Array für unsere 96-Well-Platten, mit dem wir die Zellen in individuellen Wells gezielt mit Licht stimulieren konnten.“

Um die Photostimulation auch molekularbiologisch zu verwirklichen, adaptierte Legnini drei durch blaues Licht aktivierbare Genexpressionssysteme. Das erste davon basiert auf einem modifizierten CRISPR-Cas9-System, dessen N- und C-terminale Domänen getrennt – und somit inaktiv – vorliegen und mit je einer der photoinduzierbaren Dimerisierungseinheiten pMag und nMag fusioniert sind. Lichteinwirkung aktiviert Cas9, die nun ihrerseits mithilfe einer Single-Guide (sg)-RNA an eigens von Legnini konstruierte Promotoren bindet und die Transkription einer Expressionskassette über ebenfalls assoziierte Aktivierungsdomänen auslöst. „Als Marker haben wir GFP und NeonGreen verwendet“, erläutert Legnini. „So konnten wir einfach sehen, ob und bei welchen Zellen die Photostimulation funktioniert hat.“ Als Alternative dazu optimierte er lichtinduzierbare TetON- und Cre-Lox-Systeme.

„Für erste Tests leistete das LED-Array gute Dienste“, erinnert sich Legnini, „aber dann brauchten wir höher entwickelte Methoden, denn wir wollten die Photostimulation auf

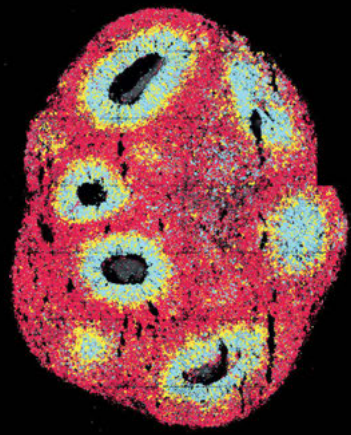
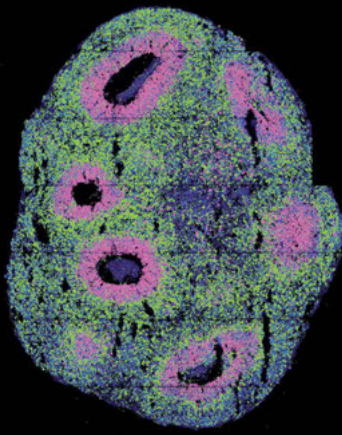
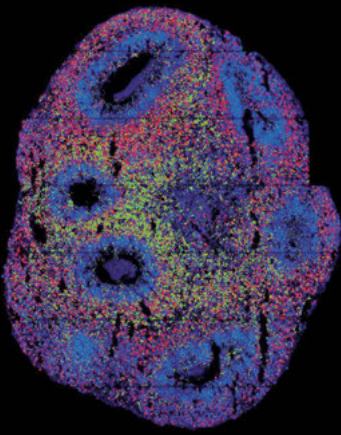
lösung des Mikroskops ermöglichte es tatsächlich, einzelne Zellen zu stimulieren.

„Das war sehr cool“, freut sich Legnini noch immer, gibt jedoch zugleich den Nachteil preis: „Wir hatten damit eine hohe Auflösung für eine definierte Gegend erreicht. Aber was, wenn wir mehrere Regionen oder Proben gleichzeitig stimulieren wollen?“ Ein Lasermikroskop kann nur eine Region beleuchten, was somit aufeinanderfolgende Stimulationen notwendig machte und seine Verwendbarkeit limitierte.

Mit Spiegeln zum Erfolg

„Also entwickelte Andrew Woehler, der damalige Leiter der Lichtmikroskopie-Plattform des MDC, ein digitales Mikrospiegel-Mikroskop, bei dem das Licht durch einen Chip geleitet wird“, erzählt Legnini. „Der Chip enthält Hunderttausende Spiegel, die jeweils nur wenige Mikrometer groß sind und in zwei Stellungen programmiert werden können: flach oder gekippt. Nur in einer Position reflektieren sie Licht. So können wir jede beliebige Form auf die Proben zeichnen.“ Und nicht nur das: Das Mikrospiegel-Mikroskop erlaubt es sogar, Hunderte Proben simultan zu stimulieren.

Die Technik stand also – es konnte losgehen. Gemeinsam mit Rajewsky überlegte sich Legnini sofort die erste Fragestellung: „Können wir Signalwege der Embryonalentwicklung



Ortsaufgelöste Transkriptomik erlaubt es, bis zu Hunderte RNA-Moleküle gleichzeitig zu visualisieren. Mehr dazu in LJ 4/2021 ab Seite 60.

Foto: MDC

beeinflussen?“ Kurz zuvor hatte Agnieszka Rybak-Wolf als Leiterin der MDC-Technologie-Plattform „Organoid“ die Herstellung von zerebralen Organoiden etabliert. Diese winzigen, hochkomplexen Gebilde entstehen aus Aggregaten pluripotenter Stammzellen und spiegeln die frühe Embryonalentwicklung des Gehirns wider – ein perfektes *In-vitro*-Modell, um Legnini lichtinduzierte Expressionssysteme am Beispiel eines Morphogens zu testen.

Für den Machbarkeitsnachweis fiel die Wahl auf einen Klassiker: Sonic Hedgehog (SHH). „Das ist ein bekanntes Morphogen, dessen Funktion gut untersucht ist“, begründet Legnini die Entscheidung. SHH reguliert die frühe Entwicklung des Neuralrohrs, die beginnt, wenn ein Wirbeltierembryo lediglich aus einer flachen Scheibe dreier Zellschichten besteht, dem Ekto-, dem Meso- und dem Entoderm. Auf der Mittellinie der Scheibe bildet sich eine Achse, entlang derer sich die ektodermale Schicht einfaltet. Dadurch entsteht eine röhrenförmige Struktur im Inneren des Embryos – das Neuralrohr –, das sich am Vorderende des Embryos dann zum primären Hirnvesikel und dahinter zum Rückenmark entwickelt.

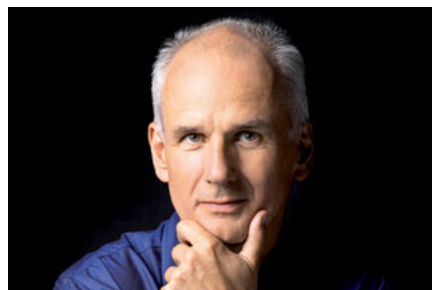
Im Organoid-Modell lassen sich diese Strukturen mit bestimmten Signalmolekül-Cocktails gezielt induzieren. Legnini erklärt: „Wir wollten untersuchen, was während der frühen Entwicklung im Neuralrohr passiert, bei der SHH die Differenzierung des ventral gelegenen Anteils des Rückenmarks steuert. Daher haben wir Organoiden verwendet, die den posterioren Teil des Hinterhirns und das Rückenmark repräsentieren.“

Also designten die Berliner spezifische sgRNAs für ihr CRISPR-Cas9-System, die den endogenen SHH-Promotor aktivieren, und stimulierten die Organoiden mit Licht. Eine schwierige Aufgabe, sagt Legnini: „Zu dem Zeitpunkt, an dem wir die Genexpression beeinflussten, waren die Organoiden nur einen Millimeter groß und sehr weich. Für die Photostimulation musste man sie extrem still halten, was eine Menge Optimierung und technische Fähigkeiten erforderte.“ Lisa Emmenegger aus Rajewskys Team und Alessandra Zappulo aus der MDC-Abteilung „Systembiologie der

Differenzierung von neuronalen Zellen und Geweben“ übernahmen hierbei die Federführung. Unter dem Stereomikroskop manipulierten sie die Organoiden mithilfe von Glas- und Plastikpipetten.

Photoaktivierung: Check!

Nach der Photostimulation wurde es spannend: Hatte die Aktivierung funktioniert? In der Tat zeigten Marker für die ventrale Region des Neuralrohrs wie beispielsweise FOXA2 in Immunfluoreszenz-Aufnahmen von Organoid-Schnitten die erwarteten Muster – sowohl in stimulierten Regionen als auch um diese herum. SHH hatte also Rezeptoren auf Nachbarzellen abhängig vom räumlichen Abstand aktiviert.



Von 2016 bis 2023 bot Nikolaus Rajewsky auch seinem Postdoktorand Ivano Legnini ein kreatives Umfeld, um sich experimentell auszutoben.

Foto: P. Castagnola

Für eine globale Untersuchung per RNA-Sequenzierung dissoziierten Zappulo und Rybak-Wolf die Organoiden in Einzelzellen. Bei der Datenanalyse entdeckten sie Cluster von Zellen mit unterschiedlichen Expressionsmustern, denen sich je ein bestimmter Differenzierungsstatus zuordnen ließ. „Natürlich wussten wir so aber nicht, an welcher Stelle im Organoid sich die einzelnen Zellen befunden hatten“, gibt Legnini zu. Deshalb kombinierte das Team die Optogenetik mit räumlicher Transkriptomik. „Mittels Multiplex-Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (Multiplex-FISH) konnten wir Tausende Transkripte im intakten Gewebe nachweisen, und zwar einfach in Gewebeschnitten“, ist der Biologe begeistert – und

erklärt: „Bei der Multiplex-FISH werden mehrere Hybridisierungsrunden mit spezifischen Sonden durchgeführt. Für jedes Transkript gibt es multiple, an Barcodes gekoppelte Sonden. Aus den Kombinationen der Barcodes lässt sich dann ableiten, welches Transkript vorhanden war.“ Im Wesentlichen gleiche die Methode der bekannten FISH, sagt Legnini, „nur eben mit Hunderten oder gar Tausenden Transkripten gleichzeitig“.

Die Berliner beschränkten sich auf den Expressionsnachweis von 88 Genen. „So fanden wir heraus, dass Zellpopulationen unterschiedliche Markergene exprimierten, und zwar je nach Entfernung von der SHH-Quelle und in genau dem Muster, das man im sich entwickelnden Neuralrohr erwartet“, fasst Legnini die Ergebnisse des Mammutprojekts zusammen.

Farbenfrohe Zukunft

Mit seiner eigenen Arbeitsgruppe an der Human Technopole in Mailand wendet Ivano Legnini seit März 2023 seine Methode auf neue Zielgene an: „Wir arbeiten jetzt mit vielen anderen Faktoren, auch solchen, die weit weniger verstanden sind als SHH.“ Außerdem möchte er die Auflösung des digitalen Mikroskopie-Mikroskops weiter steigern und andere Lichtquellen nutzen: „Das blaue Licht, das wir zur Stimulation verwendet haben, penetriert nicht sehr tief in biologischen Geweben. Rotes Licht dringt weiter ein, bis in den Millimeter-Bereich.“ Seine aktuellen Ziele sind daher molekulare Werkzeuge, die rotes Licht zur Stimulation nutzen, und vielleicht irgendwann sogar ein Multicolor-Set-up, um verschiedene Gene zeitgleich zu beeinflussen.

Fünf Personen arbeiten bereits in seinem Labor an den ersten Experimenten, berichtet Legnini stolz. Er selbst pendelt nicht mehr zwischen Berlin und Mailand, was er mit einem lachenden und einem weinenden Auge sieht: „Ich vermisse Deutschland, aber die Deutsche Bahn vermisse ich nicht!“ Den guten Kontakt zum MDC Berlin hält er über Kollaborationen und gemeinsame Forschungsanträge aufrecht: „Ich habe so viele Jahre in Berlin gelebt, ich fühle mich dort zuhause.“

Angela Magin

Wie ein Schweizer Uhrwerk

MÜNCHEN: Mit der epigenetischen Uhr der Arbeitsgruppe um Pflanzengenetiker Frank Johannes lässt sich die Phylogenie von Pflanzen so präzise zurückverfolgen wie nie zuvor. Was macht sie besonders?

Das Alter von Lebewesen oder Dingen interessiert üblicherweise bei Geburtstagen, beim Baujahr der Familienkutsche oder wenn die Frage im Raum steht, ob der Inhalt der vor einer Woche geöffneten Salami-Packung noch gut ist.

In der Wissenschaft ist das Alter eines Forschungsobjektes oft aus anderen Gründen spannend. Für Evolutionsbiologen etwa bildet das Alter von Proben die Grundlage, um stammesgeschichtliche Entwicklungen nachzuvollziehen. „Die Evolutionsbiologie interessiert sich besonders dafür, wann zwei Arten aus dem jüngsten gemeinsamen Vorfahren (*most recent common ancestor*) entstanden sind“, sagt Frank Johannes, Professor für Pflanzenepigenomik an der Technischen Universität München. „Dafür muss man in die Vergangenheit zurückblicken, indem man sich Fossilien anschaut, und versuchen, diese zu datieren.“

Wenn aber keine Fossilien existieren, müssen die Forschenden etwas tiefer in die molekulare Trickkiste greifen. „In so einem Fall schauen wir uns DNA-Mutationen an und bestimmen, wie viele Mutationen die beiden Arten voneinander unterscheiden“, erklärt der Münchner. Ist die Mutationsrate der beiden Arten bekannt, lässt sich so der Zeitpunkt abschätzen, an dem sie aus einem Vorfahren entstanden sind.

„Dieser Trick funktioniert aber nicht gut, wenn man in die jüngste Evolutionsgeschichte blicken will, zum Beispiel in die letzten 100 bis 1.000 Jahre. Die Mutationsraten sind nämlich so gering, dass sich damit nur sehr große Zeiträume auflösen lassen“, schränkt Johannes ein. In Pflanzen liegt die Mutationsrate zum Beispiel bei etwa einem von einer Milliarde Nukleotiden pro Generation.

Häufig und erblich

Um diese Limitation zu umgehen, tüftelte Johannes' Arbeitsgruppe an einer anderen Variante einer genetischen Uhr: „Wir haben schon seit einigen Jahren an stochastischen Veränderungen der DNA-Methylierungsmuster und deren Vererbung über Generationen hinweg gearbeitet. Dabei haben wir herausgefunden, dass diese Epimutationen mit einer Rate auftreten, die 10.000-mal bis 100.000-mal höher ist als die von DNA-Mutationen.“

Eine vielversprechende Ausgangslage fanden die Pflanzengenetiker und begannen ihre epigenetische Uhr zu testen. Dabei kam den Forschenden eine spezielle Eigenschaft

pflanzlicher Methylierungsmuster zugute, wie Johannes erzählt: „In Säugetieren ist die DNA-Methylierung sehr dynamisch und trägt zum Beispiel zur Differenzierung von Geweben bei. Bei Pflanzen ist sie über die Entwicklung hinweg sehr stabil. Von größerer Bedeutung ist aber die Tatsache, dass auch im Laufe der Lebenszeit erworbene Veränderungen der DNA-Methylierung – anders als bei Säugetieren – an die nächste Generation weitergegeben werden können.“

Das Ticken der Methyle

Für ihre Uhr suchte Johannes' Arbeitsgruppe nach Abschnitten im Pflanzengenom, in denen sich das Methylierungsmuster konstant und ohne Umwelteinflüsse ändert. „Für eine Uhr ist es essentiell, dass sie gleichmäßig und zuverlässig tickt. Daher haben wir für unseren Zeitmesser bestimmte Bereiche in sogenannten Gene-Body-Methylation (gbM)-Genen genauer angeschaut.“ In diesen Genen ist der CG-Methylierungsgrad in der Regel hoch, und sie sind häufig stark konserviert. Die Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* verfügt zum Beispiel über 5.000 bis 6.000 derart methylierter Gene. „Meist handelt es sich dabei um Housekeeping-Gene, die in jeder Zelle aktiv sind, um die Grundfunktionen aufrechtzuerhalten“, führt Johannes aus.

Für die Erhaltung der Methylierungsmuster bei der Zellteilung sorgt eine Methyltransferase. Hin und wieder macht das Enzym Fehler, die sich infolge der Menge zu kopierender Methylierungen bemerkbar machen und zu stochastischen Veränderungen führen. Auf die Expression der betroffenen Gene haben die Methylierungen allerdings keinerlei Einfluss, wie Versuche mit Mutanten zeigten, in denen bestimmte Methylierungssignalwege ausgeschaltet waren.

„Da bleibt natürlich die große Frage, was die DNA-Methylierung in diesen Genen überhaupt für eine Funktion hat. Das wird in der Literatur heftig diskutiert; für unsere Uhr ist es aber erstmal irrelevant“, fasst der Pflanzengenetiker zusammen. Die von Johannes' Arbeitsgruppe verwendeten gbM-Gene kommen in fast allen Pflanzen vor. Bei den wenigen Arten, die diese Bereiche verloren haben, rätseln die Forschenden noch, wie es zu diesem Verlust kam. Seine Ergebnisse veröffentlichte das Team kürzlich in *Science* (doi.org/gss28t).

Zählen für Fortgeschrittene

Um die stark methylierten Abschnitte als Uhr verwenden zu können, mussten die Münchner ihren Zeitmesser zunächst kalibrieren. „Dafür haben wir uns sogenannte Mutations-Akkumulations-Linien der Ackerschmalwand



angeschaut, die über 30 Generationen nur mit sich selbst befruchtet wurden.“ Der Vorteil: Die epigenetische Uhr erhält einen Nullpunkt, nämlich die Zeit, zu der die Ursprungspflanze lebte. Im Blattmaterial der 30. Generation der Inzuchtlinien zählten die Forschenden anschließend die Unterschiede im Methylierungsmuster der gbM-Gene. Wobei das Wort „zählen“ die Komplexität der Methode nur unzureichend widerspiegelt: „Wir haben eine spezielle Sequenzierungsmethode verwendet – das Whole Genome Bisulfite Sequencing. Dafür haben wir die DNA mit Natriumbisulfid behandelt, was unmethylierte Cytosine in Uracile umwandelt.“ Die so behandelten Proben sequenzierten die Münchner dann und konnten auf das Nukleotid genau ermitteln, wo sich die Methylgruppen befanden. Aus der Anzahl der unterschiedlich methylierten Stellen konnten sie nun die Mutationsrate pro Generation berechnen.

Von Siedlern und Seegras

Abschließend verglichen sie ihre Ergebnisse mit einer Uhr, die auf DNA-Mutationen basiert. Während sich die untersuchten Pflanzen nur durch 99 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) unterschieden, fanden die Münchner über 46.000 abweichende Epimutationen. Aufgrund der Genauigkeit der Münchner Uhr lassen sich nun auch Pflanzen untersuchen, die erst vor kurzer Zeit aus einem gemeinsamen Vorfahren entstanden.

Für seinen Machbarkeitsbeweis wählte Johannes' Team die DNA-Methylome von 13 *A. thaliana*-Proben, die rund um die

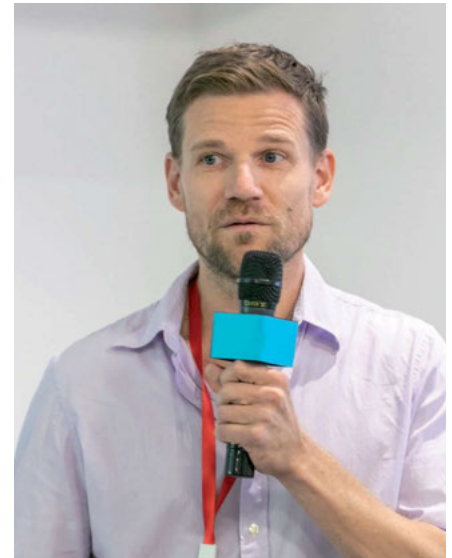
US-amerikanische Ostküste und die Great Lakes gesammelt und von Tübinger Entwicklungsbiologen 2015 sequenziert worden waren (*PLoS Genet.* doi.org/f6zdrk). Da *A. thaliana* keine in den USA heimische Pflanze ist, lag der Verdacht nahe, dass sie durch europäische Siedler eingeschleppt wurde. Eine herkömmliche DNA-Uhr datierte den gemeinsamen Vorläufer der Pflanzen auf einen Zeitraum von 1766 bis 1792 mit Konfidenzintervallen von jeweils etwa 60 Jahren. Mithilfe ihrer epigenetischen Uhr erhielten die Münchner ein jüngeres Datum für den Vorfahren: das Jahr 1864 ± 19 Jahre. Die unterschiedlichen Ergebnisse legen nahe, dass zum Vergleich herangezogene Herbarien nicht die ganze Vielfalt der *A. thaliana*-Linien abbilden oder die Pflanzen mehrfach eingeführt wurden.

Für einen zweiten Machbarkeitsbeweis untersuchten die Münchner die Demographie von Pflanzenpopulationen. Zusammen mit Forschenden des Kieler Helmholtz-Zentrums für Ozeanforschung GEOMAR um Thorsten Reusch untersuchte Johannes' Arbeitsgruppe Klone des Seegrases *Zostera marina*. Die Pflanze ist von erheblicher ökologischer Bedeutung und reagiert empfindlich auf Änderungen der Meeresumgebung, wie sie im Zuge des Klimawandels immer häufiger auftreten. Mit der gängigen SNP-Analytik können Forschende jedoch nur größere Zeiträume als die letzten hundert Jahre überblicken. Um die zeitliche Auflösung ihrer epigenetischen Uhr zu testen, analysierten die Münchner deshalb Seegrass-Klone, die aus dem Jahr 2004 stammten. In ihnen fanden sie nur 47 SNPs, aber über 20.000 Epimutationen. Die epigenetische Uhr kann also selbst kürzlich erworbene Änderungen in Populationen aufspüren und deren Phylogenie nachverfolgen.

Alter einzelner Individuen

Auch für Menschen existieren seit etwa zehn Jahren Angebote, bei denen DNA aus einer Blutprobe isoliert wird, um anhand von deren Methylierungsmustern das Alter des Spenderindividuums zu bestimmen. „Unsere Art der Uhr hat wenig mit diesen epigenetischen Uhren zu tun. Dennoch prüfen wir gerade, ob es vielleicht doch einen Zusammenhang gibt“, stellt Johannes klar. Denn auch mit der Methode der Münchner lässt sich das Alter einzelner Individuen abschätzen. Bisher konnten die Forschenden dies für ein Exemplar einer Balsampappel (*Populus trichocarpa*) zeigen. Der in Oregon stehende Baum wurde vor über 300 Jahren gefällt. Aus dem Stumpf wuchsen daraufhin zwei separate neue Bäume. Von diesen nahmen Johannes' Mitarbeiter Blattproben, die mit zunehmender Entfernung vom Boden

immer jüngeren Entstehungsdatums waren. Aus den epigenetischen Unterschieden errechneten die Münchner ein Alter von 330 Jahren, was sehr gut mit einer unabhängigen Schätzung des Baumalters übereinstimmt (*Genome Biol.* doi.org/gh94mv).



PhD-Student in den USA, Postdoktorand in Frankreich und den Niederlanden, seit 2022 Associate Professor an der TU München: Frank Johannes

Foto: ICG-14

Derzeit sucht Johannes' Arbeitsgruppe nach weiteren Systemen, um ihre epigenetische Uhr zu testen. Weiterhin wollen die Münchner die Funktionsweise der Uhren aufklären: „Wir wissen, dass die epigenetischen Mutationen, die vererbt werden, in den Pflanzen somatisch entstehen. Wir gehen davon aus, dass sie zunächst in einer kleinen Stammzellpopulation auftreten und sich dann irgendwie in die Keimbahn mogeln. Wie das genau funktioniert, ist noch unbekannt“, sagt Johannes.

Da Stammzellen sehr heterogen sind, versuchen die Münchner, dem Ursprung der Methylierungen mithilfe von Einzelzellmessungen auf die Spur zu kommen. Ein nicht ganz triviales Unterfangen, wie der Pflanzengenetiker zugibt: „Sequenzierungen auf Einzelzellebene funktionieren für RNA sehr gut. Um die Methylierungen zu untersuchen, brauchen wir infolge des Natriumbisulfid-Schrittes jedoch größere Mengen an Ausgangsmaterial, was uns nur wenige Messungen pro Zelle erlaubt.“ Auch die Sequenzabschnitte, die die Forschenden für ihre Uhren benutzen, sind noch nicht ausreichend analysiert. Es ist unklar, warum die Epimutationsrate dort so viel höher ist als im Rest des Genoms. Noch ist das Uhrwerk der epigenetischen Zeitmesser also nicht bis ins letzte Zahnrad verstanden.

Tobias Ludwig



Illustr.: L. Johannes



Stichwort des Monats

RNAylierung

Es geht ganz schnell. Nach einer halben Stunde gibt es ein *E.-coli*-Bakterium weniger, aber 150 Bakteriophagen T4 mehr in der Welt. Der Traum vom langen Prokaryoten-Leben ist geplatzt wie die eigene Zellwand. Alles fing damit an, dass das *Escherichia*-Virus T4 an *E.-coli* andockte, dessen Zellwand lysierte und die eigene DNA mit dem Bauplan für die nächste Generation in das Bakterium injizierte. Danach begann sofort die Umprogrammierung der Wirtszelle: Die bakterieneigene Maschinerie für Transkription und Translation produzierte nur noch T4-Proteine und das *E.-coli*-Schicksal war besiegelt. Eine halbe Stunde nach der Infektion war alles vorbei.

Doch wie kann es sein, dass T4 derart schnell die Kontrolle über die Wirtszelle erlangt und sie für die eigenen Zwecke manipuliert? Ganz entscheidend trägt dazu die ADP-Ribosyltransferase (ART) ModB von T4 bei. ARTs übertragen ADP-Ribosyl-Gruppen des Ausgangsmoleküls Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) auf Proteine. Die Transkription aller T4-Gene folgt einer definierten zeitlichen Abfolge, wobei die ART-codierenden *modA*- und *modB*-Gene direkt nach der Infektion exprimiert werden. So kann T4 *E.-coli*-Proteine frühzeitig ADP-ribosylieren. Eines der ersten Ziele von ModB ist die bakterielle RNA-Polymerase (RNAP). Deren Modifikation trägt dazu bei, dass RNAP bevorzugt die viralen Gene abliest und dadurch die Produktion der *E.-coli*-Proteine verdrängt. Neben RNAP sind über dreißig weitere manipulierte Bakterienproteine bekannt.

Unentdeckte Biochemie

Doch damit nicht genug: Die Arbeitsgruppe um Andres Jäschke an der Universität Heidelberg entdeckte 2016 neben ADP-ribosylierten Proteinen auch solche, die zusätzlich ganze RNA-Moleküle kovalent gebunden hatten. Das war überraschend, denn obwohl Wechselwirkungen zwischen Proteinen und RNA natürlich nichts Ungewöhnliches sind, waren beide Makromoleküle im Rahmen zellulärer Abläufe eher dafür bekannt, nur kurzzeitig miteinander

zu interagieren. Bereits zwei Jahre zuvor hatten die Heidelberger in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie in Marburg die Existenz von NAD-RNAs zeigen können, also RNA-Moleküle, die mit einer NAD-Kappe am 5'-Ende versehen sind. Neben Bakterien wurden sie mittlerweile auch in Archaeen und Eukaryoten gefunden. Unklar blieb jedoch, wie NAD-RNAs entstehen und was überhaupt deren Rolle ist. Mittlerweile ist bekannt, dass die NAD-Kappe RNAs vor Abbau schützt, dass sie am Export aus dem Kern ins Zytoplasma beteiligt ist und dass sie die Translation der jeweiligen RNA in den Ribosomen beeinflusst.



Der Bakteriophage T4 zerstört Bakterien schneller als Antibiotika. EM-Bild: M.Müsken/HZI

Alle diese Puzzlestücke führten schließlich zu folgender Hypothese: Die Ribosyltransferasen akzeptieren nicht nur NAD als Substrat, sondern auch NAD-RNAs. Sie katalysieren also nicht ausschließlich die ADP-Ribosylierung, sondern auch die Übertragung von RNAs auf Proteine – die sogenannte RNAylierung.

Der Nachweis dieses bisher unbekanntes biologischen Prinzips ist Jäschkes Team nun kürzlich für ModB des *Escherichia*-Virus T4 gelungen (*Nature*. doi.org/mdjf): In einer T4-infizierten *E.-coli*-Zelle werden NAD-RNAs zu einem frühen Zeitpunkt auf definierte Argininreste der ribosomalen Proteine rS1 und rL2 des Translationsapparates der Wirtszelle übertragen. Vermutlich führt diese spezielle posttranslationale Modifikation dazu, dass bevorzugt Phagenproteine in den Ribosomen hergestellt werden und die Produktion bakterieneigener

Proteine zum Erliegen kommt. Als Beleg dafür sehen die Forscher, dass bei Phagenmutanten ohne ModB die Umprogrammierung der *E.-coli*-Zelle deutlich langsamer verläuft. Außerdem werden weniger Viren freigesetzt als beim Wildtyp.

Biomolekulare Chimären

ModB ist also ausschlaggebend für eine schnelle Replikation. Doch welche Reaktion liegt dem nun zugrunde: die ADP-Ribosylierung, die RNAylierung oder beides parallel? Zukünftige Untersuchungen müssen es zeigen. Ebenso gilt es zu verifizieren, ob ARTs nur spezifische RNAs je nach NAD-Kappe auf Proteine übertragen. Und warum unter den T4-ARTs nur ModB Proteine RNAyliert, ist ebenfalls unbekannt.

Zweifelsohne ermöglicht die RNAylierung der synthetischen Biologie ein neues Werkzeug, um definierte RNAs gezielt an Proteine anzuheften. Als eine Art „molekularer Klebstoff“ ließe es sich beispielsweise einsetzen, um spezifische RNA-Protein-Konjugate herzustellen und so die Eigenschaften von Proteinen und Nucleinsäuren kombiniert zu nutzen.

Lassen sich damit vielleicht auch neuartige Therapien entwickeln? ARTs sind nicht auf Phagen beschränkt. ADP-ribosylierte Wirtspoteine wurden auch nach Infektion mit Influenza-, Corona- und HI-Viren beschrieben. Außerdem nutzen nicht nur Viren ARTs. Mit ihrer Hilfe inaktiviert beispielsweise das antivirale Abwehrsystem von Säugetieren im Gegenzug virale Proteine. Somit ist die Entwicklung antiviraler Medikamente denkbar, die die virale Replikation gezielt manipulieren. Darüber hinaus spielen wirtseigene ARTs in Bakterien eine Rolle bei Arzneimittelresistenzen oder fungieren als Toxine, was sie interessant für antibakterielle Therapien macht. Im Menschen sind ARTs unter anderem an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt. Inhibitoren von Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP) werden in der Immunonkologie bereits als Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie eingesetzt. Stefanie Haas



Kennen Sie ihn?

Der Vorbild- wissenschaftler

Wenige Wissenschaftler fragen nicht nur „Warum?“, sondern träumen von ganz neuen Dingen. Oftmals lernen sie das von anderen träumenden Vorbildern. So wie unser Gesuchter.

Solche träumenden Lehrer müssen zwar keine Nobelpreisträger sein, im Falle unseres Gesuchten waren es jedoch gleich zwei. Obwohl dieser gemeinsam mit einem der beiden Nobelpreisträger etwas entdeckte, das letztlich ein ganz neues Paradigma begründete, kennen ihn wohl nur wenige junge Wissenschaftler. Auch wenn er erst vor wenigen Jahren starb.

Der Gesuchte stammt aus der Heimat des *Laborjournal* – und hat für dieses später auch den einen oder anderen nachdenklichen Text geschrieben. Als Pionier der Molekularbiologie konnte er dieses Fach naturgemäß noch nicht studieren. Stattdessen hatte er sich für die Chemie entschieden – sicher eine gute Wahl für die spätere Pionierarbeit.

Nach der Promotion über zwei bekannte Proteine ging er als Postdoc an den Hauptcampus eines Verbundes staatlicher Universitäten in einem US-Bundesland, das vor allem für seine Autorennstrecke bekannt ist. „Postdoc in den USA“ klingt heute völlig normal, für den damals Dreißigjährigen war es eher ein Alleinstellungsmerkmal. Konkret wollte er dort die Spezifität der Induktion eines dieser Proteine weiter untersuchen. Hierzu hatte ein französischer Nobelpreisträger bereits grundlegende Arbeiten geleistet. (Selbst sollte dieser später ein Buch über eher philosophische Fragen der modernen Biologie veröffentlichen, dessen Titel auf eine angebliche Aussage Demokrits zurückging.) Die zentrale Frage bei der Regulation des besagten Proteins war zunächst, ob sie positiv oder negativ ist. Während eines halb-privaten Seminars des französischen Nobelpreisträgers für einen ungarisch-deutsch-amerikanischen Wissenschaftler („Die Stimme der Delphine“) hatte er sie spontan so beantwortet: „Negativ natürlich! Weil es einfacher zu realisieren ist.“



Unser Postdoc wertete die Frage nach dem molekularen Schalter der negativen Regulation als die interessanteste Frage, die es seinerzeit in der Biologie zu klären galt. Auf einem internationalen Kongress sprach er daher einfach mal „Nobelpreisträger Jim“ an. Er wolle dieses inhibierende Protein isolieren und fragte ihn, ob dieser eine Stelle für ihn hätte. Dieser hatte selbst keine – aber vielleicht „Wally“, der bei ihm arbeitete und später ebenfalls den Nobelpreis erhalten sollte. „Wally“ hatte tatsächlich eine. Und kurze Zeit später isolierten beide den allerersten Transkriptionsfaktor, obwohl von diesem nur etwa zehn Kopien in einer Bakterienzelle schwimmen.

Zurück in Deutschland blieb unser Gesuchter der Genregulation in Bakterien weiterhin treu. Die kurze Geschichte des erwähnten genetischen Paradigmas fasste er in einem wunderbaren schmalen Buch zusammen, dessen erste Auflage auf der Titelseite zeigte, wie man die Konformationsänderung eines Proteins mithilfe seiner Kristallform für das bloße Auge sichtbar machen kann.

„Wally“ und seinem Ex-Postdoc konnte man von da an regelmäßig in einer Karnevalshochburg auf dem dortigen Frühjahrs-Meeting begegnen – und sah sie oftmals diskutierend durch das Foyer des dortigen Physikalischen Instituts laufen. Dieses legendäre Meeting ging hervor aus informellen Kurzvorträgen im Anschluss an einen Kurs in Bakteriengenetik und entwickelte sich zu einer eigenständigen, hochkarätigen und international bekannten Tagung, die weder eine Anmeldung noch eine Registrierungsgebühr verlangte und entsprechende Massen anzog.

Unser Gesuchter verfolgte jedoch noch ein anderes Anliegen, womit er letztlich eine wichtige Rolle bei der Aufklärung der Verstrickungen und Verbrechen deutscher Anthropologen, Genetiker und Ärzte in der NS-Zeit spielen sollte. Er war der Meinung, dass dies nur ein Wissenschaftler mit entsprechender Sachkenntnis übernehmen könne und machte sich folglich selbst an die Arbeit – und zwar während eines Forschungsfreisemesters, in dem

er eigentlich an den Labortisch zurückkehren wollte. Heraus kam eine weit über die Wissenschaft hinaus bekannt gewordene Anklageschrift im Taschenbuch-Format – seiner Meinung nach eigentlich ein „kurzer Essay“, der von anderen fortgesetzt werden sollte, da er den Umfang des Themas massiv unterschätzt hätte.

Während der Sammlung des Materials sah er es als notwendig an, mit noch lebenden Zeitzeugen persönlich in ihren Wohnungen zu sprechen – meist waren es damalige Assistenten der inzwischen verstorbenen Professoren. Wider Erwarten waren es keine Monster, vielmehr empfingen sie ihn gastfreundlich. Aber das Beharren auf Unwissenheit und die meist allzu leicht ausgesprochenen Unschuldsbehauptungen erschien vielen von ihnen in aufgeschriebener Form wohl so schrecklich, dass sie einer Veröffentlichung widersprachen. Dennoch hat ihm diese Einmischung einen Ehrendokortitel des Technions in Haifa eingebracht.

Eingemischt hat er sich aber auch in viele andere wissenschaftspolitische Themen – weshalb nicht wenige meinten, dass man generell als Wissenschaftler „so sein sollte wie er“.

Und wer unseren „vorbildlichen Wissenschaftler“ jetzt gemeinsam mit „Jim“ in einem Video sehen möchte, braucht nur ein wenig auf den Seiten des „DNA Learning Center“ am Cold Spring Harbor Laboratory zu suchen.

Wie heißt er?

Jörg Klug

Na, wer ist's?

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

In LJ 11/2023 suchten wir **Francesco Gennari**. Gewonnen haben **Detlef Doennecke** (Göttingen) und **Heiko Miethe** (Beeskow).

Auflösung aus LJ 12/2023:

„Die Hirnzurechtrückerin“ ist **Cécile Vogt**, die unter anderem mit ihren unzähligen Hirnschnitten das Vorurteil vieler männlicher Kollegen vom unterlegenen weiblichen Gehirn widerlegte.

Biotech-Industrie 2023

Bilanz und Ausblick

Die deutsche Biotech-Industrie warb 2023 rund 1,1 Milliarden Euro Kapital ein. Mehr als im Jahr davor, als sie 920 Millionen Euro einsammelte. 533 Millionen Euro der letztjährigen Finanzspritzen gingen in Form von Venture-Kapital an private Unternehmen, 547 Millionen Euro flossen als Kapitalerhöhung an börsennotierte Firmen. Diese Daten veröffentlichte der Biotech-Branchenverband BIO Deutschland im Januar.

Mit Abstand am üppigsten bedacht wurde im letzten Jahr Isotope Technologies Munich (ITM) aus Garching bei München. Seit letztem Juni unterstützen die Brüder Thomas und Andreas Strüngmann die Firma über ihre Beteiligungsgesellschaft Athos mit 255 Millionen Euro bei der Entwicklung radioaktiver Isotope für die Krebstherapie.

Gleichzeitig stellte BIO Deutschland die Ergebnisse einer Umfrage vor, auf die allerdings lediglich 14 Prozent der befragten Firmen reagierten. Die Antworten fasste der Verband folgendermaßen zusammen:

Rund 29 Prozent bewerteten ihre aktuelle Geschäftslage als schlecht, womit sich dieser Anteil im Vergleich zum Vorjahr verdoppelt hat. Zugleich gehen aber rund 35 Prozent von einer Verbesserung ihrer Geschäftslage im Laufe dieses Jahres aus. Letztes Jahr äußerten dies nur 26 Prozent. Demgegenüber



Illustr. via Dall-E2

steht, dass 14,5 Prozent der befragten Unternehmen einen Personalabbau planen – das ist ein rund dreimal so hoher Anteil wie noch vor einem Jahr. Immerhin ist aber die Zahl derer, die umgekehrt eine Personalaufstockung planen, mit rund 45 Prozent stabil geblieben.

Bleiben noch die Investitionen in Forschung und Entwicklung (FuE): 33 Prozent der Unternehmen wollen 2024 mehr Mittel dafür einsetzen (2023: 39 Prozent), 18 Prozent planen, diese Investitionen zu reduzieren (2023: 11 Prozent).

Oliver Schacht, Vorstandsvorsitzender der BIO Deutschland, hält angesichts dieser Zahlen fest: „Das Jahr 2023 hat unsere Unternehmen vor besondere Herausforderungen

gestellt. Der Kapitalmarkt war schwierig, die Energiekosten sind hoch, qualifiziertes Personal ist schwer zu finden. Die Ergebnisse unserer Trendumfrage bilden diese Situation ab. Bemerkenswert ist, dass viele Geschäftsführerinnen und Geschäftsführer davon ausgehen, dass sich die Situation nicht weiter verschlechtern wird, sondern sich sogar eine Trendumkehr abzeichnet.“

Viola Bronsema, Geschäftsführerin der BIO Deutschland, klingt hingegen weniger optimistisch. Ihr Fazit: „Die Trendumfrage zeigt, dass sich die Einschätzung des politischen Klimas für unsere Branche im Vergleich zum Vorjahr noch einmal deutlich verschlechtert hat. [...] Hier muss dringend etwas passieren. Biotech-Unternehmen sind Kraftwerke der Wertschöpfungskette, der Therapieentwicklung und der nachhaltigen Bioökonomie sowie der Kreislaufwirtschaft.“

Um das Bild abzurunden, wäre vielleicht sogar am interessantesten gewesen, welche Umsätze die Firmen mit der Vermarktung ihrer Produkte im letzten Jahr erzielt haben – so sie denn schon welche hatten. Diese Zahlen sind jedoch meist nicht öffentlich zugänglich. Die Erhebung von BIO Deutschland kann somit leider nur ein Teilbild von der Gesamtlage der deutschen Biotech-Industrie zeichnen.

-RN-

Trypto Therapeutics, Berlin

Gesunde Glückshormon-Bremse

Der Neurotransmitter Serotonin ist als „Glückshormon“ bekannt. Doch neben seinem neuronalen Einfluss auf unsere Stimmung wird es auch in der Darmschleimhaut gebildet und steuert Prozesse im Herz-Kreislauf- und Verdauungssystem. Wird auf diese Weise jedoch zu viel Serotonin

produziert, können Fehlfunktionen resultieren. So kann ein erhöhter Serotonin-Spiegel etwa bei Lungenhochdruck, Darmerkrankungen oder Herzklappen-Anomalien mitspielen.

Ein Berliner Team hat eine Substanz aufgespürt, die den Serotonin-Spiegel gezielt absenkt. Federführend waren Michael Bader vom Max-Delbrück-Center für Molekulare Medizin und Edgar Specker vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP). In der Substanzbibliothek des FMP fanden sie ein Molekül, das in Zellen des Magen-Darm-Trakts eine Tryptophan-Hydroxylase



Trypto-Trio (v.l.n.r.): Radoslaw Wesolowski, Michael Bader, Edgar Specker

(TPH) hemmt, die einen bestimmten Schritt im Serotonin-Syntheseweg katalysiert – und taufen es TPT-004.

Weniger TPH bedeutet daher weniger Serotonin. Und tatsächlich verbesserte sich der Gesundheitszustand von Ratten mit Lungenhochdruck nach Gabe von TPT-004. Zudem kann das Molekül die Blut-Hirn-Schranke von Mäusen nicht passieren, wodurch die Gehirnspezifische Tryptophan-Hydroxylase weiterhin unbeeinflusst an der dortigen Serotonin-Synthese mitwirken kann. (*J. Med. Chem.* 66, 21: 14866-96).

Foto: Peter Himsel / Campus Berlin-Buch GmbH

Bislang seien in die Arbeiten an TPT-004 laut Bader 4,5 Millionen Euro Fördergelder geflossen. „Aber für das, was jetzt ansteht, reichen öffentliche Drittmittel nicht aus“, ergänzt er. „Dafür brauchen wir Risikokapital.“

Aus diesem Grund haben Bader und Specker zusammen

mit Biotech-Unternehmer Dirk Pleimes und Baders Mitarbeiter Radoslaw Wesolowski die Trypto Therapeutics GmbH gegründet. Um den inzwischen weiterentwickelten Wirkstoff nun zur Marktreife zu bringen, stehen vor allem Arbeiten zur Reinheit und Skalierung der Produktion sowie Toxizitätstests an – um danach die klinische Entwicklung anzuvisieren. Für klinische Tests peilen die Berliner den Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit Lungenhochdruck an. Sofern Trypto Therapeutics bis dahin genügend Investorengelder einwerben kann.

-RN-

DISCO Pharmaceuticals, Köln und Schlieren (CH)

Oberflächen-Omik gegen Krebs

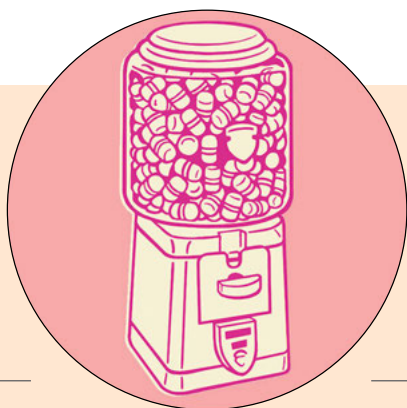
Nicht schlecht ins Rollen gekommen: Im Mai 2022 gegründet, hat DISCO Pharmaceuticals nun von einem weltweiten Investorenkonsortium eine Seed-Finanzierung in Höhe von 20 Millionen Euro eingeworben.

Das Unternehmen mit Sitz in Köln und Schlieren in der Schweiz wurde seinerzeit von der ETH Zürich ausgegliedert, die wissenschaftlichen Gründer waren Roman Thomas von der Universitätsklinik Köln, Bernd Wollscheid von der ETH sowie Julien Sage von der

Stanford University in den USA. Basis der Arbeit von DISCO ist eine Plattform zur Kartierung der gesamten Ausstattung an Oberflächenproteinen von Krebszellen – wofür die Firmengründer den Begriff „Surfaceome“ einführten. So hat DISCO beispielhaft die erste Kartierung des Surfaceomes von Zellen des kleinzelligen Lungenkrebses (SCLC) abgeschlossen – und steckt nun in der Entwicklung einer Antikörper-basierten Behandlung für diese bislang nur schwer therapierbare Krebsart.

Zudem arbeite man laut Firmenmeldung ebenfalls an der Kartierung der Oberflächenproteine auf Zellen von Mikrosatelliten-stabilen Darmkrebs-Arten. Auch hier gilt DISCOs Fokus der Identifizierung neuer tumorspezifischer Zielstrukturen auf der Zelloberfläche, die potenziell mit Antikörper-basierten Therapien anvisiert werden können.

Das aktuelle Investoreninteresse spricht jedenfalls dafür, dass sie damit insgesamt schon weit gekommen sind. *-RN-*



Wirkstoff des Monats

Iptacopan

An die 40 neue Wirkstoffe könnten in diesem Jahr eine EU-Zulassung bekommen, glaubt Rolf Hömke, Sprecher des Verbands der forschenden Pharmaunternehmen in Deutschland. Viele der Wirkstoffe dürften Orphan Drugs sein, also der Behandlung seltener Erkrankungen dienen. Ein Zulassungskandidat ist Iptacopan.

Iptacopan wurde von Novartis zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH), auch Marchiafava-Micheli-Syndrom genannt, entwickelt. Das kleine Molekül inhibiert den Komplementfaktor B. Paroxysmal bedeutet anfallsartig. Häufig treten die Symptome sehr plötzlich auf, verschwinden genauso plötzlich – kommen aber wieder. Ein Symptom ist sehr dunkler Urin, der sich über Nacht bildet – daher der Name der Erkrankung.

Dunkler Urin ist allerdings wirklich nur ein Symptom. Die Ursache liegt im Komplementsystem. Es ist Bestandteil der humoralen Immunabwehr und besteht aus gut 40 Proteinen, die in der Leber gebildet werden und sich im Blut und auf Zelloberflächen befinden. Die meisten Komplementproteine sind inaktiv, bis es zu einer Infektion kommt. Im Falle der PNH-Erkrankung attackieren Komplementproteine rote Blutkörperchen. Durch die Hämolyse wird Hämoglobin frei, was letztlich für den dunklen Morgenurin sorgt.

Warum aber greift das Immunsystem die Erythrozyten überhaupt an? Normalerweise unterbinden auf den Zelloberflächen präsentierte Proteine einen Immunangriff. Zu diesen schützenden Proteinen gehören CD55 und CD59. Sie fehlen bei Patienten mit PNH. Aber nicht, weil deren Expression gestört ist, sondern weil die Zellen ein PIGA genanntes Molekül nicht bilden, das nötig ist, um CD55 und CD59 auf der Zelloberfläche zu verankern.

PIGA steht für Phosphatidyl-Inositol-Glykan-A. Dieses Molekül ist eine Untereinheit des Enzyms, das zur Synthese des erwähnten GPI-Ankers nötig ist. Bislang wurden rund 150 verschiedene Mutationen in PIGA beschrieben, deren Auswirkungen auf die GPI-Synthese von einer leichten Einschränkung bis zum

kompletten Verlust der Funktion des Moleküls reichen – was zu sehr unterschiedlich schweren Symptomen führt. Die Mutationen entstehen in den hämatopoetischen Stammzellen; sie sind somatisch (klonal). Daher findet man auch kein erhöhtes erbliches Krankheitsrisiko.

PNH lässt sich mildern, wenn man die Aktivität der Komplementproteine reduziert. Schon seit 2007 ist mit Eculizumab ein humanisierter Antikörper auf dem Markt, der das Protein C5 bindet und damit die Bildung des Komplexes verhindert, der die Blutkörperchen attackiert. Der Antikörper muss nach Beginn der Therapie auf Dauer alle zwei Wochen intravenös gegeben werden.

Aktuell befindet sich Iptacopan im Zulassungsprozess. Der große Vorteil ist: es kann oral eingenommen werden. Der Arzneistoff inhibiert den Komplementfaktor B, der ebenfalls in der Signalkette zur Produktion des attackierenden Komplementkomplexes steht. Im Dezember 2023 wurde Iptacopan von der FDA in den USA zugelassen. Nun rechnet man auch mit einer baldigen Zulassung in der EU.

Interessant ist, dass der Wirkstoff auch zur Behandlung einer bisher nicht heilbaren Nierenerkrankung namens Morbus Berger geprüft wird. Deren Ursache ist noch ungeklärt. Man hat aber beobachtet, dass IgA-Antikörper fehlerhaft verzuckert sind, ihnen fehlt die Galactose. Diese Moleküle werden von IgG-Autoantikörpern angegriffen und die IgG/IgA1-haltigen Immunkomplexe in den Nierenkörperchen abgelagert. Die Erkrankung trifft vor allem junge Erwachsene und kann zu chronischen Nierenproblemen oder gar Nierenversagen führen. Iptacopan kann nach Angaben von Novartis den pathologisch hohen Eiweißgehalt im Urin reduzieren, was darauf hindeutet, dass weniger Antikörper-Aggregate in den Nieren ankommen. Die Daten der noch laufenden Phase-3-Studie wurden allerdings noch nicht in einem Fachmagazin publiziert.

Karin Hollricher

IM GESPRÄCH MIT NAGENE, WIEN

Genlieferanten auf Entdeckungsreise

Mit Warp-Geschwindigkeit raste das Wiener Start-up *nagene* durch die Gründungsphase im letzten Jahr. Ein ähnliches Tempo demonstriert die Firma bei der Synthese von Genen für mRNA-Impfstoffe gegen Krebs.

Dass Tumorzellen je nach Patient, Krebsstyp und Stadium ihre ureigenen mutationsbasierten Strukturen tragen, macht sie für konventionelle Therapien schwer angreifbar. Mit derartiger Vielfalt Schritt zu halten, vermag nur die personalisierte Medizin. Die Vision, Neoantigene in Form von mRNA-Impfstoffen nachzubilden, damit sich die körpereigenen Abwehrmechanismen gegen sie richten und Krebszellen zerstören, ist zur Realität geworden – jedenfalls bei Teilnehmern der wachsenden Anzahl klinischer Studien. Sie bekommen ihren ganz persönlichen Impfstoff (siehe dazu auch „Neoantigene blasen zur Attacke“ auf LJ online).

Dass zwecks Chancensteigerung in einem einzigen Impfstoff gerne ein Dutzend mRNA-Moleküle kombiniert werden, lässt die Zahl herzustellender Unikate in die Höhe schnellen. Im Vorfeld müssen Gewebeproben miteinander verglichen, Neoantigene nebst geeigneter mRNA-Sequenzen abgeleitet und dabei Off-Target-Effekte berücksichtigt wer-

den. Ebenso gehört dazu, den Impfstoff zu stabilisieren und gezielt zum Tumorgewebe zu schleusen.

Für Pharmaunternehmen könnte es daher sinnvoll sein, externe Dienstleister in einzelne Schritte der Impfstoffentwicklung einzubinden. Hier setzt das Wiener Start-up *nagene* an. Es führt zunächst Sequenzanalysen der vom Kunden übermittelten DNA-Sequenz durch und synthetisiert diese anschließend. Versendet werden Plasmide. Die Umwandlung zum fertigen mRNA-Impfstoff übernimmt dann wieder der Auftraggeber, der auch über Dosierung und Injektionsintervalle entscheidet. Darüber und über einiges andere mehr sprach *Laborjournal* mit *nagene*s Gründertrio: Alexander Makula, Natascha Vujicic und Florian Höfig.

Laborjournal: *nagene* arbeitet gemäß Good Manufacturing Practice (GMP). Welche tatsächlichen oder potenziellen Qualitätsprobleme treten auf, wenn nicht nach GMP-Regeln produziert wird?

nagene: Derzeit sind mRNA-Hersteller auf den Bezug von DNA aus nicht regulierten Quellen angewiesen, wodurch das Risiko von Kontaminationen mit anderen DNA-Molekülen besteht, die im schlimmsten Fall in eine mRNA umgewandelt und einem Patienten verabreicht werden könnten. Dies stellt erhebliche Risiken für die Patientensicherheit dar, insbesondere wenn die Art der kontaminierten RNA unbekannt ist.

Ihr Start-up kann in weniger als fünf Tagen ein synthetisiertes Gen liefern, deutlich schneller als andere Anbieter, die in der Regel sieben bis zehn Tage brauchen. Inwieweit ist dieser Vorsprung wichtig?

nagene: Eine schnelle und sichere Herstellung von Genen sorgt unter anderem auch für eine schnelle und verlässliche Produktion beim Endhersteller. Für klinische Studien bedeutet das schnelleren Zugang zu Therapien für Patienten und beschleunigte Datenerhebung und Auswertung.

*nagene*s Gensynthese-Konzept: Künstliche Intelligenz ermittelt für das zu erstellende DNA-Molekül den besten Syntheseweg.

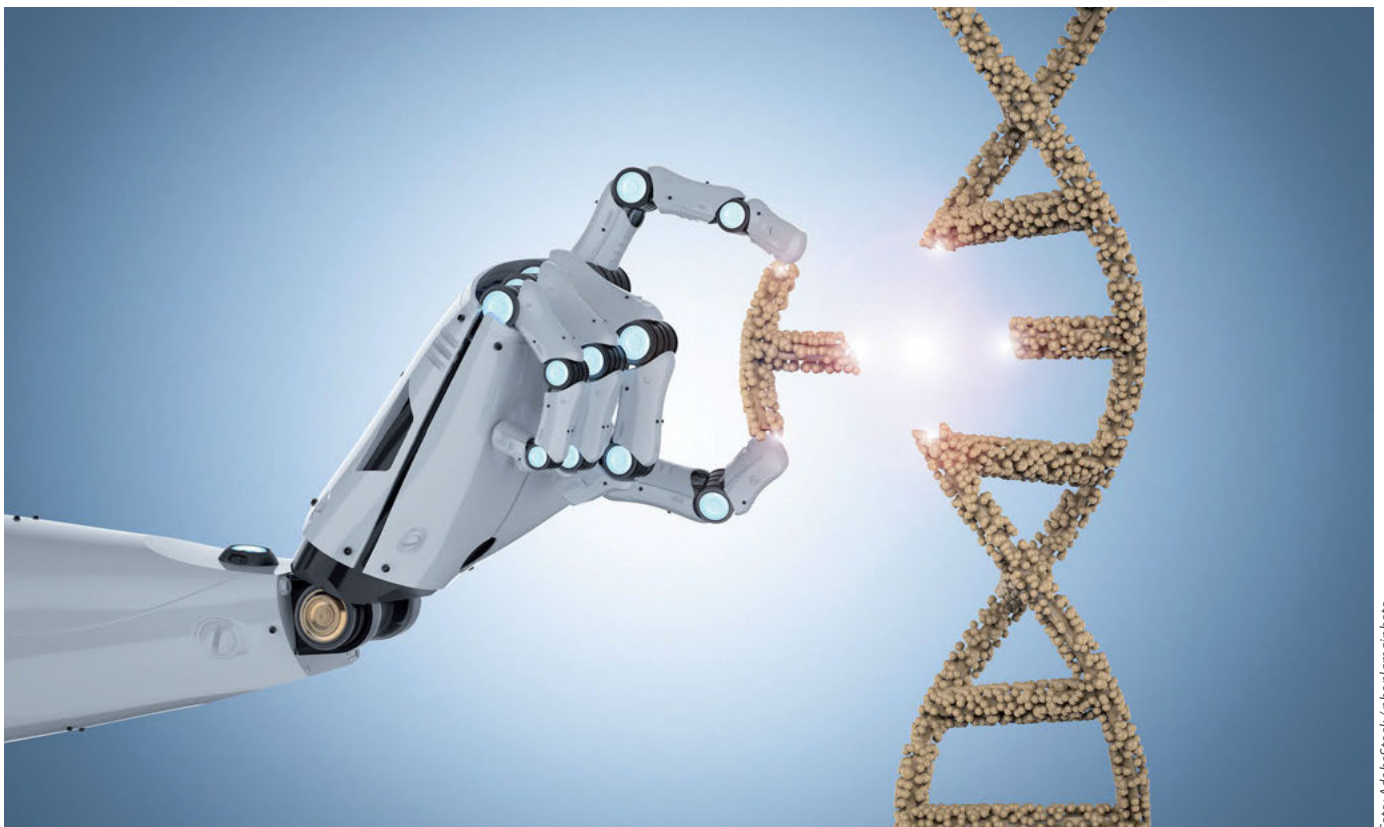


Foto: AdobeStock / phonlamai/photo

Wir bieten unseren Pharmakunden auch die Möglichkeit, eigene Pipelines zu nutzen, um ihre Produktion genau zu planen und sicherzustellen. Bei nagene implementieren wir spezielle „Exklusivlabore“, die Priorisierung und präzise Planung ermöglichen. Dies erleichtert die Einhaltung der Produktionszeiten erheblich. Im Gegensatz zu anderen Genlieferanten, die oft unvorhersehbare Lieferzeiten haben und bis zur letzten Sekunde unsichere Faktoren aufweisen, bieten wir unseren Kunden die Gewissheit, dass sie sich mit ihrer Produktionsplanung auf uns und unsere Zuverlässigkeit verlassen können.

Auch Kosteneinsparungen und eine effiziente Ressourcennutzung sollen sich ergeben. Warum spart ein schnellerer Prozess Kosten?

nagene: Unser Prozess ist im Gegensatz zur Konkurrenz hoch reguliert und daher zu nächst teurer. Die Kosteneinsparungen ergeben sich jedoch, wenn man bedenkt, dass der Kunde durch den Erwerb von hochwertigem GMP-Material Geld spart, da mögliche Produktrückrufe oder Regressfälle aufgrund falscher Behandlungen unwahrscheinlicher werden. Mit einer strengen Regulierung geht ein geringeres oder sogar kein Risiko einher, was wiederum zu keinen Verlusten von Produktchargen führt – ein erheblicher finanzieller und zeitlicher Vorteil.

Der Syntheseprozess beruht auf „AI powered gene synthesis software“. Was bedeutet das genau?

nagene: Die Auswahl der Gene liegt beim Kunden. Die künstliche Intelligenz sucht aber für das zu erstellende DNA-Molekül den besten Syntheseweg heraus. So haben wir ein System, das immer arbeiten kann und das Wissen hat. Es bietet Sicherheit für uns und den Kunden.

Der Syntheseprozess sieht nach meinem Verständnis so aus: Eingangs werden Oligonukleotide synthetisiert, die dann zum kompletten Gen ligiert in ein Plasmid kloniert und in transformierten Zellkulturen amplifiziert werden. Die aufgereinigten Plasmide mit verifizierter Sequenz landen nach finaler Qualitätskontrolle beim Auftraggeber. Wie viele Nukleotide sind die Oligonukleotide im Schnitt beziehungsweise maximal lang?

nagene: Das ist Firmengeheimnis.

Verwenden Sie für die Transformation einen besonderen E.-coli-Stamm?

nagene: Ja, es werden diverse E.-coli-Stämme verwendet. Welche das sind, ist jedoch ebenfalls Firmengeheimnis.

Ist jedes Produkt absolut maßgeschneidert für den jeweiligen Patienten? Wenn nicht, hätte ein Pharmaunternehmen ja eine „Blaupause“ und könnte für theoretisch unendlich viele Patienten den Impfstoff herstellen.

nagene: Ja, jedes Gen ist einzigartig. Jeder Patient hat sein einzigartiges Gen. Es können nicht gleichzeitig mehr hergestellt werden, es geht nur pro Patient, deswegen gibt es keine Blaupause.

»Genau zu dieser Zeit trat ein Investor unerwartet und rasch in unser Leben.«

Ist für Sie ab Übergabe des Plasmids an den Auftraggeber das Projekt beendet – oder sind Sie am Unternehmensgewinn beteiligt, wenn ein Produkt herauskommt?

nagene: Die Geschäftsbeziehung mit unseren Kunden endet nach der Übergabe des Plasmids. Wir sind nicht am Unternehmensgewinn oder an den Gewinnen aus den Produkten, die auf Grundlage unserer DNA-Sequenzen entwickelt wurden, beteiligt. Unsere Hauptpriorität liegt darin, hochwertige DNA-Sequenzen und exzellenten Kundenservice bereitzustellen, um die Forschung und Entwicklung unserer Kunden bestmöglich zu unterstützen.

Sehen Sie Gefahr, dass jemand Ihr Konzept einfach kopiert und sich als Konkurrent etabliert?

nagene: Diese Möglichkeit besteht immer. Allerdings ist die Umsetzung von GMP sehr komplex und erfordert eine erhebliche Investition in den Aufbau einer spezialisierten Abteilung. Es werden spezielle Fachkräfte und Ressourcen benötigt, um die strengen GMP-Standards zu erfüllen. In der Vergangenheit haben selbst große, millionenschwere Pharmaunternehmen versucht, eine eigene Gensynthese-Abteilung mit GMP-Zertifizierung aufzubauen, sind jedoch an den zahlreichen Herausforderungen gescheitert. Für solche Unternehmen ist es oft schneller, einfacher und kostengünstiger, auf etablierte CDMOs [Contract Development and Manufacturing Organization] wie nagene zurückzugreifen. Aus diesem Grund schließen wir oft langfristige Verträge mit unseren Kunden.

Wie viele Aufträge werden Sie in den Anfangsjahren parallel bearbeiten können, was ist Ihre Vision auf lange Sicht?

nagene: Im derzeitigen Technologiezentrum 2 sind wir aufgrund von begrenzten Res-

ourcen, insbesondere der 75-m²-Laborfläche, in unserer maximalen Tagesproduktion von Genen beschränkt, die aber trotzdem sehr hoch liegt. Ab 2025 jedoch, mit der Eröffnung des Technologiezentrums 3, werden wir über erheblich mehr Möglichkeiten verfügen, da dieses über knapp 1.000 m² Laborfläche und eigene „anmietbare“ Exklusivlabore verfügt, die speziell für einzelne Kunden reserviert werden können. Dadurch können wir unsere Kapazität deutlich erhöhen und flexibler auf Kundenanforderungen reagieren.

Langfristig verfolgen wir eine internationale Expansion. Dies beinhaltet die Erschließung neuer Märkte in Ländern wie China, den Vereinigten Arabischen Emiraten und Deutschland, wobei bereits Anfragen vorliegen. Unsere Vision umfasst auch die Planung eines eigenen Campus und den Bau des Technologiezentrums 4 bis zum Jahr 2030. Hinsichtlich unserer Zertifizierungen arbeiten wir intensiv daran, bis 2027 das GMP-Zertifikat zu erhalten. Bis dahin produzieren wir unter strengen GMP-ähnlichen Bedingungen.

Jetzt noch ein Blick auf die Köpfe, das Start-up selbst und seine Finanzierung. Alle drei Geschäftsführer haben mehrere Jahre bei großen Gensynthese-beziehungsweise Pharmaunternehmen gearbeitet. Sieht man sich als Konkurrent zum einstigen Arbeitgeber? Ergibt sich aus der früheren Arbeit vielleicht ein Vorteil bei der Kundenakquise?

nagene: Unsere alten Arbeitgeber sind keine Konkurrenz, da sie sich nicht im GMP-Umfeld bewegen. Fast alle Konkurrenten beliefern hauptsächlich Universitäten, Forschungseinrichtungen *et cetera*. Diese Kunden sind jedoch nicht die Hauptzielgruppe von nagene, dazu gehören vielmehr Pharmaunternehmen, die höchste Qualität und GMP benötigen.

Wie haben Sie Investoren gesucht, und wie haben Sie diese von Ihrem Vorhaben überzeugt?

nagene: Ursprünglich planten wir, die Finanzierung von nagene mit einem Geschäftskredit bei einer österreichischen Bank zu realisieren. Wir erkannten jedoch nach einiger Zeit, dass dieser Prozess zeitaufwendig sein würde und den Start von nagene und unserer Produktion erheblich verzögern beziehungsweise mehrere Monate nach hinten werfen wird. Genau zu dieser Zeit trat ein Investor unerwartet und rasch in unser Leben. Wir hatten zu diesem Zeitpunkt noch nicht aktiv nach einem Investor gesucht, sondern traf ihn zufällig auf einer Messe in Deutschland [die Start-up-Konferenz bits and pretzels health]. Nach nur wenigen Treffen und unserer

Präsentation war er von unserer Idee überzeugt, und innerhalb weniger Wochen, noch im Dezember 2023, erhielten wir die zugesagte Summe auf unser Geschäftskonto. Dieser schnelle und unkomplizierte Prozess ermöglichte es uns, nagene erfolgreich auf den Weg zu bringen.

Bei dieser Investitionsspritze handelt es sich um eine Million Euro von einer Beteiligungsgesellschaft aus Hongkong. Wie sind die Klauseln bei diesem „Anchor Investor“? Laut Pressemeldung stehen mehrere Investoren aus China sowie den Arabischen Emiraten in der Warteschleife. Erkennt man in Asien das Potenzial schneller, oder ist man in Europa einfach zu zögerlich beziehungsweise risikobewusster?

nagene: Wir sind vertraglich zur Verschwiegenheit bezüglich der Vertragsdetails verpflichtet, aber wir können verraten, dass unser Investor mit einem einstelligen Prozentsatz am Unternehmen uns die Freiheit gewährt, autonom zu handeln. Diese Vereinbarung ermöglicht es uns als Unternehmen, flexibel zu agieren, abgesehen von einigen nicht näher spezifizierten Details in unseren Vereinbarungen.

Asien investiert gelegentlich in riskantere Unternehmungen, jedoch haben sie das erhebliche Potenzial in unserem Geschäftsfeld erkannt. Es könnte auch daran liegen, dass sie spezialisierte Fachleute in diesem Bereich benötigen. Nach unserer Präsentation in Asien haben sie das vorhandene Marktpotenzial und die Möglichkeiten erkannt. Unser Unternehmen wäre sogar in den USA und Dubai noch höher, was zeigt, dass unsere Idee und unser Geschäftsmodell international auf großes Interesse stoßen.

»Die konkrete Geschäftsidee kam während eines entspannenden Waldspaziergangs im Frühling.«

Wie haben Sie das nötige Vermögen zur Firmengründung zusammengebracht? Gab es Förderung seitens der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft (FFG) oder ähnlicher österreichischer Institutionen?

nagene: Zur Zeit der Firmengründung verfügten wir lediglich über ein Startkapital von 36.000 Euro, welches für die Anfangsprojekte und anfallende Kosten verwendet wurde. Wir haben bereits Förderanträge gestellt und warten auf die Genehmigung seitens der Wirtschaftsgesellschaft Wien für zwei Hauptförderprogramme: die „Sachgüterförderung“ und



nagene's Gründungstrio (v.l.n.r.): Alexander Makula, Florian Höfig und Natascha Vujicic

die „Standortinitiative“. Diese könnten uns insgesamt bis zu 650.000 Euro an Fördermitteln einbringen. Des Weiteren planen wir, in den kommenden Monaten weitere Förderanträge bei Organisationen wie der FFG und dem aws, dem Austria Wirtschaftsservice, zu stellen. Diese Schritte sind insbesondere im Hinblick auf die GMP-Zertifizierung sowie den Bau der Hochdurchsatzproduktion und die Vollautomatisierung geplant. Wir befinden uns bereits in Gesprächen und sind zuversichtlich, zusätzliche Unterstützung zu erhalten.

Wie lange dauerte es von der Geschäftsidee bis zur Firmengründung?

nagene: Die Idee, unser eigenes Unternehmen zu gründen, reifte über viele Jahre hinweg. Die konkrete Geschäftsidee kam jedoch wie ein Geistesblitz während eines entspannenden Waldspaziergangs im Frühling 2022. Wir spürten, dass wir etwas Besonderes in der Hand hatten und machten uns daran, unsere Idee zu testen. Wir führten erste Tests sowohl in Auftragslaboren als auch in unserem eigenen kleinen Labor durch, um unsere einzigartigen Alleinstellungsmerkmale zu überprüfen. Nachdem wir festgestellt hatten, dass unsere Vision realisierbar war, haben wir im August 2023 unser Unternehmen gegründet. Von diesem Zeitpunkt an schritten wir in einem atemberaubenden Tempo voran und setzten Meilensteine Woche für Woche. Es fühlte sich an, als würden wir mit Warp-Geschwindigkeit durch die Gründungsphase rasen.

Geht Ihr Plan auf, so werden Sie vermutlich bald Personal aufstocken wollen. Lassen

Sie uns die Uhren einfach vordrehen, und ergänzen Sie den Satz „Bei nagene zu arbeiten ist ..., weil ...“

nagene: Bei nagene zu arbeiten ist wie eine aufregende Reise durch das Genom, bei der du der Kapitän deiner wissenschaftlichen Entdeckungsreise bist. Warum? Weil wir hier nicht nur an unseren Experimenten arbeiten, sondern an der Gestaltung der Zukunft der Biotechnologie. Das bedeutet, dass du bei uns nicht einfach nur einen Job machst – du gestaltest die Welt der Gensynthese neu. Unser Team ist so vielfältig wie die genetische Vielfalt selbst, und wir schätzen die Einzigartigkeit jedes einzelnen Mitarbeiters. Bei nagene kannst du in einem Umfeld arbeiten, das nicht nur von wissenschaftlicher Exzellenz, sondern auch von Teamarbeit und einem unterstützenden Geist geprägt ist. Wir glauben daran, dass großartige Ideen nicht aus dem Nichts entstehen, sondern durch das Teilen von Wissen, die Zusammenarbeit und die kreative Energie jedes Einzelnen. Wenn du also davon träumst, ein Pionier in der Biotechnologie zu sein und Teil eines Unternehmens zu werden, das die DNA der Zukunft gestaltet, dann ist nagene der richtige Ort für dich. Hier bekommst du die Chance, jeden Tag aufs Neue dein wissenschaftliches Abenteuer zu erleben und die Welt zu verändern.

Reziprok, welche Kompetenzen halten Sie in Ihrem Geschäftsfeld für essentiell, und inwieweit würden Sie diese in der akademischen Ausbildung berücksichtigt wünschen?

nagene: Spezifische Kompetenzen sind sicherlich von Vorteil, aber wir bieten bei nagene eine breite Palette von Arbeitsmöglichkeiten an. Neben wissenschaftlichen Positionen haben wir auch in Qualitätskontrolle, Qualitätsmanagement, Supply Chain Management, im Marketing, Personalwesen, bei Finanzen und der Fertigung Stellenangebote.

Wir legen viel mehr Wert darauf, dass unsere (zukünftigen) Mitarbeiter unsere Vision teilen, engagiert sind, kritikfähig, aber auch selbst konstruktive Kritik einbringen. Denn unsere Mitarbeiter sind es, die nagene zu dem machen, was es ist und sein soll. Wir setzen auch auf Diversität und Inklusion in unserem Team und arbeiten eng mit dem Arbeitsmarktservice Österreich zusammen, um Menschen, die Schwierigkeiten beim Wiedereinstieg ins Berufsleben haben, zu unterstützen und den Prozess zu erleichtern. Ferner bieten wir gerne auch Schulungen an, gewähren unseren Mitarbeitern Zugang zu externen Schulungen und fördern Weiterentwicklung und Weiterbildung.

Warum haben Sie sich für den Standort Österreich beziehungsweise Wien entschieden?

nagene: Der Standort Wien ist derzeit sehr gefragt für Life-Science- und Biotech-Unternehmen. Und zwar aus mehreren Gründen. So verfügt Wien über eine starke wissenschaftliche Gemeinschaft und eine Reihe renommierter Universitäten und Forschungseinrichtungen. Dies zieht hochqualifizierte Fachkräfte und Forscher an und fördert die Zusammenarbeit zwischen Unternehmen und wissenschaftlichen Institutionen. Die Stadt Wien hat außerdem in den letzten Jahren erhebliche Anstrengungen unternommen, ein innovationsfreundliches Ökosystem zu fördern. Dies umfasst Inkubatoren, Acceleratoren, Coworking Spaces und Förderprogramme, die Startups und Technologieunternehmen unterstützen. Allgemein bietet Österreich ein investitionsfreundliches Umfeld mit steuerlichen Anreizen für Forschung und Entwicklung. Es gibt auch Zugang zu Finanzierungsmöglichkeiten und Fördermitteln für Unternehmen. Nicht zu vergessen: Wien liegt inmitten Europas und ist gut vernetzt, was den Zugang zu internationalen Märkten erleichtert. Dies ist besonders wichtig für Unternehmen in Biowissenschaften und Technologie, die global agieren möchten. Schließlich bietet Wien eine hohe Lebensqualität, was es attraktiv macht, Fachkräfte aus dem In- und Ausland anzuziehen. Die Stadt hat ein reiches kulturelles Erbe, ein gutes Gesundheitssystem und eine hohe Sicherheit. Alles in allem macht diese

Kombination Wien zu einem idealen Standort für Life-Science- und Technologieunternehmen, die von der starken wissenschaftlichen Grundlage, den Innovationsmöglichkeiten und der günstigen Geschäftsumgebung profitieren möchten.

»Die COVID-19-Impfstoffe von Pfizer-BioNTech und Moderna haben das Vertrauen in die mRNA-Technologie gestärkt.«

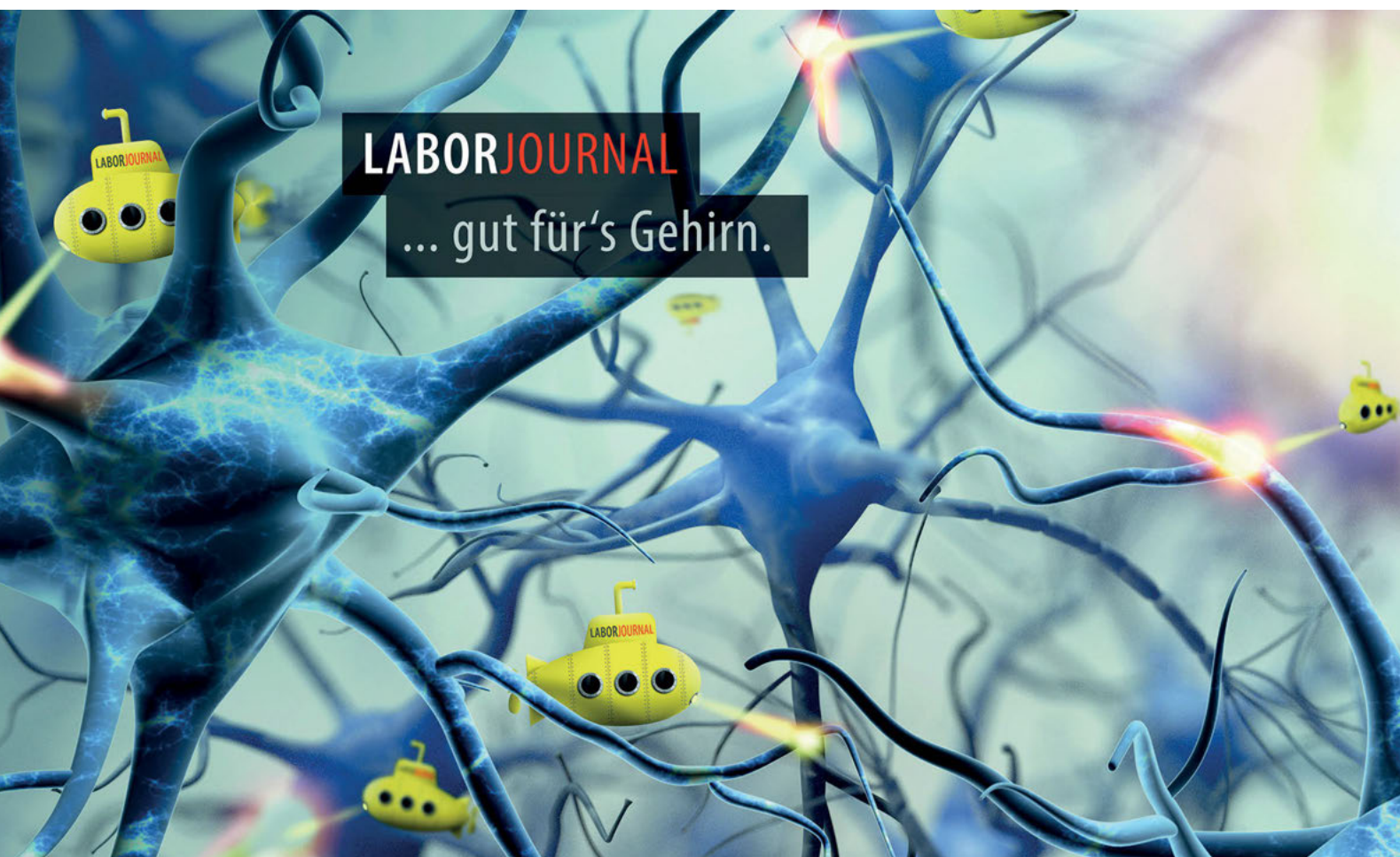
Wie kam es zum Firmennamen „nagene“?

nagene: Die Idee entstand tatsächlich unter der Dusche (*lacht*), lange vor der Firmengründung. Das N steht dabei für Natascha, das A für Alexander und „gene“ steht für das, was wir tun. Unser dritter Mitgründer, Florian, kam erst etwas später in unser Unternehmen, daher fand er in unserem Namen keinen Platz mehr. Man könnte aber sagen, Florian steht für das „gene“ im Namen, stellvertretend für sein geballtes Know-how in diesem Segment.

Verdanken Sie Ihre Geschäftsidee, Firmengründungsentscheidung und Investorenüberzeugung „ein bisschen“, „stark“ oder „keineswegs“ der Coronapandemie durch das Aufkommen von mRNA-Impfstoffen?

nagene: Die Coronapandemie hat das Interesse an mRNA-Arzneimitteln weltweit erheblich gesteigert. Dies ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Erstens haben die erfolgreichen COVID-19-Impfstoffe von Pfizer-BioNTech und Moderna gezeigt, dass die mRNA-Technologie äußerst effektiv sein kann, was das Vertrauen in diese Plattformtechnologie gestärkt hat. Zweitens hat die Pandemie die Dringlichkeit der Impfstoffentwicklung und -produktion verdeutlicht. Die schnelle Entwicklung von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19 hat gezeigt, dass diese Technologie in der Lage ist, schnell auf neue Bedrohungen zu reagieren. Dies hat die Nachfrage nach mRNA-Technologie in der Impfstoffentwicklung erhöht. Drittens hat die Pandemie die Bedeutung der mRNA-Technologie für die Entwicklung von Therapeutika und Impfstoffen gegen verschiedene Krankheiten verdeutlicht. Forscher und Unternehmen erkennen nun das Potenzial von mRNA nicht nur für Infektionskrankheiten, sondern auch für die Behandlung von Krebs, genetischen Erkrankungen und anderen Gesundheitsproblemen. Insgesamt hat die Coronapandemie das Interesse an mRNA-Arzneimitteln weltweit gesteigert und dazu beigetragen, die Entwicklung und Anwendung dieser Technologie voranzutreiben.

Das Gespräch führte Andrea Pitzschke





PRODUKTÜBERSICHT: MANUELLE NUKLEINSÄURE-EXTRAKTIONSKITS

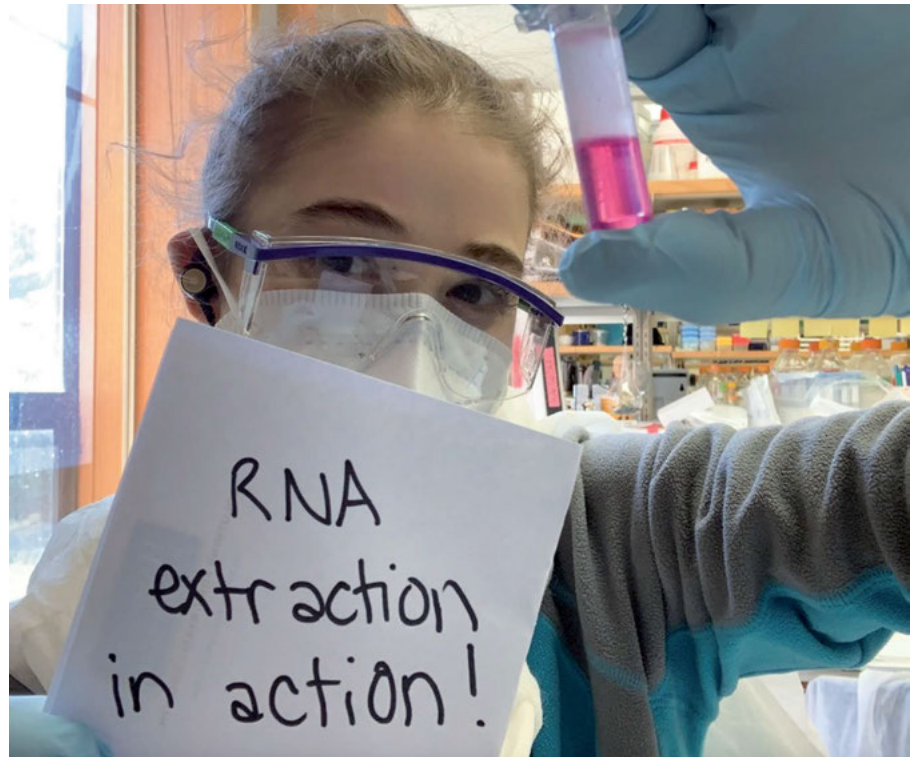
Alles entscheidende Routine

Ohne die kleinen Schächtelchen mit Silica-basierten Säulen oder Kügelchen für die Nukleinsäure-Extraktion kommt kaum ein Labor mehr aus. Kreative Köpfe erfinden dennoch immer wieder alternative Extraktionstechniken.

Wer DNA oder RNA für Diagnostik, Next-Generation-Sequencing, PCR oder qPCR, Genexpressions-Analysen, Metagenomikstudien oder eine der vielen weiteren angesagten molekularbiologischen Techniken benötigt, kommt nicht umhin, die Nukleinsäuren aus den jeweiligen Proben herauszufriemeln. In den Laboren von Pharmakonzernen oder universitären Core Facilitys erledigen diesen Job häufig Pipettierroboter oder spezielle Extraktionsautomation für Nukleinsäuren. Kleinere Forschungsgruppen können sich diese aber in den seltensten Fällen leisten, oder ihr DNA- oder RNA-Durchsatz ist so gering, dass sich die Anschaffung von Extraktionsautomaten nicht lohnt. TAs und Doktoranden müssen daher die Pipetten selbst in die Hand nehmen und die Nukleinsäuren manuell aus Zellen oder Geweben herausklamüsern. Erfahrene TAs spulen die dazu nötigen Arbeitsschritte im Schlaf herunter und kennen die einschlägigen Protokolle aus dem Effeff.

Der relativ simple Ablauf der Nukleinsäure-Extraktion sollte aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Qualität der isolierten RNA oder DNA maßgeblich über das Wohl und Weh der damit geplanten Experimente entscheidet. Aus einer während der Isolation von RNasen geschredderten RNA kann auch ein High-End-Sequenzierer keine perfekte Sequenz mehr zaubern, und wenn die extrahierte DNA mit Enzym-Inhibitoren verunreinigt ist, streikt bei der qPCR selbst die robusteste DNA-Polymerase. Primäres Ziel der unterschiedlichen Extraktionstechniken ist daher, eine möglichst saubere und intakte RNA oder DNA zu erhalten – wenn die dazu nötigen Arbeitsabläufe auch noch einfach und schnell durchzuführen sind, umso besser.

Neben hausgemachten Protokollen verwenden Forschende für die Extraktion oft manuelle Nukleinsäure-Extraktions-Kits, die alle benötigten Komponenten für die Isolation von DNA oder RNA in vorgefertigten Mischungen enthalten. Die überwiegende Mehrheit der Kits nutzt die hohe Affinität der bei sauren pH-Werten negativ geladenen DNA- oder



Die klassische RNA-Extraktion mit Phenol/Chloroform ist auch in Zeiten von Nukleinsäure-Extraktions-Kits nicht totzukriegen.

Foto: The Bumbling Biochemist

RNA-Moleküle an positiv geladene Silica-Partikel für die Reinigung. Besonders stark ist die Bindung, wenn die Nukleinsäuren in einem Puffer mit einer sehr hohen Salzkonzentration gelöst sind. Die meisten Hersteller setzen dem Lysepuffer daher ordentlich Guanidinthiocyanat zu und schlagen damit zwei Fliegen mit einer Klappe: Das in der Hofmeister-Reihe ganz rechts stehende Thiocyanat-Anion wird von Wasser kaum hydratisiert und löst daher in der Wasserstruktur des Lysepuffers ein ziemliches Chaos aus, dem die darin enthaltenen Proteine sehr schnell zum Opfer fallen. Durch die chaotrope Wirkung des Thiocyanat-Ions entfalten sie sich und werden schließlich denaturiert. Guanidinthiocyanat hält darüber hinaus auch noch DNase- oder RNase-Enzyme davon ab, an DNA- beziehungsweise RNA-Molekülen herumzuknabbern und diese abzubauen.

Nach der Bindung der Nukleinsäuren an die Silica-Oberfläche wäscht man Verunreinigungen mit einer Ethanol-Lösung ab und eluiert die Nukleinsäuren mit Wasser oder einem Tris-EDTA-Puffer von der Silica-Membran. Will man nur DNA oder RNA isolieren, zerhackt man die nicht gewünschte Nukleinsäure anschließend mit einer DNase respektive RNase. Nach diesem Grundprinzip funktionieren sowohl Silica-basierte Kits für die Extraktion von genomischer DNA als auch RNA. Bei speziellen RNA-Extraktions-Kits wird das Lysat mit Ethanol versetzt, um die Bindung von DNA an die Silica-Membran selektiv zu blockieren. Die Reinheit der mit diesen Kits extrahierten RNA reicht für die meisten Standardanwendungen aus. Benötigt man jedoch absolut saubere RNA, kommt man auch hier um eine zusätzliche DNase-Behandlung nicht herum.

Wenngleich Silica-basierte Spinsäulen und Kügelchen für die Nukleinsäurereinigung in den Laboren dominieren, experimentieren Forschende auch mit neuartigen Extraktionssystemen. Dazu zählen zum Beispiel Ionische Flüssigkeiten (IL). Besonders fasziniert von deren Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten in den Biowissenschaften ist die portugiesische Chemikerin Mara Guadalupe Freire Martins. An der University of Aveiro synthetisiert ihr Team ionische Flüssigkeiten, die neuroprotektiv wirken und Nervenzellen vor schädlichen Einflüssen schützen sollen. IL eignen sich aber auch für die Extraktion von DNA und bewahren die DNA nach der Isolation offensichtlich auch vor dem Abbau durch DNase I (*Sep. Purif. Technol.* 315: 123646).

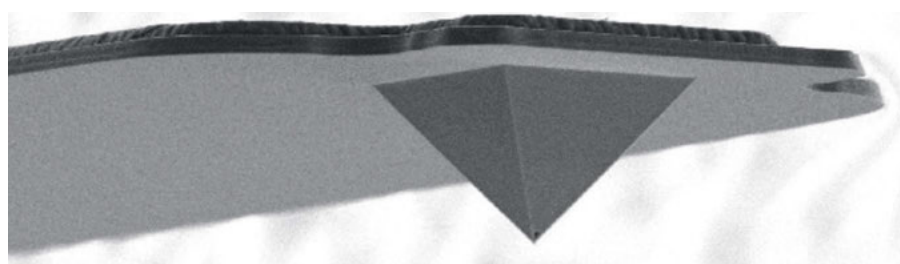
Das von den Portugiesen erdachte IL-Extraktionssystem ist eine Variante der sogenannten Dreiphasen-Partitionierung (TPP) mit wässrigen Zweiphasensystemen. Klassische TPP-Systeme bestehen aus einer organischen *tert*-Butanol-Phase, einer wässrigen Ammoniumsulfat-Phase sowie einer an der Phasengrenze gelegenen Interphase. Sie eignen sich zum Beispiel für die Reinigung von Proteinen, die sich in der Interphase ansammeln. Statt mit *tert*-Butanol und einer Ammoniumsulfatlösung etablierte die Gruppe die beiden Phasen der TPP mit einer Ionischen Flüssigkeit sowie einer Polymerlösung. Ionische Flüssigkeiten enthalten normalerweise kein Wasser und bestehen komplett aus Ionen. Dennoch schmelzen sie je nach Zusammensetzung bereits bei Temperaturen unter 100 Grad Celsius oder sind sogar bei Raumtemperatur flüssig. Da viele IL biokompatibel sind und sich ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften maßschneidern lassen, sind sie für biologische Anwendungen ausgesprochen reizvoll.

Störenfried DNase fällt aus

Die Forschenden testeten für ihre DNA-Extraktionsversuche verschiedene IL, die als Kation Cholinium ((2-Hydroxyethyl)-Trimethylammonium; $[N_{111(2OH)}^+]$) und als Anionen zum Beispiel Chlorid, Bromid oder auch Glycolat [Gly] enthielten. Die Polymerphase bestand aus Polyethylenglycol (PEG) oder Polypropylenglycol (PPG). Tatsächlich reicherte sich die DNA in der IL-Phase an, die in der Regel die obere Phase bildete. Am effektivsten funktionierte die Extraktion mit der Kombination aus Cholinium-Glycolat und Polyethylenglycol mit einem Molekulargewicht von 400 Gramm pro Mol (PEG 400). Der Clou der Geschichte ist jedoch, dass DNase I an der von Cholinium-Glycolat und PEG 400 gebildeten Interphase ausfällt und denaturiert wird. Die gereinigte DNA ist hierdurch vor dem Abbau

durch DNase I geschützt. Interessant ist auch der Preisvergleich der Gruppe zwischen IL-Extraktion und einem kommerziellen DNA-Extraktions-Kit. 25 Extraktionen mit dem Kit kosten etwa 350 Euro. Die Reagenzien für 25 Extraktionen mit der Ionischen Flüssigkeit erhält man bereits für circa 30 Euro, obwohl die für den kleinen Labormaßstab benötigten Mengen noch recht teuer sind. Würde man sie im großen Stil produzieren, wäre die IL-Extraktion sicher noch deutlich günstiger.

Ein ziemlich ausgefallenes, aber äußerst raffiniertes Verfahren für die Extraktion von mRNA aus einzelnen Zellen hat eine Gruppe um Julia Vorholt von der ETH Zürich sowie Bart Deplancke von der École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) ausgetüfelt (*Nature* 608: 733-40). Für die Erstellung transkriptomischer Profile einzelner Zellen benötigten die Forschenden eine Technik, mit der sie die Zellen während der mRNA-Extraktion am Leben halten konnten.



Durch ein winziges Loch in der pyramidenförmigen Spitze des FluidFM-Cantilevers wird das Cytosol mit der darin enthaltenen mRNA für die Live-Seq-RNA-Sequenzierung angesaugt.

Foto: ETH

Mit klassischen auf der Zellyse basierenden Extraktionsverfahren war da nicht viel zu holen. Die Schweizer kamen daher auf die Idee, die von Tomaso Zambellis Team an der ETH Zürich entwickelte Flüssig-Rasterkraftmikroskopie (FluidFM) für die RNA-Extraktion umzumodeln. Bei der Rasterkraftmikroskopie (AFM) tastet die pyramidenförmige Spitze oder Nadel eines nur wenige hundert Mikrometer langen Federelements beziehungsweise Cantilevers die Oberfläche der untersuchten Probe ab. Sogenannte *x*-, *y*- und *z*-Piezoelemente bewegen den Cantilever präzise in den gewünschten Nanometerschritten entlang der drei Raumachsen über die Probe. Ein auf die Rückseite des Cantilevers gerichteter Laserstrahl detektiert die Auslenkungen des Federelements und leitet die Signale an eine Recheneinheit weiter, die daraus ein dreidimensionales Bild der Probenoberfläche erstellt.

Statt des üblichen massiv gearbeiteten Federarms montierte Zambelli einen ausgehöhlten Cantilever an das AFM, der wie ein hauchdünner Strohhalm oder eine Nanopipette funktioniert. Ein Kanal in seinem Inneren verbindet ein winziges Loch an der

Cantilever-Spitze mit einer Ansaugvorrichtung. Wird ein Unterdruck angelegt, kann der Cantilever zum Beispiel eine Zelle anheben und an einer anderen Stelle wieder absetzen. Übt die Experimentatorin oder der Experimentator jedoch via *z*-Piezoelement etwas mehr Kraft auf die Cantilever-Nadel aus, kann diese auch in die Zelle eindringen und einige Pikoliter des Cytosols ansaugen. Offensichtlich ist der kleine Pikser für Zellen kein Problem – sie überstehen die Prozedur unbeschadet und leben munter weiter.

Nur ein Hauch mRNA

Aber wie schafft man es, aus einem Pikoliter Cytosol oder sogar nur Bruchteilen davon mRNA zu extrahieren? Mit viel Glück enthält der Pikoliter vielleicht ein paar Pikogramm RNA. Wenn man wie das Team um Vorholt und Deplancke vorhat, die mRNA zu sequenzieren, um ein Profil der Genexpression in leben-

den Einzelzellen zu erstellen, sollte man also nicht zu viel mRNA bei der Extraktion verlieren. Die Forschenden gingen die Sache aber recht pragmatisch an. Nach dem Absaugprozess zogen sie die Cantilever-Spitze aus der Zelle heraus, spülten sie kurz in Wasser und trockneten sie danach an der Luft. Anschließend platzierte das Team einen Tropfen Lysepuffer in dem Nöpfchen eines Glas-Slides, tauchte die Cantilever-Spitze hinein und presste das in den Cantilever gesaugte Cytosol mit leichtem Überdruck aus dem Kanal in den Tropfen. Letzteren konnte die Schweizer Gruppe schließlich wieder von Hand mit der Pipette in ein PCR-Röhrchen überführen und für die weiteren Schritte der geplanten RNA-Sequenzierung aufbereiten.

Da die Zellen die mRNA-Extraktion lebend überstehen, nennt die Gruppe das Verfahren Live-Seq. Weniger gut geht die Sache für Zellen aus, die mit einem der üblichen Nukleinsäure-Extraktions-Kits malträtiert werden, die Sie auf den nächsten Seiten finden. Aber wer hat schon ein Rasterkraftmikroskop im Labor rumstehen, mit dem er oder sie Nukleinsäuren aus einzelnen Zellen saugen kann?

Harald Zähringer

Nukleinsäure-Extraktions-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
7Biosciences Neuenburg am Rhein www.7bioscience.com Kontakt: Tel. +7631 7937980 contact@7bioscience.com <i>Hersteller: Invitek Diagnostics Germany (Invitek Molecular)</i>	InviPrep Fast Lysis Buffer	Unter 20 min Zeitaufwand Inhibitor-freie DNA-Extrakte	97,- (20 ml)
	InviSorb Spin Tissue Mini Kit	Bis zu 50 µg DNA Optimierte Protokolle	608,- (250 Präp.)
	InviSorb Spin Blood Mini Kit	Keine Erythrozytenlyse nötig Kompatibel mit Antikoagulantien	605,- (250 Präp.)
	InviSorb Spin Plant Mini Kit	Schonendes Puffersystem Bis zu 50 µg DNA, effiziente Entfernung von Sekundärmetaboliten	725,- (250 Präp.)
	InviSorb Spin Soil DNA Kit	Entfernung von PCR-Inhibitoren DNA-Extraktion aus Bakterien und Pilzen	Ab 259,- (50 Präp.)
	PSP SalivaGene DNA Kit	DNA-Extraktion aus Speichel oder Abstrichen Extraktion von bakterieller DNA und Wirts-DNA	Ab 255,- (50 Präp.)
	PSP Spin Stool DNA Basic Kit	DNA-Extraktion aus stabilisierten Proben oder frischen/gefrorenen Stuhlproben Extraktion von bakterieller DNA und Wirts-DNA	Ab 255,- (50 Präp.)
	RTP Pathogen Kit	Lyse in einem Schritt Extraktion von viraler DNA/RNA und bakterieller DNA	Ab 289,- (50 Präp.)
	InviSorb Spin Universal Kit	Extraktion von viraler DNA/RNA, bakterieller DNA sowie genomischer DNA	Ab 272,- (50 Präp.)
	InviTrap Spin Universal RNA Mini Kit	Entfernung genomischer DNA während der Lyse Optimierte Protokolle	Ab 307,- (50 Präp.)
	InviTrap Spin Plant RNA Mini Kit	Entfernung genomischer DNA Co-Aufreinigung von viraler RNA aus Phytopathogenen	Ab 307,- (50 Präp.)
Amsbio Europe Alkmaar (Niederlande) www.amsbio.com Kontakt: Tel. +31 72 808 0244	MagSi-DX Pathogen	--	Ab 285,-
	MagSi-NA Pathogens	--	Ab 285,-
	MagSi-DNA Body Fluid	--	Ab 210,-
	MagSi-DNA Tissue & Cells	--	Ab 300,-
	MagSi-cfDNA	--	965,-
	MagSi-DNA Animal	--	Ab 250,-
	MagSi-DNA FFPE	--	Ab 545,-
	MagSi-DNA Stool	--	Ab 405,-
	Genomic DNA Extraction Kit	--	350,-
	vamPure Blood Nucleic Acid Extraction Kit	--	270,-
	AnaPrep Extraction Kits	--	Ab 285,-
	cfPure Kit	--	Ab 490,-
	Broad Range Total RNA Isolation Kit	--	285,-
	Cartilage RNA Isolation Kit	--	485,-
Avantor (VWR) Darmstadt https://de.vwr.com Kontakt: Tel. +49 7251 717 600 kompetenzteam.lifescience@vwr.com	peqGOLD DNA-Mini-Kits	Extraktion von DNA aus Blut und Gewebe 20 min Zeitaufwand nach der Lyse	145,- (50 Präp.)
	peqGOLD Total RNA Kit	Extraktion von bis zu 100 µg Gesamt-RNA aus Zellkulturen und Geweben Maximal 20 min Zeitaufwand	306,- (50 Präp.)
	peqGOLD Plant RNA Kit	RNA-Extraktion aus Pflanzen Entfernt genomische DNA, Polysaccharide, Phenol etc.	456,- (50 Präp.)
Bio&SELL Feucht / Nürnberg www.bio-sell.de Kontakt: Tel. +49 9128 724 32 32 info@bio-sell.de	Premium Food DNA Extraktion Kit	Extraktion genomischer DNA aus Lebensmitteln und tierischen bzw. pflanzlichen Produkten	Ab 119,- (50 Präp.)
	Fast Forensic Kit	DNA-Extraktion aus forensischen Proben	Ab 39,90 (10 Präp.)
	Speichel Kit	Schnelle DNA-Extraktion aus Wangenabstrichen/Speichel	Ab 49,90 (10 Präp.)
	Superior DNA Mini Kit	Extraktion genomischer DNA aus Gewebeproben	Ab 34,- (10 Präp.)
	Blut DNA Mini Kit	DNA-Extraktion aus 50–400 µl Vollblut	Ab 29,90 (10 Präp.)
	Blut DNA Mini Kit	DNA-Extraktion aus 0,5–2 ml Vollblut	Ab 39,- (10 Präp.)
	Blut RNA Mini Kit	RNA-Extraktion aus 0,5–1 ml Vollblut	Ab 47,90 (10 Präp.)
	Premium RNA Mini Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus unterschiedlichen Ausgangsmaterialien	Ab 47,90 (10 Präp.)
	Plant RNA Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus pflanzlichem Material	Ab 49,90 (10 Präp.)
	Fast si/miRNA Kit	siRNA- und miRNA-Extraktion aus Gewebeproben, Zellen, Bakterien	Ab 94,90 (10 Präp.)
	Superior RNA-Isolierung Tri-Flüssig	Gesamt-RNA-Extraktion aus verschiedenen Ausgangsmaterialien	119,-

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Tel. +49 2151 6520830 info@bio-budget.de	my-Budget RNA Mini Kit	Ca. 8 min Zeitaufwand Geeignet für Zellkulturen, Gewebeproben, Biopsien, Bakterien	189,- (50 Pröp.)
	my-Budget RNA Kits	Etwa 30 min Zeitaufwand Verschiedene Puffer zur Optimierung	Ab 189,- (50 Pröp.)
	my-Budget RNAmagic	RNA-Extraktion aus Gewebe, Zellen, Bakteriensuspensionen, Pflanzen etc. Ca. 60 min Zeitaufwand	125,- (100 ml)
	my-Budget DNA Mini Kit	DNA-Extraktion aus Gewebe, Nagerschwänzen, Wangenabstrichen, Zellkulturen etc. Ca. 10 min Zeitaufwand nach der Lyse	119,- (50 Pröp.)
	my-Budget DNA Kits	Für verschiedenste Ausgangsmaterialien geeignet Ab ca. 30 min Zeitaufwand	Ab 109,- (50 Pröp.)
	Buccal Prep Plus DNA Isolation Kit	Weniger Pipettierschritte Mit oder ohne Tupfer erhältlich	254,- (50 Pröp.)
BioCat Heidelberg www.biocat.com Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 6221 7141516 info@biocat.com	Norgen Biotek Total RNA Purification Kits	Gesamt-RNA wird unabhängig von Größe oder GC-Gehalt extrahiert	Auf Anfrage
	Norgen Biotek Cell-Free Circulating RNA Purification Kits	Bias-freie Aufreinigung Konzentration der cfRNA möglich	Auf Anfrage
	Norgen Biotek Total Genomic DNA Purification Kits	Extrahiert Inhibitor-freie genomische DNA Spin-Säulen, 96-Well-Platten, Magnetkügelchen	Auf Anfrage
	Norgen Biotek Cell-Free Circulating DNA Purification Kits	Konzentration der cfDNA möglich Für frische oder konservierte Proben	Auf Anfrage
Bioron Römerberg www.bioron.de Kontakt: Tel. +49 6232 29844 0	Ron's Tissue & Blood DNA Mini Kit	Einfache Handhabung, hohe Ausbeute, kostengünstig	99,- (50 Pröp.)



Blood & Tissue gDNA Extraction Kit

Kinderleicht zur besten DNA-Qualität
für alle Downstream Applikationen!

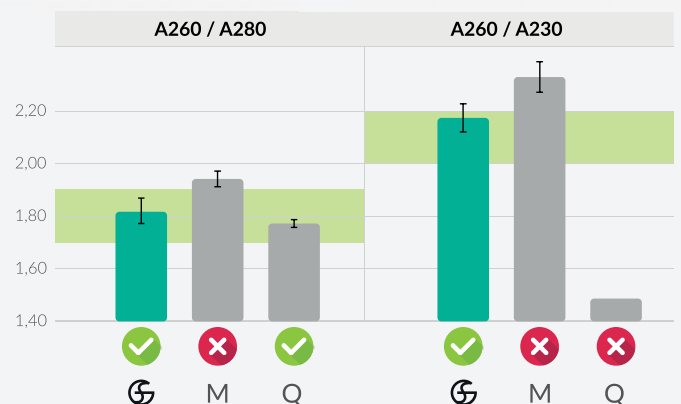
Das FastGene® Blood & Tissue Kit liefert hochreine DNA mit optimalen Absorptionsverhältnissen.

Jetzt kostenloses Musterkit testen!

www.nippongenetics.eu/gdna-kits

www.nippongenetics.eu

info@nippongenetics.eu



Nukleinsäure-Extraktions-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Biozym Scientific Hessisch-Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Monika Burbach Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com Hersteller: Nexttec, LGC Genomics, Biotechrabbit, MagBio	nexttec 1-Step DNA Isolation Kits	4 min Zeitaufwand nach der Lyse Weniger Abfall	Ab 24,40
	QuickExtract DNA Extraction Solution	Für PCR geeignete DNA in 8 min Skalierbar und nicht toxisch	Ab 77,30
	MasterPure DNA & RNA Purification Kits	Skalierbar, nicht toxisch Hohe Ausbeute, auch für hochmolekulare DNA geeignet	Ab 103,-
	GenUP Total RNA Kits	Physikalische Entfernung der DNA Kein β -Mercaptoethanol Hohe Ausbeute	Ab 70,-
	GenUP gDNA Kits	Einfache und schnelle Prozedur Bindekapazität der Säule über 100 μ g	Ab 50,-
	HighPrep Blood & Tissue DNA Kit	Hohe DNA-Ausbeute, effiziente Protokolle und reproduzierbare Ergebnisse	Ab 199,-
	HighPrep Total RNA Plus Kit	Hohe Ausbeute und Qualität Frei von giftigen organischen Lösungsmitteln	Ab 475,-
	HighPrep Plant DNA Plus Kit	Gereinigte DNA in PCR-Qualität Enthält Kügelchen zur Homogenisierung der Probe	Ab 213,50
Canvax Valladolid, Spanien www.canvaxbiotech.com Kontakt: Tel. +34 983 548563 info@canvaxbiotech.com	HigherPurity Buccal Swab DNA Extraction Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 104,95 (50 Präp.)
	HigherPurity Buccal Saliva DNA Extraction Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 110,16 (50 Präp.)
	HigherPurity Blood DNA Extraction Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 110,16 (50 Präp.)
	HigherPurity Tissue DNA Extraction Kit (Reagent)	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 87,48 (20 Präp.)
	HigherPurity Blood DNA Extraction MiniSpin Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 126,56 (50 Präp.)
	HigherPurity Bacterial DNA Isolation Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 93,- (50 Präp.)
	HigherPurity Yeast DNA Isolation Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 154,44 (50 Präp.)
	HigherPurity Swab DNA Extraction Mini Spin Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 139,32 (50 Präp.)
	HigherPurity Saliva DNA Extraction Mini Spin Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 132,84 (50 Präp.)
	HigherPurity Plant DNA Purification Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 152,28 (50 Präp.)
	HigherPurity Stool DNA Isolation Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 149,04 (50 Präp.)
	HigherPurity Soil DNA Isolation Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 137,16 (50 Präp.)
	HigherPurity FFPE DNA Isolation Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 207,36 (50 Präp.)
	HigherPurity Tissue DNA Purification Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 132,84 (50 Präp.)
	HigherPurity Food DNA Purification Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 165,24 (50 Präp.)
	HigherPurity Milk Bacterial DNA Extraction Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	294,84 (100 Präp.)
	HigherPurity Circulating DNA Purification Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 301,32 (50 Präp.)
	PRImeZOL Reagent	Einfaches und schnelles Protokoll	88,- (100 ml)
	HigherPurity Saliva RNA Extraction Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 239,76 (50 Präp.)
	HigherPurity Plant RNA Purification Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 214,92 (50 Präp.)
	HigherPurity Blood/Cultured Cell Total RNA Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 163,08 (50 Präp.)
	HigherPurity Tissue Total RNA Purification Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 157,43 (50 Präp.)
HigherPurity Total RNA Extraction Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 243,- (50 Präp.)	
HigherPurity Viral DNA/RNA Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 344,71 (100 Präp.)	
HigherPurity Viral RNA Extraction Kit	Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 345,74 (100 Präp.)	
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Tel. +49 721 5606 1025 info@carlroth.de	ROTIPrep gDNA Mini 2.0	gDNA-Extraktion Hohe Ausbeute	Ab 52,-
	ROTIPrep Plant DNA	DNA-Extraktion aus Pflanzenmaterialien 3 verschiedene Lysepuffer	Ab 66,-
	ROTIPrep DNA Micro	DNA-Extraktion aus kleinen Probemengen Schnell, einfach und zuverlässig	Ab 59,-
	ROTIPrep Soil DNA	DNA-Extraktion aus komplexen Bodenproben	Ab 110,-
	ROTIPrep DNA & RNA Mini	Separate Extraktion von DNA und RNA aus einer Probe	Ab 65,-


ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Corning Life Sciences Amsterdam (Niederlande) www.corning.com Kontakt: Tel. +31 20 659 6051 Info@corning.com	Axygen AxyPrep MAG Viral Nucleic Acid Purification Kit	Einfache Extraktion	Ab 892,- (96 Präp.)
	Axygen AxyPrep MAG Tissue Genomic DNA Purification Kit	Einfache DNA-Extraktion	Ab 348,- (96 Präp.)
Diagenode Seraing (Belgien) www.diagenode.com Kontakt: Tel. +32 4 364 20 50 info@diagenode.com	XL GenDNA Extraction Module	Extraktion von 60 Mikrogramm genomischer DNA aus kultivierten Zellen	110,-
Enzo Life Sciences Lörrach www.enzolifesciences.com Kontakt: Tel. +49 7621 5500526 info-de@enzolifesciences.com	Ampixtract DNA Isolation Kit	Weniger als 15 min Zeitaufwand DNA-Extraktion aus Plasma oder Serum mit DNA-Gehalt von 0,1 Nanogramm	Ab 218,- (50 Präp.)
	Ampixtract Blood and Cultured Cell DNA Extraction Kit	20 min Zeitaufwand Effiziente DNA-Extraktion aus Leukozyten oder kultivierten Säugerzellen	Ab 220,- (50 Präp.)
	Ampixtract Urine DNA Isolation Kit	20 min Zeitaufwand DNA-Extraktion aus Urin	Ab 224,- (50 Präp.)
	Ampixtract General Tissue Section DNA Isolation Kit	Zwei Stunden Zeitaufwand DNA-Extraktion aus Gewebeproben mit 1 Nanogramm DNA	Ab 339,- (50 Präp.)
	Ampixtract Paraffin Tissue Section DNA Isolation Kit	DNA-Extraktion aus Gewebeproben mit 1 Nanogramm DNA Keine Deparaffinierung nötig	Ab 298,- (50 Präp.)
	Ampixtract SARS-CoV-2 Extraction Kit (RUO)	RNA-Extraktion aus Viren Konsistente Ausbeuten	509,- (96 Präp.)
GeneON-Bioscience Ludwigshafen www.geneon.net Kontakt: Tel. +49 621 5720 864 info@geneon.net	Aufreinigungskits für Bakterien-DNA	Bis zu 20 µg extrahierte DNA 1–3 ml Probenmaterial	110,- (100 Präp.)
	Aufreinigungskit für DNA aus Gewebe	Bis zu 20 µg extrahierte DNA Keine organisch-basierte Extraktion nötig	124,- (100 Präp.)
	Aufreinigungskit für DNA aus Bodenproben	Bis zu 200 ng DNA aus bis zu 1 g Bodenprobe	194,- (25 Präp.)
	Aufreinigungskit für DNA aus Blut	Bis zu 20 µg DNA aus 1 ml Vollblut	124,- (100 Präp.)
	Aufreinigungskit für DNA aus forensischen Proben	Für unterschiedliche Proben geeignet	164,- (25 Präp.)
	Aufreinigungskit für DNA aus Lebensmitteln	DNA-Extraktion aus verarbeiteten oder rohen Lebensmitteln	100,- (25 Präp.)
	Aufreinigungskit für DNA aus Pflanzen	Bis zu 20 µg extrahierte DNA Keine organisch-basierte Extraktion nötig	115,- (100 Präp.)
	Aufreinigungskit für DNA aus Pilzen	Bis zu 20 µg extrahierte DNA	164,- (100 Präp.)



Manuelle Nukleinsäure-Extraktion *für jede Anwendung*

- ⊙ Zuverlässige und präzise Lösungen für Ihre Nukleinsäure-Aufreinigung
- ⊙ Gewinnung hochqualitativer DNA & RNA
- ⊙ Für eine Vielzahl von Probenarten, wie Blut, Gewebe, Pflanzen und Mikroorganismen
- ⊙ Optimierte Protokolle für mehr Effizienz
- ⊙ Vielseitig und maßgeschneidert einsetzbar

 Erfahren Sie mehr:
www.promega.com/manual-extraction
www.promega.com/HMW-DNA



HMW DNA für
Long-Read Sequenzierung

Nukleinsäure-Extraktions-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Jens Hamann Laborautomation Köln www.hamann-lab.de Kontakt: Tel. +49 221 7021 855 info@hamann-lab.de <i>Hersteller: A&A Biotechnology</i>	Genomic Mini for genomic DNA purification	Bindekapazität: 20 µg DNA Bis zu 1x10 ⁹ Bakterienzellen, 1x10 ⁶ Säugerzellen, 15 mg Gewebe	Ab 103,44 (50 Präp.)
	Genomic Mini AX Yeast gDNA purification	Bindekapazität: 20 µg DNA Enthält Lyticase Für bis zu 3 ml Hefe	175,20 (60 Präp.)
	Swab DNA purification from swabs	Bindekapazität: 20 µg Elutionsvolumen: ab 150 µl	Ab 46,56 (25 Präp.)
	Sherlock AX DNA purification of samples with trace DNA content	Bindekapazität: 15 µg DNA Für geringe DNA-Mengen	Ab 63,84 (25 Präp.)
	Cell-free AX DNA for circulating free DNA	Für 4 ml Plasmprobe Bindekapazität: 20 µg DNA	181,44 (50 Präp.)
	Viral DNA/RNA isolation	Nukleinsäure-Extraktion aus Speichel sowie Abstrichen Bindekapazität: 50 µg RNA und 10 µg DNA	Ab 98,64 (50 Präp.)
	Total RNA Mini	RNA-Extraktion aus Bakterien-/Zellkulturen, Blut etc. Bindekapazität: 100 µg RNA	Ab 66,96 (25 Präp.)
	Total RNA Midi purification	RNA-Extraktion aus Bakterien-/Zellkulturen, Blut etc. Bindekapazität: 500 µg RNA	124,08 (20 Präp.)
	Clean-Up RNA concentrator	15 µl Elutionsvolumen, bis zu 100 µl Probenvolumen Bindekapazität: 10 µg RNA	Ab 41,76 (25 Präp.)
	Micro RNA Concentrator	miRNA-Extraktion aus Bakterien- und Zellkulturen, Blut etc. Bindekapazität: 10 µg	73,92 (25 Präp.)
IST Innuscreen Berlin www.ist-innuscreen.com Kontakt: Tel. +49 30 948933 80 info.innu@ist-ag.com	innuPREP SE HMW DNA Kit	Extraktion hochmolekularer DNA aus Zellen, Gewebe, Bakterien, Hefen Simpler Workflow	Ab 80,- (10 Präp.)
	innuPREP SE Blood & Eukaryotic Cells UHMW DNA Kit	Extraktion ultrahochmolekularer DNA aus Blut und eukaryotischen Zellen Simpler Workflow	Ab 90,- (10 Präp.)
	innuPREP MP PME cfDNA Kit	Extraktion von cfDNA aus bis zu 5 ml Plasma oder 10 ml Urin	Ab 120,- (10 Präp.)
	innuPREP Sewage Water DNA/RNA Kit	Extraktion viraler, bakterieller und zellfreier DNA und RNA aus (Ab-)Wasser	157,50 (50 Präp.)
	innuPREP TCT Sewage Water Viral DNA/RNA	Extraktion viraler, bakterieller und zellfreier DNA und RNA aus (Ab-)Wasser	Ab 60,- (10 Präp.)
	innuPREP TCT Beer Bacteria DNA Kit	Extraktion bakterieller DNA aus Bier oder bakterieller Kultur	50,- (10 Präp.)
	innuPREP DNA Mini Kit 2.0	Für Blut, Zellen, Gewebe, Bakterien und Hefen	Ab 136,50 (50 Präp.)
	innuPREP RNA Mini Kit 2.0	Extraktion von Gesamt-RNA aus Zellen, Gewebe und Bakterien Ohne β-Mercaptoethanol	Ab 204,75 (50 Präp.)
	innuPREP Micro RNA Kit	Extraktion von mRNA und Gesamt-RNA aus Zellen, Gewebe und Bakterien Ohne β-Mercaptoethanol	Ab 225,75 (50 Präp.)
	innuPREP DNA/RNA Mini Kit	Extraktion von DNA/RNA aus Zellen, Gewebe, Bakterien Ohne β-Mercaptoethanol	Ab 225,75 (50 Präp.)
	innuPREP Virus DNA/RNA Kit	Extraktion viraler DNA/RNA aus Serum, Plasma, Liquor, Zellkulturüberstand etc.	Ab 204,75 (50 Präp.)
	blackPREP Tick DNA/RNA Kit	Extraktion von DNA und RNA aus Zecken Inkl. Tubes zur Homogenisierung	225,75 (50 Präp.)
	blackPREP FFPE DNA Kit / innuPREP FFPE total RNA Kit	Extraktion von DNA bzw. RNA aus FFPE-Material Ohne toxische Substanzen	Ab 152,25 (50 Präp.)
	innuPREP Blood DNA Mini Kit / innuPREP Blood RNA Kit 2.0	Extraktion von DNA bzw. RNA aus bis zu 400 µl (DNA) bzw. 1 ml (RNA) Vollblut	Ab 126,- (50 Präp.)
	innuPREP Plant DNA Kit / RNA Kit	Extraktion von DNA bzw. RNA aus Pflanzenproben Unterschiedliche Lysepuffer	Ab 152,25 (50 Präp.)
	innuPREP Forensic Kit	Extraktion geringster Spuren stark kontaminierter DNA	Ab 157,50 (50 Präp.)
	innuPREP Stool DNA Kit	Extraktion bakterieller bzw. humaner DNA aus Stuhlproben Inkl. Präfilter zur Entfernung fester Bestandteile	183,75 (50 Präp.)
innuSPEED Soil DNA Kit 2.0	Extraktion mikrobieller DNA aus komplexen Bodenproben Inkl. optimierter Tubes zur Homogenisierung	300,- (50 Präp.)	
LGC Biosearch Technologies Berlin www.biosearch.com Kontakt: Tel. +49 30 5304 2200 genomics.emea@lgcgroup.com	sbeadex Nucleic Acid Purification Kits	Nukleinsäure-Extraktion aus unterschiedl. Organismen Wasser-basierter Waschpuffer	Ab 139,- (96 Präp.)
	sbeadex Lightning Nucleic Acid Purification Kits	Automatisierbares Protokoll, 5 min Zeitaufwand Wasser-basierter Waschpuffer	Ab 49,- (10 Präp.)
	mag Nucleic Acid Purification Kits	Nukleinsäure-Extraktion aus unterschiedlichen Probenmaterialien Skalier- und automatisierbar	Ab 174,- (96 Präp.)
	MasterPure Complete DNA, RNA Purification Kit, MasterPure Yeast DNA, RNA Purification Kits	Nukleinsäure-Extraktion in 30–60 min Einfaches, skalierbares Protokoll	Ab 479,- (200 Präp.)
	QuickExtract DNA & RNA Extraction Solutions/Kits	Schnell, einfach und kostengünstig 3-Schritt/One-Tube-Protokoll	Ab 370,- (50 ml, 100 Präp.)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Macherey-Nagel Düren www.mn-net.com Kontakt: Tel. +49 2421 9690 sales@mn-net.com	NucleoSpin Tissue	Allround-Kit für DNA-Extraktion aus Gewebe, Zellen, Bakterien etc.	Ab 42,60 (10 Präp.)
	NucleoSpin DNA RapidLyse	Inklusive MN-Bead-Tubes Keine RNA-Kontamination	Ab 29,60 (10 Präp.)
	NucleoBond HMW DNA	Liefert intakte DNA Kompatibel mit Gewebe, Zellen, Pflanzen, Bakterien etc.	Ab 23,10 (2 Präp.)
	NucleoSpin Blood	Geeignet für Blut, Plasma, Serum, Buffy-Coat und andere Körperflüssigkeiten	Ab 43,- (10 Präp.)
	NucleoSpin Dx Blood	CE-IVD-zertifizierte Isolation von gDNA aus Blut	Ab 177,- (50 Präp.)
	NucleoSpin cfDNA XS	Spezielle Pufferchemie Elution in $\geq 5 \mu\text{l}$	Ab 46,60 (10 Präp.)
	NucleoSpin DNA FFPE XS	Kein Xylen nötig Elution in $\geq 5 \mu\text{l}$	Ab 47,- (10 Präp.)
	NucleoSpin DNA Forensic	Konform mit ISO 18385 DNA aus forensischen Proben	Ab 52,80 (10 Präp.)
	NucleoSpin Plant II	Zwei optionale Lysepuffer (CTAB- oder SDS-basiert)	Ab 47,40 (10 Präp.)
	NucleoSpin Microbial DNA	Inklusive MN-Bead-Tubes und Proteinase K Einfaches und schnelles Protokoll	Ab 47,40 (10 Präp.)
	NucleoSpin DNA Yeast	DNA-Extraktion aus Hefen und Pilzen Inklusive MN-Bead-Tubes	Ab 48,70 (10 Präp.)
	NucleoSpin Soil	Zwei optionale Lysepuffer Komplette Entfernung von Inhibitoren	Ab 70,40 (10 Präp.)
	NucleoSpin DNA Stool	DNA-Extraktion aus Stuhlproben Inklusive MN-Bead-Tubes	Ab 72,90 (10 Präp.)
	NucleoSpin Food	Für komplexe Lebensmittelproben geeignet Entfernung von PCR-Inhibitoren	Ab 47,40 (10 Präp.)
	NucleoSpin eDNA Water	eDNA-Extraktion aus Wasser	Ab 139,- (10 Präp.)
	NucleoSpin RNA	Inklusive rDNase und NucleoSpin-Filter	Ab 66,40 (10 Präp.)
	NucleoSpin RNA Plus	Entfernt gDNA Kein β -Mercaptoethanol oder Tris(2-carboxyethyl)phosphin	Ab 69,80 (10 Präp.)
	NucleoSpin RNA XS	Inklusive rDNase Kein β -Mercaptoethanol nötig, Elution in $\geq 5 \mu\text{l}$	Ab 80,50 (10 Präp.)
	NucleoSpin miRNA	≥ 18 Nukleotide Ohne organische Lösungsmittel Inklusive rDNase	Ab 84,40 (10 Präp.)
	NucleoSpin Triprep	Extraktion von RNA, DNA und Proteinen	Ab 95,50 (10 Präp.)
	NucleoSpin RNA Blood	Direkte Lyse von Vollblut Inklusive DNase	Ab 68,30 (10 Präp.)
	NucleoSpin Dx RNA Blood	CE-IVD-zertifizierte Isolation von RNA aus Vollblut	525,- (50 Präp.)
	NucleoSpin totalRNA FFPE	Pantentierete Paraffin-Auflösung Kein Xylen nötig	Ab 70,90 (10 Präp.)
	NucleoSpin RNA Plant and Fungi	Für schwierige Pflanzen- und Pilzproben Liefert intakte RNA	Ab 66,40 (10 Präp.)
NucleoSpin RNA Plant	Einfache Handhabung Inklusive rDNase	Ab 66,40 (10 Präp.)	
NucleoBond RNA Soil	Hohe Ausbeute und reine RNA Für große Probenmengen geeignet	386,- (20 Präp.)	
NucleoSpin RNA Stool	Gesamt-RNA-Extraktion (inkl. miRNA) Keine Proteinase-K-Behandlung nötig	Ab 121,- (10 Präp.)	
NucleoSpin Virus	Für DNA- und RNA-Viren geeignet Inklusive Carrier-RNA sowie Proteinase K	Ab 54,80 (10 Präp.)	
NucleoSpin VET	Nukleinsäure-Extraktion aus Tierpathogenen Viele Protokolle verfügbar	Ab 63,60 (10 Präp.)	
MagBio Genomics Europe Kraichtal www.magbiogenomics.com Kontakt: Tel. +49 7250 33 13 403 info.europe@ magbiogenomics.com	cfKapture Kit	cfDNA-Extraktion aus Plasma oder Serum Schnell, hohe Ausbeute	Ab 538,-
	HighPrep Blood & Tissue DNA Kit	gDNA-Extraktion aus frisch./gefroren. Blut, Geweben Schnell, hohe Ausbeute	Ab 199,-
	HighPrep Blood & Tissue DNA EP Kit	gDNA-Extraktion aus getrockneten Blutflecken (DBS) für PKU-(Phenylketonurie) oder andere Tests Schnell, hohe Ausbeute	Ab 229,-
	HighPrep Plant DNA Plus Kit	gDNA-Extraktion aus Pflanzenblättern, Samen, Wurzeln und Pilzen Schnell, hohe Ausbeute	Ab 213,50
	HighPrep Total RNA Isolation Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus bukkalen Zellen Schnell, hohe Ausbeute	Ab 483,-
	HighPrep Total RNA Plus Kit	Gesamt-RNA-Extr. aus Säugetiergeweben & kultiv. Zellen Schnell, hohe Ausbeute	Ab 475,-
	HighPrep Plant RNA Plus Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus Pflanzen Schnell, hohe Ausbeute	Ab 467,-
	HighPrep Viral DNA/RNA Kit	Extraktion von Virus-DNA/-RNA aus Körperflüssigkeiten Schnell, hohe Ausbeute	Ab 399,-
	HighPrep Viral/Bacterial DNA/RNA Kit	Extraktion von Bakterien- und Virus-DNA sowie -RNA aus Körperflüssigkeiten Schnell, hohe Ausbeute	Ab 452,-
	HighPrep Viral/Pathogen DNA/RNA Kit	Extraktion von Nukleinsäuren pathogener Pilze, Bakterien und Viren aus Körperflüssigkeiten Schnell, hohe Ausbeute	Ab 452,-
Molzym Bremen www.molzym.com Kontakt: Marina Linow Tel. +49 421 6961620 info@molzym.com	Ultra-Deep Microbiome Prep	Extraktion von Bakterien- und Pilz-DNA aus klinischen Proben Für Körperflüssigkeiten $\leq 1 \text{ ml}$ und Gewebe $\leq 0,5 \text{ cm}^3$	Auf Anfrage
	Ultra-Deep Microbiome Prep10	s.o. Für Körperflüssigkeiten $\leq 10 \text{ ml}$ und Gewebe $\leq 0,5 \text{ cm}^3$	Auf Anfrage
	MolYsis Complete5	s.o. Für Körperflüssigkeiten $\leq 5 \text{ ml}$	Auf Anfrage

Nukleinsäure-Extraktions-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
MP Biomedicals Eschwege www.mpbio.com Kontakt: Tel. +49 56519210 custserv.de@mpbio.com	FastDNA SPIN Kits	Mechanischer Aufschluss Reproduzierbare DNA-Ausbeuten	426,- (50 Präp.)
	SPINeasy DNA Kits / SPINeasy RNA Kits	Unterschiedliche Kits für breites Probenspektrum Mechanischer Aufschluss Hohe DNA- oder RNA-Ausbeuten	Ab 216,- (50 Präp.)
	SPINeasy DNA , RNA & Protein All-In-One Kit	Mechanischer Aufschluss Extraktion von DNA und RNA sowie von Proteinen	573,- (50 Präp.)
	MagBeads FastDNA Kits / FastRNA Kits	Nukleinsäure-Extraktion aus unterschiedl. Proben Manuell oder automatisiert	Ab 209,- (50 Präp.)
	FastRNA Pro Blue, Red, Green, Soil Kits	Mechanischer Aufschluss Reproduzierbar hohe RNA-Ausbeute	272,- (50 Präp.)
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de Kontakt: Tel. +49 0800/BIO LABS (246-5227) info.de@neb.com	Monarch Genomic DNA Purification Kit	DNA-Extraktion aus Blut, Zellen, Gewebe sowie Bakterien, Hefen etc. Weniger Kunststoff, recyclebare Materialien und separat erhältliche Komponenten	Ab 78,- (50 Präp.)
	Monarch HMW DNA Extraction Kit for Cells & Blood	Fragmentgrößen von HMW-Standardbereich (50–250 kb) bis XL-Megabasenbereich steuerbar Schnell und anwendungsfreundlich	Ab 76,- (5 Präp.)
	Monarch HMW DNA Extraction Kit for Tissue	Extraktion von HMW-DNA mit DIN >9,5 Für Long Read Sequencing, de novo Assembly etc. Recyclingfähige Verpackung und extra dünnwandige Säulchen	Ab 178,- (5 Präp.)
	Monarch Total RNA Miniprep Kit	RNA-Extraktion aus Zellen, Gewebe, Blut, Bakterien oder Pflanzen Verbesserte Aufreinigung aller RNAs (inkl. small RNAs <200 nt)	279,- (50 Präp.)
neofroxx Einhausen www.neofroxx.com Kontakt: Julia Bauer Tel. +49 6251 989 24 0 info@neofroxx.com	XXprep Kit für genomische DNA	Ausbeute: >100 µg gDNA/Säule Zeitaufwand: ca. 10 min	Ab 132,95 (50 Präp.)
	XXprep Kit für Gesamt-RNA	Bindekapazität: ~100 µg RNA/Säule Zeitaufwand: 15–40 min	Ab 180,50 (50 Präp.)
	HiPurA Blood Genomic DNA Mini Purification Kit	Optimiert für Blut-, Plasma- und Serumproben Ausbeute: 4–12 µg DNA/200 µl Vollblut	Ab 82,40 (50 Präp.)
	HiPurA Bacterial Genomic DNA Purification Kit	Für 1,5 ml bakterielle Suspensionslösung Ausbeute: 20 µg DNA/Säule	Ab 92,35 (50 Präp.)
	HiPurA Plant DNA Isolation Kit	Für 300–400 mg pflanzliches Gewebe Ausbeute: bis zu 500 µg DNA/Extraktion	Ab 33,90 (50 Präp.)
	HiPurA SuperPlant DNA Purification Kit	Für 200 mg pflanzliches Gewebe Ausbeute: 10–50 µg DNA/Säule	Ab 97,- (50 Präp.)
	HiPurA Mammalian Genomic DNA Purification Kit	Für 10 ⁶ Zellen oder 30 mg tierisches Gewebe Ausbeute: 30–45 µg DNA/Säule	Ab 70,80 (50 Präp.)
	HiPurA FFPE DNA Purification Kit	Für 25 mg in Paraffin eingebettetes Gewebe Ausbeute: 5–30 µg DNA/Säule	Ab 94,35 (50 Präp.)
	HiPurA Soil DNA Purification Kit	Für 250–500 mg Bodenproben Ausbeute: bis zu 20 µg DNA/Säule	Ab 117,65 (50 Präp.)
	HiPurA Food DNA Purification Kit	Für 100–200 mg Lebensmittelproben	Ab 94,10 (50 Präp.)
	HiPurA Forensic Sample Genomic DNA Purification Kit	DNA-Extraktion aus Zigarettenstummeln, Nagelabschnitten, Haaren etc.	Ab 114,65 (50 Präp.)
	HiPurA Stool DNA Purification Kit	Für 250 mg Stuhlprobe Ausbeute: bis zu 10 µg DNA/Säule	Ab 117,65 (50 Präp.)
	HiPurA Plant & Fungal RNA Miniprep / HiPurA Tissue RNA Purification Kit	Für 100 mg Pflanzen- oder Pilzgewebe Ausbeute: 15–65 µg RNA/Säule Für 50–100 mg Gewebe oder 4x10 ⁶ Zellen	Ab 132,50 (50 Präp.)
	HiPurA All Blood RNA Purification Kit	Für bis zu 1,5 ml frische Vollblutproben	112,60 (50 Präp.)
NextTec Biotechnologie Hilgertshausen www.nexttec.de Kontakt: service@nexttec.biz Tel. +49 8250 9279032	nexttec 1-Step DNA Isolation Kit	Schnelle Einschritt-Extraktion Einfach zu automatisieren	2,40 (je Präp) Auf Anfrage
Nippon Genetics Europe Düren www.nippongenetics.eu Kontakt: Tel. +49 2421 554960 info@nippongenetics.de	FastGene RNA Premium Kit	Enthält DNase Inkl. Mini-Elute-Säule NGS- und qPCR-Qualität	Ab 4,25 (je Präp.)
	FastGene RNA Basic Kit	Schnelle Aufreinigung Gebrauchsfertige RNA Konsistente RNA-Ausbeuten	Ab 2,20 (je Präp.)
	FastGene Blood & Tissue gDNA Kit	DNA-Extraktion aus Blut und Gewebeproben Kostengünstig	Auf Anfrage
Promega Walldorf www.promega.com Kontakt: Tel. +49 6227 6906290 de_custserv@promega.com	ReliaPrep System	Extraktion von DNA, RNA oder Gesamtnukleinsäure (TNA) aus verschiedenen Proben Höchste Reinheit und Ausbeute	Ab 76,-
	Wizard Purification & Extraction Kits	Extraktion von DNA, RNA oder TNA Für zahlreiche Proben geeignet	Ab 61,-
Qiagen Hilden www.qiagen.com Kontakt: Tel. +49 2103 2912000 orders-de@qiagen.com	DNeasy Blood & Tissue Kit	Optimierte Protokolle für verschiedene Probenmaterialien	Auf Anfrage
	QIAwave DNA Blood & Tissue Kit	Reduzierter Plastikverbrauch	Auf Anfrage
	QIAamp DNA Micro Kit	Vollständige Entfernung von Störfaktoren sowie Inhibitoren	Auf Anfrage
	RNeasy Mini Kit	Protokoll liefert in wenigen Minuten Gesamt-RNA	Auf Anfrage
	miRNeasy Micro Kit	Extraktion von miRNAs und Gesamt-RNA aus kleinen Probenmengen	Auf Anfrage
	Zahlreiche weitere Kits zur DNA- bzw. RNA-Extraktion aus unterschiedlichen Proben		Auf Anfrage

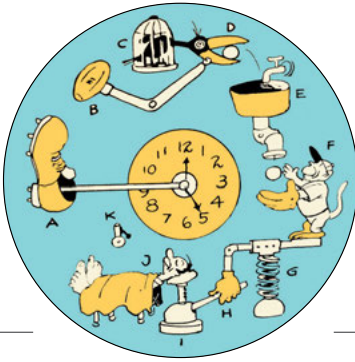
Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Revvity Hamburg www.revvity.com Kontakt: Tel. +0800 000 6679	CMG-196 chemagic DNA CytoPure Kit	DNA-Extraktion aus verschiedenen Probenmaterialien Zeitaufwand ca. 30 min (ohne Lyse)	107,- (50 Präp.)
	CMG-134 chemagic cfDNA 5k Kit	cfDNA-Extraktion aus Plasma, Serum, Urin oder Exosomen Zeitaufwand 60–90 min	561,- (40 Präp.)
Roboscreen Leipzig www.roboscreen.com Kontakt: Tel. +49 341 989 7340 orders@roboscreen.com	Instant Virus RNA/DNA Kit	CE-IVD-zertifiziert Optimierte für die Extraktion viraler RNA und DNA aus zellfreien, flüssigen biologischen Proben	Auf Anfrage
Steinbrenner Laborsysteme Wiesebach www.steinbrenner.de Kontakt: Tel. +49 6223 967 300 mail@steinbrenner.de Hersteller: Magtivio, Steinbrenner	MagSi-DX Pathogen	CE-IVD KingFisher- und PurePrep-kompatibel	Ab 263,- (96 Präp.)
	MagSi-NA Pathogens	KingFisher- und PurePrep-kompatibel Pre-filled verfügbar	Ab 263,- (96 Präp.)
	MagSi-DNA Plant CLS	Pre-filled verfügbar	Ab 198,- (96 Präp.)
	MagSi-DNA Body Fluid	KingFisher- und PurePrep-kompatibel	Ab 194,- (96 Präp.)
	MagSi-DNA Animal	KingFisher- und PurePrep-kompatibel Veterinärdiagnostik	Ab 227,- (96 Präp.)
	MagSi-DNA Tissue & Cells	Gewebe- und Zellkultur	Ab 273,- (96 Präp.)
	MagSi-cfDNA	Variable Volumina	924,- (96 Präp.)
	MagSi-DNA FFPE	KingFisher- und PurePrep-kompatibel	Ab 499,- (96 Präp.)
	MagSi-DNA Stool	KingFisher- und PurePrep-kompatibel Kompatibel mit DNA Genotek OM-200	Ab 374,- (96 Präp.)
	96-Well Magnetplatte	96-Well, für Deep-Well Platten	450,-
	Manuelle Magnetplatte	Für 1,5- und 2-ml-Tubes (POM) Für 96-Well-PCR-Platten (POM)	303,50
	Adapter für Magnetplatte	Adapter für 0,2-ml-PCR-Streifen (POM) für MDMG0002	210,-
	Manueller Magnetständer	Für 50-ml-Reaktionsgefäße (POM)	337,-
Stemcell Technologies Köln www.stemcell.com Kontakt: Info.eu@stemcell.com	Genomic DNA Purification Kit	DNA-Extraktion aus bis zu 20 mg Gewebe oder bis zu 5x10 ⁶ Zellen	942,-
Zymo Research Europe Freiburg www.zymoresearch.de Kontakt: Tel. +49 761 600 68710 orders@zymoresearch.de	Quick-DNA Microprep Kit	DNA-Extraktion aus Vollblut, Buffy Coat, Abstrichen oder Zellkulturen	Ab 119,90 (50 Präp.)
	Quick-DNA Miniprep Kit	Liefert Inhibitor-freie DNA	
	Quick-DNA 96 Kit	s.o.	Ab 261,80 (2x96 Präp.)
	Quick-DNA Microprep Plus Kit	20 min Zeitaufwand DNA geeignet für qPCR, Next-Generation Sequencing etc.	161,50 (50 Präp.)
	Quick-DNA Miniprep Plus Kit	s.o.	Ab 52,- (10 Präp.)
	Quick-DNA Midiprep Plus Kit	s.o.	303,30 (25 Präp.)
	Quick-DNA 96 Plus Kit	DNA-Extraktion aus Körperflüssigkeiten, Zellkulturen, Geweben	Ab 648,- (2x96 Präp.)
	Quick-DNA Fecal/Soil Microbe Microprep Kit /Miniprep Kit	Liefert in Minuten Inhibitor-freie, für PCR geeignete DNA aus Fäzes	261,80 (50 Präp.)
	Quick-DNA Fecal/Soil Microbe Midiprep Kit	s.o.	575,50 (25 Präp.)
	Quick-DNA Fecal/Soil Microbe 96 Kit	s.o.	815,20 (2x96 Präp.)
	Quick-DNA Fungal/Bacterial Microprep Kit	BashingBeads garantieren vollständige Lyse Weniger als 20 min Zeitaufwand	206,40 (50 Präp.)
	Quick-DNA Fungal/Bacterial Miniprep Kit	s.o.	Auf Anfrage (25 Präp.)
	Quick-DNA Fungal/Bacterial 96 Kit	s.o.	696,50 (2x96 Präp.)
	Quick-DNA Plant/Seed Miniprep Kit	DNA-Extraktion aus schwer zu lysierenden Pflanzen- und Samenproben Polyphenole werden entfernt	261,80 (50 Präp.)
	Quick-DNA Plant/Seed 96 Kit	s.o. Im Hochdurchsatz	815,20 (2x96 Präp.)
	Quick-cfDNA Serum & Plasma Kit	cfDNA-Extraktion aus ≤ 10 ml Serum oder Plasma, Eluation mit 35 µl	968,60 (50 Präp.)
	Quick-DNA Urine Kit	(cf)DNA-Extraktion aus Urin Urin-Conditioning-Reagenz stabilisiert DNA in Urin	510,80 (50 Präp.)
	Quick-DNA Viral Kit	Viren-DNA-Extrakt. aus unterschiedlichen Proben DNA wird in minimale Volumina eluiert	Ab 177,60 (50 Präp.)
	Quick-DNA Viral 96 Kit	s.o.	Ab 487,80 (2x96 Präp.)
	Quick-DNA FFPE Kit	DNA-Extraktion aus FFPE-Proben Größenselektion liefert DNA >50 oder >500 bp	220,30 (50 Präp.)

Nukleinsäure-Extraktions-Kits

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Zymo Research Europe Kontakt siehe Seite 53	Pinpoint Slide DNA Isolation System	gDNA-Extraktion aus frischen Geweben sowie FFPE-Proben Pinpoint-Technik	305,60 (50 Präp.)
	Quick-DNA Tissue/Insect Microprep Kit / Insect Miniprep Kit	DNA-Extraktion aus Insekten Für schwer zu lysierende Gewebe anderer Organismen geeignet	206,40 (50 Präp.)
	Quick-DNA Tissue/Insect 96 Kit	Einfache DNA-Extraktion aus Insekten im Hochdurchsatz s.o.	696,50 (2x96 Präp.)
	YeaStar Genomic DNA Kit	gDNA-Extraktion aus Hefen Für Pilze, die sich mit Zymolyase lysieren lassen	159,20 (40 Präp.)
	ZymoBiomics DNA Microprep Kit / Miniprep Kit	Validiert für Mikrobiom-Untersuchungen Mit oder ohne Lyse-Matrix	Ab 233,- (50 Präp.)
	ZymoBiomics 96 DNA Kit	s.o.	Ab 709,20 (2x96 Präp.)
	Direct-zol RNA Microprep Kits	Ultra-reine RNA (enthält DNase I) Kein Verlust von miRNAs	Ab 207,60 (50 Präp.)
	Direct-zol RNA Miniprep Kits / Plus Kits	s.o.	Ab 214,50 (50 Präp.)
	Direct-zol-96 RNA Kits	s.o.	Ab 482,- (2x96 Präp.)
	Quick-RNA Microprep Kit	Gesamt-RNA-Extraktion Enthält DNase I	Ab 241,- (50 Präp.)
	Quick-RNA Miniprep Kit	s.o.	Ab 241,- (50 Präp.)
	Quick-RNA Miniprep Plus Kit	s.o.	Ab 302,10 (50 Präp.)
	Quick-RNA Midiprep Kit	Gesamt-RNA-Extraktion Bis zu 1 mg RNA-Ausbeute	319,40 (25 Präp.)
	Quick-RNA 96 Kit	s.o.	Ab 678,- (2x96 Präp.)
	Quick-RNA Fecal / Soil Microbe Microprep Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus Böden, Fäzes und Wasserproben Mit BashingBeads	397,90 (50 Präp.)
	Quick-RNA Fungal / Bacterial Microprep Kit / Miniprep Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus Bakterien, Hefen und Pilzen s.o.	294,10 (50 Präp.)
	Quick-RNA Whole Blood	Gesamt-RNA-Extraktion aus Blut Lagerung der Blutproben bei Raumtemperatur bis zu 30 Tage möglich	336,70 (50 Präp.)
	Quick-RNA Viral Kit (-DX)	Kompatibel mit Plasma, Serum, Urin, Zellkulturmedien etc. Optimiert für kleine Viruskonzentrationen	Ab 167,30 (50 Präp.)
	Quick-RNA Viral 96 Kit (-DX)	Extraktion von Viren-RNA im Hochdurchsatz aus Plasma, Serum, CSF etc.	Ab 460,20 (2x96 Präp.)
	Quick-RNA Tissue / Insect Microprep Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus Insekten und Arthropoden Mit BashingBeads	294,10 (50 Präp.)
	Quick-RNA Plant Miniprep Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus Pflanzen Probenlyse mit BashingBeads	340,20 (50 Präp.)
	Quick-RNA FFPE Miniprep Kit	Inklusive Deparaffinierungs-Lösung Maximale Ausbeuten	340,20 (50 Präp.)
	Pinpoint Slide RNA Isolation System I	Gesamt-RNA-Extraktion aus frischen Geweben (System I) oder FFPE-Proben (System II) auf Glasslides Bis zu 10 µg Probe in ≥ 6 µl Elution	186,80 (50 Präp.)
	Pinpoint Slide RNA Isolation System II	s.o.	332,10 (50 Präp.)
	Quick-cfRNA Serum & Plasma Kit	cfRNA-Extraktion aus bis zu 3 ml Körperflüssigkeiten Kein Phenol/Chloroform	409,40 (50 Präp.)
	ZR Urine RNA Isolation Kit	Gesamt-RNA-Extraktion aus Zellen, biologischen Sedimenten in Urin sowie großvolumigen Flüssigproben Geeignet für RNA-Isolation aus Mikrovesikeln	Ab 148,80 (20 Präp.)
	YeaStar RNA Kit	RNA-Extraktion aus Hefen Für Pilze, die sich mit Zymolyase lysieren lassen	170,70 (40 Präp.)
	ZymoBIOMICS RNA Miniprep Kit	RNA-Extraktion aus Bakterien, Pilzen, Protozoen & Viren Inhibitoren-freie RNA	490,10 (40 Präp.)
	Quick-DNA/RNA Miniprep	DNA- und RNA-Extraktion aus Zellen, einfach zu lysierenden Geweben, Buffy Coat, Bukkal-Zellen und Körperflüssigkeiten Nicht geeignet für Vollblut	374,80 (50 Präp.)
	Quick-DNA/RNA Microprep Plus Kit	DNA- und RNA-Extraktion Ausbeute auf Einzelzell-Niveau	460,20 (50 Präp.)
	Quick-DNA/RNA Miniprep Plus Kit	s.o.	460,20 (50 Präp.)
	Quick-DNA/RNA Viral Kit	Extraktion von Virus-DNA/RNA aus Plasma, Serum etc. Keine organischen Lösungsmittel und Proteasen nötig	Ab 197,20 (50 Präp.)
	Quick-DNA/RNA Viral 96 Kit	s.o.	Ab 493,50 (2x96 Präp.)
	Quick-DNA/RNA Pathogen Miniprep	Extraktion pathogener DNA/RNA aus DNA/RNA-Shield-Reagenz-Proben	Ab 175,30 (50 Präp.)
Quick-DNA/RNA Blood Tube Kit	Extraktion von DNA und/oder Gesamt-RNA aus DNA/RNA-Shield-Blood-Collection-Tubes Reagenz muss nicht entfernt werden	418,30 (50 Präp.)	
Quick-DNA/RNA FFPE Miniprep Kit	Enthält Deparaffinierungs-Lösung Maximale DNA/RNA-Ausbeuten	403,70 (50 Präp.)	
Quick-cfDNA/RNA Serum & Plasma Kit	cfDNA-Extraktion aus Körperflüssigkeiten Kein Phenol/Chloroform	980,20 (50 Präp.)	
ZymoBIOMICS DNA/RNA Miniprep Kit	DNA- und Gesamt-RNA-Extraktion aus Mikroorganismen Inhibitoren-frei	628,50 (50 Präp.)	



Neue Produkte

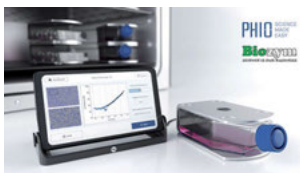
ZELLKULTUR

Zellmonitoring

Name und Hersteller:
Cellwatcher von Phio

Vertrieb: Biozym Scientific

Technik: Dank der linsenfrem Technologie ist das Instrument sehr kompakt und passt in jeden Inkubator. Die Bilddaten werden in Echtzeit in einer Cloud-basierten Plattform mittels KI analysiert. Das Ergebnis sind publikationsreife Graphen, die keine manuelle Auswertung mehr erfordern. Automatisch ausgewertet werden unter anderem Wachstumskurven, Wachstumsraten, Zellmotilität sowie die Spaltbreite beim Wundheilungssassay.



Vorteile: Das Gerät ermöglicht ein einfaches und kontinuierliches Live-Cell-Monitoring des Zellwachstums, der Motilität und Wundheilung direkt im Inkubator. Die Handhabung ist einfach und erfordert kaum manuelle Schritte.

Mehr Informationen:
Tel. +49 51 52 9020
www.biozym.com

TEMPERIERUNG

Ultratiefkühltruhe

Name und Hersteller:
Mobifreeze M 270 von Lauda

Technik: Die aktiv temperierte, mobile Ultratiefkühltruhe hat eine Akkulaufzeit von vier Stunden. Die Kühlung ist zwischen -86 °C und -50 °C frei einstellbar. Werden die eingestellten Grenzwerte überschritten, erfolgen Warnungen durch akustische und optische Signale. Ein eingebauter Datenlogger speichert die Temperatur- und Alarmdaten. Darüber hinaus ist der Einbau eines kundenspezifischen Monitoring-systems möglich. Zwei drehbare Schwerlastrollen erleichtern das Bewegen und Lenken der Truhe.

Vorteile: Mit der mobilen Gefriertruhe können empfindliche und temperatur-sensitive Substanzen wie Genterapeutika, monoklonale Antikörper oder Impfstoffe transportiert werden, die eine Lagerung unter validierten Bedingungen erfordern.

Mehr Informationen:
Tel. +49 9343 5030
www.lauda.de



OLIGOSYNTHESE

Aufreinigungssäule

Name und Hersteller:
OliPure HIC Reinigungskit von Kilobaser

Technik: Mit dem Kit können Forschende Rückstände nach der Synthese von Oligonukleotiden beziehungsweise der Fluoreszenzmarkierung von Oligos entfernen. Hydrophobe Farbstoffe und Salze werden durch Hydrophobe Interaktionschromatographie (HIC) in der Reinigungssäule zurückgehalten, während DNA- oder RNA-Oligonukleotide diese unbeeinflusst passieren. Die HIC-Säule ist in ein Mikrospin-Röhrchen eingesetzt, um die Reinigung durch Zentrifugation zu ermöglichen.



Vorteile: Die Säule erlaubt die Reinigung kleiner Probenvolumina von 20 bis 100 Mikrolitern in einem einzigen Zentrifugationsschritt.

Mehr Informationen:
Tel. +43 660 39 39 772
www.kilobaser.com

AUTOMATISIERUNG

Roboter-Plattform

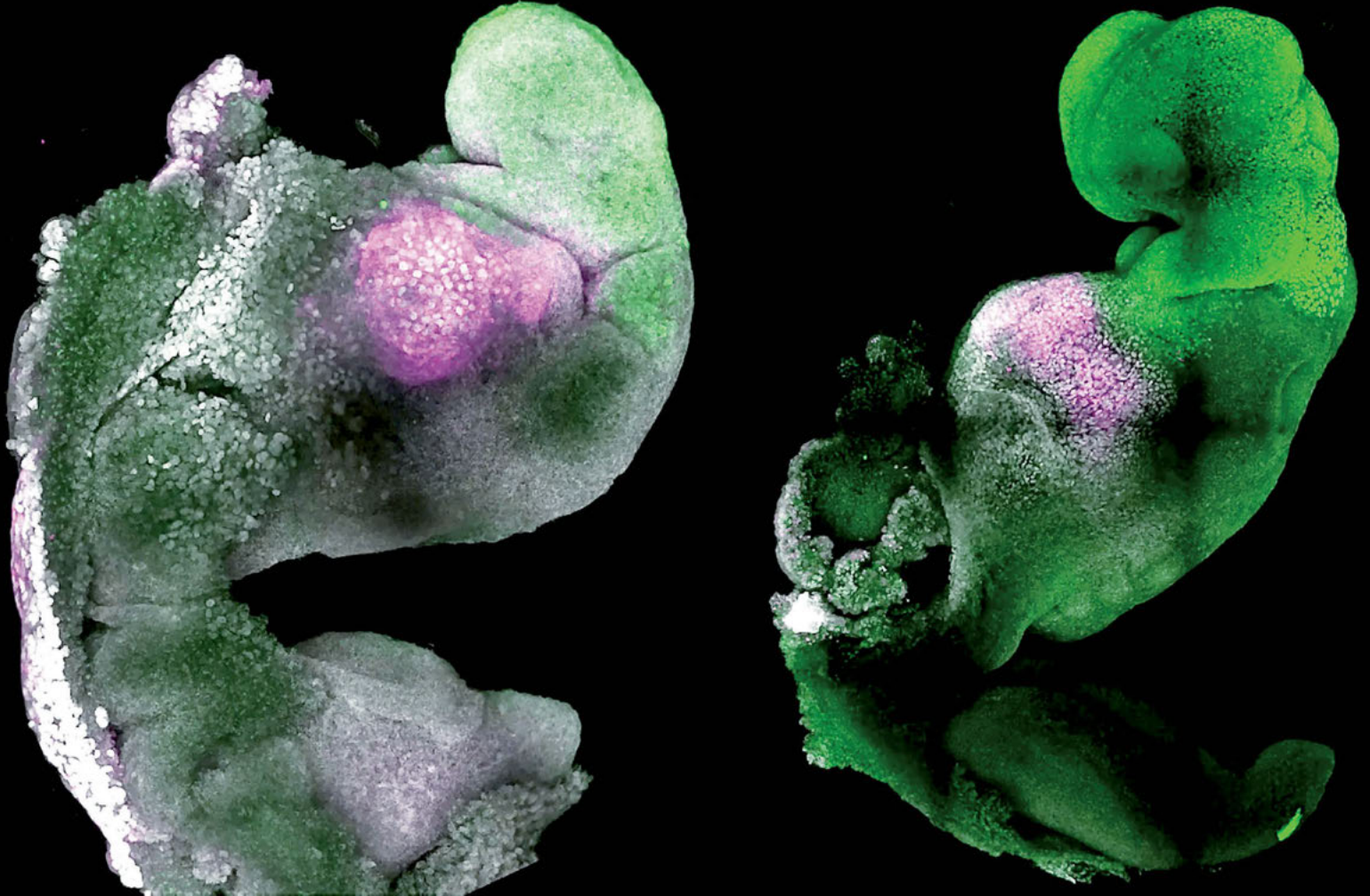
Name und Hersteller:
Laboratory^{SY5} von Gestalt Robotics

Technik: Die Plattform kann ohne statische Programmierung unterschiedliche Behälter von Glasröhrchen über Fläschchen bis zu Kolben und Gefäßen sicher handhaben, öffnen und schließen sowie bedrucken und befüllen. Mithilfe einer optischen Erfassung sowie visueller und taktiler KI-Skills identifiziert und verarbeitet sie auch variierende Objekte an unstrukturierten Positionen.

Vorteile: Die Steuerungssoftware übernimmt die kollisionsfreie Bahnplanung und Synchronisation mehrerer Roboterarme. Mit der Labor-optimierten Plattform können Anwenderinnen und Anwender verschiedenste Laborprozesse mit minimalem Aufwand automatisieren.

Mehr Informationen:
Tel. +49 30 616 515 60
www.gestalt-robotics.com





Ganz gelungen sieht der Mausembryoid (l.) im Vergleich zum Original noch nicht aus. Aber immerhin sitzen Herz (magenta) und Hirn (grasgrün) schon mal an den richtigen Stellen.

Foto: Amadei und Handford

Methoden-Special: Synthetische Embryo-Modelle

Embryoid-Modelle = Embryonen?

Schlag auf Schlag tauchten 2023 Verfahren auf, mit denen Forschende in vitro humane Embryoide erzeugten. Welche Embryoid-Modelle am ehesten den natürlichen Embryo widerspiegeln, ist Gegenstand einer Diskussion.

Wie wird aus einer befruchteten Eizelle ein Lebewesen? Welche Moleküle und Signale steuern, wann und wie sich Zellen differenzieren, wohin sie wandern, wie sie miteinander kommunizieren, ob und wann sie absterben müssen, damit die Achsen oben-unten sowie vorne-hinten entstehen, und wie Organe angelegt werden? Das sind die zentralen Fragen der Entwicklungsbiologie.

Entwicklungsbiologinnen und -biologen interessieren sich besonders für die ganz frühen Stadien der Embryonalentwicklung, in denen etwa sechzig Prozent aller Schwangerschaften mit einem Abort enden. Niemand weiß, warum das so ist. Über die Stadien von der Befruchtung bis zum Beginn der Gastrulation an Tag 14 ist bisher wenig bekannt, weil die Forschung an menschlichen Embryonen aus ethischen Gründen nur

sehr stark eingeschränkt möglich ist. Immerhin, an den durchsichtigen Zebrafischlarven kann man diesen Zeitraum sowohl auf molekularer Ebene als auch mikroskopisch ziemlich gut verfolgen. Bei Mäusen ist das schon sehr viel schwieriger. Um den Beginn menschlichen Lebens besser zu verstehen, versuchen Forschende in der Kulturschale Embryoid-Modelle zu erzeugen, die echten Embryonen möglichst ähnlich sind.

Wie nah am Original?

Natürlich stellt sich die Frage, inwieweit die Eigenschaften des Modells mit denen eines tatsächlichen Embryos übereinstimmen. Das ist wichtig zu wissen. Schließlich wollen die Forschenden mit den Embryoide die Embryonalentwicklung nachbilden und

dokumentieren, Fehlentwicklungen auf die Spur kommen sowie Wirkungen und vielleicht sogar Nebenwirkungen pharmazeutischer Substanzen an den Embryoide testen. Aber welches der verschiedenen Embryoid-Modelle kommt der Natur am nächsten, und welche Eigenschaften sind dafür unabdingbar? Darüber wird in der Szene intensiv debattiert.

Die Arbeitsgruppe um Jacob Hanna vom Weizmann-Institut (Rehovot, Israel), die ein humanes Embryoid-Modell vorstellte, schlug drei Kriterien für die Beurteilung eines aus Stammzellen entwickelten Modells vor:

1. Es muss Vorläufer oder Vertreter der ersten embryonalen und extra-embryonalen Zell- und Gewebetypen enthalten.

2. Die embryonalen Kompartimente müssen sich in Selbstorganisation aus dem Zellengemisch heraus bilden.

3. Der in Kultur erzeugte Embryoid muss Eigenschaften aufweisen, die darauf hindeuten, dass er sich weiterentwickeln könnte.

2021 beschrieben mehrere Arbeitsgruppen verschiedene Techniken, mit denen sie *ex utero* Blastozysten-ähnliche Modelle aus menschlichen naiven embryonalen oder induzierten Stammzellen erzeugten. Die Arbeitsgruppe von Nicolas Rivron vom Institut für Molekulare Biotechnologie in Wien generierte Blastoide, indem sie die Zellen in einem PXGL-Medium mit Inhibitoren der Signalwege Hippo, TGF β und ERK inkubierte (*Nature* 601: 600-05, *Nat. Protocols* 18: 1584-20). Diese Signalwege determinieren bei der Bildung der Blastozyste die Differenzierung der Zellen in Trophoblast (wird zu extra-embryonalem Gewebe, zum Beispiel Plazenta) und innere Zellmasse. Aus Letzterer entstehen Epiblast (wird zum Körper) und Hypoblast (wird zum Dottersack). Die Blastoide hatten morphologisch und transkriptionell große Ähnlichkeit mit natürlich entstandenen Blastozysten an Tag 7 nach der Befruchtung. An diesem Tag endet die Wanderung der Blastozyste aus dem Eileiter in den Uterus und sie beginnt, sich in der Uterus-Schleimhaut einzunisten.

Mit Mausembryoiden konnten Forschende die Entwicklungsphasen noch länger verfolgen. Auf X (ehemals Twitter) postete die Entwicklungsbiologin Magdalena Zernicka-Goetz (Universität Cambridge, UK, und CalTech, USA) am 2. August 2022: „Nachdem wir zehn Jahre lang Embryoide hergestellt hatten, gelang es uns, Strukturen mit Gehirnen, Herzen, Neuralrohren, Somiten und einem Dottersack zu erzeugen.“ In einer Publikation beschreibt ihre Gruppe das etwas ausführlicher: „Unser Embryo-Modell zeigt eine Kopffalte mit definierten Vorder- und Mittelhirnregionen. Es entwickelt eine herzförmige Struktur, einen Rumpf mit Neuralrohr und Somiten, eine Schwanzknospe mit neuromesodermalen Vorläufern sowie ein Darmrohr und primordiale Keimzellen.“ (*Nature* 610: 143-53). Damit erreicht es also das Stadium der Neurulation.

Zellmischungen

Für ihr Modell setzten die Forschenden drei Zelltypen ein: naive embryonale Stammzellen, Trophoblasten-Vorläuferzellen sowie transduzierte Stammzellen, die transient GATA4 bilden. Dieser Transkriptionsfaktor ist nötig, damit Zellen den Weg zur Bildung eines primitiven Endoderms einschlagen.

Quasi zeitgleich publizierte Hannas Team seine Maus-Embryoide (*Cell* 185: 3290-06). Die Forschenden mischten naive embryonale Maus-Stammzellen mit zwei Linien embryonaler Stammzellen, die entweder GATA4 oder Cdx2 transient exprimierten. Cdx2 bringt die

Stammzellen dazu, sich zu Zellen des Trophoektoderms zu differenzieren. Es entstanden Gebilde, die einem Mausembryo sehr ähnlich sahen, den Beginn der Organogenese erreichten und auch die typischen extraembryonalen Gewebe bildeten. Die Embryoide lebten bis zu achteinhalb Tage nach der Befruchtung. Dies entspricht etwa dem Beginn der dritten Schwangerschaftswoche bei Menschen.

2023 wurde letztlich zum Jahr der menschlichen Embryoide. Gleich mehrere Arbeitsgruppen präsentierten unabhängig voneinander Verfahren, mit denen sie in Kultur Embryonen-ähnliche Strukturen erzeugten. Die Editoren von *Nature Methods* kürten Embryoid-Modelle schließlich zur „Method of the Year 2023“. Alle Teams brachen die Entwicklung am Tag 14 nach der Befruchtung ab. Auf diesen Zeitpunkt hatten sich viele Forschende und Forschungsorganisationen weltweit geeinigt, weil der in den Uterus eingenistete Embryo in diesem Stadium mit der Gastrulation beginnt, was die Anlage der Organe einläutet.

Durchgesteckte Ergebnisse

Die Embryoid-Modelle aus den Laboren von Hanna und Zernicka-Goetz bilden die natürlichen Vorgänge wohl am ehesten ab – soweit man das anhand der Morphologie sowie von Transkriptionsanalysen beurteilen kann. Noch bevor die Publikation von Zernicka-Goetz erschienen war, hatte bereits der britische *Guardian* über die Experimente der Gruppe berichtet. Das schlug nicht nur in den Medien hohe Wellen, sondern auch in der Forschungsgemeinde, denn konkrete Daten waren bis dahin nicht veröffentlicht worden. Ein Phänomen, das man durchaus auf die scharfe Konkurrenz zwischen den Entwicklungsbiologinnen und -biologen zurückführen kann.

Um die Modelle und ihre Unterschiede wirklich verstehen zu können, muss man sich (leider) mit den zahllosen experimentellen Details beschäftigen. Hier sollen drei Verfahren, Embryoid-Modelle herzustellen, beispielhaft beschrieben werden.

Das Team von Zernicka-Goetz mischte dazu kultivierte, aber genetisch unveränderte menschliche embryonale Stammzellen mit zwei transgenen Stammzelllinien (*Nature* 622: 584-93). Eine der Zelllinien exprimierte die Transkriptionsfaktoren GATA3 und Ap2-gamma, weshalb sich diese Zellen in Richtung Trophoblast entwickelten. Die andere bildete die Transkriptionsfaktoren GATA6 und SOX6. Diese Zellen differenzierten zum Hypoblasten. Als Kulturmedium wählte die Arbeitsgruppe RSeT. Ohne Zusatz weiterer Induktoren oder Inhibitoren entstand aus diesen Zellen ein Embryoid, der sich bis zu einem der

Gastrulation ähnlichen Prozess entwickeln durfte. In einem weiteren Ansatz nutzten die Forschenden statt der transgenen Linien nicht-modifizierte Zellen und induzierten die Differenzierung chemisch (*Nature* 622: 574-83).

Spiel mit Induktionsmedien

Die Arbeitsgruppe von Hanna verwendete ausschließlich nicht-modifizierte embryonale Stammzellen (*Nature* 622: 562-73). Eine Linie inkubierte sie in einem sogenannten RCL-Induktionsmedium, das die Zellen veranlasste, sich zu Hypoblast-Zellen zu differenzieren. Eine zweite Linie behandelten die Forschenden mit Inhibitoren, um die Entwicklung von Trophoblasten-Vorläufern zu induzieren. Die Zelllinie, die Epiblasten bilden sollte, kultivierte das Team in einem sogenannten HENS-Medium (Human Enhanced Naive Stem Cell). Nach dreitägiger getrennter Inkubation mischten die Forschenden die Zellen. Bis Tag 14 entwickelten sich daraus Strukturen mit Dottersack, Mesoderm-Vorläuferzellen sowie extra-embryonalem Mesoderm, umgeben von Zellen, die Teilen des Trophoblasten ähnlich waren. Dieser Embryoid hatte also Eigenschaften, die einem tatsächlichen Embryo nach der Einnistung, aber vor der Gastrulation entsprachen.

Joshua Hislops Gruppe an der Universität in Pittsburgh gelang es, ohne embryonale Stammzellen Embryoide zu kultivieren. Aus dem Ansatz mit induzierbaren pluripotenten Stammzellen entstanden Embryo-ähnliche Gebilde, die eine Polarisierung durchliefen, also eine Achse ausbildeten. Sie enthielten einen Dottersack und sogar Zellen mit hämatopoetischen Eigenschaften (*Nature* doi.org/g8vn4). Allerdings entstand kein vollständiger Trophoblast – wie übrigens bei allen anderen Modellen auch.

All diese Modelle zeigen eine hohe Kapazität zur Selbstorganisation – trotz ihrer individuellen Mängel. In den ersten 14 Tagen ist offensichtlich kein Kontakt zu einem Uterusgewebe nötig, um Strukturen auszubilden, die für eine Einnistung nötig sind.

Ziel dieser Arbeiten ist es, die frühe Embryoentwicklung besser untersuchen zu können, um Fehlentwicklungen zu verstehen und ihnen gegebenenfalls vorbeugen zu können. Hanna kann sich sogar vorstellen, aus pluripotenten Zellen von Patienten autologe Embryoide zu kultivieren. Diese könnte man zu gewünschten Zelltypen differenzieren, die als Therapeutika für die Spender geeignet wären.

Nur Ähnlichkeit mit Embryonen

Klar ist, dass es sich bei diesen Embryo-ähnlichen Gebilden nicht um „künstliche Embryonen“ handelt, wie vielfach in den

Die frühen Embryonalstadien in aller Kürze

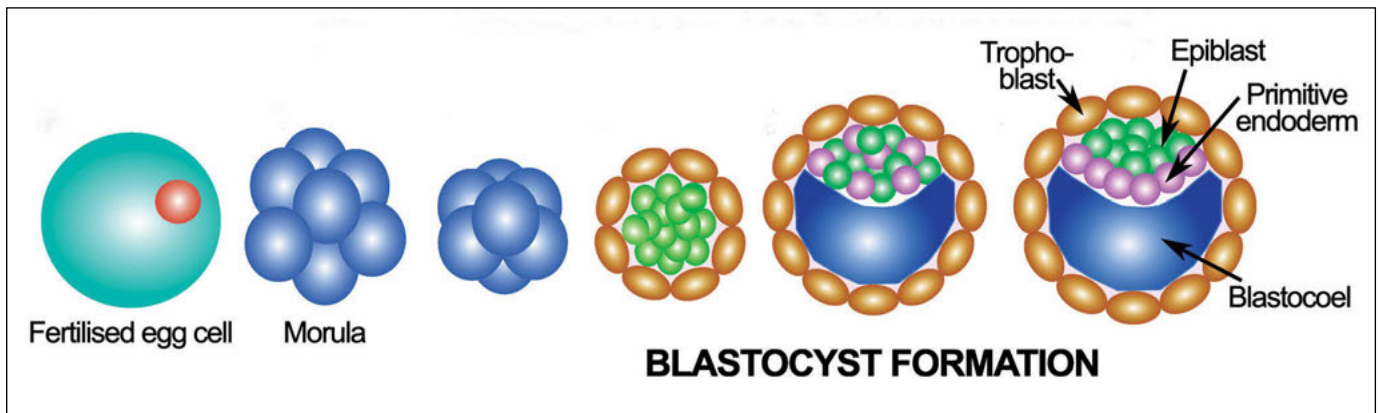
Am Anfang steht die Befruchtung der Eizelle, die im Eileiter stattfindet. Etwa 24 Stunden nach der Verschmelzung von Eizelle und Spermium teilt sich die Zygote zum ersten Mal. Schon jetzt wird über das zukünftige Schicksal dieser beiden Zellen entschieden. Aus einer entwickelt sich das Trophoektoderm (TE), aus dem im Laufe der weiteren Entwicklung extra-embryonale Gewebe entstehen. Aus der zweiten Zelle bildet sich die innere Zellmasse (ICM).

An Tag 5 besteht der nun Blastozyste genannte, länglich geformte Embryo aus einer äußeren Schicht von TE-Zellen um einen Hohlraum (Blastocoel), in dem an einem Pol die ICM liegt. An Tag 7 wandert der Embryo vom Eileiter in den Uterus und beginnt, sich einzunisten.

An der zur Uteruswand zugewandten Seite verbleibt der Epiblast, aus dem sich der Embryo entwickelt. Der Hohlraum wird zum Dottersack. Durch eine Zellschicht namens primitives Endoderm sind beide voneinander getrennt. Ab Tag 14 – der Embryo ist nun vollständig in die Gebärmutter Schleimhaut eingestekt – beginnt die Gastrulation. Es entstehen die drei Keimblätter Ektoderm, Endoderm und Mesoderm. In der vierten Woche nach der Befruchtung startet die Organogenese. Aus dem TE entsteht die Plazenta.

Bei Mäusen verläuft der Prozess ähnlich, nur schneller. Allerdings ist die Morphologie unterschiedlich, beispielsweise sind Maus-Blastozysten rund.

-KH-



Das grobe Schema der frühen Embryonalentwicklung, von der befruchteten Eizelle bis zur Bildung der Blastozyste und deren Einnistung in den Uterus nach 14 Tagen, kennen Entwicklungsbiologinnen und -biologen. Embryoid-Modelle sollen ihnen dabei helfen, auch die Details zu verstehen.

Illustr.: Stem Cells Reports

Medien gemeldet. „Diese aus Stammzellen gewonnenen embryonalen Modelle beantworten Fragen zu den frühen Stadien von Embryonen, sie sehen Embryonen sehr ähnlich, sind aber keine menschlichen Embryonen“, konstatiert die Entwicklungsbiologin Gemma Marfany von der Universität Barcelona (Spanien) in einer vom spanischen Science Media Centre (Barcelona) veröffentlichten Stellungnahme. „Das Problem ist“, führt sie darin weiter aus, „dass sie sich in vielen Ländern in einem rechtlichen Schwebestadium befinden, und es nicht bekannt ist, welche Vorschriften für sie gelten.“

Natürlich diskutieren die Forschenden nicht nur die experimentellen Methoden,

sondern auch die Frage, wie weit man mit dieser Forschung gehen soll beziehungsweise ab welchem Entwicklungsstadium ein in Kultur entstandenes Embryo-ähnliches Gebilde einen besonderen Schutzstatus genießen soll.

Noch einige offene Fragen

Marfany weist in der Stellungnahme auf verschiedene offene Punkte im Zusammenhang mit Embryoid-Modellen hin: „Wir müssen bedenken, dass diese Modelle ein Potenzial [sich zu einem bestimmten Entwicklungsstadium weiterzuentwickeln; d. R.] und eine Lebensfähigkeit erlangen könnten, sobald zelluläre und genetische Manipulationstechniken

dieses Tages ermöglichen. Daher wird es notwendig sein, sowohl aus bioethisch-rechtlicher als auch aus wissenschaftlicher Sicht zu definieren, was sie sind. Zudem muss man festlegen, welche Regeln für sie gelten, wie ihre Erzeugung kontrolliert wird, und bis zu welchem Punkt der Entwicklung sie untersucht werden können.“

Und natürlich darf man bei diesen Überlegungen nicht vergessen, die Öffentlichkeit mit einzubeziehen. Hier ist Eile geboten, damit der technische Fortschritt die ethische Kontrolle nicht abhängt.

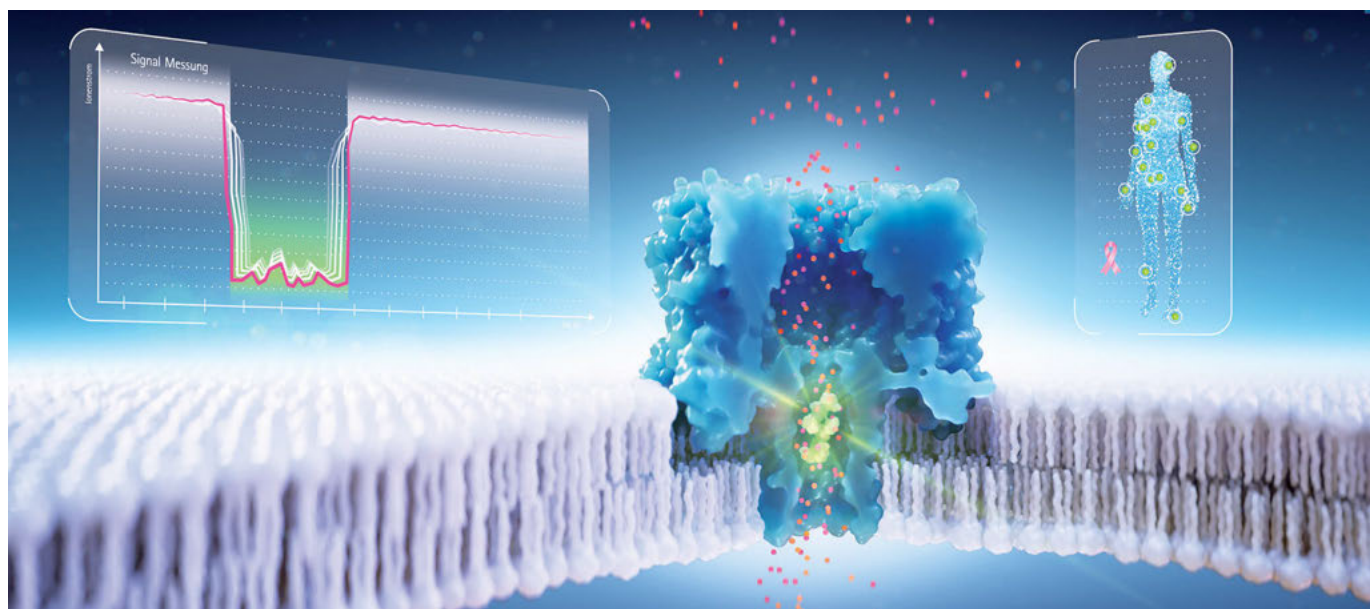
Karin Hollricher



NEULICH AN DER BENCH (227): PROTEINSEQUENZIERUNG MIT POREN

Einfangen statt einfädeln

Proteinforscher und -forscherinnen sehnen sich schon lange danach, Proteine ohne viel Aufwand sequenzieren zu können. Vielleicht geht ihr Wunsch mithilfe von Nanoporen in Erfüllung, die Peptide fangen.



Bei einer neuen Technik zur Proteinsequenzierung in stromdurchflossenen Nanoporen werden die Peptide nicht wie üblich Aminosäure für Aminosäure in die Pore eingefädelt, sondern komplett von der Pore eingefangen. Der hierdurch blockierte Stromfluss lässt Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des analysierten Peptids zu.

Illustr.: Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung e.V.

Nukleinsäuren im Hochdurchsatz zu sequenzieren, ist inzwischen kein Hexenwerk mehr. Sogar bislang unbekannt Sequenzen lassen sich mit den einschlägigen Sequenzier-Plattformen mit vergleichsweise geringem Aufwand lesen und analysieren. Die eigentliche Herausforderung ist vor allem die Datenauswertung – etwa bei der Rekonstruktion vollständiger Genome oder dem Verknüpfen bestimmter Allele mit Krankheitsrisiken. Die Genomik profitiert hier vom Prinzip der komplementären Basenpaarung, auf dem auch die gängigen Sequencing-by-Synthesis-Methoden beruhen. Mehr noch: Vor dem Sequenzieren kann man die einzelnen DNA-Moleküle mit einer PCR vervielfältigen, um auch extrem kleine DNA-Mengen sequenzieren zu können.

Die Identifizierung anderer Biomoleküle gestaltet sich ungleich komplizierter. Für Proteine existieren keine vergleichbaren Sequenzierverfahren, und Aminosäure-Ketten lassen sich auch nicht so einfach amplifizieren wie DNA-Sequenzen. Proteomikerinnen und Proteomiker sind daher vor allem auf die

Massenspektrometrie angewiesen, wenn sie etwas über den Aufbau eines Proteins erfahren wollen. Dazu trennen sie die aufkonzentrierten Proteine per Hochleistungs-Flüssigkeitschromatografie (HPLC) nach Kriterien wie Größe, Ladung, Hydrophobizität oder anderen molekularen Eigenschaften. Anschließend zerlegen sie die Proteine in Peptide und analysieren diese in ausgefeilten Massenspektrometern.

Basen mit Stromsignatur

Seit rund einem Jahrzehnt elektrisiert die Sequenzier-Nerds jedoch eine alternative Herangehensweise, bei der Membrankanäle beziehungsweise Nanoporen eine zentrale Rolle spielen. Forschende setzen Nanoporen schon seit einiger Zeit ein, um DNA zu sequenzieren. Dazu wird die negativ geladene DNA elektrophoretisch durch eine stromdurchflossene Nanopore gezogen. Während die DNA durch den Kanal kriecht, verringert sich der in der Pore gemessene Stromfluss. Die Signatur der Stromflussänderung hängt von den Basen

ab, die gerade in der Pore stecken. Mit dieser Technik ist also eine echte Einzelmolekül-Sequenzierung möglich.

Ganz so simpel wie hier skizziert ist das Verfahren im echten Leben leider nicht. Man muss mit Enzymen wie Polymerasen oder Helicasen nachhelfen, damit sich die DNA langsam genug durch die Pore schlängelt. Die Enzyme fädeln den Doppelstrang auf und halten ihn an einem Ende fest und straff, während das andere Ende elektrisch durch die Membran gezogen wird.

Dieses Grundprinzip lässt sich auch auf andere Polymere übertragen – warum sollte es also nicht auch mit Proteinen funktionieren? Nanoporen-Sequenzierer, die einzelne Peptide Aminosäure für Aminosäure „abtasten“, werden bereits entwickelt. Das Prinzip und die technischen Herausforderungen beleuchtete das Methoden-Special „Next Generation Protein Sequencing“ in *Laborjournal* 5/2022 ab Seite 64.

Ein Peptid entwirren und linear durch eine Pore zu befördern, ist aber alles andere als

trivial. Im Gegensatz zur DNA tragen Proteine keine einheitliche Ladung über ihre gesamte Länge, und sie sind deutlich heterogener. Der Elektrophysiologe Jan Behrends forscht daher an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg derzeit intensiv neben der oben erwähnten Einfädel- oder Threading-Technik an einer anderen Nanoporen-basierten Sequenziermethode für Proteine: dem Trapping.

Bei diesem Ansatz ist es nicht notwendig, das Peptid in eine lineare Konformation zu zwingen – die Pore fängt für einen Moment das gesamte Molekül ein. „Das geht natürlich nur, solange die Polymere so kurz sind, dass sie insgesamt in die Pore hineinpassen“, schränkt Behrends ein. Man kann also keine kompletten, in der Tertiärstruktur vorliegenden Proteine auf die Nanopore geben, sondern muss sie entsprechend vorbereiten. Aber, so ergänzt Behrends: „In den meisten Fällen können wir die Protokolle, die für die Massenspektrometrie entwickelt wurden und werden, relativ zwanglos auf die Nanoporen-Technologie übertragen.“

Die separierten und zu kürzeren Stücken verdauten Peptide schleust sein Team nicht ins Massenspektrometer, sondern analysiert sie mittels Nanopore. „Wir benutzen die Nanopore als Sensor, um das Massenspektrometer zu ersetzen“, fasst Behrends zusammen. Er stellt aber auch klar: „Natürlich machen wir mit der Nanopore nicht wirklich eine Massenspektrometrie. Man könnte es aber eine Größenspektroskopie nennen.“

Strom runter, Widerstand rauf

Durch die freie Nanopore fließt ein kontinuierlicher Strom. Diffundiert ein Molekül in die Pore, unterbricht es den Stromfluss. „Die Größe des Reststroms während der Blockade hängt von der Größe des Moleküls ab“, so Behrends. „Je größer das Molekül, desto tiefer ist der Block.“ Die ersten Versuche hierzu führte Behrends' Gruppe aber nicht mit Proteinen durch, sondern mit dem Polymer Polyethylenglycol (PEG), das aus mehreren gleichen Monomeren aufgebaut ist. Dabei hätten sie, so Behrends, Experimente wiederholt, die ursprünglich John Kasianowicz durchgeführt hat. Kasianowicz forschte von 2021 bis 2022 im Rahmen einer Marie Skłodowska-Curie Senior Fellowship am Freiburg Institute for Advanced Studies und arbeitet inzwischen an der Universität Südfloida.

„Bei dem Blockier-Ereignis nimmt der Widerstand der Pore zu“, erläutert Behrends. „Wir messen dann einen sogenannten resistiven Puls. Wenn wir aus den Daten ein Histogramm anfertigen, sehen wir eine Verteilung verschiedener Maxima – und jedes Maximum entspricht einer Polymer-Spezies.“

Für ihre Versuche hatten Behrends und Co. einen eigenen Chip entwickelt, das sogenannte Micro-Electrode Cavity Array oder MECA. Die 2014 als Spin-off der Universität Freiburg gestartete Firma Ionera bietet die MECA-Chips inzwischen auch kommerziell an. Mithilfe des MECA konnten die Freiburger Forschenden schon 2011 (wie Jahre zuvor bereits John Kasianowicz) messen, aus wie vielen Einheiten die PEG-Moleküle jeweils aufgebaut waren (*ACS Nano* 5(10): 8080-8). Bei den Experimenten änderte sich aber nicht nur der Widerstand der Pore um einen gewissen Betrag. Je nach Biomolekül entstanden beim Rückgang des Stromflusses charakteristische Signaturen. Behrends' Team entwickelte die Methode daher weiter, um damit auch Peptide identifizieren zu können.

Kleine Probenhöhlen

In der aktuellen Ausführung enthält der MECA-Chip 16 Mulden oder Kavitäten. Im Gegensatz zur restlichen Oberfläche des Chips sind diese nicht mit einem hydrophoben Lack beschichtet. In den Vertiefungen können sich daher die Pufferlösungen sammeln, in denen die Messungen stattfinden. „Die Kavitäten fassen ein Volumen von etwa 100 Pikoliter, also etwas weniger als eine normale Zelle“, erklärt Behrends.

Das MECA ist im Prinzip eine winzige 16-Multiwell-Platte, die mit elektrotechnischen Messeinrichtungen versehen ist. Eine Silber/Silberchlorid-Elektrode an jedem Pikowell sorgt bei den Messungen für den Ionenfluss durch die Pore. Der Experimentator oder die Experimentatorin muss die MECAs aber zunächst vorbereiten. „Die Elektrode selbst ist hydrophil, sie lässt sich also sehr gut benetzen“, erklärt der Elektrophysiologe. Über die 16 Kavitäten wird eine Membran gelegt. Das sei recht einfach, versichert Behrends: „Man gibt einen Tropfen Lipid in einem organischen Lösungsmittel auf die Oberfläche und legt einen Rührfisch drüber. Der schiebt das Lipid über alle 16 Kavitäten, und es entsteht spontan eine Bilipidschicht.“

Eine Pore pro Membran

Jetzt fehlt aber noch die Nanopore. „Dazu stellen wir eine Lösung mit porenbildenden Proteinen bereit. Die Konzentration wählen wir so, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit genau eine Pore pro Membran eingebaut wird“, beschreibt Behrends den Versuchsaufbau. Die eine oder andere der 16 Membranen bleibt hierbei leer, während in einigen anderen vielleicht zwei oder drei Poren stecken. „Das Schöne ist aber“, so Behrends, „dass man am Widerstand sofort sieht, wie viele Poren in

der Membran sitzen.“ Man muss also nicht auf gut Glück messen, sondern weiß von vorneherein, welche Elektroden man sinnvoll nutzen kann. Im Mittel seien das 8 der 16 Wells auf dem Chip.

Die einzelnen MECA-Chips kann man reinigen und wiederverwenden. „Die Lebensdauer des Chips hängt von der Lebensdauer der Silber/Silberchlorid-Elektrode ab, die sich mit der Zeit verbraucht“, sagt Behrends. Je mehr Strom durch die Elektrode geflossen ist, desto weiter fortgeschritten ist der Verschleiß.

Detektion isomerer Proteine

Als Pore kommen verschiedene Proteine infrage. Behrends' Gruppe verwendet häufig das Kanalprotein Aerolysin, ein bakterielles Toxin aus *Aeromonas hydrophila*. Die Freiburger Forschenden haben die Nanopore über die Jahre weiterentwickelt und genetisch modifiziert. „Mittlerweile nutzen wir die Pore nicht nur, um auf die Größe der Peptide zu schließen. Wir erhalten auch Informationen über die Form und chemische Struktur“, freut sich Behrends. „Wir haben jetzt gezeigt, dass wir sogar isomere Peptide, also Moleküle mit gleicher Größe und derselben chemischen Zusammensetzung, aber unterschiedlichen Positionen posttranslationaler Modifikationen, voneinander unterscheiden können. Wir sehen nicht nur, dass eine Methylierung vorhanden ist, sondern erfahren auch, ob sie zum Beispiel an Lysin 8 oder Lysin 12 sitzt.“ Behrends verweist in diesem Zusammenhang auf eine Publikation vom Herbst 2022, in der das Team Messungen von Peptiden aus dem menschlichen Histonprotein H4 beschreibt (*J. Am. Chem. Soc.* 144(35): 16060-8).

In den von der Stromflussblockade ausgelösten Ausschlägen stecken aber noch weit mehr Informationen als nur die Peptidgröße. „Wir werten mittlerweile Bandbreiten bis hin zu 500 Kilohertz aus, um auch sehr kurze resistive Pulse messen zu können“, geht Behrends auf methodische Details ein. „Dabei interessieren wir uns nicht nur für die Amplitude, sondern auch für das zusätzliche Stromrauschen während der Blockade, denn es zeigt die Dynamik des in der Pore gefangenen Peptids.“ Wichtig zu wissen: Die zu messenden Peptide diffundieren zunächst zwar frei in die Pore, bleiben in ihr jedoch eine gewisse Zeit gefangen. „Das sind im Mittel 0,1 bis maximal einige hundert Millisekunden“, ergänzt Behrends. Während dieser Zeit interagiert das Peptid sowohl mit der wässrigen Lösung als auch mit der Tunnelwand der Nanopore. „Die Peptide fühlen sich hier unterschiedlich wohl“, veranschaulicht Behrends. Einige Moleküle liegen offensichtlich relativ ruhig im Kanal, während andere unruhig darin „herumzappeln“. „Letzteres



Jan Behrends optimiert mit seinem Team an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg die Nanoporen-Sequenzierung von Proteinen mit der Trapping-Technik. Sein Ziel ist die De-novo-Detektion von Proteinen ohne Abgleich mit bereits bekannten Sequenzen.

Foto: Universität Freiburg

passiert wohl vor allem bei den hydrophoben Peptiden, denn die stecken ungern in der wässrigen Pore“, vermutet der Elektrophysiologe und zitiert den Polymerphysiker Murugappan Muthukumar, der diese Moleküle als „konformationell frustriert“ bezeichnete. „Den Frust erkennt man daran“, so Behrends, „dass der Strom wahnsinnig rauscht.“

Am Ende sind es also viele subtile Signale in den Ausschlägen der Strommessungen, die zusammengenommen den Aufbau eines Peptids verraten. Behrends erklärt, dass man aus den Daten inzwischen sogar unterscheiden könne, ob in einem Peptid D-Phenylalanin oder die spiegelbildliche Version L-Phenylalanin verbaut ist.

Fluoreszenz ergänzt Strom

Die Freiburger konnten sich eine Reihe von Förderungen sichern. Behrends nennt als Beispiel das Nanoporen-Zukunftsknoten nano-diag BW des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), an dem seine Gruppe federführend beteiligt ist. „Das neueste Förderprojekt, an dem vier weitere Arbeitsgruppen der Universität Freiburg sowie das Freiburger Hahn-Schickard-Institut teilnehmen, ist von der Carl Zeiss Stiftung“, sagt Behrends, und kommt damit auf das Projekt nEODiag zu sprechen. Das Kürzel steht für Nanoporen-basierte

elektrisch-optische Proteindiagnostik. Die Idee: Zusätzlich zum Stromfluss ergänzen Fluoreszenzsignale die Auswertung. Hierzu modifizieren Behrends und Co. derzeit die Wandung der Nanopore mit Fluorophoren. „Wenn wir den Analyten bis zu hundert Millisekunden festhalten, wird das Fluorophor sterisch eingeklemmt und in eine bestimmte Konformation gezwungen. Dadurch verstärkt sich die Fluoreszenz. Diesen Effekt kennt man aus der Biophysik unter der Bezeichnung Protein-induzierte Fluoreszenzverstärkung, oder kurz PIFE, für Protein Induced Fluorescent Enhancement“, erklärt Behrends.

Hinzu kämen weitere Effekte auf die Fluoreszenz, wie die Dielektrizitätskonstante, die sich verändert, weil das Peptid in der Pore Wasser verdrängt. „Wir wollen die Fluoreszenz simultan mit der elektrischen Messung erfassen und Machine-Learning-Modelle einsetzen, um beide miteinander zu korrelieren. Wir erwarten, dass wir durch diese Erweiterung des Datenraums noch feinere Unterschiede entdecken und nutzen können!“

Die hier beschriebenen Trapping-Ansätze zur Proteinsequenzierung setzen voraus, dass Maschinenlernmodelle mit Signaturen bereits bekannter Peptide trainiert worden sind. „Wir arbeiten allerdings auch daran, eine De-novo-Detektion zu ermöglichen“, gibt Behrends einen Ausblick in die Zukunft und nennt die

echte Peptidsequenzerkennung via Trapping als Ziel. „Das haben mein Doktorand Tobias Ensslen und ich mit der Universität Freiburg auch schon zum Patent angemeldet.“ Je eine Peptidspezies kommt dann auf den MECA – „allerdings zusammen mit einer Exopeptidase, die ausgehend vom N- oder C-Terminus Aminosäure für Aminosäure abschneidet“, ergänzt Behrends.

Verschobener Reststrom

So entstehen Mischungen mit mehr oder weniger stark gekürzten Versionen des Peptids – Behrends spricht von einer Peptid-Leiter. „Wir sehen dann Maxima der Stromabbrüche im Histogramm, die sich mit zunehmender Wirkung des Enzyms verschieben, während immer kürzere Peptide entstehen“, so Behrends. „Die Schritte zwischen diesen Maxima hängen davon ab, welche Aminosäure gerade abgeschnitten wurde: Wenn man ein großes Arginin entfernt, sieht man eine riesige Verschiebung zu höheren Reststromwerten.“ Je nachdem, welche Aminosäure auf die abgeschnittene folgt, ergeben sich weitere Unterschiede in den Signaturen. „Wir müssen unsere Kl erst noch mit diesen Informationen füttern, aber prinzipiell kann man mit der Methode tatsächlich neue Sequenzen ermitteln.“

Derzeit hat die Freiburger Gruppe vor allem die Diagnostik oder Anwendungen zur Medikamentenentwicklung im Blick. So könnte man zum Beispiel Zellkulturüberstände oder sogar Patientenproben auf bestimmte posttranslatale Modifikationen eines krankheitsrelevanten Proteins untersuchen.

Der MECA-Chip mit dem zugehörigen Lesegerät ist deutlich handlicher als ein Massenspektrometer. Zudem kommt man auch mit sehr geringen Mengen des Analyten aus. Für Einzelzellproteomik mit geringsten Proteinmengen sei die Methode aber derzeit nicht optimiert, stellt Behrends klar. „Im Prinzip machen wir zwar eine Einzelmolekül-Analytik, aber das heißt natürlich keineswegs, dass wir mit einem einzelnen Molekül etwas anfangen können. Wir brauchen einige hundert Moleküle mehr für die Statistik.“

Behrends betont, dass die Nanoporen-Technologien zur Proteinsequenzierung noch am Anfang stünden. Er will das Array auf dem Chip erweitern und statt 16 Wells 100 Mulden mit Elektroden aufbringen. Dann könnte sein Team mehr Daten in kürzerer Zeit erfassen.

Die Proteinsequenzierung bleibt also eine Herausforderung. Den Nanoporen-Tüftlern aus Freiburg mangelt es aber offenbar nicht an kreativen und originellen Ideen.

Mario Rembold



Ich kenne da einen Trick...

Erst Checkliste abhaken

Zusammen mit internationalen Imaging-Expertinnen und -Experten erarbeitete Christopher Schmied vom Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin zwei Checklisten für aussagekräftige Mikroskopiebilder.

Mein Doktoratsprojekt stellte mich vor viele neue Aufgaben. Um diese zu meistern, musste ich neue Methoden in einer für mich damals unbekanntem Tiefe lernen und auch anwenden. Eine der Methoden war die Mikroskopie. Ich verbrachte viele Stunden damit, die bestmöglichen Bilder und Videoaufnahmen für meine Forschungsfragen zu erstellen. Mit großer Sorgfalt versuchte ich, jeden Schritt von der Sammlung der Proben bis hin zur Einstellung der Mikroskope zu optimieren. Durch die vertiefte Auseinandersetzung mit der Mikroskopie erschloss sich mir erst die Komplexität dieser Methode und es wurde mir bewusst, wie viel Zeit und Erfahrung in guten wissenschaftlichen Abbildungen stecken.

Ein entscheidender Aspekt wissenschaftlicher Arbeit ist die klare und möglichst eingängige Kommunikation der Ergebnisse. Für mich waren meine Resultate und vor allem die Mikroskopiebilder, die ich aufgenommen hatte, natürlich immer vollkommen eindeutig und klar zu verstehen. Hatte ich doch Stunden damit verbracht, die Daten zu verarbeiten und auszuwerten. Wissenschaft ist aber keine Selbstbeschäftigung, die nur im Labor hinter dem Mikroskop oder dem Analyse-Rechner stattfindet. Austausch und Dialog mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern – und oft auch mit einer breiteren Öffentlichkeit – ist ebenfalls ein zentraler Aspekt wissenschaftlicher Arbeit. Dazu gehört auch die Präsentation der Ergebnisse im Rahmen von Labormeinungen, Konferenzen, der Doktorarbeit oder einer wissenschaftlichen Publikation mit Peer-Review.

Mikroskopiebilder sind ein wichtiges Mittel, um Ergebnisse darzustellen. Richtig präsentiert können sie zum Beispiel eindrücklich einen biologischen Phänotyp veranschaulichen. Gute Abbildungen können auch helfen, die Bedeutung komplizierter Graphen einer quantitativen Auswertung begreiflich zu machen und zu unterstreichen. Wissenschaftliche Bilder enthalten aber meist auch komplexe Informationen, die oft nicht auf den ersten Blick zu erfassen sind – vor allem ohne Vorwissen oder weiteren Kontext. Schlechte

oder gar falsche Darstellungen zeigen das eigentliche Resultat nicht optimal oder nicht effektiv genug (*PLoS Biol* 19(3): e3001161). Im schlimmsten Fall können schlecht präsentierte Bilder das Ergebnis sogar verfälschen.

Für wissenschaftliche Autorinnen und Autoren ist es daher wichtig, den etablierten Standards für gute wissenschaftliche Arbeit zu folgen und sich mit anderen Forschenden auszutauschen. Ich orientiere mich zum Beispiel bei Bilddarstellungen an vier einfachen Grundprinzipien:

1. Was war die konkrete Fragestellung, und was ist das vom Bild gezeigte Resultat? Das Ergebnis versuche ich in einem Satz zusammenzufassen. Das erleichtert die Kommunikation in einer Präsentation oder im Ergebnisteil einer Publikation.

2. Meist entstehen bei Forschungsarbeiten Datensätze mit vielen Bildern. Aber selbst wenn nur wenige Bilder aufgenommen werden, ist eine faire beziehungsweise repräsentative Auswahl der Bilder hinsichtlich der zugrunde liegenden Biologie wichtig. Bei größeren Datensätzen wähle ich Bilder zum Beispiel gerne per Zufall aus.

3. Was sieht eine Kollegin oder ein Kollege in einem Bild, mit dessen Forschungshintergrund sie oder er nicht vertraut ist? Meist können unvoreingenommene Betrachter sehr aufschlussreiche Beurteilungen zu einer Darstellung abgeben.

4. Welche Standards existieren im jeweiligen Arbeitsgebiet und in der wissenschaftlichen Literatur? Viele Journale stellen Richtlinien für die Publikation wissenschaftlicher Daten zur Verfügung. Auch im Netz findet man hierzu Informationen, zum Beispiel in Foren wie *image.sc*.

Wissenschaftliche Journale machen für die Publikation von Daten meist viele Vorgaben. Leider sind die Guidelines oft kompliziert formuliert und etwa für Forschende, die am Anfang ihrer Karriere stehen, nicht einfach umzusetzen. Daher hat eine große internationale Gruppe unter Federführung von Helena Jambor (TU Dresden) im letzten Jahr zwei Checklisten (siehe Seite 61) für

die Publikation von Bildern sowie Bildanalyse-Workflows erarbeitet (*Nat. Methods* doi.org/gssfsf). Mit einfachen und klaren Botschaften verdeutlichen die Checklisten die wichtigsten Aspekte der guten Darstellung von Mikroskopiebildern sowie Bildanalysedaten.

Um die Leserinnen und Leser nicht mit zu vielen Vorgaben auf einmal zu überfordern, sind die Checklisten in die drei Levels „Minimal“, „Recommended“ sowie „Ideal“ aufgeteilt. Das minimale Level verdeutlicht die essenziellen Anforderungen für die gute Darstellung von Mikroskopiebildern, die immer erfüllt sein sollten. Wichtige Kriterien für eine möglichst klare Bilddarstellung findet man im Recommended-Level. Das Ideal-Level führt schließlich weitere Möglichkeiten auf, mit denen Forschende die Darstellung von Bildern sowie die Bildanalyse optimieren können.

Die Checklisten können während des gesamten Arbeitsprozesses von der Bilderstellung bis zur Bilddarstellung als Referenz dienen und sollen dazu anspornen, die Qualität von Bilddarstellungen konstant und iterativ zu verbessern. Ihr Inhalt wurde im Verlauf von zwei Jahren von Expertinnen und Experten aus der biologischen Grundlagenforschung, von Mikroskopiefacilitys und auch Vertretern der Industrie erstellt, die sich in der Gemeinschaft für Qualität und Reproduzierbarkeit in der Lichtmikroskopie (Quarep-LiMi) zusammengeschlossen haben. Die daran Beteiligten trugen klare und einfache Anleitungen zusammen, die sehr viele verschiedene Gesichtspunkte der Bilddarstellung abdecken. In Cheat-Sheets dargestellte Beispiele verdeutlichen, wie diese praktisch umgesetzt werden können (*F1000Res*. 9: 1373).

Christopher Schmied

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt.

Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

Checklist for image publishing

Image format

	Focus on relevant image content (e.g. crop, rotate, resize)	<input type="checkbox"/>	Minimal
	Separate individual images	<input type="checkbox"/>	
	Show example image used for quantifications	<input type="checkbox"/>	
	Indicate position of zoom-view/inset in full-view/original image	<input type="checkbox"/>	
	Show images of the range of described phenotype	<input type="checkbox"/>	

Image colors and channels

	Annotation of channels (staining, marker etc.) visible	<input type="checkbox"/>	Minimal
	Adjust brightness/contrast, report adjustments, use uniform color-scales	<input type="checkbox"/>	
	Image comparison: use same adjustments	<input type="checkbox"/>	
	Channel colors: high visibility on the background Best visibility: grayscale	<input type="checkbox"/>	
	Multi-colors: provide grayscale for each color channel	<input type="checkbox"/>	
	Multi-color: if channels are merged, make accessible to color blind	<input type="checkbox"/>	
	Provide intensity scales (calibration bar) for greyscale, color, pseudo color...	<input type="checkbox"/>	Recommended
	Pseudo-colored images: additionally provide grayscale version for comparison	<input type="checkbox"/>	Ideal
	Gamma adjustments: additionally provide linear-adjusted image for comparison	<input type="checkbox"/>	Ideal

Image annotation

	Add scale information (scale bar, image length; in figure/figure legend)	<input type="checkbox"/>	Minimal
	Explain all annotations (in figure/figurez legend)	<input type="checkbox"/>	
	Annotations should be legible (line width, size/point size, color)	<input type="checkbox"/>	
	Annotations should not obscure key data	<input type="checkbox"/>	
	Annotate imaging details important for interpreting the figure: <i>Depending on the main message and imaging technique this may be e.g., image pixel size, imaging intervals (time-lapse in movies), exposure time, or anatomical section.</i>	<input type="checkbox"/>	Recommended

Image availability

	Images are shared (lossless compression/microscope images)	<input type="checkbox"/>	Minimal
	Image files are freely downloadable (public database)	<input type="checkbox"/>	Recommended
	Image files are in dedicated image database (added value database or image archive)	<input type="checkbox"/>	Ideal

Checklist for publication of image analysis workflow

Established workflows

	Cite workflow & platform	<input type="checkbox"/>	Minimal
	Key settings	<input type="checkbox"/>	
	Example data	<input type="checkbox"/>	
	Manual ROIs	<input type="checkbox"/>	
	Exact version	<input type="checkbox"/>	
	All settings	<input type="checkbox"/>	Recommended
	Public example	<input type="checkbox"/>	
	Document usage (e.g. screen recording or tutorial)	<input type="checkbox"/>	Ideal
	Cloud hosted or container	<input type="checkbox"/>	Ideal

Novel workflows

	Cite components & platform	<input type="checkbox"/>	Minimal
	Describe sequence	<input type="checkbox"/>	
	Key settings	<input type="checkbox"/>	
	Example data & code	<input type="checkbox"/>	
	Manual ROIs	<input type="checkbox"/>	
	Exact versions	<input type="checkbox"/>	
	All settings	<input type="checkbox"/>	Recommended
	Public example data & code	<input type="checkbox"/>	
	Rationale	<input type="checkbox"/>	
	Limitations	<input type="checkbox"/>	
	Screen recording or tutorial	<input type="checkbox"/>	Ideal
	Easy install & usage, container	<input type="checkbox"/>	Ideal

Machine learning workflows

	Cite original method	<input type="checkbox"/>	Minimal (All models)
	Access to model	<input type="checkbox"/>	
	Example or validation data	<input type="checkbox"/>	
	Train, test & metadata	<input type="checkbox"/>	Recommended (Pre-trained & novel models)
	Code available	<input type="checkbox"/>	
	Limitations	<input type="checkbox"/>	
	Cloud hosted or container	<input type="checkbox"/>	
	Standardized format	<input type="checkbox"/>	Ideal (Novel models)

Bevor Forschende im Labormeeting oder auf einer Konferenz Mikroskopiebilder präsentieren, sollten sie zunächst die beiden Checklisten für die gute Darstellung von wissenschaftlichen Abbildungen durcharbeiten und die wichtigsten Punkte abhaken.

Illustr.: Christopher Schmied

Erlebnisse einer Aussteigerin

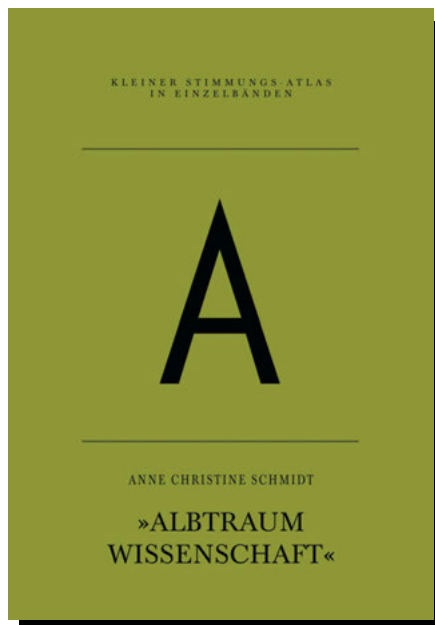
Geschichte wird von den Siegern geschrieben – auch in der Wissenschaft. Eine sehr persönliche Geschichte vom Scheitern im Wissenschaftssystem erzählt Anne Christine Schmidt.

Die Lebenserinnerungen von erfolgreichen Wissenschaftlern lehren uns, welche Rahmenbedingungen gegeben sein müssen, damit eine Karriere in der Forschung gelingen kann. Liest man Interviews mit Wissenschaftlern oder Forscherinnen, geführt beispielsweise anlässlich der Verleihung eines wichtigen Preises, oder ihre am Ende der Karriere niedergeschriebene Biografie, so tauchen darin immer wieder dieselben Faktoren auf, die für den Erfolg fast unverzichtbar zu sein scheinen. Darunter besonders bedeutsam: die Förderung durch mindestens einen einflussreichen Gönner, der unterstützt ohne dabei einzuengen. Ohne derartige Hilfe scheint es fast unmöglich, im Wissenschaftssystem zu bestehen.

Über die Menschen, die zu irgendeinem Zeitpunkt aus dem Wissenschaftssystem aussteigen, und ihre Beweggründe erfährt man dagegen nur selten etwas. Über einen Misserfolg – sei er selbst verschuldet oder nicht – spricht halt niemand gerne. Dabei wäre es besonders wichtig zu erfahren, aus welchen Gründen Menschen, die sich ursprünglich für die Forschung entschieden haben, dieser dann letztlich den Rücken kehren. Anne Christine Schmidt, Biochemikerin und Pflanzenforscherin aus Sachsen, ist kurz vor der Habilitation, als sie aus dem Wissenschaftssystem aussteigt und ein Leben ohne sozialversicherungsrechtlichen Job beginnt. Im Internet propagiert sie ein Leben als Selbstversorgerin, das sie nach eigenen Aussagen glücklich macht. Die Geschichte ihres Ausstiegs erzählt sie in ihrem Buch „Albtraum Wissenschaft“, das bereits 2016 im Selbstverlag als E-Book erschienen und heute als Band in der Reihe „Kleiner Stimmungsatlas in Einzelbänden“ des Textem-Verlags auch gedruckt erhältlich ist.

Enthusiasmus und Ernüchterung

Gerade lang genug, damit wir uns ein Bild von Schmidt als begeisterter „Wald-und-Wiesen-Biologin“ und engagierter Studentin machen können, verweilt die Autorin bei den Anfängen ihrer wissenschaftlichen Karriere – einer Zeit, in der sie noch viel Unterstützung von Chefs und Mentoren erfahren hat. Die eigentliche Geschichte beginnt dann mit ihrer Postdoc-Zeit, also dem Karriereabschnitt, in dem Forschende den Weg in die Eigenständigkeit suchen (müssen). In dieser Phase ist es besonders wichtig, Unterstützung zu bekommen, aber gleichzeitig genug Freiheit zu behalten, um ein eigenes Forschungsthema



Anne Christine Schmidt:
Albtraum Wissenschaft
Textem Verlag, Hamburg, 2023
Paperback, 150 Seiten
(ISBN-13: 978-3-86485-286-2)
Preis: 16,- Euro

etablieren zu können. Naturgemäß kommt es in dieser Phase häufig zum ersten Interessenkonflikt zwischen Gruppenleiter und Nachwuchsforscher. Was Schmidt als Postdoc und später als Habilitandin bis zu ihrem Ausstieg mit 39 Jahren an drei sächsischen Universitäten und Großforschungseinrichtungen (ihr Lebenslauf und die beteiligten Institutionen lassen sich im Internet mühelos recherchieren) erlebt hat, ist schier unglaublich: Da wird ihr Forschungsprojekt beendet, weil der Arbeitsgruppenleiter Drogen mit Institutsmitteln hergestellt und verkauft hat, ihr späterer „Habil-Papa“ entsorgt ein für ihre Experimente unverzichtbares Großgerät ohne Absprache, in ihrem Namen werden Drohbriefe an Doktoranden geschrieben und ihr aus der Promotion mitgebrachtes Forschungsthema geht auf eine Kollegin über.

Es ist eine Geschichte vom Kampf gegen Windmühlenflügel im Wissenschaftssystem, von Themenklau, von mangelnder Unterstützung, von Intrigen im Kollegenkreis, von abgelehnten Anträgen, verweigerten Stellen und immer wieder von völlig willkürlich anmutenden Schikanen der Vorgesetzten – meist

etablierten Professoren mit Dauerstelle. Trotz der Bereitschaft, immer wieder neu anzufangen – räumlich und auch thematisch – kann Schmidt nicht dauerhaft Fuß fassen und verlässt die letzte Arbeitsstätte ohne den von ihr angestrebten Qualifizierungsabschluss, die Habilitation.

Sicher kein Einzelschicksal

Nun könnte man das Ganze als ein Einzelschicksal betrachten, wäre da nicht dieser negative Beigeschmack dadurch, dass die Rezensentin in ihrem viel kürzeren Karriereweg an deutschen Universitäten viele von Schmidts Erfahrungen in der einen oder anderen Weise ebenfalls erlebt hat. Das beschwört Erinnerungen herauf, die vor allem mit dem Gefühl des völligen Ausgeliefertseins zu tun haben – einem Gefühl, das auch Schmidts Situation am besten beschreibt; ein Ausgeliefertsein, das die Nachwuchsforscherin seelisch und körperlich krank macht. Auch hierfür kann die Rezensentin leider gleich mehrere Beispiele aus ihrem direkten früheren Umfeld nennen. Wer einmal erlebt hat, was konstanter Druck von außen, Repressalien, Existenzangst und Willkür mit einem Menschen machen, versteht Schmidts Erleichterung darüber, dieser Situation entkommen zu sein – eine Erleichterung, die möglicherweise auch der Grund ist für manche Aussagen, die für viele Wissenschaftler vermutlich schwer zu akzeptieren sind.

Augen auf bei der Berufswahl

Denn leider hinterlässt nicht nur Schmidts Geschichte einen negativen Nachgeschmack, sondern auch ihre – von der Rezensentin als extrem empfundene – Wissenschaftsfeindlichkeit. Ob es sich dabei um Überzeugung handelt oder diese eher als Zeichen einer verständlichen Verbitterung zu sehen ist, lässt sich schwer festmachen. So beschwert sich Schmidt wiederholt darüber, dass ihr Forschungsinstitut, obwohl dort an Pflanzen geforscht wird, steril ist und völlig „ungrün“. Das ist eigentlich selbstverständlich, denn Forschungsinstitute müssen wie jedes andere große Büro- oder Industriegebäude in erster Linie eine moderne, zweckmäßige Arbeitsumgebung bieten. Dass Forschung unter reproduzierbaren Bedingungen ablaufen muss, dass dazu Pflanzen in der regulierbaren Klimakammer und nicht auf dem Institutsbalkon angezogen

werden müssen, versteht sich ebenfalls von selbst. Wer sich daran stört, findet als Biologin eine Vielzahl an anderen Betätigungsfeldern, etwa im Naturschutz oder der Wildtier- oder Biodiversitätsforschung.

Manche Aussagen zur naturwissenschaftlichen Forschung selbst, etwa zur Gentechnik oder dem Umgang mit giftigen Substanzen im Labor, klingen geradezu nach Verschwörungstheorien. Der (chemischen) Industrie mit ihrer „naturzerstörerischen, anraffenden Tätigkeit“ stellt Schmidt ebenfalls ein katastrophales Zeugnis aus. Das ist insofern schade, als diese Aussagen Schmidts berechtigte Kritik am Wissenschaftssystem relativieren. Noch problematischer in dieser Hinsicht ist die Liste mit den „nötigen Voraussetzungen für eine Karriere im Wissenschaftssystem“, die für die vielen engagierten und rechtschaffenen Forscherinnen und Forscher einem Schlag ins Gesicht gleichkommt. Die Aufzählung an durchweg schlechten Charaktereigenschaften, die erfolgreichen Wissenschaftlern zugeschrieben werden, legt den Verdacht nahe, dass das Buch eher als Abrechnung mit den Gewinnern des Systems gedacht ist, denn als Hinweis auf seine

Misstände. Letzteres ist aber das, was wir dringend brauchen, um das System verbessern zu können, insbesondere um die Abhängigkeit von Nachwuchswissenschaftlern zu verringern.

Abrechnung mit dem System

Auf den ersten Blick wirkt der Titel „Albtraum Wissenschaft“ sicher überzogen. Tatsächlich ist es ein Albtraum, was Schmidt im Wissenschaftssystem erlebt hat. Selbst nach ihrem Ausstieg gehen die Probleme weiter, da sie als hochqualifizierte Fachkraft auf dem Arbeitsmarkt keine Stelle außerhalb der Forschung findet. Mit diesem Problem ist sie im Kreise der Promovierten und in einem Land, das den Begriff der „Überqualifizierung“ kennt, alles andere als allein. Trotzdem sei dahingestellt, ob wirklich die Wissenschaft schuld an der albtraumhaften Situation ist, oder nicht eher die Menschen, die die Schwächen des Wissenschaftssystems ausnutzen.

Ob Schmidt selbst zu manchem Konflikt beigetragen hat oder im Nachhinein durch Verbitterung auch manches negativer beurteilt

als es ein objektiver Beobachter tun würde, bleibt offen. Ein Indikator für Letzteres ist, dass sie ihre eigene Forschung – die immerhin zu mehreren hochrangigen Publikationen und bewilligten Anträgen, unter anderem durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, geführt hat – rückblickend als Zeitverschwendung darstellt, die niemandem etwas gebracht hat, außer „Strom und giftige Chemikalien zu verbrauchen“. Dabei sollte man wohl einen Erkenntnisgewinn für die Gesellschaft voraussetzen können, und Schmidt selbst hatte durch ihre Forschung zumindest einige Jahre ein finanzielles Auskommen wie durch jede andere sozialversicherungspflichtige Beschäftigung auch. Lediglich das Habilverfahren war tatsächlich völlig umsonst, was nach jahrelanger Plackerei ärgerlich genug ist. Letztlich bleibt nach der Lektüre von „Albtraum Wissenschaft“ die Frage, warum Schmidt es in dem System überhaupt so lange ausgehalten hat. Immerhin gibt es auch andere spannende Jobs, für die man einen naturwissenschaftlichen Hintergrund braucht: Wissenschaftsjournalistin zum Beispiel!

Larissa Tetsch

www.laborjournal.de

Schon gesehen? Unser neues Online-Dossier „Proteomik“



Start Wissen Methoden & mehr Stellen Meinung Termine Spaß Archiv Service Mediadaten

Specials

Hintergrund

Dossiers

Rankings

Stichwort des Monats

Wirkstoff des Monats

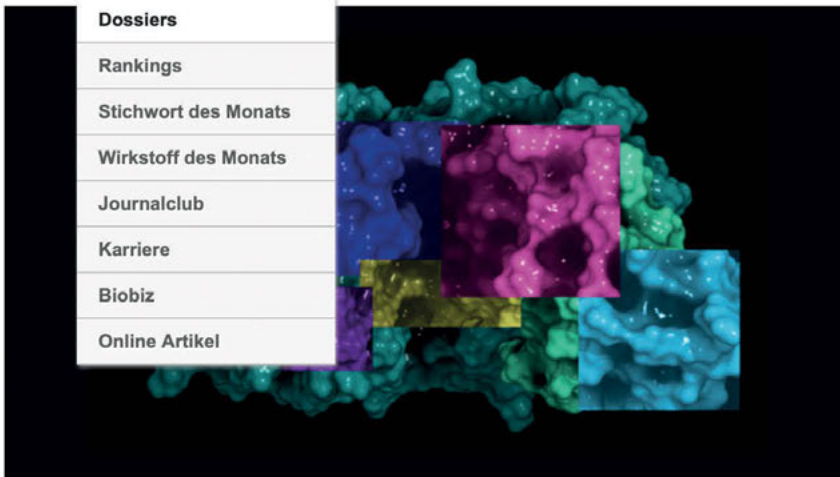
Journalclub

Karriere

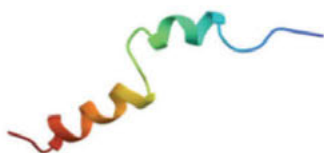
Biobiz

Online Artikel

Dossier - Proteomik



Die Analyse des Proteoms war schon immer etwas für besonders hartgesottene Forscherinnen und Forscher. Würden Transkriptions- und Translationsmaschinerie die etwa 20.000 Gene des Menschen in ebenso viele Proteine übersetzen, wäre die Sache ziemlich überschaubar und man könnte viele Proteine mit Gelelektrophorese, Western Blot, Flüssigchromatographie und anderen traditionellen Techniken identifizieren. So einfach macht es die Natur den Forschenden aber nicht. Mit verschiedenen Kniffen schafft sie es, aus den 20.000 Genen eine weitaus größere Zahl an Proteinen herauszukitzeln...



Manipulierter isoelektrischer Punkt

Die Proteinreinigung mit der AEX-Chromatografie klappt besonders gut, wenn der pI des Proteins höher ist als sieben. Was liegt also



Fluoreszierende Normalisierung

Meist bestimmt man die Gesamtproteinmenge von Immunblots mit einer Ponceau-S-Färbung. Auch die Fluoreszenz des Farbstoffs



Biochromatographie

Die Chromatographie ist eine Standardmethode in den Biowissenschaften. Tüftler entwickeln sie jedoch beständig weiter oder

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (18)

Das Arzneimittelrecht als Folge bitterer historischer Lektionen



Auf den ersten Blick scheint das Arzneimittelgesetz ein eher trockenes Thema zu sein. Doch wer in der Pharmaindustrie Fuß fassen möchte, sollte die gesetzlichen Regelungen kennen, denn sie erlauben eine sachkundige Navigation durch die komplexen Verfahren bei der Erforschung, Herstellung und Zulassung von Arzneimitteln. Die Geschichte zeigt, dass sie das Fundament für sichere und wirksame medizinische Therapien bilden.

Für Naturwissenschaftler und Naturwissenschaftlerinnen bietet die vertiefte Auseinandersetzung mit dem deutschen Arzneimittelgesetz eine solide Basis für viele berufliche Wege – sei es in Forschung und Entwicklung, der Qualitätssicherung, der Produktion, der klinischen Forschung oder in der Regulierung. Dieses Wissen ist ein Sprungbrett für Spezialisierungen und ermöglicht zugleich, einen aktiven Beitrag zur Entwicklung der eigenen Karriere und zur Gewährleistung der Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zu leisten. Wie wichtig gesetzliche Regelungen in der Pharmabranche sind, zeigt ein Blick in die gar nicht so ferne Vergangenheit. Anhand diverser Arzneimittelskandale lässt sich nachvollziehen, dass mangelnde Kontrolle schwere gesundheitliche Folgen für Patienten nach sich ziehen kann.

Mikroorganismus eine bestimmte Krankheit verursacht (heute Henle-Koch-Postulate genannt), gelang ihm der eindeutige Nachweis, dass *M. tuberculosis* die Ursache für (humane) Tuberkulose ist.

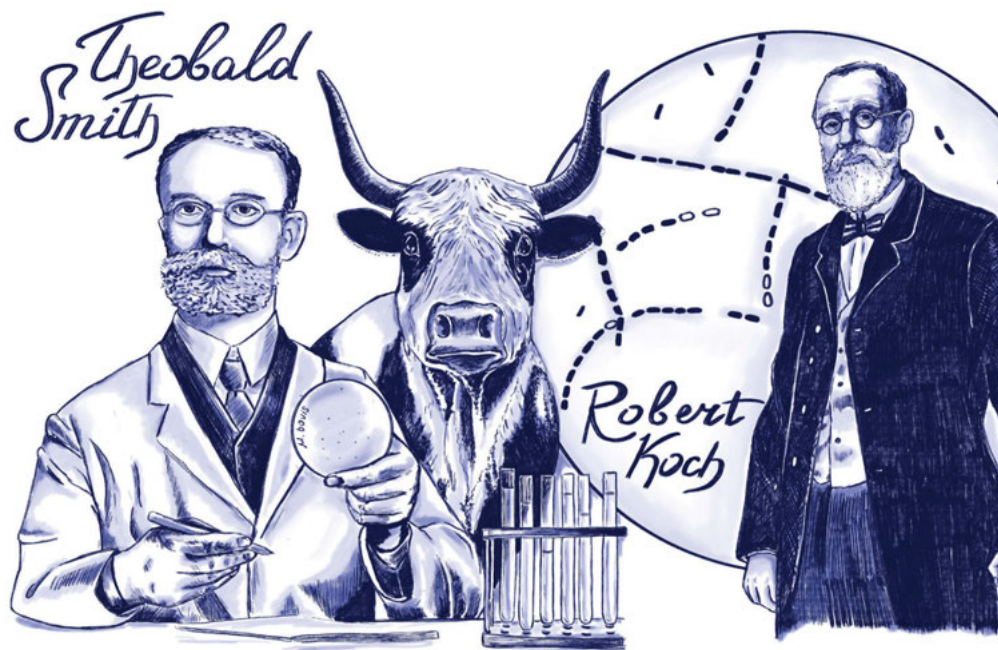
Auch Theobald Smith, ein US-amerikanischer Veterinärmediziner, Mikrobiologe und Immunologe, beschäftigte sich mit Tuberkulose. Smith veröffentlichte 1898 eine Studie, in der er Unterschiede zwischen „bovinen“ (von Rindern) und „humanen“ Mycobakterien feststellte. Er beschreibt die Morphologie der beiden Erreger und darüber hinaus deren Eigenschaften sowohl unter *In-vitro*-Bedingungen als auch in Tiermodellen. Seine Daten zeigen: die Rindertuberkulose löst *Mycobacterium bovis* aus, die Tuberkulose beim Menschen lässt sich auf das verwandte *M.*

tuberculosis zurückführen. Dennoch kann auch *M. bovis* Menschen infizieren. Diese Erkenntnis spielte eine entscheidende Rolle für die Risikoeinschätzung einer Übertragung des Erregers zwischen Tieren und Menschen. Während Koch anfangs die Meinung vertrat, dass die Übertragung von Rindertuberkulose auf Menschen vernachlässigbar sei, warf Smiths Entdeckung ein neues Licht auf diese Frage. Es entwickelte sich ein tieferes Verständnis für die Ursachen der unterschiedlichen Formen von Tuberkulose und deren Übertragbarkeit zwischen Mensch und Tier (beziehungsweise auch der Übertragung auf den Menschen durch infizierte Kuhmilch), was auch gesundheitspolitische Konsequenzen nach sich zog.

Vor allem aber machten sich die beiden Franzosen Albert Calmette und Camille

Die Tuberkuloseimpfung

Die Geschichte der Impfung gegen Tuberkulose bildet eine Chronologie bedeutender wissenschaftlicher Leistungen. Robert Kochs Entdeckung des bakteriellen Erregers, *Mycobacterium tuberculosis*, im Jahr 1882 war ein Meilenstein der medizinischen Forschung, der ihm im Jahr 1905 den Medizin-Nobelpreis einbrachte. Koch revolutionierte die Bakteriologie bzw. Mikrobiologie, indem er Techniken zur Kultivierung reiner Bakterienstämme auf festen Nährböden etablierte, was die Isolation und Untersuchung von *M. tuberculosis* unter standardisierten Bedingungen erst erlaubte. Darüber hinaus entwickelte Koch spezielle Färbetechniken, um Tuberkulose-Bakterien unter dem Mikroskop sichtbar zu machen, was entscheidend war für den Nachweis und die Untersuchung des Erregers. Unter Verwendung grundlegender Kriterien für die Nachweiserbringung, dass ein bestimmter



Guérin die Erkenntnisse von Koch und Smith zunutze. Im Jahr 1908 begannen der Humanmediziner Calmette und der Veterinärmediziner Guérin an der Entwicklung eines oral verabreichbaren Impfstoffs gegen Tuberkulose beim Menschen zu arbeiten. Zunächst isolierten sie einen *M.-bovis*-Stamm und kultivierten ihn unter kontrollierten Bedingungen. Anschließend unterzogen sie den Bakterienstamm über einen Zeitraum von 13 Jahren mehr als 230 seriellen Passagen auf einem speziell präparierten Nährboden. Dieser Nährboden enthielt Galle, die antibakterielle Eigenschaften besitzt und das Wachstum der meisten Bakterien hemmt. Das Wachstum in diesem Umfeld zwang den Bakterienstamm, sich an die schwierigen Bedingungen anzupassen. Über die Jahre hinweg führten die kontinuierlichen Passagen auf dem gallenhaltigen Nährmedium zu genetischen und metabolischen Veränderungen. Der Stamm verlor seine krankheitserregenden Eigenschaften, behielt aber die Fähigkeit, eine Immunantwort im menschlichen Körper auszulösen.

Nach der langen Attenuierungsphase führten Calmette und Guérin umfangreiche Tests durch, um sicherzustellen, dass der abgeschwächte Stamm sicher für den Menschen ist und eine wirksame Immunantwort erzeugen kann, die vor Tuberkulose schützt. Zunächst testeten sie ihren Impfstoff an zahlreichen Tieren, vor allem an Meerschweinchen, Kaninchen, aber auch an Kühen. Außerdem machten sie Immunogenitätstests, um nachzuweisen, dass der attenuierte Stamm eine ausreichende Immunreaktion im Körper erzeugt. Im Jahr 1921 war es so weit: Calmette und Guérin begannen eine klinische Prüfphase, in der sie

den Impfstoff zunächst an einer kleinen Anzahl von Säuglingen testeten. Erst als sich der Impfstoff auch in dieser Phase als sicher erwies, weiteten sie die Impfreihen aus. Die sogenannte BCG-Schutzimpfung gegen Tuberkulose war so beliebt, dass bis zum Jahr 1928 schon 150.000 Neugeborene in Frankreich und weiteren Ländern eine Impfung erhalten hatten.

Das Lübecker Impfunglück von 1930

Angespornt von diesen internationalen Erfolgen beschlossen Ernst Altstaedt, Leiter des Gesundheitsamtes Lübeck, und Georg Deycke, Direktor des Allgemeinen Krankenhauses in Lübeck, die Impfung auch an Neugeborenen in der Hansestadt durchzuführen. Im Jahre 1929 bestellten die beiden Mediziner in Paris die BCG-Kultur, Krankenschwester Anna Schütze verarbeitete sie in Deyckes Labor zu Impfstoff. Allerdings erwies sich das Labor als vollkommen ungeeignet für die Produktion des Impfstoffes, denn es gab keine räumliche Trennung zwischen den Impfstoffkulturen und den ebenfalls dort gelagerten pathogenen Tuberkulose-Kulturen. Da auch die Krankenschwester nicht ausreichend in Bakteriologie und Mikrobiologie geschult war, kam es zur Kreuzkontamination der BCG-Kulturen mit hochvirulenten Tuberkulose-Bakterien.

Eine Überprüfung der Sicherheit des Impfstoffes mittels Tierversuchen hätte aufzeigen können, dass der Impfstoff mit gefährlichen Keimen kontaminiert worden war. Altstaedt und Deycke verzichteten darauf – obwohl es schon damals üblich war, die Sicherheit eines Impfstoffs auf diesem Wege zu validieren. Die

Folgen waren katastrophal: Im Februar 1930 wurden Säuglinge mit einem krankheitserregende Tuberkulose-Bakterien enthaltenden BCG-Impfstoff „geimpft“ – korrekterweise muss man sagen: „infiziert“. Auf ärztliche Kontrolluntersuchungen, bei denen frühe Anzeichen von Komplikationen hätten erkannt werden können, wurde ebenfalls verzichtet. Und so erhielten im April insgesamt 256 Neugeborene die Schluckimpfung.

Nach kurzer Zeit wurden den Hebammen die ersten Kinder mit Krankheitssymptomen gemeldet. Diese wurden zunächst als „normale“ Impfreaktion betrachtet, da man ja von einem sicheren Impfstoff ausging. Am 17. April gab es den ersten Todesfall und in kurzer Zeit starben drei weitere Kinder. Dennoch dauerte es noch über eine Woche, bis Deycke realisierte, dass mit dem Impfstoff etwas nicht stimmen konnte. Erst am 26. April ordnete er den Abbruch der Impfserie an. Diese Summe von Fehlern und Fehleinschätzungen führte zu 77 Todesfällen und über 100 schwer erkrankten Säuglingen, von denen viele Langzeitschäden zurückbehielten.

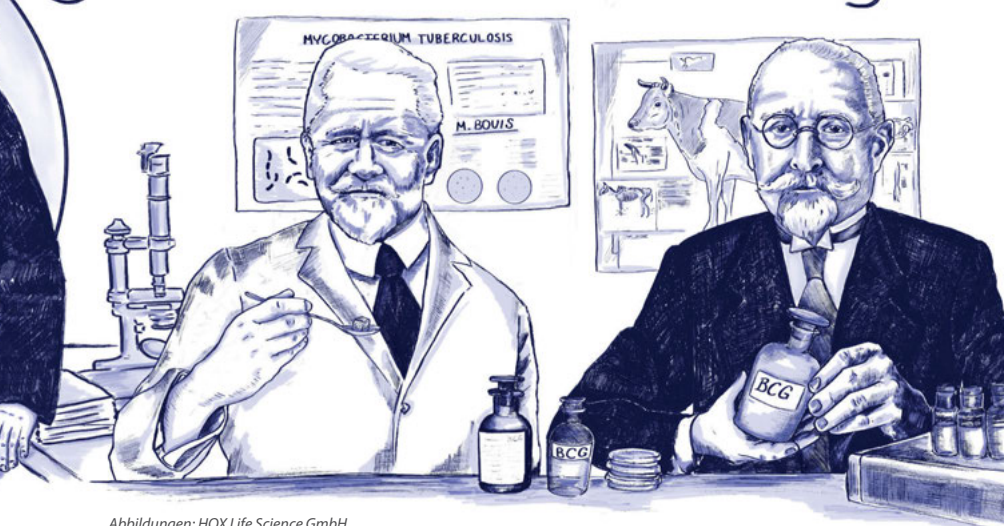
Georg Deycke, Ernst Altstaedt und Anna Schütze wurde im sogenannten Calmette-Prozess angeklagt. Das Gerichtsverfahren enthüllte, dass es bei der Expansion der BCG-Kultur in Lübeck zu gravierenden Fehlern in Bezug auf die Hygiene- und Sterilitätsbedingungen gekommen war. Zudem wurde festgestellt, dass es keine angemessenen Kontrollen gab, um die Sicherheit des Impfstoffs zu gewährleisten. Ernst Altstaedt und Georg Deycke wurden 1932 wegen fahrlässiger Tötung sowie fahrlässiger Körperverletzung verurteilt. Deycke erhielt eine Gefängnisstrafe von zwei Jahren, Altstaedt wurde zu einem Jahr und drei Monaten verurteilt. Ihre Revisionen wurden abgelehnt, der zuständige Reichsstatthalter wies auch alle Gnadengesuche zurück. Im August 1933 trat Ernst Altstaedt seine Haftstrafe an und verbrachte rund sieben Monate im Lübecker Gefängnis „Lauerhof“. Georg Deycke hingegen musste seine Haftstrafe aus gesundheitlichen Gründen nicht antreten. Krankenschwester und Labormitarbeiterin Anna Schütze wurde im Prozess freigesprochen. Man konnte ihr keine direkte Verantwortung für die Fehler zuweisen.

Weltweite Aufmerksamkeit und Reflexion des Falles

Das Lübecker Impfunglück sorgte nicht nur in Deutschland für Aufsehen, denn die BCG-Impfung wurde weltweit als Maßnahme zur Bekämpfung von Tuberkulose eingesetzt. Der Vorfall selbst und die darauffolgenden juristischen Prozesse rückten die Frage nach der Sicherheit von Impfstoffen und der

Albert Calmette

Camille Guérin



Abbildungen: HOX Life Science GmbH

Verantwortung der Mediziner und Gesundheitsbehörden in den Mittelpunkt. International wurde das Lübecker Unglück als Warnsignal für die Risiken des Impfens gesehen und schärfte den Blick für die Gefahren bei unkontrollierter Produktion, Lagerung oder Verabreichung von Impfstoffen.

Beispielsweise veröffentlichte das *American Journal of Public Health* im März 1931 (Bd. 21 Nr. 3, S. 282) einen Artikel mit dem Titel „The Lübeck Disaster“ und schloss dabei, dass der Unfall in Lübeck nicht auf die Calmette-Prozedur als solche zurückzuführen sei, noch auf den BCG-Impfstoff. „Es ist sehr wahrscheinlich, dass es aufgrund von Fehlern bei der Verarbeitung zu einer Vermischung des Impfstoffs mit virulenten Kulturen gekommen ist.“ Logischerweise war das Vertrauen in die Tuberkulose-Impfung zunächst erschüttert.

Man nahm den Vorfall aber zum Anlass, die Herstellung und Anwendung von Impfstoffen zu verbessern. Die Fachwelt erkannte die Bedeutung von wirksamen Kontrollmechanismen und in vielen Ländern beschloss Gesundheitsbehörden, ihre Richtlinien für die Impfstoffproduktion zu verschärfen. Das Lübecker Impfunglück und der damit verbundene Calmette-Prozess verdeutlichen somit die Wichtigkeit von Transparenz, Sorgfalt und Verantwortung im öffentlichen Gesundheitswesen sowie in der medizinischen Forschung und Praxis – eine Lektion, die weltweit Beachtung fand und zur Erhöhung der Sicherheit von Impfprogrammen und zur Verbesserung der Patientensicherheit beitragen sollte.

Der weite Weg zum Arzneimittelgesetz

Der Weg zu einer systematischen Gesetzgebung in der Arzneimittelherstellung war allerdings noch lang und vielschichtig. Vor 1930 gab es in Deutschland keine umfassenden Regelungen für die Zulassung und Überwachung von Arzneimitteln. Die Katastrophe in Lübeck führte jedoch dazu, dass die Notwendigkeit einer strengeren Regulierung sowie einer Verbesserung der Herstellungspraktiken erkannt wurde. In der Zeit nach dem Lübecker Impfunglück wurden einzelne Maßnahmen ergriffen, um ähnliche Vorfälle zu verhindern, allerdings ohne sofortige gesetzliche Verankerungen. Ein erster wichtiger Schritt war die Einführung von Richtlinien zur Herstellung und Prüfung insbesondere von Impfstoffen, inklusive einer stärkeren staatlichen Überwachung und Qualitätskontrolle. Diese Maßnahmen wurden jedoch zunächst über ministerielle Anweisungen und nicht über formale Gesetze geregelt. Im Jahr 1937 wurde mit dem „Gesetz über das Apothekenwesen“ die Grundlage für eine umfassendere Kontrolle

und Überwachung des Arzneimittelmarktes geschaffen. Allerdings blieben viele Regelungen hinter dem zurück, was wir heute unter einem modernen Arzneimittelrecht verstehen.

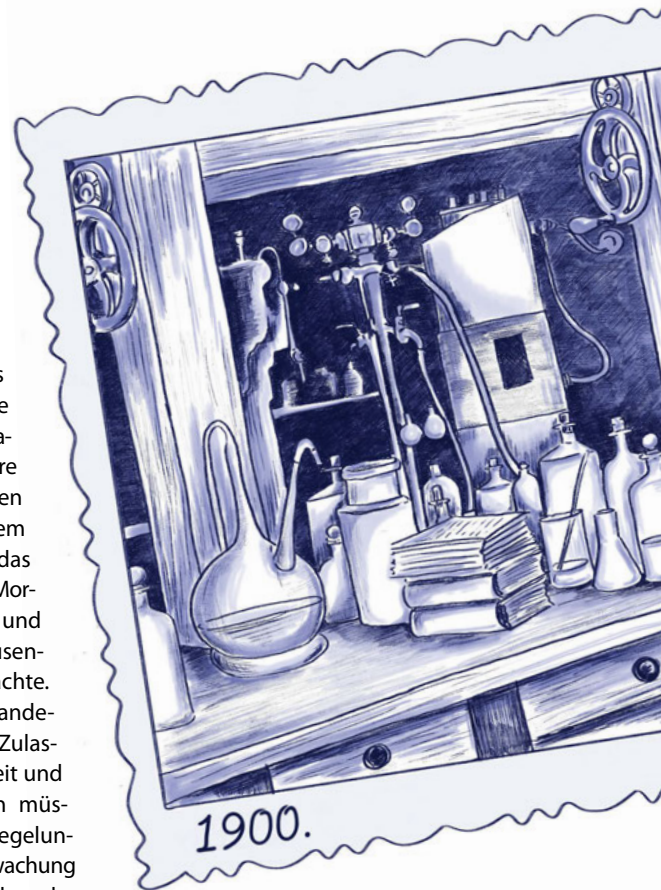
Erst 1961 markierte das erste „Arzneimittelgesetz“ (AMG) den Beginn des modernen Arzneimittelrechts in Deutschland. Das Gesetz war auch eine unmittelbare Reaktion auf eine andere große Tragödie: Seit Ende der 1950er-Jahre wurde unter dem Handelsnamen Contergan ein Schlafmittel mit dem Wirkstoff Thalidomid vertrieben, das auch schwangeren Frauen gegen Morgenübelkeit verschrieben wurde und schwere Fehlbildungen bei Tausenden von Neugeborenen verursachte. Das AMG von 1961 legte unter anderem fest, dass Arzneimittel einer Zulassung bedürfen und ihre Sicherheit und Wirksamkeit nachgewiesen sein müssen. Es führte auch detaillierte Regelungen für die Herstellung und Überwachung von Arzneimitteln ein. In den folgenden Jahrzehnten wurde das Arzneimittelgesetz mehrfach novelliert und an internationale Standards angepasst, um den Schutz der Patienten weiter zu verbessern.

Wesentliche Inhalte des AMG

Das deutsche Arzneimittelgesetz ist ein Bundesgesetz, das im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier die Herstellung, den Vertrieb und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln regelt. Ziel des Gesetzes ist es, für Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität der Arzneimittel zu sorgen. Der Aufbau ist komplex und in verschiedene Abschnitte gegliedert:

Der erste Abschnitt enthält grundlegende Definitionen und Begriffsbestimmungen, wie beispielsweise, was unter Arzneimitteln, Wirkstoffen, Fertigarzneimitteln etc. zu verstehen ist. Im zweiten Abschnitt werden die Regelungen zur Herstellung und Einfuhr von Arzneimitteln festgelegt, ebenso die Anforderungen an die Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP). Er beinhaltet auch Vorschriften zur klinischen Prüfung, inklusive Anforderungen zum Schutz der Probanden von klinischen Studien.

Abschnitt drei regelt den Verkehr mit Arzneimitteln, darunter fallen die Großhandeltätigkeit, die Apothekenpflicht und das Verschreiben von Arzneimitteln. Er informiert auch über Online-Vertriebsregelungen für Arzneimittel. Der vierte Abschnitt bezieht sich



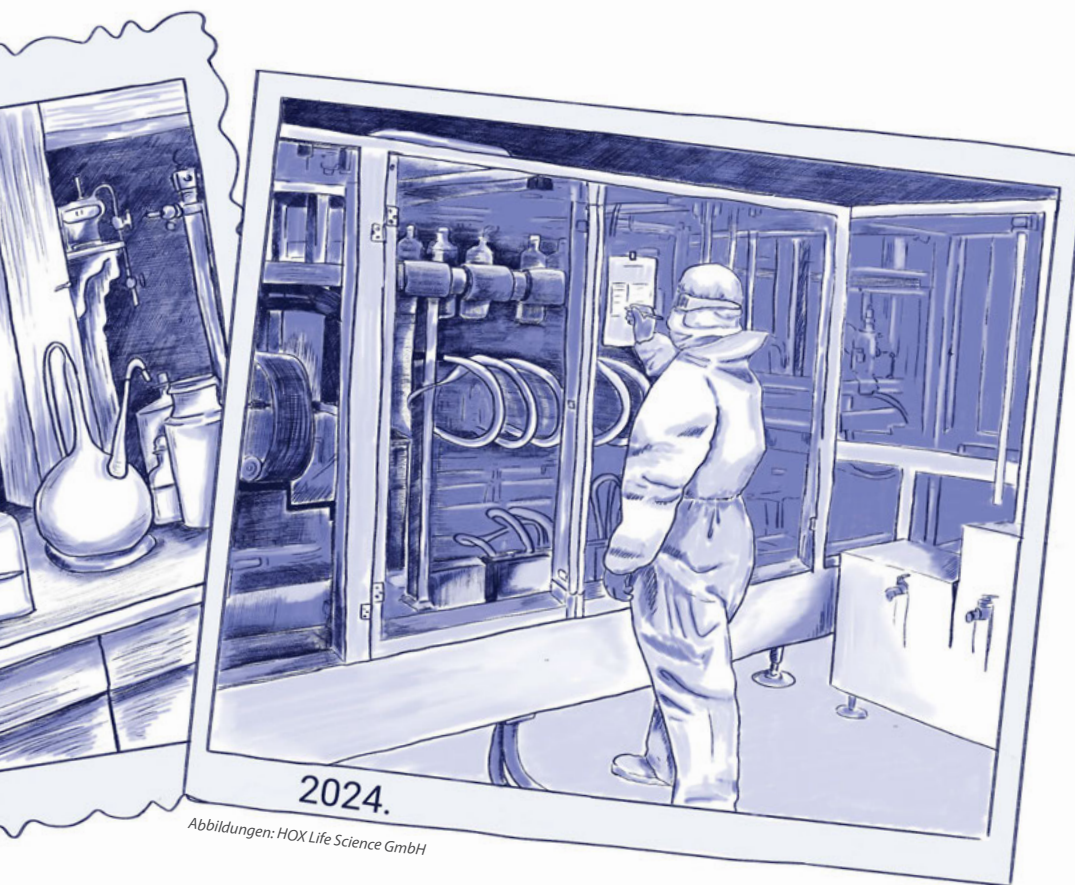
auf spezielle Vorschriften für Arzneimittel zu besonderen Zwecken, wie beispielsweise Betäubungsmittel und tierärztliche Präparate. In Abschnitt fünf werden die Befugnisse der Arzneimittelüberwachungsbehörden geregelt.

Der sechste Abschnitt regelt, inwiefern Hersteller für Schäden, die durch Arzneimittel verursacht wurde, zivilrechtlich haften müssen. Abschnitt sieben enthält Strafbestimmungen und Bußgeldvorschriften für Verstöße gegen das AMG. Der achte und letzte Abschnitt umfasst gemeinsame Vorschriften für die Bundesoberbehörden und Regelungen für die Umsetzung von EU-Rechtsvorschriften sowie verschiedene Schlussvorschriften.

Das AMG wird ergänzt durch eine Vielzahl von Rechtsverordnungen, Richtlinien und Leitfäden, die konkrete Anforderungen für den Umgang mit Arzneimitteln festlegen. Dazu gehören unter anderem die GMP-Richtlinien, die den Standard für die Herstellung von Arzneimitteln vorgeben.

Wie genau hängen das AMG und die GMP-Richtlinien zusammen?

Das Arzneimittelgesetz (AMG) und die Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) sind zwei komplementäre Elemente im regulatorischen Rahmenwerk. Man könnte sagen, dass das AMG das gesetzliche „Was“ vorschreibt, indem es die Anforderungen an die Arzneimittelqualität



Abbildungen: HOX Life Science GmbH

festlegt. Dagegen definiert die GMP das praktische „Wie“, indem es die spezifischen Maßnahmen und Qualitätsstandards beschreibt, die erforderlich sind, um diese Anforderungen zu erfüllen. Diese Standards werden auf internationaler Ebene durch Organisationen wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und auf europäischer Ebene durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie durch das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) festgelegt.

Das AMG verpflichtet Hersteller zur Einhaltung der GMP-Richtlinien. Die zuständigen Behörden, wie zum Beispiel das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder die Landesbehörden, überwachen die Einhaltung dieser Praktiken. Regelmäßig durchgeführte Inspektionen (Audits), sowohl angekündigt als auch unangekündigt, sollen sicherstellen, dass die Hersteller die GMP-Vorschriften einhalten.

Auch für die Zulassung eines Arzneimittels ist es notwendig, dass die Produktionsstätten GMP-konform sind. Im Zulassungsverfahren müssen Hersteller umfangreiche Dokumentationen zur Qualitätssicherung im Einklang mit der GMP vorlegen. Diese beinhalten das Qualitätsmanagementsystem, die Validierung und Qualifizierung von Ausrüstungen, Prozessen und Reinräumen sowie die Schulungen des Personals. Das AMG fordert, dass alle Phasen der Herstellung, Lagerung, Distribution und Kontrolle eines Arzneimittels qualitätsgesichert und dokumentiert erfolgen. GMP stellt

die entsprechenden Prozeduren und Anforderungen bereit, die gewährleisten, dass jede Charge eines Arzneimittels den spezifizierten Qualitätserwartungen entspricht.

Warum ist dieses Wissen wichtig?

Für eine erfolgreiche Karriere in der Pharmaindustrie ist es essentiell, sich nicht nur mit dem AMG vertraut zu machen, sondern auch dessen Anwendungspraxis und die damit verbundenen GMP-Leitlinien zu kennen. Ob in Forschung und Entwicklung, Produktion, Qualitätsmanagement, Marketing oder in der Regulatorik – die Kenntnis dieser gesetzlichen Grundlagen ist für jede berufliche Praxis unerlässlich.

Um die Relevanz dieser Kenntnisse für Absolventen zu verdeutlichen, hier ein paar konkrete Beispiele:

(i) Die Entwicklung neuer Arzneimittel erfordert detaillierte Kenntnisse über die vorgeschriebenen klinischen Studien, die entsprechende Dokumentation und Bewertungskriterien für eine erfolgreiche Zulassung. Bereits in der Forschungsphase ist es wichtig, diese Anforderungen zu verstehen, um Studiendesigns zu erstellen, die sowohl wissenschaftlich fundiert als auch konform mit geltenden Vorschriften sind.

(ii) Ein weiteres konkretes Beispiel für die Tragweite dieses Wissens zeigt sich im Qualitätsmanagement. Qualitätssicherung und -kontrolle sind zentrale Aspekte bei

der Herstellung von Arzneimitteln. Ein umfassendes Verständnis von GMP-Standards ist notwendig, um Qualitätsmängeln vorzubeugen und um zu gewährleisten, dass jedes produzierte Arzneimittel die erforderlichen Spezifikationen erfüllt. Das umfasst auch den korrekten Umgang mit Abweichungen und die Implementierung von Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen im Herstellungsprozess.

(iii) Des Weiteren spielt das regulatorische Wissen auch in der Kommunikation mit Behörden eine wichtige Rolle. Die Interaktion mit dem BfArM, der EMA oder anderen regulatorischen Institutionen erfordert ein fundiertes Verständnis der relevanten gesetzlichen Bestimmungen, um effektive Zulassungsstrategien zu entwickeln.

Naturwissenschaftler und Naturwissenschaftlerinnen mit Expertise in AMG und GMP sind nicht nur wertvolle Mitarbeiter in der Arzneimittelindustrie, sondern haben auch das Potenzial, Führungsrollen bei Arzneimittelzulassung, Qualitätsmanagement sowie Forschung und Entwicklung zu übernehmen. Ein tiefes Verständnis rechtlicher Rahmenbedingungen schafft darüber hinaus das Fundament für Innovation und Fortschritt bei der Entwicklung neuer Therapieformen. In einem Berufsfeld, das von ständiger Veränderung und Verbesserung lebt, ist die kontinuierliche Auseinandersetzung mit diesen Themen der Schlüssel zu einer erfolgreichen und erfüllenden Karriere.

Die Take-Home-Message:

» Auch wenn das Arzneimittelgesetz auf den ersten Blick als ein eher trockenes Thema erscheinen mag, so zeigt die Geschichte, dass es das Fundament bildet, auf dem sichere und wirksame medizinische Therapien aufbauen.

» Für Naturwissenschaftler und -wissenschaftlerinnen, die in der Pharmaindustrie Fuß fassen möchten, ist es unentbehrlich, die gesetzlichen Regelungen zu kennen. Dieses Wissen erlaubt nicht nur eine sachkundige Navigation durch die komplexen Verfahren bei der Erforschung, Herstellung und Zulassung von Arzneimitteln, sondern ist auch ein fundamentaler Baustein für die berufliche Entwicklung und das Fortkommen in einem stark regulierten Umfeld.

» Eine GMP-Fortbildung ist in diesem Zusammenhang ein wertvolles Instrument, um in der Praxis die Anforderungen an moderne Pharmaprodukte zu verstehen und anzuwenden. So kann man nicht nur einen Beitrag zum Schutz der Gesundheit der Bevölkerung leisten, sondern auch die eigene berufliche Qualifikation maßgeblich erweitern.

Morna Gruber

Kongresse, Tagungen, Symposia

2024

28.2.–29.2. Zürich (CH)
17th Annual European Life Sciences CEO Forum | Info: www.sachsforum.com/17elsf-about.html

3.3.–7.3. Jena
7th International Congress on Biophotonics (ICOB 2024) | Info: www.icob2024.org

6.3.–8.3. München
Nucleic Acid Therapeutics: Genetic Indications and Beyond – DG-GT Annual Meeting | Info: www.dg-gt.de/currentmeeting

6.3.–8.3. Online
17th Annual European Life Sciences CEO Forum (Virtual) | Info: www.sachsforum.com/17elsf-about.html

6.3.–8.3. Rostock
67. Deutscher Kongress für Endokrinologie | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltungen.php

8.3.–10.3. Wien (AT)
3rd Translational Research Conference: Chronic Lymphocytic Leukemia | Info: www.esh.org/conferences

11.3.–13.3. Mannheim
13th Annual Meeting of the Young Physiologists | Info: www.physiologische-gesellschaft.de

11.3.–13.3. Tübingen
Stem Cells in Neuroscience Meeting | Info: <https://stemcelltuebingen.com>

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

12.3.–15.3. Münster
Joint International Meeting of the German (GfE) and Dutch (DSDB) Societies for Developmental Biology | Info: <https://www2.uni-osnabrueck.de/gfe2024>

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>

13.3.–15.3. Würzburg
24th Drug Design & Development Seminar (DDDS 2024) of the German Society for Parasitology (DGP) | Info: <https://dgparasitologie.de/2158-2>

13.3.–15.3. Online
4th Wellcome Connecting Science Conference on Antimicrobial Resistance – Genomes, Big Data and Emerging Technologies: Highlighting the Importance of Genomic Data in the Fight Against AMR | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events>

13.3.–16.3. Davos (CH)
18th World Immune Regulation Meeting (WIRM) – Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a Special Focus on Allergy and Autoimmunity | Info: www.wirm.ch

18.3.–21.3. Bayreuth
32nd Annual Meeting of the German Crystallographic Society (DGK) | Info: <https://dgk-conference.de>

19.3.–21.3. Geisenheim
German Plant Breeding Conference 2024 – Accelerating Crop Genetic Gain | Info: www.gpz-breeding-conference-2024.de

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

19.3.–23.3. Leipzig
Eucarpia 2024: 22nd General Congress – Global Challenges for Crop Improvement | Info: <https://meetings.ipk-gatersleben.de/eucarpia>

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

21.3.–23.3. Mosbach/Baden
75th Mosbacher Kolloquium: The Microbiome – From Understanding to Modulation | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

25.3.–28.3. Wien (AT)
33rd Annual Meeting of the Society for Virology (GfV) | Info: <https://virology-meeting.de>

26.3.–27.3. Online
BIO-Europe Spring – Connecting the Global Biopharma Community to Elevate Life Science Partnerships | Info: <https://informaconnect.com/bioeurope-spring>

3.4.–6.4. Wien (AT)
Change – 5. Konferenz der European Citizen Science Association (ECSA) und 9. Österreichische Citizen Science Konferenz | Info: <https://2024.ecsa.ngo/de>

7.4.–11.4. Kloster Schöntal/Heilbronn
Future 3D Additive Manufacturing – The 3DMM20 Conference 2024 on 3D Cellular Systems: Synthetic Environments, Mechanobiology and Organoids | Info: <https://future3dam.org>

9.4.–12.4. München
analytica – Messe für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie & 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

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

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

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

17.4. Heidelberg
Contact 2024 – 23rd Life Science Job Fair | Info: www.biocontact.info

17.4.–18.4. Leipzig
POCT Meeting – Point-of-Care Diagnostics: Innovation from Assays, Microfluidics to Production | Info: www.izi.fraunhofer.de/en/events

22.4.–23.4. Basel (CH)
Swiss Biotech Day 2024 | Info: <https://swissbiotechday.ch>

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

6.5.–8.5. Regensburg
Novel Strategies and Technologies for Sustainable Bioprocesses and Bioproducts | Info: <https://dechema.de/en/BioPro24.html>

BERLIN/ONLINE

Mittwoch, 28. Februar 2024, 13:30 Uhr
Seminar SysBio Lecture Series, Max-Delbrück-Centrum (BIMSB), Hannoversche Straße 28, Elsa-Neumann-Raum 0.61

Sina Bartfeld (Berlin): Infection, innate immunity and cancer in the gut – organoids as model



Aus pluripotenten Stammzellen oder adulten Gewebestammzellen gewonnene Organoiden sollen die *In-vivo*-Strukturen und Funktionen von echten Organen möglichst genau wiedergeben. Mit Organoiden des Magen-Darm-Trakts untersuchen Forschende, wie das gastrointestinale Epithel des Menschen auf Infektionen reagiert und wie Epithelzellen zu Krebszellen entarten. Offensichtlich sind die Komponenten des angeborenen Immunsystems in dem Epithel in einem cephalocaudalen, also der Längsachse folgenden Muster organisiert. Genaueres dazu und zu der mit den Organoiden gewonnenen Erkenntnis, dass das cancerogene Bakterium *Helicobacter pylori* einen bestimmten Zelltyp des Magen-Darm-Trakts als Angriffspunkt bevorzugt, erläutert Sina Bartfeld am 28. Februar in Berlin.

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

8.5.–10.5. Berlin

4. Gemeinsamer Kongress der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) und der DGBP (Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie) | Info: <https://nwg-info.de/de/meetings/kongresskalender>

13.5.–14.5. Frankfurt/M.

Hirnforschung und große Sprachmodelle – ein Quantensprung? Symposium der Leopoldina und des MPLS für Hirnforschung |

Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/symposien

13.5.–14.5. Halle (Saale)

9th Leibniz Plant Biochemistry Symposium – Plant Metabolites and Signaling | Info: www.ipb-halle.de/en/research/symposia-and-colloquia/

14.5.–17.5. Heidelberg/Online

EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Phase Separation | Info: www.embl.org/events

15.5.–17.5. Hamburg

YOUNARES 14 – Conference for Young Marine Researchers | Info: <https://youmares.org>

18.5. Weltweit

7th International "Fascination of Plants Day" – European Plant Science Organisation (EPSO) | Info: <https://epsoweb.org/all-events>

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 – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.org/events

21.5.–23.5. Bad Herrenalb

23. Barrier- and Transporter-Days 2024 | Info: <https://sites.google.com/site/transportertage>

22.5. Berlin

Europäische Forschungszusammenarbeit in einem sich wandelnden geopolitischen Umfeld: Wie offen können wir sein? | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/symposien

22.5. Marburg

Microbes 4 Climate: From Greenhouse Gases to Products – 11th Annual Symposium of the Center of Synthetic Microbiology | Info: www.uni-marburg.de/synmikro

22.5.–24.5. Münster

CRC 1348 Meeting: Molecular Mechanisms of Membrane Organization | Info: <https://crc1348.ycode.site>

23.5.–24.5. Berlin

12th Brain Tumor Meeting | Info: www.brainumor-berlin.de

26.5.–30.5. Berlin

17th International Congress on Toxoplasmosis | Info: <https://toxocongress2024.org>

1.6.–4.6. Berlin

The European Human Genetics Conference 2024 | Info: www.eshg.org/conferences/future-eshg-meetings

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/find-a-conference

2.6.–5.6. Würzburg

7th Joint Microbiology & Infection Conference of the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM) and the Association of General and Applied Microbiology (VAAM) | Info: <https://dghm-vaam.de>

3.6.–7.6. Puchberg (AT)

29th European Meeting for PhD students in Evolutionary Biology | Info: <https://empseb29.pages.ist.ac.at>

4.6.–6.6. Rüdeshheim

Beilstein Bozen Symposium – AI in Chemistry and Biology: Evolution or Revolution? | Info: www.beilstein-institut.de/en/symposia/bozen

5.6.–7.6. Rostock/Warnemünde

7th International Symposium Interface Biology of Implants (IBI) | Info: <https://ibi-symposium.org>

Workshops

2024

10.3.–15.3. Ettal

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

15.4.–19.4. Dresden

International Workshop: Information Processing, Noise, and Adaptation in Living Systems | Info: www.pks.mpg.de/signal24

22.4.–26.4. Dresden

International Workshop: Interdisciplinary Challenges in Non-equilibrium Physics – From Soft to Active, Biological and Complex Matter | Info: www.pks.mpg.de/intcha24

13.5.–17.5. Dresden

International Workshop: Chemotaxis – From Basic Physics to Biology | Info: www.pks.mpg.de/chemt24

3.5.–6.5. Düsseldorf

EMBO Workshop: Intercepting Childhood Blood Cancer – From Single Cells To Malignant Clones | Info: <https://coming-soon.embo.org/w24-68>

24.5.–26.5. Berlin

Mechanisms of Ion Transport: Basic and Applied – DGfB Section III Cellular Biophysics Workshop | Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/cellular-biophysics-workshop-2024.html

12.6.–14.6. Fraueninsel / Chiemsee

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

17.6.–20.6. Caux (Schweiz)

EMBO Workshop: Dynamic Kinetochore | Info: <https://meetings.embo.org/event/24-kinetechore>

BioContact

Follow us on:



Knüpfen Sie Kontakte und planen Sie Ihre Karriere auf der

CONTACT2024

Am **17. April 2024** findet die Life Science Jobmesse CONTACT2024 am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ, INF 280, 69120 Heidelberg) statt. In entspannter Atmosphäre gibt es eine Vielzahl von Informationen zum Berufseinstieg aus erster Hand. Nutzen Sie die Gelegenheit mit namhaften Unternehmen der Life Science Branche und des Consultings, Wissenschaftsverlagen und innovativen Start Up Unternehmen in Kontakt zu treten – und das alles kostenfrei.

Durch attraktive Vorträge & Workshops erfahren Sie alles Nötige für Ihre zukünftige Karriere. Eine Anmeldung zu den Workshops und Bewerbungsmappen Checks ist empfehlenswert und voraussichtlich ab Mitte März 2024 über unsere Homepage (<https://www.biocontact.info/>) möglich.

Für mehr Informationen besuchen Sie gerne unsere Webseite und folgen Sie uns auf Facebook, Twitter und Instagram:

<https://www.biocontact.info/informationen-fuer-besucher>
Wir freuen uns, Sie auf der CONTACT2024 begrüßen zu dürfen!



Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

1.3.–31.5. Online
**Springer-Grundlagenkurs:
 Biochemie 2 für Laborfachkräfte
 (3 Monate/10-15h/Woche)** |
 Info: [www.springernature.com/de/
 springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

BIOTECHNOLOGIE

1.4.–30.6. Online
**Springer-Zertifikatskurs:
 Pharmazeutische Biotechnologie
 (3 Monate/10-15h/Woche)** |
 Info: [www.springernature.com/de/
 springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

9.4. München
**Klinkner-Seminar: Analytica Special
 – Basiswissen Ionenchromatogra-
 phie** | Info: www.klinkner.de/Schulung

10.4. München
**Klinkner-Seminar: Analytica Special
 – Aufbauwissen Ionenchromatogra-
 phie** | Info: www.klinkner.de/Schulung

10.4. München
**Klinkner-Seminar: Analytica
 Special – Gaschromatographie** |
 Info: www.klinkner.de/Schulung



Termine 2024

06.03.2024, 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)
 03.04. 2024, 20:30 Uhr: Hamburg
 (Uebel & Gefährlich)
 05.04. 2024, 19:00 Uhr: Göttingen
 (Sheddachhalle im Sartorius Quartier)
 16.04.2024., 20:30 Uhr: Köln
 (Gebäude 9)
 23.04.2024, 20:00 Uhr: Osnabrück
 (Lagerhalle e.V.)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

IMMUNOLOGIE

5.3.–6.3. Online
**Lab-Academy-Kurs:
 Allgemeine Immunologie** |
 Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

27.2.–1.3. Heidelberg
**EMBO Practical Course: Integrative
 Analysis of Multi-omics Data** |
 Info: www.embo.org/events

28.2.–1.3. Online
**EcSeq-Kurs: A Practical Introduction
 to NGS Data Analysis** |
 Info: www.ecseq.com

6.3. Online
**EMBL-EBI Webinar: Bioinformatic
 Approaches to Understand the
 Role of the Human Microbiome in
 Health and Disease** | Info:
www.ebi.ac.uk/training/events/

11.3.–14.3. Online
**EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis
 Workshop (Quality Control, Read
 Mapping, Visualization and
 Downstream Analyses)** |
 Info: www.ecseq.com

13.3. Online
**EMBL-EBI Webinar: Strain-resolved
 Approaches for Human Microbiome
 Studies** | Info: [www.ebi.ac.uk/
 training/events](http://www.ebi.ac.uk/training/events)

27.3. Online
**EMBL-EBI Webinar: The Pathogens
 Portal – A Gateway to Vast
 Biomolecular Data for Pathogen
 Research** | Info:
ebi.ac.uk/training/events

KARRIERE

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

28.2. Online
**DHV-Online-Seminar: Prüfungs-
 rechtliche Anforderungen bei
 digitalen Prüfungen – Der Chatbot
 ChatGPT, Digitalisierung und
 künstliche Intelligenz** |
 Info: www.dhvseminare.de

BERN (CH)

Montag, 4. März 2024, 16:30 Uhr
*NCCR RNA & Disease Seminar, Department für
 Chemie, Biochemie und Pharmazie, Freiestr. 3,
 Raum U 113*

**Roland Beckmann (München):
 Structural basis of cotranslational quality
 control**



Das Ribosom ist der zentrale Knotenpunkt der cotranslationalen Qualitätskontrolle von Proteinen, an dem der Abbau problematischer mRNAs, frisch synthetisierter Proteine und des Ribosoms selbst koordiniert wird. Stockt die Translation in einem Ribosom und kollidiert es dadurch mit einem nachfolgenden Ribosom, ist das ein Zeichen dafür, dass etwas mit der gerade translatierten mRNA faul ist. Mit der Einzelpartikel-Cryoelektronen-Mikroskopie können Forschende die molekularen Mechanismen beobachten, die während dieses Ribosomen-Stallings ablaufen. Was seine Gruppe mit der Cryo-EM über die Rolle von spezifischen Endonukleasen, Splitting-Faktoren und Ribosomen-assoziiierter Qualitätskontrolle beim Stalling herausgefunden hat, erklärt Roland Beckmann am 4. März in Bern.

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

KARRIERE

4.3. Online
**DHV-Online-Seminar: Berufungsver-
 handlungen an Medizinischen Fakul-
 täten** | Info: www.dhvseminare.de

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

12.3. Online
**DHV-Online-Seminar: Wissenschafts-
 zeitvertragsgesetz und TV-L** |
 Info: www.dhvseminare.de

5.4. Online
**DHV-Online-Seminar: Wissen-
 schaftlerinnen auf dem Weg zur
 Professur – Nur für Frauen!** |
 Info: www.dhvseminare.de

12.4. Online
**DHV-Online-Seminar:
 Bewerbung auf eine Professur** |
 Info: www.dhvseminare.de

LABOR-MANAGEMENT

27.2.–29.2. Online
**Klinkner-Seminar: Laborteams
 erfolgreich motivieren und führen** |
 Info: www.klinkner.de/Schulung

6.3.–7.3. Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Negotiation for Scientists** |
 Info: [https://lab-management.
 embo.org/dates](https://lab-management.embo.org/dates)

LABOR-MANAGEMENT

12.3.–14.3. Heidelberg
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Postdocs** | Info: [https://
 lab-management.embo.org/dates](https://lab-management.embo.org/dates)

14.3. Online
**Geniu Live-Webinar: Lean Lab –
 Erfolgreiche Optimierungen im
 Labor** | Info: www.geniu.com

19.3.–21.3. Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Postdocs** | Info: [https://
 lab-management.embo.org/dates](https://lab-management.embo.org/dates)

19.3.–22.3. Heidelberg
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership for
 Group Leaders** | Info: [https://
 lab-management.embo.org/dates](https://lab-management.embo.org/dates)

9.4. Online
**Klinkner-Seminar: Führung und
 Teamleitung** | Info: www.klinkner.de

9.4.–10.4. Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Scientific Integrity – How to
 Publish Reproducible Results** | Info:
<https://lab-management.embo.org>

9.4.–11.4. Heidelberg
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Postdocs** | Info: [https://
 lab-management.embo.org/dates](https://lab-management.embo.org/dates)

LABOR-MANAGEMENT

9.4.–11.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

MIKROBIOLOGIE

28.2. Online
EMBL-EBI Webinar: Exploring Metagenomes to Assess Microbiomes Across the Globe | Info: www.ebi.ac.uk/training/events

7.3.–8.3. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

12.3.–13.3. Altomünster
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

20.3. Online
EMBL-EBI Webinar: Microbial Biodiversity at Schools and its Link with Children's Health | Info: www.ebi.ac.uk/training/events

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

MIKROSKOPIE

14.3.–15.3. Altomünster
Lab-Academy-Grundkurs: Mikroskopieren mit Licht- und Fluoreszenzmikroskop – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

14.4.–22.4. Martinsried-Planegg
EMBO Practical Course: In situ Structural Biology by Cryo-FIB and Cryo-ET | Info: www.embo.org/events

15.4.–19.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Ultrastructure Expansion Microscopy | Info: www.embl.org/events

MOLEKULARBIOLOGIE

27.2.–29.2. Altomünster
Lab-Academy-Fortbildung: Basiswissen Molekularbiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

4.3.–8.3. Heidelberg
EMBL Course: Gene Expression at Spatial Resolution | Info: www.embl.org/events

11.3.–15.3. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Mathematics of Life – Modelling Molecular Mechanisms | Info: www.ebi.ac.uk/training/events

12.3.–14.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Basiswissen Molekularbiologie | Info: www.lab-academy.de

18.3.–23.3. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Livestock Genomics | Info: www.ebi.ac.uk/training/events

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

3.4.–5.4. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Exploring Human Genetic Variation | Info: www.ebi.ac.uk/training/events

8.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Klonierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

16.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

NEUROBIOLOGIE

11.3.–13.3. Ulm
Comparative Anatomy and Pathology of the Rodent and Human Brain – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2024

14.3.–15.3. Ulm
Pathoanatomy of the Human Central Nervous System – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2024

PCR

18.3.–19.3. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

21.3.–22.3. Altomünster
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

9.4. München
Klinkner-Seminar: Analytica Special – Best Practices for Quantitative Real-time PCR (qPCR) | Info: www.klinkner.de

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

ZELLEN UND GEWEBE

4.3. Online
Lab-Academy-Crash-Kurs: Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

5.3.–6.3. Altomünster
Lab-Academy-Kurs: Pflanzenzellkultur – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

18.3.–19.3. Altomünster
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

8.4.–12.4. Heidelberg
EMBL Course: scATAC-seq – Attacking Open Chromatin in Single Cells | Info: www.embl.org/events

9.4.–10.4. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

15.4.–19.4. Altomünster
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Molekulare Zellkultur – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

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

1.3.–31.5. Online
Springer-Grundlagenkurs: Organische Chemie und Labormethoden (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.3.–31.5. Online
Springer-Grundlagenkurs: Pflanzenphysiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.3.–31.5. Online
Springer-Grundlagenkurs: Tierphysiologie 1 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

1.3.–31.5. Online
Springer-Grundlagenkurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

18.3.–22.3. Heidelberg
EMBL Course: Protein Quality Control for Downstream Processes | Info: www.embl.org/events

9.4. Online
Akademie Gläsernes Labor: Bioinformatik im Labor 4.0 | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

11.4.–12.4. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

12.4. München
Klinkner-Seminar: Analytica Special – Exakt pipettieren und Pipetten richtig prüfen | Info: www.klinkner.de/Schulung

Stellenanzeigen

Chemielaborant*in für die Inprozesskontrolle

📍 Raum Darmstadt

in der pharmazeutischen Industrie

m/w/d



Das sind die Aufgaben

- Durchführung der Analytik nach gängigen Arzneibuchmethoden
- GMP-gerechte Dokumentation in Protokollen
- Methodenentwicklung und Methodvalidierung gemäß ICH-Richtlinien
- Selbstständige Geräteverantwortung
- Musterzug von Rohstoffen

Das bringst Du mit

- Zwei Jahre Berufserfahrung als Chemielaborant*in
- Praktische Erfahrung in der Arzneimittelanalytik
- Fundierte Kenntnisse in der instrumentellen und nasschemischen Analytik

Michael Gobs beantwortet gerne Eure Fragen zu dieser Position.



✉ Michael.Gobs@hox.de
☎ +49 698700664 28

Hox LIFE SCIENCE GmbH

www.hox.de

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): € 799,-/Monat *

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

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 549,-/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.

PREISE 2024 FÜR ANZEIGEN IM SERVICETEIL (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 2.990,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.290,-	€ 1.690,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.390,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 799,-	€ 899,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 549,-	€ 649,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 8,50	€ 10,00
185 mm breit	€ 17,00	€ 20,00

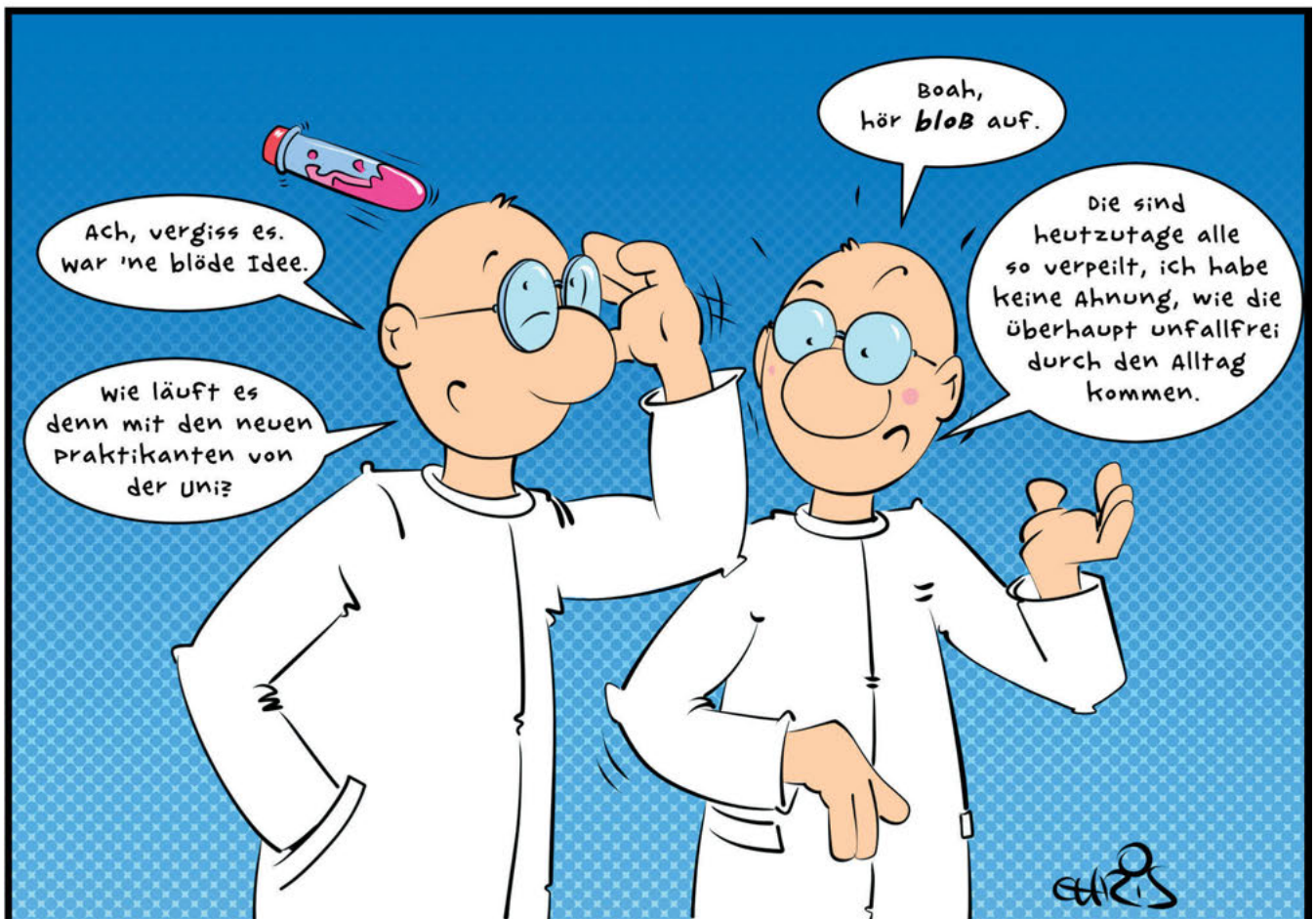
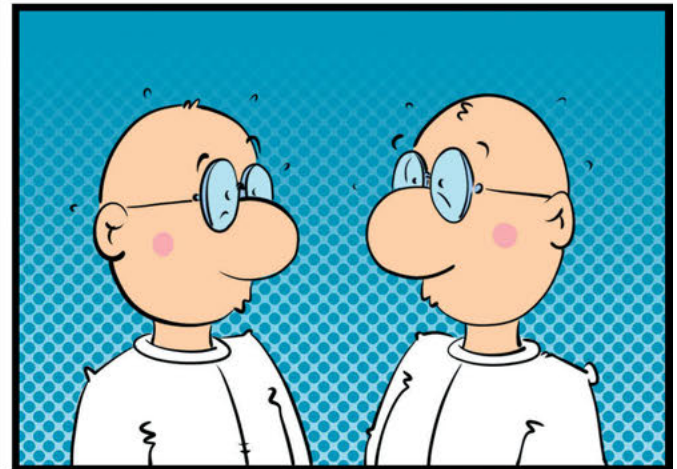
Alle Preise zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

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 3-2024 (erscheint am 21.03.2024)	08.03.2024
Ausgabe 4-2024 (erscheint am 24.04.2024)	10.04.2024

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



*Streamlined
for speed.*



NGS Library Prep – Jetzt noch schneller mit den NEBNext UltraExpress DNA, FS DNA und RNA Library Prep Kits

Geschwindigkeit ist oft der Schlüssel zum Erfolg! Mit den neuen optimierten NEBNext UltraExpress Kits für fragmentierte DNA, intakte DNA oder RNA bieten wir Ihnen einen schnelleren und vereinfachten Workflow, der Ihnen zuverlässig hochwertige Libraries aus unterschiedlichem Probenmaterial liefert. Ein einziges, leicht automatisierbares Protokoll für unterschiedlichste DNA/RNA-Inputmengen sowie große Zeit- und Nebenkostensparnis durch den neuen Single-Tube Workflow mit reduziertem Plastikverbrauch: so einfach und effizient kann NGS Library Prep sein!

Ihre Vorteile:

- **Praktisch:** 1 Protokoll für alle Inputmengen
- **Schnell:** Optimierte Workflows
- **Einfach:** Breite Inputrange
- **Nachhaltig:** Reduzierter Plastikverbrauch durch Single-Tube Workflow
- **Skalierbar:** Automationsfreundlich

**Fordern Sie noch heute Ihr kostenfreies
Testmuster an!**

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:
www.neb-online.de/UltraExpress

